

Progress in the Pathogenic Mechanism and Treatment of Helicobacter Pylori

Ran Zhou¹ Jialin Wang^{2*}

1. Graduate School of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010110, China

2. Department of Gastroenterology, People's Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot, Inner Mongolia, 010017, China

Abstract

The global prevalence of H.pylori (Helicobacter pylori, H.pylori) is estimated at about 4.4 billion, and about 589 million people in mainland China are infected with Hp. Proton pump inhibitors, antibiotics and bismuth agent as a conventional therapy, however, in recent years in the study of antibiotic resistance rate increased year by year, the side reaction of antibiotics is more and more, in view of these problems people put forward the combined use of probiotics treatment, this paper systematically summarizes the Hp pathogenic mechanism, treatment, clinical efficacy, and the future research direction.

Keywords

helicobacter pylori; pathogenic mechanism; treatment method

幽门螺杆菌致病机制及治疗研究进展

周冉¹ 王佳林^{2*}

1. 内蒙古医科大学研究生学院, 中国·内蒙古 呼和浩特 010110

2. 内蒙古自治区人民医院消化内科, 中国·内蒙古 呼和浩特 010017

摘要

幽门螺杆菌 (Helicobacter pylori, H.pylori) 的全球流行率估计约为44亿, 中国大陆约有5.89亿人感染了Hp。质子泵抑制剂、抗生素与铋剂作为常规疗法, 然而在近些年的研究中抗生素的耐药率逐年增高, 抗生素的副反应也越来越多, 针对这些问题人们提出联合使用益生菌的治疗方案, 论文系统综述了Hp致病机制、治疗方案, 临床疗效, 并对未来研究方向进行展望。

关键词

幽门螺杆菌; 致病机制; 治疗方法

1 引言

幽门螺杆菌 (Helicobacter pylori, H.pylori) 是一种微需氧、螺旋状的革兰氏阴性杆菌, 1982年由 Marshall 及 Warren 从慢性胃炎患者的胃黏膜活检组织中分离出来^[1]。Hp 主要定植于人的胃黏膜, 是世界最常见的感染菌之一, 在全世界的感染率高达 50% 以上, 在我国高达 55.8%, 在发展中国家的感染率更是高达 80%~90%^[2]。Hp 在感染期间可能会导致各种胃肠道疾病, 如慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌、胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤^[3,4]。也有研究表明 Hp 与结

肠息肉、结肠癌及炎症性肠病存在关系。除胃肠道疾病外, Hp 感染也与多种胃肠外疾病相关, 如冠状动脉粥样硬化性心脏病、房颤、肺癌、哮喘、特发性血小板减少性紫癜、缺铁性贫血、阿尔茨海默病、骨质疏松等^[5]。近日, 美国卫生及公共服务部发布的新版致癌物清单中, Hp 被列为明确致癌物^[6]。

2 Hp 的感染机制

Hp 具有多种机制提高其移动、黏附和操纵胃微环境的能力, 定植寄居在胃上皮细胞的黏液层内。此外, Hp 存在多种提高其致病性的毒力因子, 其中我们强调了细胞毒素相关基因 A、空泡毒素基因 A、十二指肠溃疡促发基因 A。宿主的免疫系统主要通过 TH-1 极化反应, 也在感染过程中起着关键作用。

2.1 定植

Hp 在侵入宿主胃之后, 在感染初期尿素酶催化尿素,

【作者简介】周冉 (1998-), 女, 中国内蒙古赤峰人, 在读硕士, 从事消化内科研究。

【通讯作者】王佳林 (1972-), 男, 中国内蒙古呼和浩特人, 硕士, 主任医师, 从事消化内科研究。

使其水解为二氧化碳和氨,减弱胃环境的酸性,助其在胃酸下存活^[1]。菌体通过4~7根鞭毛介导的运动,经过胃黏膜上皮层到达基底层。通过黏附素(adhesion)附着在宿主受体,黏附素是介导Hp与胃黏膜上皮细胞表面黏附的黏附因子,它是细菌黏附定居的物质基础,是Hp重要毒力因子之一,可与胃黏膜上皮上的特异受体结合,是其得以致病的先决条件。除了尿素酶、鞭毛、黏附素在定植中的作用外,还有许多其他因子也可帮助定植,如氢化酶为Hp代谢的能量来源;镍参与脲酶和氢化酶的成熟,是Hp的酸生存所必需的;TlpA、B、C和D、CheA激酶和各种偶联蛋白,近年来的各种研究都证明,这些蛋白质对细菌的定植都是至关重要的^[1];铁吸收调节因子Fur,在定植中调节铁稳态、酸适应和氧化反应;HP0231参与氧化还原稳态,对胃定植也有着至关重要的作用^[7]。

2.2 毒力因子

在Hp定植黏附于胃黏膜上皮细胞后释放毒性物质导致宿主细胞损伤。CagA、VacA、DupA是主要毒性物质。细胞毒素相关基因A(cytotoxin-associated gene A, CagA)^[8];Hp毒力中致病性最强的是细胞毒素相关致病岛(CagPAI),大多数在欧洲、美国和日本的临床菌株中被发现。带有CagPAI的Hp被认为更致命。它可在宿主细胞内干扰细胞信号传导通路并能诱导细胞骨架重排,并且能够参与转录因子核因子- κ B(NF- κ B)的激活,导致炎症的形成或者致病因子IL-8的生产^[9]。空泡毒素基因A(valicating toxin gene A, VacA)^[10]基因几乎存在于所有菌株中。VacA促进胃上皮细胞胞浆中酸性空泡的形成,导致细胞的崩溃。除此之外,其还可能通过对T细胞和抗原提呈细胞的活性,促使免疫反应的激活和抑制,诱导免疫耐受和持续的Hp感染^[1]。十二指肠溃疡促发基因A(Duodenal ulcer promoting gene A, DupA)^[11];dupA基因能提高十二指肠溃疡的危险性,其机制可能与刺激IL-8分泌、粒细胞浸润、促进胃酸分泌等有关^[12]。

2.3 免疫方面

复杂的宿主免疫反应,包括先天和适应性机制,是由Hp感染诱导的^[1]。最初与病原体接触,各种Hp抗原结合到胃细胞受体,激活了其他信号通路中NF- κ B和c-Jun氨基末端激酶,促进促炎细胞因子的释放,中性粒细胞和单核细胞浸润胃黏膜,从而产生NO和ROS^[1]。除此之外,适应性免疫的组成成分CD4⁺和CD8⁺T细胞也被招募,并针对细菌产生特异性反应。研究表明TH-1极化反应,其特征是IL-4稀缺, γ 干扰素、TNF α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-7、IL-10、IL-17和IL-18水平提升^[13]。除了IL-10似乎在限制炎症反应中发挥作用外,其他增加的细胞因子可能在Hp感染过程中促进促炎作用^[14]。在免疫球蛋白的产生方面,在感染后4周的患者血清中可检测到Hp特异性的血清IgM抗体。在慢性感染中,血清IgA和IgG免疫球蛋白指向多

种细菌抗原^[1]。

3 Hp的治疗

自1982年Hp被发现以来,世界各国的研究者们就开始探索有效根除Hp的方案,最新发布的第六次Hp共识中将含铋剂四联疗法作为一线抗菌方案,即质子泵抑制剂+2种抗生素+铋剂14d^[15]。近些年来,有关Hp对抗生素耐药性的报道逐年增多,赵霞^[16]等人收集了2013年1月1日至2020年8月8日发表的中国大陆幽门螺杆菌对主要抗生素耐药性的相关观察性研究和随机对照试验,发现在2013—2020年平均耐药率中甲硝唑最高,克拉霉素次之,而阿莫西林的平均耐药率最低。中国大陆地区Hp对常用抗生素耐药率处于较高水平,并且有南北差异性。服用大量的抗菌药物,会导致如恶心、呕吐、食欲不振、腹痛、腹泻、肠道菌群紊乱等很多的不良反应;铋剂在服用过程中也会出现嘴里有氨味、舌苔及大便呈灰黑色、恶心、便秘等多种不良反应,导致Hp根除率不断下降,患者依从性差等多种问题的发生。为了解决上述Hp感染及根除过程中衍生出来的问题,国内外的研究者在不断地优化抗Hp的治疗方法,如中药、益生菌、P-CAB、噬菌体疗法、Hp疫苗等前沿的治疗方法,但这些治疗方案仍在研究中尚不成熟,需要大量的临床试验来验证其安全性及有效性^[17]。

3.1 益生菌

益生菌是“活的微生物,当以足够的量给药时,赋予宿主健康益处”^[18]。益生菌的概念是在1908年由俄罗斯诺贝尔奖得主埃利·梅切尼科夫提出的,他观察到,摄入发酵食品,特别是乳酸菌,会对人类健康产生有益的、促进长寿的影响。当这些生物体被引入人体时,这些生物体会产生抗菌物质,如乳酸、过氧化氢和细菌素。益生菌在Hp治疗中的作用的理论机制如下^[19]:益生菌可防止致病菌的过度生长,增加肠道对病原体入侵的抵抗力,改善上皮屏障功能,防止有害细菌粘附于肠上皮,或通过诱导可溶性因子的分泌或SCFAs的产生来改善疾病过程,竞争性排除病原体和定植抗性;改变微生物群;维持正常的短链脂肪酸水平,增加肠细胞周转;调节肠道转运;修复肠通透性;增加吸收肠内电解质;改善肠内的免疫反应,抑制肠道促炎细胞因子。人体内有超过400种益生菌,从目前已有研究的益生菌来看,可以分以下五大类:双歧杆菌类、乳杆菌类、芽孢杆菌类、链球菌类和其他类^[20]。Zhou, Y.^[21]等人用质子泵抑制剂(艾拉唑肠溶片)+两种抗生素(阿莫西林分散片和甲硝唑片)四联疗法联合益生菌活联合双歧杆菌,乳酸杆菌和肠球菌胶囊2周,结果表明四联疗法联合益生菌治疗Hp相关性消化性溃疡可提高Hp清除率,降低Hp复发率,有利于提高胃肠激素水平,具有一定的安全性。Cong He^[22]等人含铋四联疗法(埃索美拉唑,铋,阿莫西林,呋喃唑酮)联合益生菌(双歧杆菌四联活菌片),结果表明益生菌组可降低胃肠道不良

事件发生率如腹部肿胀、反酸嗝气、恶心呕吐,减少患者胃微生物群的波动。因此,从众多研究来看,益生菌制剂的运用确实可以减缓患者在清除 Hp 时的各种不适症状。

3.2 中药制剂

中国许多学者基于对 Hp 的研究提出了中药制剂治疗 Hp 感染,中药制剂治疗 Hp 感染的作用机制可分为直接杀灭和间接抑杀两个方面^[23]。直接杀灭:直接作用于 Hp,破坏细菌形态结构,抑制细菌生物膜形成,抑制其生长、呼吸及代谢过程。间接抑杀:降低 Hp 黏附与定植,调节 Hp 相关免疫反应,抑制 Hp 相关炎症作用,抑制 Hp 氧化应激与胃黏膜损伤。胡婧楠^[24]等人用清热解毒祛湿方研究 Hp 感染大鼠的抗炎作用,结果表明清热解毒祛湿方能够抑制 Hp 感染诱导的 MyD88/NF- κ B 信号通路的激活,对 Hp 感染大鼠具有明显抗炎作用。张思依^[25]等人发现连朴饮可通过抑制 NLRP3 炎症小体通路激活改善 Hp 感染模型大鼠胃黏膜损伤,从而发挥黏膜保护作用。由此众多研究中可以看出中药制剂对于 Hp 治疗效果,但目前也有临床研究表明使用单纯的中药或复方根治 Hp 感染的效果并不是特别理想,且中药制剂对于 Hp 感染的治疗作用机制尚不是很明确,需要更多的数据与临床研究的支撑。

3.3 疫苗

目前 Hp 感染的疫苗也已取得了不少的进展,如载体疫苗、核酸疫苗、减毒 Hp 疫苗及全菌疫苗^[26],中国学者已经做了 Hp 疫苗的临床 III 期试验,结果显示疫苗接种 1 年后疗效为 71.8%,这表明疫苗安全有效且具有免疫原性^[27]。但疫苗是否能应用于临床还需大量试验研究。

3.4 其他

钾离子竞争性酸阻滞剂 (potassium-competitive acid blocker, P-CAB) 三联疗法^[28], P-CAB 是一种抑酸制剂,可以阻断 H^+K^+-ATP 酶的 K^+ 通道,起到抑酸的效果,但此药物目前主要是在日本使用,在中国尚需开展更多的临床研究。噬菌体疗法^[29],噬菌体是一类能够侵染细菌等微生物的病毒,但目前我们并不了解噬菌体裂解酶细胞壁结合位点的分子和结构,需要更多研究支撑。

4 结论与展望

Hp 在人类胃炎、胃溃疡乃至胃癌的发生发展中,一直扮演着重要角色,根除 Hp 对于人类的健康至关重要。自 Hp 发现以来,对 Hp 感染特征的认识已经扩大,但为了更广泛地了解其潜在机制,还需要做很多工作。此外, Hp 对抗生素治疗的耐药性不断增强,虽近些年来,国内外已有大量学者不断探索新的治疗方案,但目前对于使用益生菌的种类与剂量、服用疗程以及其适应证和禁忌证等问题仍然存在很大的争议,中药制剂对于 Hp 感染的治疗作用机制尚不是很明确, P-CAB 三联疗法、噬菌体疗法、疫苗等治疗也需要进行大量的研究,才能为 Hp 的治疗提供新的思路,

降低 Hp 相关的胃炎、胃溃疡乃至胃癌等疾病的发病率及病死率。

参考文献

- [1] BRITO B B D, SILVA F A F D, SOARES A S, et al. Pathogenesis and clinical management of Helicobacter pylori gastric infection [J]. 2019, 25(37): 5578-89.
- [2] REN S, CAI P, LIU Y, et al. Prevalence of Helicobacter pylori infection in China: A systematic review and meta-analysis [J]. 2022, 37(3): 464-70.
- [3] SUGANO K, TACK J, KUIPERS E J, et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis [J]. 2015, 64(9): 1353-67.
- [4] GASTROENTEROLOGY D Y G J. Helicobacter pylori update: gastric cancer, reliable therapy, and possible benefits [J]. 2015, 148(4): 719.
- [5] 黄翠香,陈曦,包郁,等.幽门螺杆菌与胃肠及胃肠外疾病关系的研究进展[J].重庆医学,2022(51):3029-3333.
- [6] KAVITT R T, LIPOWSKA A M, ANYANE-YEBOA A, et al. Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer Disease [J]. 2019, 132(4): 447-56.
- [7] ZHONG Y, ANDERL F, KRUSE T, et al. Helicobacter pylori HP0231 Influences Bacterial Virulence and Is Essential for Gastric Colonization [J]. 2016, 11(5): e0154643.
- [8] JOURNAL W F J T F. Assembly and molecular mode of action of the Helicobacter pylori Cag type IV secretion apparatus [J]. 2011, 278(8): 1203-12.
- [9] KHATOON J, PRASAD K N, RAI R P, et al. Association of heterogeneity of Helicobacter pylori cag pathogenicity island with peptic ulcer diseases and gastric cancer [J]. 2017, 74(3): 121-126.
- [10] BOQUET P, MICROBIOLOGY V R J T I. Intoxication strategy of Helicobacter pylori VacA toxin [J]. 2012, 20(4): 165-174.
- [11] ARACHCHI H S J, KALRA V, LAL B, et al. Prevalence of duodenal ulcer-promoting gene (dupA) of Helicobacter pylori in patients with duodenal ulcer in North Indian population [J]. 2007, 12(6): 591-700.
- [12] 吴惠芳,朱亦璇,朱以军.幽门螺杆菌dupA基因与十二指肠溃疡关系的Meta分析[J].中国卫生检验杂志,2018(28):1989-92+95.
- [13] PATHOPHYSIOLOGY S M S J W J O G. Role of Toll-like receptors in Helicobacter pylori infection and immunity [J]. 2014, 5(3): 133-146.
- [14] NAGASHIMA H, IWATANI S, CRUZ M, et al. Toll-like Receptor 10 in Helicobacter pylori Infection [J]. 2015, 212(10): 1666-1676.
- [15] LIYA Z, HONG L, ZHIQIANG S, et al. 2022 Chinese national clinical practice guideline on Helicobacter pylori eradication treatment %J Chinese Medical Journal [J]. 2022.
- [16] 赵霞,徐薇薇,刘益萌,等.中国大陆地区幽门螺杆菌对常用抗生素

- 耐药性的临床分析[J].基础医学与临床,2022(42):1077-1082.
- [17] 赵飞燕,崔立红.幽门螺杆菌治疗进展[J].胃肠病学和肝病杂志,2022(31):492-497.
- [18] WU Y, DONG X Y, ZHOU X Z, et al. Effects of probiotics on gastric microbiota and its precombination with quadruple regimen for Helicobacter pylori eradication [J]. Journal of digestive diseases, 2022, 23(8-9): 462-472.
- [19] CREMON C, BARBARO M R, VENTURA M, et al. Pre- and probiotic overview [J]. 2018, 43: 87-92.
- [20] 阿热爱·巴合提,谭春明,李平兰.益生菌的分类及其多领域应用研究现状 [J].生物加工过程,2022(20):88-94.
- [21] ZHOU Y, LI T. Effects of Quadruple Therapy Combined with Probiotics on Helicobacter Pylori-Related Peptic Ulcer [J]. Computational and mathematical methods in medicine, 2022(2022): 1221190.
- [22] HE C, XIE Y, ZHU Y, et al. Probiotics modulate gastrointestinal microbiota after Helicobacter pylori eradication: A multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial [J]. Frontiers in immunology, 2022(13): 1033063.
- [23] 万慧颖,李超,李薇,等.中药抗幽门螺杆菌作用机制研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2023,29(3):203-212.
- [24] 胡婧楠,廖曼,田亚欣.清热解毒祛湿方经MyD88/NF- κ B通路对幽门螺杆菌感染大鼠的抗炎作用实验研究 [J].四川中医,2023(41):83-87.
- [25] 张思依,吕文亮,徐婧,等.基于NLRP3炎症小体通路探讨连朴饮对幽门螺杆菌感染大鼠胃黏膜损伤的保护机制[J].时珍国医国药,2023,34(1):81-84.
- [26] 王猛,穆红.幽门螺杆菌致病机制与防治研究进展 [J].中华临床实验室管理电子杂志,2017,5(3):135-140.
- [27] 邹全明.幽门螺杆菌疫苗[J].科技导报,2016(34):31-39.
- [28] LYU Q-J, PU Q-H, ZHONG X-F, et al. Efficacy and Safety of Vonoprazan-Based versus Proton Pump Inhibitor-Based Triple Therapy for Helicobacter pylori Eradication: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials [J]. 2019, 2019: 9781212.
- [29] RAJ J R M, MICROBIOLOGY I K J C R I. Phages amid antimicrobial resistance [J]. 2019, 45(5-6): 701-11.