

幽门螺杆菌致病因子及其致病机制研究进展

杨成, 崔梅花

杨成, 崔梅花, 航天中心医院消化科 北京市 100049

崔梅花, 北京大学航天临床医学院消化科 北京市 100049

崔梅花, 主任医师, 副教授, 主要从事幽门螺杆菌、胃癌发病机制及炎症性肠病等方面的研究.

作者贡献分布: 本文由杨成初步完成; 崔梅花审校.

通讯作者: 崔梅花, 主任医师, 副教授, 100049, 北京市海淀区玉泉路15号, 北京大学航天临床医学院消化科.
cuimeih@sina.com
电话: 010-59971202

收稿日期: 2017-01-16

修回日期: 2017-03-09

接受日期: 2017-03-13

在线出版日期: 2017-04-08

Virulence factors and pathogenic mechanism of *Helicobacter pylori*

Cheng Yang, Mei-Hua Cui

Cheng Yang, Mei-Hua Cui, Department of Gastroenterology, Aerospace Center Hospital, Beijing 100049, China

Mei-Hua Cui, Department of Gastroenterology, Peking University Aerospace School of Clinical Medicine, Beijing 100049, China

Correspondence to: Mei-Hua Cui, Chief Physician, Associate Professor, Department of Gastroenterology, Peking University Aerospace School of Clinical Medicine, 15 Yuquan Road, Haidian District, Beijing 100049, China. cuimeih@sina.com

Received: 2017-01-16

Revised: 2017-03-09

Accepted: 2017-03-13

Published online: 2017-04-08

Abstract

Helicobacter pylori (*H. pylori*) is closely related

with some diseases such as chronic gastritis, peptic ulcer, gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma, and gastric cancer. The pathogenicity of *H. pylori* mainly relies on its flagellum, spiral structure, lipopolysaccharide, cytotoxin associated protein A, and vacuolating cytotoxin A. Through complex pathogenic mechanisms, *H. pylori* causes various kinds of diseases. In this paper, we discuss the latest research progress in the understanding of the virulence factors and pathogenic mechanism of *H. pylori*.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter pylori*; Virulence factors; Pathogenic mechanism

Yang C, Cui MH. Virulence factors and pathogenic mechanism of *Helicobacter pylori*. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(10): 857-864 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i10/857.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i10.857>

摘要

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)与慢性胃炎、消化性溃疡、胃黏膜相关淋巴样组织淋巴瘤、胃癌等疾病密切相关。*H. pylori*致病性主要依赖于其鞭毛、螺旋结构、脂多糖、细胞毒素相关蛋白和空泡毒素等多种致病因子, 通过复杂的致病机制最终导致疾病。本文结合国内外文献综述*H. pylori*致病因子及其致病机制的最新研究进展。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 幽门螺杆菌; 致病因子; 致病机制

■背景资料

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)与慢性胃炎、消化性溃疡、胃黏膜相关淋巴样组织淋巴瘤、胃癌等疾病密切相关。我国*H. pylori*的感染率非常高,*H. pylori*感染后临床结局的多样性提示其致病机制的复杂性。

■同行评议者

刘纯杰, 研究员, 军事医学科学院生物工程研究所; 刘展, 主任医师, 湖南师范大学第一附属医院(湖南省人民医院)消化科; 牛春燕, 教授, 主任医师, 西安医学院第一附属医院消化内科

■ 研发前沿

对致病因子和致病机制的深入研究为免疫防治和 *H. pylori* 疫苗的研制提供有用的线索. 胃微生态与 *H. pylori* 感染致病关系的研究已成为热门课题, 从这个角度能进一步完善 *H. pylori* 的致病机制, 并且给 *H. pylori* 感染的治疗提供了新的思路.

核心提要: 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)的致病因子主要包括鞭毛、螺旋结构、尿素酶、黏附素、脂多糖、细胞毒素相关蛋白和空泡毒素等, 通过定植损害、炎症和免疫反应、影响胃酸分泌及与胃内微生态相互影响等复杂的致病机制, 最终导致疾病的发生.

杨成, 崔梅花. 幽门螺杆菌致病因子及其致病机制研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(10): 857-864 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i10/857.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i10.857>

0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)的致病机制非常复杂, 目前认为包括 *H. pylori* 的定植、毒素的胃黏膜损害、宿主免疫应答介导的胃黏膜损伤、胃酸分泌异常及 *H. pylori* 与胃内微生态的相互影响等. 参与 *H. pylori* 致病的因子分为定植因子和毒力因子等, 其中定植因子是 *H. pylori* 感染的首要条件, *H. pylori* 本身的动力装置、黏附特性、有毒性作用的酶以及多种毒素既有利于其定植, 也有助于 *H. pylori* 在高酸环境下存活, 最终是否致病, 有赖于 *H. pylori* 菌株的不同及宿主的差异. 本文将综述这些致病因子的致病作用及其机制.

1 致病因子

H. pylori 致病因子的分类方法有很多, 根据其性质可分为定植因子和毒力因子; 按其致病机制及其特点可分为与 *H. pylori* 定植相关的致病因子、与胃黏膜损伤相关的致病因子、与炎症和免疫相关的致病因子及其他致病因子等. 这些致病因子在 *H. pylori* 致病中所发挥的作用往往是相互重叠的.

1.1 鞭毛和螺旋结构 *H. pylori* 的定植因子包括鞭毛和螺旋结构, 是 *H. pylori* 的动力装置^[1]. *H. pylori* 一端有4-7条鞭毛, 由鞭毛丝构成, 鞭毛丝又由 FlaA 和 FlaB 两种鞭毛蛋白组成, 分别由 FlaA 和 FlaB 两种基因编码. FlaA 突变体比正常菌株鞭毛变短, 动力减弱, 而 FlaB 突变体动力减弱, 但鞭毛长度正常. 若同时缺乏 FlaA 和 FlaB, 鞭毛和动力均消失^[2]. FlaA 的致病性和免疫性更重要, 他是诱导产生血清免疫球蛋白 G (immunoglobulin G, IgG) 和胃肠道免疫球蛋白 A (immunoglobulin A, IgA) 的主要抗原之一. 由鞭毛和其菌体组成的特殊螺旋结构为 *H.*

pylori 提供了省力的形态学结构并为其穿梭胃黏液层定植于胃黏膜提供了便利条件.

1.2 尿素酶 *H. pylori* 的尿素酶分解尿素产氨中和 *H. pylori* 周围的酸, 使细菌周围呈中性环境, 为其在胃腔生存和定居创造了条件^[3]. 尿素酶对 *H. pylori* 有保护作用, 但对宿主发挥多方面的损伤作用. 尿素酶可对宿主有直接的毒性作用, 主要与产生的氨有关, 氨能降低黏液中黏蛋白的含量, 破坏黏液的离子完整性, 造成 H⁺ 反向弥散; 氨消耗需氧细胞的 α-酮戊二酸, 破坏三羧酸循环, 干扰细胞的能量代谢造成细胞变性; 氨与水达平衡时产生的羟基有细胞毒作用, 高浓度的氨可导致细胞空泡变性; 氨还为细菌本身蛋白的合成提供了氮源. 尿素酶还可通过多种机制导致黏膜局部炎症, 如尿素酶可以激活中性粒细胞, 诱导白介素-6 (interleukin-6, IL-6) 和肿瘤坏死因子-α (tumor necrosis factor α, TNF-α) 的分泌; 尿素酶可以作为白细胞的趋化因子吸引炎症细胞, 从而引起胃黏膜局部炎症, 造成胃上皮细胞的损伤^[4]. 另外, 尿素酶是 *H. pylori* 主要抗原之一, 可引起动物血清中的抗 *H. pylori* 的 IgG 和 IgA 升高, 尿素酶的亚基 UreB 在动物实验中可引起全身和局部的免疫反应^[5].

1.3 黏附素 黏附素是细菌使其自身黏附于人或动物组织细胞上某些组分的统称. 与 *H. pylori* 作用于胃黏膜的黏附素主要有 *H. pylori* 表达的菌外膜蛋白家族 (outer membrane proteins, OMPs)^[6], 包括以下几种: (1) 血型抗原结合黏附素 (blood group antigen-binding adhesion, BabA): 是研究比较明确的黏附素, 能与胃黏膜上皮细胞表达的血型抗原 Lewis b 相结合^[7]. 研究发现编码 Bab 的基因有3个等位基因 babB/babA1/babA2, 但只有 babA2 编码的产物是连接 Leb 必需的物质^[8], babA2 阳性的基因型与消化溃疡的发生相关^[9]; (2) 唾液酸结合黏附素 (sialic acid-binding adhesion, SabA): 是一种细菌表面蛋白, 主要与 *H. pylori* 感染后的炎症反应和持续性黏附有关. *H. pylori* 感染机体后诱导机体产生炎症相关的唾液酸化糖分子结构, 成为炎症组织中神经节苷酯复合体中的一部分, 因此 *H. pylori* 可以通过 SabA 结合于糖基化的胃黏膜上皮细胞从而实现黏附作用^[10], *H. pylori* 与不同的唾液酸化糖分子结合的多态性可以使其适应于不同状态下的胃黏膜环境;

(3)编码前炎症性外膜蛋白(outer inflammatory protein A, OipA): 是OMPs家族中的一种促炎因子, 能加强*H. pylori*定植于胃黏膜, 也能提高胃黏膜IL-8水平, OipA等位基因突变株使胃黏膜上皮诱导的IL-8下降^[11]; (4)AlpA、AlpB和HopZ: 编码AlpA、AlpB蛋白的基因是*H. pylori*一个染色体位点的两种同源基因, 位于同一个操纵子内, 但他们转录起始位点上游的增强子序列不同. AlpA带有一个功能性脂蛋白信号序列, AlpB带有一个标准的N-末端信号序列. 研究证明AlpA和AlpB缺陷对*H. pylori*的黏附不利^[12,13]. HopZ蛋白质属于*H. pylori*菌株ATCC43504外膜蛋白家族, 研究显示ATCC43504野生株表达HopZ蛋白质而有很强的黏附力, 其变异株缺乏HopZ蛋白质, 黏附于胃黏膜的能力下降^[14].

1.4 细胞毒素相关蛋白 细胞毒素相关蛋白(cytotoxin associated protein A, CagA)由CagA基因编码, 在其羧基末端的可变区内含有酪氨酸磷酸化基序(EPIYA), 根据基序的支链氨基酸顺序不同而使CagA的EPIYA基序具有多态性, 而且具有明显的地域分布特征, 与CagA的致病性密切相关^[15]. 60%-70% *H. pylori*菌株有CagA基因, 根据是否存在CagA基因将*H. pylori*分为两型: I型含有CagA基因, 表达CagA, 同时具有空泡毒素(vacuolating cytotoxin A, VacA)活性; II型不含有CagA基因, 不表达CagA, 无VacA活性. I型与临床疾病的关系更为密切. 在I型*H. pylori*菌株中有一个由27-31个基因所组成的大小约40 kb DNA片段, 称为毒素相关基因致病岛(cytotoxin associated gene pathogenicity island, cagPAI). 通过cagPAI的IV型分泌系统进入上皮细胞, 磷酸化后与蛋白酪氨酸磷酸酶(SHP-2)结合形成复合物. SHP-2在有丝分裂信号传导中起重要作用, 参与细胞扩散、迁移、黏附功能的调节, 其活性被抑制后, 胃上皮细胞得以异常迁移和增殖. 所以, CagA被认为是加速萎缩性胃炎发展和癌变的重要因子. 另外, CagA还能诱导产生IL-8、IL-12, 导致中性粒细胞、T淋巴细胞等激活、趋化、黏附, 从而导致炎症的加重^[16,17].

1.5 空泡毒素 VacA基因是*H. pylori*的重要致病基因. VacA由VacA基因编码产生, 是经*H. pylori*的II型分泌系统排出的分泌性蛋白. VacA基因在所有*H. pylori*菌株中均存在, 但仅

50%左右菌株有活性的VacA表达. 根据等位基因多态性对VacA基因分型, 可分为基因信号区(signal region, s区)和基因序列的中间区(middle region, m区)以及两者之间的区域(intermediate region, i区). s区相对保守, 分为s1和s2型. m区变异较大, 分为m1和m2型. 因而这些基因可以有不同的组合, 不同的菌株有不同的基因型, 而不同的基因型菌株间产生的毒性大小有较大的差异. s1m1菌株可以产生大量毒素, s1m2菌株可以产生中等量毒素, 而s2m2菌株产生少量或不产生毒素. 研究^[18]显示i区与CagA的产生有很大联系, 与*H. pylori*慢性感染有关.

1.6 十二指肠球溃疡启动因子 十二指肠球溃疡启动因子(duodenal ulcer promoting gene, DupA)是公认的作为特定疾病的标记分子, 由DupA基因编码. 在体外研究中, DupA阳性株对高胃酸具有很强的抵抗力, 突变株会变得不耐酸^[19]. DupA能增加十二指肠溃疡发生的风险, 但是与胃溃疡和胃癌的发生没有关联^[20]. 但也有研究报道DupA的表达减少了胃溃疡和胃癌发生的几率^[21]. 关于其与临床疾病的关系尚需进一步研究.

1.7 胃上皮接触后诱导表达因子 胃上皮接触后诱导表达因子(induced by contact with epithelium, IceA)是*H. pylori*与胃上皮接触后诱导表达的一种潜在的毒力因子, 由IceA基因编码. IceA基因功能尚不清楚, 但与II型限制性核酸内切酶有显著同源性, 包括IceA1及IceA2两个等位基因, 携带有IceA1的*H. pylori*菌株与消化性溃疡有显著相关性, 而IceA2菌株在非溃疡性消化不良患者中更为常见. 在*H. pylori*与人类胃上皮细胞接触后导致IceA1表达的上调, 而且具有IceA2的*H. pylori*菌株与慢性胃炎的发生密切相关^[22]. IceA等位基因的分布有极大的地区差异, 在研究*H. pylori*毒力基因与疾病的关系时应予以重视.

1.8 脂多糖 *H. pylori*产生的脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)是其主要的抗原成分, 由多糖链、核糖和类脂等成分组成^[23]. LPS主要表达人类Lewis抗原的2型抗原决定簇, 即LewisX和LewisY, 这些抗原决定簇也分布在壁细胞表面和胃腺体. 感染*H. pylori*菌株的患者产生对Lewis抗原决定簇的抗体通过自身免疫反应造成胃黏膜损伤^[24]; LPS刺激胃上皮细胞分泌IL-8, 在感染宿主的胃黏膜内诱导局部的炎症

■ 相关报道

近年对益生菌拮抗*H. pylori*的研究报道逐渐增多, 从体外抑菌试验、动物体内接种试验到临床观察研究各个层面进行了研究和报道, 并取得了一定的效果.

■ 创新盘点

文章系统介绍了 *H. pylori* 的致病因子和致病机制, 从 *H. pylori* 致病因子的基因多态性、宿主的反应、胃内微生态等方面综合阐述其机制, 尤其紧跟研究热点, 对胃内微生态与 *H. pylori* 致病的关系进行了阐述。

反应^[25]; LPS还参与胃上皮细胞分泌胃蛋白酶原, 胃蛋白酶的蛋白水解作用, 造成上皮的损伤, 与溃疡病的形成有关^[26]。

1.9 热休克蛋白60 *H. pylori*的热休克蛋白60(heat shock protein 60, HSP60)位于菌体表面, 具有很强的抗原性。研究^[27,28]表明, HSP60有利于菌体对黏膜的黏附, 提高尿素酶的活性, 还可以通过Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)信号通路诱导单核细胞、巨噬细胞和胃黏膜上皮细胞产生IL-6、IL-8、TNF- α 等促炎因子, 可能参与细胞癌变的起始阶段。

1.10 其他 某些*H. pylori*分泌的一种溶血作用较弱的溶血素, 具有细胞毒性, 能介导炎症反应, 造成胃黏膜屏障的损害^[29]。*H. pylori*产生的脂酶和磷脂酶A可以分解黏液中的脂质和磷脂, 破坏黏膜的屏障功能。磷脂酶A还能促使花生四烯酸释放, 最终增加前列腺素和血栓素等炎症介质, 形成溶血卵磷脂产物对细胞有直接的毒性^[30]。除此之外, *H. pylori*的致病因子还有过氧化氢酶(触酶)、过氧化物歧化酶、离子结合蛋白、醇脱氢酶、生长抑制因子等^[31-34]。

2 致病机制

*H. pylori*在全球自然人群的感染率超过50%, 在经济落后、卫生条件差、文化水平落后的地区甚至达到90%。我国*H. pylori*的感染率为40%-90%, 全国各地感染率存在很大差异。在感染者中, 并非都会出现临床症状, 且出现临床症状的类型也不尽相同。*H. pylori*感染后临床结局的多样性提示其致病机制的复杂性, 涉及*H. pylori*致病因子的基因多态性、宿主的反应、胃内微生态等多方面综合的影响。

2.1 *H. pylori*

2.1.1 基因多态性: 随着不同*H. pylori*全基因组序列结构的阐明, 以及不同地域来源*H. pylori*菌株的致病因子基因多态性特征与*H. pylori*感染致病作用结局的多样性关系的系列研究显示, 基因多态性将成为揭开*H. pylori*感染导致不同临床结局机制的突破口之一。在同一位点上, 由于基因多态性而导致的差异表达, 造成其蛋白表达水平及活性的差异, 从分子水平上为*H. pylori*感染宿主后导致不同的临床结局提供了解释^[35,36]。如前文所述, 不同菌株*CagA*、*VacA*、*DupA*、*BabA*、*SabA*、*OipA*等基因可有不同的表达, 也可以组合成各种基因型, 而

不同的基因型菌株对宿主定植、持续感染和致病都有较大的差异。

2.1.2 持续感染和致病: *H. pylori*在胃黏膜的定植是持续感染和致病的前提。*H. pylori*定植于胃黏膜将会受到宿主免疫系统的清除, 但*H. pylori*在与宿主的长期共进化过程中, 获得持续感染宿主的能力, 他通过对宿主免疫反应的逃逸、抑制和拮抗来维持自身的生存^[37]。*H. pylori*这种持续感染能力可能与其相应基因功能有关, 这些基因的功能受到感染过程的调节, 在感染的某一阶段发挥其功能。*H. pylori*基因组存在高度多态性, 在对宿主的长期感染过程中, *H. pylori*不断进化以适应不同宿主的生存环境, *H. pylori*在胃黏膜定植后主要依靠各种致病因子发挥其致病作用。

2.2 宿主

2.2.1 宿主遗传因素: 宿主的遗传背景不同导致对*H. pylori*感染的反应也不同。宿主的遗传多态性表现在两方面, 包括细胞因子基因和免疫相关基因。前者多态性影响炎症因子的产生, 后者多态性影响宿主对*H. pylori*感染后免疫反应的强弱。细胞因子基因多态性包括IL-1B、TNF- α 、IL-8、IL-18、IL-6等的功能多态性^[38-40]。随着宿主细胞因子多态位点的增加, 胃癌的发生风险也随之升高。宿主免疫相关基因多态性主要包括人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)系统、TLR4、TLR2等^[41,42]。*HLA*基因是免疫系统的重要基因, 与自身识别、抗原提呈、免疫应答及免疫调节等有关。在HLA等位基因多态性与*H. pylori*易感性的研究中发现, 在亚洲人群中HLA-DQB1*0401、HLA-DQA1*0103和HLA-DQA1*0301属于易感基因, HLA-DQB1*0303属于保护基因; 而在欧洲人群中, 未发现*HLA*基因与*H. pylori*感染的相关性, 这表明不同遗传背景的宿主可影响*H. pylori*感染的临床结局。目前国内外对宿主遗传多态性与疾病发生相关性的研究中, 得到的结果并不一致^[41]。进一步研究*H. pylori*致病因子基因多态性与宿主遗传多态性的相互作用将有利于我们更加深入了解*H. pylori*的发病机制。

2.2.2 炎症和免疫反应: *H. pylori*感染后机体的免疫系统被激活, 炎症细胞浸润, 进一步分泌各种细胞因子造成胃黏膜屏障损害导致一系列疾病的形成。当*H. pylori*与胃黏膜上皮接触

后,胃黏膜上皮将发生细胞骨架重组和酪氨酸磷酸化,进而激活核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B),促使上皮细胞分泌IL-8等趋化因子,从而趋化和激活炎症细胞,使他们从血管内移行至胃上皮处^[43,44]。中性粒细胞和巨噬细胞可释放多种炎症介质和细胞因子,包括前列腺素、白三烯、血栓素、TNF- α 和各种IL等,对胃上皮细胞有直接细胞毒性作用。肥大细胞通过脱颗粒释放组胺、前列腺素PGD2和白三烯,扩张血管,增加血管的通透性,使胃黏膜水肿。炎症细胞还能产生反应性氧代谢物和反应性氮代谢物,损害胃黏膜^[45,46]。*H. pylori*的菌体、鞭毛蛋白质、LPS、尿素酶、VacA、CagA等多种成分均可以作为免疫原,导致机体产生免疫应答,包括特异性细胞免疫和体液免疫。

2.2.3 胃酸分泌异常: *H. pylori*感染后胃酸分泌的高低取决于*H. pylori*感染所致胃炎的类型以及胃黏膜的萎缩程度。非萎缩性胃炎为主的胃炎可增加胃酸分泌,是由于尿素酶分解尿素产生氨使胃上皮表面pH升高,干扰正常胃酸对胃泌素的反馈作用,胃泌素水平升高使胃酸分泌增加,促进消化性溃疡的形成^[47]。萎缩性全胃炎可导致胃酸分泌减少有以下几种可能的机制: (1)胃窦部黏膜萎缩造成G细胞数量减少,使胃泌素分泌减少; (2)胃体部黏膜萎缩导致壁细胞数量减少,使胃酸分泌减少; (3)胃体部炎症损害壁细胞的功能,炎症产生的细胞因子可影响胃酸分泌; (4)*H. pylori*的某些抗原具有分子模拟作用,已知*H. pylori*和壁细胞均可表达Lewis X和Lewis Y抗原,宿主产生相应的抗体可损害壁细胞。当胃内pH>4时,胃内就会有各种细菌定植,细菌过度繁殖就会把硝酸盐还原为亚硝酸盐,并催化形成亚硝酸,使胃癌的发生风险增加。而多数*H. pylori*感染者的胃黏膜萎缩很轻,胃炎以胃窦部较为明显,亦可影响部分胃体黏膜,因此胃酸可没有改变^[47]。

2.3 胃微生态的改变 随着检测细菌方法的发展,目前认为正常人的胃中主要有普氏菌属、链球菌属、韦永氏球菌属、罗氏菌属、嗜血杆菌属等。*H. pylori*感染者和胃癌患者中厚壁菌属、普氏菌属和链球菌属的数量将会增多。原本可被胃酸杀灭的细菌,在使用抑制胃酸的药物和胃黏膜萎缩的情况下会再次生长、繁殖^[48]。*H. pylori*感染与胃内微生态能产生相互

影响:一方面,*H. pylori*感染会影响胃内其他菌群的变化。如一项研究^[49]表明,*H. pylori*感染者胃内变形菌、螺旋菌、酸杆菌数量高于*H. pylori*阴性者,放线菌、拟杆菌和厚壁菌数量则低于*H. pylori*阴性者。另有动物研究^[50]表明,*H. pylori*感染小鼠胃内有22种细菌过度增长,大多属于变形菌属。另一方面,其他菌群的变化也将影响*H. pylori*感染者的临床结局。Lofgren等^[51]用无菌的转基因胰岛素-胃泌素小鼠胃癌模型,当同时用*H. pylori*和胃内菌群感染转基因小鼠时,小鼠胃上皮内瘤变的时间明显快于仅使用*H. pylori*感染的小鼠模型。蒙古沙鼠胃内乳酸杆菌的增加具有抑制*H. pylori*生长的效果^[52]。*H. pylori*可能通过以下几种机制改变胃内菌群: (1)长期的*H. pylori*感染导致胃黏膜萎缩,使胃内pH升高,使原本在胃内短暂停留的细菌得以定植的机会; (2)*H. pylori*分解尿素产生的氨和碳酸氢盐为其他细菌提供了基质; (3)*H. pylori*降低胃的动力,使胃清除黏附细菌的能力降低。对*H. pylori*感染与胃内菌群结构的研究可为更好的治疗*H. pylori*感染相关疾病找到新的突破口。

3 结语与展望

随着基因组学和蛋白组学等科学技术的迅猛发展,各种致病因子的特征和作用机制逐渐被阐明。目前,对CagA、VacA等致病因子分子生物学的认识、致病因子基因多态性与疾病的关系、致病因子相互协同作用的研究,有利于进一步评估*H. pylori*的致病性,也为免疫防治和*H. pylori*疫苗的研制提供有用的线索。对宿主遗传易感性及其与致病因子的多态性关系的综合研究,能从分子机制层面揭示*H. pylori*患者出现不同临床结局的原因。胃微生态与*H. pylori*感染致病关系的研究成为热门课题,从这个角度能进一步完善*H. pylori*的致病机制,并且给临床治疗*H. pylori*感染提供了新的思路。总之,对*H. pylori*的致病因子及其致病机制的研究将不断完善,给临床预防与诊治相关疾病带来新的思路。

4 参考文献

- 1 Yamamoto T, Takano T, Higuchi W, Hung WC, Reva I, Yabe S, Iwao Y, Khokhlova O. Unique features of the motility and structures in the flagellate polar region of *Campylobacter jejuni* and other species: an electron microscopic study.

应用要点

认识致病因子基因多态性与疾病的关系、致病因子相互协同作用的研究有利于进一步评估*H. pylori*的致病性,也为免疫防治和*H. pylori*疫苗的研制提供有用的线索。对胃微生态的研究,能为临床治疗提供新思路。

■名词解释

黏附素: 细菌表面的一类生物大分子, 通常为蛋白质或糖蛋白. 细菌可通过黏附素附着在宿主细胞上, 对细菌的定殖起着重要的作用.

- 2 Clyne M, Ocroinin T, Suerbaum S, Josenhans C, Drumm B. Adherence of isogenic flagellum-negative mutants of *Helicobacter pylori* and *Helicobacter mustelae* to human and ferret gastric epithelial cells. *Infect Immun* 2000; 68: 4335-4339 [PMID: 10858255 DOI: 10.1128/IAI.68.7.4335-4339.2000]
- 3 Schoep TD, Fulurija A, Good F, Lu W, Himbeck RP, Schwan C, Choi SS, Berg DE, Mittl PR, Benghezal M, Marshall BJ. Surface properties of *Helicobacter pylori* urease complex are essential for persistence. *PLoS One* 2010; 5: e15042 [PMID: 21124783 DOI: 10.1371/journal.pone.0015042]
- 4 Uberti AF, Olivera-Severo D, Wassermann GE, Scopel-Guerra A, Moraes JA, Barcellos-de-Souza P, Barja-Fidalgo C, Carlini CR. Pro-inflammatory properties and neutrophil activation by *Helicobacter pylori* urease. *Toxicon* 2013; 69: 240-249 [PMID: 23466444 DOI: 10.1016/j.toxicon.2013.02.009]
- 5 Sun P, Wang JQ, Zhang YT, Zhao SG. Evaluating the immune responses of mice to subcutaneous immunization with *Helicobacter pylori* urease B subunit. *J Anim Sci Biotechnol* 2014; 5: 14 [PMID: 24558967 DOI: 10.1186/2049-1891-5-14]
- 6 Odenbreit S, Swoboda K, Barwig I, Ruhl S, Borén T, Koletzko S, Haas R. Outer membrane protein expression profile in *Helicobacter pylori* clinical isolates. *Infect Immun* 2009; 77: 3782-3790 [PMID: 19546190 DOI: 10.1128/IAI.00364-09]
- 7 Ilver D, Arnqvist A, Ogren J, Frick IM, Kersulyte D, Incecik ET, Berg DE, Covacci A, Engstrand L, Borén T. *Helicobacter pylori* adhesin binding fucosylated histo-blood group antigens revealed by retagging. *Science* 1998; 279: 373-377 [PMID: 9430586 DOI: 10.1126/science.279.5349.373]
- 8 Talebi Bezmin Abadi A, Taghvaei T, Mohabbati Mobarez A, Vaira G, Vaira D. High correlation of babA 2-positive strains of *Helicobacter pylori* with the presence of gastric cancer. *Intern Emerg Med* 2013; 8: 497-501 [PMID: 21604199 DOI: 10.1007/s11739-011-0631-6]
- 9 Toller IM, Neelsen KJ, Steger M, Hartung ML, Hottiger MO, Stucki M, Kalali B, Gerhard M, Sartori AA, Lopes M, Müller A. Carcinogenic bacterial pathogen *Helicobacter pylori* triggers DNA double-strand breaks and a DNA damage response in its host cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 14944-14949 [PMID: 21896770 DOI: 10.1073/pnas.1100959108]
- 10 Aspholm M, Olfat FO, Nordén J, Söndén B, Lundberg C, Sjöström R, Altraja S, Odenbreit S, Haas R, Wadström T, Engstrand L, Semino-Mora C, Liu H, Dubois A, Teneberg S, Arnqvist A, Borén T. SabA is the *H. pylori* hemagglutinin and is polymorphic in binding to sialylated glycans. *PLoS Pathog* 2006; 2: e110 [PMID: 17121461 DOI: 10.1371/journal.ppat.0020110]
- 11 Yamaoka Y, Kwon DH, Graham DY. A M(r) 34,000 proinflammatory outer membrane protein (oipA) of *Helicobacter pylori*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 7533-7538 [PMID: 10852959 DOI: 10.1073/pnas.130079797]
- 12 de Jonge R, Durrani Z, Rijpkema SG, Kuipers EJ, van Vliet AH, Kusters JG. Role of the *Helicobacter pylori* outer-membrane proteins AlpA and AlpB in colonization of the guinea pig stomach. *J Med Microbiol* 2004; 53: 375-379 [PMID: 15096545 DOI: 10.1099/jmm.0.45551-0]
- 13 Senkovich OA, Yin J, Ekshyyan V, Conant C, Traylor J, Adegboyega P, McGee DJ, Rhoads RE, Slepnev S, Testerman TL. *Helicobacter pylori* AlpA and AlpB bind host laminin and influence gastric inflammation in gerbils. *Infect Immun* 2011; 79: 3106-3116 [PMID: 21576328 DOI: 10.1128/IAI.01275-10]
- 14 Peck B, Ortkamp M, Diehl KD, Hundt E, Knapp B. Conservation, localization and expression of HopZ, a protein involved in adhesion of *Helicobacter pylori*. *Nucleic Acids Res* 1999; 27: 3325-3333 [PMID: 10454640 DOI: 10.1093/nar/27.16.3325]
- 15 Kocazeybek BS, Caliskan R, Erdamar Cetin S, Ergin S, Kuskucu M, Kepil N, Oyku Dinc H, Ziya Erzin Y, Saribas S, Bahar Tokman H, Kalayci F, Akgul O, Yuksel P, Karakullukcu A, Ziver T, Sirekbasan S, Caglar E, Bal K. Patterns of EPIYA motifs among cagA-positive *Helicobacter pylori* strains: a case-control study in a Turkish population with Eurasian geographical features. *J Med Microbiol* 2015; 64: 1117-1123 [PMID: 26198695 DOI: 10.1099/jmm.0.000141]
- 16 Lai CH, Wang HJ, Chang YC, Hsieh WC, Lin HJ, Tang CH, Sheu JJ, Lin CJ, Yang MS, Tseng SF, Wang WC. *Helicobacter pylori* CagA-mediated IL-8 induction in gastric epithelial cells is cholesterol-dependent and requires the C-terminal tyrosine phosphorylation-containing domain. *FEMS Microbiol Lett* 2011; 323: 155-163 [PMID: 22092715 DOI: 10.1111/j.1574-6968.2011.02372.x]
- 17 Eskandari-Nasab E, Sepanjnia A, Moghadampour M, Hadadi-Fishani M, Rezaeifar A, Asadi-Saghandi A, Sadeghi-Kalani B, Manshadi MD, Pourrajab F, Pourmasoumi H. Circulating levels of interleukin (IL)-12 and IL-13 in *Helicobacter pylori*-infected patients, and their associations with bacterial CagA and VacA virulence factors. *Scand J Infect Dis* 2013; 45: 342-349 [PMID: 23163894 DOI: 10.3109/00365548.2012.737930]
- 18 Chung C, Olivares A, Torres E, Yilmaz O, Cohen H, Perez-Perez G. Diversity of VacA intermediate region among *Helicobacter pylori* strains from several regions of the world. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 690-696 [PMID: 20053862 DOI: 10.1128/JCM.01815-09]
- 19 Wang MY, Shao C, Li J, Yang YC, Wang SB, Hao JL, Wu CM, Gao XZ, Shao SH. *Helicobacter pylori* with the Intact dupA Cluster is more Virulent than the Strains with the Incomplete dupA Cluster. *Curr Microbiol* 2015; 71: 16-23 [PMID: 25847580 DOI: 10.1007/s00284-015-0812-z]
- 20 Shiota S, Matsunari O, Watada M, Hanada K, Yamaoka Y. Systematic review and meta-analysis: the relationship between the *Helicobacter pylori* dupA gene and clinical outcomes. *Gut Pathog* 2010; 2: 13 [PMID: 21040520 DOI: 10.1186/1757-4749-2-13]
- 21 Abadi AT, Taghvaei T, Wolfram L, Kusters JG. Infection with *Helicobacter pylori* strains lacking dupA is associated with an increased risk of

- gastric ulcer and gastric cancer development. *J Med Microbiol* 2012; 61: 23-30 [PMID: 21903829 DOI: 10.1099/jmm.0.027052-0]
- 22 Yakoob J, Abbas Z, Khan R, Salim SA, Abrar A, Awan S, Ahmad Z. Helicobacter pylori: correlation of the virulence marker iceA allele with clinical outcome in a high prevalence area. *Br J Biomed Sci* 2015; 72: 67-73 [PMID: 26126322 DOI: 10.1080/09674845.2015.11666799]
 - 23 Li H, Liao T, Debowski AW, Tang H, Nilsson HO, Stubbs KA, Marshall BJ, Benghezal M. Lipopolysaccharide Structure and Biosynthesis in Helicobacter pylori. *Helicobacter* 2016; 21: 445-461 [PMID: 26934862 DOI: 10.1111/hel.12301]
 - 24 Hildebrandt E, McGee DJ. Helicobacter pylori lipopolysaccharide modification, Lewis antigen expression, and gastric colonization are cholesterol-dependent. *BMC Microbiol* 2009; 9: 258 [PMID: 20003432 DOI: 10.1186/1471-2180-9-258]
 - 25 Gyulai Z, Klausz G, Tiszai A, Lénárt Z, Kása IT, Lonovics J, Mándi Y. Genetic polymorphism of interleukin-8 (IL-8) is associated with Helicobacter pylori-induced duodenal ulcer. *Eur Cytokine Netw* 2004; 15: 353-358 [PMID: 15627645]
 - 26 Ramakrishna YG, Savithri K, Kist M, Devaraj SN. Aegle marmelos fruit extract attenuates Helicobacter pylori Lipopolysaccharide induced oxidative stress in Sprague Dawley rats. *BMC Complement Altern Med* 2015; 15: 375 [PMID: 26482072 DOI: 10.1186/s12906-015-0915-x]
 - 27 Liao KW, Lin CS, Chen WL, Yang CT, Lin CM, Hsu WT, Lin YY, Chiu YH, Huang KC, Wu HY, Wu MS, Wu CJ, Mao SJ, Tsai NM. Antibodies against Helicobacter pylori heat shock protein 60 aggravate HSP60-mediated proinflammatory responses. *Cytokine* 2011; 55: 174-180 [PMID: 21565524 DOI: 10.1016/j.cyt.2011.04.011]
 - 28 Lin CS, He PJ, Tsai NM, Li CH, Yang SC, Hsu WT, Wu MS, Wu CJ, Cheng TL, Liao KW. A potential role for Helicobacter pylori heat shock protein 60 in gastric tumorigenesis. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 392: 183-189 [PMID: 20060384 DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.01.010]
 - 29 von Recklinghausen U, von Recklinghausen G, Ansorg R. Haemolytic activity of Helicobacter pylori against human and animal erythrocytes. *Zentralbl Bakteriell* 1998; 288: 207-215 [PMID: 9809402 DOI: 10.1016/s0934-8840(98)80041-8]
 - 30 Slomiany BL, Nishikawa H, Piotrowski J, Okazaki K, Slomiany A. Lipolytic activity of Campylobacter pylori: effect of sofalcone. *Digestion* 1989; 43: 33-40 [PMID: 2806755 DOI: 10.1159/000199858]
 - 31 Ghasemian Safaei H, Faghri J, Moghim S, Nasr Esfahani B, Fazeli H, Makvandi M, Adib M, Rashidi N. Production of IFN- γ and IL-4 Against Intact Catalase and Constructed Catalase Epitopes of Helicobacter pylori From T-Cells. *Jundishapur J Microbiol* 2015; 8: e24697 [PMID: 26862387 DOI: 10.5812/jjm.24697]
 - 32 Bauer G, Bereswill S, Aichele P, Glocker E. Helicobacter pylori protects oncogenically transformed cells from reactive oxygen species-mediated intercellular induction of apoptosis. *Carcinogenesis* 2014; 35: 1582-1591 [PMID: 24662971 DOI: 10.1093/carcin/bgu074]
 - 33 Shan W, Kung HF, Ge R. Comparison of Iron-Binding Ability Between Thr70-NapA and Ser70-NapA of Helicobacter pylori. *Helicobacter* 2016; 21: 192-200 [PMID: 26347349 DOI: 10.1111/hel.12266]
 - 34 Alka K, Windle HJ, Cornally D, Ryan BJ, Henahan GT. A short chain NAD(H)-dependent alcohol dehydrogenase (HpSCADH) from Helicobacter pylori: a role in growth under neutral and acidic conditions. *Int J Biochem Cell Biol* 2013; 45: 1347-1355 [PMID: 23583739 DOI: 10.1016/j.biocel.2013.04.006]
 - 35 Ghoshal U, Tripathi S, Kumar S, Mittal B, Chourasia D, Kumari N, Krishnani N, Ghoshal UC. Genetic polymorphism of cytochrome P450 (CYP) 1A1, CYP1A2, and CYP2E1 genes modulate susceptibility to gastric cancer in patients with Helicobacter pylori infection. *Gastric Cancer* 2014; 17: 226-234 [PMID: 23686565 DOI: 10.1007/s10120-013-0269-3]
 - 36 Figura N, Valassina M, Moretti E, Vindigni C, Collodel G, Iacoponi F, Giordano N, Roviello F, Marrelli D. Histological variety of gastric carcinoma and Helicobacter pylori cagA and vacA polymorphism. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27: 1017-1021 [PMID: 26067222 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000414]
 - 37 Larussa T, Leone I, Suraci E, Imeneo M, Luzza F. Helicobacter pylori and T Helper Cells: Mechanisms of Immune Escape and Tolerance. *J Immunol Res* 2015; 2015: 981328 [PMID: 26525279 DOI: 10.1155/2015/981328]
 - 38 Ramis IB, Vianna JS, Halicki PC, Lara C, Tadiotto TF, da Silva Maciel JB, Gonçalves CV, von Groll A, Dellagostin OA, da Silva PE. Relationship of interleukin-1B gene promoter region polymorphism with Helicobacter pylori infection and gastritis. *J Infect Dev Ctries* 2015; 9: 1108-1116 [PMID: 26517486 DOI: 10.3855/jidc.6123]
 - 39 Caleman Neto A, Rasmussen LT, de Labio RW, de Queiroz VF, Smith Mde A, Viani GA, Payão SL. Gene polymorphism of interleukin 1 and 8 in chronic gastritis patients infected with Helicobacter pylori. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis* 2014; 20: 17 [PMID: 24803922 DOI: 10.1186/1678-9199-20-17]
 - 40 Zabaglia LM, Ferraz MA, Pereira WN, Orcini WA, de Labio RW, Neto AC, Wisniewski F, de Oliveira JG, de Arruda Cardoso Smith M, Payão SL, Rasmussen LT. Lack of association among TNF- α gene expression, -308 polymorphism (G>A) and virulence markers of Helicobacter pylori. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis* 2015; 21: 54 [PMID: 26719751 DOI: 10.1186/s40409-015-0054-3]
 - 41 Wang J, Zhang Q, Liu Y, Han J, Ma X, Luo Y, Liang Y, Zhang L, Hu Y. Association between HLA-II gene polymorphism and Helicobacter pylori infection in Asian and European population: A meta-analysis. *Microb Pathog* 2015; 82: 15-26 [PMID: 25773770 DOI: 10.1016/j.micpath.2015.03.011]
 - 42 Li P, He CY, Xu Q, Sun LP, Ha MW, Yuan Y. Effect of the -2081G/A polymorphism of the TLR4 gene and its interaction with Helicobacter pylori infection on the risk of gastric cancer in Chinese individuals. *Genet Test Mol Biomarkers* 2014; 18: 610-615 [PMID: 25084512 DOI: 10.1089/

同行评价

本文层次清楚, 结论符合逻辑, 能够紧跟目前研究热点, 具有一定新颖性。

- gtmb.2014.0047]
- 43 Takeuchi H, Zhang YN, Israel DA, Peek RM, Kamioka M, Yanai H, Morimoto N, Sugiura T. Effect of *Helicobacter pylori* cdrA on interleukin-8 secretions and nuclear factor kappa B activation. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 425-434 [PMID: 22346248 DOI: 10.3748/wjg.v18.i5.425]
 - 44 Cha B, Lim JW, Kim H. Jak1/Stat3 is an upstream signaling of NF- κ B activation in *Helicobacter pylori*-induced IL-8 production in gastric epithelial AGS cells. *Yonsei Med J* 2015; 56: 862-866 [PMID: 25837197 DOI: 10.3349/ymj.2015.56.3.862]
 - 45 Hofman V, Lassalle S, Selva E, Kalem K, Steff A, Hébuterne X, Sicard D, Auberger P, Hofman P. Involvement of mast cells in gastritis caused by *Helicobacter pylori*: a potential role in epithelial cell apoptosis. *J Clin Pathol* 2007; 60: 600-607 [PMID: 17557865 DOI: 10.1136/jcp.2006.040741]
 - 46 Nakajima S, Bamba N, Hattori T. Histological aspects and role of mast cells in *Helicobacter pylori*-infected gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 Suppl 1: 165-170 [PMID: 15298623 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.01974.x]
 - 47 McColl KE, el-Omar E, Gillen D. *Helicobacter pylori* gastritis and gastric physiology. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29: 687-703, viii [PMID: 11030081 DOI: 10.1016/S0889-8553(05)70138-2]
 - 48 Nardone G, Compare D. The human gastric microbiota: Is it time to rethink the pathogenesis of stomach diseases? *United European Gastroenterol J* 2015; 3: 255-260 [PMID: 26137299 DOI: 10.1177/2050640614566846]
 - 49 Maldonado-Contreras A, Goldfarb KC, Godoy-Vitorino F, Karaoz U, Contreras M, Blaser MJ, Brodie EL, Dominguez-Bello MG. Structure of the human gastric bacterial community in relation to *Helicobacter pylori* status. *ISME J* 2011; 5: 574-579 [PMID: 20927139 DOI: 10.1038/ismej.2010.149]
 - 50 Pan M, Wan C, Xie Q, Huang R, Tao X, Shah NP, Wei H. Changes in gastric microbiota induced by *Helicobacter pylori* infection and preventive effects of *Lactobacillus plantarum* ZDY 2013 against such infection. *J Dairy Sci* 2016; 99: 970-981 [PMID: 26709179 DOI: 10.3168/jds.2015-10510]
 - 51 Lofgren JL, Whary MT, Ge Z, Muthupalani S, Taylor NS, Mobley M, Potter A, Varro A, Eibach D, Suerbaum S, Wang TC, Fox JG. Lack of commensal flora in *Helicobacter pylori*-infected INS-GAS mice reduces gastritis and delays intraepithelial neoplasia. *Gastroenterology* 2011; 140: 210-220 [PMID: 20950613 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.09.048]
 - 52 Zaman C, Osaki T, Hanawa T, Yonezawa H, Kurata S, Kamiya S. Analysis of the microbial ecology between *Helicobacter pylori* and the gastric microbiota of Mongolian gerbils. *J Med Microbiol* 2014; 63: 129-137 [PMID: 24164959 DOI: 10.1099/jmm.0.061135-0]

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费. 审稿周期及发表周期不变. (《世界华人消化杂志》编辑部)



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

