

幽门螺杆菌致病机制与抗体分型检测的研究

高 倩¹, 袁东红^{2*}, 白如如¹, 刘欣彤¹, 李鑫瑜¹

¹延安大学附属医院全科医学科, 陕西 延安

²延安大学附属医院消化内科, 陕西 延安

收稿日期: 2024年11月18日; 录用日期: 2024年12月11日; 发布日期: 2024年12月18日

摘要

幽门螺杆菌是世界公认的I类致癌因子, 也是全球最常见、最广泛的感染性病原体之一, 其感染会引起慢性胃炎, 并会增加患消化性溃疡、胃腺癌和胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤等疾病的风险, 此外它还与多种胃肠外疾病密切相关。尽管在过去的几十年里, 中国及全球的幽门螺旋杆菌感染率一直在持续下降, 但近年来随着抗生素耐药性的上升, 幽门螺杆菌根除治疗受到严峻挑战。本文就幽门螺杆菌致病机制及抗体分型检测的临床价值做一综述, 从而为有针对性地选择幽门螺杆菌检测方法提供一定的临床参考依据。

关键词

幽门螺杆菌, 致病机制, 毒力因子, 抗体分型检测

Study on the Pathogenic Mechanism of *Helicobacter pylori* and the Detection of Antibody Typing

Qian Gao¹, Donghong Yuan^{2*}, Ruru Bai¹, Xintong Liu¹, Xinyu Li¹

¹Department of General Medicine, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Nov. 18th, 2024; accepted: Dec. 11th, 2024; published: Dec. 18th, 2024

Abstract

Helicobacter pylori is a globally recognized Group I carcinogen and one of the most common and widespread infectious pathogens worldwide. Its infection can lead to chronic gastritis and elevate the risk of developing digestive ulcers, gastric adenocarcinoma, and gastric mucosa-associated

*通讯作者。

lymphoid tissue lymphoma. Furthermore, it is closely linked to various extragastrointestinal diseases. Although the infection rate of *Helicobacter pylori* in China and globally has been continuously decreasing over the past few decades, the eradication treatment of *Helicobacter pylori* has been severely challenged in recent years due to the rise of antibiotic resistance. This article provides a review of the pathogenic mechanism of *Helicobacter pylori* and the clinical value of antibody typing detection, offering a clinical reference basis for targeted selection of *Helicobacter pylori* detection methods.

Keywords

***Helicobacter pylori*, Pathogenic Mechanism, Virulence Factor, Antibody Typing Detection**

Copyright © 2024 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. 背景

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)是20世纪末由澳大利亚学者 Marshall 和 Warren 首次发现的，它是一种多鞭毛、螺旋形弯曲的革兰阴性微需氧菌，主要定植于胃中，人是其主要宿主，也有一些证据表明，除了人类之外，一些动物(如牛、羊)也可能成为幽门螺杆菌的宿主[1][2]。2018年第六届巴西幽门螺杆菌感染共识会议指出幽门螺杆菌感染是一种传染性疾病[2]。据调查，2015年至2022年，幽门螺杆菌的全球粗患病率从1990年之前的52.6%下降到成人的43.9%[3]；在中国大陆，幽门螺杆菌的合并患病率为44.2%，大约有5.89亿人感染了幽门螺杆菌，西北地区的患病率相对较高[4]，通常是在儿童时期感染的，若不进行干预，这种感染可能会持续一生。在过去的30年里，随着社会经济水平不断提高以及 Hp 预防和治疗的持续进行，中国及全球幽门螺杆菌感染的全球流行率在儿童和成年人中均有所下降，并且在日本进行的一项评估 Hp 感染潜在风险的建模工作结果表明幽门螺杆菌的患病率将持续下降，根据这一趋势的进一步预测 2050 年 Hp 患病率和胃癌发病率将进一步下降[2]，这对全人类来说无疑是个好消息。但随着抗生素耐药性的上升以及 Hp 在恶劣环境下(抗菌剂的使用、生活环境的 pH 值、氧含量的变化等)独特的自我保护机制(球状形态转化和生物膜的形成)，Hp 感染的复发及再感染仍然给全球卫生事业带来极大负担[5]。因此，本文就 Hp 致病机制、Hp 抗体分型检测及 Hp 分型的临床意义等方面做一综述，以对临床有效检测及根除 Hp 提供一定帮助。

2. Hp 致病机制

幽门螺杆菌感染导致相关胃肠及胃肠外疾病的致病机制尚不完全清楚，目前认为可能是细菌自身形态结构、细菌毒力因子、宿主遗传和环境因素之间相互作用的结果[6][7]。

2.1. 细菌自身形态结构

人体正常胃液 pH 为 0.9~1.5，在如此强酸环境下，鲜少有细菌可以存活，而幽门螺杆菌进入胃腔后凭借其自身独特的形态结构成功在胃内定植并对机体建立持续感染。Hp 定植主要通过“环境改造 - 动力调节 - 定植黏附”三个阶段来实现的[8]。脲酶在环境改造阶段发挥关键作用，其可以催化尿素水解，最终产生 NH_4^+ 和 CO_2 ，二者诱导胃内 pH 升高，为细菌提供了一个 pH 接近中性的生存环境[9]。另有多项报道称，脲酶有多种复杂的生化机制促进胃癌的发生发展，如：可能会刺激血管生成来促进肿瘤生长和

转移传播；激活胃细胞中的 PI3K-AKT-mTOR 通路；诱发缺氧诱导因子(HIF)；与 II 类主要组织相容性复合体(MHC)受体结合而促进细胞凋亡；增强促炎细胞因子的释放[9] [10]。鞭毛的数量对细菌的细胞移动速度起着至关重要的作用，鞭毛多的细菌比鞭毛少的细胞移动得快，*Hp* 具有多个有鞘鞭毛，可以趋化细菌快速穿过胃腔的粘性粘液，是动力调节阶段的重要因素；鞭毛的运动是由质子动力提供的，而脲酶驱动的水解提供了质子动力[10] [11]。黏附阶段也是定植的重要环节，*Hp* 可以使用不同的粘附素(即外膜蛋白 OMP)附着在胃上皮细胞上，*Hp* 基因组中存在 30 多个 OMP 基因，目前已知的包括血型抗原结合黏附素(BabA)、唾液酸结合粘连素(SabA)、中性粒细胞激活蛋白(NAP)、热休克蛋白 60(Hsp60)、粘附相关蛋白(AlpA/B)和幽门螺杆菌粘附素 A (HpaA)等。OMPs 与胃上皮细胞上的受体相互作用，防止细菌受蠕动和胃排空产生的力发生位移，可保证其长期定植在胃腔[8] [12]。

2.2. 毒力因子

目前研究最多的幽门螺杆菌毒力因素是空泡细胞毒素基因 A (VacA)和位于 Cag 致病性岛(Cag PAI)的细胞毒素相关基因 A (CagA)，主要涉及慢性炎症和组织损伤，增加消化性溃疡和胃癌的风险。

VacA 是首先被发现的毒力因子，它可以产生空泡毒素，通过嵌入宿主细胞膜并将阴离子释放到细胞质中，导致空泡形成和组织损伤[13]。所有幽门螺杆菌菌株都含有 *VacA* 基因，但菌株之间的毒素活性差异很大[13]。这些差异与 *VacA* 基因在信号区(s)、中间区(i)和中间区(m)的结构有关。这些区域包括 s1、s2、i1、i2、m1 和 m2 亚型 i 区在液泡形成活性中起着重要作用，并且与胃癌有很强的关联[14]。*VacA* s2 毒素以较低的速率产生和分泌，并且不能形成 *VacA* s1 诱导细胞空泡化的膜通道，故 *VacA* s2 变异体被认为比 s1 致病性低[11]。s1m1 菌株的细胞毒性最强，其次是 s1m2。相反，s2m2 株不具有细胞毒性，s2m1 株临床较少见。正如预期的那样，s1 和 m1 基因型与高水平炎症以及消化性溃疡和胃癌风险增加相关[13]。

幽门螺杆菌菌株类型繁多，并非所有的菌株均携带 *CagA*，研究发现幽门螺杆菌是唯一已知携带 *Cag PAI* 的螺杆菌，并且大多分布在西非和南非以及东亚和中亚的幽门螺杆菌菌株中[11]。*Cag PAI* 是一个 40 kb 的染色体区域，包括 *CagA* (编码一种分泌效应蛋白)，17 个 *Cag IV* 型分泌(T4SS)系统活性所需的基因，以及一些功能未知的基因[15]。*Cag PAI* 编码的 *Cag T4SS* 将效应蛋白 *CagA* 递送到宿主靶细胞中，递送的 *CagA* 可以结合约 25 种已知的宿主细胞信号因子，通过这种方式，*CagA* 可以劫持胃上皮细胞内的各种信号转导级联，以诱导炎症、增殖和遗传不稳定性，同时抑制细胞极性和凋亡。根据这种诱发癌症的潜力，*CagA* 已被指定为细菌世界中的第一种癌蛋白[16]，但幽门螺杆菌与宿主细胞接触时触发 *CagA* 分泌的信号和调节机制尚不清楚。*CagA* 具有一个结构化的 N 端区和一个内在无序的 C 端区[15]。*CagA* 的 C 端区域包含可变数量的 EPIYA 基序，这些基序被分类为 EPIYA A 至 D。在进入宿主细胞后，这些 EPIYA 片段被酪氨酸激酶磷酸化，使它们能够与宿主 SHP2 相互作用并激活。*CagA* 被证明可以刺激递送细胞中的两种主要促有丝分裂信号通路，Ras-ERK MAP 激酶和 Wnt-β-连环蛋白通路，每种通路都可以有效刺激细胞增殖[13] [16]。*CagA* 对 SHP2 信号的破坏使上皮细胞极性失调，导致细胞伸长，这是 *CagA* 在肿瘤发生中的潜在机制[13]。EPIYA 基序/片段的数量，特别是 EPIYA-C 与萎缩和肠化生的风险相关[14]。另一个是 *CagA* 多聚基序(CM)位于 EPIYA-C 基序和 EPIYA-D 基序的下游，负责 *CagA* 的二聚化，稳定 *CagA*-宿主 SHP2 相互作用。CM 基序与胃肠道疾病的关系尚未得到很好的研究[14]。有趣的是，*CagA* 与 *VacA* 相互抵消作用大于两者协同作用，*CagA* 不仅可以降低 *VacA* 空泡形成，而且可以通过影响毒素的胞吞作用和胞内运输以及增加抗凋亡因子的表达来抵消 *VacA* 诱导的凋亡[16]。

2.3. 宿主免疫反应

先天免疫和适应性免疫是宿主免疫系统的重要组成部分，在根除幽门螺杆菌感染方面发挥积极作用。

Hp 在机体建立持续感染后，模式识别分子，如 toll 样受体(TLRs)，可以识别幽门螺杆菌的特定表面或膜成分，激活细胞内由 MyD88- 和 Trif- 介导的信号通路[17]。TLR2 和 TLR4 是幽门螺杆菌脂多糖的特异性配体，TLR2 负责激活其启动子，LPS 特异性结合单核细胞表面的 TLR4，诱导 T 辅助细胞 Th1 和 Th17 分化，以及 IL-18, IL-1 β 作用的抑制剂。IL-8 作为中性粒细胞的趋化剂，与胃炎严重程度相关，并刺激血管内皮生长因子的释放，促进血管生成，促进胃癌发生[17]。固有层的 T 淋巴细胞和非 T 细胞通过 IL-1 β 、IL-21 和 IL-23 调节的过程产生 IL-17A。IL-17A 刺激免疫和非免疫细胞产生多种炎症介质，如 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和 MMPs，促进炎症发生。有证据表明抗幽门螺杆菌 IgA 和 IgG 的局部产生，特别是 Th1 效应物的特异性反应，导致幽门螺杆菌感染患者胃窦中干扰素(IFN)- γ 、肿瘤坏死因子(TNF)- α 和 IL-12 合成增加，这在消化性溃疡或胃淋巴瘤的发生中起作用[18]。已经证实，胃液中含有微小核糖核酸(miRNAs)，它作为先天免疫反应和幽门螺杆菌相关炎症的调节剂，可以降低基因表达，抑制蛋白质合成，因此，miRNAs 的失调有可能是细胞异常增殖、肿瘤发生的重要标志之一[17]。尽管机体可以产生一定的免疫反应，但 *Hp* 可以修饰自身结构、调控抗原提呈细胞、抑制树突状细胞分化成熟等多种途径逃避宿主免疫的识别、监视及清除[19]。

3. *Hp* 抗体分型检测及临床意义

Hp 感染常用的检测方法分为非侵入性检测和侵入性检测。抗体分型检测属于非侵入性检测的一种，该检测方法运用抗原 - 抗体特异性结合的原理来检测标本中特异性抗 *Hp*-IgG 抗体，因为 *Hp* 感染后会使机体产生免疫应答并产生相应抗体，该抗体存在于血清、粪便、唾液中[20]。根据是否存在上文所述毒力因子 CagA 和 VacA 将 *Hp* 菌株其分为 I 型、II 型和中间型，I 型即 VacA 和 CagA 阳性，毒力强，致病性高；II 型即 VacA 和 CagA 均阴性，仅 UreB 和(或) UreA 阳性，毒力较弱，一般无临床症状；中间型为 VacA 或 CagA 阳性[21]。I 型和中间型均可看作高毒力型，可增加胃癌发展的风险[22]。方莉萍等人对浙江金华地区 2060 例研究对象进行抗体分型研究结果显示幽门螺旋杆菌 I 型和 II 型总阳性率分别为 32.86% 和 18.83% [23]。对安徽省安庆地区体检人群研究发现：在 2725 名研究对象中，*Hp* I、II 型阳性率分别为 35.52% 和 16.81% [24]。通过对比发现，上述两项研究结果均以 I 型菌株感染为主，这可能会对健康造成极大的威胁。因此，使用 *Hp* 抗体分型检测方法明确感染 *Hp* 菌株类型是十分有必要的，尽管目前对于是否仅需对 I 型菌株感染进行根除治疗存在争议，但可以肯定的是，I 型比 II 型更需要抗菌治疗。

4. 总结与展望

综上所述，抗体分型检测是一种检测 *Hp* 感染灵敏度和特异度均高的无创方法，并且它不受质子泵抑制剂、铋剂和抗生素等的影响，可以明确感染 *Hp* 菌株类型以指导临床诊治。但其不能评估活动性 *Hp* 感染，因为机体在感染 *Hp* 的半年时间内抗体均可能呈现阳性。近年来，随着抗生素耐药性及 *Hp* 复发率的上升，*Hp* 根除治疗受到严峻挑战，但分子生物学新技术、新型免疫学技术、无创影像学检查等方法的突破性进展，又为 *Hp* 感染的诊断与治疗提供了新的思路。

另外，预防 *Hp* 感染的疫苗也正在被深入研究中，尽管目前尚未投入临床试验，但其研发的成功将有助于降低 *Hp* 感染的发生率，从根本上减少与 *Hp* 相关的疾病风险。通过对 *Hp* 致病机制的深入了解，未来可能会出现更为有效的疫苗和治疗方案，为提高人群健康水平作出贡献。

参考文献

- [1] Marshall, B. and Warren, J.R. (1984) Unidentified Curved Bacilli in the Stomach of Patients with Gastritis and Peptic Ulceration. *The Lancet*, **323**, 1311-1315. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(84\)91816-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(84)91816-6)
- [2] Leja, M., Grinberga-Derica, I., Bilgilier, C. and Steininger, C. (2019) Review: Epidemiology of *helicobacter pylori*

- Infection. *Helicobacter*, **24**, e12635. <https://doi.org/10.1111/hel.12635>
- [3] Chen, Y., Malfertheiner, P., Yu, H., Kuo, C., Chang, Y., Meng, F., et al. (2024) Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection and Incidence of Gastric Cancer between 1980 and 2022. *Gastroenterology*, **166**, 605-619. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2023.12.022>
- [4] Ren, S., Cai, P., Liu, Y., Wang, T., Zhang, Y., Li, Q., et al. (2021) Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection in China: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **37**, 464-470. <https://doi.org/10.1111/jgh.15751>
- [5] Sun, Y. and Zhang, J. (2019) *Helicobacter pylori* Recrudescence and Its Influencing Factors. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **23**, 7919-7925. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14682>
- [6] Burucoa, C. and Axon, A. (2017) Epidemiology of *Helicobacter pylori* Infection. *Helicobacter*, **22**, e12403. <https://doi.org/10.1111/hel.12403>
- [7] 杨舒, 张雷. 幽门螺旋杆菌致病与免疫机制的研究进展[J]. 中国病原生物学杂志, 2017, 12(3): 283-285, 289.
- [8] 罗微, 孙颖, 张晓方, 等. 幽门螺杆菌致病因子研究新进展[J]. 国际免疫学杂志, 2019, 42(4): 402-406.
- [9] Ansari, S. and Yamaoka, Y. (2019) *Helicobacter pylori* Virulence Factors Exploiting Gastric Colonization and Its Pathogenicity. *Toxins*, **11**, Article 677. <https://doi.org/10.3390/toxins11110677>
- [10] Baj, J., Forma, A., Sitarz, M., Portincasa, P., Garruti, G., Krasowska, D., et al. (2020) *Helicobacter pylori* Virulence Factors—Mechanisms of Bacterial Pathogenicity in the Gastric Microenvironment. *Cells*, **10**, Article 27. <https://doi.org/10.3390/cells10010027>
- [11] Vital, J.S., Tanoeiro, L., Lopes-Oliveira, R. and Vale, F.F. (2022) Biomarker Characterization and Prediction of Virulence and Antibiotic Resistance from *Helicobacter pylori* Next Generation Sequencing Data. *Biomolecules*, **12**, Article 691. <https://doi.org/10.3390/biom12050691>
- [12] Banga Ndzbouboukou, J., Lei, Q., Ullah, N., Zhang, Y., Hao, L. and Fan, X. (2020) *Helicobacter pylori* Adhesins: HpaA a Potential Antigen in Experimental Vaccines for *H. pylori*. *Helicobacter*, **26**, e12758. <https://doi.org/10.1111/hel.12758>
- [13] FitzGerald, R. and Smith, S.M. (2021) An Overview of *Helicobacter pylori* Infection. In: Smith, S.M., Ed., *Methods in Molecular Biology*, Springer, 1-14. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1302-3_1
- [14] Bakhti, S.Z., Latifi-Navid, S. and Safaralizadeh, R. (2020) *Helicobacter pylori*-Related Risk Predictors of Gastric Cancer: The Latest Models, Challenges, and Future Prospects. *Cancer Medicine*, **9**, 4808-4822. <https://doi.org/10.1002/cam4.3068>
- [15] Cover, T.L., Lacy, D.B. and Ohi, M.D. (2020) The *Helicobacter pylori* Cag Type IV Secretion System. *Trends in Microbiology*, **28**, 682-695. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2020.02.004>
- [16] Knorr, J., Ricci, V., Hatakeyama, M. and Backert, S. (2019) Classification of *Helicobacter pylori* Virulence Factors: Is Caga a Toxin or Not? *Trends in Microbiology*, **27**, 731-738. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2019.04.010>
- [17] Săsăran, M.O., Meliț, L.E. and Dobru, E.D. (2021) Microrna Modulation of Host Immune Response and Inflammation Triggered by *Helicobacter pylori*. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 1406. <https://doi.org/10.3390/ijms22031406>
- [18] Salvatori, S., Marafini, I., Laudisi, F., Monteleone, G. and Stolfi, C. (2023) *Helicobacter pylori* and Gastric Cancer: Pathogenetic Mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 2895. <https://doi.org/10.3390/ijms24032895>
- [19] 马小莉, 包志贤, 袁浩, 等. 幽门螺杆菌感染的免疫应答及免疫逃逸机制研究进展[J]. 生命科学研究, 2023, 27(2): 147-154, 188.
- [20] 曹国君, 李生梅, 关明. 幽门螺旋杆菌检测方法的选择及其实验室诊断路径[J]. 中华检验医学杂志, 2016, 39(11): 864-867.
- [21] 贲建蔚, 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.
- [22] 周冷潇, 张卿, 高鹰. 幽门螺杆菌抗体分型检测的研究进展[J]. 中华健康管理学杂志, 2019, 13(4): 354-357.
- [23] 方莉萍, 冯胜春, 朱亦璇, 等. 金华地区幽门螺旋杆菌感染情况及抗体分型分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2022, 32(23): 2870-2872.
- [24] 彭钧, 李小月, 王万俊, 等. 安徽省安庆地区健康体检人群幽门螺旋杆菌感染调查及免疫学分型研究[J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(1): 18-21.