

# 幽门螺杆菌感染的免疫应答及免疫逃逸机制研究进展

马小莉<sup>1,2,3</sup>, 包志贤<sup>1,2,3</sup>, 袁浩<sup>2,3</sup>, 叶玉伟<sup>2,3</sup>, 郑亚<sup>2,3</sup>, 王玉平<sup>2,3</sup>, 姬瑞<sup>2,3\*</sup>

(1. 兰州大学第一临床医学院, 中国甘肃兰州 730099; 2. 兰州大学第一医院消化科, 中国甘肃兰州 730099; 3. 兰州大学第一医院甘肃省胃肠病重点实验室, 中国甘肃兰州 730099)

**摘要:** 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)是定植在人体胃黏膜的革兰氏阴性微需氧杆菌,与慢性胃炎、消化性溃疡、胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤、胃肿瘤、胃息肉的发生发展明显相关。*H. pylori*侵入胃黏膜细胞会激活核因子 $\kappa$ B信号通路,诱导白介素(interleukin, IL)-8释放,招募抗原提呈细胞(antigen-presenting cell, APC),刺激宿主产生固有免疫及适应性免疫反应,使其发挥抗*H. pylori*的作用。然而,*H. pylori*具有操纵和破坏宿主免疫系统的能力,其不仅可通过修饰自身结构,规避宿主免疫系统识别,也能够抑制T、B淋巴细胞的增殖和成熟,促进T细胞凋亡,影响Th17/Treg的分化平衡,诱导自身免疫耐受形成。此外,*H. pylori*还可通过摄取胆固醇,破坏胃黏膜上皮细胞富含胆固醇的微域,阻断 $\gamma$ 干扰素(interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )、IL-22及IL-6受体的组装,抑制Th1细胞介导的免疫反应,促进免疫逃逸。因此,总结*H. pylori*感染后宿主所产生的免疫反应以及*H. pylori*规避免疫系统清除的具体机制,可为*H. pylori*的临床防治提供参考。

**关键词:** 幽门螺杆菌; 免疫识别; 免疫应答; 免疫逃逸

中图分类号: Q939.9, R392

文献标志码: A

文章编号: 1007-7847(2023)02-0147-08

## Research Advances in Mechanisms of Immune Response and Immune Escape in *Helicobacter pylori* Infection

MA Xiaoli<sup>1,2,3</sup>, BAO Zhixian<sup>1,2,3</sup>, YUAN Hao<sup>2,3</sup>, YE Yuwei<sup>2,3</sup>, ZHENG Ya<sup>2,3</sup>,  
WANG Yuping<sup>2,3</sup>, JI Rui<sup>2,3\*</sup>

(1. The First School of Clinical Medicine, Lanzhou University, Lanzhou 730099, Gansu, China; 2. Department of Gastroenterology, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730099, Gansu, China; 3. Gansu Province Key Laboratory of Gastrointestinal Diseases, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730099, Gansu, China)

**Abstract:** *Helicobacter pylori* is a Gram-negative, microaerobic bacterium that colonizes the human gastric mucosa and is significantly associated with the development of chronic gastritis, peptic ulcer, gastric mucosa-associated lymphoma, gastric tumors, and gastric polyps. Infection of gastric mucosal cells with *H. pylori* can activate nuclear factor- $\kappa$ B signaling pathway, induce interleukin-8 (IL-8) release, recruit antigen-presenting cells (APCs), and stimulate the host to produce innate and adaptive immune responses, resulting in anti-*H. pylori* effects in the host. However, the bacterium has the ability to manipulate and disrupt the host immune system, not only by modifying its own structure to avoid recognition by the host immune system, but also by inhibiting the proliferation and maturation of T and B lymphocytes, promoting T cell apoptosis, affecting the balance of Th17/Treg differentiation, and inducing the formation of immune tolerance. Furthermore, *H. pylori* can inhibit Th1 cell-mediated immune responses and promote immune escape by

收稿日期: 2022-04-02; 修回日期: 2022-07-24; 网络首发日期: 2022-09-27

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82160498); 甘肃省自然科学基金项目(20JR5RA347); 兰州市人才创新创业项目(2019-RC-33); 兰州大学第一医院院内基金项目(ldyyyn2019-28)

作者简介: 马小莉(1996—),女,甘肃天水人,硕士研究生;\*通信作者: 姬瑞(1977—),男,甘肃兰州人,博士,主任医师,硕士生导师,主要从事消化系统的诊疗及内镜诊治技术研究, E-mail: jir@lzu.edu.cn。

taking up cholesterol, disrupting the cholesterol-rich microdomains of gastric mucosal epithelial cells, and blocking the assembly of interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), IL-22 and IL-6 receptors. This paper summarized the *H. pylori*-related immune response and immune escape in humans, in hopes of providing reference materials for clinical control and immunotherapy of *H. pylori* infection.

**Key words:** *Helicobacter pylori*; immune recognition; immune response; immune escape

(*Life Science Research*, 2023, 27(2): 147-154)

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)是存在于微需氧环境中的革兰氏阴性杆菌,全球约有44亿人(约59%)感染此菌<sup>[1]</sup>。*H. pylori*感染多发生于儿童时期,具有家庭聚集性感染的特点<sup>[2]</sup>。世界卫生组织于1994年将*H. pylori*确定为I类致癌因素。据报道,在*H. pylori*感染的人群中,患消化性溃疡者占10%~20%,发生胃肿瘤者达到2%,另有不足1%的患者发生胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤<sup>[3]</sup>。耐药株的出现使*H. pylori*的临床根除率明显下降,给临床工作带来了巨大挑战<sup>[4]</sup>。近年来的报道指出,*H. pylori*具有破坏和操纵宿主免疫系统的能力,其通过修饰自身结构,调控T、B淋巴细胞的增殖和成熟等多种途径,逃脱免疫系统的监视和清除<sup>[5]</sup>。因此,总结*H. pylori*感染后宿主所产生的免疫反应以及其规避宿主免疫反应的具体机制,对*H. pylori*的临床防治具有重要意义。

## 1 *H. pylori* 诱导宿主产生免疫应答

*H. pylori*的基因中含有一个约40 kb的片段,即cag致病岛(cag pathogenicity island, cag-PAI),负责编码IV型分泌系统(type IV secretion system, T4SS)和细胞毒素相关基因A(cytotoxin-associated gene A, CagA)毒力蛋白<sup>[6]</sup>。T4SS与胃黏膜上皮细胞产生的免疫反应相关<sup>[7]</sup>,其通过针刺样结构将*H. pylori*相关毒力因子转运至宿主胃黏膜细胞内,激活核因子 $\kappa$ B(nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cell, NF- $\kappa$ B),诱导促炎细胞因子白介素(interleukin, IL)-8释放<sup>[6]</sup>。IL-8具有很强的趋化性,可以募集抗原提呈细胞(antigen-presenting cell, APC)<sup>[8]</sup>,如树突状细胞(dendritic cell, DC)、单核细胞和中性粒细胞。成熟的DC刺激幼稚CD4<sup>+</sup>T细胞分化为多种T细胞亚群,使其发挥不同的功能。其中,Th1通过分泌 $\gamma$ 干扰素(interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )调节细胞免疫,Th17通过分泌IL-17维持黏膜屏障,Th2协调宿主的整个免疫反应,而调节T细胞(regulatory T cell, Treg)在*H. pylori*免疫耐受的建立中发挥重要作用<sup>[9]</sup>(图1)。

### 1.1 免疫识别

*H. pylori*感染宿主后,首先被宿主胃黏膜上皮细胞的天然免疫细胞模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)识别。目前的研究表明,机体至少存在4种PRR,分别是胞质以及胞膜上的Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)、C型凝集素受体(C-type lectin receptor, CLR)、胞浆中的NOD样受体(NOD-like receptor, NLR)和RIG样受体(RIG-like receptor, RLR)<sup>[10]</sup>。宿主PRR识别*H. pylori*的相关分子见表1。

免疫识别作为免疫反应的桥梁,以不同的途径参与宿主的免疫反应。TLR家族成员均为I型跨膜蛋白,由一个富含亮氨酸的外域、跨膜区及胞浆区组成,参与下游细胞信号转导。髓样分化因子88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)和TIR结构域衔接蛋白(TIR domain-containing adaptor-inducing IFN- $\beta$ , TRIF)介导TLR信号的启动,TLR通过识别病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular pattern, PAMP),诱导免疫细胞的募集以及细胞因子的释放<sup>[11]</sup>。其中,TLR1、TLR2、TLR4、TLR5和TLR6通过与*H. pylori*表面配体结合,识别不同的膜成分,如脂质和蛋白质;TLR3、TLR7、TLR8和TLR9依靠多通道跨膜蛋白UNC-93B1进入细胞内囊泡,识别病原体的核酸成分;TLR10与TLR2形成异源二聚体,识别*H. pylori*的脂多糖(lipopolysaccharide, LPS),参与宿主的固有免疫反应<sup>[12-14]</sup>。此外,TLR2在特异性识别*H. pylori* LPS的同时,参与识别*H. pylori*的脂蛋白和肽聚糖(peptidoglycan, PG),并通过激活胃上皮细胞中的NF- $\kappa$ B信号通路,诱导IL-8的分泌<sup>[15]</sup>。*H. pylori*的另一重要成分热休克蛋白60(heat shock protein 60, Hsp60),可以同时激活TLR2和TLR4,也能激活NF- $\kappa$ B,促进IL-8的分泌<sup>[16]</sup>。TLR5依赖(p38丝裂原激活的蛋白激酶, p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK)信号途径识别*H. pylori*的鞭毛蛋白;TLR9可以识别DNA,促进抗炎信号的表达;TLR7和TLR8识别纯化的*H. pylori* RNA,

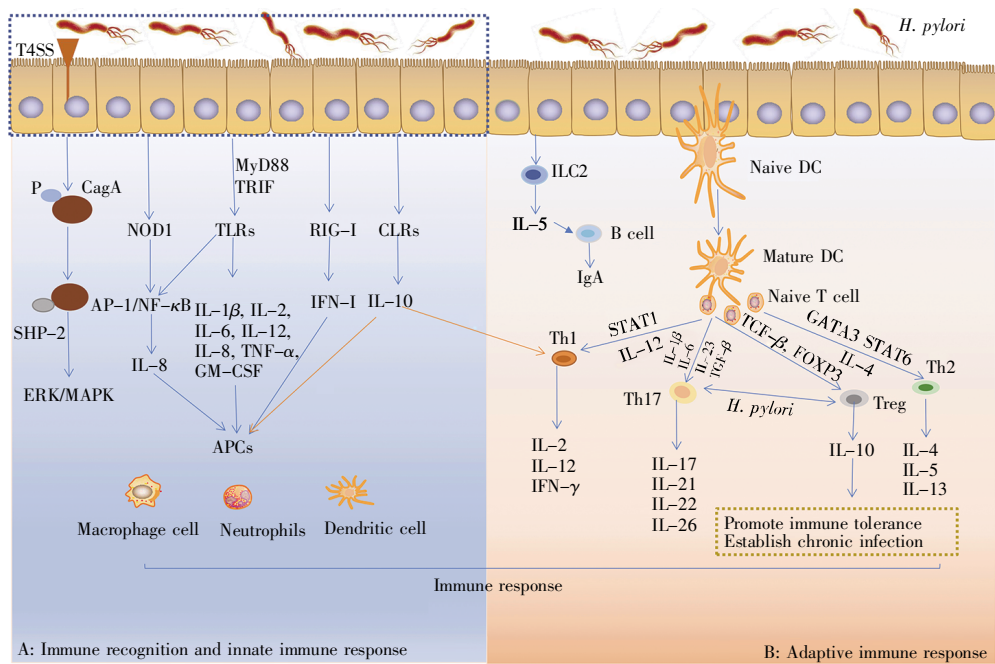


图 1 *H. pylori* 诱导宿主产生免疫应答

(A) 免疫识别和固有免疫应答。*H. pylori* 毒力因子 CagA 经 T4SS 转入宿主胃黏膜上皮细胞内, 随后其与酪氨酸磷酸酶 SHP-2 形成复合物, 激活 ERK/MAPK 信号通路, 影响胞内信号转导和表达。*H. pylori* 侵入宿主胃黏膜后首先被宿主胃黏膜上皮细胞的 PRR 所识别, 随后激活 NF- $\kappa$ B 信号通路, 诱导细胞因子及趋化因子的分泌, 募集 APC 至感染部位, 从而使宿主产生免疫应答; (B) 适应性免疫应答。*H. pylori* 侵入宿主后, 迅速激活 ILC2, 刺激 B 细胞分泌 IgA。幼稚的 CD4<sup>+</sup>T 细胞经 DC 刺激后分化为不同的辅助性 T 细胞, 后者通过分泌细胞因子, 参与宿主的免疫反应。*H. pylori* 还可以影响 Th17/Treg 的分化平衡, 使其倾向于 Treg, 而 Treg 分泌的细胞因子 IL-10 为抑制性细胞因子, 会促进免疫耐受的建立和宿主的慢性感染。

Fig.1 *H. pylori* induces host immune response

(A) Immune recognition and innate immune response. *H. pylori* virulence factor CagA is transferred into host gastric mucosal epithelial cells via T4SS, and forms a complex with tyrosine phosphatase SHP-2, which regulates ERK/MAPK signaling pathway and affects intracellular signaling and expression. *H. pylori* invades host gastric mucosa and is firstly recognized by PRRs of host gastric mucosal epithelial cells, activating NF- $\kappa$ B signaling pathway as well as inducing the secretion of cytokines and chemokines, recruiting APCs to the site of infection, thus generating an immune response; (B) Adaptive immune response. *H. pylori* rapidly activates ILC2 after invading the host, stimulates B cells to secrete IgA antibodies. Immature CD4<sup>+</sup>T cells differentiate into different helper T cells after stimulation by DCs, and involves in host immune response by secreting cytokines. *H. pylori* can affect the differentiation balance of Th17/Treg and make Th17 tend to become Tregs. The cytokines secreted by Tregs are inhibitory cytokines, promoting establishment of immune tolerance and chronic infection in the host.

表 1 宿主模式识别受体识别幽门螺杆菌的相关分子  
Table 1 Recognition of *H. pylori*-associated molecules by host PRRs

PRR	Pathogen-associated molecular pattern	Immune response
TLR		Activate NF- $\kappa$ B to induce the production of inflammatory cytokines
TLR2	Lipopolysaccharide, peptidoglycan, lipoproteins and heat shock protein 60	IL-8, IL-2, IL-6, IL-12, IL-1, antimicrobial peptides and IFN- $\gamma$
TLR4	Lipopolysaccharide and heat shock protein 60	
TLR5	Flagellum	
TLR7/8	Phosphoric acid and RNA	
TLR9	Phosphoric acid and DNA	
TLR10	Lipopolysaccharide	Participate in innate immune response
NLR		Activate NF- $\kappa$ B and AP-1 signaling pathways to induce IL-8 secretion;
NOD1	Peptidoglycan metabolites, CagA and VacA	promote IL-33 secretion and enhance Th2 immune response
RLR		Promote the secretion and expression of MyD88-independent
RIG-I	RNA	IFN- I and ISG
CLR	Lewis antigen	Induce IL-10 secretion to inhibit Th1 immune response and promote immune tolerance

并以 MyD88 依赖方式诱导促炎因子的释放<sup>[12]</sup>。

NLR 包括 NOD1 和 NOD2。CagA 和 PG 经 T4SS 转运至胃黏膜上皮细胞内以后,被 NOD1 识别,激活 NF- $\kappa$ B 和转录因子激活蛋白 1 (activating protein-1, AP-1)信号通路,诱导 IL-8 分泌。同时,CagA 诱导胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)和 MAPK 磷酸化,调控胞内信号转导和基因的表达<sup>[17]</sup>。有研究表明,含有 PG 的 *H. pylori* 外膜囊泡(outer membrane vesicles, OMVs)转运至细胞内,与 NOD1 和丝氨酸/苏氨酸激酶 2 (RIPK2)结合,导致胃黏膜上皮细胞自噬<sup>[18]</sup>。此外,*H. pylori* 通过 NOD1 信号通路促进 IL-33 分泌,增强 Th2 型免疫反应,抑制炎症,对细菌的长期定植具有促进作用<sup>[19]</sup>。

RLR 是存在于细胞质中的 RNA 解旋酶家族,主要包括维甲酸诱导型基因蛋白 I (retinoic acid-inducible gene I, RIG-I)、黑色素瘤分化相关基因 5 (melanoma differentiation-associated gene 5, MDA5)及遗传学和生理学实验室蛋白 2 (laboratory of genetics and physiology 2, LGP2)<sup>[20]</sup>。*H. pylori* 的 RNA 可作为 RIG-I 的特异性配体,促进 MyD88 非依赖的 IFN-I 和干扰素刺激基因(interferon-stimulated gene, ISG)的表达<sup>[11]</sup>。

CLR 是一个特殊的蛋白质超家族,集中分布在 APC 的树突上并以 Ca<sup>2+</sup>依赖的方式识别 *H. pylori* 表面的路易斯抗原(Lewis antigen),其通过诱导 IL-10 分泌抑制 Th1 细胞介导的免疫反应,促进 *H. pylori* 免疫耐受的发生<sup>[21-22]</sup>。

## 1.2 固有免疫应答

固有免疫作为免疫系统的第一道防线,在抵抗病原微生物侵袭中发挥重要作用。*H. pylori* 的入侵激活胃黏膜上皮细胞的 NF- $\kappa$ B 信号通路,随后募集免疫细胞并使其释放细胞因子 IL-8、CX-CL1、CXCL2、CXCL3 及 CCL20 等,从而启动固有免疫反应。

*H. pylori* 感染胃黏膜后首先被 APC 识别并呈递,如 DC、单核细胞和巨噬细胞等<sup>[23]</sup>。DC 位于胃黏膜的固有层,是启动和调控免疫反应的重要细胞,其通过分泌细胞因子及刺激幼稚 CD4<sup>+</sup>T 细胞产生适应性免疫应答,参与宿主的免疫反应。Kaebisch 等<sup>[24]</sup>将幼稚 DC 与 *H. pylori* 共培养发现,IL-12 的分泌明显减少,而 IL-10 的分泌显著增加,这是由于 CagA 抑制了 IL-12p40 的表达,而 STAT3 通过负向调节 IL-12p40 的启动子,进一步

阻断 IL-12 的分泌;同时,CagA 诱导 STAT3 磷酸化,抑制 DC 的增殖和成熟。另外,*H. pylori* 通过改变 DC 的极化影响 Th17/Treg 的分化平衡,使幼稚 CD4<sup>+</sup>T 细胞分化倾向于 Treg,有利于 *H. pylori* 免疫耐受的建立<sup>[25]</sup>。动物实验显示,小鼠体内包含 4 个 DC 亚群,分别是 pDC、CD11b<sup>+</sup>DC、CD103<sup>+</sup>/CD8a<sup>+</sup>DC 和单核细胞来源的炎性 DC,小鼠胃肠道中的 DC 主要是 CD103<sup>+</sup>CD11b<sup>-</sup>DC 亚群,其主要与碱性亮氨酸拉链转录因子 ATF-like 3 (basic leucine zipper transcriptional factor ATF-like 3, B-ATF3)相互作用,增强局部 Th1 反应,但是 CD11c<sup>+</sup>CD8a<sup>+</sup>和 CD103<sup>+</sup>DC 亚群通过促进 Treg 免疫反应,促进 *H. pylori* 免疫耐受的建立<sup>[26-27]</sup>。

中性粒细胞是第一个到达感染部位的细胞,其依赖 TLR2 和 TLR4 信号途径,上调 IL-1、IL-8、IL-12、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )及 IL-10 等细胞因子水平,但 IL-10 作为抑制性细胞因子,分泌增多可以抑制 APC 功能,有利于免疫耐受形成<sup>[10, 23]</sup>。另外,中性粒细胞及巨噬细胞产生的 IL-12 参与驱动后续的 CD4<sup>+</sup>T 细胞介导的免疫反应以及 Th1 的分化过程<sup>[28]</sup>。*H. pylori* 侵入宿主胃黏膜细胞后激活 MyD88 和 I 型 TNF 受体(tumor necrosis factor receptor 1, TNFR1)信号通路,诱导巨噬细胞分泌 IL-1、IL-6、IL-12、TNF- $\alpha$  以及 IFN- $\gamma$ <sup>[29]</sup>。巨噬细胞通过极化作用对周围环境和刺激做出反应,其一般分为经典激活的 M1 和交替激活的 M2, M1 可以分泌 TNF- $\alpha$ 、诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)、IL-6、IL- $\beta$  和其他趋化因子; M2 则分泌大量的抗炎细胞因子,如转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )、IL-10 等<sup>[30]</sup>。*H. pylori* 可诱导胃黏膜上皮表达乙酰肝素酶。乙酰肝素酶作为一种内切糖苷酶,通过激活 p38、MAPK 和 NF- $\kappa$ B 信号通路促进巨噬细胞向 M1 型分化,有利于 *H. pylori* 的长期定植,并加重胃黏膜的慢性炎症<sup>[31]</sup>。

## 1.3 适应性免疫应答

适应性免疫应答在抗感染中发挥重要作用。*H. pylori* 感染后,被位于派尔集合淋巴结(Peyer's patch, PP)内的 DC 所识别,刺激幼稚的 DC 成熟。此时,位于 PP 中的 CD4<sup>+</sup>T 细胞则被成熟的 DC 诱导分化为不同的辅助性 T 细胞(helper T cell, Th cell)亚群,从而发挥抗 *H. pylori* 的作用。

### 1.3.1 B 淋巴细胞介导的体液免疫应答

*H. pylori* 感染后迅速激活胃内 2 型固有淋巴

细胞(group 2 innate lymphoid cell, ILC2), B 细胞可被 ILC2 分泌的 IL-5 激活并刺激其产生抗体 IgA<sup>[32]</sup>。Satoh-Takayama 等<sup>[32]</sup>的研究发现,感染 *H. pylori* 的小鼠两周之内 B 细胞开始增殖,而 T 细胞的增殖在感染后 3 周开始,提示 B 淋巴细胞在 *H. pylori* 感染的早期发挥主要作用。*H. pylori* 对 B 细胞的直接感染影响其多种基因的表达,涉及抗炎和促炎的混合效应。CagA 易位至 B 淋巴细胞,经酪氨酸磷酸化,与含 SH2 结构域的蛋白酪氨酸磷酸酶 2 (Src homology 2 domain-containing protein tyrosine phosphatase 2, SHP-2) 形成复合体,激活细胞外信号,调控增殖相关信号转导途径 ERK1/2 和 p38 的表达,上调抗凋亡蛋白 Bcl-2 和 Bcl-XL,增强 B 淋巴细胞的抗凋亡能力,促进黏膜相关淋巴组织淋巴瘤的发生发展<sup>[33]</sup>。

### 1.3.2 T 淋巴细胞介导的细胞免疫应答

T 淋巴细胞起源于骨髓,在胸腺中发育成熟,从胸腺进入外周的幼稚 T 细胞经局部环境诱导分化为不同的辅助性 T 细胞亚群(图 1),分泌细胞因子,在抗 *H. pylori* 和维持感染部位的慢性炎症方面发挥重要作用<sup>[28]</sup>。

DC 刺激幼稚的 CD4<sup>+</sup>T 细胞分化为不同的亚型,其分泌的 IL-12 与转录因子 STAT4 和 T-bet 协同作用,共同诱导幼稚 CD4<sup>+</sup>T 细胞向 Th1 细胞的分化。Th1 作为最早发现的 T 淋巴细胞亚群,通过分泌 IFN- $\gamma$ 、IL-2 等细胞因子,发挥抗炎作用,其介导的免疫反应对预防细胞内感染至关重要<sup>[28]</sup>。一项 *H. pylori* 感染小鼠模型的研究<sup>[34]</sup>表明,在 IL-17 敲除小鼠中, Th1 细胞对 *H. pylori* 的反应明显减弱,但 IL-17 被阻断后,未见上述效果,这种差异可能是由于 IL-17 未被完全阻断。上述结果提示 Th17/IL-17 轴影响 Th1 细胞反应, Th1 及 Th17 在抗 *H. pylori* 中可能发挥协同作用。Notch1 信号通路可以调控 CD4<sup>+</sup>T 细胞向 Th1 分化的过程, Xie 等<sup>[35]</sup>发现,在 *H. pylori* 阳性感染患者中, Notch1 及其靶基因 *Hes-1* 表达增加,转录因子 T-bet 和 IFN- $\gamma$  的表达上调并与 Notch1 表达呈正相关,而抑制 Notch1 信号通路后 IFN- $\gamma$  的分泌明显减少。或许, Notch1 可以作为治疗 *H. pylori* 的新靶点。

IL-4 和转录因子 GATA3、STAT6 共同作用诱导幼稚 CD4<sup>+</sup>T 细胞分化为 Th2。Th2 分泌抗炎因子 IL-4、IL-5、IL-13,其介导的免疫反应虽然不直接产生免疫杀伤,但参与并协调机体的整个免

疫反应<sup>[28]</sup>。相关研究表明, *H. pylori* 的外膜囊泡相较于抗原本身,更能刺激宿主产生 Th1 以及 Th2 免疫反应, Th2 介导的免疫反应能显著降低 *H. pylori* 细菌负荷,并能使机体产生更强的体液免疫反应<sup>[36-38]</sup>。

TGF- $\beta$  和人叉头盒蛋白 P3 (forkhead box protein P3, FOXP3) 协同诱导 Treg 分化, Treg 细胞分泌 IL-10、IL-35 以及 TGF- $\beta$  等细胞因子,参与宿主的免疫反应<sup>[28]</sup>。同时, DC 分泌的 IL-18 可以直接作用于 T 细胞并促进其向 Treg 细胞的分化<sup>[39]</sup>。Treg 细胞一方面能够诱导免疫耐受的形成,导致宿主持续感染,另一方面又避免机体产生过度的免疫反应<sup>[39]</sup>。IL-6、IL-1 $\beta$ 、IL-23 以及细胞转录因子 STAT3 和 ROR $\gamma$ t 共同参与 Th17 的分化<sup>[28]</sup>。在感染早期, TGF- $\beta$  同时诱导 Th17 和 Treg 细胞的成熟, Th17 通过分泌 IL-17A、IL-17F、IL-21、IL-22 和 IL-26,促进炎症反应,产生免疫保护。IL-17 能够促进胃黏膜上皮细胞、内皮细胞及固有层单核细胞表达 IL-17 受体并释放细胞因子 IL-1、IL-6、IL-8 和 TNF- $\alpha$ ,同时募集中性粒细胞攻击 *H. pylori*<sup>[37]</sup>。另外, Th17 对抗菌肽、蛋白酶、趋化因子及细胞因子的产生至关重要,它们在诱导炎症、激活抗菌反应和影响肿瘤微环境中具有重要意义<sup>[40]</sup>。

## 2 *H. pylori* 规避宿主免疫反应

*H. pylori* 为了实现在胃黏膜的长期定植,通过修饰自身结构、调控固有免疫细胞和 T 淋巴细胞,逃避宿主免疫系统的识别、监视及清除<sup>[41]</sup>,实现免疫逃逸。

### 2.1 *H. pylori* 逃避宿主免疫系统识别

*H. pylori* 通过修饰鞭毛和 LPS 的结构,逃避 TLR 的识别。*H. pylori* 的鞭毛具有两个螺旋结构域 D0 与 D1,二者共同构成 *H. pylori* 鞭毛的核心部位<sup>[42]</sup>。*H. pylori* 的鞭毛蛋白具有较低的免疫原性,无法激活 TLR5。这是因为 *H. pylori* 改变了鞭毛蛋白 D1 结构域的第 89-96 位氨基酸序列,导致 TLR5 与鞭毛的结合力下降,同时 D0 结构域与特定的氨基酸残基相互作用以规避 TLR5 的识别<sup>[42]</sup>。LPS 是存在于革兰氏阴性菌外膜上的糖脂类物质,具有 O 抗原和脂质 A 结构<sup>[43]</sup>,相较于其他革兰氏阴性菌, *H. pylori* 通过合成一种低酰化和去磷酸化的类脂 A,降低其与环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)的结合力,逃避 TLR4 的识别。另外, O 抗原通过模拟宿主 Lewis

抗原,与 DC-SIGN 相互作用,调控 DC 的功能,抑制宿主产生的免疫反应<sup>[44-45]</sup>。DC-SIGN 作为 CLR 的家族成员,主要在 DC 中表达,*H. pylori* 岩藻糖残基激活 DC-SIGN 并与岩藻糖基化配体结合,从而激活 NF- $\kappa$ B 信号,诱导 T 细胞的分化成熟;*H. pylori* 也可以靶向 DC-SIGN,限制 T 细胞的增殖<sup>[46]</sup>。此外,*H. pylori* 岩藻糖基化配体通过解离 DC-SIGN 下游的信号复合体,抑制促炎细胞因子的产生<sup>[47-48]</sup>。

## 2.2 *H. pylori* 调控固有免疫细胞,实现免疫逃逸

*H. pylori* 感染后通常会被吞噬细胞吞噬,但其毒力因子具有抗吞噬的作用<sup>[49]</sup>。而且,为了在巨噬细胞富集的环境中存活,*H. pylori* 可通过诱导巨噬细胞线粒体相关细胞死亡途径,激活巨噬细胞一氧化氮合酶,从而诱导巨噬细胞凋亡<sup>[50]</sup>。此外,*H. pylori* 感染会促使 DC 分泌较多的抑制性细胞因子 IL-10,相反,促炎细胞因子 IL-1 $\beta$  的分泌明显减少。IL-10 作为一种多功能免疫调节因子,一方面可以抑制 DC 的分化成熟,驱动耐受性 DC 的产生;另一方面,其可以激活 DC 的转录因子 STAT3,进一步抑制 DC 成熟<sup>[51]</sup>。

## 2.3 *H. pylori* 调控适应性免疫,实现免疫逃逸

*H. pylori* 感染过程中,其毒力因子可以抑制 T 细胞的增殖、成熟,促进 T 细胞凋亡,从而规避 T 细胞的攻击。相关研究还发现,*H. pylori* 可以通过获取宿主胃黏膜上的胆固醇,阻断 IFN- $\gamma$  受体及 IL 受体的组装,抑制 NF- $\kappa$ B 的激活等多种途径,阻断细胞信号转导过程,抑制 T 细胞的功能,协助 *H. pylori* 免疫逃逸的发生。

### 2.3.1 *H. pylori* 相关毒力因子抑制 T 细胞成熟,促进逃逸

*H. pylori* 感染宿主的过程会导致大量的效应 T 细胞功能受损,而 *H. pylori* 相关毒力因子空泡细胞毒素 A (vacuolating cytotoxin A, VacA) 和 CagA 在这一过程中发挥了主要作用。VacA 可以抑制 T 细胞的增殖。首先, VacA 与 T 细胞上的受体整合素  $\beta$ 2 (CD18) 结合,通过肌动蛋白重排的方式抑制 T 细胞增殖。其次, VacA 与线粒体结合,通过细胞凋亡和程序性坏死导致上皮细胞死亡<sup>[50, 52]</sup>。另外, VacA 不仅通过阻断 TCR/IL-2 和上游的细胞信号通路抑制 T 细胞的增殖,还阻止成熟的 T 细胞核转录因子的转位,从而抑制特定 T 细胞基因的转录<sup>[53]</sup>。GGT 作为一种典型的肝酶,能够将细胞外的谷氨酰胺和谷胱甘肽转化为谷氨

酸,输送至宿主细胞,参与机体的三羧酸循环或谷氨酰胺合成。然而,GGT 通过剥夺细胞外谷氨酰胺和谷胱甘肽,产生氨以及活性氧(reactive oxygen species, ROS)<sup>[54]</sup>,这些物质既通过促炎作用加重胃黏膜上皮的损伤,也能通过谷氨酰胺依赖方式抑制效应 T 细胞活性<sup>[55]</sup>。此外,GGT 产生的 ROS 也诱导 T 淋巴细胞细胞周期停滞并破坏 Ras 信号通路,抑制 T 细胞增殖<sup>[54]</sup>。B7-H2 是 B7 家族中的一员,与共刺激分子(inducible costimulator, ICOS)协同增强 T 细胞活性,其复合物 B7H2/ICOS 在维持 Th17 的抗炎作用中具有一定的重要意义,但是 CagA 通过抑制胃上皮细胞中 B7-H2 的表达,间接减弱 Th17 所产生的免疫反应,促进 *H. pylori* 在胃黏膜的长期定植<sup>[56]</sup>。另外,*H. pylori* 感染调节 Th17/Treg 的分化平衡,使其倾向于 Treg 细胞,而 Th17 的分化成熟减少,功能被抑制,从而有助于免疫耐受的形成<sup>[25]</sup>。Owyang 等<sup>[57]</sup>指出,Treg 的分化可能还受 DC 来源的 TGF- $\beta$  影响,其可能通过自分泌途径上调 DC 中 TGF- $\beta$  的表达,诱导 Treg 的分化,抑制 Th1 反应,促进免疫耐受的建立。

### 2.3.2 *H. pylori* 获取胃黏膜胆固醇,阻断细胞信号转导,促进逃逸

*H. pylori* 通过从宿主胃上皮细胞获取胆固醇,破坏含有胆固醇的微域,抑制 T 细胞的活化,从而发挥抗吞噬的作用<sup>[58-59]</sup>。研究发现,富含胆固醇的饮食可以降低 *H. pylori* 的载量负荷,增强 Th1 免疫应答反应<sup>[60]</sup>。*H. pylori* 同支原体、端螺旋体属、疏螺旋体属等病原微生物一样,不具备合成胆固醇的酶,需要从外界获取胆固醇<sup>[61]</sup>。*H. pylori* 通过从宿主获取胆固醇,维持自身结构完整性,增强细胞毒力因子表达,降低抗生素敏感性,进而从多个方面促进免疫逃逸<sup>[62]</sup>。

*H. pylori* 以脂筏依赖的方式进入巨噬细胞,胆固醇葡萄糖苷(cholesteryl glucoside, CG)通过改变吞噬小体的运输、成熟以及抑制吞噬能力,减弱其对 *H. pylori* 的内化吞噬能力<sup>[63]</sup>。Lai 等<sup>[64]</sup>的研究发现,含有 CGT (cholesterol- $\alpha$ -glucosyltransferase) 的 *H. pylori* 通过干扰自噬相关蛋白的表达增加其在巨噬细胞中的存活率,并通过调节自噬过程抑制 *H. pylori* 与溶酶体融合,从而发挥抗吞噬作用。IFN- $\gamma$  受体 1 和 2 在富含胆固醇的微域中进行组装<sup>[65]</sup>。*H. pylori* 对胃黏膜上皮细胞的胆固醇微域进行破坏,导致 IFN- $\gamma$  受体无法成功组装,进

而阻断 IFN- $\gamma$  下游的信号通路,使 IFN- $\gamma$ -JAK/STAT1 信号通路失活, Th1 介导的免疫反应受到抑制<sup>[65]</sup>。 *H. pylori* 同样能破坏 IL-6、IL-22 和 IL-33 受体的组装<sup>[65]</sup>。 IL-33 通过 IL-33/ST2 通路诱导炎症级联反应, *H. pylori* 感染过程中, ST2 被动员至胃黏膜上皮细胞富含胆固醇的微域中, 而胆固醇的耗竭导致 ST2 表达减少, 因此, *H. pylori* 抑制 IL-33 的分泌以及 IL-33/ST2 信号通路的激活, 促使 IL 受体的组装受阻<sup>[66]</sup>。 另外, *H. pylori* 肽聚糖在胃上皮细胞的易位和 NF- $\kappa$ B 的激活主要依赖于胃上皮细胞膜上富含胆固醇的微域, 胃黏膜上皮细胞中胆固醇的耗竭会减弱 NF- $\kappa$ B 的激活并减少 IL-8 的分泌<sup>[67]</sup>。 以上说明, 胃黏膜上皮细胞中富含胆固醇的微域是细胞信号转导和传递的平台, 而胆固醇的耗竭会导致细胞通路受阻, 进而使机体的炎症反应被抑制。

### 3 总结与展望

*H. pylori* 感染与慢性胃炎、消化性溃疡、胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤、胃肿瘤、胃息肉的发生密切相关。 在临床实践中, 含铋剂的四联疗法是目前 *H. pylori* 感染的首选治疗方案, 但随着抗生素耐药性的日益加剧, *H. pylori* 的临床治疗变得愈发困难, 针对特定靶点的免疫疗法或疫苗具有广阔前景。 *H. pylori* 感染宿主后, 各种 PRR 识别 *H. pylori* 脂多糖、脂蛋白、肽聚糖、核酸等成分, 启动固有免疫及适应性免疫, 而 *H. pylori* 的免疫逃逸涉及了免疫反应的各个过程。 在免疫识别环节, *H. pylori* 可以修饰自身结构, 逃避宿主免疫系统的识别, 诱导机体产生免疫耐受。 在应答环节, *H. pylori* 一方面通过调控 APC、抑制 DC 分化成熟、诱导巨噬细胞凋亡等多种途径使其免于被清除; 另一方面, *H. pylori* 抑制 T 细胞功能, 导致慢性感染。 这种慢性感染是免疫炎症和抑制之间不断调节后的复杂平衡, 而 Th17 与 Treg 之间的分化平衡在这一过程中发挥了重要作用。 Th17 促进炎症发展, 调动机体对 *H. pylori* 的抵抗作用; 而 Treg 则限制炎症, 有利于 *H. pylori* 在体内定植。 因此, 调节这种平衡向 Th17 增殖分化方向倾斜将对 *H. pylori* 慢性感染的治疗产生有利影响。 从机制上讲, T4SS 结构将以 CagA 为主的毒力因子转入上皮细胞是 *H. pylori* 致病的重要机理。 因此, 阻止 CagA 进入上皮细胞不失为一条抗 *H. pylori* 感染的潜在策略。 另外, 有研究将 *H. pylori* 抗原基因

*lpp20* 和 *CagA* 直接连接, 构建重组质粒, 并将其转染乳酸球菌后对小鼠灌胃, 结果表明小鼠血清中 IgG、IgG1、IL-4 水平显著升高, *H. pylori* 的定植密度及脲酶活性下降<sup>[68]</sup>, 提示以关键毒力因子为对象的载体疫苗具有预防 *H. pylori* 感染的可能。 也有研究表明, 在小鼠胃大弯浆膜下层注射 5  $\mu$ L 明矾疫苗后, 疫苗接种部位的血管数量明显增加, 出现 CD4<sup>+</sup>T 和 CD8<sup>+</sup>T 细胞浸润, 提示原位疫苗接种可以提升免疫细胞的黏膜渗透和抗体反应, 协助宿主免疫应答反应<sup>[69]</sup>。 但胃内接种的局限性较高, 而基于多抗原释放的口服疫苗能够在胃肠道中充分释放, 有效提升 *H. pylori* 疫苗的免疫原性<sup>[70]</sup>。 总之, 先进的疫苗或免疫疗法是治疗 *H. pylori* 相关性疾病的有效策略。

### 参考文献(References):

- [1] HOOI J K Y, LAI W Y, NG W K, *et al.* Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis[J]. *Gastroenterology*, 2017, 153(2): 420-429.
- [2] LI H, YANG T D, LIAO T T, *et al.* The redefinition of *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide O-antigen and core-oligosaccharide domains[J]. *PLoS Pathogens*, 2017, 13(3): e1006280.
- [3] PARSONNET J, FRIEDMAN G D, VANDERSTEEN D P, *et al.* *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma[J]. *The New England Journal of Medicine*, 1991, 325(16): 1127-1131.
- [4] YANG J, ZHANG Y, FAN L, *et al.* Eradication efficacy of modified dual therapy compared with bismuth-containing quadruple therapy as a first-line treatment of *Helicobacter pylori*[J]. *American Journal of Gastroenterology*, 2019, 114(3): 437-445.
- [5] KARKHAH A, EBRAHIMPOUR S, ROSTAMTABAR M, *et al.* *Helicobacter pylori* evasion strategies of the host innate and adaptive immune responses to survive and develop gastrointestinal diseases[J]. *Microbiological Research*, 2019, 218: 49-57.
- [6] COVER T L, LACY D B, OHI M D. The *Helicobacter pylori* Cag type IV secretion system[J]. *Trends in Microbiology*, 2020, 28(8): 682-695.
- [7] GOBERT A P, WILSON K T. Induction and regulation of the innate immune response in *Helicobacter pylori* infection[J]. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, 2022, 13(5): 1347-1363.
- [8] ZHANG X Z, ARNOLD I C, MÜLLER A. Mechanisms of persistence, innate immune activation and immunomodulation by the gastric pathogen *Helicobacter pylori*[J]. *Current Opinion in Microbiology*, 2020, 54: 1-10.
- [9] IKUSE T, BLANCHARD T G, CZINN S J. Inflammation, immunity, and vaccine development for the gastric pathogen *Helicobacter pylori*[J]. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 2019, 421: 1-19.
- [10] MÜLLER A, OERTLI M, ARNOLD I C. *H. pylori* exploits and manipulates innate and adaptive immune cell signaling pathways to establish persistent infection[J]. *Cell Communication and Signaling*, 2011, 9(1): 25.
- [11] RAD R, BALLHORN W, VOLAND P, *et al.* Extracellular and intracellular pattern recognition receptors cooperate in the recognition of *Helicobacter pylori*[J]. *Gastroenterology*, 2009, 136(7): 2247-2257.
- [12] MELIŢL E, MĂRGINEAN C O, MĂRGINEAN C D, *et al.* The relationship between toll-like receptors and *Helicobacter pylori*-related gastropathies: still a controversial topic[J]. *Journal of Immunology Research*, 2019, 2019: 8197048.
- [13] MAJER O, LIU B, WOO B J, *et al.* Release from UNC93B1 reinforces the compartmentalized activation of select TLRs[J]. *Nature*, 2019, 575(7782): 371-374.

- [14] NAGASHIMA H, IWATANI S, CRUZ M, *et al.* Toll-like receptor 10 in *Helicobacter pylori* infection[J]. Journal of Infectious Diseases, 2015, 212(10): 1666–1676.
- [15] UNO K, KATO K, SHIMOSEGAWA T. Novel role of toll-like receptors in *Helicobacter pylori*-induced gastric malignancy[J]. World Journal of Gastroenterology, 2014, 20(18): 5244–5251.
- [16] TAKENAKA R, YOKOTA K, AYADA K, *et al.* *Helicobacter pylori* heat-shock protein 60 induces inflammatory responses through the Toll-like receptor-triggered pathway in cultured human gastric epithelial cells[J]. Microbiology, 2004, 150(Pt 12): 3913–3922.
- [17] SUAREZ G, ROMERO-GALLO J, PIAZUELO M B, *et al.* Nod1 imprints inflammatory and carcinogenic responses toward the gastric pathogen *Helicobacter pylori*[J]. Cancer Research, 2019, 79(7): 1600–1611.
- [18] IRVING A T, MIMURO H, KUFER T A, *et al.* The immune receptor NOD1 and kinase RIP2 interact with bacterial peptidoglycan on early endosomes to promote autophagy and inflammatory signaling[J]. Cell Host & Microbe, 2014, 15(5): 623–635.
- [19] TRAN L S, TRAN D, DE PAOLI A, *et al.* NOD1 is required for *Helicobacter pylori* induction of IL-33 responses in gastric epithelial cells[J]. Cellular Microbiology, 2018, 20(5): e12826.
- [20] LIAO Z W, SU J G. Progresses on three pattern recognition receptor families (TLRs, RLRs and NLRs) in teleost[J]. Developmental and Comparative Immunology, 2021, 122: 104131.
- [21] BROWN G D, WILLMENT J A, WHITEHEAD L. C-type lectins in immunity and homeostasis[J]. Nature Reviews Immunology, 2018, 18(6): 374–389.
- [22] MNICH M E, VAN DALEN R, VAN SORGE N M. C-type lectin receptors in host defense against bacterial pathogens[J]. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2020, 10: 309.
- [23] YING L, FERRERO R L. Role of NOD1 and ALPK1/TIFA signalling in innate immunity against *Helicobacter pylori* infection[J]. Current Topics in Microbiology and Immunology, 2019, 421: 159–177.
- [24] KAEBISCH R, MEJÍAS-LUQUE R, PRINZ C, *et al.* *Helicobacter pylori* cytotoxin-associated gene A impairs human dendritic cell maturation and function through IL-10-mediated activation of STAT3[J]. Journal of Immunology, 2014, 192(1): 316–323.
- [25] KAO J Y, ZHANG M, MILLER M J, *et al.* *Helicobacter pylori* immune escape is mediated by dendritic cell-induced Treg skewing and Th17 suppression in mice[J]. Gastroenterology, 2010, 138(3): 1046–1054.
- [26] ARNOLD I C, ZHANG X Z, ARTOLA-BORAN M, *et al.* BA-TF3-dependent dendritic cells drive both effector and regulatory T-cell responses in bacterially infected tissues[J]. PLoS Pathogens, 2019, 15(6): e1007866.
- [27] SHIU J, BLANCHARD T G. Dendritic cell function in the host response to *Helicobacter pylori* infection of the gastric mucosa[J]. Pathogens and Disease, 2013, 67(1): 46–53.
- [28] BAGHERI N, SALIMZADEH L, SHIRZAD H. The role of T helper 1-cell response in *Helicobacter pylori*-infection[J]. Microbial Pathogenesis, 2018, 123: 1–8.
- [29] AHMED A U, SARVESTANI S T, GANTIER M P, *et al.* Integrin-linked kinase modulates lipopolysaccharide- and *Helicobacter pylori*-induced nuclear factor  $\kappa$ B-activated tumor necrosis factor- $\alpha$  production via regulation of p65 serine 536 phosphorylation[J]. Journal of Biological Chemistry, 2014, 289(40): 27776–27793.
- [30] LU Y, RONG J F, LAI Y K, *et al.* The degree of *Helicobacter pylori* infection affects the state of macrophage polarization through crosstalk between ROS and HIF-1 $\alpha$ [J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2020, 2020: 5281795.
- [31] TANG L, TANG B, LEI Y Y, *et al.* *Helicobacter pylori*-induced heparanase promotes *H. pylori* colonization and gastritis[J]. Frontiers in Immunology, 2021, 12: 675747.
- [32] SATOH-TAKAYAMA N, KATO T, MOTOMURA Y, *et al.* Bacteria-induced group 2 innate lymphoid cells in the stomach provide immune protection through induction of IgA[J]. Immunity, 2020, 52(4): 635–649.e4.
- [33] CHICHIRAU B E, SCHEIDT T, DIECHLER S, *et al.* Dissecting the *Helicobacter pylori*-regulated transcriptome of B cells[J]. Pathogens and Disease, 2020, 78(7): ftaa049.
- [34] SHI Y, LIU X F, ZHUANG Y, *et al.* *Helicobacter pylori*-induced Th17 responses modulate Th1 cell responses, benefit bacterial growth, and contribute to pathology in mice[J]. Journal of Immunology, 2010, 184(9): 5121–5129.
- [35] XIE J L, WEN J J, CHEN C X, *et al.* Notch 1 is involved in CD4(+) T cell differentiation into Th1 subtype during *Helicobacter pylori* infection[J]. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2020, 10: 575271.
- [36] JARZAB M, POSSELT G, MEISNER-KOBER N, *et al.* *Helicobacter pylori*-derived outer membrane vesicles (OMVs): role in bacterial pathogenesis?[J]. Microorganisms, 2020, 8(9): 1328.
- [37] SUN H Q, YUAN H M, TAN R J, *et al.* Immunodominant antigens that induce Th1 and Th17 responses protect mice against *Helicobacter pylori* infection[J]. Oncotarget, 2018, 9(15): 12050–12063.
- [38] FURUTA N, TAKEUCHI H, AMANO A. Entry of *Porphyromonas gingivalis* outer membrane vesicles into epithelial cells causes cellular functional impairment[J]. Infection and Immunity, 2009, 77(11): 4761–4770.
- [39] OERTLI M, SUNDQUIST M, HITZLER I, *et al.* DC-derived IL-18 drives Treg differentiation, murine *Helicobacter pylori*-specific immune tolerance, and asthma protection[J]. The Journal of Clinical Investigation, 2012, 122(3): 1082–1096.
- [40] DIXON B R E A, HOSSAIN R, PATEL R V, *et al.* Th17 cells in *Helicobacter pylori* infection: a dichotomy of help and harm[J]. Infection and Immunity, 2019, 87(11): e00363–19.
- [41] GUPTA N, MAURYA S, VERMA H, *et al.* Unraveling the factors and mechanism involved in persistence: host-pathogen interactions in *Helicobacter pylori*[J]. Journal of Cellular Biochemistry, 2019, 120(11): 18572–18587.
- [42] LAM W W L, SUN K L, ZHANG H W, *et al.* Crystal structure of flagellar export chaperone Flis in complex with flagellin and HP1076 of *Helicobacter pylori*[J]. Frontiers in Microbiology, 2020, 11: 787.
- [43] GONCIARZ W, WALENCKA M, MORAN A P, *et al.* Upregulation of MUC5AC production and deposition of LEWIS determinants by *Helicobacter pylori* facilitate gastric tissue colonization and the maintenance of infection[J]. Journal of Biomedical Science, 2019, 26(1): 23.
- [44] RAGHAVAN S, QUIDING-JÄRBRINK M. Immune modulation by regulatory T cells in *Helicobacter pylori*-associated diseases[J]. Endocrine, Metabolic & Immune Disorders Drug Targets, 2012, 12(1): 71–85.
- [45] LI H, MARCEAU M, YANG T D, *et al.* East-Asian *Helicobacter pylori* strains synthesize heptan-deficient lipopolysaccharide[J]. PLoS Genetics, 2019, 15(11): e1008497.
- [46] ELETTO D, MENTUCCI F, VOLI A, *et al.* *Helicobacter pylori* pathogen-associated molecular patterns: friends or foes?[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23(7): 3531.
- [47] WU J, LIN K, ZENG J Q, *et al.* Role of DC-SIGN in *Helicobacter pylori* infection of gastrointestinal cells[J]. Frontiers in Bioscience, 2014, 19(5): 825–834.
- [48] CHANG L L, WANG S W, WU I C, *et al.* Impaired dendritic cell maturation and IL-10 production following *H. pylori* stimulation in gastric cancer patients[J]. Applied Microbiology and Biotechnology, 2012, 96(1): 211–220.
- [49] 张家祥, 王文霸, 闫曙光, 等. CagA 和 VacA 抑制胃黏膜上皮细胞的自噬并促进胃癌前病变的恶化[J]. 中南大学学报(医学版) (ZHANG Jiaxiang, WANG Wenba, YAN Shuguang, *et al.* CagA and VacA inhibit gastric mucosal epithelial cell autophagy and promote the progression of gastric precancerous lesions[J]. Journal of Central South University (Medical Science)), 2022, 47(7): 942–951.
- [50] ABADI A T B. Strategies used by *Helicobacter pylori* to establish persistent infection[J]. World Journal of Gastroenterology, 2017, 23(16): 2870–2882.
- [51] RIZZUTI D, ANG M, SOKOLLIK C, *et al.* *Helicobacter pylori* inhibits dendritic cell maturation via interleukin-10-mediated activation of the signal transducer and activator of transcription 3 pathway[J]. Journal of Innate Immunity, 2015, 7(2): 199–211.

- [32] CARROLL W X, KALUPAHANA N S, BOOKER S L, *et al.* Angiotensinogen gene silencing reduces markers of lipid accumulation and inflammation in cultured adipocytes[J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2013, 4: 10.
- [33] FUENTES P, ACUÑA M J, CIFUENTES M, *et al.* The anti-adipogenic effect of angiotensin II on human preadipose cells involves ERK<sub>1/2</sub> activation and PPAR $\gamma$  phosphorylation[J]. *Journal of Endocrinology*, 2010, 206(1): 75–83.
- [34] KIM N K, LIM D, LEE S H, *et al.* Heat shock protein B1 and its regulator genes are negatively correlated with intramuscular fat content in the longissimus thoracis muscle of Hanwoo (Korean cattle) steers[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2011, 59(10): 5657–5664.
- [35] POZZOBON T, GOLDONI G, VIOLA A, *et al.* CXCR4 signaling in health and disease[J]. *Immunology Letters*, 2016, 177: 6–15.
- [36] MA W S, LU S M, SUN T, *et al.* Twist 1 regulates the expression of PPAR $\gamma$  during hormone-induced 3T3-L1 preadipocyte differentiation: a possible role in obesity and associated diseases[J]. *Lipids in Health and Disease*, 2014, 13: 132.
- [37] YAO L B, HEUSER-BAKER J, HERLEA-PANA O, *et al.* Deficiency in adipocyte chemokine receptor CXCR4 exacerbates obesity and compromises thermoregulatory responses of brown adipose tissue in a mouse model of diet-induced obesity[J]. *FASEB Journal*, 2014, 28(10): 4534–4550.
- [38] HUNGER C, ÖDEMIS V, ENGELE J. Expression and function of the SDF-1 chemokine receptors CXCR4 and CXCR7 during mouse limb muscle development and regeneration[J]. *Experimental Cell Research*, 2012, 318(17): 2178–2190.
- [39] MULYANI W R W, SANJIWANI M I D, SANDRA, *et al.* Chaperone-based therapeutic target innovation: heat shock protein 70 (HSP70) for type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 2020, 13: 559–568.
- [40] ALEMI H, KHALOO P, RABIZADEH S, *et al.* Association of extracellular heat shock protein 70 and insulin resistance in type 2 diabetes; independent of obesity and C-reactive protein[J]. *Cell Stress & Chaperones*, 2019, 24(1): 69–75.
- [41] THAKUR S S, SWIDERSKI K, CHHEN V L, *et al.* HSP70 drives myoblast fusion during C2C12 myogenic differentiation[J]. *Biology Open*, 2020, 9(7): bio053918.
- [42] FAN W, GAO X K, RAO X S, *et al.* Hsp70 interacts with mitogen-activated protein kinase (MAPK)-activated protein kinase 2 to regulate p38MAPK stability and myoblast differentiation during skeletal muscle regeneration[J]. *Molecular and Cellular Biology*, 2018, 38(24): e00211–18.
- [43] MARDAN-NIK M, PASDAR A, JAMIALAHMADI K, *et al.* Association of heat shock protein70–2 (HSP70–2) gene polymorphism with obesity[J]. *Annals of Human Biology*, 2016, 43(6): 542–546.
- [44] PESARESI M, BATELLI S, PRATO F, *et al.* The urokinase-type plasminogen activator polymorphism *PLAU*\_1 is a risk factor for *APOE*- $\epsilon$ 4 non-carriers in the Italian Alzheimer's disease population and does not affect the plasma *A $\beta$* (1–42) level[J]. *Neurobiology of Disease*, 2007, 25(3): 609–613.
- [45] AI C, ZHANG J X, LIAN S Y, *et al.* FOXM1 functions collaboratively with *PLAU* to promote gastric cancer progression[J]. *Journal of Cancer*, 2020, 11(4): 788–794.
- [46] TAMURA T, MORITA E, KAWAI S, *et al.* Significant association of *urokinase plasminogen activator* Pro141Leu with serum lipid profiles in a Japanese population[J]. *Gene*, 2013, 524(2): 363–367.
- [47] COUDRIET G M, STOOPS J, ORR A V, *et al.* A noncanonical role for plasminogen activator inhibitor type 1 in obesity-induced diabetes[J]. *The American Journal of Pathology*, 2019, 189(7): 1413–1422.

## (上接第 154 页)

- [52] SEWALD X, GEBERT-VOGL B, PRASSL S, *et al.* Integrin subunit CD18 is the T-lymphocyte receptor for the *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin[J]. *Cell Host & Microbe*, 2008, 3(1): 20–29.
- [53] GEBERT B, FISCHER W, WEISS E, *et al.* *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin inhibits T lymphocyte activation[J]. *Science*, 2003, 301(5636): 1099–1102.
- [54] AKASHI T, ISOMOTO H, MATSUSHIMA K, *et al.* A novel method for rapid detection of a *Helicobacter pylori* infection using a  $\gamma$ -glutamyltranspeptidase-activatable fluorescent probe[J]. *Scientific Reports*, 2019, 9: 9467.
- [55] WÜSTNER S, ANDERL F, WANISCH A, *et al.* *Helicobacter pylori*  $\gamma$ -glutamyl transferase contributes to colonization and differential recruitment of T cells during persistence[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7: 13636.
- [56] RIMBARA E, MORI S, KIM H, *et al.* Role of  $\gamma$ -glutamyltranspeptidase in the pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection[J]. *Microbiology and Immunology*, 2013, 57(10): 665–673.
- [57] OWYANG S Y, ZHANG M, EL-ZAATARI M, *et al.* Dendritic cell-derived TGF- $\beta$  mediates the induction of mucosal regulatory T-cell response to *Helicobacter* infection essential for maintenance of immune tolerance in mice[J]. *Helicobacter*, 2020, 25(6): e12763.
- [58] QARIA M A, QUMAR S, SEPE L P, *et al.* Cholesterol glucosylation-based survival strategy in *Helicobacter pylori*[J]. *Helicobacter*, 2021, 26(2): e12777.
- [59] NAGATA M, TOYONAGA K, ISHIKAWA E, *et al.* *Helicobacter pylori* metabolites exacerbate gastritis through C-type lectin receptors[J]. *Journal of Experimental Medicine*, 2021, 218(1): e20200815.
- [60] WUNDER C, CHURIN Y, WINAU F, *et al.* Cholesterol glucosylation promotes immune evasion by *Helicobacter pylori*[J]. *Nature Medicine*, 2006, 12(9): 1030–1038.
- [61] HUANG Z, LONDON E. Cholesterol lipids and cholesterol-containing lipid rafts in bacteria[J]. *Chemistry and Physics of Lipids*, 2016, 199: 11–16.
- [62] QARIA M A, KUMAR N, HUSSAIN A, *et al.* Roles of cholesteryl- $\alpha$ -glucoside transferase and cholesteryl glucosides in maintenance of *Helicobacter pylori* morphology, cell wall integrity, and resistance to antibiotics[J]. *mBio*, 2018, 9(6): e01523–18.
- [63] DU S Y, WANG H J, CHENG H H, *et al.* Cholesterol glucosylation by *Helicobacter pylori* delays internalization and arrests phagosome maturation in macrophages[J]. *Journal of Microbiology, Immunology, and Infection*, 2016, 49(5): 636–645.
- [64] LAI C H, HUANG J C, CHENG H H, *et al.* *Helicobacter pylori* cholesterol glucosylation modulates autophagy for increasing intracellular survival in macrophages[J]. *Cellular Microbiology*, 2018, 20(12): e12947.
- [65] MOREY P, PFANNKUCH L, PANG E, *et al.* *Helicobacter pylori* depletes cholesterol in gastric glands to prevent interferon gamma signaling and escape the inflammatory response[J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(5): 1391–1404.e9.
- [66] KUO C J, CHEN C Y, LO H R, *et al.* *Helicobacter pylori* induces IL-33 production and recruits ST-2 to lipid rafts to exacerbate inflammation[J]. *Cells*, 2019, 8(10): 1290.
- [67] HUTTON M L, KAPARAKIS-LIASKOS M, TURNER L, *et al.* *Helicobacter pylori* exploits cholesterol-rich microdomains for induction of NF- $\kappa$ B-dependent responses and peptidoglycan delivery in epithelial cells[J]. *Infection and Immunity*, 2010, 78(11): 4523–4531.
- [68] 赵翠, 赵文莹, 赵福广. 幽门螺旋杆菌 *lpp20-cagA* 融合基因在乳酸球菌中的表达及免疫原性研究[J]. *中国预防兽医学报* (ZHAO Cui, ZHAO Wenxuan, ZHAO Fuguang. Expression and immunogenicity analysis of *Helicobacter pylori lpp20-cagA* fusion gene in *Lactococcus lactis*[J]. *Chinese Journal of Preventive Veterinary Medicine*), 2019, 41(6): 627–631.
- [69] HU C P, LIU W, XU N Y, *et al.* Perivascular lymphocyte clusters induced by gastric subserous layer vaccination mediate optimal immunity against *Helicobacter* through facilitating immune cell infiltration and local antibody response[J]. *Journal of Immunology Research*, 2020, 2020: 1480281.
- [70] MALEKI KAKELAR H, BARZEGARI A, DEGHANI J, *et al.* Pathogenicity of *Helicobacter pylori* in cancer development and impacts of vaccination[J]. *Gastric Cancer*, 2019, 22(1): 23–36.