

• 综 述 •

幽门螺杆菌感染与慢性胃炎和胃癌的致病机制研究进展*

张利红¹,程静静¹,夏和先²综述,许华斌¹审校

(1. 皖西卫生职业学院附属医院,安徽六安 237008;2. 皖西卫生职业学院,安徽六安 237008)

关键词:幽门螺杆菌;慢性胃炎;胃癌

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.22.027

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)22-3165-03

幽门螺杆菌(HP)是医学界常见致病因子之一,基因序列分析表明人类与 HP 共同进化达 60 000 余年。大量资料表明,HP 感染与胃部疾病有紧密联系。目前,HP 作为胃癌最常见致病因子,占全球胃癌的 5.5%^[1],HP 感染与地理区域、年龄、社会经济状态、教育程度、生活环境及职业等因素相关,以发展中国家最为常见,其中 80% 的感染人群为中年人。相关临床研究报道称,HP 是最常见细菌感染,感染全世界 50%~75% 的人口^[2],我国人群平均感染率高达 58.08%^[3]。

大多数患者感染 HP 后常无临床表现,基本上发展为慢性炎症性反应,在感染人群中,约 10% 发展为消化性溃疡,1%~3% 转化为胃癌,仅 0.1% 继而演变为黏膜相关淋巴瘤。目前,胃肠道恶性肿瘤成为大部分学者的研究焦点,掌握 HP 致癌作用的分子机制可为胃癌防治提供重要理论依据。结合现代医学对 HP 的认识,现将其诱导胃癌的流行病学特征、致病机制综述如下。

1 HP 感染与胃部恶性肿瘤的流行病学

HP 是迄今为止引发胃部恶性肿瘤最重要风险因子,其中腺癌是最常见类型,约占 90%。Elzouki 等^[4]对利比亚东部 114 例胃癌患者研究发现,HP 的总感染率为 63.2%,其中常见肠道类型为胃腺癌(占 71.7%)和恶性淋巴瘤(占 66.6%)。HP 感染对胃部恶性肿瘤的影响可能与解剖位置相关,近端胃癌有不同的流行病学和病理生理特征,部分学者认为腺癌起源于胃食管结合部^[5],与 HP 感染及 Barrett 食管均不相关。

胃黏膜相关淋巴瘤是 1 组以外淋巴瘤为主、形态不同的 B 细胞淋巴瘤。目前,人们已充分认识到 HP 感染是胃黏膜相关淋巴瘤的重要危险因素。1 项共计 1 844 例患者的 38 项系统性评价显示,胃黏膜相关淋巴瘤患者中 HP 感染平均患病率为 79%。HP 可完全缓解 60%~80% 的胃黏膜淋巴瘤患者,10 年以上患者可缓解率达 64%^[6]。因此,根治 HP 感染成为治疗胃黏膜淋巴瘤患者的一种标准方案。

2 HP 感染诱导胃炎和胃癌发生的机制

HP 可产生多种毒力因子,异常调节宿主细胞内的信号通路,降低致瘤性转换的阈值。在所有致病因子中,细胞毒性基因(CagA)、Cag 致病岛(CagPAI)及空泡细胞毒素基因(vacA 基因)是其主要致病因子。

2.1 CagA 在胃炎和癌变中的作用 CagPAI 是由 27~31 个基因组成,约 40 kb 基因座,若干个基因都会编码 CagA 蛋白和 CagIV 型分泌物系统(T4SS),T4SS 形成类似注射器结构,从而将 CagA“射入”靶细胞。与 $\alpha 5\beta 1$ 整合蛋白相结合的胞外域是 CagA 易位至宿主细胞的必要步骤,一旦转移进入宿主细胞质中,CagA 可能结合到细胞膜内表面上,在 Src 家族激酶催

化下发生酪氨酸磷酸化。磷酸化和未磷酸化的 CagA 与多种宿主蛋白相结合,激活下游的信号通路(如 Ras/MEK/ERK、NF- κ B、 β -catenin 等通路)^[6],从而增加胃上皮细胞的增殖能力。

Src 同源蛋白酪氨酸磷酸酶 2(SHP)不仅是 CagA 的胞内靶,也是 CagA 诱导下游信号的关键介质。在胃腺癌细胞系中,酪氨酸磷酸化的 CagA 能特异性结合 SHP2,引发依赖 Ras 和非依赖 Ras 的 SHP2(RAS)-ERK(MAPK)级联反应。CagA 介导的 SHP2 信号导致上皮细胞极性调节(其以细胞伸长和分散为特征,称为蜂鸟表现型),CagA 与 SHP2 相互作用也使 FAK 发生去磷酸化、黏着斑激酶失活,导致细胞伸长^[7]。

未发生磷酸化的 CagA 有众多分子靶点。研究显示,CagA 可激活肝细胞生长因子/散射因子受体 c-Met 和衔接蛋白 Grb2,诱导 PLC γ 发生磷酸化,以非依赖 CagA 形式破坏 E 钙黏蛋白/ β -连环蛋白络合物生成。此外,非磷酸化 CagA 可抑制蛋白激酶分区缺陷 1b/微管亲和调节激酶 2(PAR1b/MARK2)的活性,扰乱非典型蛋白激酶 C 信号,诱导紧密连接的破坏及细胞极性的缺失。C 端结构域承担着 3 个 EPIYA 模式,在真核细胞中通过 Src 和 Abl 激酶使酪氨酸发生磷酸化。细胞膜上非磷酸化 CagA 靶点的 N 端通过与几个连接蛋白相互作用(如 E-钙黏蛋白和接合黏附分子 A),破坏上皮细胞顶端连接复合物,使细胞失去极性,引发炎症反应和有丝分裂反应,该过程被称为肠上皮化生的恶性转化和发展。此外,CagA 的 N 端结构域与多种细胞内物质相互作用,如 CagA 改变凋亡刺激蛋白 p53-2(ASPP2)和 p53 的结合,促使蛋白酶体 p53 降解,使胃部肿瘤抑制物 Runt 相关转录因子(RUNX3)失活,增强肿瘤坏死因子受体相关因子 6(TRAF6)介导赖氨酸 63 连接转化生长因子 β 活化酶 1(TAK1)的泛素化。CagA 的 N-末端结构域包含 $\alpha 5\beta 1$ 整合蛋白胞外域结合元件,并因此负责 CagA 向宿主细胞的易位。

2.2 VacA 在胃炎和胃癌发生中的作用 VacA 是由 HP 通过 V 型自动转运分泌系统所分泌的 88×10^3 蛋白质,有 p33 和 p55 2 个亚单元。p33(N 末端, 33×10^3) 形成氯化物转运内在通道,而 p55(C 端, 55×10^3) 对于毒素结合到宿主细胞必不可少。VacA 有多种生物活性,其结合到宿主细胞,内在化生成严重“空泡状态”,以大囊泡为特征,是调控晚期内涵体和早期溶酶体的标志。VacA 也可转移到线粒体中,引起线粒体跨膜电位的损耗、细胞色素 C 的释放、促凋亡因子 Bcl-2 结合 X 蛋白(BAX)的活化,从而诱导凋亡^[8]。在 VacA 诱导的线粒体作用中,动力相关蛋白 1(DRP1)的活化可能起重要作用,由于其在 VacA 中毒细胞中抑制 DRP1 依赖的线粒体分裂,VacA 中

* 基金项目:安徽省高校省级自然科学基金项目(KJ2013B327)。

毒细胞抑制 Bax 的活化和线粒体外膜透化作用,阻止中毒细胞死亡。此外, VacA 破坏固有层中上皮细胞的紧密结合,妨碍 T 淋巴细胞的活化和增殖,扰乱自噬,这可能是另外一种机制,其通过诱导胃部炎症反应,促成胃部癌症的发生^[9]。

2.3 HP 诱发炎症反应 炎症反应是多种类型癌症的关键风险因子,HP 感染和胃黏膜产生慢性炎症反应可能会诱导胃癌的发生。HP 诱导胃上皮细胞及循环免疫细胞通过多条通路定向趋化至感染部位,从而引发炎症反应。Lamb 等^[10]指出,HP 感染会上调多种促炎因子如 IL-1、IL-6、IL-8、TNF- α 、NF- κ B,调控 T 细胞的表达和分泌,上述细胞因子特别是 NF- κ B 在胃癌病理生理过程中作用显著,且在胃炎和胃癌的发展中扮演重要角色。

2.4 NF- κ B 在 HP 诱导胃炎和胃癌发生中的作用 NF- κ B 的活化及 IL-8 的上调是 HP 引起慢性炎症反应和胃癌发生的关键机制。HP 对于不同细胞类型可通过经典或者旁路途径激活 NF- κ B 通路。HP 感染在胃上皮细胞中诱导 NF- κ B 活化主要通过经典途径,依赖 CagPAI 的参与。在该条通路中,CagA 可与 TAK1 相结合,增强 TAK1 活性,然后通过 TRAF6 介导的赖氨酸 63 联 TAK1 泛素化激活 NF- κ B 通路^[11]。除此之外,依赖 CagA 参与的 NF- κ B 活化可能会介导 PI3K/Akt 活化,继而通过 TAK1 激活 NF- κ B 激酶抑制剂(IKK),PI3K 信号在 CagA 诱导 NF- κ B 活化和炎症反应中起作用,可通过观察 PI3K 抑制剂或者 siRNA 介导 NF- κ B p65 基因敲除来抑制 HP 诱导 IL-8 表达。

与胃上皮细胞不同,HP 可在 B 淋巴细胞中通过经典途径或者旁路途径激活 NF- κ B 通路。旁路途径中,HP 激活 NF- κ B 通路以非依赖 CagA 的方式,TLR4 介导 HP 脂多糖的识别,p100 的后续处理可能发挥作用。

2.5 干细胞在 HP 诱导胃炎和胃癌中的作用 肿瘤干细胞(CSCs)是具有自我更新能力并分化为成熟肿瘤细胞的 1 组细胞。多数学者认为,CSCs 在胃癌等众多癌症的发展中起重要作用。胃部 CSCs 的起源并不完全清楚,目前认为其主要来源于胃黏膜分化的胃上皮细胞、本地祖细胞或骨髓衍生细胞(BMDCs)。动物研究表明^[12],在胃黏膜中 HP 诱导慢性炎症反应可诱导 BMDCs 的招募、归巢、分化和转化,表明胃部 CSCs 参与 HP 感染致胃癌的发生发展过程。HP 的某些已知致病因素如 CagA 蛋白、T4SS、毒素蛋白可能不参与胃部 CSCs 动员,而是被感染的上皮细胞(如 TNF)分泌的某些未知毒力因子或细胞因子所替代。在 HP 诱导胃癌过程中,HP 菌株能够将 BMDCs 招募到胃黏膜,可能发展成胃腺与潜在向化生、发育不良演变^[13]。

2.6 氧化应激和 DNA 损伤在 HP 诱导胃炎和胃癌中的作用 人体胃部细胞内活性氧 ROS 和反应形态氮的生成、氧化应激和 DNA 损伤关键肿瘤抑制因子(如 p53),与 HP 诱导胃癌相关。HP 会刺激宿主胃上皮细胞和炎症细胞(中性粒细胞)中 ROS 的生成;此外,体内外研究(小鼠、沙鼠、人类)显示,通过胃上皮细胞中精胺氧化酶(SMO)的聚胺精胺氧化作用^[14],在 CagA 诱导细胞凋亡和 DNA 损伤中起重要作用。例如,在 HP 感染的沙鼠和小鼠模型中,DNA 损伤需要 CagA 参与,目前仅存在于 SMO 表达的上皮细胞中,抑制剂或 siRNA 介导的 SMO 基因敲除试验能阻止胃上皮细胞中 CagA 诱导的凋亡和 DNA 损伤。可见,HP 诱导的氧化应激和 DNA 损伤也是胃癌发生过程的重要步骤。

2.7 p53 在 HP 感染诱导胃炎和胃癌中的作用 p53 是主要

的肿瘤抑制物基因,与肝癌和胃癌等多种实体瘤的发展相关,HP 可通过突变和非突变机制调控 p53 的表达。通过突变导致 p53 失活占胃癌的 40%,其在 HP 感染 CagA 阳性菌株的个体中尤为常见。HP 能够有效地改变体内 p53 双峰水平。蒙古沙土鼠模型中,HP 感染后 4~6 h,诱导胃黏膜中 p53 急性累积,随后几周相对降低,然后出现第 2 个峰值,动力学改变可能依赖于 HP 诱导 p53 的下调及胞内自身防卫间平衡。致癌基因的异常活化、DNA 损伤和 HP 感染引起的高水平炎症反应可能启动细胞固有保护机制,上调 p53 表达。与此同时,HP 可以激活丝氨酸/苏氨酸激酶 Akt,然后激活泛素连接酶,从而导致泛素化和蛋白酶体 p53 的降解。此外,CagA 会以依赖 ASPP2 的方式降低 p53 活性,p53 表达降低与受损细胞凋亡机制相关,胃上皮细胞存活的增加会导致持续 DNA 损伤。

HP 诱导 p53 功能障碍可能是由于异构体特异性的存在。 Δ 133p53 是人类 p53 肿瘤抑制基因主要同工型,该同工型在多种肿瘤中表达均有所升高^[15]。CagPAI 会上调 Δ 133p53 和 Δ 160p53^[16],上述亚型会增加 NF- κ B 转录,上调 NF- κ B 靶基因(即促炎细胞因子)和抗凋亡 Bcl-2 家族蛋白的表达,抑制 p53 转录活性,从而增加 HP 感染导致的上皮细胞存活。

2.8 HP 诱导胃癌表观遗传学变化 重要肿瘤抑制基因的遗传和表观遗传学变化是炎症反应介导癌症的重要机制。表观遗传变异的常见形式包括甲基化、点突变、缺失、基因重复及重组,上述常见表观遗传学变化中甲基化作用通常发生在胞嘧啶-鸟嘌呤二核苷酸富集区(CpG 岛),基因启动子可能是基因沉默的最常见形式,从而诱导癌症发生。若干种机制被用于解释癌变中启动子的异常甲基化,例如 DNA 甲基转移酶的过表达和 DNA 甲基化活性的降低^[17]。

HP 感染诱发胃癌是炎症反应相关恶性肿瘤的典例。HP 诱发慢性胃炎和癌变发生过程中,启动子甲基化是常见肿瘤抑制基因的常见表观遗传学变化。例如,HP 感染诱导 O6-甲基鸟嘌呤 DNA 甲基转移酶(MGMT)发生甲基化(而 MGMT 是一种用于修复 O6-甲基鸟嘌呤的蛋白,可防止 DNA 复制中发生转型突变),降低 MGMT 水平,增加胃上皮组织突变。异常甲基化导致的沉默也会发生在其他数个肿瘤抑制基因中,如三叶因子家族 2、E-钙黏蛋白、p16、错配修复基因(hMLH1)叉头框及 RUNX3^[18],增加胃癌的发生风险。

近年来,miRNAs 作为一类小分子非编码 RNAs^[19],与转录后调控相关,在 HP 诱发胃癌过程中得以复制。Hayashi 等^[20]研究显示,CagA 通过 let-7(组蛋白和 DNA 甲基化显著降低胃癌发生过程中的一种典型 miRNA)的表达,激活胃黏膜中 Ras 通路。这不仅揭示了 HP 诱发胃癌的一种新作用机制,同时为 HP 相关胃癌的防治和治疗提供了潜在治疗靶点。

HP 如何诱导上述肿瘤抑制基因发生 DNA 甲基化的机制仍不清楚,为此某些学者也提出了若干假设。部分学者认为,HP 可调控多种 DNA 甲基转移酶和 T4SS,T4SS 通过注入其自身的 DNA 甲基转移酶,直接诱导上皮细胞基因发生甲基化。在沙土鼠的研究中发现,HP 感染胃黏膜小鼠的 DNA 甲基化由 HP 诱发的炎症反应引起,而非 HP 本身。

2.9 其他因素 除了上述讨论的机制,宿主和环境因素也会影响到 HP 诱导胃癌发生和发展过程。肥胖是超过 20 种不同类型癌症(包括胆囊癌、肝癌和胃癌等)的重要风险因子^[21],临床流行病学研究显示代谢综合征和肥胖患者 HP 感染发生率会增加。Buzas^[22]研究揭示,HP 感染和胰岛素抵抗密切相关。1 项日本研究中发现,高血糖症是 HP 诱导胃癌发生的共同风

险因子^[23],当血红蛋白 A1c 水平超过 6.0% 并伴随 HP 感染时,胃癌发生率显著增加。代谢综合征在 HP 诱发癌症中起协同作用。

宿主方面,环境因素可能也是 HP 诱导胃癌发生的因素。Gaddy 等^[24]研究证实,高盐饮食会刺激 HP 感染人群 CagA 的表达。

3 小 结

综上所述,HP 感染是导致慢性胃炎、胃癌发生发展的主要因素。HP 感染诱发慢性炎症反应和癌前病变等各种因素(包括细菌因素、宿主因素和环境因素)相互影响,形成 1 个复杂网络,炎症反应和损伤修复细胞的增殖、凋亡,某些表观遗传修饰可能导致肿瘤抑制基因的发生,上述变化最终导致慢性炎症反应及相关肿瘤的发生。充分认识 HP 相关炎症反应和癌前病变分子机制,将有可能为胃癌的基因治疗提供一种新的靶基因。

参考文献

[1] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002[J]. CA Cancer J Clin, 2005, 55(2): 74-108.

[2] Safavi M, Sabourian R, Foroumadi A. Treatment of helicobacter pylori infection: current and future insights[J]. W J Clin Cases, 2016, 4(1): 5-19.

[3] 何沛逊, 杨海, 张宪文. 幽门螺旋杆菌相关性胃病的治疗[J]. 中外医疗, 2009, 28(26): 28-30.

[4] Elzouki AY, Buhjab SI, Akram A, et al. Gastric cancer and Helicobacter Pylori infection in the Eastern Libya: A descriptive epidemiological study[J]. Arab J Gastroenterol, 2012, 13(2): 85-88.

[5] Kamada T, Kurose H, Yamanaka Y, et al. Relationship between gastroesophageal junction adenocarcinoma and Helicobacter pylori infection in Japan [J]. Digestion, 2012, 85(4): 256-260.

[6] Wündisch T, Dieckhoff P, Greene B, et al. Second cancers and residual disease in patients treated for gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma by Helicobacter pylori eradication and followed for 10 years[J]. Gastroenterology, 2012, 143(4): 936-942.

[7] Mueller D, Tegtmeyer N, Brandt S, et al. C-Src and C-Abl kinases control hierarchic phosphorylation and function of the CagA effector protein in western and East Asian helicobacter pylori strains[J]. J Clin Invest, 2012, 122(4): 1553-1566.

[8] Rasso J, Meinecke M. Helicobacter pylori VacA: a new perspective on an invasive chloride Channel[J]. Microbes and Infection, 2012, 14(12): 1026-1033.

[9] Palframan SL, Kwok T, Gabriel K. Vacuolating cytotoxin A (VacA), a key toxin for Helicobacter pylori pathogenesis[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2012, 2(5): 92.

[10] Lamb A, Chen LF. Role of the helicobacter pylori-induced inflammatory response in the development of gastric cancer[J]. J Cell Biochem, 2013, 114(3): 491-497.

[11] Hayashi T, Senda M, Morohashi H, et al. Tertiary structure-function analysis reveals the pathogenic signaling potentiation mechanism of Helicobacter pylori oncogenic effector CagA[J]. Cell Host Microbe, 2012, 12(1): 20-33.

[12] Xu G, Shen J, Ouyang X, et al. Cancer stem cells: the heartbeat of gastric cancer[J]. J Gastroenterol, 2013, 48(7): 781-797.

[13] Varon C, Dubus P, Mazurier F, et al. Helicobacter pylori infection recruits bone marrow-derived cells that participate in gastric preneoplasia in mice[J]. Gastroenterology, 2012, 142(2): 281-291.

[14] Chaturvedi R, Sablet DT, Coburn LA, et al. Arginine and polyamines in Helicobacter pylori-induced immune dysregulation and gastric carcinogenesis [J]. Amino Acids, 2012, 42(2/3): 627-640.

[15] Wei J, Zaika E, Zaika A. P53 family: role of protein isoforms in human cancer[J]. J Nucleic Acids, 2012, 2012(2090): 687359.

[16] Wei J, Noto J, Zaika E, et al. Pathogenic bacterium Helicobacter pylori alters the expression profile of p53 protein isoforms and p53 response to cellular stresses [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2012, 109(38): e2543-2550.

[17] Zhao C, Bu X. Promoter methylation of tumor-related genes in gastric carcinogenesis [J]. Histol Histopathol, 2012, 27(10): 1271-1282.

[18] Lu XX, Yu JL, Ying LS, et al. Stepwise cumulation of RUNX3 methylation mediated by helicobacter pylori infection contributes to gastric carcinoma progression [J]. Cancer, 2012, 118(22): 5507-5517.

[19] Zhou X, Zhu W, Li H, et al. Diagnostic value of a plasma microRNA signature in gastric cancer: a microRNA expression analysis [J]. Sci Rep, 2015, 5: 11251.

[20] Hayashi Y, Tsujii M, Wang J, et al. CagA mediates epigenetic regulation to attenuate let-7 expression in Helicobacter pylori-related carcinogenesis [J]. Gut, 2013, 62(11): 1536-1546.

[21] Garai J, Uddo RB, Mohler MC, et al. At the crossroad between obesity and gastric cancer [J]. Methods Mol Biol, 2015, 1238: 689-707.

[22] Buzas GM. Metabolic Consequences of helicobacter pylori infection and eradication [J]. W J Gastroenterol, 2014, 20(18): 5226-5234.

[23] Fumie I, Yutaka K. Helicobacter pylori infection and Hypertension/Diabetes are associated with an increased risk of Gastric Cancer [J]. Gan to Kagaku Ryoho Cancer & Chemotherapy, 2015, 42(5): 529-533.

[24] Gaddy JA, Radin JN, Loh JT, et al. High dietary salt intake exacerbates Helicobacter pylori-induced gastric carcinogenesis [J]. Infect Immun, 2013, 81(6): 2258-2267.