

## 幽门螺杆菌与人类的共生进化关系

罗佳 and 金锋

Citation: [科学通报](#) **63**, 701 (2018 ); doi: 10.1360/N972017-01134

View online: <http://engine.scichina.com/doi/10.1360/N972017-01134>

View Table of Contents: <http://engine.scichina.com/publisher/scp/journal/CSB/63/8>

Published by the [《中国科学》杂志社](#)

---

### Articles you may be interested in

[代谢网络进化过程中拓扑结构与功能之间的关联](#)

科学通报 **54**, 187 (2009);

[生物固氮机制研究的进展](#)

科学通报 **16**, 705 (1965);

[枯草杆菌TrpRS与小螺旋DNA的紫外光定点交联](#)

科学通报 **46**, 561 (2001);

[一株裸甲藻类似种的形态和系统进化分析](#)

科学通报 **53**, 299 (2008);

[痢疾志贺氏菌亚群的比较基因组学与进化分析](#)

中国科学C辑: 生命科学 **35**, 131 (2005);

---

# 幽门螺杆菌与人类的共生进化关系

罗佳<sup>1</sup>, 金锋<sup>2\*</sup>

1. 四川师范大学教师教育与心理学院, 成都 610068;  
2. 中国科学院心理研究所心理健康重点实验室, 北京 100101

\* 联系人, E-mail: jinfeng@psych.ac.cn

2017-10-31 收稿, 2018-01-31 修回, 2018-01-31 接受, 2018-03-09 网络版发表

**摘要** 长久以来, 幽门螺杆菌(*H. pylori*)被认为是诱发胃癌的致病菌, 目前主要采用抗生素进行清除治疗. 然而, 与全球50%以上的感染率相比, *H. pylori*引发的胃癌率不到1%, 且大部分感染者能够与*H. pylori*和平相处、终身无症状表现, 少数感染者则可能发展为胃炎、胃溃疡甚至胃癌等疾病. 已有的证据显示, *H. pylori*与人类共生与否可能是导致症状巨大差异的原因. *H. pylori*已经存在了10万年左右, 与人类共存的历史长达6万年以上. 在共生状态下, *H. pylori*不引发疾病症状, 且在某些方面有益于人类健康(包括防止病原菌感染并减少患食道腺癌、炎性肠道疾病、肺结核、哮喘和过敏性疾病的风险). 共生失衡时, *H. pylori*感染则会导致胃癌等疾病. 因此, 从共生角度, 本文将重新审视*H. pylori*的致病原因.

**关键词** 人-菌共生, 幽门螺杆菌, 人类健康, 胃肠道菌群

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是定植于胃部的革兰氏阴性菌, 据统计全球超过50%的人类感染, 且落后国家和发展中国家的感染率更高, 达80%<sup>[1]</sup>. *H. pylori*于1983年被首次发现, 这改变了长期以来胃部无菌的错误认识, 也开启了*H. pylori*对人类健康影响的研究大门, 而它的发现者Warren和Marshall<sup>[2]</sup>也因此获得了诺贝尔生理学或医学奖. 随后大量的研究开始关注*H. pylori*与多种消化道疾病的关系, 而在此之前应激、饮食失调和生活方式不良被认为是诱发胃炎和胃溃疡等疾病的主要原因. *H. pylori*感染通常发生于幼年时期, 若不进行清除治疗感染将会持续终身, 并可能引发慢性萎缩性胃炎、功能性消化不良、消化道溃疡以及胃黏膜相关淋巴瘤和胃腺癌等疾病<sup>[3]</sup>. *H. pylori*被世界卫生组织归类为I类致癌物, 目前临床上主要采用抗生素疗法对其进行清除处理.

然而, *H. pylori*感染后的疾病表现具有巨大差异.

大多数人能够与*H. pylori*和平共处, 持续终身感染而无症状. 相比之下, 疾病发生于少数情况下, 约10%感染者发展为慢性萎缩性胃炎、功能性消化不良和消化道溃疡, 不到1%发展为胃腺癌. 越来越多的研究表明, *H. pylori*与人类的共生关系也许能够为此提供解释. 多项研究显示, 共生使得感染者无症状表现且免受食道腺癌等疾病, 而共生失衡则可能引发胃癌等消化道疾病.

本文将围绕*H. pylori*与人类的共生关系展开, 在明确两者共生的基础上探讨*H. pylori*感染致病的原因. 具体包括以下4方面的内容. (i) *H. pylori*与人类的共生历史. 逐渐积累的证据显示, 在漫长的共同生存历史中, *H. pylori*与人类相互适应并共同进化, 最终建立稳定的共生关系. (ii) 共生的分子机制. 在漫长的共生中, *H. pylori*进化出了一系列与人类共生的分子机制, 主要包括模拟宿主抗原结构进行伪装、改变抗原结构以降低宿主免疫反应, 以及修复被免

**引用格式:** 罗佳, 金锋. 幽门螺杆菌与人类的共生进化关系. 科学通报, 2018, 63: 701-711

Luo J, Jin F. The coevolved relationship between *Helicobacter pylori* and human (in Chinese). Chin Sci Bull, 2018, 63: 701-711, doi: 10.1360/N972017-01134

疫系统攻击的受损DNA. 这些机制使得*H. pylori*能够持续终身定植而不引发疾病, 维系共生. (iii) 共生对*H. pylori*感染致病的影响, 即共生时无疾病表现, 而共生失衡危害健康. *H. pylori*与人类的共生关系形成于漫长的共同进化中, 人类为*H. pylori*提供理想的生存场所, *H. pylori*则不断地降低致病力, 最终不引发疾病并在某些方面有益于人类. 例如, 降低患食道腺癌的风险, 防止消化道病原菌感染, 以及减少肺结核、哮喘和过敏性疾病的发生. 相反地, 共生关系失衡将引发慢性萎缩性胃炎、消化道溃疡和胃癌等疾病. (iv) 基于以上3点, 重新审视抗生素疗法的安全性. 目前的抗生素疗法具有诱发菌株耐药性、根除率显著下降和引发多种不良反应(如消化道菌群失调、腹泻、腹痛、恶心和消化不良)等诸多缺点. *H. pylori*与人类的共生关系也许能够为今后的应对策略提供思考方向.

## 1 *H. pylori*与人类的共生

遗传学证据显示, *H. pylori*已存在了约10万年, 早在人类祖先走出东非前就已经存在, 是人类消化道中最古老的定植菌, 两者已经持续地共同进化了6万年以上<sup>[4-6]</sup>. 系统生物地理学的分析结果也表明, *H. pylori*与人类的种系遗传层级结构高度相似, 两者均呈现出明显的地域分布特征, 来自相同地域人种和菌株的基因组更为相似, 在系统进化树中聚集成簇<sup>[6-8]</sup>. 事实上, 伴随着人类走出东非后迁徙至各大洲定居, *H. pylori*也进化出了相同的亚型分支, **即非洲型、欧洲型、亚洲型和美洲型**<sup>[9]</sup>. 其中, 由于起源于东非, 非洲人和非洲型菌株的基因多样性均高于其他地域的人种和菌株<sup>[10]</sup>.

*H. pylori*能够在漫长的历史中与人类共生, 得益于其进化出的一系列共生机制. 其中的关键是让宿主对*H. pylori*的免疫反应长期处于低水平, 这同时有利于双方, 一方面减少对宿主健康的损害、无疾病表现, 另一方面使*H. pylori*能够逃避免疫识别、免于被清除. *H. pylori*的共生分子机制主要包括模拟宿主抗原结构进行伪装、改变抗原结构以降低宿主免疫反应, 以及修复被免疫系统攻击的受损DNA.

### 1.1 共生分子机制之一

模拟宿主抗原结构进行伪装来逃避免疫识别. 首先, *H. pylori*能够将宿主蛋白包裹在菌体表面进行

伪装. 研究发现, *H. pylori*菌体表面所表达的PbgA和PbgB蛋白能够结合人血纤维蛋白溶酶原, 并将其包裹在菌体表面进行伪装, 从而逃避免疫识别并引发持续性共生<sup>[11,12]</sup>. 不仅如此, *H. pylori*还能够直接表达宿主的抗原结构. 脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)的O型抗原会引发强烈的促炎免疫反应, 在免疫识别中具有重要作用. 分析显示, *H. pylori*的O抗原能够表达Lewis(Le)抗原<sup>[12]</sup>. Le抗原是人类红细胞表面的血型抗原, 在多种人体细胞表面表达, 尤其在胃部(包括胃隐窝上皮细胞和胃腺体细胞)的表达量十分丰富<sup>[13]</sup>. *H. pylori*所表达的Le抗原在抑制宿主免疫反应, 产生免疫耐受中具有重要作用. Bergman等人<sup>[14]</sup>的研究报告显示, Le抗原能够与胃树突细胞表面的C型凝集素结合, 阻断辅助性T淋巴细胞(T-helper 1)的成熟, 进而抑制宿主免疫反应, 减少促炎细胞因子的产生和释放.

### 1.2 共生分子机制之二

改变抗原结构以降低宿主免疫反应. 肽聚糖和鞭毛蛋白是革兰氏阴性菌的主要抗原分子, 其在免疫识别中具有重要作用. 然而, *H. pylori*的这些抗原结构与大多数革兰氏阴性菌具有明显差异, 其在免疫识别的部位发生了改变, 因此减弱或丧失了激活宿主免疫反应的能力.

LPS的脂质A是一种内毒素, 是与宿主免疫受体相结合的活性部位. 脂质A特异性地被宿主免疫受体Toll-like receptor (TLR) 4识别并激活下游的级联免疫反应, 引发促炎细胞因子的释放<sup>[15]</sup>. 然而, 与其他革兰氏阴性菌相比, *H. pylori*的脂质A结合TLR4的敏感性下降, 且引发的免疫反应明显降低. 例如, *H. pylori*的脂质A所诱发的免疫反应不及大肠杆菌(*Escherichia coli*)的1/1000. 动物实验表明, 大肠杆菌脂质A会引发C57BL-6小鼠(*Mus musculus*)强烈的内毒素反应, 而*H. pylori*脂质A引发的内毒素反应却明显地减弱<sup>[16]</sup>. 体外细胞实验也显示, 与大肠杆菌的脂质A相比, *H. pylori*脂质A诱发人类胃癌细胞和外周血单核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMCs)所释放的IL-8和TNF- $\alpha$ 明显减少<sup>[17]</sup>. 分析发现, *H. pylori*的脂质A结构与众不同, 差异主要体现在两个方面. 首先, 低酰基化水平. *H. pylori*脂质A是4酰基化, 而大肠杆菌脂质A却是6酰基化<sup>[18]</sup>. 酰基化水平对脂质A的内毒素毒力具有重要影响, 低酰基化

的脂质A激活免疫反应的能力明显下降<sup>[19]</sup>。其次, *H. pylori*脂质A缺失1-和4-磷酸基团。低磷酸化水平会减弱TLR4对脂质A的免疫识别, 并降低下游的免疫反应<sup>[20]</sup>。

肽聚糖是*H. pylori*细胞壁的主要成分, 不仅对菌体形态和运动力具有重要影响, 还是宿主对*H. pylori*进行免疫识别的重要靶点。*H. pylori*肽聚糖的结构与其他革兰氏阴性菌不同, 其N端脱乙酰化, 该独特结构主要通过两种方式促使*H. pylori*与人类的长期共生。首先, 肽聚糖N端脱乙酰化能够保护*H. pylori*菌体免受溶菌酶的破坏, 增加定植的成功率<sup>[21]</sup>。其次, 肽聚糖脱乙酰化能够降低宿主的免疫反应, 减少促炎细胞因子的释放。*H. pylori*的肽聚糖在乙酰葡萄糖胺脱乙酰酶(GlcNAc-N-deacetylase, PgdA)的催化下进行N端脱乙酰化, 该酶的突变将导致*H. pylori*肽聚糖原有结构的改变。动物研究显示, 与野生型*H. pylori*相比, PgdA突变的*H. pylori*对溶菌酶的敏感性增加, 并引发了更强烈的宿主免疫反应, 如小鼠血清中的MIP-2 (IL-8的同源物), IL-10和TNF- $\alpha$ 等促炎细胞因子水平明显上升<sup>[22]</sup>。

鞭毛蛋白组装而成的鞭毛是*H. pylori*的动力来源, 同时也是重要的免疫识别抗原。大多革兰氏阴性菌的鞭毛蛋白特异性地结合宿主TLR5并激活下游免疫级联反应, 其中沙门氏菌的鞭毛蛋白(FliC)引发的免疫反应最强烈。然而, *H. pylori*的鞭毛蛋白(FliA)引发的免疫反应明显地降低, 约为沙门氏菌的1/1000<sup>[23]</sup>。分析显示, FliA的D1区域第89~96氨基酸序列与沙门氏菌不同, 而该区域在*H. pylori*逃避TLR5识别、降低下游免疫反应, 进而引发的持续共生中发挥了关键作用。研究显示, 将FliC的D1区域第89~96氨基酸替换为FliA的对应序列后, FliC完全丧失了激活TLR5的能力<sup>[24]</sup>。

### 1.3 共生分子机制之三

修复被免疫系统攻击的受损DNA。修复受损DNA使得*H. pylori*能够对抗宿主免疫攻击并持续性共生。*H. pylori*感染激活宿主先天免疫系统后, 会引发胃上皮细胞以及中性粒细胞和巨噬细胞释放活性氧(reactive oxygen species, ROS)和活性氮(reactive nitrogen species, RNS)分子。这些分子具有遗传毒性, 会破坏*H. pylori*的DNA结构(单链断裂、双链断裂以及DNA交联)。长期共生已经使得*H. pylori*进化出了

相应的策略来应对氧化应激, 其中碱基切除修复(base excision repair, BER)是修复损伤DNA的重要方式<sup>[25]</sup>。与大肠杆菌等革兰氏阴性菌相比, *H. pylori*的BER途径在识别和修复碱基损伤方面具有不同。例如, 大肠杆菌含有MutM和Nei两种DNA糖苷酶, 这使得大肠杆菌能够高效地移除被氧化的核酸碱基。然而, *H. pylori*只有一种DNA糖苷酶, 其修复损伤的能力大大降低。此外, 与大肠杆菌相比, *H. pylori*移除甲基化核苷酸碱基的能力也明显减弱。大肠杆菌含有TagA和AlkA两种3-甲基腺嘌呤DNA糖苷酶, 然而*H. pylori*只含有一种诱导性的3-甲基腺嘌呤DNA糖苷酶(MagIII)。大肠杆菌的TagA和AlkA能够同时移除3-甲基腺嘌呤和7-甲基腺嘌呤, 而*H. pylori*却只能移除3-甲基腺嘌呤。事实上, 3-甲基腺嘌呤会阻止DNA合成, 其危害更大, 而7-甲基腺嘌呤的危害相对较少, 其通常会引发基因突变。因此, 相对于致突变的碱基损伤, *H. pylori*的BER途径对具有细胞毒性的突变更加敏感。可见, *H. pylori*的BER修复系统是在保证其生存的基础上, 还有利于产生遗传多样性和高突变率。再者, 不同于大肠杆菌, *H. pylori*的BER途径还缺乏GO系统, 其能够防止鸟嘌呤的氧化和修复含有8-oxoG的DNA。GO系统对于定植菌保持遗传稳定具有重要意义, 因为鸟嘌呤是被氧化频率最高的核苷酸碱基, 而且*H. pylori*会不断地受到胃上皮细胞和巨噬细胞等产生的ROS和RNS攻击, 而两者均会产生8-oxoG。大肠杆菌的GO系统包含MutM和MutY两种糖苷酶, 以及一种8-oxoG三磷酸酶(MutT)。MutM能够移除8-oxoG, MutY则移除与8-oxoG和鸟嘌呤配对的腺嘌呤以保障胞嘧啶的正确插入。MutT将8-oxoGTP水解为8-oxoGMP, 以防止8-oxoGTP进入新合成的DNA。然而, *H. pylori*却没有GO系统, 只含有MutY糖苷酶。不仅如此, *H. pylori*的MutY糖苷酶也与大肠杆菌不同, 其只能移除与8-oxoG配对的腺嘌呤, 而无法切除与鸟嘌呤配对的腺嘌呤。此外有趣的是, *H. pylori*的mutY (MutY的编码基因)含有8个腺嘌呤的聚合物, 其易于在DNA复制中发生滑链错配而导致移码突变, 由此会产生无功能的MutY和突变基因型的MutY<sup>[25]</sup>。

因此, *H. pylori*的这些特征体现了其能够在DNA损伤修复与高突变率之间保持平衡的能力, 这有利于*H. pylori*获得适应性改变, 在适应宿主体内环境和持续性共生中发挥了重要作用。

## 2 共生时无疾病表现

新近出现的病原体对人类健康具有巨大的威胁, 因为其还未有足够的时间降低毒力来实现共生. 例如, 人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染人类的历史还不到50年, 感染后的致死率通常是100%. *H. pylori*与人类已经共同进化了约6万年, 双方已经建立了稳定的共生关系. 在共生的条件下, 人类为*H. pylori*提供生存环境, 而*H. pylori*不引发疾病并在某些方面有益于人类健康. 已有的研究显示, *H. pylori*在多方面有益于人类健康, 包括防止其他病原菌感染, 缓解肠道炎症、肠易激综合征、腹泻和中风, 降低患胃食道反流疾病、巴雷斯特食道病、食道腺癌、肺结核、肺癌、哮喘和过敏性疾病的风险等<sup>[15,26-29]</sup>.

### 2.1 防止其他病原菌感染

*H. pylori*能够与其他病原菌相互竞争, 并调控胃黏膜局部和系统免疫反应<sup>[30]</sup>. 因此, *H. pylori*能够在防止其他病原菌感染及相关疾病中发挥有益作用.

多项研究显示, *H. pylori*通过调控局部和系统性免疫反应, 能够有效地防止霍乱弧菌感染及其引发的感染性腹泻<sup>[31,32]</sup>. 此外, *H. pylori*还能够预防沙门氏菌的感染. 临床研究发现, *H. pylori*显著地增强了机体对口服肠道沙门氏杆菌疫苗的体液免疫反应<sup>[33]</sup>. 动物研究也显示, 通过增强调节性T细胞(regulatory T cell, Treg cell)的功能, *H. pylori*能够显著降低鼠伤寒沙门氏菌引发的小鼠结肠炎<sup>[34]</sup>. 除此之外, *H. pylori*能够有效地预防腹泻和炎症肠道疾病(inflammatory bowel disease, IBD). 对德国2477名5~8岁儿童的调查显示, 感染*H. pylori*儿童的腹泻几率明显低于未感染儿童<sup>[35]</sup>. 对33项临床研究(包含了4400名IBD患者和4763名对照)的元分析结果显示, *H. pylori*感染与IBD之间呈显著负相关<sup>[36]</sup>. 有限的病例研究显示, 清除*H. pylori*可能会加重IBD程度或增加患病风险<sup>[37]</sup>. 动物研究也支持*H. pylori*防止IBD的有益作用. 口服右旋糖酐硫酸酯钠(dextran sodiumsulfate, DSS)是诱发实验动物结肠炎的常用方法. 研究显示, 在口服DSS前给予*H. pylori*的DNA能够明显地降低实验动物的结肠炎程度<sup>[38]</sup>. 进一步的分析发现, *H. pylori* DNA的抗炎功能来源于其基因组中的免疫调控序列(immune-regulatory sequences, IRS). *H. pylori*的IRS被宿主的TLR9所识别并引发下游级联的抗炎免疫反应, 能够显著地减少小鼠的树突细胞(dendritic cells, DCs)释

放1型干扰素和IL-12等促炎细胞因子<sup>[39]</sup>.

### 2.2 降低患食道腺癌的风险

由于抗生素的广泛应用, 公共环境和个人卫生条件的改善等, 北美、欧洲以及澳大利亚等发达国家和地区的*H. pylori*感染率正在急剧下降. 然而, 这些发达国家的胃食道反流疾病(gastroesophageal reflux disease, GERD)和食道腺癌发病率却急剧上升<sup>[28,40-43]</sup>. 与发达国家相比, 发展中国家的*H. pylori*感染率普遍较高, 但GERD和食道腺癌率却较低<sup>[44]</sup>. 对20项研究的元分析显示, *H. pylori*感染与GERD呈明显的负相关, 而GERD是诱发食道腺癌的危险因子<sup>[45,46]</sup>. 此外, 一项包含了128992名被试的大型对照研究发现, 感染*H. pylori*能够显著地降低患食道腺癌的风险. 不仅如此, 未感染*H. pylori*是独立于肥胖、吸烟的危险因素, 其会显著地增加患食道腺癌的风险<sup>[47]</sup>. 其他多项研究也得到了类似的结果. Henrik等人<sup>[48]</sup>在瑞典人群中发现, *H. pylori*感染与食道鳞状细胞癌和食道腺癌均呈明显负相关. 在瑞典进行的另一项大型对照研究中, Ye等人<sup>[49]</sup>也发现, *H. pylori*感染能够显著地降低患食道腺癌的风险.

因此, 越来越多的研究者提出, 清除*H. pylori*可能会增加患食道腺癌的风险, 而*H. pylori*具有防止食道腺癌的有益作用. 胃酸反流损伤食道是诱发食道腺癌的重要原因<sup>[46]</sup>, 而*H. pylori*通过产生尿素酶或诱发胃黏膜萎缩能够有效地减少胃酸<sup>[50]</sup>.

### 2.3 减少肺结核的发生

结核杆菌具有较高的感染率, 全球约1/3的人类感染. 据统计, 90%感染者为潜伏感染, 无症状表现. 然而, 少数感染者会发展为活动性肺结核, 这通常发生于感染者免疫力下降的情况下, 如HIV感染或使用免疫抑制剂<sup>[51]</sup>. 多项研究发现, *H. pylori*的有益作用不仅仅局限于胃肠道, *H. pylori*能够有效地防止结核杆菌感染及疾病的发展. Perry等人<sup>[27]</sup>的一系列研究为此提供了有力证据. 首先, Perry等人<sup>[27]</sup>发现*H. pylori*能够显著地增强宿主对结核杆菌的免疫反应. 检测结果显示, 与未感染*H. pylori*相比, 感染*H. pylori*能够显著地增加潜伏性结核感染者的IFN- $\gamma$ 浓度和Th-1细胞因子水平. 接下来, 他们进一步探讨了*H. pylori*感染对肺结核疾病发展的影响. 结果显示, *H. pylori*可能防止肺结核的疾病发展, 因为与活动性肺

结核相比, 潜伏性肺结核感染 *H. pylori* 的几率更高。随后的动物研究也支持 *H. pylori* 预防肺结核的有益作用。在接种结核杆菌后的6~8个月, 感染 *H. pylori* 的猕猴 (*Macaca mulatta*) 发展为肺结核的几率明显地低于未感染 *H. pylori* 的猕猴。此外, 其他研究也得到了类似的结果, 通过调控局部或系统免疫反应(如 IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-5, IL-13 和 IL-18 等细胞因子), *H. pylori* 能够有效地减少患肺结核、哮喘、过敏性鼻炎和食物过敏等的风险<sup>[52-56]</sup>。

### 3 共生失衡引发胃癌等消化道疾病

*H. pylori* 与人类共生关系的维持有利于人类的健康, 而共生关系的破坏将会引发疾病。现代人的生存环境和生活方式已发生了巨大的变化, *H. pylori* 与人类的共生关系正遭遇前所未有的冲击。*H. pylori* 与人类祖先基因型的不匹配、成年后感染 *H. pylori* 以及胃部菌群结构改变是引发共生失衡的重要因素, 具备这些因素的感染者处于患胃癌的高风险中。

#### 3.1 *H. pylori* 与人类祖先来源的失配

对全球 *H. pylori* 的流行病学调查显示, 发展中国家往往具有较高的感染率和较低的胃癌率, 相比之下, 发达国家的感染率低而胃癌率高。日本是世界上胃癌率最高的国家之一(胃癌率为 62.7/100000), 但 *H. pylori* 的感染率却很低(血清抗体检出率为 39.3%)。孟加拉和印度的 *H. pylori* 感染率极高(分别是 92% 和 79%), 但他们的胃癌率却很低(分别是 1.6/100000 和 5.7/100000)<sup>[57]</sup>。其他发展中国家也是具有 *H. pylori* 感染率高但胃癌率低的特点, 如非洲、泰国、巴基斯坦、伊朗、以色列、马来西亚以及沙特阿拉伯<sup>[58-60]</sup>。有研究者用“非洲之谜”和“亚洲之谜”来描述这一奇特的现象, 因为大多数非洲和亚洲南部的 *H. pylori* 感染率很高, 然而胃癌率却很低<sup>[61,62]</sup>。

感染 *H. pylori* 的毒力较弱可能是“非洲之谜”存在的原因之一。分析显示, 欧洲 *H. pylori* 菌株的毒力明显地高于非洲地区的 *H. pylori*。Sheh 等人<sup>[63]</sup> 对多地 *H. pylori* 的转录组进行了分析, 结果发现胃癌高发区菌株的运动能力和毒力明显地高于低发区的菌株。其中, 在胃癌高发的欧洲, 菌株毒力因子 CagA (cytotoxin-associated gene A) 和 VacA (vacuolating cytotoxin A) 的表达水平明显地增加。另一项在土耳其进行的研究也支持此观点, 在 65 名患者感染的 *H. pylori*

中, 大多数菌株为 CagA 阴性, 这可能是土耳其的胃癌率较低的原因之一<sup>[64]</sup>。然而, 也有不一致的研究报道。CagA 毒力蛋白由 cagPAI (pathogenicity island) 基因编码, 其结构对菌株毒力具有重要影响。有研究对 8 个国家(西班牙、秘鲁、南非、英国、爱尔兰、日本、哥斯达黎加以及印度)共 335 份 *H. pylori* 菌株的 DNA 样本进行了对比分析, 结果显示, 发达国家 *H. pylori* 的毒力并非一定高于亚非等国, **毒力排名前 3 的依次是日本、秘鲁和印度菌株**<sup>[65]</sup>。此外, 研究显示, 即使在菌株毒力相同的同一地区, *H. pylori* 感染者患胃癌的风险仍具有明显差异<sup>[66]</sup>。

可见, 不同地区 *H. pylori* 毒力的差异并不能为“非洲之谜”提供完善的解释, 还有其他因素发挥了重要作用。为此, 一项以哥伦比亚人为被试的研究对此进行了分析。在哥伦比亚有两类不同的人群, 他们分别生活在高海拔山区和低海拔海岸。研究者发现, 前者感染 *H. pylori* 后患胃癌的风险显著地高于后者<sup>[67]</sup>。研究者对两类人群及其感染 *H. pylori* 的遗传背景进行了分析。结果显示, 两类哥伦比亚人都是欧洲、非洲和美洲印第安祖先的混血后裔。虽然两类人群的祖先构成没有差异, 但每种祖先成分的比例在两类人群间具有明显差异。在低胃癌风险的沿海居民中, 非洲祖先占主要部分, 美洲和欧洲部分则较少; 而高胃癌风险的山区居民则主要是美洲印第安后裔, 混有部分欧洲血统和较少的非洲血统。同时, 感染两类人群 *H. pylori* 的祖先比例也具有差异。沿海 *H. pylori* 是非洲祖先占主导, 而山区 *H. pylori* 则主要是欧洲祖先。研究者认为, *H. pylori* 与宿主祖先来源的匹配与否对胃癌具有重要影响。沿海居民及其感染 *H. pylori* 的祖先来源均是非洲型占主导, 两者祖先来源相一致, 能够和平共生, 因此患胃癌的风险低。而山区居民的美洲祖先型与其感染 *H. pylori* 的欧洲祖先型不匹配, 共生平衡被打破, 由此处于患胃癌的高风险中。

因此, “非洲之谜”的谜底是 *H. pylori* 与人类祖先来源一致的共生维持, 而各种族间频繁而密切的交往则可能引发发达国家的高胃癌率。类似地, 不发达地区也可能出现胃癌的高发, 因为殖民侵略等原因引发的外族迁入可能使得 *H. pylori* 与宿主的祖先来源失配, 对当地 *H. pylori* 与人类的共生关系造成破坏。例如, 南美洲秘鲁的胃癌率很高, 远高于与其具有类似 *H. pylori* 感染情况的其他地区。分析发现, 秘鲁本土的美洲印第安型 *H. pylori* 正逐渐被 500 年前西班牙殖

民者带来的欧洲型所取代<sup>[68]</sup>。事实上, *H. pylori*和人类的祖先来源能够有效地预测*H. pylori*感染后的疾病发展, 其对疾病的预测力是CagA毒力因子预测力的5倍以上<sup>[57]</sup>。相比之下, 单一的毒力因子CagA或宿主基因多态性对*H. pylori*感染后疾病的预测力较低<sup>[69]</sup>。

### 3.2 成年后感染*H. pylori*

*H. pylori*感染通常发生于幼年期, 在不进行清除处理的情况下, 感染将持续终身。然而, 由于家庭和个人卫生意识的提高、抗生素清除疗法的广泛应用、家庭规模的缩小以及与外人接触机会减少等原因, 幼年时期从父母或周围人获得*H. pylori*感染的可能性将降低。随着成年后活动范围的扩大, 幼年未感染者可能在与同学、同事、朋友以及陌生人的接触中感染*H. pylori*。

值得注意的是, 幼年期与成年期感染*H. pylori*对人类健康具有截然不同的影响。有研究者对比了不同年龄的C57BL/6小鼠感染*H. pylori*后的健康状况。结果显示, 5~6周龄的小鼠感染*H. pylori*后很快地出现了胃癌的前期病变, 包括胃炎、胃萎缩、上皮细胞增生和胃息肉等。然而, 一周内的新生小鼠感染后却没有出现以上病变, 表现为健康状态。进一步的生化分析显示, 新生小鼠未患病的原因是机体对*H. pylori*产生了特异性的免疫耐受反应, 该反应依赖于诱导型调节T细胞所介导的TGF- $\beta$ 信号通路。TGF- $\beta$ 信号通路能够抑制局部的CD4<sup>+</sup> T细胞及其激活的胃癌前期病变<sup>[53]</sup>。事实上, 婴幼儿体内的菌群数量远远少于成年人, 而幼年期正是通过对接触到的外来微生物产生免疫耐受来建立自身的共生菌群结构<sup>[70]</sup>。除了*H. pylori*, 宿主对其他微生物的免疫耐受也发生于幼年期。例如, Fernandez等人<sup>[71]</sup>发现, 新生小鼠感染疱疹病毒的症状较轻或无症状表现, 而成年后感染则会出现严重的疾病表现。这是因为新生小鼠的调节性T细胞能够抑制CD8<sup>+</sup> T细胞对疱疹病毒的免疫反应, 从而产生免疫耐受。

因此, *H. pylori*的感染年龄对疾病发展具有重要影响。早期感染有利于建立*H. pylori*与人类的共生关系, 无疾病表现; 而成年后感染的*H. pylori*由于与人类的共生失衡, 可能引发萎缩性胃炎、胃溃疡甚至胃癌等疾病的发生。

### 3.3 胃部菌群与*H. pylori*感染

人体是与大量微生物共生的复合体, 来自人类

微生物组计划的数据显示, 人体共生微生物的数量约为 $10^{14}$ , 是自身细胞数量的10倍。肠道尤其结肠是共生微生物最密集的部位, 菌群数量为 $10^{10}$ ~ $10^{12}$  CFU/g (菌落计量单位(colony-forming unit, CFU))。胃部菌群为 $10$ ~ $10^3$  CFU/g, 虽然数量相对较少但种类仍然丰富, 约有44门和221种<sup>[72-74]</sup>。胃部菌群对*H. pylori*与人类的共生关系以及*H. pylori*感染后的疾病发展具有重要影响, 因为其能够直接与*H. pylori*相互作用, 同时广泛参与人类的各项活动, 包括消化吸收、黏膜屏障功能和调控免疫反应等。Lofgren等人<sup>[75]</sup>的研究为胃部菌群调控*H. pylori*感染后疾病提供了有力证据。该研究以INS-GAS小鼠为分析对象, 该小鼠感染*H. pylori*后会自发胃癌, 是胃癌的良好动物模型。研究显示, 与无菌小鼠相比, 限菌(specific pathogen-free, SPF)小鼠感染*H. pylori*后发展为胃炎、肠上皮化和胃癌的时间更短, 且症状更加严重。此外, 当把限菌小鼠的胃部菌群移到无菌小鼠体内后, 无菌小鼠感染*H. pylori*后的疾病发展变得与限菌小鼠类似。

胃部共生菌群失调可能是导致*H. pylori*感染后疾病发生的重要原因。研究显示, 不同疾病表现*H. pylori*感染者的胃部菌构成具有明显差异。未感染者胃部菌群数量排名前三的是厚壁菌门(*Firmicutes*)、拟杆菌门(*Bacteroides*)和放线菌门(*Actinomycetes*)<sup>[72,73,76]</sup>。对比分析显示, 无症状感染者胃部的厚壁菌门(链球菌属)数量减少, 而放线菌门(奈瑟氏菌属和嗜血杆菌属)数量增多<sup>[74]</sup>。胃炎患者的厚壁菌门、拟杆菌门数和放线菌门数量显著减少, 而变形菌门、螺旋体和酸杆菌门(*Acidobacteria*)数量明显增多<sup>[72]</sup>。胃癌患者的*H. pylori*数量显著减少, 而链球菌属的数量增多并成为优势菌, 包括轻型链球菌、副溶血链球菌、婴儿链球菌和牛链球菌<sup>[77]</sup>。其中, 婴儿链球菌被发现与结肠癌病变高度相关<sup>[78]</sup>。在此基础上, 近期Yang等人<sup>[79]</sup>的研究进一步为胃部菌群构成影响*H. pylori*感染后疾病发展提供了有力证据。他们发现, 生活在哥伦比亚安第斯山区居民患胃癌的风险是沿海居民的25倍, 而不同的胃部菌群构成可能是造成该差异的原因。分析显示, 两地居民的胃部菌群构成具有显著差异, 虽然131种菌为两者共有, 但还有63和230种菌分别是山区居民和沿海居民所特有。研究者认为, 沿海居民特有的胃部菌群能够降低炎症免疫反应、阻止胃癌前期病变并降低患胃癌风险, 而山区居民的胃部菌群则会促使胃癌的发生。例如, 山区居民特有的

韦德纤毛菌(*Leptotrichia wadei*)会引发坏死性小肠结肠炎和菌血症。沿海居民胃部特有的口腔链球菌(*Streptococcus oralis*)是口腔正常的定植菌,与炎症反应呈显著负相关。沿海居民胃部特有的罗氏菌属(*Rothia*),牙龈二氧化碳嗜纤维菌均与健康的口腔表面密切相关,而与炎症和癌症病变无关。

胃部共生菌结构是评估共生关系的重要指标,其结构的改变可能指示共生关系的失衡。因此,特定的胃部菌群结构可能使部分*H. pylori*感染者处于患胃癌的高风险中,而胃部菌群结构可能成为评估胃癌风险的生物学指标和治疗靶点。明确“促癌”胃部菌群的特征性结构能够对胃癌高风险人群进行早期诊断,将“促癌”的胃部菌群转变为“抑癌”的胃部菌群则可能有效地防治*H. pylori*感染的癌前期病变。

#### 4 总结与展望

*H. pylori*感染了全球50%以上的人口,且大多数感染者无症状表现,只有少部分人感染后会出现萎缩性胃炎、胃溃疡甚至胃癌等疾病。与人类建立共生关系是*H. pylori*成功的关键,其形成于两者漫长的共生历史中。共生使得*H. pylori*和人类均可以从中获益,人类为*H. pylori*提供了生存和繁殖的场所,而*H. pylori*不引发疾病且在某些方面有益于人类健康,包括防止其他病原菌感染,减少消化道炎症和腹泻,降低患食道腺癌、肺结核、哮喘和过敏性疾病的风险。因此,*H. pylori*感染后疾病的发生来源于共生关系的失衡。*H. pylori*与人类祖先来源的不匹配、成年后感染*H. pylori*以及胃部菌群结构改变是导致共生失衡的重要因素,具备这些因素的感染者处于患胃癌的高风险中。

临床主要采用抗生素对*H. pylori*进行清除处理,然而经过多年的应用,抗生素疗法正面临着诸多挑战。首先,抗生素具有诱发*H. pylori*菌株耐药性、引发患者多种不良反应(如腹泻、腹痛、恶心和消化不良等),以及导致患者依从性降低等缺点。三联抗生素(包括质子泵抑制剂、阿莫西林和克拉霉素,连续

服用7~14 d)曾是治疗*H. pylori*感染的有效方法。报告显示,在90年代早期,三联疗法对*H. pylori*的清除率高达95%<sup>[80]</sup>。然而,近年来随着菌株耐药性的不断增强,三联疗法的有效性已经急剧下降,多个国家的清除率已低于80%<sup>[81,82]</sup>。2011年德国的一项调查结果表明,三联疗法的清除率只有50%<sup>[83]</sup>。2012年韩国的一项研究表明,三联疗法的清除率为67.7%<sup>[84]</sup>。多项大型元分析研究也显示,三联疗法对高达25%的患者无效<sup>[85]</sup>。随着三联疗法的失效,添加了新型抗菌药物的四联疗法、连续疗法和铋四联疗法应运而生。然而,这些疗法有效性的降低只是时间的问题,因为*H. pylori*的耐药性会随着抗菌药物使用时间的延长而增加。在我国北京地区分离出的374株*H. pylori*中,37.2%对克拉霉素产生抗性,63.9%抵抗甲硝唑,50.3%抵抗左氧氟沙星以及61.9%抵抗莫西沙星<sup>[86]</sup>。可以预见,如果仍持续使用抗生素疗法,将会造成*H. pylori*耐药性的不断增强而无法进行有效治疗。2013年的抗生素耐药性风险报告指出,美国每年有200万人遭受耐药微生物的感染,其中至少有23000人因此丧生。其次,抗生素破坏*H. pylori*与人类的共生关系。在与抗生素的对抗中,*H. pylori*无疑会是最终的胜者,而取胜的秘诀则是基因的高度可变性和快速适应环境的能力<sup>[25]</sup>。对于*H. pylori*而言,抗生素是一种选择性压力,其会导致*H. pylori*基因发生快速的改变。与*H. pylori*快速改变基因以适应抗生素的选择压力相比,人类基因的改变相当缓慢。此外,抗生素具有广谱杀菌作用,会导致消化道菌群失调。研究显示,在使用抗生素一年后,胃肠道菌群仍未恢复到使用前的正常结构。菌群失调不仅会引发腹痛、腹泻和消化不良等不适,还将诱发或加重*H. pylori*感染后的胃癌病变。*H. pylori*与人类的共生关系可能为今后应对*H. pylori*感染疾病提供启示。例如,有研究者从“非洲之谜”中获得启发,提出了匹配疗法,即通过基因工程制造出与宿主祖先基因型相匹配的*H. pylori*菌株以替代现有的不匹配菌株<sup>[67]</sup>。

#### 参考文献

- 1 Amieva M R, El-Omar E M. Host-bacterial interactions in *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology*, 2007, 134: 306–323
- 2 Warren J R, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet*, 1983, 321: 1273–1275
- 3 Dorer M S, Talarico S, Salama N R. *Helicobacter pylori*'s unconventional role in health and disease. *PLoS Pathog*, 2009, 5: e1000544
- 4 Linz B, Balloux F, Moodley Y, et al. An African origin for the intimate association between humans and *Helicobacter pylori*. *Nature*, 2007, 445: 915–918



- 5 Ahmed N, Tenguria S, Nandanwar N. *Helicobacter pylori*—A seasoned pathogen by any other name. *Gut Pathogens*, 2009, 1: 24
- 6 Achtman M. How old are bacterial pathogens? *Proc R Soc B*, 2016, 283: 20160990
- 7 Mane S P, Dominguez-Bello M G, Blaser M J, et al. Host-interactive genes in Amerindian *Helicobacter pylori* diverge from their old world homologs and mediate inflammatory responses. *J Bacteriol*, 2010, 192: 3078–3092
- 8 Moodley Y, Linz B, Yamaoka Y, et al. The peopling of the Pacific from a bacterial perspective. *Science*, 2009, 323: 527–530
- 9 Camorlinga-Ponce M, Perez-Perez G, Gonzalez-Valencia G, et al. *Helicobacter pylori* genotyping from American indigenous groups shows novel Amerindian *vacA* and *cagA* alleles and Asian, African and European admixture. *PLoS One*, 2011, 6: e27212
- 10 Prugnolle F, Manica A, Balloux F. Geography predicts neutral genetic diversity of human populations. *Curr Biol*, 2005, 15: R159–R160
- 11 Jönsson K, Guo B P, Monstein H-J, et al. Molecular cloning and characterization of two *Helicobacter pylori* genes coding for plasminogen-binding proteins. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101: 1852–1857
- 12 Algood H M, Scott C, Timothy L. *Helicobacter pylori* persistence: An overview of interactions between *H. pylori* and host immune defenses. *Clin Microbiol Rev*, 2006, 19: 597–613
- 13 Moran A P. Relevance of fucosylation and Lewis antigen expression in the bacterial gastroduodenal pathogen *Helicobacter pylori*. *Carbohydr Res*, 2008, 343: 1952–1965
- 14 Bergman M P, Engering A, Smits H H, 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: 979–990
- 15 Raetz C R H, Whitfield C. Lipopolysaccharide endotoxins. *Annu Rev Biochem*, 2002, 71: 635–700
- 16 Pérez-Pérez G I, Shepherd V L, Morrow J D, et al. Activation of human THP-1 cells and rat bone marrow-derived macrophages by *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide. *Infect Immunol*, 1995, 63: 1183–1187
- 17 Ogawa T, Asai Y, Sakai Y, et al. Endotoxic and immunobiological activities of a chemically synthesized lipid A of *Helicobacter pylori* strain 206-1. *FEMS Immun Med Microbiol*, 2003, 36: 1–7
- 18 Hajjar A M, Ernst R K, Tsai J H, et al. Human Toll-like receptor 4 recognizes host-specific LPS modifications. *Nat Immunol*, 2002, 3: 354–359
- 19 Teghanemt A, Zhang D S, Levis E N, et al. Molecular basis of reduced potency of underacylated endotoxins. *J Immunol*, 2005, 175: 4669–4676
- 20 Cullen T W, Giles D K, Wolf L N, et al. *Helicobacter pylori* versus the host: Remodeling of the bacterial outer membrane is required for survival in the gastric mucosa. *PLoS Pathogens*, 2011, 7: e1002454
- 21 Wang G, Lo L F, Forsberg L S, et al. *Helicobacter pylori* peptidoglycan modifications confer lysozyme resistance and contribute to survival in the host. *MBio*, 2012, 3: e00409-12
- 22 Wang G, Maier S E, Lo L F, et al. Peptidoglycan deacetylation in *Helicobacter pylori* contributes to bacterial survival by mitigating host immune responses. *Infect Immunol*, 2010, 78: 4660–4666
- 23 Gewirtz A T, Yu Y, Krishna U S, et al. *Helicobacter pylori* flagellin evades toll-like receptor 5-mediated innate immunity. *J Infect Dis*, 2004, 189: 1914–1920
- 24 Yoon S-I, Kurnasov O, Natarajan V, et al. Structural basis of TLR5-flagellin recognition and signaling. *Science*, 2012, 335: 859–864
- 25 van der Veen S, Tang C M. The BER necessities: The repair of DNA damage in human-adapted bacterial pathogens. *Nat Rev Micro*, 2015, 13: 83–94
- 26 Luther J, Dave M, Higgins P D R, et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and inflammatory bowel disease: A meta-analysis and systematic review of the literature. *Inflamm Bowel Dis*, 2010, 16: 1077–1084
- 27 Perry S, de Jong B C, Solnick J V, et al. Infection with *Helicobacter pylori* is associated with protection against tuberculosis. *PLoS One*, 2010, 5: e8804
- 28 Islami F, Kamangar F. *Helicobacter pylori* and esophageal cancer risk—a meta analysis. *Cancer Prev Res*, 2008, 1: 329–338
- 29 Walker M M, Talley N J. Review article: Bacteria and pathogenesis of disease in the upper gastrointestinal tract—beyond the era of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharm Ther*, 2014, 39: 767–779
- 30 Perry S, Sanchez L, Yang S, et al. *Helicobacter pylori* and risk of gastroenteritis. *J Infect Dis*, 2004, 190: 303–310
- 31 Shahinian M L, Passaro D J, Swerdlow D L, et al. *Helicobacter pylori* and epidemic *Vibrio cholerae* 01 infection in Peru. *Lancet*, 2000, 355: 377–378
- 32 Cohen D, Shoham O, Orr N, et al. An inverse and independent association between *Helicobacter pylori* infection and the incidence of shigellosis and other diarrheal diseases. *Clin Infect Dis*, 2012, 54: e35–e42
- 33 Muhsen K, Pasetti M F, Reymann M K, et al. *Helicobacter pylori* infection affects immune responses following vaccination of typhoid-naïve US adults with attenuated *Salmonella typhi* oral vaccine CVD 908-htrA. *J Infect Dis*, 2014, 209: 1452–1458
- 34 Higgins P D R, Johnson L A, Luther J, et al. Prior *H. pylori* infection ameliorates *S. typhimurium* induced colitis: Mucosal crosstalk between stomach and distal intestine. *Inflamm Bowel Dis*, 2011, 17: 1398–1408

- 35 Rothenbacher D, Blaser M J, Bode G, et al. Inverse relationship between gastric colonization of *Helicobacter pylori* and diarrheal illnesses in children: Results of a population-based cross-sectional study. *J Infect Dis*, 2000, 182: 1446–1449
- 36 Rokkas T, Gisbert J P, Niv Y, et al. The association between *Helicobacter pylori* infection and inflammatory bowel disease based on meta-analysis. *United European Gastroenterol J*, 2015, 3: 539–550
- 37 Murad H A. Does *Helicobacter pylori* eradication therapy trigger or protect against Crohn's disease? *Acta Gastroenterol Belg*, 2016, 79: 349–354
- 38 Luther J, Owyang S Y, Takeuchi T, et al. *Helicobacter pylori* DNA decreases pro-inflammatory cytokine production by dendritic cells and attenuates DSS-induced colitis. *Gut*, 2011, 60: 1479–1486
- 39 Owyang S Y, Luther J, Owyang C C, et al. *Helicobacter pylori* DNA's anti-inflammatory effect on experimental colitis. *Gut Microbes*, 2012, 3: 168–171
- 40 Banatvala N, Mayo K, Megraud F, et al. The cohort effect and *Helicobacter pylori*. *J Infect Dis*, 1993, 168: 219–221
- 41 Iijima K, Koike T, Shimosegawa T. Reflux esophagitis triggered after *Helicobacter pylori* eradication: A noteworthy demerit of eradication therapy among the Japanese? *Front Microbiol*, 2015, 6: 566
- 42 Sugimoto M, Uotani T, Ichikawa H, et al. Gastroesophageal reflux disease in time covering eradication for all patients infected with *Helicobacter pylori* in Japan. *Digestion*, 2016, 93: 24–31
- 43 Whiteman D C, Parmar P, Fahey P, et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with reduced risk for esophageal cancer is independent of environmental and genetic modifiers. *Gastroenterology*, 2010, 139: 73–83
- 44 Saad A M, Choudhary A, Bechtold M L. Effect of *Helicobacter pylori* treatment on gastroesophageal reflux disease (GERD): Meta-analysis of randomized controlled trials. *Scand J Gastroenterol*, 2012, 47: 129–135
- 45 Raghunath A, Hungin A P S, Wooff D, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with gastro-oesophageal reflux disease: Systematic review. *BMJ*, 2003, 326: 737
- 46 Shaheen N, Ransohoff D F. Gastroesophageal reflux, barrett esophagus, and esophageal cancer: Scientific review. *JAMA*, 2002, 287: 1972–1981
- 47 de Martel C, Llosa A E, Farr S M, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of development of esophageal adenocarcinoma. *J Infect Dis*, 2005, 191: 761–767
- 48 Henrik Simán J, Forsgren A, Berglund G, et al. *Helicobacter pylori* infection is associated with a decreased risk of developing oesophageal neoplasms. *Helicobacter*, 2001, 6: 310–316
- 49 Ye W, Held M, Lagergren J, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric atrophy: Risk of adenocarcinoma and squamous-cell carcinoma of the esophagus and adenocarcinoma of the gastric cardia. *J Natl Cancer I*, 2004, 96: 388–396
- 50 El-Omar EM, Oien K, El-Nujumi A, et al. *Helicobacter pylori* infection and chronic gastric acid hyposecretion. *Gastroenterology*, 1997, 113: 15–24
- 51 Kaufmann S H. How can immunology contribute to the control of tuberculosis? *Nat Rev Immunol*, 2001, 1: 20–30
- 52 Perry S, Chang A H, Sanchez L, et al. The immune response to tuberculosis infection in the setting of *Helicobacter pylori* and helminth infections. *Epidemiol Infect*, 2013, 141: 1232–1243
- 53 Arnold I, Lee J Y, Amieva M R, et al. Tolerance rather than immunity protects from *Helicobacter pylori*-induced gastric preneoplasia. *Gastroenterology*, 2011, 140: 199–209
- 54 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 Clin Invest*, 2012, 122: 1082–1096
- 55 Chen Y, Blaser M J. Inverse associations of *Helicobacter pylori* with asthma and allergy. *Arch Intern Med*, 2007, 167: 821–827
- 56 Chen Y, Blaser M J. *Helicobacter pylori* colonization is inversely associated with childhood asthma. *J Infect Dis*, 2008, 198: 553–560
- 57 Lin D, Koskella B. Friend and foe: Factors influencing the movement of the bacterium *Helicobacter pylori* along the parasitism-mutualism continuum. *Evolut Appl*, 2015, 8: 9–22
- 58 Misra V, Pandey R, Misra S P, et al. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: Indian enigma. *World J Gastroenterol*, 2014, 20: 1503–1509
- 59 Hussein N R. *Helicobacter pylori* and gastric cancer in the Middle East: A new enigma? *World J Gastroenterol*, 2010, 16: 3226–3234
- 60 Hellmig S, Hampe J, Schreiber S. *Helicobacter pylori* infection in Africa and Europe: Enigma of host genetics. *Gut*, 2003, 52: 1799–1799
- 61 Holcombe C. *Helicobacter pylori*: The African enigma. *Gut*, 1992, 33: 429–431
- 62 Correa P, Piazuelo M B. Evolutionary history of the *Helicobacter pylori* genome: Implications for gastric carcinogenesis. *Gut Liver*, 2012, 6: 21–28
- 63 Sheh A, Chaturvedi R, Merrell D S, et al. Phylogeographic origin of *Helicobacter pylori* determines host-adaptive responses upon coculture with gastric epithelial cells. *Infect Immunol*, 2013, 81: 2468–2477

- 64 Saribasak H, Salih B A, Yamaoka Y, et al. Analysis of *Helicobacter pylori* genotypes and correlation with clinical outcome in Turkey. *J Clin Microbiol*, 2004, 42: 1648–1651
- 65 Kauser F, Khan A A, Hussain M A, et al. The *cag* pathogenicity island of *Helicobacter pylori* is disrupted in the majority of patient isolates from different human populations. *J Clin Microbiol*, 2004, 42: 5302–5308
- 66 Torres J, Correa P, Ferreccio C, et al. Gastric cancer incidence and mortality is associated with altitude in the mountainous regions of Pacific Latin America. *Cancer Causes Control*, 2013, 24: 249–256
- 67 Kodaman N, Pazos A, Schneider B G, et al. Human and *Helicobacter pylori* coevolution shapes the risk of gastric disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111: 1455–1460
- 68 Devi S M, Ahmed I, Khan A A, et al. Genomes of *Helicobacter pylori* from native Peruvians suggest admixture of ancestral and modern lineages and reveal a western type *cag*-pathogenicity island. *BMC Genom*, 2006, 7: 191
- 69 Kodaman N, Sobota R S, Mera R, et al. Disrupted human-pathogen co-evolution: A model for disease. *Front Genet*, 2014, 5: 290
- 70 Friedman A, Weiner H L. Induction of anergy or active suppression following oral tolerance is determined by antigen dosage. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91: 6688–6692
- 71 Fernandez M A, Puttur F K, Wang Y M, et al. T regulatory cells contribute to the attenuated primary CD8+ and CD4+ T cell responses to herpes simplex virus type 2 in neonatal mice. *J Immunol*, 2008, 180: 1556–1564
- 72 Maldonado-Contreras A, Goldfarb K C, Godoy-Vitorino F, et al. Structure of the human gastric bacterial community in relation to *Helicobacter pylori* status. *ISME J*, 2011, 5: 574–579
- 73 Stearns J C, Lynch M D J, Senadheera D B, et al. Bacterial biogeography of the human digestive tract. *Sci Rep*, 2011, 1: 170
- 74 Li X-X, Wong G L-H, To K-F, et al. Bacterial microbiota profiling in gastritis without *Helicobacter pylori* infection or non-steroidal anti-inflammatory drug use. *PLoS One*, 2009, 4: e7985
- 75 Lofgren J L, Whary M T, Ge Z, et al. Lack of commensal flora in *H. pylori*-infected INS-GAS mice reduces gastritis and delays intraepithelial neoplasia. *Gastroenterology*, 2011, 140: 210–220.e4
- 76 Delgado S, Cabrera-Rubio R, Mira A, et al. Microbiological survey of the human gastric ecosystem using culturing and pyrosequencing methods. *Microbial Ecol*, 2013, 65: 763–772
- 77 Biarc J, Nguyen I S, Pini A, et al. Carcinogenic properties of proteins with pro-inflammatory activity from *Streptococcus infantarius* (formerly *S. bovis*). *Carcinogenesis*, 2004, 25: 1477–1484
- 78 Dicksved J, Lindberg M, Rosenquist M, et al. Molecular characterization of the stomach microbiota in patients with gastric cancer and in controls. *J Med Microbiol*, 2009, 58: 509–516
- 79 Yang I, Woltemate S, Piazuolo M B, et al. Different gastric microbiota compositions in two human populations with high and low gastric cancer risk in Colombia. *Sci Rep*, 2016, 6: 18594
- 80 Lind T, van Zanten S V, Unge P, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* using one-week triple therapies combining omeprazole with two antimicrobials: The MACH I study. *Helicobacter*, 1996, 1: 138–144
- 81 Fischbach L, Evans E L. Meta-analysis: The effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharm Therap*, 2007, 26: 343–357
- 82 Venerito M, Krieger T, Ecker T, et al. Meta-analysis of bismuth quadruple therapy versus clarithromycin triple therapy for empiric primary treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Digestion*, 2013, 88: 33–45
- 83 Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier J C, et al. *Helicobacter pylori* eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: A randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet*, 2011, 377: 905–913
- 84 Hong J, Yang H R. Efficacy of proton pump inhibitor-based triple therapy and bismuth-based quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in Korean children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*, 2012, 15: 237–242
- 85 Fuccio L, Minardi M E, Zagari R M, et al. Meta-analysis: Duration of first-line proton-pump inhibitor-based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Ann Intern Med*, 2007, 147: 553–562
- 86 Gao W, Cheng H, Hu F, et al. The evolution of *Helicobacter pylori* antibiotics resistance over 10 years in Beijing, China. *Helicobacter*, 2010, 15: 460–466

Summary for “幽门螺杆菌与人类的共生进化关系”

## The coevolved relationship between *Helicobacter pylori* and human

Jia Luo<sup>1</sup> & Feng Jin<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Institute of Teacher Education and Psychology, Sichuan Normal University, Chengdu 610068, China;

<sup>2</sup>Key Laboratory of Mental Health, Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China

\* Corresponding author, E-mail: jin Feng@psych.ac.cn

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) is a known pathogen of human stomach which is linked to gastric adenocarcinoma, and antibiotic therapy is commonly used for *H. pylori* eradication. However, accumulating data have formed enough testimony to convey that *H. pylori* may have coevolved with human host as symbiotic flora rather than pathogenic bacteria. Firstly, a majority of infected individuals are asymptomatic; only a small fraction of infected individuals develop *H. pylori*-associated diseases, such as peptic ulcers and, more rarely, gastric adenocarcinomas. Secondly, *H. pylori* has colonization in human stomach for a long time. Genetic evidences have suggested that *H. pylori* is one of the oldest and most common occupants of the human gastric microbiome, arriving before the migration out of Eastern Africa over 60000 years ago. Thirdly, *H. pylori* can confer a benefit to human health. Since mutual benefits obliged both partners to adapt themselves in order to establish stable symbiosis, it is therefore possible that the bacterium confers a benefit to its host under some circumstances and is therefore maintained in the human population. It has been suggested that *H. pylori* can be beneficial for host health in several aspects, including regression in child asthma and other allergic disorders, conferring protection against tuberculosis (TB) through induction of antagonistic interferons for the causative agent, *Mycobacterium tuberculosis*, and playing a role in reducing the risk of esophageal adenocarcinoma (EAC), gastroesophageal reflux disease, stroke, lung cancer, asthma, allergies, and inflammatory bowel disease.

We need rethinking the complexity relationship between *H. pylori* and human, and the impact of this bacterium on human health. Elimination of *H. pylori* as permanent resident of human microbiome would not be the first option to deal with gastroduodenal diseases, and the long cohabitation in our stomach calls for more deep studies to elucidate microbiota and human health. In this review, we aim to elucidate the secret of *H. pylori* infection inducing gastric adenocarcinomas. The coevolved relationship between *H. pylori* and human may help us understanding why a majority of infected individuals are asymptomatic, while a small fraction of infected individuals develop gastric adenocarcinomas. Thus, we elucidate the detail about the long period of *H. pylori* gastric colonization for 60000 years, and the highly adaptable strategies used by *H. pylori* to make a lifelong colonization, which has been obtained in the longtime coevolved with human. On basis of these, we discuss the impact of *H. pylori* on human health, and explore future therapeutic strategies for disease management in light of the longstanding evolutionary history between *H. pylori* and its human host. We suggest that disrupted coevolution between a pathogen and its human host can induce diseases like gastric adenocarcinoma, and maintaining symbiosis is key for effective detection, management, and disease prevention.

**host-flora coevolution, *Helicobacter pylori*, human health, gastrointestinal microbiome**

doi: 10.1360/N972017-01134