

[文章编号] 1000-2200(2019)06-0836-04

不明原因复发性流产的临床免疫治疗进展

谢 多¹, 牡丹丽² 综述, 梁 军¹ 审校

[关键词] 复发性流产; 免疫治疗; 细胞免疫; 综述

[中图分类号] R 714

[文献标志码] A

DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2019.06.042

复发性流产目前仍是世界难题,有1%~5%的女性面临这个问题^[1]。既往定义3次或3次以上20周前的自发流产为复发性流产,目前更多学者^[2]认为有2次或2次以上的自然流产病史即可定义为复发性流产。复发性流产的病因复杂,包括遗传因素异常、生殖解剖的畸形、内分泌因素及血栓前状态,另外仍有50%以上的病人属于不明原因的复发性流产(unexplained recurrent spontaneous abortion, uRSA)^[3]。大量研究^[4-7]发现,这些uRSA病人多有潜在的免疫改变,如细胞免疫异常:子宫NK细胞(uNK)升高、Th1/Th2及Th17/Treg细胞比例失衡,另外还存在其他免疫异常,如抗甲状腺抗体、抗核抗体及抗卵巢抗体的升高等。这些免疫异常可能导致母-胎免疫耐受异常,进一步影响胚胎着床及发育,从而导致流产^[3]。由于uRSA的发生与免疫因素密切相关,目前临床常使用免疫治疗,本文就uRSA临床常用的几种免疫治疗的进展作一综述。

1 注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIg)

IVIg来源于健康献血者的血浆,含有大量的抗病原抗体,其中IgG约占95%,还有少量的IgM、IgA以及白蛋白,IVIg在自身免疫病及炎症疾病中广泛应用。目前临床对于uRSA病人的治疗多使用丙种球蛋白。

研究^[8]表明,IVIg可能通过调节病人Th1/Th2及Th17/Treg细胞比例来改善母胎免疫。在两项随机对照实验中发现,IVIg治疗uRSA组相比于安慰剂组对出生活产率并无明显改善(64% vs. 54%, $P = 0.7$; 55% vs. 50%, $P = 0.67$)^[9-10],但是这两项随机研究的样本量过小,不能满足随机对照试验的设计要求,同时对纳入的病人并未进行免疫相关检测及做进一步的筛选分组,可能增加了研究的异质性。在筛选了纳入人群的研究中,研究者发现对于存在细胞免疫异常的uRSA病人,特别是外周血NK细胞比例增加及Th1/Th2比例失衡的uRSA病人,IVIg的治疗可以明显增加活产率^[11],并且IVIg可以明显降低外周血NK细胞比例^[12],调节Th1/Th2比例^[13]。提示对于IVIg治疗的适用人群可能需要

进一步的明确。对于干预时机及治疗剂量的选择,2016年的一项Meta分析显示,在妊娠前使用IVIg较安慰剂组会提高活产率($RR 1.67, 95\% CI 1.30 \sim 2.14, P < 0.01$),而在着床后使用对活产率无明显改善^[14]。一项回顾性研究^[15]发现,对外周血NK细胞升高的uRSA病人行IVIg治疗,孕早期给予400 mg/kg,每3周1次,中、晚期给予200 mg/kg每4周1次至35~36孕周后,活产率较未使用组显著升高(96.3% vs 30.8%, $P < 0.01$),另有文献^[16]表明,IVIg与主动免疫治疗相比,治疗后能帮助复发性流产的病人获得更高的妊娠率及活产率,并且不良反应小。从已有的研究^[17]中我们可以发现,IVIg对于伴有细胞免疫异常的uRSA病人疗效更佳,在未来的研究中我们可以筛选适用人群,进一步评估IVIg的疗效及对胎儿的安全性。

2 异体淋巴细胞免疫治疗(allogenic lymphocyte immunotherapy, ALIT)

妊娠时,胎儿在母体中的生长发育类似同种异体的移植,在正常的妊娠状态中,母体对胎儿的免疫耐受,保证了胎儿不被母体所排斥,能够持续的生长发育。而同种异体免疫治疗可以帮助调节母体免疫反应^[18],平衡母体Th1/Th2/Treg比例,由此改善妊娠结局^[19]。目前淋巴细胞免疫治疗多提取配偶外周血淋巴细胞进行。

1985年MOWBRAY等^[20]的一项RCT研究观察到使用配偶的外周血淋巴细胞进行免疫治疗可以改善uRSA病人的妊娠结局,掀起了ALIT治疗的研究热潮,有很多文献^[21-22]报道通过ALIT提高了临床妊娠率。但2014年发表的系统综述分析发现,ALIT(配偶或第三方捐献)并不能改善uRSA病人的活产率^[23]。目前国际上已多不推荐进行淋巴细胞治疗,但在我国仍有使用,并有大量研究更新。2016年的一项Meta分析对ALIT的治疗时机进行限定,纳入了18项安慰剂对照RCT研究,分析发现ALIT组的成功率明显增高($OR 3.74, 95\% CI 3.07 \sim 4.57$),在亚组分析中更进一步发现,在妊娠前和妊娠后均进行ALIT,对uRSA病人活产率改善更加明显($OR 4.67, 95\% CI 3.70 \sim 5.90$);同时低剂量的LIT(淋巴细胞 $< 100 \times 10^6/100 mL$)更明显增加了活产率($OR 5.25, 95\% CI 4.16 \sim 6.64$)^[24]。2017年,我国学者进一步筛选了存在有Th1/Th2/Treg比例异常的uRSA病人(其中包括Th1升高、Th2和/或Treg减少),对比发现低剂量淋巴细胞(淋巴细胞 $< 100 \times 10^8/100 mL$)治疗组的活产率明显升高(60.87% vs 74.42%, $P = 0.068$),流产率也明显下降(11.63% vs 34.78%, $P < 0.05$)^[19]。但我国一项大型前瞻

[收稿日期] 2019-03-29 [修回日期] 2019-05-25

[基金项目] 国家自然科学基金青年项目(81302243);陕西省自然科学基金青年项目(2014JM4157)

[作者单位] 1.空军第九八六医院 妇产科,陕西 西安 710054;2.蚌埠医学院第一附属医院 妇产科,安徽 蚌埠 233004

[作者简介] 谢 多(1988-),女,博士,主治医师。

[通信作者] 梁 军,副主任医师. E-mail:253352405@qq.com

单盲随机对照研究,以封闭抗体转阳作为疗效评估指标,分析发现 ALIT 并不能对 uRSA 病人再次妊娠有明显保胎作用^[25]。目前对于淋巴细胞免疫治疗的研究质量参差不齐,并且对于纳入病人无明确筛选,治疗方案也均不相同,淋巴细胞治疗的安全性及可行性有待进一步明确。

3 糖皮质激素

糖皮质激素是临床上使用最为广泛而有效的抗炎和免疫抑制剂,其可以通过降低 uNK 细胞的数量^[26],减少成熟子宫内血管比例^[27],平衡 T 细胞免疫调节来改善着床及妊娠结局,目前临床多用泼尼松。由于 90% 的泼尼松可被胎盘代谢,仅少量的药物可能作用于胎儿,所以理论上来说泼尼松的不良反应非常少,特别在使用低剂量的泼尼松时($< 10 \text{ mg/d}$)胎儿的不良反应极少^[28]。一项双盲随机对照研究发现,联合泼尼松 5 mg/d + 阿司匹林 + 低分子肝素治疗组的活产率显著高于阿司匹林 + 低分子肝素组 ($70.3\% \text{ vs } 9.2\%$, $P < 0.05$)^[29]。QUENBY 等^[26]研究发现口服泼尼松 20 mg/d 21 d,可以明显减少复发性流产病人的 uNK 的数量;2015 年的一篇 Meta 分析也表明,对于子宫内 uNK 细胞明显升高的 uRSA 病人,泼尼松的使用可以明显增加活产率 ($RR 1.58, 95\% CI 1.23 \sim 2.02$)及临床妊娠率 ($RR 7.63, 95\% CI 3.71 \sim 15.69$),同时降低流产率 ($RR 0.42, 95\% CI 0.28 \sim 0.61$)^[30]。但由于已有的研究使用糖皮质激素的给药剂量不同,给药时机及治疗方案不同,均增加了系统分析的异质性,所以对于泼尼松的疗效尚不能确定。有研究^[31-32]表明在早孕期或胚胎移植前给予泼尼松治疗可以减少流产的发生率,但在取卵时给予并不能增加临床妊娠率。在未来临床有待更进一步的研究评估糖皮质激素的疗效及安全性。

4 环孢素 A

环孢素是一种免疫抑制剂,器官移植术后广泛使用。在动物实验中研究者^[33]发现低剂量的环孢素 A 可以诱导免疫母胎界面免疫平衡,增加滋养层细胞的侵袭性。在一篇纳入了 36 例 IFN- γ 、TNF- α 表达量异常升高的 uRSA 病人临床研究发现,环孢素 A 的治疗可以下调 uRSA 病人外周血中的 IFN- γ 及 TNF- α ^[34]。在 LING 等^[35]的临床队列研究中发现,对于 uRSA 病人,在怀孕后予环孢素 A 100 mg/d 共 30 d,相比于给予孕激素 20 mg/d 至怀孕 12 周的治疗明显增加了活产率 ($62.1\% \text{ vs } 30.0\%$, $P < 0.01$)。以上研究提示环孢素 A 可能会改善 uRSA 的妊娠结局,但目前有关环孢素 A 治疗 uRSA 的文献报道仍较少,对其安全性及疗效的评估有待高质量的临床研究阐明,进一步为环孢素 A 的安全和有效应用提供数据参考。

5 TNF- α 抑制剂

TNF- α 是 Th1 细胞分泌的促炎因子,在着床相关的免疫调控中发挥重要作用。在复发性流产病人的血清中可以检测到 TNF- α 、TNF- α /IL-10 比例明显升高,所以有学者^[36-37]

提出 TNF- α 抑制剂可以降低流产的可能,目前临床中使用的有阿达木单抗、依那西普。WINGER 等^[38]研究发现,对于加用 TNF- α 抑制剂(阿达木单抗每 14 天 40 mg 或依那西普 $84 \text{ h } 25 \text{ mg}$,自怀孕周期前 1 个月开始使用至可探及胎心)联合低剂量阿司匹林、肝素及 IVIg 治疗的复发性流产病人,活产率较未加用 TNF- α 抑制剂治疗组明显升高 ($71\% \text{ vs } 54\%$)。同时对于反复种植失败的病人伴有 Th1/Th2 比例升高使用 TNF- α 抑制剂可以明显增加活产率^[39]。目前对于 TNF- α 抑制剂治疗 uRSA 病人的文章也极少,对于 TNF- α 抑制剂的安全性也多有争论,临床有待更大样本量及长期的观察研究。

6 其他

粒细胞集落刺激因子(G-CSF)是刺激粒细胞增殖与分化的重要细胞因子,在复发性流产的女性滋养层细胞中发现 G-CSF 的表达明显减少^[40]。一项纳入了 68 例病人的单中心随机对照研究^[41]发现,G-CSF 使用组 ($1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,于排卵后第 6 天开始使用至孕 9 周)的健康活产率显著高于安慰剂对照组 ($82.8\% \text{ vs } 48.5\%$, $P = 0.0061$),同时对比 5~9 周时的血清 β -hCG 水平,G-CSF 组明显高于对照。但 2019 年最新发表的多中心、随机双盲对照研究^[42]结果表明,使用重组 G-CSF 并不增加 20 周时的临床妊娠率及最终活产率,但研究也表明所纳入人群并未行免疫相关检测。对于 G-CSF 用于 uRSA 的高质量研究文献很有限,结果尚有争议,期待更多研究阐明其疗效和安全性。

羟氯喹具有抗血栓的作用,同时可以调节免疫,减少促炎因子的产生,目前临床多在伴有抗心磷脂抗体异常或存在血栓易感因素的复发性流产病人中使用。最新已公开一项关于羟氯喹对不伴有血栓易感因素的 uRSA 病人的研究正在进行中^[43],期待有更多临床研究证实其实效。

7 小结

目前对 uRSA 病人免疫异常的机制研究尚不清楚,也限制了临床更有效的治疗,虽在以上治疗中均未发现明确的母胎不良反应,但仍缺乏长期的观察研究。目前临床已有的免疫相关治疗,其疗效虽尚无定论,但基于目前的研究进展提示我们筛选好适用人群,可能会获得更好的治疗效果。

[参 考 文 献]

- [1] NYBO ANDERSEN AM, WOHLFAHRT J, CHRISTENS P, *et al.* Maternal age and fetal loss: population based register linkage study [J]. *BMJ*, 2000, 320(7251): 1708.
- [2] DUCKITT K, QURESHI A. Recurrent miscarriage [J]. *BMJ Clin Evid*, 2011; 2011.
- [3] WANG WJ, LIU FJ, QU HM, *et al.* Regulation of the expression of Th17 cells and regulatory T cells by IL-27 in patients with unexplained early recurrent miscarriage [J]. *J Reprod Immunol*, 2013, 99(1/2): 39.
- [4] KRIEG S, WESTPHAL L. Immune function and recurrent pregnancy loss [J]. *Semin Reprod Med*, 2015, 33(4): 305.

- [5] MECACCI F, PARRETTI E, CIONI R, *et al.* Thyroid autoimmunity and its association with non-organ-specific antibodies and subclinical alterations of thyroid function in women with a history of pregnancy loss or preeclampsia [J]. *J Reprod Immunol*, 2000, 46 (1) :39.
- [6] KWAK JY, BEAMAN KD, GILMAN-SACHS A, *et al.* Up-regulated expression of CD56 + , CD56 + /CD16 + , and CD19 + cells in peripheral blood lymphocytes in pregnant women with recurrent pregnancy losses [J]. *Am J Reprod Immunol*, 1995, 34 (2) :93.
- [7] PERRICONE C, DE CAROLIS C, PERRICONE R. Pregnancy and autoimmunity: a common problem [J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2012, 26(1) :47.
- [8] MUYAYALO KP, LI ZH, MOR G, *et al.* Modulatory effect of intravenous immunoglobulin on Th17/Treg cell balance in women with unexplained recurrent spontaneous abortion [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2018, 80(4) :e13018.
- [9] CHRISTIANSEN OB, LARSEN EC, EGERUP P, *et al.* Intravenous immunoglobulin treatment for secondary recurrent miscarriage: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Bjog*, 2015, 122(4) :500.
- [10] STEPHENSON MD, KUTTEH WH, PURKISS S, *et al.* Intravenous immunoglobulin and idiopathic secondary recurrent miscarriage: a multicentered randomized placebo-controlled trial [J]. *Hum Reprod*, 2010, 25(9) :2203.
- [11] KWAK JY, KWAK FM, AINBINDER SW, *et al.* Elevated peripheral blood natural killer cells are effectively downregulated by immunoglobulin G infusion in women with recurrent spontaneous abortions [J]. *Am J Reprod Immunol*, 1996, 35(4) :363.
- [12] MORARU M, CARBONE J, ALECSANDRU D, *et al.* Intravenous immunoglobulin treatment increased live birth rate in a Spanish cohort of women with recurrent reproductive failure and expanded CD56(+) cells [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2012, 68(1) :75.
- [13] LEE SK, KIM JY, HAN AR, *et al.* Intravenous immunoglobulin g improves pregnancy outcome in women with recurrent pregnancy losses with cellular immune abnormalities [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2016, 75(1) :59.
- [14] WANG SW, ZHONG SY, LOU LJ, *et al.* The effect of intravenous immunoglobulin passive immunotherapy on unexplained recurrent spontaneous abortion: a meta-analysis [J]. *Reprod Biomed Online*, 2016, 33(6) :720.
- [15] RAMOS-MEDINA R, GARCIA-SEGOVIA A, GIL J, *et al.* Experience in IVIg therapy for selected women with recurrent reproductive failure and NK cell expansion [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2014, 71(5) :458.
- [16] CHRISTIANSEN OB, PEDERSEN B, ROSGAARD A, *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous immunoglobulin in the prevention of recurrent miscarriage: evidence for a therapeutic effect in women with secondary recurrent miscarriage [J]. *Hum Reprod*, 2002, 17(3) :809.
- [17] HAN AR, LEE SK. Immune modulation of i. v. immunoglobulin in women with reproductive failure [J]. *Reprod Med Biol*, 2018, 17 (2) :115.
- [18] RAMHORST R, AGRIELLO E, ZITTERMANN S, *et al.* Is the paternal mononuclear cells' immunization a successful treatment for recurrent spontaneous abortion? [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2000, 44(3) :129.
- [19] LIU M, ZHEN X, SONG H, *et al.* Low-dose lymphocyte immunotherapy rebalances the peripheral blood Th1/Th2/Treg paradigm in patients with unexplained recurrent miscarriage [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2017, 15(1) :95.
- [20] MOWBRAY JF, GIBBINGS C, LIDDELL H, *et al.* Controlled trial of treatment of recurrent spontaneous abortion by immunisation with paternal cells [J]. *Lancet*, 1985, 1(8435) :941.
- [21] LIANG P, MO M, LI GG, *et al.* Comprehensive analysis of peripheral blood lymphocytes in 76 women with recurrent miscarriage before and after lymphocyte immunotherapy [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2012, 68(2) :164.
- [22] WU L, LUO LH, ZHANG YX, *et al.* Alteration of Th17 and Treg cells in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion before and after lymphocyte immunization therapy [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2014, 12(3) :74.
- [23] WONG LF, PORTER TF, SCOTT JR. Immunotherapy for recurrent miscarriage [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014 (10) :Cd000112.
- [24] LIU Z, XU H, KANG X, *et al.* Allogenic lymphocyte immunotherapy for unexplained recurrent spontaneous abortion: a Meta-analysis [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2016, 76(6) :443.
- [25] 陈雷宁, 裘毓雯, 欧湘红, 等. 异体淋巴细胞免疫治疗不明原因复发性流产巢式病例对照研究 [J]. *实用妇产科杂志*, 2014, 30 (4) :295.
- [26] QUENBY S, KALUMBI C, BATES M, *et al.* Prednisolone reduces preconceptual endometrial natural killer cells in women with recurrent miscarriage [J]. *Fertil Steril*, 2005, 84(4) :980.
- [27] LASH GE, INNES BA, DRURY JA, *et al.* Localization of angiogenic growth factors and their receptors in the human endometrium throughout the menstrual cycle and in recurrent miscarriage [J]. *Hum Reprod*, 2012, 27(1) :183.
- [28] ADDISON RS, MAGUIRE DJ, MORTIMER RH, *et al.* Pathway and kinetics of prednisolone metabolism in the human placenta [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 1993, 44(3) :315.
- [29] GOMAA MF, ELKHOLY AG, EL-SAID MM, *et al.* Combined oral prednisolone and heparin versus heparin: the effect on peripheral NK cells and clinical outcome in patients with unexplained recurrent miscarriage. A double-blind placebo randomized controlled trial [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2014, 290(4) :757.
- [30] DAN S, WEI W, YICHAO S, *et al.* Effect of prednisolone administration on patients with unexplained recurrent miscarriage and in routine intracytoplasmic sperm injection: a Meta-analysis [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2015, 74(1) :89.
- [31] LEE KA, KOO JJ, YOON TK, *et al.* Immunosuppression by corticosteroid has no effect on the pregnancy rate in routine in-vitro fertilization/embryo transfer patients [J]. *Hum Reprod*,

- 1994,9(10):1832.
- [32] MOFFITT D, QUEENAN JT, VEECK LL, *et al.* Low-dose glucocorticoids after in vitro fertilization and embryo transfer have no significant effect on pregnancy rate[J]. *Fertil Steril*,1995,63(3):571.
- [33] DU MR, DONG L, ZHOU WH, *et al.* Cyclosporin a improves pregnancy outcome by promoting functions of trophoblasts and inducing maternal tolerance to the allogeneic fetus in abortion-prone matings in the mouse[J]. *Biol Reprod*,2007,76(5):906.
- [34] 张涛,连若纯,林嘉音,等. 环孢素 A 对不明原因复发性流产患者外周血 IFN- γ 、TNF- α 的调控[J]. *生殖医学杂志*,2017,26(3):244.
- [35] LING Y, HUANG Y, CHEN C, *et al.* Low dose Cyclosporin A treatment increases live birth rate of unexplained recurrent abortion-initial cohort study[J]. *Clin Exp Obstet Gynecol*,2017,44(2):230.
- [36] CLARK DA. Anti-TNF- α therapy in immune-mediated subfertility:state of the art[J]. *J Reprod Immunol*,2010,85(1):15.
- [37] CLARK DA. Should anti-TNF-alpha therapy be offered to patients with infertility and recurrent spontaneous abortion? [J]. *Am J Reprod Immunol*,2009,61(2):107.
- [38] WINGER EE, REED JL. Treatment with tumor necrosis factor inhibitors and intravenous immunoglobulin improves live birth rates in women with recurrent spontaneous abortion [J]. *Am J Reprod Immunol*,2008,60(1):8.
- [39] WINGER EE, REED JL, ASHOUSH S, *et al.* Treatment with adalimumab (Humira) and intravenous immunoglobulin improves pregnancy rates in women undergoing IVF [J]. *Am J Reprod Immunol*,2009,61(2):113.
- [40] SAITO S, FUKUNAGA R, ICHIJO M, *et al.* Expression of granulocyte colony-stimulating factor and its receptor at the fetomaternal interface in murine and human pregnancy [J]. *Growth Factors*,1994,10(2):135.
- [41] SCARPELLINI F, SBRACIA M. Use of granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of unexplained recurrent miscarriage: a randomised controlled trial [J]. *Hum Reprod*,2009,24(11):2703.
- [42] EAPEN A, JOING M, KWON P, *et al.* Recombinant human granulocyte-colony stimulating factor in women with unexplained recurrent pregnancy losses: a randomized clinical trial [J]. *Hum Reprod*,2019,34(3):424.
- [43] PASQUIER E, DE SAINT-MARTIN L, MARHIC G, *et al.* Hydroxychloroquine for prevention of recurrent miscarriage: study protocol for a multicentre randomised placebo-controlled trial BBQ study [J]. *BMJ Open*,2019,9(3):e025649.

(本文编辑 姚仁斌)

[文章编号] 1000-2200(2019)06-0839-03

· 综述 ·

幽门螺杆菌与胃癌致病机制及相关治疗方案的研究进展

怀 千

[关键词] 胃肿瘤;幽门螺杆菌;综述

[中图分类号] R 735.2

[文献标志码] A

DOI:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2019.06.043

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, HP)是一种革兰阴性杆菌,大量研究^[1-4]表明 HP 感染与胃癌等消化道疾病密切相关。据估计,50%世界人口存在 HP 感染^[1]。很多感染者出现胃炎的症状,而且每 5 名感染者中,就有一例在他们生命的某个时刻患上胃溃疡^[1],在很多情形下,这是一种病情进展快速的致命性疾病。胃炎和胃溃疡可以用抗生素进行治疗,这些治疗经常需要使用 2~3 种不同类型的抗生素,而且仍然不能治愈所有的病人,最糟糕的是,长期的 HP 炎症能够导致胃癌的发生,胃癌是一种高度致死性的难治的癌症。本文就近年来 HP 与胃癌致病机制和相关治疗方案进行综述。

1 HP 菌株

1.1 形态 HP 的典型形态为 S 形、螺旋形或海鸥状弯曲,

但多次传代后,也可呈微弯或笔直的杆状,在恶劣的环境下,HP 可变成球形,为一种自我保护的形态。HP 的螺旋形通过变形侵袭机制有效地促进细菌定植于黏液层^[5-6],若 HP 出现细胞形状的改变,那么它的定植力会减弱^[7-8]。近来 MARTINEZ 等^[9]的研究显示 HP 的形态和它的游走速度密切相关,对于单个体而言形态影响不大,但对于总体的定植影响较大。

1.2 黏附素 黏附素是 HP 表达的外膜蛋白,可以使 HP 粘附于胃上皮细胞,从而引发慢性感染。它通过识别黏液层上的受体和上皮细胞的表面受体,与基底膜的蛋白结合而牢固的粘附于上皮细胞^[10]。为了在强酸性的胃中茁壮成长和建立慢性感染,HP 利用一种特定的黏附素蛋白 BabA 附着到保护性的 pH 值中性的胃黏膜上。近来研究^[11]展示了 BabA 的一种 pH 值反应性机制,当 HP 感受到附近的胃酸酸性增加带来的威胁时,这种反应性机制允许细菌从脱落的胃细胞上释放下来,游回到保护性的胃黏膜中,使得 HP 进行胃部循环感染,从而在这种极端酸性环境中茁壮成长。BabA 的酸性

[收稿日期] 2018-02-12 [修回日期] 2018-01-03

[作者单位] 蚌埠医学院 临床医学院,安徽 蚌埠 233030

[作者简介] 怀 千(1996-),男,2015 级本科生。