维普资讯 http://www.cqvip.com

中国局解手术学杂志 2000年第9卷第3期
Chin J Regional Anat & Operative Surg, 2000, Vol.9, No.3

幽门螺杆菌对胃的致病机制研究进展

梅 峰* 凌娜佳* 陈维佩**

自1983年Warren与Marshall从人胃粘膜分离出幽门螺杆菌(Hp)后，随着Hp生物学性质的研究，Hp与胃的各种病理改变之间的关系，逐渐为人们了解，目前认为Hp与胃炎、胃溃疡及胃癌的发生有密切的关系，但是令人困惑的是全世界有一半的人感染Hp，而其中只有10%的感染者发展为明显的临床疾病[1]。最近的研究显示，胃病的发生与否、及其发生后的趋势与Hp菌株的不同有一定的关系。施理等[2]对VacA(空泡细胞毒素相关基因A)的研究发现大多数Hp阳性的消化疡溃患者多感染的是表达VacA的Hp；流行病学研究也发现夏威夷日本裔美国人中感染CagA(细胞毒素相关基因A)阳性菌株比感染CagA阴性者更易发生胃腺癌[3]。以上的研究提示，Hp菌株的不同一定程度上决定了胃病的发生及其发生后的方向，而且较多的研究显示CagA与VacA在致病过程中可能起着重要的作用。近来对CagA的相关情况的研究比较深入，现作简要阐述。

一、*CagA*的相关基因 - *Cag*致病岛

CagA的相关基因是一个40 kb的DNA片段，被称为Cag致病岛，它被认为是由水平转移的方式来源于质粒或噬菌体，通过同源重组或位点特异性重组将完整的Cag致病岛片段一次性插入到Hp染色体中。在Cag致病岛中已发现18个编码蛋白的开放阅读框(ORF)。这些ORF编码的蛋白与功能为转位酶、转座酶、传感酶、透性酶以及菌毛和鞭毛装配与分泌相关的细菌细胞内外核相关蛋白存在一定同源性，即这些ORF编码的蛋白与Hp的致病力密切相关，尤其是Cag致病岛中的CagA与致病力有密切关系。并且Cag致病岛中的ORF存在多种变异，可以是插入变异，也可是一个或几个阅读框的缺失，甚至整个Cag致病岛的缺失。由于这种基因的多样性，决定了菌株的多样性。因此，Hp的分型显得不易统一。Xiang等人根据Hp是否表达VacA和CagA，将Hp分为Ⅰ型($CagA^+$、$VacA^+$)和Ⅱ型($CagA^-$、$VacA^-$)。也有学者根据VacA编码信号序列的不同将Hp分为S_1和S_2型，S_1型可产生VacA称Hp(Tox^+)，S_2型不产生VacA称Hp(Tox^-)，S_1型中又包括S_1a、S_1b和S_1c三个亚型，S_1a较S_1b活性高；根据是否表达CagA，又可将Hp分为CagA阳性和CagA阴性。Hp的分型较多，且多是围绕CagA与VacA进行的，从另一个侧面说明了CagA与VacA在Hp致病过程中有重要的作用。

二、CagA的功能

Cag致病岛与致病力密切相关，不具有Cag致病岛的Hp致病力较弱。Cag致病岛所编码的蛋白较多，其中以CagA的表达最为重要，但CagA蛋白功能的产生离不开Cag致病岛编码的其他蛋白，它们与Hp对胃上皮表达Led抗原受体的结合力，参与细胞骨架重排的肌动蛋白等相关[4,5]。CagA的主要功能有以下几点：

1. CagA与IL-8

Crabtree[6]的实验发现能表达CagA的Hp菌株均可上调IL-8 mRNA和IL-8的产生，而且CagA与IL-8有密切的相关性，不能表达CagA的Hp是不能刺激IL-8的产生，而CagA蛋白也不能单独诱导IL-8的表达，进一步的研究发现Hp的Cag致病岛编码的蛋白产物协同CagA蛋白诱导了胃粘膜上皮IL-8的表达。Akopyants等认为Cag致病岛中所有基因均参予诱导胃上皮细胞IL-8的合成而引起严重的炎症反应。Covacci等[7]认为Cag致病岛编码的蛋白在Hp诱导胃上皮慢性炎症中起重要作用。新近的研究发现Cag致病岛上的CagE、CagG、CagH、CagI、CagL、CagM等不同基因的插入突变，均导致Hp菌株诱导胃上皮细胞产生IL-8能力的丧失。

*IL-8*具有强大的致炎作用，它对中性粒细胞有强大的趋化和激活作用。同时，对T淋巴细胞以及嗜酸性粒细胞也有刺激活化的作用。此外还有促使中性粒细胞外形改变，促进PMN(多形核中性粒细胞)脱颗粒及产生呼吸爆发等致炎作用，还能增强中性粒细胞向炎症局部移行。Peek[8]也发现在Hp($CagA^+$)阳性的胃炎患者中，其严重程度与IL-8的产生显著相关。CagA诱导IL-8的机制已明了，一方面Hp与胃粘膜上皮的粘附即可直接促使胃上皮分泌IL-8；另一方面Hp也可通过激活转录因子-kB (NF-kB)间接增强IL-8的表达，NF-KB是IL-8基因转录的一个主要调节因子，存在于胞浆中。Hp与胃粘膜上皮细胞粘附后，通过酪氨酸磷酸化的信号传导，移入细胞核内，在细胞核内NF-KB与IL-8基因结合后，IL-8的表达即增加。CagA蛋白不仅能激活NF-KB，还能促进NF-KB-DNA的结合活性。当然炎症发生过程中还有其它细胞因子的增多，CagA是否与其有关还有待进一步研究。

2. CagA与VacA

CagA与VacA的出现有着较高的相关性，Ⅱ型菌株中CagA不表达，则VacA不表达或只表达有抗原作用而无毒性的分子[9]。因此有学者认为Cag致岛有促使VacA相关基因进化的作用，也可能是VacA的表达由另一个尚未发现的与Cag致病岛类似或有密切关系的基因控制。VacA的功能尚未明了，已知它可使胃粘膜上皮发生空泡样变性、坏死。此外，VacA还能使胃溃疡的愈合延迟，并使其愈合后斑痕较差。用抑酸剂解除VacA后，溃疡愈合后较好[10]。CagA与VacA除与胃炎、胃溃疡有肯定的关系外，最近发现CagA和VacA的同时出现可能在胃癌的发展过程中起一定的作用。Peek报道[11]Hp($CagA^-$和Va-

* 作者单位：400038 第三军医大学学员旅三队
** 第三军医大学外科应用解剖与手术学教研室

维普资讯 http://www.cqvip.com

cA⁻)菌株可增加胃上皮细胞的增殖与凋亡,且增殖与凋亡是平行变化,即产生的细胞增多,通过程序化死亡丢失的细胞亦增多。但 CagA 阳性,VacA 阳性菌株诱导胃粘膜上皮细胞增殖的能力高于前者,而不增加细胞凋亡,从而增加了胃癌发生的危险性。关于胃粘膜上皮的增殖,研究发现 Hp 阳性的溃疡与非溃疡患者的 EGF(表皮生长因子)、TGF(转移生长因子)、HGF(肝细胞生长因子)高于 Hp 阴性组[12]。EGF、TGF 和 HGF 是胃粘膜上皮增殖的刺激因子,生长因子的增多可能造成胃粘膜的过度增生而诱发胃癌。Taha 等[13]发现根除 Hp 以后,胃窦粘膜 HGF 含量接近未感染者的胃窦粘膜 HGF 的含量。生长因子可能诱导胃癌的产生,但 CagA 与它们的关系有待进一步证实。关于胃粘膜上皮的凋亡,刘海峰等[14]的研究发现 Hp 感染与 Fas 抗原表达之间有一定的关系,Hp 感染者中 Fas 抗原表达率显著高于未感染者,这提示胃癌发生可能是由于 Hp 感染引起 Fas 抗原增加继而引起凋亡增加而诱导了胃癌的产生。Nicola 等[15]也证实 Hp 确能增加细胞的凋亡,他们的实验发现胃粘膜上皮表达的 Fas 受体的增加,同时 IFN-γ 与 Fas 受体呈较高的相关性,而且凋亡可能与 Hp 分泌的毒素有关,包括 CagA 和 CagE,表达 CagA 的菌株能诱导胃粘膜上皮的凋亡,相反不分泌毒素的菌株则不能诱导细胞的凋亡。但是,诱导细胞凋亡的直接因素还不清楚,CagA 在其中的地位也尚未确定。

总之,Hp 的 Cag 致病岛的研究以及对 CagA 和 VacA 认识的深入进一步阐明了 Hp 与胃的炎症、溃疡和癌变之间存在和可能存在的关系,将会更好地指导临床诊断和治疗。

参 考 文 献

1. Covacci A, Falkow S, Berg DE, et al. Did the inheritance of a pathogenicity island modify the virulence of Helicobacter pylori. Trend Microbiol, 1997,5:205 - 208.
2. 施理,侯晓华,易粹琼,等.幽门螺杆菌空泡毒素的作用.中华消化杂志,1999,19:22 - 24.
3. Blaster MJ, Perez - Perez GI, Kleanthous H, et al. Infection with Hp strains possessing CagA is associated with an increased risk of developing adenocarcinoma. Cancer Res, 1995,55:2111 - 2115.
4. Cover JL. The vacuolating cytotoxin of Helicobacter pylori. Mol Microbiol, 1996,20:241 - 246.
5. Hver D, Arnqvist A, Ogren J, et al. Helicobacter pylori adhesion binding fucosylated histo-blood group antigens revealed by retagging. Science, 1998,279:373 - 377.
6. Crabtree JE, Covacci A, Farmery SM, et al. Helicobacter pylori induced interleukin-8 expression in gastric epithelial cells is associated with CagA positive. J Clin Pathol, 1995,48:41 - 45.
7. Tummuru MK, Sharma SA, Blaster MJ et al. Analysis of the Cag pathogenicity island of Helicobacter pylori. Mol Microbiol, 1998, 28:37 - 53.
8. Peek RM Jr, Farmery SM. Helicobacter pylori and evidence that CagA positive strains are more gastric mucosal cytokines phenotype. Lab Invest, 1995,73:760 - 770.
9. Winans SC, Burns D, Christie PJ, et al. Adaptation of a conjugal transfer system for the export of pathogenic macromolecules. Trend Microbiol, 1996,4:64 - 68.
10. A Tamwski, R Pai, R Itani, et al. The antacid talcid absorbs and nertralizes all proteins secreted by Helicobacter pylori including VacA cytotoxin: A new mechanism for its ulcer healing action. Digestion, 1999,60:449 - 455.
11. Peek RM Jr, Moss SF, Tham KT, et al. Helicobacter pylori CagA⁺ strains and dissociation of gastric epidermal growth factor and transforming growth. J Natl Cancer Inst 1997,89:863 - 868.
12. Konturek PC, Bobrzynski A, kontured SJ, et al. Factor alpha in duodenal ulcer and non-ulcer dyspepsia patients before and after Helicobacter pylori eradiation. Scand J Gastroenterol, 1998, 33: 143 - 151.
13. Taha AS, Curry GW, Mortonk, et al. Gastric mucosal hepatocyte growth factor in Helicobacter pylori gastritis and peptic ulcer disease. Am J Gastroenterol, 1996,91:1407 - 1409.
14. 刘海峰,刘为纹,房殿春,等.幽门螺旋菌感染者胃粘膜癌前病变与 Fas 抗原表达的关系.中华消化杂志,1999,19:454.
15. Nicola LJ, Andrew SD, Hilary AJ, et al. Helicobacter pylori induces gastric epithelial cell apoptosis in association with increased fas receptor expression. Infect and Immun, 1999,67:4237 - 4242.

(收稿:2000-01-15)

260-262 阑尾 应用解剖学 临床研究 3

阑尾的应用解剖及临床研究进展

刘 斌* 陈维佩**

R322.4

长期以来,阑尾一直被看作是退化的痕迹器官。近 30 年来,人们对淋巴器官的结构与功能产生了较浓厚的兴趣,对富含淋巴组织的人类阑尾却很少关注。随着人体免疫功能及对胃肠道内分泌激素的深入研究,逐渐引起人们对阑尾结构和功能的重视。

阑尾是一个多变异的器官。阑尾变异以阑尾异位最多见,占 76.8%,阑尾发育异常次之,阑尾畸形较少,阑尾内异位组织最少。尽管阑尾炎属外科常见病,但因阑尾异位较多发,常引

* 作者单位:*400038 第三军医大学学员旅三队
** 第三军医大学外科应用解剖及手术学教研室