维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号：0253-3626(2001)01-0110-03

幽门螺杆菌vacA基因型cagA基因与胃肠疾病的关系

张　霞　综述；沈鼎明　审校

（重庆医科大学第二临床学院消化内科　重庆　400010）

【中国图书分类法分类号】R573　　【文献标识码】B　　【收稿日期】1999-10-08

菌，它是引起慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌及粘膜相关淋巴样组织(MALT)淋巴瘤等的重要病因[1-4]。Hp感染可持续数十年甚至终生，但感染所造成的结果却有很大的不同，一些感染者只表现为无症状的带菌者，而另一些则表现为慢性胃炎、消化性溃疡甚至发展为胃癌。对于这些不同的结果，有以下几点解释：①感染的Hp菌株不同，其致病性不同而造成不同的结果；②感染宿主不同，其炎症反应、免疫反应不同而造成不同的结果；③Hp感染后胃粘膜细胞的增殖程度增加，环境中的某些因素如亚硝胺、高盐等造成不同的结果；④感染的阶段不同，早期感染特别是儿童期感染增加了胃癌的发生，却减少了溃疡病的发生。近年来，Hp毒素的致病作用越来越受到人们的重视。目前的研究已发现空泡细胞毒素(Vacuolating cytotoxin A, VacA)和细胞毒素相关蛋白(Cytotoxin-associated protein, CagA)与Hp的致病有关，编码它们的基因分别为空泡细胞毒素基因(vacuolating toxin gene, vacA)和细胞毒素相关基因(cytotoxin-associated gene, cagA）。

1　VacA和vacA基因

VacA是一分子量为140KD的蛋白前体，在转运至细胞外的过程中C-末端断裂后形成95KD的VacA多肽，前体蛋白的C-末端45KD多肽与IgA蛋白水解酶C-末端的区域有相似性，而这一区域与IgA的转运有关，推测95KD的多肽也是通过相同的机制转运至细胞外。在转运至细胞外以后，95KD的蛋白裂解为N-末端的37KD及C-末端的58KD两部分[5]。编码VacA的基因为vacA基因，它由4738个核苷酸组成，其中第797核苷酸至第4660核苷酸的开放阅读框(ORF)编码VacA。所有Hp均具有vacA基因，但并非所有Hp均具有VacA 活性。对该现象的解释认为，有毒素活性Hp的 vacA与无毒素活性Hp的 vacA在DNA序列上有所不同，碱基组成上有64.8%的同源性。在插入一段外源片段后，可使细菌失去空泡毒素活性，这说明vacA编码有直接介导毒素活性的蛋白[6]。vacA基因存在多态性，信号序列有3种不同的表现型，分别为S1a、S1b和S2，中部基因有2种不同的等位基因，分别为m1和m2。所有Hp的vacA基因型均为不同的信号序列和中部基因组合而成的嵌合体。目前在人体只发现S1a/m1、S1b/m1、S1a/m2、S1b/m2和S2/m25种vacA基因嵌合体形式，未发现vacAS2/m1 型[7,8]。研究显示Hp vacA亚型对体外VacA活性具有决定作用。在体外，vacA S1/m1型Hp较vacA S1/m2型Hp产生更高活性的VacA，而vacA S2/m2型Hp不产生可测活性的VacA，且vacAS1a/m2和S1b/m2型Hp之间产生的VacA活性无显著差异[7]。

2　vacA基因型与胃肠疾病的关系

vacA S1a型Hp感染者胃窦中性粒细胞和淋巴细胞的浸润程度明显较vacA S1b型和S2型感染者明显（$P<0.05$；$P<0.01$），而vacA中部基因型与胃体和胃窦的中性粒细胞和淋巴细胞的浸润程度无明显相关性。vacA m1型所致胃窦和胃体的上皮损伤均较vacA m2型严重，而vacA信号序列基因型与胃窦上皮损伤无关。vacA基因型与胃萎缩和肠化生无明显相关性[7]。临床实验发现，现今或既往患消化性溃疡的患者所感染的Hp 91%为S1型，而无溃疡的患者所感染的Hp只有48%为S1型，因此认为，Hp表现为不同的生物学活性与其vacA基因变异有关，感染不同的Hp菌株将造成不同的临床表现[8]。新近的研究[9]表明vacA S1a菌株感染者胃窦部上皮细胞增殖指数增高，而同时却缺乏相应细胞凋亡的增加，由此使得vacA S1a菌株感染者胃癌发生的可能性增加。

3　CagA和capA基因

作者介绍：张　霞（1972-　），女，博士生

维普资讯 http://www.cqvip.com

自1988年Leunk首次发现Hp能产生空泡毒素（VacA）以来，研究表明在空泡毒素阳性的Hp培养液中发现其活性往往与Hp 128000蛋白密切相关，而无空泡毒素活性的Hp培养上清液中没有此蛋白，用酶破坏掉空泡毒素后，128000蛋白抗原性也消失。后来Covacci A 等[10,11]从空泡毒素阳性的 Hp培养上清液中分离出与毒素密切相关的多肽，分子量为120000～140000，鉴于与空泡毒素密切相关而功能又不清楚，故称之为细胞毒素相关蛋白(CagA)。CagA的显著特征是分子大小不同(120000～140000)，其至同一城市CagA抗原也存在差异，其根本原因在于cagA基因差异。至于 CagA功能，目前尚不清楚。由于CagA和VacA在临床上密切相关，有人推测CagA功能与VacA活性相关，可能与VacA的转录及转录后折叠，胞外运输有关，或认为CagA就是VacA的标记物[12]。

编码细胞毒素相关蛋白的基因称细胞毒素相关基因(cagA)。它由4821个核苷酸组成，其中第1072核苷酸至第4614核苷酸为开放阅读框(ORF)[13]。仅60%～70%的Hp具有cagA基因[14]。具有cagA基因的Hp几乎都表达CagA蛋白并产生可测的抗体反应。

4 CagA和cagA基因与胃肠疾病的关系

CagA阳性菌株感染与活动性胃炎和消化性溃疡形成有关[15]。研究发现机体对CagA局部免疫反应明显与粘膜多核细胞浸润和表皮退变密切相关，因此认为它能加重粘膜炎症反应程度。有cagA基因的菌株是Hp中重要的致病菌株，可称之为高毒株，与消化性溃疡、萎缩性胃炎和胃癌密切相关，尤其与肿瘤相关是其显著特点。近年来发现$cagA^+$株对消化性溃疡的作用显著，血清抗CagA抗体的阳性率几乎为100%，显著高于非溃疡患者[16]，这可能与$cagA^-$株所导致的炎症反应有关。具有cagA基因Hp感染者较无cagA基因Hp感染者有更明显的胃炎和胃上皮损伤，胃粘膜中IL-1a、IL-1β和IL-8表达更高，IL-8能引起中性粒细胞在胃粘膜中浸润。Kuipers等[17]采用前瞻性方法对107例患者(49例Hp阴性，58例阳性)进行了长达10～13年的追踪观察，Hp阴性组每年发展为萎缩性胃炎0.3%，而Hp阳性组则为1.8%($P<0.01$)，进一步分析同一批患者$cagA^+$株在发展为慢性萎缩性胃炎中的作用，用ELISA法检测血清抗CagA 水平，发现24例抗CagA 阳性，34例阴性，随访结束后，阳性组萎缩性胃炎为62%，阴性组为32%($P<0.05$)，可见$cagA^-$株患者发展为萎缩性胃炎的危险性增加。Hp与胃癌的关系密切，Hp已被列为 I 类致癌因子。Crabtree等[18]研究了55例Hp感染的胃癌患者，其中50例(91%)血清抗CagA抗体阳性，而47例Hp感染的非溃疡性消化不良患者血清抗CagA 阳性率为72%，两者有显著的统计学差异。Blaser等[19]的研究表明CagA抗体 阳性者胃癌发生率比CagA抗体阴性者危险性增加2倍，尤其对发展为肠型胃癌的患者作用更显著。$cagA^-$株介导的炎症反应可增加胃粘膜损伤．上皮结构丧失，继之发生萎缩和肠化生，最终发展为胃癌。

5 cagA基因、vacA基因及其表达产物间的关系

作为Hp的两个重要毒素，其关系倍受关注，因CagA是从$VacA^+$株的培养上清液发现，因此认为两者关系密切，即CagA 阳性表达，VacA亦阳性，反之亦然。但是，近来研究表明CagA 和VacA可能为两相对独立的毒力因子。首先，CagA 120000分子与VacA 87000分子间抗原不相关，其次，cagA基因存在于60% Hp菌株中，而vacA基因存在于所有Hp菌株中。当两基因共同存在于同一基因组时，它们在染色体上并不连续，而是相距300bp。Tummuru等用遗传学插入法使cagA基因失活，使之不表达，而vacA基因表达不受影响。动物实验也证实VacA阳性菌株主要导致动物粘膜上皮损伤和浅表性溃疡、CagA 阳性菌株只引起粘膜炎性细胞浸润，进一步证实了CagA 和VacA在结构和功能上是相互独立的。目前根据CagA蛋白的有无将Hp分为两型[20]：1. I型菌：有cagA，表达CagA蛋白，表达VacA蛋白；2. II型菌：无cagA，不表达CagA蛋白，不表达VacA蛋白。此外，有些细胞表现为中间类型：1. 有编码CagA蛋白的基因，表达CagA蛋白，无VacA蛋白；2. 有编码CagA蛋白的基因，不表达CagA蛋白，但有VacA蛋白；3. 有编码CagA蛋白的基因，不表达CagA蛋白和VacA蛋白；4. 无cagA基因，表达VacA蛋白。目前对CagA 和VacA的相互关联的原因尚不清楚，可能两者间存在着功能方面的联系。

6 结 语

近来从分子水平对Hp毒力方面的研究取得了很大进展，多种毒力因子已分离并确定了与疾病的

维普资讯 http://www.cqvip.com

关系，但它们的致病机制尚未完全阐明。寻找新毒力因子并探明其致病机制是今后Hp研究的重点，这对Hp的防治极为重要，同时能推动疫苗研制的进程。

参 考 文 献

[1] Holloway RH, Hongo M, Berger K, et al. Gastric distention: A mechanism for postprandial gastroesophageal reflux[J]. Gastroenterology, 1985; 89:779-784.

[2] Levis, Bearashall K, Haddad G, et al. Campylobacter pylori and duodenal ulcers: the gastrin link [J]. Lancet,1989;81:1167-1168.

[3] Borkent MV, Beker JA. Treatment of ulcerative reflux esophagitis with colloidal bismuth subcitrate in combination with cimetidine[J].Gut,1988;29:385-389.

[4] Mc Callum RW, Deluca V, Marshall BJ, et al. Prevalence of campylobacter-like organisms in patients with gastro-esophageal reflux disease versus normals[J].Gastroenterology, 1987;92:1524.

[5] Telford JL,Ghiara P. Gene structure of the Helicobacter pylori cytotoxin and evidence of its key role in gastric disease[J]. J Exp Med,1994;179: 1653.

[6] Cover TL, Tummuru MKR, Cao P, et al. Divergence of genetic sequences for the vacuolating cytotoxin among Helicobacter pylori strains[J]. J Biol Chem, 1994;269:10566.

[7] Atherton JC, Peek Jr RM, Tham KT, et al. Clinical and pathological importance of heterogeneity in vacA, the vacuolating cytotoxin gene of Helicobacter pylori[J]. Gastroenterology,1997;112: 92-99.

[8] Atherton JC, Ping Cao, Peek RM, et al. Mosaicism in vacuolating cytotoxin alleles of Helicobacter pylori[J]. J Biol Chem.1996:270:17771-17777.

[9] Peek Rm, Moos SF, Tham KT, et al. Helicobacter pylori and gastric cancer: A not so simple association[J]. Gastroenterology,1998;114:408-414.

[10] Covacci A,Censini S,Bugnoli M, et al. Molecular characterization of the 128-KD immunodominant antigen of Helicobacter pylori associated with cytotoxicity and duodenal ulcer[J].Proc Natl Acad Sci USA, 1993;90(6):5791-5795.

[11] Crabtree JE, Figura N, Taylor JD, et al. Expression of 120 kilodalton protein and cytotoxicity in Helicobacter pylori[J].J Clin Pathol,1992:45(3):733-734.

[12] Tummuru MKR,Cover TC,Blaser MJ, et al. Cloning and expression of a high-molecular-mass major antigen of Helicobacter pylori:evidence of linkage to cytotoxin production[J].Infect Immun, 1993;61(5): 1799-1809.

[13] Vendu E,Armstrong D, Idstrom J-P, et al. Effect of curing Helicobacter pylori infection on intragastric pH during treatment with omeprazole [J].Gut,1995; 37:743-748.

[14] Flook D, Stoddard CJ. Gastro-esphageal reflux and oesophagitis before and after vagotomy for duodenal ulcer[J]. Br J Surg,1985:72:804-807.

[15] Morales TG, Sampliner RE, Bhattacharyya A. Intestinal metaplasia of the gastric cardia[J]. Am J Gastroenterology,1997; 92(3):414-418.

[16] Cover TL, Glupczynshi Y, Lage AP, et al. Serologic detection of infection with cagA$^+$ Helicobacter pylori strains[J]. J Clin Microbiol,1995;33(6):1496-1500.

[17] Kuipers EJ, Uyterlinde AM, Pena AS, et al. Long-term sequelae of Helicobacter pylori gastritis [J]. Lancet,1995;345: 1525-1528.

[18] Crabtree JE, Wyatt JI, Sobala GM, et al. Systemic and mucosal humoral responses to Helicobacter pylori in gastric cancer[J]. Gut.1993;34(4): 1339-1343.

[19] Blaser MJ, Perez-Perez GI, Kleanthous H, et al. Infection with Helicobacter pylori strains possessing cagA is associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach [J]. Cancer Res, 1995;55(5):2111-2115.

[20] Xiang ZY, Censini S, Bayieli PF, et al. Analysis of expression of CagA and VacA virulence factors in 43 strains of Helicobacter pylori reveals that clinical isolates can be divided into two major types and that CagA is not necessary for expression of the vacuolating cytotoxin[J].Infect Immun. 1995; 63:94.