

肝螺旋杆菌与肠病进展

池肇春

■背景资料

在幽门螺旋杆菌 (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 研究基础上发现肝螺旋杆菌 (*Helicobacter hepaticus*, *H. hepaticus*), 并从细菌学、基因组学、发病机制及致病性等多方面进行了研究, 但不系统和全面, 有待今后加强和积极开发。

池肇春, 青岛市市立医院消化内科 山东省青岛市 266011

池肇春, 教授, 主任医师, 主要从事肝病与胃肠病的临床研究。

作者贡献分布: 本文由池肇春独立完成。

通讯作者: 池肇春, 教授, 主任医师, 266011, 青岛市市北区同乐三路三号3-1-201, 青岛市市立医院消化内科。
 c.z.chow@163.com
 电话: 0532-88786091

收稿日期: 2016-04-26
 修回日期: 2016-06-05
 接受日期: 2016-06-21
 在线出版日期: 2016-07-08

Helicobacter hepaticus and bowel disease progression

Zhao-Chun Chi

Zhao-Chun Chi, Department of Gastroenterology, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266011, Shandong Province, China

Correspondence to: Zhao-Chun Chi, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Qingdao Municipal Hospital, 3-1-201 Tongle Three Road, Shibei District, Qingdao 266011, Shandong Province, China. c.z.chow@163.com

Received: 2016-04-26
 Revised: 2016-06-05
 Accepted: 2016-06-21
 Published online: 2016-07-08

Abstract

There are six main kinds of *Helicobacter* (*H.*) associated with human infection, namely, *H. pylori*, *H. bizzozeronii*, *H. cinaedi*, *H. canis*, *H. canadensis*, and *H. feils*. In recent years, there have been a number of research and clinical reports of *H. hepaticus* and *H. Bilis*.

In this paper, we review the bacteriology of *Helicobacter hepaticus* and its association with the pathogenesis of enteropathy.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter hepaticus*; Bacteriology; Enteritis; Pathogenesis; Inflammatory bowel disease

Chi ZC. *Helicobacter hepaticus* and bowel disease progression. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(19): 3018-3025 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i19/3018.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i19.3018>

摘要

与人类感染有关的螺旋杆菌主要有6种, 即幽门螺旋杆菌 (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)、毕氏螺旋杆菌 (*H. bizzozeronii*)、同性恋螺旋杆菌 (*H. cinaedi*)、犬螺旋杆菌 (*H. canis*)、加拿大螺旋杆菌 (*H. Canadensis*)、猫胃螺旋杆菌 (*H. felis*)。新近几年又不断有肝螺旋杆菌、胆汁螺旋杆菌的研究与临床报道, 本文就肝螺旋杆菌细菌学、与肠病相关的发病机制和研究现状作一述评。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝螺旋杆菌; 细菌学; 肠炎; 发病机制; 炎症性肠病

核心提示: 肝螺旋杆菌 (*Helicobacter hepaticus*, *H. hepaticus*) 是继幽门螺旋杆菌 (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 之后又一个新发现的螺

■同行评议者

庄林, 主任医师, 昆明市第三人民医院肝病科; 柏愚, 副教授, 副主任医师, 硕士生导师, 第二军医大学长海医院消化内科

菌类型, 他的基因结构、发病机制和治疗与 *H. pylori* 有许多相似之处, *H. hepaticus* 定植在肠道或肝胆管系统, 至今尚未发现在胃定植. *H. hepaticus* 与肠炎、炎症性肠病、肠肿瘤、肝炎、肝细胞癌、胆囊炎、胆结石、胆系肿瘤、胰腺炎、胰腺癌等相关, 但缺乏系统研究, 流行病学尚为空白, 应列为今后研究与工作的重点.

池肇春. 肝螺杆菌与肠病进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(19): 3018-3025 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i19/3018.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i19.3018>

0 引言

自1983年Marshall和Warven首次从胃黏膜分离出幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)以来, 至今先后发现了30余种可使人和动物致病的螺杆菌. 常见的主要有 *H. pylori*、毕氏螺杆菌(*H. bizzozeronii*)、犬螺杆菌(*H. canis*)、加拿大螺杆菌(*H. canadensis*)、同性恋螺杆菌(*H. cinaedi*)、芬纳尔螺杆菌(*H. fenelliae*)、幼禽螺杆菌(*H. pullorum*)、温哈门螺杆菌(*H. winghamensis*)、猫胃螺杆菌(*H. felis*)等. 其中与人类感染有关的主要有6种, 即 *H. pylori*、*H. heilmanni*、*H. cinaedi*、*H. bizzozeronii*、*H. canis*、*H. Canadensis*、*H. felis*. 其余类型螺杆菌的主要宿主有雪貂、狗、猪、猫、大鼠、小鼠、燕鸥等动物. 肝螺杆菌(*Helicobacter hepaticus*, *H. hepaticus*)是一种新型螺杆菌, 是可引起肝脏疾病的5种螺杆菌之一. 他对某些动物肝脏, 如小鼠肝脏可引起慢性肝炎, 并能导致肝癌、乳腺癌、盲肠炎、结肠炎、炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)等多种疾病发生^[1-10]. 本文就 *H. hepaticus* 细菌学、*H. hepaticus* 与肠病相关的发病机制、研究现状作一综述.

1 *H. hepaticus* 细菌学

Fox与Wang首次从肝炎及肝肿瘤的A/J Cr小鼠的肝组织和肠黏膜中将螺杆菌培养成功^[11]. 此种 *H. hepaticus* 是否与小鼠中分离的H.系同一种属, 尚无定论.

H. hepaticus 定植于下消化道包括盲肠、结肠以及肝胆管系统. 该病菌的自然宿主为鼠类. 为革兰染色阴性杆菌, 镜下观察见细菌弯

曲呈螺旋状, 可有1-3个螺旋不等, 大小不一, 长1.55 μm , 宽0.2-0.3 μm , 电镜下可见其表面光滑, 典型的特征是菌体两端各有一根带鞘的鞭毛, 使细菌具有运动功能. *H. hepaticus* 与 *H. pylori* 相似也能产生尿素酶、过氧化物酶、氢化酶, 可将氮化物还原成硝酸盐能产生硫化氢(H_2S)、水解吡啶乙酸. *H. hepaticus* 培养要求高营养, 因此, 多定植于含7%羊血、万古霉素10 g/L、两性霉素B 2 g/L、多黏菌素B 2.5 g/L的哥伦比亚培养基中, 在微需氧(即850 mL/L N_2 、100 mL/L CO_2 、50 mL/L O_2)、高湿度、37 $^\circ\text{C}$ 条件下培养3-7 d, 细菌菌落1-2 mm, 呈针尖样透明, 无明显溶血^[12].

鼠的模型于1992年发现 *H. hepaticus* 引起A/JCr小鼠发生肝癌, 在易感小鼠 *H. hepaticus* 感染尚可引起慢性胃肠炎, 进而导致肿瘤发生. *H. hepaticus* 株ATCC51449的全基因组测序已经完成. *H. pylori* 与 *H. hepaticus* 在基因上有所异同. 分析发现 *H. pylori* 与 *H. hepaticus* 密切相关, *H. hepaticus* 有和 *H. pylori* 一样的尿素酶、鞭毛蛋白和黏附素同源基因, 而编码趋化蛋白及细胞致死肿胀毒素的特性则与空肠弯曲菌类似, 此外, *H. hepaticus* 含有一个与霍乱弧菌相似的致病岛HHGI1(*H. hepaticus* genomic island), 包含3种蛋白, 与IV型分泌系统的结构组分有同源性. 这个岛还包含与霍乱弧菌 hcp 同源的基因, 可以编码与霍乱弧菌溶血素共同调控的分泌性蛋白, 还包含一个基因簇(HH244-HH251)与霍乱弧菌和鼠疫杆菌的有明显同源性. *H. hepaticus* 缺乏 *H. pylori* 的主要毒力因子 *VacA* (空泡毒素基因) 和 *CagA* (细胞毒相关基因), 而且缺乏 *SabA*、*BabA*、*AlpA* 3个重要的黏连蛋白, 与 *H. pylori* 相比 *H. hepaticus* 基因组含有一些空肠弯曲菌的毒力因子, 如细胞致死肿胀毒素(cytolethal distending toxin, CDT) 和 *Pebl* 黏连因子, 其他基因包括16S rRNA、18 kDa免疫源性蛋白和尿素酶结构亚单位. *H. hepaticus* 脂多糖和鞭毛蛋白刺激免疫系统作用很弱, 炎症前反应主要是被他的脂蛋白, 特别是被肽聚糖(peptidoglycan)引起^[13].

在 *H. hepaticus* 也看到有关多药细菌 AcrAB-TolC 外排泵 TolC、HefA. AcrA 是 AcrAB-TolC 外排系统的膜融合蛋白, 其主要功能是连接 AcrB 和 TolC 形成三连体复合物, TolC 是 ArcAB-TolC 外排系统的外膜通道蛋白, 在外

■ 研究前沿

面对当前在 *H. hepaticus* 方面的基础研究和临床现状, 应该拓宽对 *H. hepaticus* 的认识, 开展 *H. hepaticus* 的流行病学调查, 把 *H. hepaticus* 对人的致病性和危害性作为重点研究课题, 为 *H. hepaticus* 引起的相关疾病的防治提供依据.

■ 相关报道

直至目前为止主要是*H. hepaticus*基础研究的报道占多数,应当在熟悉基础医学基础上,加强*H. hepaticus*的临床研究,并期待有所创新和突破。

排过程中AcrB捕获细菌内有害物质,当底物与其结合时,TolC才与AcrAB结合,并打开其内在通道,将有害物质泵出细菌外。有研究者在*H. pylori*标准菌株中发现存在3种编码AcrAB-TolC外排泵的同源基因,命名为*hefABC*、*hefDEF*和*hefGHI*,其中*hefA*、*hefD*、*hefC*编码外膜通道蛋白TolC;*hefB*、*hefE*、*hefH*编码膜融合蛋白AcrA;*hefC*、*hefF*、*hefI*编码内膜主动转运蛋白AcrB。使用外排泵抑制剂可逆转细菌耐药^[13-15]。

2 *H. hepaticus*与肠病

2.1 *H. hepaticus*致病性与发病机制 *H. hepaticus*与肠病的相关性的研究大多是在动物模型中进行,临床研究报道较少。现已证实*H. hepaticus*可引起胃炎、小肠炎、盲肠炎、结肠炎、IBD和胃肠道肿瘤。有关*H. hepaticus*的致病机制报告最多的是与宿主因素、氧化损害、癌基因激活、Cyclin表达异常等机制有关。机体感染*H. hepaticus*后是否致病主要取决于宿主的免疫状态,即宿主免疫应答是主要的发病机制^[16]。*H. hepaticus*感染产生一系列的免疫应答和细胞因子改变,引起复杂的病理生理变化^[17-20]。*H. hepaticus*感染肠道,随着病变加重,8-羟基脱氧鸟苷(8-OXO-dG)明显增加,这是氧化损伤的一个敏感标志物。用免疫组织化学和蛋白印迹方法检测*H. hepaticus*感染A/J Cr小鼠肠在不同阶段的病变变化,发现表皮细胞生长因子(epidermal growth factor, EGF)、转化生长因子- α (transforming growth factor- α , TGF- α)在早期(6 mo)即增高。分别为对照组的8倍和9倍,在肿瘤组织中EGF明显增加,而Cyclin D1和CDK4在所有感染肠组织中明显增加,18 mo时两者的表达分别为8倍和50倍,在肠道肿瘤中最高。以上变化提示生长因子、细胞周期蛋白、转录因子的共同作用在*H. hepaticus*相关肠道肿瘤的发病机制中具有重要作用^[21,22]。

*H. hepaticus*感染致肠黏膜内Th1占优势的宿主免疫应答,Th1细胞分泌白介素(interleukin, IL)-2、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)和干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)等细胞因子造成肠上皮细胞的损伤。Th1应答释放的细胞因子可引起Fas抗原的表达,诱导上皮细胞的凋亡。调节T细胞(Treg)和树突状细胞在免疫应

答中发挥重要的调节作用。*H. hepaticus*与II类MHC分子结合,刺激肠上皮细胞凋亡^[16]。

Th17细胞是近几年发现的一类CD4⁺ T细胞亚群,其主要功能是分泌IL-17等促炎细胞因子,诱导中性粒细胞向炎症局部迁移,在IBD免疫调节中诱发炎症反应、增强细胞渗透性、促进其他前炎性细胞因子及趋化因子的产生。近来研究发现,维甲酸相关孤儿核受体中家族的ROR γ t和ROR α 是调节Th17细胞分化的重要转录因子,并可调节IL-17的产量^[17-20]。

资料指出,*H. hepaticus*产生的细胞致死肿胀毒素(cytolethal distending toxin, CDT)亚单位包括CdtA、CdtB和CdtC。通过激活其亚基累及慢性炎症反应。CdtB直接进入肠细胞,引起核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)核易位和显示炎症前反应,主要表达Th17和编码抗菌基因产生,最终可导致癌发生。组氨酸残基在CdtB265催化部位在调节基因表达上发挥作用。CdtB也引起炎症相关基因表达,与抗菌活性相关^[23-25]。

NikR是一个带螺旋DNA结合蛋白,通过Nik ABDE(膜内镍转输系统)和HH0418(膜外镍转输系统)蛋白,调节尿素酶活性和氢化酶活性。NikR突变尿素酶活性增高5-6倍,氢化酶活性增加2倍^[26]。T-bet是属于T-box家族的新型转录因子,选择性表达Th1细胞,作为Th1特异的转录因子,能诱导IFN- γ 的产生,在Th1细胞的分化中起着决定性的作用。T-bet是IFN- γ 基因强有力的转录激活剂,又能诱导并保持IL-12R β 2的表达,且能将分化中的效应性Th2和完全的Th2逆转为Th1,伴随产生大量的IFN- γ ,并抑制IL-4、IL-5、IL-13等Th2型细胞因子的产生。T-bet在T细胞活化过程中能被IFN- γ 诱导而上调,通过STAT1依赖途径,TGF- β 通过抑制T-bet而抑制Th1分化。有关T-bet与Th1/Th2相关疾病的研究日益受到关注。新近研究发现,T-bet蛋白在维持免疫系统与肠内细菌平衡上起到重要作用,T-bet蛋白丢失会导致IBD发生或使结肠炎恶化^[27]。

CD11c(+)单核细胞/巨噬细胞通过IL-23的产生促进慢性*H. hepaticus*肠炎发生^[27]。CD11c/CD18属于 β 2整合素家族,主要分布于髓样细胞表面的一种跨膜蛋白。他既是纤维蛋白原、脂多糖和ic3b的受体,又可介导髓样细胞与其他细胞底物的黏附,CD11a与ICAM-1(CD54)、

应用要点
本文简单的介绍了*H. hepaticus*的细菌学,概括了当今在发病机制上的观点、认识和新启发,简单的介绍了临床研究现状和诊断,以此了解*H. hepaticus*方面的当前知识。

ICAM-2(CD102)、ICAM-3结合,介导细胞黏附。CD11a还参与机体的免疫炎症反应及细胞的分化增殖。CD11b/CD18主要分布于吞噬细胞和自然杀伤细胞上,其 α 亚基单位-CD11b的表达受多种趋化因子的调节,可与多种配体相互作用,在细胞间黏附和炎症反应中发挥生物学作用。IBD时,宿主细菌相互作用破坏伴有肠道免疫细胞的持续。功能研究提出,单核细胞和巨噬细胞产生IL-23,驱动慢性肠炎发生起到关键作用^[28]。一个值得注意的问题,研究发现,作为Th1特异的转录因子,能诱导IFN- γ 的产生,IFN- γ 引起MHC表达,可保护小鼠不发生结肠炎。如果小鼠缺乏MHC II分子的诱导表达则可引起结肠炎。小鼠的实验证实,持续感染*H. hepaticus*和使用IL-10受体阻滞剂(抗IL-10受体阻滞抗体,抗IL-10Mrna)引起MHC分子缺乏诱导。IFN- γ 在肠道可行使一个关键的抗炎免疫功能,其能保护对抗结肠炎^[29]。

有许多细胞因子参与IBD的发病机制,IL是最早发现和最广泛的细胞因子之一,其中与IL-23、IL-21、IL-33相互间关系较多。IL-23导致Th17细胞增殖和/或生存,还通过Th17依赖性途径引起肠道炎症。新近一个报告提出IL-21抵抗IBD,但IL-21产生过多可引起免疫炎症发生。Toll样受体(Toll-like receptors, TLR)D299G和T399I多态性伴有发生IBD的风险增加^[30-36]。在盲肠IL-17A对疾病有保护作用^[37]。

髓样细胞分化因子88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)是含TLR结构域的接头蛋白,是TLR信号通路的下游信号因子,在TLR信号通路中有关键性作用。经过一系列的激活反应最终引起I- κ B的激活导致NF- κ B的激活和转位、炎症细胞因子的合成与释放,从而诱发机体本身的炎症反应过程。在UC和CD患者肠上皮细胞中*TRL4*基因表达显著增强^[38-40]。

研究^[29]指出,*H. hepaticus*持续感染时,CD4⁺ T细胞产生IFN- γ ,引起肠上皮细胞组织相容抗原II(MHC II)表达上调,IFN- γ 在肠抗炎功能上行使一个关键作用,对结肠炎起到保护作用。这可解释在IBD患者用抗-干扰素治疗引起IBD缓解失败的原因。

在*H. hepaticus*感染核基因重组激活基因2(recombination activating gene, *Rag2*)缺乏的小鼠,NO和TNF- α 可触发结肠炎发生。

Rag2(-/-)鼠感染*H. hepaticus*引起巨噬细胞和中性粒细胞在结肠积聚和在感染部位诱发组织的诱导型一氧化氮合成酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)的表达上调和NO产生增加,致使炎症的严重性增加。iNOS抑制剂可防止NO产生,从而消除病理改变和抑制癌的发生。IL-10可下调iNOS和TNF- α 表达。抗炎的CD4⁺细胞也可下调iNOS和降低癌的形成^[41]。

*H. hepaticus*含有一个相当71 kb的HHG11基因岛。B6.129-1L-10 tm1Cgn小鼠有一个同基因突变体*HhPAID1*,接种13 wk后在*HhPAID1*感染的鼠其盲肠和结肠的炎症前细胞因子IFN- γ , TNF- α 和IL-17的水平比感染*H. hepaticus*的鼠高($P<0.05$)。结果证实了HHG11导致疾病的致病性^[42]。

2.2 *H. hepaticus*与坏死性小肠结肠炎 坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC)是早产婴儿的一个灾难性疾病,细菌定植异常在疾病的开始就发挥重要作用。*H. hepaticus*感染增加NEC发生率从39%增加至71%,TLR4受体水平显著增加,CXCL1、IL-1 β 、IL-12和IL-23炎症前细胞因子表达和自噬活性改变导致炎症发生^[43]。

因此,如能降低炎症前细菌量对降低NEC发生率可能有益。T6SS为细菌IV型分泌系统,是一个原始的收缩性分子机器,其负责将一系列毒性效应物分子转移到细菌和真核猎物细胞中去的一种细胞器。VgrG1-3为*H. hepaticus* IV型分泌系统的3种VgrG蛋白。固有或先天免疫细胞可诱导致正常T细胞成为致结肠炎(colitogenic)CD4(+)T细胞。*H. hepaticus*感染时T6SS成分表达导致炎症前反应增加,然并不发挥很大作用。在T细胞转化的C57BL/6小鼠致结肠炎潜力显著降低。结论认为IV型分泌成分VgrG增加细菌致结肠炎潜力,可能调节和特别是加剧慢性*H. hepaticus*感染的炎症前作用^[44]。

2.3 *H. hepaticus*与IBD IBD是一种慢性复发性肠的炎症性疾病,他的病原学仍不明了,但IBD是由免疫驱动和多种因子包括遗传、环境和细菌组成发挥作用所引起。重组酶激活基因-2-缺陷[*Rag2*(-/-)]小鼠感染*H. hepaticus*已经开发出作为动物模型来模拟人的自然发生的炎症反应和相关的慢性炎症反应的特征。IBD的*H. hepaticus*小鼠模型显示血清多肽和中间代谢有重要的改变,代谢组学分析显示*H. hepaticus*

■名词解释

VgrG1: 为 *H. hepaticus* IV型分泌系统的分泌成分, 有增加致结肠炎细菌作用;
T6SS: 细菌的IV型分泌系统, 是一个原始的收缩性分子机器, 负责将一系列毒性效应物分子转位到细菌和真核猎物细胞中去的一种细胞器。

感染戏剧性改变许多代谢途径, 包括色氨酸代谢、甘油磷脂代谢、同型半胱氨酸-蛋氨酸循环、柠檬酸循环、脂肪酸代谢和嘌呤代谢, 大多出现代谢下调。多肽组学包括纤维蛋白原、补体C4、巨球 $\alpha 2$ 具有多种生物功能与IBD进展潜在重要意义。敏感的质谱分析可提供一个从新的角度来探讨生化标记, 为IBD提供发病机制方面的见解^[45]。雌激素信号在细菌引起炎症性肠病上起到决定性作用^[46]。T细胞诱导和调控IBD的慢性炎症^[47]。

保持免疫的体内稳定对疾病的发生具有重要作用。在试管内虽然IL-10促进调节CD11c⁺树突状细胞和巨噬细胞的表型, 但在体内IL-10信号在CD11c⁺细胞对维持肠耐受仍是难以确定。用CD11c特异性缺失IL-10受体 α 的小鼠, 与结肠相比, 小肠显示自发性隐窝增生, 上皮内淋巴细胞和固有层T细胞数量增加, 伴有T细胞驱动IFN- γ 和IL-17A增加, 而新生的小鼠T细胞启动不受影响, 口服卵蛋白也耐受完整。在固有层T细胞功能增强, 局部分裂T细胞数增加, T细胞吸引趋化因子的表达和减少T细胞凋亡。肠缺乏IL-10Ra(IL-10受体亚单位)显示CD11c⁺的活性增加, 伴有IL-6和TNF- α 产生增加。随着*H. hepaticus*定植后, T细胞浸润而发生严重的大肠炎特征, 另外有IL-17A、IL-12p4水平增加。上述这些发现证明IL-10信号在CD11c⁺细胞控制小肠免疫体内稳定上起到关键作用, 并可保护对抗*H. hepaticus*引起结肠炎^[17]。

3 诊断

由于*H. hepaticus*只是参与了肠病的发生, 如引起炎症或肿瘤, 因此, 在临床上可根据临床症状、体征和特殊检查所见进行诊断。有关*H. hepaticus*的诊断目前已经开展有针对*H. hepaticus*特异性基因系列或蛋白的多种检测方法, 包括ELISA、PCR、Southern斑点杂交法、荧光定量PCR、脉冲式凝胶电泳(PFGE)、半巢式PCR结合限制性片断长度多态性(RFLP)等。Livingston等^[48]最早用*H. hepaticus*外膜蛋白制备抗原, ELISA法检测, 特异性超过90%。Shames等^[49]用培养法和PCR法检测小鼠粪便中的*H. hepaticus*也获得成功。Saunders等^[50]采用PFGE分析来自不同国家和地区*H. hepaticus*基因组差异, 结果表明, 不

同国家的*H. hepaticus* PFGE电泳模式明显不同, 而同一国家不同地区的*H. hepaticus* PFGE电泳模式也有不同, 提示*H. hepaticus*菌株之间存在变异。新近提出用回音壁模式微盘光学传感器检测*H. hepaticus*, 据报告是检测*H. hepaticus*敏感性高的标准技术^[51]。

4 今后研究方向

有关*H. hepaticus*的结构、生物学性状、致病性已基本确定, 当前的研究主要在小鼠模型中进行, 临床研究报道较少。今后应着重加强*H. hepaticus*与人致病性进行全面和系统的研究, 发病机制方面作深入的探索。在治疗方面是否*H. pylori*完全相同也需要临床大系列临床病例对照研究加以论证。

5 结论

自1992年*H. hepaticus*培养分离成功以来, 已整整经历了24年, 但至今对发病机制尚未进行全面总结, 有关人的临床研究也较薄弱, 至今*H. hepaticus*对人的致病性和发病机制尚不完全明了。随着基础医学的发展, 基因与分子学进展, 尤其是信号通路研究和认识的不断深入, 针对该信号通路的某些环节进行干预, 以减弱其介导的炎症反应将成为今后*H. hepaticus*基础和临床研究热点。鉴于在防治上研究也不多, 因此也应重点攻克, 为防治铺平道路, 给广大患者带来受益。

6 参考文献

- 1 Rao VP, Poutahidis T, Ge Z, Nambiar PR, Boussahmain C, Wang YY, Horwitz BH, Fox JG, Erdman SE. Innate immune inflammatory response against enteric bacteria *Helicobacter hepaticus* induces mammary adenocarcinoma in mice. *Cancer Res* 2006; 66: 7395-7400 [PMID: 16885333 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-0558]
- 2 Glage S, Dorsch M, Hedrich HJ, Bleich A. Rederivation of *Helicobacter hepaticus*-infected Mongolian gerbils by Caesarean section and cross-fostering to rats and mice. *Lab Anim* 2007; 41: 103-110 [PMID: 17234056 DOI: 10.1258/002367707779399437]
- 3 Yang J, Ji S, Zhang Y, Wang J. *Helicobacter hepaticus* infection in primary hepatocellular carcinoma tissue. *Singapore Med J* 2013; 54: 451-457 [PMID: 24005452 DOI: 10.11622/smedj.2013153]
- 4 Tomczak MF, Erdman SE, Davidson A, Wang YY, Nambiar PR, Rogers AB, Rickman B, Luchetti D, Fox JG, Horwitz BH. Inhibition of *Helicobacter hepaticus*-induced colitis by IL-10 requires the p50/p105 subunit of NF-kappa B. *J Immunol* 2006; 177: 7332-7339 [PMID: 17082652 DOI: 10.4049/

- jimmunol.177.10.7332]
- 5 Nagamine CM, Rogers AB, Fox JG, Schauer DB. Helicobacter hepaticus promotes azoxymethane-initiated colon tumorigenesis in BALB/c-IL10-deficient mice. *Int J Cancer* 2008; 122: 832-838 [PMID: 17957786 DOI: 10.1002/ijc.23175]
 - 6 Takayama S, Takahashi H, Matsuo Y, Okada Y, Takeyama H. Effect of Helicobacter bilis infection on human bile duct cancer cells. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 1905-1910 [PMID: 19731027 DOI: 10.1007/s10620-009-0946-6]
 - 7 Zhou D, Wang JD, Weng MZ, Zhang Y, Wang XF, Gong W, Quan ZW. Infections of Helicobacter spp. in the biliary system are associated with biliary tract cancer: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 447-454 [PMID: 23470268]
 - 8 Tee W, Street AC, Spelman D, Munckhof W, Mijch A. Helicobacter cinaedi bacteraemia: varied clinical manifestations in three homosexual males. *Scand J Infect Dis* 1996; 28: 199-203 [PMID: 8792493 DOI: 10.3109/00365549609049078]
 - 9 Rimbara E, Mori S, Matsui M, Suzuki S, Wachino J, Kawamura Y, Shen Z, Fox JG, Shibayama K. Molecular epidemiologic analysis and antimicrobial resistance of Helicobacter cinaedi isolated from seven hospitals in Japan. *J Clin Microbiol* 2012; 50: 2553-2560 [PMID: 22593597 DOI: 10.1128/JCM.06810-11]
 - 10 Schott T, Kondadi PK, Hänninen ML, Rossi M. Microevolution of a zoonotic Helicobacter population colonizing the stomach of a human host before and after failed treatment. *Genome Biol Evol* 2012; 4: 1310-1315 [PMID: 23196968 DOI: 10.1093/gbe/evs107]
 - 11 Fox JG, Wang TC. Dietary factors modulate Helicobacter-associated gastric cancer in rodent models. *Toxicol Pathol* 2014; 42: 162-181 [PMID: 24301796 DOI: 10.1177/0192623313512564]
 - 12 池肇春. 螺杆菌感染与慢性肝病研究现状与进展. *临床肝胆病杂志* 2014; 30: 944-947
 - 13 Falsafi T, Mahboubi M. Helicobacter hepaticus, a new pathogenic species of the Helicobacter genus: Similarities and differences with H. pylori. *Iran J Microbiol* 2013; 5: 185-194 [PMID: 24475322]
 - 14 Müller RT, Pos KM. The assembly and disassembly of the AcrAB-TolC three-component multidrug efflux pump. *Biol Chem* 2015; 396: 1083-1089 [PMID: 26061621 DOI: 10.1515/hsz-2015-0150]
 - 15 Parker A, Gottesman S. Small RNA Regulation of TolC, the Outer Membrane Component of Bacterial Multidrug Transporters. *J Bacteriol* 2016; 198: 1101-1113 [PMID: 26811318 DOI: 10.1128/JB.00971-15]
 - 16 池肇春, 元玉琴, 董全江, 史君利. 幽门螺杆菌感染及其相关疾病的诊断与治疗. 北京: 军事医学科学出版社, 2008: 37-44
 - 17 Kleinschek MA, Owyang AM, Joyce-Shaikh B, Langrish CL, Chen Y, Gorman DM, Blumenschein WM, McClanahan T, Brombacher F, Hurst SD, Kastelein RA, Cua DJ. IL-25 regulates Th17 function in autoimmune inflammation. *J Exp Med* 2007; 204: 161-170 [PMID: 17200411 DOI: 10.1084/jem.20061738]
 - 18 Mucida D, Park Y, Kim G, Turovskaya O, Scott I, Kronenberg M, Cheroutre H. Reciprocal TH17 and regulatory T cell differentiation mediated by retinoic acid. *Science* 2007; 317: 256-260 [PMID: 17569825 DOI: 10.1126/science.1145697]
 - 19 Brucklacher-Waldert V, Ferreira C, Innocent S, Kamdar S, Withers DR, Kullberg MC, Veldhoen M. Tbet or Continued ROR γ t Expression Is Not Required for Th17-Associated Immunopathology. *J Immunol* 2016; 196: 4893-4904 [PMID: 27183623]
 - 20 Girard-Madoux MJ, Ober-Blöbaum JL, Costes LM, Kel JM, Lindenberg-Kortleve DJ, Brouwers-Haspels I, Heikema AP, Samsom JN, Clausen BE. IL-10 control of CD11c⁺ myeloid cells is essential to maintain immune homeostasis in the small and large intestine. *Oncotarget* 2016 Mar 24. [Epub ahead of print] [PMID: 27027442]
 - 21 Morrison PJ, Bending D, Fouser LA, Wright JF, Stockinger B, Cooke A, Kullberg MC. Th17-cell plasticity in Helicobacter hepaticus-induced intestinal inflammation. *Mucosal Immunol* 2013; 6: 1143-1156 [PMID: 23462910]
 - 22 Yang I, Eibach D, Kops F, Brenneke B, Woltemate S, Schulze J, Bleich A, Gruber AD, Muthupalani S, Fox JG, Josenhans C, Suerbaum S. Intestinal microbiota composition of interleukin-10 deficient C57BL/6J mice and susceptibility to Helicobacter hepaticus-induced colitis. *PLoS One* 2013; 8: e70783 [PMID: 23951007 DOI: 10.1371/journal.pone.0070783]
 - 23 Péré-Védrenne C, Cardinaud B, Varon C, Mocan I, Buissonnière A, Izotte J, Mégraud F, Ménard A. The Cytolethal Distending Toxin Subunit CdtB of Helicobacter Induces a Th17-related and Antimicrobial Signature in Intestinal and Hepatic Cells In Vitro. *J Infect Dis* 2016; 213: 1979-1989 [PMID: 26908757 DOI: 10.1093/infdis/jiw042]
 - 24 Liyanage NP, Dassanayake RP, Kuszynski CA, Duhamel GE. Contribution of Helicobacter hepaticus cytolethal distending toxin subunits to human epithelial cell cycle arrest and apoptotic death in vitro. *Helicobacter* 2013; 18: 433-443 [PMID: 23895367 DOI: 10.1111/hel.12084]
 - 25 Flahou B, Haesebrouck F, Smet A, Yonezawa H, Osaki T, Kamiya S. Gastric and enterohepatic non-Helicobacter pylori Helicobacters. *Helicobacter* 2013; 18 Suppl 1: 66-72 [PMID: 24011248 DOI: 10.1111/hel.12072]
 - 26 Benoit SL, Seshadri S, Lamichhane-Khadka R, Maier RJ. Helicobacter hepaticus NikR controls urease and hydrogenase activities via the NikABDE and HH0418 putative nickel import proteins. *Microbiology* 2013; 159: 136-146 [PMID: 23139401 DOI: 10.1099/mic.0.062976-0]
 - 27 Zimmermann J, Kühl AA, Weber M, Grün JR, Löffler J, Haftmann C, Riedel R, Maschmeyer P, Lehmann K, Westendorf K, Mashreghi MF, Löhning M, Mack M, Radbruch A, Chang HD. T-bet expression by Th cells promotes type 1 inflammation but is dispensable for colitis. *Mucosal Immunol* 2016 Feb 17. [Epub ahead of print] [PMID: 26883725 DOI: 10.1038/mi.2016.5]
 - 28 Arnold IC, Mathisen S, Schulthess J, Danne C, Hegazy AN, Powrie F. CD11c(+) monocyte/macrophages promote chronic Helicobacter hepaticus-induced intestinal inflammation through the production of IL-23. *Mucosal Immunol*

同行评价

同行专家评议认为, 本文详细阐述了H. hepaticus的概念和细菌有关生物学特性, 阐明了该菌与各种肠病的相关性, 该文能较好地反映我国或国际胃肠病学在该领域的基础研究情况, 有一定的科学性、创新性和可读性。

- 2016; 9: 352-363 [PMID: 26242598]
- 29 Thelemann C, Eren RO, Coutaz M, Brasseit J, Bouzourene H, Rosa M, Duval A, Lavanchy C, Mack V, Mueller C, Reith W, Acha-Orbea H. Interferon- γ induces expression of MHC class II on intestinal epithelial cells and protects mice from colitis. *PLoS One* 2014; 9: e86844 [PMID: 24489792 DOI: 10.1371/journal.pone.0086844]
 - 30 Medina-Contreras O, Harusato A, Nishio H, Flannigan KL, Ngo V, Leoni G, Neumann PA, Geem D, Lili LN, Ramadas RA, Chassaing B, Gewirtz AT, Kohlmeier JE, Parkos CA, Towne JE, Nusrat A, Denning TL. Cutting Edge: IL-36 Receptor Promotes Resolution of Intestinal Damage. *J Immunol* 2016; 196: 34-38 [PMID: 26590314 DOI: 10.4049/jimmunol.1501312]
 - 31 池肇春, 邹全明, 高峰玉, 解祥军, 陈宏辉, 陈明. 实用临床胃肠病学(第2版). 北京: 军事医学科学出版社, 2015: 995-998
 - 32 Glas J, Seiderer J, Nagy M, Fries C, Beigel F, Weidinger M, Pfennig S, Klein W, Epplen JT, Lohse P, Folwaczny M, Göke B, Ochsenkühn T, Diegelmann J, Müller-Myhsok B, Roeske D, Brand S. Evidence for STAT4 as a common autoimmune gene: rs7574865 is associated with colonic Crohn's disease and early disease onset. *PLoS One* 2010; 5: e10373 [PMID: 20454450 DOI: 10.1371/journal.pone.0010373]
 - 33 Hradsky O, Dusatkova P, Lenicek M, Bronsky J, Nevoral J, Vitek L, Lukas M, Zeniskova I, Cinek O. The CTLA4 variants may interact with the IL23R- and NOD2-conferred risk in development of Crohn's disease. *BMC Med Genet* 2010; 11: 91 [PMID: 20537165 DOI: 10.1186/1471-2350-11-91]
 - 34 Pallone F, Fina D, Caruso R, Monteleone G. Role of IL-21 in inflammatory bowel disease. *Expert Rev Clin Immunol* 2010; 6: 537-541 [PMID: 20594126 DOI: 10.1586/eci.10.44]
 - 35 Shen X, Shi R, Zhang H, Li K, Zhao Y, Zhang R. The Toll-like receptor 4 D299G and T399I polymorphisms are associated with Crohn's disease and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Digestion* 2010; 81: 69-77 [PMID: 20093834 DOI: 10.1159/000260417]
 - 36 Varghese GP, Uporova L, Halfvarson J, Sirsjö A, Fransén K. Polymorphism in the NLRP3 inflammasome-associated EIF2AK2 gene and inflammatory bowel disease. *Mol Med Rep* 2015; 11: 4579-4584 [PMID: 25607115]
 - 37 Morrison PJ, Ballantyne SJ, Macdonald SJ, Moore JW, Jenkins D, Wright JF, Fouser LA, Kullberg MC. Differential Requirements for IL-17A and IL-22 in Cecal versus Colonic Inflammation Induced by *Helicobacter hepaticus*. *Am J Pathol* 2015; 185: 3290-3303 [PMID: 26458765 DOI: 10.1016/j.ajpath.2015.08.015]
 - 38 Hoffman SM, Wang H, Pope MR, Fleming SD. *Helicobacter* infection alters MyD88 and Trif signalling in response to intestinal ischaemia-reperfusion. *Exp Physiol* 2011; 96: 104-113 [PMID: 21056969]
 - 39 Nagpal K, Plantinga TS, Wong J, Monks BG, Gay NJ, Netea MG, Fitzgerald KA, Golenbock DT. A TIR domain variant of MyD88 adapter-like (Mal)/TIRAP results in loss of MyD88 binding and reduced TLR2/TLR4 signaling. *J Biol Chem* 2009; 284: 25742-25748 [PMID: 19509286 DOI: 10.1074/jbc.M109.014886]
 - 40 Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet* 2007; 369: 1627-1640 [PMID: 17499605 DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60750-8]
 - 41 Erdman SE, Rao VP, Poutahidis T, Rogers AB, Taylor CL, Jackson EA, Ge Z, Lee CW, Schauer DB, Wogan GN, Tannenbaum SR, Fox JG. Nitric oxide and TNF- α trigger colonic inflammation and carcinogenesis in *Helicobacter hepaticus*-infected, Rag2-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 1027-1032 [PMID: 19164562 DOI: 10.1073/pnas.0812347106]
 - 42 Ge Z, Sterzenbach T, Whary MT, Rickman BH, Rogers AB, Shen Z, Taylor NS, Schauer DB, Josenhans C, Suerbaum S, Fox JG. *Helicobacter hepaticus* HHG11 is a pathogenicity island associated with typhlocolitis in B6.129-IL10 tm1Cgn mice. *Microbes Infect* 2008; 10: 726-733 [PMID: 18538610 DOI: 10.1016/j.micinf.2008.03.011]
 - 43 Dvorak K, Coursodon-Boydiddle CF, Snarrenberg CL, Kananurak A, Underwood MA, Dvorak B. *Helicobacter hepaticus* increases intestinal injury in a rat model of necrotizing enterocolitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 305: G585-G592 [PMID: 23989006 DOI: 10.1152/ajpgi.00483.2012]
 - 44 Bartonickova L, Sterzenbach T, Nell S, Kops F, Schulze J, Venzke A, Brenneke B, Bader S, Gruber AD, Suerbaum S, Josenhans C. Hcp and VgrG1 are secreted components of the *Helicobacter hepaticus* type VI secretion system and VgrG1 increases the bacterial colitogenic potential. *Cell Microbiol* 2013; 15: 992-1011 [PMID: 23278999 DOI: 10.1111/cmi.12094]
 - 45 Lu K, Knutson CG, Wishnok JS, Fox JG, Tannenbaum SR. Serum metabolomics in a *Helicobacter hepaticus* mouse model of inflammatory bowel disease reveal important changes in the microbiome, serum peptides, and intermediary metabolism. *J Proteome Res* 2012; 11: 4916-4926 [PMID: 22957933 DOI: 10.1021/pr300429x]
 - 46 Cook LC, Hillhouse AE, Myles MH, Lubahn DB, Bryda EC, Davis JW, Franklin CL. The role of estrogen signaling in a mouse model of inflammatory bowel disease: a *Helicobacter hepaticus* model. *PLoS One* 2014; 9: e94209 [PMID: 24709804 DOI: 10.1371/journal.pone.0094209]
 - 47 Song-Zhao GX, Maloy KJ. Experimental mouse models of T cell-dependent inflammatory bowel disease. *Methods Mol Biol* 2014; 1193: 199-211 [PMID: 25151008 DOI: 10.1007/978-1-4939-1212-4_18]
 - 48 Livingston RS, Riley LK, Steffen EK, Besch-Williford CL, Hook RR, Franklin CL. Serodiagnosis of *Helicobacter hepaticus* infection in mice by an enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 1236-1238 [PMID: 9114413]
 - 49 Shames B, Fox JG, Dewhirst F, Yan L, Shen Z, Taylor NS. Identification of widespread *Helicobacter hepaticus* infection in feces in commercial mouse colonies by culture and PCR

- assay. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 2968-2972 [PMID: 8576355]
- 50 Saunders KE, McGovern KJ, Fox JG. Use of pulsed-field gel electrophoresis to determine genomic diversity in strains of *Helicobacter hepaticus* from geographically distant locations. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 2859-2863 [PMID: 9350747]
- 51 Anderson ME, O'Brien EC, Grayek EN, Hermansen JK, Hunt HK. The Detection of *Helicobacter hepaticus* Using Whispering-Gallery Mode Microcavity Optical Sensors. *Biosensors* (Basel) 2015; 5: 562-576 [PMID: 26262647 DOI: 10.3390/bios5030562]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

•消息•

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

本刊讯 为了促进消化护理学领域的事业发展,《世界华人消化杂志》已成立消化护理学编辑委员会. 将主要报道消化护理学的基础研究, 临床研究, 临床护理实践和护理管理等原始和综述性文章.

《世界华人消化杂志》成立消化护理学编辑委员会, 由周谊霞副教授(http://www.wjgnet.com/1009-3079/edboard_706.htm)等77位专家组成, 分布在24个省市. 其中上海市11位, 陕西省8位, 山东省7位, 黑龙江省7位, 辽宁省6位, 北京市5位, 广东省5位, 河北省3位, 贵州省3位, 湖北省2位, 浙江省2位, 四川省2位, 福建省2位, 江苏省2位, 云南省2位, 新疆维吾尔自治区2位, 甘肃省1位, 海南省1位, 江西省1位, 山西省1位, 天津市1位, 安徽省1位, 河南省1位和吉林省1位. 均来自高等院校和附属医院, 其中主任护师16位, 教授1位, 副主任护师49位, 副教授4位, 主管护师7位.

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的一份学术刊物. 我们真心欢迎消化内科, 消化外科等领域从事护理学工作者积极宣传和踊跃投稿至《世界华人消化杂志》. 请在线投稿, 网址见: <http://www.baishideng.com/wjcd/ch/index.aspx>

《世界华人消化杂志》2014年收到自由投稿和约稿2192篇. 出版手稿937篇(42.7%), 退稿1220篇(55.7%). 邀请476位编委参与同行评议.

《世界华人消化杂志》被国际检索系统美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》收录.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)编辑和出版. BPG主要从事43种国际性生物医学刊物的编辑和出版工作, 包括旗舰刊物《世界胃肠病学杂志(*World Journal of Gastroenterology, WJG*)》.(郭鹏)



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

