

前炎症蛋白A重组抗原在高毒力幽门螺杆菌感染诊断中的应用

李 妮, 余菲菲, 林 旭

李妮, 西安医学院医学技术系 陕西省西安市 710021
 余菲菲, 林旭, 福建医科大学病原生物学系 福建省福州市 350004

李妮, 讲师, 硕士研究生, 主要从事微生物的感染与诊断研究。
 陕西省教育厅科研计划基金资助项目, No. 14JK1626
 作者贡献分布: 此课题由余菲菲与林旭设计; 研究过程由李妮操作完成; 研究所用试剂与分析工具由余菲菲提供; 数据分析由李妮完成; 本论文由李妮完成。

通讯作者: 余菲菲, 教授, 350004, 福建省福州市交通路88号, 福建医科大学病原生物学系. cylsff@tom.com

电话: 0591-22862539

收稿日期: 2015-03-19 修回日期: 2015-04-04

接受日期: 2015-04-10 在线出版日期: 2015-06-08

Application of recombinant *Helicobacter pylori* outer inflammatory protein A peptide for diagnosis of high virulent *Helicobacter pylori* infection

Ni Li, Fei-Fei She, Xu Lin

Ni Li, Department of Medical Technology, Xi'an Medical University, Xi'an 710021, Shaanxi Province, China
 Fei-Fei She, Xu Lin, Department of Pathogenic Biology, Fujian Medical University, Fuzhou 350004, Fujian Province, China

Supported by: Scientific Research Project of Education Department of Shaanxi Province, No. 14JK1626

Correspondence to: Fei-Fei She, Professor, Department of Pathogenic Biology, Fujian Medical University, 88 Jiaotong Road, Fuzhou 350004, Fujian Province, China. cylsff@tom.com

Received: 2015-03-19 Revised: 2015-04-04

Accepted: 2015-04-10 Published online: 2015-06-08

Abstract

AIM: To evaluate the feasibility of recombinant *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) outer inflammatory

protein A (OipA) peptide as a clinical diagnostic agent for high virulent *H. pylori* infection.

METHODS: Serum and gastric mucosa biopsy specimens were obtained from 285 patients who underwent gastroscopy. *H. pylori* strains were isolated from urease positive samples and some urease negative samples. Isolated strains were identified by microscopy, urease test and 16S rRNA PCR. OipA and cytotoxin-associated gene A (*cagA*) of the isolates were obtained by PCR and the *oipA* signal region was analyzed after sequencing. OipA antibody in serum specimen was detected using purified recombinant OipA6 peptide, and CagA antibody was detected by indirect ELISA using a commercial kit. The results of *oipA* gene and OipA antibody as well as OipA antibody and CagA antibody were compared. The feasibility of OipA6 as a diagnostic agent for high virulent *H. pylori* infection was evaluated.

RESULTS: A total of 83 isolated *H. pylori* were obtained, of which 66 was positive for *oipA* signal region (signal region was on in 62, and undefined in 4), and 59 was positive for *cagA*. The sensitivity, specificity and consistency rate of recombination antigen OipA6 were 95.16%, 95.83% and 95.28%, respectively, which were all higher than those of CagA (77.97%, 87.50% and 80.72%).

CONCLUSION: Recombinant OipA peptide may be used as an antigen for detection of high virulent *H. pylori* infection.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

背景资料

目前幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 的血清学检查主要是针对是否感染细菌, 不能对感染菌株的毒性强弱作出区分。人群中 *H. pylori* 高度的感染率和相对较低的发病率提示, 寻找新的毒力标志, 针对高毒力菌株感染的检测, 将会对临床 *H. pylori* 的预防、诊断、治疗提供帮助。

同行评议者

李瑜元, 教授, 广州市第一人民医院内科

■ 研究前沿

功能性前炎症蛋白(outer inflammatory protein, OipA)是近年发现的*H. pylori*外膜蛋白,*H. pylori*在体内的定植密度增加、对胃黏膜上皮的黏附性增强、中性粒细胞浸润加剧、黏膜白介素(interleukin, IL)-8水平升高、临床症状加重、同严重消化系统疾病发生也息息相关,日益成为高毒力*H. pylori*关注的热点。

Key Words: High virulent *Helicobacter pylori*; Recombinant OipA peptide; CagA; Sensitivity; Specificity

Li N, She FF, Lin X. Application of recombinant *Helicobacter pylori* outer inflammatory protein A peptide for diagnosis of high virulent *Helicobacter pylori* infection. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(16): 2549-2554 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2549.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i16.2549>

摘要

目的: 评价前炎症蛋白(outer inflammatory protein A, OipA)重组抗原应用于临床诊断高毒力幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染的可行性。

方法: 收集临床行胃镜检查患者的血清和活检胃组织标本285份,对组织快速尿素酶实验阳性和部分阴性的活检标本进行*H. pylori*分离培养,分离菌经涂片染色、尿素酶实验和16S rRNA PCR鉴定后,PCR扩增其*oipA*和细胞毒素相关基因A(cytotoxin-associated gene A, *cagA*),测序分析*oipA*信号区的开关状态;以重组OipA6为抗原经间接ELISA法检测血清标本的OipA抗体,用CagA抗体检测试剂盒测定CagA抗体,比较*oipA*基因和OipA抗体检测结果,以及OipA抗体与CagA抗体的检测结果,评价OipA6应用于临床诊断高毒力*H. pylori*感染的可行性。

结果: 组织标本分离培养获得83株*H. pylori*,其中66株*oipA*基因信号区阳性,经测序分析62株*oipA*基因信号区呈开放状态,4株开关状态不能确定,59株*cagA*基因阳性;以OipA6重组抗原检测血清抗体的敏感性、特异性和一致率分别为95.16%、95.83%和95.28%,均高于CagA的77.97%、87.50%和80.72%。

结论: 应用OipA重组抗原检测高毒力*H. pylori*感染是可行的。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 幽门螺杆菌高毒株; OipA重组抗原; CagA; 敏感性; 特异性

核心提示: 本研究以重组功能性前炎症蛋白(outer inflammatory protein, OipA)6为抗原经间接ELISA法检测临床血清标本中的OipA抗体,用细胞毒素相关蛋白(cytotoxin-associated gene

A protein, CagA)抗体检测试剂盒测定CagA抗体,比较*oipA*基因和抗体检测结果,以及*cagA*基因与CagA抗体的检测结果,评价OipA6应用于临床诊断高毒力*H. pylori*感染的可行性。

李妮, 余菲菲, 林旭. 前炎症蛋白A重组抗原在高毒力幽门螺杆菌感染诊断中的应用. *世界华人消化杂志* 2015; 23(16): 2549-2554 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2549.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i16.2549>

0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染的血清学诊断主要是通过检测抗*H. pylori*抗体,但是*H. pylori*抗体仅仅是针对是否感染*H. pylori*的检测,并不能区分感染的菌株毒性强弱,由于*H. pylori*在人群中高度的感染率,因此只检测是否感染意义不是很大^[1,2]。而且因为*H. pylori*抗体检测的敏感性和特异性问题,并不能作为*H. pylori*感染诊断的“金标准”,也是*H. pylori*非侵入性检查的瓶颈^[3]。由功能性前炎症蛋白(outer inflammatory protein, *oipA*)基因编码的OipA蛋白,是近年发现的*H. pylori*外膜蛋白,*H. pylori*在体内的定植密度增加、中性粒细胞浸润加剧、黏膜白介素(interleukin, IL)-8水平升高、临床症状加重、严重的消化系统疾病都与OipA息息相关^[4-9]。而且OipA协同其他毒力因子,增强了*H. pylori*对胃黏膜上皮的黏附性^[10-15]。期望通过原核或者昆虫表达系统进行*oipA*全长基因的表达,以期获得完整的OipA蛋白的实验未取得成功^[16,17]。本研究拟以*oipA*基因片段表达产物OipA6重组肽段为标准,进行高毒力*H. pylori*感染的诊断,并且与细胞毒素相关蛋白(cytotoxin-associated gene A protein, CagA)检测结果相比较,旨在为诊断高毒力*H. pylori*感染奠定基础。

1 材料和方法

1.1 材料 *H. pylori*国际标准株NCTC11637来源于中国疾病预防控制中心传染病研究所;大肠杆菌BL-21为Invitrogen公司产品;OipA6重组肽段来自福建省感染与肿瘤重点实验室,为*oipA*基因片段的表达产物,经分离纯化分析,具有良好的免疫原性^[18]。

1.2 方法

1.2.1 引物设计: 根据Genbank的*H. pylori*

■ 相关报道

研究显示,高毒力*H. pylori*感染可能会导致胃癌等恶性肿瘤,因而早期诊断并及时根除高毒力*H. pylori*具有重要的意义。*OipA*阳性的*H. pylori*菌株毒性很高。

表 1 引物及其序列和用途

引物	序列	用途
pF-6	5'-CGGGATCCGCGCTTCGTTGGAGCGG-3'	扩增 <i>oipA</i> 基因片断
pR	5'-CGGAATTCATGTTTGTGTTTAAAGTTA-3'	
SF	5'-TCTTAAAACCAAGAAAAACC-3'	分析 <i>oipA</i> 基因信号区
SR	5'-ACAGAACCAACGCCACCAA-3'	
CF	5'-ATAATGCTAAATTAGACAACCTTGAGCGA-3'	检测 <i>cagA</i> 基因
CR	5'-TTAGAATAATCAACAAACATCACGCCAT-3'	
16F	5'-GTCATGACGGGTATCC-3'	鉴定 <i>H. pylori</i>
16R	5'-ACTTCACCCAGTCGCTG-3'	

oipA: 功能性前炎症蛋白基因; *cagA*: 细胞毒素相关基因A; *H. pylori*: 幽门螺杆菌。

cagA、*oipA*和16S rRNA序列, 在*oipA*开放读码框架内设计引物pF-6/pR和SF/SR, 分别用以扩增*oipA*基因片断以及分析*oipA*信号区序列; 设计*cagA*开放读码框架内引物CF/CR以及*H. pylori* 16S rRNA引物16F/16R, 分别用于检测*cagA*基因以及鉴定*H. pylori*(表1)。

1.2.2 临床标本收集、细菌分离培养及鉴定: 从福建医科大学附属第一医院胃镜室收集活检胃组织标本及相应血清标本285例(男157例、女128例, 平均年龄44.4岁)。血清置-80℃保存。活检胃组织, 部分作尿素酶实验(试剂盒购自福建省三明市三强公司产品), 部分置0.5 mL布氏培养液中用匀浆器磨碎后于布氏血平板上微需氧培养3-5 d, 培养物经快速尿素酶实验和革兰氏染色镜检, 初步判断为*H. pylori*者, 收集菌落于50 μL ddH₂O中, 100℃水浴10 min, 8000 r/min离心5 min, 取上清*H. pylori* DNA为模板, 用*H. pylori* 16S rRNA引物16F/16R进行PCR, 反应条件: 94℃ 5 min, (94℃ 30 s, 55℃ 30 s, 72℃ 1 min)×40, 72℃ 5 min, 产物用1.0%的琼脂糖凝胶电泳。

1.2.3 *oipA*基因信号区开关状态的检测: 以分离培养的*H. pylori* DNA为模板, 用*oipA*信号区引物SF/SR进行PCR, 反应条件: 94℃ 5 min, (94℃ 30 s, 55℃ 1 min, 72℃ 1 min)×30, 72℃ 5 min。PCR产物纯化后送测序并用Clustalx和Bioedit分析*oipA*基因的开关状态: 当*oipA*基因信号肽编码区5'末端的CT双核苷酸数目有6、9、(1+3)、(2+3)、(1+2)、(1+1+1)、(1+1+2)个时, 信号肽位于基因读码框架之内, 为“开放”(“on”)状态, 即功能性*oipA*基因(functional *oipA*); 当5'末端有5个或者7个CT双核苷酸时, 信号肽位于基因读码框架

之外, 为“关闭”(“off”)状态, 即非功能性*oipA*基因(nonfunctional *oipA*)^[4,18]。

1.2.4 间接ELISA法检测OipA抗体: 用OipA6重组肽段为包被抗原, 间接ELISA法检测血清标本中的OipA抗体, 同时以*H. pylori* NCTC11637水煮蛋白为阳性对照、大肠杆菌BL-21水煮蛋白为阴性对照, 包被液为空白对照, 依次加入1:100稀释的血清标本100 μL、1:4000稀释的HRP标记的抗人IgG(北京中杉金桥公司)100 μL、TMB显色液、终止液, 以空白对照孔调零测定450 nm波长A值。血清标本检测结果判断标准为, 阳性: 标本吸光度A值≥2.1倍阴性对照; 阴性: 标本吸光度A值<2.1倍阴性对照为阴性。

1.2.5 *cagA*基因以及CagA抗体的检测: 以分离培养的*H. pylori* DNA为模板, 用*cagA*引物CF/CR进行PCR, 反应条件: 94℃预变性5 min, 94℃变性30 s, 55℃退火30 s, 72℃延伸1.5 min, 循环30次, 72℃延伸5 min。用产细胞毒素*H. pylori* IgG抗体酶免疫检测试剂盒(上海晶莹生物技术有限公司)来检测血清标本中的CagA抗体, 同时设阳性对照2孔(阳性对照血清各100 μL)和阴性对照(阴性对照血清各100 μL)以及空白对照(样品稀释液100 μL), 依次加入样品稀释液100 μL、血清标本5 μL、酶标记抗体100 μL、显色液、终止液, 空白调零, 测定450 nm A值。

统计学处理 采用SPSS11.5软件进行统计分析, χ^2 检验比较样本率之间的差异, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 细菌分离培养及鉴定 285例胃黏膜组织标本中, 组织尿素酶实验阳性107例、阴性178例;

■创新盘点

本研究通过重组OipA6为抗原经间接ELISA法检测血清标本的OipA抗体, 比较*oipA*基因和OipA抗体检测结果, 评价OipA6应用于临床诊断高毒力*H. pylori*感染的可行性, 相关研究报道尚未见到。

应用要点

应用重组OipA6建立间接ELISA法检测相应抗体, 特异性和敏感性均较高, 对高毒力*H. pylori*感染的诊断具有重要意义。

表 2 66株*H. pylori*信号区AG(CT)重复序列分析结果

AG(CT)重复数目	AG(CT)重复区序列	基因状态	合计(菌株)
6	AACG(AA)AGAGAGAGAGAGTTAG	on	6
9	AACGAGAGAGAGAGAGAGAGAGTTAG	on	1
1+3	AACGAGAAAAAGAGAGCTAG	on	37
1+1+1	AACGAGAAAGACAGAAAGAG	on	8
2+3	AACGAGAGAAAGAGAGTTAG	on	4
1+1+2	AACGAGAAAGACAGAGTGAG	on	2
1+2	AACGAGAAAAACAGAGTTAG	on	4
2+2	AACGAGAGAAAGAGAAAGAG	? ¹	1
1/(1+1)	AACGAAAAAAGAAAGTTAG	? ¹	3

¹无法判断; *H. pylori*: 幽门螺杆菌。

对其中187例(尿素酶实验阳性107例、阴性80例)标本进行*H. pylori*分离培养, 对培养物进行尿素酶生化实验、革兰染色形态学镜检和16S rRNA PCR鉴定, 确定有83株*H. pylori*, 其中74株分离自组织尿素酶实验阳性者(74/107例), 9株分离自组织尿素酶实验阴性者(9/80例)。

2.2 *oipA* 基因开关状态及血清OipA抗体的检测 经PCR检测, 83株*H. pylori*中有66株菌*oipA*基因阳性, 产物经凝胶电泳, 证实与预期424 bp大小一致, *oipA* 基因检出率为79.5%(66/83)。PCR产物序列分析显示: 在66株*H. pylori*中4株*oipA* 基因信号区开关状态无法判断, 62株信号肽位于基因读码框架之内, 为功能性的*oipA*, 检出率74.7%, 开放性*oipA* 基因中信号区AG(CT)重复数目为(1+3)个的最为普遍(59.68%); AG(CT)重复数目为9个的最少(1.61%)(表2)。

检测62例功能性*oipA* 基因阳性患者的血清标本, 以及44例功能性*oipA* 阴性者血清标本(包括17例来源于*oipA* 基因阴性, 27例来源于无*H. pylori*感染者的血清)中的OipA抗体, 与*oipA* 基因检测结果比较, 以OipA6作为抗原检测OipA抗体的敏感性为95.16%(59/62), 特异性为95.45%(42/44), 一致率为95.28%, 如表3。另外, 4例不能确定*oipA* 功能状态的标本, 血清OipA抗体均为阴性。

2.3 *cagA* 基因以及CagA抗体的检测 83株*H. pylori* 其中59例*cagA* 基因阳性, 24例*cagA* 基因阴性, 阳性率为71.08%。检测59例*cagA* 基因PCR阳性的血清标本, 及24例*cagA* 基因PCR阴性的血清标本的CagA抗体, 阳性率为59.02%, 比较血清CagA抗体与*cagA* 基因检测结果, 如表4, 结果显示, CagA抗体检测的敏感性为

表 3 OipA抗体与*oipA*基因

OipA抗体	功能性 <i>oipA</i> 基因		合计
	阳性	阴性	
阳性	59	2	61
阴性	3	42	45
合计	62	44	106

OipA: 功能性前炎症蛋白。

表 4 CagA抗体与*cagA*基因

CagA抗体	<i>cagA</i> 基因		合计
	阳性	阴性	
阳性	46	3	49
阴性	13	21	34
合计	59	24	83

CagA: 细胞毒素相关基因A蛋白。

77.97%(46/59), 特异性为87.50%(21/24), 一致率为80.72%。

3 讨论

*H. pylori*与慢性胃炎、胃溃疡以及胃癌都有密切关系, 但是感染后的不同疾病结局, 除了与被感染者的体质、感染后的生存环境有关之外, 与菌株本身的多态性, 即基因组的多样性密切相关, 特别是毒力基因, 更多会引起严重的消化系统疾病^[7,19,20]。因此尽管人群中*H. pylori* 感染率很高, 但发生消化性疾病的仅有10%^[21]。对于高毒力菌株感染的诊断, 将有助于指导临床上决定对感染者是否要进行根除性的治疗。*H. pylori*感染检测的常规方法, 如尿素酶

实验、细菌培养、组织学检查、尿素呼气试验、粪便抗原^[22]等, 只能判断患者是否有*H. pylori*感染, 无法判断感染菌毒力的高低。而对于是否感染高毒力*H. pylori*, 目前主要通过抗*H. pylori* CagA抗体的检测。然而, 更多研究结果显示, CagA检测的敏感性和特异性都值得商榷, 为临床上快速诊断高毒株*H. pylori*感染设置了巨大的障碍^[23,24]。本研究组对CagA抗体的检测显示, 敏感性和特异性均<72%。本研究中, 83株临床分离的*H. pylori*, *cagA*基因阳性59例(71.02%), 而CagA抗体阳性的只有49例(59.02%), 与基因检测结果相比抗体检测的敏感性、特异性和一致率分别为77.97%、87.50%和80.72%, 再次证明, 以CagA为标准来判断高毒性*H. pylori*的感染, 已经不是一个科学的标准了, 因此, 寻求一种既可以检测高毒株*H. pylori*、同时敏感性和特异性都很高的检测方法, 是有效诊断高毒力*H. pylori*感染的出路。

OipA在严重消化系统疾病感染中检出率很高, 而且感染者的中性粒细胞浸润程度严重、黏膜IL-8水平较高、细菌定植的密度较大^[4-6]。oipA协同*H. pylori*的毒力因子vacA、babA2等, 增强了*H. pylori*对胃黏膜上皮的黏附性^[12,25,26]。很多资料表明, 与*cagA*相比, 功能型oipA与严重消化系统疾病的关系更为密切^[27]。因此, 用oipA代替*cagA*作标志, 对严重的消化系统疾病的筛选具有重要的意义。

oipA基因有两种状态: 功能性和非功能性^[4,7]。这两种功能状态受oipA基因5'末端CT双核苷酸数目的调节。本研究中, 有62株oipA基因信号区处于开放状态, 是功能性的, 其中CT重复数目为(1+3)个的最为普遍(37/62 = 59.68%); CT重复数目为9个的最少(1/62 = 1.61%); 没有菌株信号区关闭, 即未检测到非功能性的oipA; 有4株oipA基因无法判断功能状态。功能性oipA基因表达OipA蛋白, 可检测到相应抗体; 非功能性oipA基因不表达OipA蛋白, 检测不到相应抗体^[4,20]。本研究中, 有62例*H. pylori*具有功能性oipA, 可表达OipA蛋白, 产生相应的抗体; 44例非功能性oipA, 不表达OipA蛋白, 不产生相应的抗体。抗体检测结果显示, 其敏感性、特异性和一致率高于90%(敏感性95.16%、特异性95.45%、一致率95.28%), 均高于CagA抗体(敏感性、特异性和一致率分别

为77.97%、87.50%和80.72%)。3例具有功能性oipA基因的血清标本未检出OipA抗体, 可能与患者处于感染早期阶段、或是抗体滴度低有关^[28]。2例非功能性oipA基因的血清OipA抗体阳性, 资料回顾此2例胃组织活检标本均未分离培养到细菌, 可能是标本取材不当, 未分离出*H. pylori*; 或因既往感染的细菌已从体内清除, 抗体仍然存在。

4 参考文献

- Ding H, Han Y, Huang A, Meng Y, Hu H, Li X. [Preparation, identification and application of monoclonal antibody against urease subunit B of *Helicobacter pylori*]. *Xibao Yu Fenzi Mianyixue Zazhi* 2014; 30: 1278-1281 [PMID: 25481185 DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.03.096]
- Liu C, Wang YM, Li ZX, Zhang L, Ma JL, Zhou T, You WC, Pan KF. [Serological assessment of *Helicobacter pylori*-specific antibodies and their association with gastric lesions in a high-risk population]. *Zhonghua Zhongliu Zazhi* 2013; 35: 547-551 [PMID: 24257311]
- Nguyen LT, Uchida T, Tsukamoto Y, Trinh TD, Ta L, Mai HB, Le HS, Ho DQ, Hoang HH, Matsuhisa T, Okimoto T, Kodama M, Murakami K, Fujioka T, Yamaoka Y, Moriyama M. Clinical relevance of cagPAI intactness in *Helicobacter pylori* isolates from Vietnam. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010; 29: 651-660 [PMID: 20372956 DOI: 10.1007/s10096-010-0909-z]
- Yamaoka Y, Kwon DH, Graham DY. A M(r) 34,000 proinflammatory outer membrane protein (oipA) of *Helicobacter pylori*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 7533-7538 [PMID: 10852959 DOI: 10.1073/pnas.130079797]
- Chen J, Li N, She F. *Helicobacter pylori* outer inflammatory protein DNA vaccine-loaded bacterial ghost enhances immune protective efficacy in C57BL/6 mice. *Vaccine* 2014; 32: 6054-6060 [PMID: 25236588 DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.09.014]
- Yamaoka Y, Graham DY. *Helicobacter pylori* virulence and cancer pathogenesis. *Future Oncol* 2014; 10: 1487-1500 [PMID: 25052757 DOI: 10.2217/fon.14.29]
- Zhang J, Qian J, Zhang X, Zou Q. Outer membrane inflammatory protein A, a new virulence factor involved in the pathogenesis of *Helicobacter pylori*. *Mol Biol Rep* 2014; 41: 7807-7814 [PMID: 25096514 DOI: 10.1007/s11033-014-3673-9]
- Teymournejad O, Mobarez AM, Hassan ZM, Moazzeni SM, Ahmadabad HN. In vitro suppression of dendritic cells by *Helicobacter pylori* OipA. *Helicobacter* 2014; 19: 136-143 [PMID: 24495278 DOI: 10.1111/hel.12107]
- Sugimoto M, Ohno T, Graham DY, Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* outer membrane proteins on gastric mucosal interleukin 6 and 11 expression in Mongolian gerbils. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 1677-1684 [PMID: 21679252 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06817.x]
- Yamaoka Y. Mechanisms of disease: *Helicobacter*

■名词解释

毒力因子(virulence factor): 指病原菌产生的涉及与宿主相互作用, 在感染过程中直接导致宿主病理损伤的因子, 也包括涉及毒力因子的表达及其功能发挥的相关因子, 相关因子的功能有调控毒力基因的表达; 通过翻译修饰、合成或分泌过程参与毒力因子的活化或者与其活性相关。

■ 同行评价

本文研究设计合理, 方法科学, 具有一定的创新性和学术价值, 对高毒力 *H. pylori* 感染的诊断具有重要意义。

- pylori virulence factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 629-641 [PMID: 20938460 DOI: 10.1038/nrgastro.2010.154]
- 11 Shiota S, Suzuki R, Yamaoka Y. The significance of virulence factors in *Helicobacter pylori*. *J Dig Dis* 2013; 14: 341-349 [PMID: 23452293 DOI: 10.1111/1751-2980.12054]
- 12 Markovska R, Boyanova L, Yordanov D, Gergova G, Mitov I. *Helicobacter pylori* oipA genetic diversity and its associations with both disease and cagA, vacA s, m, and i alleles among Bulgarian patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011; 71: 335-340 [PMID: 21937185 DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2011.08.008]
- 13 Yamaoka Y. [Virulence factors of *Helicobacter pylori*: up-to-date]. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 2010; 107: 1262-1272 [PMID: 20693750]
- 14 Chen J, Lin L, Li N, She F. Enhancement of *Helicobacter pylori* outer inflammatory protein DNA vaccine efficacy by co-delivery of interleukin-2 and B subunit heat-labile toxin gene encoded plasmids. *Microbiol Immunol* 2012; 56: 85-92 [PMID: 22150716 DOI: 10.1111/j.1348-0421.2011.00409.x]
- 15 Delahay RM, Rugge M. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2012; 17 Suppl 1: 9-15 [PMID: 22958149 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2012.00976.x]
- 16 Kudo T, Nurgalieva ZZ, Conner ME, Crawford S, Odenbreit S, Haas R, Graham DY, Yamaoka Y. Correlation between *Helicobacter pylori* OipA protein expression and oipA gene switch status. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 2279-2281 [PMID: 15131212]
- 17 Teymournejad O, Mobarez AM, Hassan ZM, Noori S, Moazzeni SM, Khoramabadi N. Cloning, expression, purification and toxicity evaluation of *Helicobacter pylori* outer inflammatory protein A. *Indian J Microbiol* 2013; 53: 391-394 [PMID: 24426141 DOI: 10.1007/s12088-013-0383-2]
- 18 余菲菲, 李妮, 林旭. 幽门螺杆菌 oipA 基因片段的克隆表达及抗原性分析. *中国免疫学杂志* 2009; 25: 351-355
- 19 Kim JY, Kim N, Nam RH, Suh JH, Chang H, Lee JW, Kim YS, Kim JM, Choi JW, Park JG, Lee YS, Lee DH, Jung HC. Association of polymorphisms in virulence factor of *Helicobacter pylori* and gastroduodenal diseases in South Korea. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 984-991 [PMID: 24372834 DOI: 10.1111/jgh.12509]
- 20 Liu J, He C, Chen M, Wang Z, Xing C, Yuan Y. Association of presence/absence and on/off patterns of *Helicobacter pylori* oipA gene with peptic ulcer disease and gastric cancer risks: a meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 555 [PMID: 24256489 DOI: 10.1186/1471-2334-13-555]
- 21 Armitano RI, Matteo MJ, Goldman C, Wonaga A, Viola LA, De Palma GZ, Catalano M. *Helicobacter pylori* heterogeneity in patients with gastritis and peptic ulcer disease. *Infect Genet Evol* 2013; 16: 377-385 [PMID: 23523597 DOI: 10.1016/j.meegid.2013.02.024]
- 22 Segamwenge IL, Kagimu M, Ocamo P, Opio K. The utility of the *Helicobacter pylori* stool antigen test in managing dyspepsia: an experience from a low resource setting. *Afr Health Sci* 2014; 14: 829-834 [PMID: 25834490]
- 23 Testerman TL, Morris J. Beyond the stomach: an updated view of *Helicobacter pylori* pathogenesis, diagnosis, and treatment. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 12781-12808 [PMID: 25278678 DOI: 10.3748/wjg.v20.i36.12781]
- 24 Tegtmeier N, Wessler S, Backert S. Role of the cag-pathogenicity island encoded type IV secretion system in *Helicobacter pylori* pathogenesis. *FEBS J* 2011; 278: 1190-1202 [PMID: 21352489 DOI: 10.1111/j.1742-4658.2011.08035.x]
- 25 Li X, Liu S, Luo J, Liu A, Tang S, Liu S, Yu M, Zhang Y. *Helicobacter pylori* induces IL-1 β and IL-18 production in human monocytic cell line through activation of NLRP3 inflammasome via ROS signaling pathway. *Pathog Dis* 2015; 73: pii: ftu024 [PMID: 25834143]
- 26 Palframan SL, Kwok T, Gabriel K. Vacuolating cytotoxin A (VacA), a key toxin for *Helicobacter pylori* pathogenesis. *Front Cell Infect Microbiol* 2012; 2: 92 [PMID: 22919683 DOI: 10.3389/fcimb.2012.00092]
- 27 Posselt G, Backert S, Wessler S. The functional interplay of *Helicobacter pylori* factors with gastric epithelial cells induces a multi-step process in pathogenesis. *Cell Commun Signal* 2013; 11: 77 [PMID: 24099599 DOI: 10.1186/1478-811X-11-77]
- 28 Yamaoka Y. Pathogenesis of *Helicobacter pylori*-related gastroduodenal diseases from molecular epidemiological studies. *Gastroenterol Res Pract* 2012; 2012: 371503 [PMID: 22829807 DOI: 10.1155/2012/371503]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利

