

综述

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2023.10.002

EPIYA 基序与幽门螺杆菌感染相关胃病关系的研究进展

冯富娟 邵慧娟 江晶晶 于晓辉 郑晓凤 张久聪

【摘要】 幽门螺杆菌 (Hp) 是一种人类主要致病菌, 人体在感染 Hp 后会引发慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌等一系列胃肠道疾病。近年来, 随着这些疾病的发病率升高, 它们的病因及发病机制日益在世界范围内受到许多学者的关注。而 Hp 的毒力基因之一即细胞毒素相关基因 A (CagA) 的致病机制也因此受到重视, 谷氨酸-脯氨酸-异亮氨酸-酪氨酸-丙氨酸组成的重复序列 (EPIYA 基序) 与 Hp 感染相关胃病也成为目前研究的热点。该文就 EPIYA 基序与 Hp 感染相关胃病的关系作一简要综述。

【关键词】 幽门螺杆菌; 细胞毒素相关基因 A; 慢性胃炎; 消化性溃疡; 胃癌

Research progress in the relationship between EPIYA motif and *Helicobacter pylori* infection-associated gastropathy Feng Fujuan[△], Shao Huijuan, Jiang Jingjing, Yu Xiaohui, Zheng Xiaofeng, Zhang Jiucong.[△] The First Clinical Medical College of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

Corresponding author, Zheng Xiaofeng, E-mail: zhengxf19892013@126.com; Zhang Jiucong, E-mail: zhangjiucong@163.com

【Abstract】 *Helicobacter pylori* (Hp) is a major human pathogen. Hp infection will cause a series of gastrointestinal diseases, such as chronic gastritis, peptic ulcer and gastric cancer, etc. In recent years, with the increasing incidence of these diseases, their etiology and pathogenesis have attracted more and more attention from many scholars around the world. The pathogenic mechanism of cytotoxin-associated gene A (CagA), one of the virulence genes of Hp, has captivated widespread attention. EPIYA motif and Hp infection-associated gastropathy have become a hot topic. In this article, the relationship between EPIYA motif and gastropathy related to Hp infection was briefly reviewed.

【Key words】 *Helicobacter pylori*; Cytotoxin-associated gene A; Chronic gastritis; Peptic ulcer; Gastric cancer

幽门螺杆菌 (Hp) 是一种革兰阴性微需氧菌, 菌体细长弯曲呈 S 形、弧形或螺旋形, 是目前已知能在胃黏膜长期定植生长的细菌。早在 1983 年, Hp 就由澳大利亚医生 Barry 和 Robin 首次从人体胃黏膜成功分离培养出来。经过多年的研究, 已经表明, 世界上大约一半的人有 Hp 感染, 而且从流行病学来看, 发展中国家的 Hp 感染率高于发达国家。一项荟萃分析指出, 不同地区 Hp 的流行率有很大的差异, 其中西藏 (66.4%)、贵州 (60.5%) 和甘肃 (57.2%) 的流行率相对较高, 主要来自西南和西北地区, 这可能与较低的经济生活水平、不健康的生活习惯和不良的环境因素有关^[1]。大多数情况下, Hp 在儿童时期感染, 在成年后表现出症状, 而且 Hp 感染率随年龄增长而增

加。然而, 绝大多数感染人群也可不出现与 Hp 感染相关的症状, 持续存在于人的整个生命周期^[2,3]。Hp 感染是慢性胃炎、消化性溃疡、胃黏膜相关的淋巴样组织淋巴瘤和胃癌的主要病因, 且在 1994 年, Hp 被 WHO 列为一类致癌原。而且在早期的研究中, 也已经检测出了 Hp 的毒力基因, 其中, 细胞毒素相关基因 A (CagA) 作为 Hp 的毒力基因之一, 在 Hp 的致病机制中发挥着重要作用, 尤其是谷氨酸-脯氨酸-异亮氨酸-酪氨酸-丙氨酸组成的重复序列 (EPIYA 基序)。下面本文就 EPIYA 基序与 Hp 感染相关胃病的关系作一简要综述。

一、EPIYA 基序的概述

Hp 存在多种毒力基因, 其基因型多样, 不

基金项目: 甘肃省自然科学基金面上项目 (21JR7RA002); 甘肃省自然科学基金青年项目 (22JR5RA1012)

作者单位: 730000 兰州, 甘肃中医药大学第一临床医学院 (冯富娟, 邵慧娟, 江晶晶); 730050 兰州, 中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院消化内科 (冯富娟, 邵慧娟, 江晶晶, 于晓辉, 张久聪); 730030 兰州, 兰州大学第二医院消化内科 (郑晓凤)

通信作者: 郑晓凤, E-mail: zhengxf19892013@126.com; 张久聪, E-mail: zhangjiucong@163.com

同基因型在致病性上存在差异。目前,关于Hp研究比较广泛的毒力基因之一是位于Cag致病岛(CagPAI)的CagA。而CagPAI是一个40 kb的染色体DNA区域,它编码的IV型分泌系统(T4SS)可将CagA易位到宿主细胞,随后被宿主细胞激酶磷酸化^[45]。

每个Hp感染者的胃黏膜都定植着一个特定的、不同种类的Hp,具有不同的CagA特征和较大的异质性^[6]。CagA的羧基端有个重复序列,这个序列是由谷氨酸、脯氨酸、异亮氨酸、酪氨酸、丙氨酸5个氨基酸组成的,即称为EPIYA基序。根据EPIYA基序侧翼氨基酸序列的不同,可将EPIYA基序分为-A、-B、-C、-D四型,而-C、-D功能和毒性更强。在不同的Hp中,EPIYA基序的数目和类型具有多态性,从而产生不同类型的EPIYA基序,这些基序可能以单一或者组合的形式存在于受感染的宿主体内^[7]。

多项研究表明,EPIYA基序类型的分布在地理上各不相同,几乎所有CagA阳性菌株都存在有EPIYA-A、EPIYA-B,而EPIYA-C主要存在于欧洲、非洲、美洲、澳大利亚等西方国家的Hp菌株中,故EPIYA-C被称为西方型,EPIYA-D主要存在于中国、韩国、日本等东亚国家的Hp菌株中,故EPIYA-D被称为东亚型。

二、EPIYA基序的致病机制

研究表明CagA通过诱导细胞核和线粒体中的DNA损伤增加,并使同源重组修复受损从而促进胃癌的发生,而且Hp与癌前病变的DNA损伤标志物呈正相关,与关键的同源重组修复蛋白呈负相关,这可能与特定的CagA EPIYA基序有关^[8]。Wang等^[9]研究表明,EPIYA-D与SHP2的SH2结构域的结合亲和力强于EPIYA-C,因此,东亚型EPIYA基序比西方型EPIYA基序更具致病性,能诱发更多的细胞损伤。SHIP2是一种含SH2结构域的磷脂酰肌醇5'-磷酸酶,是一种迄今未发现的CagA结合宿主蛋白。与SHP2类似,SHIP2通过SH2结构域以酪氨酸磷酸化依赖的方式与西方CagA特异的EPIYA-C或东亚CagA特异的EPIYA-D结合。然而,与SHP2的情况相反,SHIP2与EPIYA-C的结合比与EPIYA-D的结合更强。而且该研究还发现,最初递送的CagA与SHIP2相互作用,从而通过改变膜磷脂酰肌醇成分加强Hp与宿主细胞的附着,这增强了随后递送的

CagA与SHP2的结合,从而解除其调控^[10]。

Tagoe等^[11]研究显示,在西方型EPIYA基序中,存在EPIYA基序的突变,它们具有氨基酸的插入、替换、缺失等,这可能也与致病机制有一定的关联。Hayashi等^[12]研究也揭示了,EPIYA-D的N-端区域存在可能改变CagA功能的新的特异性氨基酸变化,这些变化对于阐明东亚型EPIYA基序的较强致病机制具有重要意义。EPIYA基序还可通过影响B细胞的代谢活性,促进Hp在宿主的持续定植^[13]。另外,有研究发现,具有不同CagA EPIYA基序的Hp感染细胞的白细胞分化抗原(CD抗原)表达不同^[14]。综上,众多因素可能都与EPIYA基序的致病机制有一定的关联。

三、EPIYA基序与疾病的关系

研究表明,韩国Hp临床分离株可以具有西方型EPIYA基序,EPIYA-C数量的动态变化在东亚Hp多样性中发挥重要作用^[15]。在哥伦比亚的一项研究中,Hp分离株都含有西方型EPIYA基序,主要是EPIYA-ABC和多个EPIYA-C重复序列,EPIYA-ABCC和EPIYA-ABCCC在52%的感染人群中存在,表明感染CagA阳性Hp菌株具有较高的潜在毒力,并且这些菌株可能与胃癌发病有关^[16]。在蒙古的一项研究发现,西方型EPIYA基序在蒙古族胃炎患者中占主导地位,而且除了检测出最常见的EPIYA-ABC和EPIYA-ABCC外,还首次检测到两种EPIYA-A富集亚型,即EPIYA-AAABC和EPIYA-AAAAB,其在Hp感染中对机体的毒性可能较低^[17]。

在一项伊朗的荟萃分析中,评估了1762例患者的数据,确定了所有EPIYA基序与胃肠道疾病之间的潜在相关性,经统计分析,伊朗人群中EPIYA-ABC、-ABCC、-AB和-ABCCC的出现频率分别为80.18%、22.81%、5.52%和2.76%,未检测到EPIYA-ABD,其中,EPIYA-ABCCC的存在与胃癌呈正相关^[18]。而Khaledi等^[19]研究结果显示,EPIYA基序与其患病率和临床症状没有显著相关性,但EPIYA-ABC的存在与胃肠道疾病的类型有部分关联,其中在胃炎中EPIYA-ABC更常见。在一项毛里塔尼亚的研究,研究人员在30.3%的患者中发现了最常见的西方型EPIYA-ABC,而且菌株中CagA的存在与更严重的炎症反应有关,其中,轻度炎症病例中有19%呈CagA阳性,而中度或重度炎症病例中有40.6%呈CagA阳性^[20]。

Jouimy 等^[21]研究认为,胃癌发生的多个阶段的胃黏膜病变严重程度与 EPIYA-C 数量有关,而且发生肠化生的风险随着 EPIYA-C 数量的增加而增加。有研究还发现, EPIYA-C 的数量与发生胃癌、消化性溃疡的风险增加相关^[22]。中国人群中的 Hp 分离株大多为 EPIYA-ABD,且与胃十二指肠疾病的类型有一定的相关性^[23]。张秋月等^[24]研究显示,在 140 株 Hp 菌株中,有 92.14% 为携带东亚型 EPIYA-ABD 的菌株,仅有 6 株携带 EPIYA-C,均在胃炎组内,且具有 EPIYA-C 的 Hp 菌株胃癌发生风险较低。

四、小结与展望

Hp 与慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌等胃肠道疾病息息相关。研究发现, CagA 在其易位和酪氨酸磷酸化后,扰乱了细胞信号通路,改变了细胞蛋白的功能,因此, CagA 介导的细胞蛋白活性改变抑制了细胞的凋亡并诱导了细胞的增殖^[25]。一般来说, Hp 感染会引起胃的慢性炎症反应,导致进行性黏膜损伤,最终,胃黏膜转化为化生和不典型增生的上皮细胞,从而导致胃癌。根据目前研究来看,慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌等与 EPIYA-C 的数量或 EPIYA-D 的存在有关,然而,由于地域、文化的差异,关于 EPIYA 基序与 Hp 感染相关胃病的关系尚不十分明确,确切机制仍有待进一步阐明。因此,深入了解 Hp EPIYA 基序的致病机制对于慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌等胃肠道疾病的治疗及预防至关重要。未来仍有必要进一步深入研究它们之间的关系。

参 考 文 献

- [1] Ren S, Cai P, Liu Y, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in China: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*, 2022, 37 (3): 464-470.
- [2] Sharmada H C, Mba I E. *Helicobacter pylori*: an up-to-date overview on the virulence and pathogenesis mechanisms. *Braz J Microbiol*, 2022, 53 (1): 33-50.
- [3] 梁翠萍, 耿岚岚, 叶丽萍, 等. 广州市单中心儿童幽门螺杆菌感染诊断与治疗现状分析. *新医学*, 2021, 52 (11): 852-857.
- [4] FitzGerald R, Smith S M. An overview of *Helicobacter pylori* infection. *Methods Mol Biol*, 2021, 2283 : 1-14.
- [5] Reshetnyak V I, Burmistrov A I, Maev I V. *Helicobacter pylori*: commensal, symbiont or pathogen? *World J Gastroenterol*, 2021, 27 (7): 545-560.
- [6] Saniee P, Jalili S, Ghadersoltani P, et al. Individual hosts carry *H. pylori* isolates with different CagA features-motifs and copy number. *Infect Genet Evol*, 2021, 93 : 104961.
- [7] Sukri A, Hanafiah A, Mohamad Zin N, et al. Epidemiology and role of *Helicobacter pylori* virulence factors in gastric cancer carcinogenesis. *APMIS*, 2020, 128 (2): 150-161.
- [8] Mi Y, Dong H, Sun X, et al. The association of *Helicobacter pylori* CagA EPIYA motifs and VacA genotypes with homologous recombination repair markers during the gastric precancerous cascade. *Int J Biol Markers*, 2020, 35 (2): 49-55.
- [9] Wang Q, Zhao W C, Fu X Q, et al. Exploring the distinct binding and activation mechanisms for different CagA oncoproteins and SHP2 by molecular dynamics simulations. *Molecules*, 2021, 26 (4): 837.
- [10] Fujii Y, Murata-Kamiya N, Hatakeyama M. *Helicobacter pylori* CagA oncoprotein interacts with SHP2 to increase its delivery into gastric epithelial cells. *Cancer Sci*, 2020, 111 (5): 1596-1606.
- [11] Tagoe E A, Awandare G A, Quaye O, et al. *Helicobacter pylori* variants with ABC-type tyrosine phosphorylation motif in gastric biopsies of Ghanaian patients. *Biomed Res Int*, 2021, 2021 : 1-7.
- [12] Hayashi H, Inoue J, Oyama K, et al. Detection of novel amino acid polymorphisms in the east Asian CagA of *Helicobacter pylori* with full sequencing data. *Kobe J Med Sci*, 2020, 66 (1): E22-E31.
- [13] Diechler S, Chichirau B E, Posselt G, et al. *Helicobacter pylori* CagA EPIYA motif variations affect metabolic activity in B cells. *Toxins (Basel)*, 2021, 13 (9): 592.
- [14] Sukri A, Hanafiah A, Kosai N R, et al. New insight on the role of *Helicobacter pylori* CagA in the expression of cell surface antigens with important biological functions in gastric carcinogenesis. *Helicobacter*, 2022, 27 (5): e12913.
- [15] Tissera K, Kim M A, Lai J, et al. Characterization of east-Asian *Helicobacter pylori* encoding western EPIYA-ABC CagA. *J Microbiol*, 2022, 60 (2): 207-214.
- [16] Rodríguez Gómez E R, Regino W O, Monterrey P A, et al. Correction: CagA gene EPIYA motif genetic characterization from Colombian *Helicobacter pylori* isolates: standardization of a molecular test for rapid clinical laboratory detection. *PLoS One*, 2020, 15 (2): e228840.
- [17] Altanbayar O, Amgalanbaatar A, Battogtokh C, et al. Characterization of the CagA-gene in *Helicobacter pylori* in Mongolia and detection of two EPIYA-a enriched CagA types. *Int J Med Microbiol*, 2022, 312 (3): 151552.
- [18] Keikha M, Karbalaee M. EPIYA motifs of *Helicobacter pylori* CagA genotypes and gastrointestinal diseases in the Iranian population: a systematic review and meta-analysis. *New Microbes New Infect*, 2021, 41 : 100865.
- [19] Khaledi M, Bagheri N, Validi M, et al. Determination of CagA EPIYA motif in *Helicobacter pylori* strains isolated from patients with digestive disorder. *Heliyon*, 2020, 6 (9): e4971.
- [20] Khiddi F, Abdellahi M V M, Horma M A, et al. Characteristics of *Helicobacter pylori* strains isolated from Mauritanian patients.

- Helicobacter*, 2020, 25 (5): e12726.
- [21] Jouimyi M R, Bounder G, Boura H, et al. The EPIYA-ABCC motif of *Helicobacter pylori* CagA gene and gastric carcinogenesis in Casablanca population. *Afr H Sci*, 2022, 22 (1): 573-580.
- [22] Demiryas S, Caliskan R, Saribas S, et al. The association between CagL and CagA, vacAs-m, babA genes in patients with gastric cancer, duodenal ulcer, and non-ulcer dyspepsia related to *Helicobacter pylori*. *Acta Gastroenterol Belg*, 2020, 83 (3): 385-392.
- [23] Xue Z, You Y, He L, et al. Diversity of 3' variable region of CagA gene in *Helicobacter pylori* strains isolated from Chinese population. *Gut Pathog*, 2021, 13 (1): 1-12.
- [24] 张秋月, 李培杰, 董全江, 等. 胃癌相关幽门螺杆菌毒力和粘附基因进化分析. *中国病原生物学杂志*, 2021, 16 (2): 161-166.
- [25] Ansari S, Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* virulence factor cytotoxin-associated gene A (CagA) -mediated gastric pathogenicity. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (19): 7430.
- (收稿日期: 2023-03-07)
(本文编辑: 杨江瑜)

