

capsule opacification between the 1-piece and 3-piece Acrysof intraocular lenses; two-year results of a randomized trial [J]. Ophthalmology, 2004, 111(10): 1840-1846.

- [24] Groot VD, Tassignon MJ, Vrensen GF. Effect of bag-in-the-lens implantation on posterior capsule opacification in human donor

eyes and rabbit eyes [J]. J Cataract Refract Surg, 2005, 31(2): 398-405.

- [25] Rabsilber TM, Reuland AJ, Entz BB, et al. Quantitative evaluation of acrylic and silicone intraocular lenses with a sharp optic edge design [J]. Ophthalmology, 2006, 113(1): 25-29.

[文章编号] 1000-2200(2009)01-0090-03

· 综述 ·

幽门螺杆菌及其 L 型与胃癌关系的研究进展

罗彦丽 综述, 于东红 审校

[关键词] 幽门螺杆菌; 细菌 L 型; 胃肿瘤; 综述

[中国图书资料分类法分类号] R 378.99 [文献标识码] A

幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, Hp) 是一种螺旋状、革兰染色阴性、微需氧细菌, 进入人胃在低 pH 值环境中生长繁殖。据报道, 在发达国家 40% 成人感染 Hp, 发展中国家成人 Hp 感染率高达 90%^[1,2]。Hp 主要定植于人胃黏膜, 是导致慢性萎缩性胃炎、胃黏膜不典型增生等癌前病变发生的重要因素, 也与胃癌及胃黏膜相关淋巴瘤的发生、发展有密切关系^[3]。幽门螺杆菌 L 型 (*Helicobacter pylori* L-form, Hp-L) 是 Hp 细胞壁缺陷型, 即幽门螺杆菌的变异型, 因大多数为球形, 故又称为幽门螺杆菌“球形体” (Hp 球形体), 它作为一种慢性致病因子可以长期在体内存活, 并且与胃癌的发生、发展有密切关系^[4]。本文就 Hp-L 与胃癌的关系作一综述。

1 Hp 和 Hp-L 的结构和生物学特性

1.1 Hp 的结构和生物学特性 Hp 呈“S”形、弧形或长杆状等, 革兰染色阴性 (见图 1), 电镜下菌体呈螺旋形弯曲, 长 1.5~5.0 μm, 直径 0.3~1.0 μm。表面光滑, 末端圆钝, 表面有带鞘鞭毛, 长度稍长于菌体, 每一鞭毛的基部与菌体细胞膜上直径约 50 nm 的圆球状结构相连, 内侧有一电子密度降低区域^[5]。Hp 是专性微需氧菌, 故它的稳定生长需要依靠微氧环境。研究发现, Hp 的菌体蛋白质有尿素酶、磷脂酶 A2、黏蛋白酶以及与其毒力密切相关的细胞毒素相关基因 (cytotoxin associated gene, CagA) 蛋白和空泡毒素 (vacuolating cytotoxin, VacA) 蛋白等^[6]。此外, Hp 的菌体蛋白质还有脂多糖、黏蛋白、氧化酶、触酶、碱性磷酸酶、亮氨酸胺酶、γ₂ 谷氨酰转氨酶、DNA 酶、蛋白酶和脂肪酶等。脂多糖含脂质 A, 可刺激巨噬细胞释放多种细胞激肽, 具有细胞毒作用和炎症介质作用; 黏蛋白酶可分解黏蛋白多聚体, 使胃液稠度下降, 渗透选择性丧失等, 有利于 Hp 穿入胃黏膜发生定植, 同时释放毒性产物, 而从不同方面对胃黏膜造成损害^[5]。根据全基因组测序结果, Hp 基因组具有一些显著的结构特征^[7]: (1) 特有基因及毒力相关基因等通常在基因组上呈簇连续排列, 如 Cag-PAI^[8]; (2) 有些基因虽然在染色体上非连续分布, 但编码的蛋白质具有相似的结构域特征, 并组成重要的功能

群, 如 Omp 家族; (3) 双核苷酸在启动子区域的重复出现, 显示 Hp 以一种特殊的机制调控基因的表达。

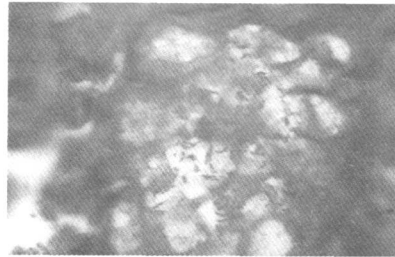


图 1 Hp 呈“S”形、弧形或长杆状 (革兰染色 ×1 000)

1.2 Hp-L 型的结构和生物学特性 大量研究发现, 几乎所有细菌在不利于自身生长的环境下都不可避免的发生细胞壁缺陷而形成相应细菌的 L 型。Hp 也不例外, 在胃液、胆汁、溶菌酶、抗生素及环境中氧浓度改变等条件下易发生细胞壁缺陷而形成 Hp-L 型。Sörberg 等^[9]报道 0.03 mg/ml 的阿莫西林作用于胃幽门部可以收集到大量 Hp-L 型。由于 Hp-L 型是 Hp 的细胞壁缺陷型, 故其形态、基因组成和菌体蛋白质组成等方面与原菌 (即 Hp) 相比存在一定的异同。(1) 形态上: 光镜 (10×100)、电镜均发现其形态和其它细菌 L 型一样呈多形性, 有圆球体、巨形体、短杆状、串珠状和腊肠样等, 大小不等^[10] (见图 2); Jungblut 等^[11]用扫描电镜证实新鲜培养的 Hp-L 型比新鲜培养的 Hp 平均体积小 40%, 它们的平均体积分别为 0.23 μm³、0.39 μm³; She 等^[12]发现部分 Hp-L 型具有鞭毛, 并可以使细菌在某些环境下移动; 贾继辉等^[13]用超薄切片发现 Hp-L 型细胞壁部分或完全缺失, 菌体内部结构疏松, 电子密度降低, 部分菌体含有大量原生小体, 呈球形的原生小体直径 < 0.15 μm, 与病毒的大小近似, 有的原生小体正从细胞内释放出来。(2) 基因组成方面: 贾继辉等^[13]对 Hp-L 型和原菌进行染色体 DNA 提取与酶切, 并进行琼脂糖凝胶电泳, 结果显示两者染色体 DNA 酶切图谱基本相同, 可见两者具有高度同源性。(3) 菌体蛋白质组成方面: Bumann 等^[6]用二维凝胶电泳法证明 Hp-L 型和原菌的菌体蛋白质成分均约有 1 500 种, 且两者的差别很小。

失去细胞壁后, Hp-L 型的细胞膜成为细菌内容物与其外界环境相分隔的唯一屏障, 并承担所有的转运功能, 因此

[收稿日期] 2007-06-12

[基金项目] 安徽省教育厅自然科学研究资助项目 (KJ2007A098)

[作者单位] 蚌埠医学院 病理学教研室, 安徽 蚌埠 233030

[作者简介] 罗彦丽 (1980-), 女, 硕士研究生。

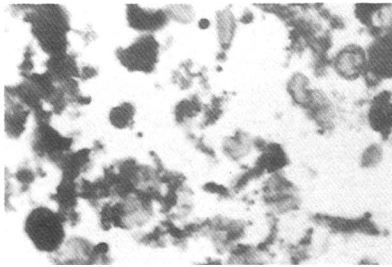


图2 Hp-L型圆球形、巨形体及原生小体(革兰染色×1 000)

其结构变得更加牢固,生物学特性也发生改变。Hp-L型与原菌相比生物学特性的差别主要表现是:(1)其释出成分对机体的损伤作用。当Hp向Hp-L型转化时它能释放出细胞壁碎片,而这些游离碎片的肽聚糖能够特异的与宿主的某些细胞相互作用,从而使机体受到损害;Rietschel等^[14]报道这些释出的碎片能引起免疫反应和关节病的发生等。(2)促进细胞增殖的作用。陈豪等^[15]研究发现低浓度的Hp-L型($<1.28 \times 10^5/\text{ml}$)与原菌比较更易促进细胞增殖,进而可能引起胃癌的发生。(3)具有更大的潜伏性、难清除性和侵袭性。Osaki等^[16]报道临床分离的同株Hp-L型分泌介导炎症反应的IL-8比原菌分泌的少,故宿主对Hp-L型的炎症反应轻,从而使Hp-L型更易在宿主体内存留,不易被清除,并且它能在体内适宜条件下恢复为原菌,引起胃病复发。此外,Hp-L型的生物学性状与原菌相比也有很多相似之处,Figueroa等^[4]用免疫印迹证明Hp-L型可能与原菌一样具有免疫功能。Hua等^[17]用ELISA法检测小鼠对Hp-L型及其原菌的血清免疫反应,显示Hp变为Hp-L型后仍然能刺激机体产生一定水平的特异性免疫应答。进一步研究证明,Hp-L型抗原与原菌相比仅有量的减少,或仅有某些细胞壁抗原成分的缺失而无质的变化^[13]。总之,Hp-L型是原菌对不良环境耐受适应的一种存在形式,对机体的致病性比原菌强。

2 Hp-L型与肿瘤的关系

Figueroa等^[4]报道癌变胃组织中Hp-L型的检出率显著高于溃疡病胃组织中的检出率,提示Hp-L型在体内的长期存在可能与胃癌的发生有关。此外,于东红等^[10]对98例食管癌组的Hp-L型感染进行检测,发现食管癌组Hp-L型阳性率与对照组比较差异有统计学意义,故Hp-L型感染与食管癌的发生相关,并证明有可能通过基因突变而涉及食管癌的发生。

3 Hp-L型的致癌机制

由于Hp-L型与Hp的结构和生物学性质相似,两者可能有共同的致癌机制:(1)从组成上它有Hp的大部分重要致癌成分,如CagA和尿素酶等^[5],故这些物质在Hp-L型中同样应该致癌;(2)Hp可通过抑癌基因的失活和癌基因的激活致胃癌的发生和转移^[18-24],所以Hp-L型感染与胃癌的相关性也可能与这些机制有关。

3.1 Hp重要致癌成分的致癌机制

3.1.1 CagA 已证实60%的Hp菌株有CagA,Cag产物是它自身的毒性因子,并且是具有40 kDa的细胞毒素相关蛋白即致病岛,大量研究^[25]证明这些致病岛可引起胃黏膜不

典型增生甚至胃癌。Kausser等^[26]报道CagA基因阴性Hp感染者多发生胃的良性疾病,而CagA基因阳性的Hp感染者易发生胃癌。Wu等^[27]研究表明,Hp感染CagA⁺可增加胃的良性疾病发展为胃癌的机会,由此看出Hp感染CagA⁺者易患胃癌,Hp中CagA基因可能在胃癌的发生中起作用。褚传莲^[21]报道在Hp感染CagA⁺的胃癌患者中29.7%有p53修饰改变,而在Hp感染CagA⁻的胃癌患者中仅11.1%有p53修饰改变,修饰改变在Hp感染CagA⁺组更常见,这证明p53基因突变在Hp感染CagA⁺患者胃癌变中起重要作用。Guo等^[28]报道CagA基因能上调环氧化酶2(cyclooxygenase 2, COX-2)的表达,而COX-2在胃癌中过表达。因此Hp感染CagA⁺可能通过p53修饰改变、COX-2过表达等机制引起胃癌发生。

3.1.2 尿素酶 Hp能产生大量尿素酶,这使其易于在胃的酸性环境中定植生存,尿素酶能将尿素水解为氨和二氧化碳,氨在Hp周围形成“氨云”,降低黏液中黏蛋白的含量,破坏黏液离子层的完整性,削弱胃黏液屏障功能,阻断从胃底腺进入胃腔的正常通道,造成H⁺逆向扩散,促使溃疡的形成;高浓度的氨还可导致细胞的空泡变性,引起细胞癌变,最终导致胃癌的形成。

3.2 Hp致抑癌基因和凋亡抑制基因异常表达的机制

3.2.1 Hp致抑癌基因p53异常表达 野生型p53基因是人体重要的抑癌基因之一,大约50%的人类肿瘤都有p53基因突变。正常p53是G期DNA损伤检测点,如果DNA遭受损伤,p53就重复累积促使复制停止,进而有足够的时间使DNA修复。如果修复失败,p53则通过调节下游的WAF1基因转录,抑制细胞周期的进程或引起细胞凋亡,进而阻止具有癌变倾向的细胞产生。而突变的p53基因不仅失去了正常野生型p53基因的生长抑制作用,而且本身具有癌基因的功能,点突变是p53基因异常表现的主要形式之一。另外,Hp感染产生的大量NO可使p53 DNA序列发生C:G→A:T的错义突变。近来研究表明,p53基因是迄今为止发现胃癌组织中最常发生异常的肿瘤抑制基因。文献报道^[18-20],p53基因突变在胃癌和不典型增生胃组织中多见,所以Hp感染可能引起p53基因突变,从而导致胃癌发生。褚传莲^[21]报道p53基因突变在Hp感染CagA⁺胃癌患者中起重要作用。

3.2.2 Hp致癌基因bcl-2异常表达 bcl-2基因现称为第3类癌基因,是抑凋亡基因,对于各种原因引起的细胞凋亡均有抑制作用,它不加速细胞增殖,而是促进细胞延长生存期,导致细胞数量增加,因此在肿瘤细胞中表达常增强。bcl-2还可以通过激活磷脂酶A抑制抗体引起的细胞凋亡作用。Yang等^[22]报道慢性萎缩性胃炎中Hp的作用使bcl-2抑制凋亡作用增强,结果使胃黏膜细胞尤其是DNA受损细胞凋亡减少,细胞数目异常增多,最后形成肿瘤。Hp通过bcl-2基因产物的增多,引起凋亡的抑制导致胃癌发生,另外Bax、c-myc基因也可以通过同样的机制促胃癌的发生^[23,24]。

4 展望

目前国内外有关Hp与胃癌关系的研究较多,而Hp-L型感染与胃癌关系的研究较少,并且其感染在胃癌发生发展过程中的作用尚不清楚,因此有必要展开相关研究。致胃癌的

研究主要集中在以下两方面:(1) Hp-L 型如何定植在胃黏膜而不被宿主清除,进而致病;(2) Hp-L 型在分子及基因水平上如何致癌。虽然 Hp-L 型与胃癌的关系及致病机制还不很清楚,但随着对 Hp-L 型研究的深入,将会对其在胃癌发生发展中的作用有一个更全面、更透彻的认识,并为胃癌的防治提供新的策略。

[参 考 文 献]

- [1] Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection[J]. N Engl J Med, 2002, 347(15): 1175-1186.
- [2] Del Giudice G, Covacci A, Telford JL, et al. The design of vaccines against *Helicobacter pylori* and their development[J]. Annu Rev Immunol, 2001, 19: 523-563.
- [3] Oliveira AG, Santos A, Guerra JB, et al. BabA2- and CagA-positive *Helicobacter pylori* strains are associated with duodenal ulcer and gastric carcinoma in Brazil[J]. J Clin Microbiol, 2003, 41(8): 3964-3966.
- [4] Figueroa G, Faúndez G, Troncoso M, et al. Immunoglobulin G antibody response to infection with coccoid forms of *Helicobacter pylori*[J]. Clin Diagn Lab Immunol, 2002, 9(5): 1067-1071.
- [5] 谷青, 胡伏莲. 幽门螺杆菌的生物学特性及其感染的胃黏膜病理学特点[J]. 中国医刊, 2001, 36(5): 20-21.
- [6] Bumann D, Habibi H, Kan B, et al. Lack of stage-specific proteins in coccoid *Helicobacter pylori* cells[J]. Infect Immun, 2004, 72(11): 6738-6742.
- [7] 梁钧, 袁志明, 梁布锋. 幽门螺杆菌基因组研究[J]. 生物化学与生物物理进展, 2002, 29(1): 39-41.
- [8] Kidd M, Atherton JC, Lastovisa AJ, et al. Clustering of South African *Helicobacter pylori* isolates from peptic ulcer disease patients is demonstrated by repetitive extragenic palindromic-PCR fingerprinting[J]. J Clin Microbiol, 2001, 39(5): 1833-1839.
- [9] Sörberg M, Hanberger H, Nilsson M, et al. Risk of development of *in vitro* resistance to amoxicillin, and metronidazole in *Helicobacter pylori*[J]. Antimicrob Agents Chemother, 1998, 42(5): 1222-1228.
- [10] 于东红, 承泽农, 贾继辉, 等. 食管癌幽门螺杆菌 L 型感染与其血管形成的关系[J]. 中华肿瘤杂志, 2003, 25(1): 51-54.
- [11] Jungblut PR, Bumann D, Haas G, et al. Comparative proteome analysis of *Helicobacter pylori*[J]. Mol Microbiol, 2000, 36(3): 710-725.
- [12] She FF, Lin JY, Liu JY, et al. Virulence of water-induced coccoid *Helicobacter pylori* and its experimental infection in mice[J]. World J Gastroenterol, 2003, 9(3): 516-520.
- [13] 贾继辉, 沈继龙, 姜峰, 等. 幽门螺杆菌 L 型分子生物学性状的研究[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 1995, 15(2): 95-98.
- [14] Rietschel ET, Schletter J, Weidemann B, et al. Lipopolysaccharide and peptidoglycan: CD14-dependent bacterial inducers of inflammation[J]. Microb Drug Resist, 1998, 4(1): 37-44.
- [15] 陈豪, 张静, 余菲菲, 等. 球形幽门螺杆菌 SGC-7901 细胞增殖的影响[J]. 中国微生态学杂志, 2004, 16(2): 78-79.
- [16] Osaki T, Yamaguchi H, Taguchi H, et al. Interleukin-8 induction and adhesion of the coccoid form of *Helicobacter pylori*[J]. J Med Microbiol, 2002, 51(4): 295-299.
- [17] Hua JS, Bow H, Zheng PY, et al. Coexistence of *Helicobacter pylori* spiral and coccoid forms in experimental mice[J]. World J Gastroenterol, 1998, 4(6): 485-488.
- [18] Li JH, Shi XZ, Lu S, et al. Effect of *Helicobacter pylori* infection on p53 expression of gastric mucosa and adenocarcinoma with microsatellite instability[J]. World J Gastroenterol, 2005, 11(28): 4363-4366.
- [19] 杨桂彬, 胡伏莲, 吕有勇. 胃黏膜病变演化过程中幽门螺杆菌感染与 p53 变异和 MG-7 抗原及核仁组成区相关蛋白表达的关系[J]. 中华医学杂志, 2003, 83(15): 1331-1335.
- [20] Zhang ZW, Patchett SE, Farthing MJ, et al. *Helicobacter pylori* and p53 in regulation of gastric epithelial cell cycle phase progression[J]. Dig Dis Sci, 2002, 47(5): 987-995.
- [21] 褚传莲. 幽门螺杆菌致胃癌形成的分子学机制研究进展[J]. 国外医学·消化系疾病分册, 2002, 22(1): 11-14.
- [22] Yang Y, Deng CS, Peng JZ, et al. Effect of *Helicobacter pylori* on apoptosis and apoptosis related genes in gastric cancer cells[J]. Mol Pathol, 2003, 56(1): 19-24.
- [23] Mali M, Khan AA, Tiwari SK, et al. Association between cag-pathogenicity island in *Helicobacter pylori* isolates from peptic ulcer, gastric carcinoma, and non-ulcer dyspepsia subjects with histological changes[J]. World J Gastroenterol, 2005, 11(43): 6815-6822.
- [24] 姜海行, 袁海明, 邓德海, 等. 幽门螺杆菌体外诱导大鼠胃黏膜上皮细胞凋亡[J]. 世界华人消化杂志, 2005, 13(24): 2838-2841.
- [25] Moss SF, Sordillo EM, Abdalla AM, et al. Increased gastric epithelial cell apoptosis associated with colonization with CagA⁺ *Helicobacter pylori* strains[J]. Cancer Res, 2001, 61(4): 1406-1411.
- [26] Kausar F, Khan AA, Hussain MA, et al. The cag pathogenicity island of *Helicobacter pylori* is disrupted in the majority of patient isolates from different human populations[J]. J Clin Microbiol, 2004, 42(11): 5302-5308.
- [27] Wu AH, Crabtree JE, Bernstein L, et al. Role of *Helicobacter pylori* CagA⁺ strains and risk of adenocarcinoma of the stomach and esophagus[J]. Int J Cancer, 2003, 103(6): 815-821.
- [28] Guo XL, Wang LE, Du SY, et al. Association of cyclooxygenase-2 expression with Hp-CagA infection in gastric cancer[J]. World J Gastroenterol, 2003, 9(2): 246-249.

《蚌埠医学院学报》改月刊启事

《蚌埠医学院学报》为公开发行的医学综合性学术期刊,是中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)。经安徽省新闻出版局(皖新出[2008]51号)批准,自2009年第1期起由双月刊改为月刊。办刊宗旨、版式、主要栏目、每册定价均不变,页码由128页改为96页。A4开本,铜版纸印刷,每月15日出版。

《蚌埠医学院学报》编辑部