

# 幽门螺杆菌及其血清学分型在胃癌中的意义

张碧玉<sup>1\*</sup>, 吕飒美<sup>2</sup>, 史丽萍<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>西安医学院, 陕西 西安

<sup>2</sup>陕西省人民医院, 陕西 西安

收稿日期: 2022年11月21日; 录用日期: 2022年12月15日; 发布日期: 2022年12月27日

## 摘要

胃癌是世界上最常见的恶性肿瘤之一。胃癌是由于多种因素的共同作用而导致, 幽门螺杆菌与胃癌的发生发展密切相关, 幽门螺杆菌是WHO认定的胃癌首要致癌因子, 对胃癌患者的预后有着极大影响。幽门螺杆菌拥有多种毒力因子, 包括细胞毒素相关蛋白(CagA)、空泡毒素相关蛋白(VacA)以及尿素酶等, 基于这些毒力因子的幽门螺杆菌的血清学分型与其致病力密切相关。因此, 继续研究幽门螺杆菌及其血清分型对胃癌的发生发展以及预后是相当重要的。

## 关键词

幽门螺杆菌, 细胞毒素相关蛋白, 空泡毒素相关蛋白, 尿素酶, 胃癌, 血清分型

# Significance of *Helicobacter pylori* and Its Serological Typing in Gastric Cancer

Biyu Zhang<sup>1\*</sup>, Samei Lyu<sup>2</sup>, Liping Shi<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

<sup>2</sup>Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Nov. 21<sup>st</sup>, 2022; accepted: Dec. 15<sup>th</sup>, 2022; published: Dec. 27<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

Gastric cancer is one of the most common malignant tumors in the world. Gastric cancer is caused by a variety of factors. *Helicobacter pylori* is closely related to the occurrence and development of gastric cancer. *Helicobacter pylori* is the primary carcinogen of gastric cancer recognized by WHO,

\*第一作者。

#通讯作者。

which has a great impact on the prognosis of patients with gastric cancer. *Helicobacter pylori* has a variety of virulence factors, including cytotoxin associated gene A (CagA), vacuolating cytotoxin A (VacA) and urease. The serotyping of *Helicobacter pylori* based on these virulence factors is closely related to its pathogenicity. Therefore, it is very important to continue to study *Helicobacter pylori* and its serotyping for the occurrence, development and prognosis of gastric cancer.

## Keywords

*Helicobacter pylori*, Cytotoxin Associated Gene A, Vacuolating Cytotoxin A, Urease, Gastric Cancer, Serum Typing

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

胃癌(gastric cancer)是全球常见的恶性肿瘤之一,起源于胃黏膜上皮细胞。尽管胃癌发病率总体上呈现下降趋势,但它仍然是全球癌症负担的一部分,2020年全球癌症统计显示,2020年新增病例超过100万,估计有769,000人死亡,胃癌的发病率在全球排名第五位,死亡率排名第四位,男性的发病率要比女性高2倍[1]。胃癌的发病率具有地域差异大的特点,在东亚、东欧、和南美一些国家发病率比较高[2]。根据胃内起源的解剖部位不同,可以将胃癌分为贲门癌和非贲门癌,在东亚人群中非贲门型胃癌更常见,而贲门型胃癌在西方人群中更多见。这两种亚型的胃癌不仅有共同的危险因素,还有各自特有的危险因素[2][3]。

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)的感染与慢性胃炎、消化性溃疡、胃黏膜相关性淋巴瘤(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)和胃癌等消化系统疾病的发生、发展均密切相关,尤其是胃癌的重要危险因素[4]。*H. pylori*定植在胃粘膜,可引发一系列胃组织病理学变化(即:正常黏膜 - *H. pylori*感染胃炎 - 萎缩性胃炎 - 肠上皮化生 - 异型增生 - 胃癌) [3] [5]。*H. pylori*感染及其普遍,全世界将近有50%的人感染 *H. pylori*。世界卫生组织(WHO)已经把 *H. pylori* 列为 I 类致癌物质[6]。慢性 *H. pylori* 感染是非贲门型胃癌的主要原因,几乎所有病例都由 *H. pylori* 感染,除此之外,已经确定的非贲门型胃癌的其他危险因素还包括吸烟、饮酒以及腌制食物等。贲门型胃癌通常与 *H. pylori* 感染无关,甚至在某些人群中可能呈现负相关。新的证据表明贲门型胃癌有双重病因,一些与 *H. pylori* 感染有关,另一些与肥胖和胃食管反流有关(类似于食管腺癌的特征) [1]。

*H. pylori* 是一种革兰氏染色阴性、微需氧、带有鞭毛的、螺旋状的细菌,人类的胃是 *H. pylori* 唯一的天然宿主, Hp 除了产生一种能中和胃酸的尿素酶,还能产生其他多种毒力因子,是少数能够抵御胃部恶劣酸性环境的微生物,鞭毛是 *H. pylori* 在胃内移动所必需的,可以使 *H. pylori* 到达胃黏膜表面的黏液 - 碳酸氢盐层[7] [8] [9] [10]。*H. pylori* 能产生多种毒力因子,如:细胞毒素相关蛋白(CagA)、空泡毒素相关蛋白(VacA)、血型抗原结合黏附因子(BabA)、上皮细胞接触诱导因子(IceA)、十二指肠溃疡诱导因子 A (DupA)和前炎症外膜蛋白 A (OipA),其他还包括尿素酶、脂多糖、磷脂酶 A 等。这些毒力因子有助于 *H. pylori* 在宿主胃上皮的移位、黏附、炎症以及感染性。其中毒力因子 CagA 和 VacA 是 *H. pylori* 致病的决定性的重要因素,可以诱导胃上皮细胞损伤和慢性炎症,最终可能导致胃癌[11]。通过检测血清中 *H. pylori* 毒力因子的表达,可以确定 *H. pylori* 感染的类型。*H. pylori* 感染的血清学分型可以分为以下三型:

I 型、II 型和 *H. pylori* 感染阴性[4] [9] [11]。

## 2. 幽门螺杆菌毒力因子的介绍

### (一) 细胞毒素相关蛋白 CagA

CagA 蛋白是由细胞毒素相关基因毒力岛(CagPAI)所编码的,是 *H. pylori* 最重要的毒力因子。CagPAI 是一个 40 kb 的染色体 DNA 区域,除了编码 CagA 蛋白,还能够编码 IV 分泌系统(type IV secretion system, T4SS)。CagA 蛋白的转位及转运过程都需要 T4SS, T4SS 是一种注射器状结构,能够将 CagA 运送到胃上皮细胞的细胞质中[4] [12] [13] [14] [15]。CagPAI 的完整性对于编码完整的 T4SS 以及 *H. pylori* 和宿主细胞之间相互作用至关重要,但并非所有 *H. pylori* 菌株都含有 CagPAI,在某些菌株中,它是不完整的,与不含 CagPAI 的菌株相比,感染含有 CagPAI 菌株的 *H. pylori*,患胃癌的风险增加。慢性胃炎、消化性溃疡以及胃癌等严重的胃部疾病的发生发展,均与感染表达完整 CagPAI 的 *H. pylori* 菌株有关[9] [16]。CagA 蛋白为 CagPAI 末端的 CagA 基因编码的,分子量在 125~145 kDa 的效应蛋白,能够表达 CagA 蛋白的 *H. pylori* 菌株被认为是高毒力菌株,而不表达 CagA 蛋白的 *H. pylori* 菌株则被认为是低毒力菌株[16]。在 CagA 蛋白中,其 C 端有 EPIYA 序列(由五个重复氨基酸组成,即谷氨酸-脯氨酸-异亮氨酸-酪氨酸-丙氨酸),根据 EPIYA 基因序列的差异,可将 CagA 分为四型,即 EPIYA-A、EPIYA-B、EPIYA-C、EPIYA-D 四型[17]。EPIYA 序列有一定地域差异,在西方国家发现的 CagA 蛋白的 EPIYA 序列为: EPIYA-A、EPIYA-B 和 EPIYA-C,而在东亚国家,则为: EPIYA-A、EPIYA-B 和 EPIYA-D [15]。有研究证实,携带 CagPAI 基因的东亚型的 *H. pylori* 菌株比携带 CagPAI 基因的西方型的 *H. pylori* 菌株拥有更强的毒力[18]。

CagA 蛋白进入宿主细胞后,其 EPIYA 基序被酪氨酸蛋白激酶 Src (c-Src)和酪氨酸蛋白激酶 abl (ABL1)所磷酸化[9]。CagA 在宿主细胞中表达,通过感染、转基因或者转导,会导致一种特殊的细胞形态变化,导致细胞形状细长,使细胞运动性和分散性增加,被称为“蜂鸟表型”,蜂鸟表型的形成需要宿主细胞激酶对 CagA 的酪氨酸磷酸化[19]。磷酸化的 CagA 导致宿主细胞与 Src 同源结构域 2-蛋白酪氨酸磷酸酶 2 (SHP-2)相互作用,导致多种信号转导通路激活,最终导致胃癌[9]。CagA-SHP2 复合体会导致持续的细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)激活,从而诱导出蜂鸟表型,促进细胞有丝分裂。粘着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)胞质蛋白酪氨酸激酶,通过多种信号转导通路在细胞周期调控、粘附、侵袭、生成等多方面发挥着重要的作用,在多种晚期癌中过度表达和激活[20]。CagA-SHP2 复合体被 CagA 激活时,会使得 FAK 去磷酸化并失活,而 FAK 去磷酸化是诱导蜂鸟表型所必需的[21]。PAR1/MARK 激酶,在建立和维持上皮细胞极性中起着重要作用,CagA 与 PAR1 的相互作用,能够抑制 PAR1 激酶的活性,导致胃上皮细胞之间的紧密连接和极性被破坏,最终可能引起胃癌[9] [22]。P53 是体内抑癌基因,CagA 可以通过多种途径抑制 P53 的表达,从而可以抑制由 P53 所介导的细胞凋亡反应,使肿瘤细胞免于凋亡,从而可以促进胃癌[15]。

毒力因子 CagA 与胃癌的发生密切相关,与不表达 CagA 的 *H. pylori* 菌株相比,表达 CagA 的 *H. pylori* 菌株更有活力,同时表达 CagA 的 *H. pylori* 菌株也与严重的胃肠道疾病有关(如胃癌、消化性溃疡等),CagA 导致胃癌的机制多种多样,比如通过破坏胃上皮细胞之间的粘附和紧密连接、破坏细胞极性、激活炎症细胞、促进细胞有丝分裂、减少细胞凋亡等,最终诱发胃癌[9] [12] [23]。CagA 是十分值得我们深入研究的毒力因子,虽然我们已经了解了一切其导致胃癌的机制,但是还是有很多机制是我们不知道的,作为 Hp 最重要的毒力因子,我们仍要继续对 CagA 的研究。

### (二) 空泡毒素相关蛋白 VacA

VacA 是 *H. pylori* 产生的另一重要毒力因子,VacA 是一种多功能毒素,因其可以使上皮细胞空泡化而得名空泡毒素,该毒素可通过多种途径导致胃癌,如刺激细胞凋亡、抑制 T 细胞增殖、破坏上皮细胞

完整性等。VacA 基因被证实存在于几乎所有 *H. pylori* 菌株中, 但不同菌株的毒力有着明显差异, VacA 蛋白活性通过 VacA 基因的无义突变或移码突变而表现出来[24]。VacA 基因序列具有很大的变异性。VacA 基因包含信号肽区域(s)、中间区域(m)、媒介区域(i)以及缺失区域(d)等可变区域, 这些可变区域可分为以下亚型: s1 (sla、slb、slc)和 s2, m1 和 m2, i1 和 i2, d1 和 d2 等[4] [25]。研究表明, 与感染含有 s2、m2 或 i2 型 VacA 等位基因的 *H. pylori* 菌株相比, 感染含有 s1、m1 和 i1 型 VacA 等位基因的 *H. pylori* 菌株的患者有着更高的患胃癌或癌前病变风险[25]。

VacA 是由幽门螺杆菌 T4SS 所分泌的, 一旦 VacA 进入细胞就会导致细胞空泡化[9]。VacA 在囊泡膜形成一个选择性阴离子通道, 使  $Cl^-$  内流增加, 通过  $Cl^-$  依赖的方式, VacA 可以引起 vATP 酶的激活, 从而导致胃上皮细胞渗透性肿胀以及空泡形成, 最终损害胃上皮细胞[6] [24]。VacA 还可以作为一种免疫抑制剂, 抑制 T 细胞增殖并减弱宿主免疫反应, 从而使 *H. pylori* 逃逸机体免疫机制, 造成 Hp 持续感染, 最终可能导致胃癌[26]。除了 T 细胞, VacA 还可以抑制其他多种免疫细胞的功能与增殖, 比如: B 细胞、巨噬细胞等[25]。VacA 通过 MHC-II 类分子干扰 B 细胞的抗原提呈[24]。VacA 干扰巨噬细胞吞噬小体的成熟和细胞内转运等过程, 使得吞噬作用延迟[24]。VacA 导致 IL2 基因转录下调, 阻断 T 细胞的增殖。此外, VacA 与内质网钙感应蛋白 STIM1 结合, 抑制细胞内钙内流。VacA 抑制巨噬细胞的吞噬小体成熟。VacA 会导致细胞增殖增加, 使得胃上皮细胞不断增殖从而引发胃癌。VacA 还能破坏胃上皮细胞, 从而促进致癌物质进入胃上皮细胞, 最终导致胃癌[27]。VacA 还通过其他多种途径引发细胞凋亡, 如增加细胞色素 C 的释放, 阻断连接蛋白 Cx43 的表达等[24] [28]。

VacA 可以通过多种途径导致胃癌, 此外, 研究发现 VacA 与 CagA 之间存在相互作用。VacA 可以通过损害自噬而促进 Hp 感染时 CagA 在胃上皮细胞积聚[29]。VacA 与 CagA 之间也存在拮抗作用, 研究证明 VacA 可以通过减少蜂鸟表型的形成从而降低 CagA 的毒力[28]。所以, VacA 和 CagA 等位基因的某些组合可能会通过提供 VacA 和 CagA 活性的最优平衡而给予菌株选择优势[25]。但是 VacA 与 CagA 之间作用的具体机制还需要进一步研究。

### (三) 尿素酶(Urease)

*H. pylori* 在体内可以产生大量尿素酶(占总蛋白质重量的 10%~15%), 尿素酶被认为是一种巨大的复合物, 其分子量估计约为 600 kDa。尿素酶是由两个结构亚单位(UreA 和 UreB)以及辅助蛋白(UreD、UreE、UreF 和 UreG 等)组成, 其中 UreA 分子量为 26.5 kDa, UreB 分子量为 61.7 kDa [30] [31] [32]。尿素酶是 *H. pylori* 在胃内的存活和定植所必须的, 尿素酶在体内发挥作用需要依靠镍(Nickel, Ni), 在 Ni 不足或者完全缺乏的时候, 尿素酶不能被激活而发挥作用[12] [30]。尿素酶阴性的 *H. pylori* 在生理 PH 水平下无法在胃内定植[33] [34]。*H. pylori* 所产生的尿素酶存在于细菌的胞质内以及细菌表面, 细菌表面尿素酶在 PH 值为 5.0~8.5 时最有效, 而细菌胞内尿素酶在 PH 值为 2.5~6.5 时活性大[34]。

尿素酶具有催化作用, 可以分解尿素生成氨( $NH_3$ )和二氧化碳( $CO_2$ ),  $NH_3$  中和胃酸, 给 *H. pylori* 提供适宜生存的环境, 作为一种毒性物质,  $NH_3$  能够破坏细胞间的紧密连接, 破坏细胞的完整性, 从而损害胃上皮细胞[7] [12] [33]。 $NH_3$  还可以通过抑制 VacA 的降解从而增强 VacA 的毒性[35]。产生的  $CO_2$  能够保护 *H. pylori* 免受一氧化氮等代谢物质的杀菌作用和免受吞噬的细胞的吞噬杀伤[12]。尿素酶具有非催化抗氧化作用, *H. pylori* 感染的患者胃黏膜活性氧物质的含量较高, 尿素酶的抗氧化作用可以使 *H. pylori* 在活性氧物质中存活, 从而造成机体长期 *H. pylori* 感染[36]。血管生成被认为与肿瘤的生长、侵袭以及转移有着密切关系, 研究表明, 尿素酶诱导胃腺癌细胞(AGS)表达促血管生成因子, 使血管生成增加, 故而促进肿瘤的生长、侵袭和转移, 在胃癌的发生发展中起着十分重要的作用[32]。UreA 以胃上皮细胞细胞核为靶点, 靶向诱导 AGS 细胞使其发生形态学变化, 如细胞伸长[37]。在胃细胞中诱导缺氧诱导因子-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ )的表达也需要尿素酶的存在, HIF-1 $\alpha$  可以促进血管生成、使细胞周期阻滞, HIF-1 $\alpha$  与包括

胃癌在内的多种癌症的发展过程有关[38]。

检测幽门螺杆菌感染的一些重要试验,如快速尿素酶实验(rapid urease test, RUT)、尿素呼气试验(urea breath test, UBT),都是基于尿素酶的存在[39]。RUT属于侵入性检查方法,需要借助胃镜检查,在胃黏膜取得活组织从而进行RUT,RUT基于尿素酶分解尿素,形成氨和二氧化碳,而氨会导致PH值增加,使得指示剂酚红变色,从而检测*H. pylori*感染[40]。而UBT属于非侵入性检查方法,包括<sup>13</sup>C-UBT和<sup>14</sup>C-UBT两种,患者摄入同位素<sup>13</sup>C/<sup>14</sup>C标记的尿素溶液,尿素酶可将摄入的溶液分解,产生的CO<sub>2</sub>通过呼气排出,通过测定<sup>13</sup>C/<sup>14</sup>C标记的CO<sub>2</sub>检测*H. pylori*感染,UBT在*H. pylori*感染的诊断中应用非常广泛[41]。另外,很多药物通过抑制尿素酶来抑制*H. pylori*感染,如:黄连中的巴马汀[42]和黄连碱[43]、新型二氢嘧啶-异羟肟酸螯合物[44]等。同时尿素酶(UreB)也是*H. pylori*疫苗研发的主要抗原[45]。所以,尿素酶在*H. pylori*感染的致病机制、预防、诊断以及治疗等方面都有着非常重要的价值,仍值得我们进一步研究。

### 3. 幽门螺杆菌血清学分型及其临床意义

#### (一) *H. pylori* 血清学分型

*H. pylori*所表达的一些免疫优势蛋白,如CagA、VacA和尿素酶等,已经作为检测*H. pylori*感染的候选蛋白,被认为是诊断*H. pylori*感染的血清学标志[46]。*H. pylori*的血清学分型主要依据*H. pylori*是否表达CagA、VacA、UreA和UreB[11],从而通过使用蛋白芯片法(如蛋白质微阵列[47])或者免疫印迹法,将*H. pylori*分为:I型和II型和*H. pylori*感染阴性[4][11]。I型:CagA(+)或VacA(+);II型:CagA(-)和VacA(-),仅出现UreA和(或)UreB(+);*H. pylori*感染阴性:CagA、VacA、UreA和UreB均为阴性[4][11]。

#### (二) *H. pylori* 血清学分型的临床意义

不同的*H. pylori*菌株具有的致病潜力不同,所导致*H. pylori*感染的特点也不同,一些*H. pylori*菌株可以通过其产生的毒力因子而更容易诱发胃癌[11][48][49]。I型*H. pylori*能产生毒力因子CagA和VacA,毒力因子的存在增加了机体患胃癌的风险,CagA和VacA能通过多种机制(如:破坏胃上皮间的紧密连接、促进细胞增殖、抑制细胞免疫等)诱导机体癌变,又称毒力型*H. pylori*[4][29]。II型*H. pylori*产生尿素酶A、B亚单位(UreA、UreB),不产生毒力因子CagA和VacA,毒力显著弱于I型*H. pylori*,又称非毒力型*H. pylori*[4][50]。在这里我们主要探讨I型*H. pylori*和II型*H. pylori*感染。

胃泌素(gastrin)又称促胃液素,是一种重要的胃肠激素,主要由胃窦G细胞分泌,能够刺激胃酸和胃蛋白酶的分泌,促进胃黏膜细胞分裂增殖,能够反映胃黏膜的功能状态,胃泌素-17(gastrin-17, G-17)是血液循环中最重要的胃泌素形式,G-17被认为与胃癌细胞的生长和转移有关,在胃癌的发生发展中起着重要作用[11][48][50][51]。*H. pylori*感染使的胃内氨生成增加,氨中和胃酸,使胃酸减少,从而导致G-17分泌增加[50]。有研究表明,I型*H. pylori*感染者血清G-17水平高于II型*H. pylori*感染者,提示I型*H. pylori*感染对胃黏膜的致病性更强[11][48][50]。胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)是胃蛋白酶的无活性前体,可以分为PGI和PGII两个亚群,PGI和PGII均可以由胃底腺的主细胞和黏液颈细胞分泌,除此之外,PGII还可以由贲门腺和胃窦的幽门腺的黏液颈细胞以及十二指肠上段分泌,PG能够反映胃黏膜功能状态,多项研究表明,PGI浓度降低和PGI/PGII比值下降是胃萎缩的指标,而胃萎缩与胃癌风险增加有关[48][51][52]。胃炎时可以增加PGI和PGII释放到血流中,其中PGI的增加更明显,而*H. pylori*感染可以引起胃部慢性炎症,研究表明,与II型*H. pylori*感染者相比,I型*H. pylori*感染者血清PGI和PGII水平升高,PGI/PGII比值降低[11][48]。I型*H. pylori*感染又可能通过独特的机制增加对胃黏膜的侵袭性从而加速萎缩性胃炎的发展,增加机体患胃癌的风险[11]。I型*H. pylori*是影响G-17、PGI、PGII以及

PGI/PGII 比值的主要因素, I 型 *H. pylori* 在萎缩性胃炎的恶化中起着重要的因素[11] [48]。可见, I 型 *H. pylori* 能产生 CagA 和 VacA, 对胃黏膜的致病能力更强, 在上消化道疾病甚至是胃癌的发生发展中起着重要作用[48] [50]。

全球许多地区 *H. pylori* 感染的主要类型是 I 型 *H. pylori* 感染, *H. pylori* 的致病性取决于其确切菌株, 并不是所有 *H. pylori* 感染都会导致胃癌, 与 II 型 *H. pylori* 相比, I 型 *H. pylori* 感染往往导致严重

的胃疾病, 与胃癌的发生有着更加密切的关系, 目前根除 *H. pylori* 仍然是预防胃癌的首要任务, 了解 *H. pylori* 血清学分型有助于将 *H. pylori* 感染类型加以区分, 从而提高临床对胃癌的预测能力, 筛查出胃癌的高危人群, 个体化根除 *H. pylori* 使更多人获益[9] [11] [12] [28] [48] [53]。

#### 4. 根除幽门螺杆菌对胃癌的意义

*H. pylori* 感染属于一种传染病, *H. pylori* 感染往往有一定的家族聚集性, *H. pylori* 可以通过粪 - 口传播、口 - 口传播和胃 - 口传播等方式在人与人之间进行传播, 但具体的传播机制尚不清楚[12] [26]。所以, 切断传播途径可以有效预防 *H. pylori* 感染, 比如: 家庭内部实行分餐, 彻底消毒餐具, 使用公筷、饭前便后认真洗手等。但是一旦感染 *H. pylori*, 如果不经药物治疗则很难治愈[54]。

*H. pylori* 的感染率和流行率在中国很常见, 早期发现和根除 *H. pylori* 对预防胃癌有着重要的意义, 可悲的是, *H. pylori* 通过耐药相关基因突变获得耐药性, 使得 *H. pylori* 对抗生素的耐药性逐渐增加,

根据 WHO 的数据, 所有地区对于左氧氟沙星、甲硝唑以及克拉霉素的耐药率都随着时间的推移而有所上升, 这使得根除 *H. pylori* 变得越来越困难, 个体化根除 *H. pylori* 可以减少不同人群的胃癌负担, 这是十分必要的[11] [49] [55]。根除 *H. pylori* 被广泛用于改善胃黏膜炎症、促进溃疡愈合、降低胃癌发生率, 但是根除 *H. pylori* 的标准治疗方法因地区和国家而有所不同。我国常用含有铋剂的四联疗法(1 种 PPI + 2 种抗生素 + 1 种铋剂, 疗程 10~14 天)。由于 *H. pylori* 的耐药性逐渐增强, 根除 *H. pylori* 越来越成为一种挑战。理想的根除 *H. pylori* 的理念是“使用一种简单、耐受性良好的方案, 可以促进患者的依从性, 并具有成本效益”。伏诺拉生(一种新型钾离子竞争性酸阻断剂)和阿莫西林组成的双重疗法(疗程 7 天), 这是最简单的一种治疗方案, 可以提供足够的根治率、安全性和耐受性, 值得在临床中借鉴并推广[56]。

*H. pylori* 感染被认为是胃癌最重要的、可控的危险因素, 根除 *H. pylori* 可以在一定程度上降低胃癌发生率, 有效预防胃癌, *H. pylori* 血清学分型能够使我们了解所感染 *H. pylori* 的类型, 使得治疗的准确性有了进一步的提高。但由于 *H. pylori* 耐药性的不断增加, 人们对于抗 *H. pylori* 药物治疗的依从性差, 迫切需要我们进一步的研究来开发出新型的、短疗程的、能够有效根除 *H. pylori* 的方法, 从而减少 *H. pylori* 感染所导致的胃癌, 降低胃癌总体发病率[9] [54]。

#### 5. 结语

胃癌是全球最常见的恶性肿瘤之一, 多种原因可以导致胃癌, 比如幽门螺杆菌(*H. pylori*)、高盐饮食、吸烟、饮酒等, 其中 *H. pylori* 感染是导致胃癌最重要、可控的危险因素。*H. pylori* 是一种革兰氏染色阴性的螺旋状细菌, 能够侵入并定植在胃黏膜中, 也可以产生包括 CagA、VacA、尿素酶等在内的多种细胞毒素, 这些毒力因子不仅有利于 *H. pylori* 在胃内的定植和转移, 还通过各种途径破坏胃黏膜, 从而促进胃癌的进展。根据毒力因子可将 *H. pylori* 感染分型, 即 I 型: CagA(+)或 VacA(+); II 型: CagA(-)和 VacA(-), 仅出现 UreA 和(或) UreB(+); *H. pylori* 感染阴性: CagA、VacA、UreA 和 UreB 均为阴性。与 II 型 *H. pylori* 相比, I 型 *H. pylori* 能产生毒力因子 CagA 和 VacA, 毒力较强, 往往导致严重的胃黏膜损伤, 与胃癌的发生密切相关。早期诊断和治疗 *H. pylori* 对于降低胃癌的发病率十分重要, 通过 *H. pylori* 血清学分型将患者所感染 *H. pylori* 分型, 可以筛选出胃癌高风险人群, 从而对高危人群进行随访并且个

体化根除 *H. pylori*, 使更多人获益。*H. pylori* 自 1983 年被发现以来一直备受消化界关注, *H. pylori* 所产生的毒素如何破坏胃黏膜导致胃癌仍然值得进一步研究。根除 *H. pylori* 能够降低胃癌的发病率, 但随着 *H. pylori* 耐药性的增加, 根除 *H. pylori* 越来越困难, 这就迫切要求我们研究新型的能够有效根除 *H. pylori* 的方法。

## 参考文献

- [1] Sung, H., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Inoue, M. (2021) Public Health Interventions for Gastric Cancer Control. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*, **31**, 441-449. <https://doi.org/10.1016/j.giec.2021.03.002>
- [3] Huang, R.J. and Hwang, J.H. (2021) Improving the Early Diagnosis of Gastric Cancer. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*, **31**, 503-517. <https://doi.org/10.1016/j.giec.2021.03.005>
- [4] 俞建蔚, 齐国卿, 张德奎. 幽门螺杆菌分型的研究现状[J]. 中华传染病杂志, 2021, 39(4): 243-247.
- [5] Shafaie, E., *et al.* (2018) Multiplex Serology of *Helicobacter pylori* Antigens in Detection of Current Infection and Atrophic Gastritis—A Simple and Cost-Efficient Method. *Microbial Pathogenesis*, **119**, 137-144. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.04.018>
- [6] Alipour, M. (2021) Molecular Mechanism of *Helicobacter pylori*-Induced Gastric Cancer. *Journal of Gastrointestinal Cancer*, **52**, 23-30. <https://doi.org/10.1007/s12029-020-00518-5>
- [7] Cheok, Y.Y., *et al.* (2021) An Overview of *Helicobacter pylori* Survival Tactics in the Hostile Human Stomach Environment. *Microorganisms*, **9**, 2502. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9122502>
- [8] Ansari, S. and Yamaoka, Y. (2017) Survival of *Helicobacter pylori* in Gastric Acidic Territory. *Helicobacter*, **22**, e12386. <https://doi.org/10.1111/hel.12386>
- [9] Padda, J., *et al.* (2021) Association between *Helicobacter pylori* and Gastric Carcinoma. *Cureus*, **13**, e15165. <https://doi.org/10.7759/cureus.15165>
- [10] Camilo, V., Sugiyama, T. and Touati, E. (2017) Pathogenesis of *Helicobacter pylori* Infection. *Helicobacter*, **22**, e12405. <https://doi.org/10.1111/hel.12405>
- [11] Liu, W., *et al.* (2021) A Retrospective Study Assessing the Acceleration Effect of Type I *Helicobacter pylori* Infection on the Progress of Atrophic Gastritis. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 4143. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83647-6>
- [12] Sharndama, H.C. and Mba, I.E. (2022) *Helicobacter pylori*: An Up-to-Date Overview on the Virulence and Pathogenesis Mechanisms. *Brazilian Journal of Microbiology*, **53**, 33-50. <https://doi.org/10.1007/s42770-021-00675-0>
- [13] Bakhti, S.Z., *et al.* (2019) Inverse Association of *Helicobacter pylori* cagPAI Genotypes with Risk of Cardia and Non-Cardia Gastric Adenocarcinoma. *Cancer Medicine*, **8**, 4928-4937. <https://doi.org/10.1002/cam4.2390>
- [14] Tegtmeier, N., *et al.* (2017) Subversion of Host Kinases: A Key Network in Cellular Signaling Hijacked by *Helicobacter pylori* CagA. *Molecular Microbiology*, **105**, 358-372. <https://doi.org/10.1111/mmi.13707>
- [15] Takahashi-Kanemitsu, A., Knight, C.T. and Hatakeyama, M. (2020) Molecular Anatomy and Pathogenic Actions of *Helicobacter pylori* CagA That Underpin Gastric Carcinogenesis. *Cellular and Molecular Immunology*, **17**, 50-63. <https://doi.org/10.1038/s41423-019-0339-5>
- [16] Ansari, S. and Yamaoka, Y. (2020) *Helicobacter pylori* Virulence Factor Cytotoxin-Associated Gene A (CagA)-Mediated Gastric Pathogenicity. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, 7430. <https://doi.org/10.3390/ijms21197430>
- [17] 万秀坤, 刘纯杰. 幽门螺杆菌 CagA 蛋白及其致病机制的研究进展[J]. 微生物学报, 2016, 56(12): 1821-1830.
- [18] Yuan, X.Y., *et al.* (2017) *Helicobacter pylori* with East Asian-Type cagPAI Genes Is More Virulent than Strains with Western-Type in Some cagPAI Genes. *Brazilian Journal of Microbiology*, **48**, 218-224. <https://doi.org/10.1016/j.bjm.2016.12.004>
- [19] Hatakeyama, M. (2017) Structure and Function of *Helicobacter pylori* CagA, the First-Identified Bacterial Protein Involved in Human Cancer. *Proceedings of the Japan Academy. Series B, Physical and Biological Sciences*, **93**, 196-219. <https://doi.org/10.2183/pjab.93.013>
- [20] Sulzmaier, F.J., Jean, C. and Schlaepfer, D.D. (2014) FAK in Cancer: Mechanistic Findings and Clinical Applications. *Nature Reviews Cancer*, **14**, 598-610. <https://doi.org/10.1038/nrc3792>
- [21] Tsutsumi, R., *et al.* (2006) Focal Adhesion Kinase Is a Substrate and Downstream Effector of SHP-2 Complexed with

- Helicobacter pylori* CagA. *Molecular and Cellular Biology*, **26**, 261-276. <https://doi.org/10.1128/MCB.26.1.261-276.2006>
- [22] Saadat, I., et al. (2007) *Helicobacter pylori* CagA Targets PAR1/MARK Kinase to Disrupt Epithelial Cell Polarity. *Nature*, **447**, 330-333. <https://doi.org/10.1038/nature05765>
- [23] Rasi-Bonab, F., et al. (2021) Antibiotic Resistance Pattern and Frequency of *cagA* and *vacA* Genes in *Helicobacter pylori* Strains Isolated from Patients in Tabriz City, Iran. *BMC Research Notes*, **14**, Article No. 216. <https://doi.org/10.1186/s13104-021-05633-5>
- [24] Chauhan, N., et al. (2019) *Helicobacter pylori* VacA, a Distinct Toxin Exerts Diverse Functionalities in Numerous Cells: An Overview. *Helicobacter*, **24**, e12544. <https://doi.org/10.1111/hel.12544>
- [25] McClain, M.S., Beckett, A.C. and Cover, T.L. (2017) *Helicobacter pylori* Vacuolating Toxin and Gastric Cancer. *Toxins (Basel)*, **9**, 316. <https://doi.org/10.3390/toxins9100316>
- [26] Kim, J. and Wang, T.C. (2021) *Helicobacter pylori* and Gastric Cancer. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*, **31**, 451-465. <https://doi.org/10.1016/j.giec.2021.03.003>
- [27] Li, H., et al. (2019) How Does *Helicobacter pylori* Cause Gastric Cancer through Connexins: An Opinion Review. *World Journal of Gastroenterology*, **25**, 5220-5232. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i35.5220>
- [28] Sukri, A., et al. (2020) Epidemiology and Role of *Helicobacter pylori* Virulence Factors in Gastric Cancer Carcinogenesis. *APMIS*, **128**, 150-161. <https://doi.org/10.1111/apm.13034>
- [29] Abdullah, M., et al. (2019) VacA Promotes CagA Accumulation in Gastric Epithelial Cells during *Helicobacter pylori* Infection. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 38. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-37095-4>
- [30] Tarsia, C., et al. (2018) Targeting *Helicobacter pylori* Urease Activity and Maturation: In-Cell High-Throughput Approach for Drug Discovery. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—General Subjects*, **1862**, 2245-2253. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2018.07.020>
- [31] Ha, N.-C., et al. (2001) Supramolecular Assembly and Acid Resistance of *Helicobacter pylori* Urease. *Nature Structural Biology*, **8**, 505-509. <https://doi.org/10.1038/88563>
- [32] Olivera-Severo, D., et al. (2017) A New Role for *Helicobacter pylori* Urease: Contributions to Angiogenesis. *Frontiers in Microbiology*, **8**, Article No. 1883. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01883>
- [33] Debowski, A.W., et al. (2017) *Helicobacter pylori* Gene Silencing *in Vivo* Demonstrates Urease Is Essential for Chronic Infection. *PLOS Pathogens*, **13**, e1006464. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006464>
- [34] Baj, J., et al. (2020) *Helicobacter pylori* Virulence Factors-Mechanisms of Bacterial Pathogenicity in the Gastric Microenvironment. *Cells*, **10**, 27. <https://doi.org/10.3390/cells10010027>
- [35] Foegeding, N.J., et al. (2019) Intracellular Degradation of *Helicobacter pylori* VacA Toxin as a Determinant of Gastric Epithelial Cell Viability. *Infection and Immunity*, **87**, e00783-18. <https://doi.org/10.1128/IAI.00783-18>
- [36] Schmalstig, A.A., et al. (2018) Noncatalytic Antioxidant Role for *Helicobacter pylori* Urease. *Journal of Bacteriology*, **200**, e00124-18. <https://doi.org/10.1128/JB.00124-18>
- [37] Lee, J.H., et al. (2015) Morphological Changes in Human Gastric Epithelial Cells Induced by Nuclear Targeting of *Helicobacter pylori* Urease Subunit A. *Journal of Microbiology*, **53**, 406-414. <https://doi.org/10.1007/s12275-015-5085-5>
- [38] Valenzuela-Valderrama, M., et al. (2019) The *Helicobacter pylori* Urease Virulence Factor Is Required for the Induction of Hypoxia-Induced Factor-1alpha in Gastric Cells. *Cancers (Basel)*, **11**, 799. <https://doi.org/10.3390/cancers11060799>
- [39] Graham, D.Y. and Miftahussurur, M. (2018) *Helicobacter pylori* Urease for Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection: A Mini Review. *Journal of Advanced Research*, **13**, 51-57. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2018.01.006>
- [40] Mohammadian, T. and Ganji, L. (2019) The Diagnostic Tests for Detection of *Helicobacter pylori* Infection. *Monoclonal Antibodies in Immunodiagnosis and Immunotherapy*, **38**, 1-7. <https://doi.org/10.1089/mab.2018.0032>
- [41] O'Connor, A. (2021) The Urea Breath Test for the Noninvasive Detection of *Helicobacter pylori*. *Methods in Molecular Biology*, **2283**, 15-20. [https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1302-3\\_2](https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1302-3_2)
- [42] Zhou, J.T., et al. (2017) Inhibition of *Helicobacter pylori* and Its Associated Urease by Palmatine: Investigation on the Potential Mechanism. *PLOS ONE*, **12**, e0168944. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168944>
- [43] Li, C., et al. (2018) Coptisine-Induced Inhibition of *Helicobacter pylori*: Elucidation of Specific Mechanisms by Probing Urease Active Site and Its Maturation Process. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, **33**, 1362-1375. <https://doi.org/10.1080/14756366.2018.1501044>
- [44] Mamidala, R., Bhimathati, S.R.S. and Vema, A. (2021) Discovery of Novel Dihydropyrimidine and Hydroxamic Acid Hybrids as Potent *Helicobacter pylori* Urease Inhibitors. *Bioorganic Chemistry*, **114**, Article ID: 105010.



- <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.105010>
- [45] Dos Santos Viana, I., *et al.* (2021) Vaccine Development against *Helicobacter pylori*: From Ideal Antigens to the Current Landscape. *Expert Review of Vaccines*, **20**, 989-999. <https://doi.org/10.1080/14760584.2021.1945450>
- [46] Ichihara, A., *et al.* (2021) Serodiagnosis and Bacterial Genome of *Helicobacter pylori* Infection. *Toxins (Basel)*, **13**, 467. <https://doi.org/10.3390/toxins13070467>
- [47] Jeske, R., *et al.* (2020) Development of *Helicobacter pylori* Whole-Proteome Arrays and Identification of Serologic Biomarkers for Noncardia Gastric Cancer in the MCC-Spain Study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, **29**, 2235-2242. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-20-0348>
- [48] Yuan, L., *et al.* (2020) Type I and Type II *Helicobacter pylori* Infection Status and Their Impact on Gastrin and Pepsinogen Level in a Gastric Cancer Prevalent Area. *World Journal of Gastroenterology*, **26**, 3673-3685. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i25.3673>
- [49] El Hafa, F., *et al.* (2022) Association between *Helicobacter pylori* Antibodies Determined by Multiplex Serology and Gastric Cancer Risk: A Meta-Analysis. *Helicobacter*, **27**, e12881. <https://doi.org/10.1111/hel.12881>
- [50] Liu, W., Sun, Y. and Yuan, Y. (2020) Analysis of Serum Gastrin-17 and *Helicobacter pylori* Antibody in Healthy Chinese Population. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **34**, e23518. <https://doi.org/10.1002/jcla.23518>
- [51] Lin, Z., *et al.* (2021) Application of Serum Pepsinogen and Carbohydrate Antigen 72-4 (CA72-4) Combined with Gastrin-17 (G-17) Detection in the Screening, Diagnosis, and Evaluation of Early Gastric Cancer. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, **12**, 1042-1048. <https://doi.org/10.21037/jgo-21-254>
- [52] Han, X.L., *et al.* (2022) Clinical Value of Pepsinogen in the Screening, Prevention, and Diagnosis of Gastric Cancer. *Laboratory Medicine*, **53**, 71-77. <https://doi.org/10.1093/labmed/lmab035>
- [53] Kishk, R.M., *et al.* (2021) Genotyping of *Helicobacter pylori* Virulence Genes *cagA* and *vacA*: Regional and National Study. *International Journal of Microbiology*, **2021**, Article ID: 5540560. <https://doi.org/10.1155/2021/5540560>
- [54] 国家消化系统疾病临床医学研究中心, 国家消化道早癌防治中心联盟(GECA), 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组, 等. 中国幽门螺杆菌根除与胃癌防控的专家共识意见(2019年, 上海) [J]. 中华消化杂志, 2019, 39(5): 310-316.
- [55] Li, Y., *et al.* (2021) Genotyping *Helicobacter pylori* Antibiotic Resistance and Virulence-Associated Genes in Patients with Gastric Cancer in Wenzhou, China. *Arab Journal of Gastroenterology*, **22**, 267-271. <https://doi.org/10.1016/j.ajg.2021.05.017>
- [56] Suzuki, S., *et al.* (2022) The Ideal *Helicobacter pylori* Treatment for the Present and the Future. *Digestion*, **103**, 62-68. <https://doi.org/10.1159/000519413>