

幽门螺杆菌感染及胃黏膜损伤免疫机制进展

许春娣* 林 凯 周 同

(上海交通大学医学院附属瑞金医院, 上海 200025)

摘要 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)作为人类最常见的模式病原菌和致病菌之一,其与胃黏膜上皮接触及定植后,可通过一系列复杂的生物学过程引起宿主固有免疫和适应性免疫异常,并可导致胃黏膜损伤、溃疡形成,甚或癌前病变;也可累及胃肠道以外多个脏器病变。炎症免疫反应是*H. pylori*黏膜损伤的重要病理生理机制。在此过程中,凭借胃黏膜复杂而精细的免疫调节功能,胃上皮细胞不仅是*H. pylori*接触感染的首道防线或受害者,更可能作为主动或直接参与者,在局部防御或免疫损伤的病生理过程中发挥了重要调节作用,这些与作为模式识别受体的天然免疫分子调控密切相关。针对*H. pylori*感染及损伤机制,如何继续从细胞和分子水平以及细菌与宿主两方面深入研究,并在此基础上加强免疫干预以及个体化治疗与群体预防策略,可能是*H. pylori*基础与临床研究的关键问题。

关键词 幽门螺杆菌; 致病机制; 胃黏膜屏障; 胃上皮细胞; 免疫调节

自1983年澳大利亚学者Warren和Marshal首次成功分离幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*),揭开*H. pylori*与胃肠疾病关系研究序幕以来,已取得了长足进展^[1-5]。现知全世界约一半人群感染了*H. pylori*,且我国也有42%~90%(其中西藏地区达90%)高感染率^[6]。研究已证明,*H. pylori*作为致病因子,其不仅与胃炎、消化性溃疡、黏膜相关淋巴组织(MALT)淋巴瘤乃至胃癌的发生密切相关,且还是引起包括心脑血管、血液系统、呼吸系统、肝胆、皮肤、营养代谢及自身免疫病等胃肠道以外疾病的重要因素^[7-10]。目前已认识到上述状况与*H. pylori*毒力因子、宿主遗传易感性及环境等因素有关。且一般认为,对*H. pylori*根除可减轻和改善胃黏膜损伤,并有利于癌前病变等相关疾病的防治^[9,10]。但迄今有关*H. pylori*致病机制仍不完全清楚,故近年来人们对*H. pylori*感染的胃黏膜损伤机制也越给予关注。

1 *H. pylori*的致病机制

作为人类最常见的模式病原菌和致病菌之一,*H. pylori*与胃黏膜上皮接触及定植后,可通过一系列复杂生物学过程导致胃黏膜损伤、溃疡形成,甚至癌前病变^[1-5]。

1.1 *H. pylori*的胃内黏附定植

*H. pylori*定植于胃黏膜是其发挥致病作用的前提^[2,5]。表现为*H. pylori*本身的动力装置、黏附特性、有毒性作用酶以及多种毒素等,这些既有利于

*H. pylori*定植,也有助于其在高酸性环境下存活致病^[2,5,11]。其中,*H. pylori*携带的鞭毛是其特殊的动力装置,可使*H. pylori*能快速穿越胃腔酸性环境以及黏液凝胶层,定居于胃黏膜表面。尿素酶在中和胃酸使得*H. pylori*适应高酸性环境,并在参与定植机制等方面也发挥了重要作用。多种黏附相关因子也是*H. pylori*黏附定居的物质基础,包括中性粒细胞活化蛋白(NAP)、HpaA、BabA、LPS的Lewis抗原以及Hsp60等,可通过与胃上皮细胞的特异性受体等结合,使*H. pylori*紧密黏附于上皮细胞,造成对胃黏膜的损伤^[11,12]。此外,空泡毒素蛋白(VacA)、细胞毒素相关蛋白(CagA)等毒力因子,可作用于靶细胞Na⁺-K⁺-ATP酶,使离子蛋白功能紊乱,诱发靶细胞的细胞溶酶体及内质网损伤,造成细胞空泡变形;抑或诱使细胞内酪氨酸磷酸化,或干扰细胞信号转导,引起增殖与凋亡失衡,以及抑制上皮细胞损伤修复^[13]。

1.2 *H. pylori*的炎症免疫反应

目前认为,炎症免疫反应是*H. pylori*黏膜损伤的重要病理生理机制^[14-18]。*H. pylori*感染可引起局部天然免疫乃至适应性免疫异常,表现为*H. pylori*一旦定植于胃黏膜,上皮细胞可发生骨架重组和酪氨酸磷酸化,进而激活核因子NF- κ B,使得上皮细胞释放趋

收稿日期: 2009-04-09 接受日期: 2009-05-25

国家自然科学基金(No.30770999)和上海市科委基础研究重点项目基金(No.03JC14041)资助项目

* 通讯作者。Tel: 021-64370045, E-mail: chundixu@hotmail.com

化因子、细胞因子, 招募树突状细胞等炎症细胞从血管内移行浸润至胃上皮处, 诱发炎症免疫反应^[15-17]。在炎症过程中, 伴随炎症细胞迁移破坏黏膜上皮的细胞紧密连接, 中性粒细胞、巨噬细胞等分泌的炎症介质和细胞因子, 可对胃上皮细胞产生细胞毒性作用; 而肥大细胞脱颗粒所释放的组胺等活性物质, 又可增扩血管通透性并致胃黏膜水肿; 此外炎症细胞还可通过释放反应性氧、氮类及其氧化应激反应, 进一步损害胃黏膜。在此基础上, *H. pylori* 可刺激胃上皮细胞和树突状细胞等, 通过专业或非专业抗原呈递作用, 介导免疫应答引起 Th1 或 Th2 反应^[18]; 还可刺激 B 细胞并由浆细胞产生局部和全身特异性抗体, 参与体液免疫反应, 亦可造成如自身抗体损害胃上皮的宿主自身免疫损伤^[16,17]。

经历着上述炎症免疫反应, 均可造成局部胃上皮细胞凋亡与增殖失衡。表现为上皮细胞过度凋亡则有利于糜烂和溃疡形成; 而长期感染和慢性炎症, 可引起端粒酶及调控基因表达异常, 细胞过度增殖, 又可发展为癌前病变^[8,9]。因此从这个意义上来说, *H. pylori* 感染所诱发的炎症免疫反应可能是引起胃黏膜病变的基础, 且始终贯穿于慢性胃炎、萎缩性胃炎、胃黏膜肠上皮化生、不典型增生乃至胃癌的病理损伤演变过程^[8,19]。为此结合 *H. pylori* 黏附感染机制的研究, 进一步从黏膜屏障功能及其分子基础, 研究阐明 *H. pylori* 胃黏膜损伤免疫机制, 则显得尤为重要。

2 *H. pylori*与胃黏膜免疫损伤

如上述, *H. pylori* 对胃黏膜的损伤不仅与其黏附作用、毒力因子等对上皮细胞直接损伤有关, 且与其引发和促进胃黏膜炎症免疫反应密切相关^[14-18]。近年, 随着对 *H. pylori* 黏膜损伤机制的研究进展, 也进一步揭示了胃黏膜复杂而精细的免疫调节功能。

2.1 胃黏膜的防御机制

人体黏膜组织具有极强的理化与免疫清除外源性毒物或病原微生物侵害的精密机制。作为机体免疫系统的重要组成部分, 黏膜免疫系统在黏膜屏障中发挥着独特的调节功能。胃黏膜长期处于各种内源、外源因素的刺激损伤之中, 同样具有完善的免疫防御及损伤修复能力^[20-23]。传统意义上对胃黏膜屏障结构的认识, 主要指由胃黏膜上皮细胞的顶部及细胞间的紧密连接和黏着连接等构成, 紧密连接除发挥选择性通透屏障及参与生理功能, 还参与炎症调节过程; 黏着连接紧临紧密连接, 在细胞识别和调节细

胞间联系中起重要作用。此外, 还包括胃表面活性磷脂形成的疏水层和黏液层的完整和连续性, 故上皮结构完整性对维持胃黏膜的屏障功能具有重要意义。目前研究认为, 基于胃黏膜解剖结构组成胃黏膜屏障功能的各种理化及免疫因素, 可被视为一个相互联系、作用的网络体系。由于病原体损伤机制或机体所处局部微环境的生理、病理状态不同, 胃黏膜发挥的屏障和调节功能也不尽相同, 并贯穿于有害因素与保护机制相互作用、制约及拮抗过程, 表现为当有害因素作用增强, 胃黏膜屏障功能减弱时, 就会导致胃部疾病发生^[20,24]。在上述过程中, 作为胃黏膜屏障组成的关键成分, 胃黏膜上皮层尤其上皮细胞, 其不仅是 *H. pylori* 接触感染的首道防线或直接受害者, 更可能在局部防御或免疫损伤的病生理过程中发挥了重要的调节作用^[25,26]。

2.2 胃上皮细胞免疫防御及调节功能

据近年细胞生物学进展和认识, 上皮细胞具有十分丰富的生物学功能^[27-31]。由上皮细胞通过细胞间紧密连接等构成的覆盖体表或衬托于各功能器官腔面的上皮组织, 行使着包括呼吸、消化、泌尿、生殖、水电解质平衡, 以及免疫防御等一系列重要生理功能^[28,29]。其既是内外环境的机械屏障及相互作用的界面, 以及器官抵御病原体的第一道防线, 且作为“传感器(sensor)”可感知微环境变化并积极应对及调控局部反应; 还可通过细胞增生、分化及凋亡程序不断进行组织更新, 以维持机体内环境稳态。研究也发现, 在胃肠道等功能器官中, 上皮细胞通过感知局部微环境变化, 可分泌多种炎症介质、细胞因子, 具备和发挥抗原递呈细胞功能, 以此防御病原微生物, 调控局部炎症免疫反应, 并参与组织损伤修复^[28,30,31]。然而病理状态下的上皮细胞功能改变, 可导致广泛的病理变化和组织器官病变^[31,32], 又可能是多种肿瘤起源于上皮以及恶变转移的一个重要因素。

因此从上述意义上来说, 在 *H. pylori* 胃黏膜损伤机制中, 胃上皮细胞可能并非仅是 *H. pylori* 感染的无辜受害者, 更可能作为主动或直接参与者, 并在免疫防御或损伤修复失衡情况下, 积极参与了 *H. pylori* 胃黏膜损伤的病生理过程^[25-31]。研究发现, 具有抗原提呈的作用的上皮细胞, 在 *H. pylori* 感染的最初刺激过程中起了重要作用。其不仅招募和促进白细胞黏附浸润, 并通过表达 MHC 和共刺激分子, 激活 T 细胞, 行使局部微环境的免疫调节作用。目前已知, 上皮细胞生物学调节功能的分子基础, 与作为模式识别受

体的天然免疫分子对其调控也密切相关。鉴于 *H. pylori* 作为一种模式病原菌, 含有病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMP), 而胃上皮细胞表面具有的模式识别受体如 C 型凝集素(CLR)和Toll样受体(TLR)等天然免疫分子, 可调控上皮细胞识别 *H. pylori*, 诱发其上调共刺激分子及行使抗原递呈细胞功能, 并与炎症细胞相互作用和协调, 形成免疫防御乃至调节后续的适应性免疫, 由此可影响局部甚至全身免疫反应的平衡与否^[3,31,33,34]。为此进一步提示, 上皮细胞作为局部微环境调控下参与启动和决定胃黏膜损伤趋于修复, 拟或持续损伤病变的关键因素, 可能是 *H. pylori* 胃黏膜免疫损伤机制中的一个不可或缺的中心环节。

2.3 天然免疫分子的调控作用

如上述, 上皮细胞等受 *H. pylori* 刺激后, 可通过 TLR 等识别及信号通路, 激活 NF- κ B 途径并启动一系列炎症信号转导级联反应, 引起多种炎症分子释放, 诱发胃黏膜炎症反应并实施免疫防御^[14-18]。同时, *H. pylori* 也可通过分子模拟或利用天然免疫分子等某些机制, 规避或下调天然免疫或适应性免疫反应, 在胃黏膜界面营造一种有利于病原菌-宿主双方的平衡状态, 以维持其持续定植^[3]。

研究表明, 在 *H. pylori* 感染胃上皮细胞和引起黏膜损伤的病理生理过程中, 作为启动天然免疫和调节适应性免疫的模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR), 以及胞内受体 NOD1 和 NOD2 等, 可通过分子间的相互串话和作用, 构成复杂的信号网络系统, 在机体的免疫识别与免疫应答调控中发挥重要作用, 且也是宿主抵御或规避病原微生物及维持机体平衡的关键因素^[32-34]。现已知道, 以 CLR、TLR 为代表的天然免疫分子, 可以多种形式、多种功能广泛分布和调节于免疫细胞或组织细胞, 并通过识别包括多糖如 LPS、多核苷酸等各类病原微生物中共有及保守的结构基团(如 LPS 中血型抗原 Lewis, 亦称病原体相关分子模式 PAMP)。它们还可识别宿主在理化应激或病理状态下所产生的某些糖类成分, 包括细胞外基质蛋白、热休克蛋白、核酸及凋亡细胞某些胞膜成分等。在此基础上, 上述模式识别受体可通过激活一系列的信号转导途径, 调控着包括细胞增殖、分化、凋亡等诸多细胞生物学行为。由此, CLR、TLR 等 PRR 不仅在抗微生物感染或病原体的免疫逃逸中起重要作用, 且参与了包括感染性疾病等多种炎症性疾病的发生发展^[35-38]。

目前, TLR 与 *H. pylori* 感染及损伤机制关系已得到关注。一般认为, *H. pylori* 可通过对 TLR 的低激活效应来实施其免疫逃逸作用, 但也有研究表明, TLR 对 *H. pylori* 的识别及其诱导的炎症信号通路在后者致病过程中起重要作用^[32-34]。包括, *H. pylori* 及其菌体成分 LPS、HSP60 等可上调胃上皮细胞 TLR 的表达; 并可经 TLR 通路激活 NF- κ B 等, 级联启动炎症信号转导。此外发现, TLR4 的基因多态性与 *H. pylori* 的 LPS 介导的损伤有关, 且 TLR4 等位基因携带者在 *H. pylori* 存在时发生的炎症与萎缩更严重, 并可能是癌前病变的危险因素。

在上述研究基础上, 近年人们又对 CLR 在启动天然免疫应答并通过信号串话, 对 TLR 的调控作用引起关注^[39-41]。现知 CLR 尤其主要成员 DC-SIGN, 在诱导针对病原微生物的免疫反应中, 可通过调节 TLR 并在促炎/抗炎以及 Th1/Th2 反应中起关键作用^[39-41]。DC-SIGN 是一种兼有模式识别受体和黏附分子功能的 CLR 糖蛋白, 其可介导树突状细胞炎症组织迁移及随后的淋巴组织转运; 还可通过形成免疫突触, 衔接树突状细胞与静息 T 细胞的接触并促进后者活化, 发挥着免疫正负调节作用^[41]。现已发现, 在 *H. pylori* 感染中, 未成熟树突状细胞可通过 DC-SIGN 与 *H. pylori* 的 LPS 中 Lewis 结合并予以吞噬, 然后迁移至周围淋巴结中成熟, 并将其处理的抗原呈递给 T 细胞, 产生对 *H. pylori* 的特异性免疫应答, 调节 Th1 和 Th2 反应^[42]。而 DC-SIGN 对 *H. pylori* 模式识别作用, 也可受到岩藻糖基转移酶等对 LPS-Lewis 基团合成修饰所产生相变异的影响^[41,43]。因此, 对 CLR 及其 DC-SIGN 调控机制的研究, 可成为继 TLR 之后进一步研究 *H. pylori* 致病机制的一个新途径和切入点, 并可能作为免疫干预调节的又一重要靶点。

3 免疫干预治疗

鉴于 *H. pylori* 研究工作开展至今已有数十年, 且目前临床以“三联”疗法为主等治疗手段, 尚存在患者依从性差和耐药性问题等诸多不足^[44,45]。故针对 *H. pylori* 感染的黏膜损伤免疫机制, 如何继续从细胞和分子水平以及细菌和宿主两方面深入研究基础上, 加强免疫干预以及个体化治疗与群体预防策略, 已引起人们高度重视。

其中, 随着近年生态学的兴起, 益生菌的应用可能不失为一个防治 *H. pylori* 相关疾病的新途径^[45,46]。益生菌具有广谱的抗菌活性, 其不仅能改善胃肠道微

生态环境,且可抑制 *H. pylori* 在胃黏膜上皮的定植和生长,以及抑制感染后的炎症免疫反应,对机体免疫功能有调节作用^[45,46]。此外,三叶肽作为一类新型对胃肠黏膜有独特保护作用的因子,也可为胃黏膜损伤修复提供新的治疗途径^[47,48]。其保护机制为形成并稳定黏膜屏障,促进黏膜上皮细胞分化,并可调节免疫反应及促进胃黏膜重建,这对早期胃黏膜损伤修复以及重塑黏膜屏障完整性十分必要^[47]。近年,研制兼具预防和治疗作用的免疫疫苗更显示了十分诱人的前景,并有望成为预防和根治 *H. pylori* 感染致病的最有效手段之一^[49,50]。目前该项研究已在 *H. pylori* 疫苗的动物模型建立、候选抗原的选择、佐剂和投递方式的优化等诸多方面取得显著进展。在此基础上,进一步包括利用已完成测序的 *H. pylori* 基因组信息和蛋白质组学以及生物信息学技术,探寻和筛选特异性高、保护性强的抗原;寻找安全性强和更能激发人体胃肠道黏膜免疫的佐剂;应用纳米等技术,研制靶向且缓释的疫苗投递方式;以及能模拟感染和疾病尤其能重复人体诸多临床表现的动物模型等,可能是目前 *H. pylori* 疫苗研发过程中亟待解决的若干关键问题^[49,50]。在此前提下,以转基因动物为代表的动物模型,以及以 *H. pylori* 作为研究模式生物,均将在很大程度上促进 *H. pylori* 疫苗的研究,并为之不断提供新的理论基础。

4 小结和展望

总之, *H. pylori* 感染及损伤机制研究已取得了长足进展,由于 *H. pylori* 致病机制十分复杂且涉及诸多环节,故仍是目前研究热点。虽然现有研究已认识到, *H. pylori* 在不同人群中的感染、发病状况及疾病表现类型不尽相同,主要与 *H. pylori* 毒力因子,感染后引起的炎症免疫反应,以及宿主包括机体免疫状态等因素有关。但仍有诸多问题亟待进一步研究,包括近来关注的 *H. pylori* 既能逃逸宿主免疫防御机制而持续感染,又能激发人体免疫反应并产生对靶器官的损害。以及在 *H. pylori* 黏膜损伤的炎症免疫反应过程中,胃上皮细胞凭借胃黏膜复杂而精细的调节功能,其在黏膜损伤局部微环境中的免疫调节作用及其分子调控基础等,故还需结合细菌和宿主两方面,继续从细胞和分子生物学等多个角度或层面予以探讨。而利用 *H. pylori* 这一模式生物的研究模式,也必将进一步促进和完善人们对机体天然免疫和适应性免疫反应规律等认识。相信,随着对 *H. pylori*

感染及致病机制研究的不断深入和阐明,以及临床诊断新技术、新方法不断建立,必将进一步推动 *H. pylori* 及其相关疾病的防治工作,以造福于广大患者。

参考文献(References)

- [1] Lai CH, Poon SK, Chen YC, et al. Lower prevalence of *Helicobacter pylori* infection with *vacAs1a*, *cagA*-positive, and *baba2*-positive genotype in erosive reflux esophagitis disease, *Helicobacter*, 2005, 10(6): 577-585
- [2] Blaser MJ, Atherton JC. *Helicobacter pylori* persistence: biology and disease, *J Clin Invest*, 2004, 113(3): 321-333
- [3] Bergman M, Del Prete G, van Kooyk Y, et al. *Helicobacter pylori* phase variation, immune modulation and gastric autoimmunity, *Nat Rev Microbiol*, 2006, 4(2): 151-159
- [4] Ito T, Kobayashi D, Uchida K, et al. *Helicobacter pylori* invades the gastric mucosa and translocates to the gastric lymph nodes, *Lab Invest*, 2008, 88(6): 664-681
- [5] Portal-Celhay C, Perez-Perez GI. Immune responses to *Helicobacter pylori* colonization: mechanisms and clinical outcomes, *Clin Sci (Lond)*, 2006, 110(3): 305-314.
- [6] 胡伏莲. 幽门螺杆菌感染诊疗指南, 北京: 人民卫生出版社, 2006, 10-15
- [7] 许春娣, 邓朝辉. 幽门螺杆菌相关性胃炎诊断和治疗进展, *实用儿科临床杂志*, 2006, 21(7): 389-390
- [8] Ferreira AC, Isomoto H, Moriyama M, et al. *Helicobacter* and gastric malignancies, *Helicobacter*, 2008, 13(Suppl 1): 28-34
- [9] Fukase K, Kato M, Kikuchi S, et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial, *Lancet*, 2008, 372(9636): 392-397
- [10] Hansen JM, Wildner-Christensen M, Hallas J, et al. Effect of a community screening for *Helicobacter pylori*: a 5-Yr follow-up study, *Am J Gastroenterol*, 2008, 103(5): 1106-1113
- [11] Odenbreit S. Adherence properties of *Helicobacter pylori*: impact on pathogenesis and adaptation to the host, *Int J Med Microbiol*, 2005, 295(5): 317-324
- [12] Merx-Jacques A, Obhi RK, Bethune G, et al. The *Helicobacter pylori* *flaA1* and *wbpB* genes control lipopolysaccharide and flagellum synthesis and function, *J Bacteriol*, 2004, 186(8): 2253-2265
- [13] Nakayama M, Hisatsune J, Yamasaki E, et al. *Helicobacter pylori* VacA-induced inhibition of GSK3 through the PI3K/Akt signaling pathway, *J Biol Chem*, 2009, 284(3): 1612-1619
- [14] Hatakeyama M, Brzozowski T. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection, *Helicobacter*, 2006, 11(Suppl 1): 14-20
- [15] Abdel-Latif MM, Windle H, Terres A, et al. *Helicobacter pylori* extract induces nuclear factor- κ B, activator protein-1, and cyclooxygenase-2 in esophageal epithelial cells, *J Gastrointest Surg*, 2006, 10(4): 551-562
- [16] Robinson K, Argent RH, Atherton JC. The inflammatory and immune response to *Helicobacter pylori* infection, *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2007, 21(2): 237-259
- [17] Amieva MR, El-Omar EM. Host-bacterial interactions in *Helicobacter pylori* infection, *Gastroenterology*, 2008, 134(1):

- 306-323
- [18] Stuller KA, Ding H, Redline RW, *et al.* CD25⁺ T cells induce *Helicobacter pylori*-specific CD25⁻ T-cell anergy but are not required to maintain persistent hyporesponsiveness, *Eur J Immunol*, 2008, 38(12): 3426-3435
- [19] Mbulaiteye SM, Hisada M, El-Omar EM. *Helicobacter pylori* associated global gastric cancer burden, *Front Biosci*, 2009, 14: 1490-1504
- [20] Dong MH, Kaunitz JD. Gastrointestinal mucosal defense, *Curr Opin Gastroenterol*, 2006, 22(6): 599-606
- [21] Schubert ML. Gastric secretion, *Curr Opin Gastroenterol*, 2008, 24(6): 659-664
- [22] O'Keefe J, Gately CM, O'Donoghue Y, *et al.* Natural killer cell receptor T-lymphocytes in normal and *Helicobacter pylori*-infected human gastric mucosa, *Helicobacter*, 2008, 13(6): 500-505
- [23] O'Keefe J, Moran AP. Conventional, regulatory, and unconventional T cells in the immunologic response to *Helicobacter pylori*, *Helicobacter*, 2008, 13(1): 1-19
- [24] de Vries AC, Haringsma J, Kuipers EJ. The detection, surveillance and treatment of premalignant gastric lesions related to *Helicobacter pylori* infection, *Helicobacter*, 2007, 12(1): 1-15
- [25] Wessler S, Backert S. Molecular mechanisms of epithelial-barrier disruption by *Helicobacter pylori*, *Trends Microbiol*, 2008, 16(8): 397-405
- [26] Wroblewski LE, Shen L, Ogden S, *et al.* *Helicobacter pylori* dysregulation of gastric epithelial tight junctions by urease-mediated myosin II activation, *Gastroenterology*, 2009, 136(1): 236-246
- [27] 周同. 细胞连接、细胞黏附与细胞外基质. 见: 汤雪明主编. *医学细胞生物学*, 北京: 科学出版社, 2004, 226-236
- [28] Vroiling AB, Fokkens WJ, van Drunen CM. How epithelial cells detect danger: aiding the immune response, *Allergy*, 2008, 63(9): 1110-1123
- [29] Akiyama T, Shimo Y, Yanai H, *et al.* The tumor necrosis factor family receptors RANK and CD40 cooperatively establish the thymic medullary microenvironment and self-tolerance, *Immunity*, 2008, 29(3): 423-437
- [30] Mayer AK, Dalpke AH. Regulation of local immunity by airway epithelial cells, *Arch Immunol Ther Exp*, 2007, 55(6): 353-362
- [31] Gribar SC, Richardson WM, Sodhi CP, *et al.* No longer an innocent bystander: epithelial toll-like receptor signaling in the development of mucosal inflammation, *Mol Med*, 2008, 14(9-10): 645-659
- [32] Zhou T, Li X, Zou J, *et al.* Effects of DC-SIGN expression on renal tubulointerstitial fibrosis in nephritis, *Front Biosci*, 2009, 14: 2935-2943
- [33] Bergman MP, Engering A, Smits HH, *et al.* *Helicobacter pylori* modulates the T helper cell 1/T helper cell 2 balance through phase-variable interaction between lipopolysaccharide and DC-SIGN, *J Exp Med*, 2004, 200(8): 979-990
- [34] Rad R, Brenner L, Krug A, *et al.* Toll-like receptor-dependent activation of antigen-presenting cells affects adaptive immunity to *Helicobacter pylori*, *Gastroenterology*, 2007, 133(1): 150-163
- [35] Arancibia SA, Beltrán CJ, Aguirre IM, *et al.* Toll-like receptors are key participants in innate immune responses, *Biol Res*, 2007, 40(2): 97-112
- [36] van Kooyk Y. C-type lectins on dendritic cells: key modulators for the induction of immune responses, *Biochem Soc Trans*, 2008, 36(6): 1478-1481
- [37] Säemann MD, Weichhart T, Zeyda M, *et al.* Tamm-Horsfall glycoprotein links innate immune cell activation with adaptive immunity via a Toll-like receptor-4-dependent mechanism, *J Clin Invest*, 2005, 115(2): 468-475
- [38] El-Achkar TM, Huang X, Plotkin Z, *et al.* Sepsis induces changes in the expression and distribution of Toll-like receptor 4 in the rat kidney, *Am J Physiol Renal Physiol*, 2006, 290(5): F1034-F1043
- [39] van Vliet SJ, García-Vallejo JJ, van Kooyk Y, *et al.* Dendritic cells and C-type lectin receptors: coupling innate to adaptive immune responses, *Immunol Cell Biol*, 2008, 86(7): 580-587
- [40] Gringhuis SI, den Dunnen J, Litjens M, *et al.* C-type lectin DC-SIGN modulates Toll-like receptor signaling via Raf-1 kinase-dependent acetylation of transcription factor NF- κ B, *Immunity*, 2007, 26(5): 605-616
- [41] Zhou T, Chen Y, Hao L, *et al.* DC-SIGN and immunoregulation, *Cell Mol Immunol*, 2006, 3(4): 279-283
- [42] Engering A, Geijtenbeek TB, van Vliet SJ, *et al.* The dendritic cell-specific adhesion receptor DC-SIGN internalizes antigen for presentation to T cells, *J Immunol*, 2002, 168(5): 2118-2126
- [43] Kobayashi M, Lee H, Nakayama J, *et al.* Carbohydrate-dependent defense mechanisms against *Helicobacter pylori* infection, *Curr Drug Metab*, 2009, 10(1): 29-40
- [44] Dzieniszewski J, Jarosz M. Guidelines in the medical treatment of *Helicobacter pylori* infection, *J Physiol Pharmacol*, 2006, 57 (Suppl 3): 143-154
- [45] Ables AZ, Simon I, Melton ER. Update on *Helicobacter pylori* treatment, *Am Fam Physician*, 2007, 75(3): 351-358
- [46] de Vrese M, Schrezenmeir J. Probiotics, prebiotics, and synbiotics, *Adv Biochem Eng Biotechnol*, 2008, 111: 1-66
- [47] Kjellef S. The trefoil factor family — small peptides with multiple functionalities, *Cell Mol Life Sci*, 2009, 66(8): 1350-1369
- [48] 刘伟, 许春娣, 钟雪梅, 等. 重组人小肠三叶因子对肠黏膜上皮细胞保护作用的研究. *中华消化杂志*, 2007, 27(9): 597-599
- [49] Vorobjova T, Watanabe T, Chiba T. *Helicobacter pylori* immunology and vaccines, *Helicobacter*, 2008, 13(Suppl 1): 18-22
- [50] Chmiela M, Michetti P. Inflammation, immunity, vaccines for *Helicobacter* infection, *Helicobacter*, 2006, 11(Suppl 1): 21-26

Progress in Immunologic Mechanism of *Helicobacter pylori* Infection and Gastric Mucosa Lesion

Chun-Di Xu* , Kai Lin, Tong Zhou

(Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China)

Abstract *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) is one of the most common pattern pathogenic bacteria and pathogens in human. Their contact with the gastric epithelium and colonization may cause the host innate and adaptive immune abnormalities through a series of complex biological processes, and thus lead to gastric mucosal damage, ulcer or even precancerous lesions, also involve a number of extra-gastrointestinal diseases. Inflammatory reaction is an important pathophysiological mechanism in mucosal lesion of *H. pylori* infection. During this process, by virtue of the complex and delicate mucosal immune regulation function, probably, gastric epithelial cell is not only the first line of defense against *H. pylori* infection, but also an initiative or direct participant. It plays an important role in the local defense or pathophysiological process of immune injury, which is closely related to the molecular control in innate immunity as pattern recognition receptors. With the infection and injury mechanism of *H. pylori*, how to continue the study both on the cellular and molecular level and bacteria versus host, how to strengthen the immune intervention, individualized treatment and social prevention, may be the key issues in the basic and clinical study.

Key words *Helicobacter pylori*; pathogenic mechanism; gastric mucosa barrier; gastric epithelial cells; immunoregulation

Received: April 9, 2009 Accepted: May 25, 2009

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No.30770999) and the Key Program of Shanghai Municipal Science & Technology Commission (No.03JC14041)

*Corresponding author. Tel: 86-21-64370045, E-mail: chundixu@hotmail.com