

DOI:10.13350/j.cjpb.231022

• 综述 •

幽门螺杆菌黏附定植在感染发病中的作用机制研究*

黄凯黎, 黄干荣, 管爱星, 廖丽娟, 覃艳春, 覃洪晗, 黄衍强**, 黄亮

(广西高校耐药微生物感染防治研究重点实验室, 右江民族医学院耐药微生物感染防治研究中心, 广西百色 533000)

【摘要】 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)致病的前提是能够定植于宿主胃内,而黏附是定植的关键。Hp的黏附定植过程首先是通过鞭毛介导的运动向上皮细胞移动,随后通过菌毛、黏附素-受体相互作用后黏附于宿主细胞,接着释放毒素引起菌体周围组织损伤。其中起到中和作用的是脲酶的表达及活化产生活性脲酶,随后脲酶分解尿素,改变了局部酸碱环境,有利于黏附定植;在此基础上, Hp再借助鞭毛顺利穿过胃黏液层到达黏膜表面。为了避免表面上皮细胞和黏液层的脱落而被清除, Hp会分泌黏附素,如 HapA、BabA、SabA 和 AlpA 等,与宿主细胞上的受体相互作用,使细菌能够长期定植于胃黏膜表面,损伤宿主组织,导致一系列胃肠疾病,甚至胃癌或胃淋巴瘤的发生。

【关键词】 幽门螺杆菌;黏附定植;生物膜;鞭毛;菌毛;尿素酶;黏附因子;综述

【中图分类号】 R378

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2023)10-1223-03

[*Journal of Pathogen Biology*. 2023 Oct;18(10):1223-1225, 1230.]

Study on the mechanism of *Helicobacter pylori* adhesion colonization in the pathogenesis of infection

HUANG Kaili, HUANG Ganrong, GUAN Aixing, LIAO Lijuan, QIN Yanchun, QIN Honghan, HUANG Yanqiang, HUANG Liang (Key Laboratory of Research on the Prevention and Control of Drug-Resistant Microbial Infections in Guangxi Universities, Research Center for the Prevention and Control of Drug-Resistant Microbial Infections of Youjiang College for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China)

【Abstract】 It is the premise of pathogenesis that *Helicobacter pylori* (Hp) can colonize in the stomach of the host, and adhesion is the key to colonization. Hp first moves to epithelial cells through flagella mediated movement for adhesion and colonization, then adheres to host cells through the interaction between pili, adhesins and receptors, and then causes tissue damage through toxin release. The expression and activation of urease produce active urease, which plays the role of neutralization by decomposing urea, so as to change the local acid and alkali environment for better adhesion and colonization; On this basis, with the help of flagella, Hp passes through the gastric mucus layer and successfully reaches the mucosal surface. In order to avoid being removed with the shedding of surface epithelial cells and mucous layer, Hp secretes adhesins, such as HapA, BabA, SabA and AlpA, which interact with the receptors on the host cells, making bacteria colonize the surface of the gastric mucosa for a long time. It causes damage to the host tissue in this way, and eventually results in a series of gastrointestinal diseases, even gastric cancer or gastric lymphoma.

【Key words】 *Helicobacter pylori*; adhesion and colonization; biofilm; flagellum; pili; urease; adhesion factor; review

*** 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)是由 Warren 等人于胃黏膜首次分离获得的革兰阴性微需氧菌^[1], 主要依靠其动力定植于胃黏膜表面和黏膜层之间,黏附定植与基因多态性等因素有关,比如 CagA、VacA 和 BabA 等基因多态性可诱发不同的疾病。随着抗生素广泛使用, Hp 的耐药性越来越严重,治疗耐药性 Hp 感染,目前是非常困难的问题。因此,探究黏附定植的作用机制来控制 Hp 感染是非常必要,也是非常重要的新思路和新方法。

Hp 致病的前提是在宿主胃内定植,而黏附是定植的关键, Hp 成功定植宿主细胞需要 4 步,见图 1:(1)鞭毛介导向上皮细胞移动;(2)在胃的酸性环境中存活;(3)通过菌毛、黏附素-受体相互作用黏附于宿主细胞;(4)释放毒素引起组织损伤。在 Hp 黏附定植过程中涉及的因素比较多,下面从环境生物膜等 5 个方面分析,以便通过阻止黏附定植更好的控制 Hp 感染。

1 菌毛、鞭毛与 Hp 黏附定植的关系

Hp 的形态学已经有详细的描述,电镜下也可以看到细菌

的菌毛、鞭毛形态。菌毛为菌体表面密布短而直的丝状结构;鞭毛为末端钝圆、菌体螺旋形弯曲一种单端丛鞭毛,其一端可伸出 3~7 条带鞘的长度在 2.5 μ m 左右的鞭毛,直径约为 30 nm。但目前的研究结果显示 Hp 也有双端丛鞭毛的情况,且具有不对称性^[2]。从结构上看,鞭毛鞘是由双层磷脂及蛋白组成的位于鞭毛最外层细菌外膜的延伸,能保护鞭毛钩及鞭毛丝抵御胃酸的腐蚀。鞭毛丝是“螺旋桨”式运动,由基体带动,推动细菌前进,继而“旋转运动”^[3]。菌毛和鞭毛在 Hp 成功黏附定植中起到初始黏附作用,且鞭毛帮助细菌抗胃酸腐蚀的同时推动细菌运动从而成功黏附到胃黏膜上皮表层,并进入上皮细胞

* **【基金项目】** 国家自然科学基金(No. 32060018)。

** **【通讯作者】** 黄衍强, E-mail: hyq77615@163.com

【作者简介】 黄凯黎(1997-),女,江苏无锡人,硕士研究生,主要从事幽门螺杆菌防治研究。

E-mail: 20211001022@stu.ymun.edu.cn

的底层。

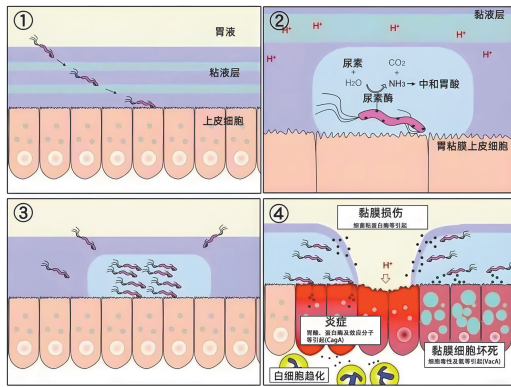


图 1 Hp 黏附定植致病过程
Fig. 1 Hp adhesion colonization process

胃腔内酸度很高,此环境下多种细菌均可被抑制。正常胃液中仅可见少量的细菌。但尽管是酸度极高的苛刻环境,在胃壁中酸的暴露也会激活一些蛋白质,这些蛋白质有助于 Hp 的危险逃避。已经表明,酸的暴露会激活鞭毛蛋白,鞭毛蛋白导致运动性的增强,有利于定植,除此之外,鞭毛还能诱导促炎细胞因子分泌及增强感染部位炎症反应^[4]。

鞭毛的鞘蛋白 FlaA、FlaB 等结构蛋白在蛋白抗原性、致病性和免疫性等方面得到了广泛的研究。鞘蛋白是包裹于鞭毛钩之外的蛋白,部分组分类似于菌体上的黏附素蛋白。在鞭毛鞘蛋白的动物实验中,Skene 等^[5]用富含 Hp 鞭毛鞘蛋白的疫苗免疫小鼠,其结果明显表现出定植力的下降,说明鞭毛鞘蛋白在其免疫原性及抗原性方面都有着不可低估独特的价值。有关鞭毛钩相关蛋白 FlgK 的研究认为,其不仅能参与鞭毛钩蛋白的结构组装,同时也能参与形成 Hp 的抗原性。Wu 等^[6]从引起十二指肠溃疡株的 Hp 中克隆 FlgK 基因,并经表达和纯化后形成重组体 rFlgK 用以进行 BALB/c 小鼠免疫试验,用 rFlgK 进行免疫性接种的动物模型组与未曾进行过野生株免疫性接种动物模型组对比 Hp 定植情况,发现 rFlgK 免疫组的 Hp 定植密度较低 ($P < 0.05$)。此外对比血清学反应,其他组的效价均较 rFlgK 免疫组低。证明 FlgK 也参与形成了鞭毛的抗原性并具有良好的免疫性效价。FlaA 和 FlaB 是聚合形成鞭毛丝的主要成分,其中 FlaA 的致病性和免疫性更为重要。

综上, Hp 依靠鞭毛穿透厚黏液层,借助黏附素和菌毛等成分黏附于胃黏膜的上皮细胞,并在鞭毛 FlaA、FlaB、FlgK 等结构蛋白的作用下,调控移行能力和抗原性,进入胃黏膜下层,从而使 Hp 持续的定植和感染。

2 尿素酶与 Hp 黏附定植的关系

Hp 在转移至胃腔后面对极端酸性环境,会产生约占细菌总蛋白量 10% 的尿酶,脲酶催化尿素水解产生氨(NH₃)和氨基甲酸酯,氨基甲酸酯自发分解产生另一种氨(NH₃)和碳酸(H₂CO₃),碳酸被分解为 CO₂ 和水(H₂O)。质子化形式的氨(NH₄⁺)可中和胃酸,为创造中性的微环境发挥重要作用^[7],二氧化碳通过周质碳酸酐酶在周质空间中转化为碳酸氢根(HCO₃⁻)和 H⁺,通过酸适应机制将胃黏膜中的微环境 pH 维持在 6.1 左右,这样, Hp 在胃中有了合适的生存环境,使它在极端酸性环境下成功定植^[8]。

Hp 定植及感染持续存在的重要条件是尿素酶的分泌,其催化水解尿素产生的氨(NH₃)可以中和胃酸且在 Hp 周围提供良好的近乎中性的微环境,帮助 Hp 在极端酸性环境下能够成功黏附定植胃黏膜上皮表层和胃黏液的底层。

3 黏附素与 Hp 黏附定植的关系

3.1 黏附素 A(HapA) 黏附素 A(Hp adhesin A, HapA) 是位于 Hp 鞭毛鞘或细菌表面的一种膜外蛋白,近年来,作为一种重要的防护性抗原广泛用于疫苗设计, HapA 属于神经氨酸乳糖结合凝集素前体(Neuraminyllactose-binding hemagglutinin precursor, NLBH)家族,为定植于消化道的螺旋杆菌属所特有,能结合胃肠道上皮细胞含唾液酸基团的大分子受体。

3.2 血型抗原结合黏附素(BabA) BabA 是一种外膜黏附蛋白,在细菌黏附中起着至关重要的作用,并且对细胞的致病性做出了重要贡献。BabA 是外膜蛋白(OMP)家族的重要蛋白,分子量约为 75~80 ku。已经发现了两个密切相关的旁系同源物, BabB 和 BabC^[9-10]。Hp 借助 BabA 作为细菌表面上的黏附素黏附在上皮细胞上, BabA 介导的黏附提供了生存适应和持续感染,这是定植及感染持续存在的必要因素。

3.3 唾液酸结合黏附素(SabA) 新近发现一种唾液酸结合黏附素(sialic acidbinding adhesion, Sab A), 又称 Hp 外膜蛋白 17 (outer membrane protein, OMP17), 在 Hp 致病中起着重要作用,它与胃黏膜萎缩、肠上皮化生和胃癌的发生密切相关。SabA 主要与持续性黏附作用以及感染后的炎症反应有关。

3.4 相关黏附素(AlpA、AlpB) 在对抗人体杀灭病菌上 AlpA、AlpB 有重要作用。AlpA 和 AlpB 的缺失可减弱对胃上皮组织层黏连蛋白的黏附能力,二者帮助 Hp 能够更好地定植及持续感染。

3.5 外膜蛋白(HopQ) HopQ 是另一种 HpOMP。来自无关菌株的 HopQ 的序列分析揭示了两种基因型,分别分类为 I 型和 II 型,表现出高水平的遗传多样性^[11]。Hp HopQ 有助于细菌黏附于上皮细胞,并在胃炎和胃癌发展过程中与胃上皮表达的癌胚抗原相关细胞黏附分子(CEACAM)家族的各个成员相互作用。

4 环境生物膜与 Hp 黏附定植的关系

细菌形成生物膜的能力是范利文霍克时代以来已知的现象,但生物膜理论在感染的发病机制直到 1978 年才广泛存在^[12]。Stark 等^[13]在 20 世纪末首次在培养基中通过连续培养,获得不溶于水的生物膜,这表明和大多数细菌一样, Hp 也具有形成生物膜的能力,该过程是受基因序列调控的,最初 Hp 之间较弱的相互作用在黏附表面形成可逆性黏附,接着鞭毛和菌毛引导不可逆性黏附,然后菌体细胞分裂增殖并分泌胞外聚合物(EPS), Hp 缓慢生长形成未成熟的生物膜。随着 EPS 的大量堆积, Hp 数量的增加,生物膜逐渐发展成熟,随之密度感应调节系统被激活,调节 Hp 不再分泌 EPS,最后 EPS 解聚重塑, Hp 从生物膜中游离出来,回到浮游细菌状态,等待下次进入新的生物膜形成阶段^[14]。

Hp 菌株生物膜形成能力越强,表面黏附性越强,生物膜一旦形成,可为 Hp 提供保护,帮助其在环境中长时间存活,免受消毒和杀菌的清除;另外生物膜也可以通过单个细菌细胞的分散或大细胞聚集体的分离、脱落,使 Hp 可以在合适的条件下

游离到其他表面重新进行定植,扩大感染范围^[15]。在体内低浓度的活性氧 ROS 可以激活细菌的应激反应机制而促进生物膜的形成,同时生物膜致密的胞外基质形成物理屏障可阻止 ROS 的进一步扩散,保护细菌免受 ROS 介导的毒性作用而不被清除。经抗菌因子钙卫蛋白处理后的 Hp,细胞表面疏水性降低,从而显示出更强的适应性并促进生物膜形成^[16]。此外,生物膜以不同于浮游模式的方式增加抗生素耐药性,对比两种生长模式下阿莫西林、克拉霉素、四环素和甲硝唑对 Hp 的最低抑菌浓度,大多数 Hp 菌株在生物膜模式下具有更高的最低抑菌浓度,且较高的生物膜密度可能会增加生物膜的抗性^[17-18]。然而,关于生物膜形成耐药的具体机制目前还未明确,可能是生物膜外层的胞外聚合物即多糖和蛋白质形成一种扩散屏障,阻碍抗生素的渗透,抑制抗生素与膜内细菌的结合,从而保护 Hp 的黏附定植和存活的能力。

5 毒力因子与 Hp 黏附定植的关系

5.1 空泡细胞毒素基因 (VacA) VacA 是一种重要的 Hp 成孔细胞毒素,通过与胃上皮细胞相互作用在致病性中起着至关重要的作用^[19]。带有 VacA 的菌株在胃上皮细胞内存活率最高, VacA 在瞬时受体潜在膜通道黏膜蛋白酶 1 (TRPML1) 活性中发挥重要作用,该蛋白酶活性抑制溶酶体和自噬杀死细菌细胞,从而促进细菌细胞的建立^[20]。VacA 被 TRPML1 激活以阻止胃上皮细胞中的溶酶体以及吞噬细胞等白细胞对细菌的杀灭,从而能使 Hp 更好地黏附定植在胃上皮细胞。

5.2 外膜囊泡 在胃活检标本中,已在细胞内和细胞外检测到外膜囊泡 (OMV)^[21], OMV 是包括 Hp 在内的几种革兰氏阴性细菌在对数生长期自然分泌的代谢物^[22],特征是直径为 20~300 nm 的气泡。由于 OMV 是从细菌的外膜释放出来的,因此它包含多种外膜特异性磷脂,如磷脂酰甘油 (PG),磷脂酰乙醇胺 (PE),溶血 PE (LPE),磷脂酰胆碱 (PC),溶血 PC (LPC),心磷脂,脂多糖和细菌毒力因子等^[23]。这些 OMV 释放后,会通过内吞作用或网格蛋白非依赖性机制 (脂筏介导的机制) 被胃上皮细胞吸附^[23],从而黏度定植更牢固。

在 Hp 感染胃黏膜的过程中,会诱导大量中性粒细胞进入胃黏膜并产生 ROS,而高浓度的 ROS 会对 Hp 造成氧化损伤,为了减少或破坏中性粒细胞内流氧化暴发释放的胞外 ROS, Hp 释放富含过氧化氢酶的外膜囊泡。过氧化氢酶有助于外膜囊泡形成新的抗氧化作用,从而增强 Hp 对宿主固有免疫攻击的防御能力。这将允许 Hp 逃往活性氧较低的感染部位,从而有利于细菌的存活和定植。

6 小结和展望

鞭毛作为运动器官及菌毛作为黏附因子,在黏附移行运动中起到初始黏附的作用;尿酶帮助 Hp 应对极端酸环境而存活,是黏度定植的首要因素;血型抗原结合黏附素 (BabA) 和外膜蛋白 (HopQ) 等黏附素与宿主上皮细胞受体相互作用,在持续感染的病理损伤中起关键作用;生物膜是 Hp 黏附在生物或非生物表面所形成的微生态系统,对保护细菌不受抗生素等损伤有重要作用;细胞相关毒素 A (CagA)、细胞空泡毒素 A (VacA)、外膜囊泡等通过与胃上皮细胞及淋巴细胞相互作用,对损伤免疫防御保护 Hp 有重要作用。

综上所述, Hp 黏附定植是感染致病的前提,本文比较分析了 Hp 黏附定植的主要因素,从黏附定植层面阐述了 Hp 感染

的发病机制,以期为预防和根除 Hp 感染提供理论支持。

【参考文献】

- [1] Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration [J]. Lancet, 1984, 1(8390):1311-1315.
- [2] Yamamoto T, Takano T, Higuchi W, et al. Unique features of the motility and structures in the flagellate polar region of *Campylobacter jejuni* and other species: an electron microscopic study [J]. Microbiol Immunol, 2013, 57(2):83-90.
- [3] 罗微, 王倩, 陈铁龙. 幽门螺杆菌鞭毛研究概述 [J]. 中国病原生物学杂志, 2015, 10(10):852-857.
- [4] Merrell DS, Goodrich ML, Otto G, et al. pH-regulated gene expression of the gastric pathogen *Helicobacter pylori* [J]. Infect Immun, 2003, 71(6):3529-3539.
- [5] Skene C, Young A, Every A, et al. *Helicobacter pylori* flagella: antigenic profile and protective immunity [J]. FEMS Immunol Med Microbiol, 2007, 50(2):249-256.
- [6] Wu JJ, Sheu BS, Huang AH, et al. Characterization of flgK gene and FlgK protein required for *H. pylori* colonization-from cloning to clinical relevance [J]. World J Gastroenterol, 2006, 12(25):3989-3993.
- [7] Schoep TD, Fulurija A, Good F, et al. Surface properties of *Helicobacter pylori* urease complex are essential for persistence [J]. PLoS One, 2010, 5(11):e15042.
- [8] Bode G, Malfertheiner P, Lehnhardt G, et al. Ultrastructural localization of urease of *Helicobacter pylori* [J]. Med Microbiol Immunol, 1993, 182(5):233-242.
- [9] Athmann C, Zeng N, Kang T, et al. Local pH elevation mediated by the intrabacterial urease of *Helicobacter pylori* cocultured with gastric cells [J]. J Clin Invest, 2000, 106(3):339-347.
- [10] Marcus EA, Moshfegh AP, Sachs G, et al. The periplasmic alpha-carbonic anhydrase activity of *Helicobacter pylori* is essential for acid acclimation [J]. J Bacteriol, 2005, 187(2):729-738.
- [11] Weeks DL, Eskandari S, Scott DR, et al. A H⁺-gated urea channel: the link between *Helicobacter pylori* urease and gastric colonization [J]. Science, 2000, 287(5452):482-485.
- [12] Ilver D, Arnqvist A, Ogren J, et al. *Helicobacter pylori* adhesin binding fucosylated histo-blood group antigens revealed by retagging [J]. Science, 1998, 279(5349):373-377.
- [13] Stark RM, Gerwig GJ, Pitman RS, et al. Biofilm formation by *Helicobacter pylori* [J]. Lett Appl Microbiol, 1999, 28(2):121-126.
- [14] 宿晶, 刘晨光. 幽门螺杆菌生物膜形成因素及治疗策略研究 [J]. 生物化工, 2020, 6(1):107-109.
- [15] 沈成, 李昌平. 幽门螺杆菌生物膜的研究进展 [J]. 现代临床医学, 2021, 47(5):394-397.
- [16] Gaddy JA, Radin JN, Cullen TW, et al. *Helicobacter pylori* resists the antimicrobial activity of calprotectin via lipid A modification and associated biofilm formation [J]. mBio, 2015, 6(6):e01349-15.
- [17] Fauzia KA, Miftahussurur M, Syam AF, et al. Biofilm Formation and Antibiotic Resistance Phenotype of *Helicobacter pylori* Clinical Isolates [J]. Toxins (Basel), 2020, 12(8):473.

(下转 1230 页)

- Chlamydia trachomatis* null mutants[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108(17):7189-7193.
- [32] Yang C, Kari L, Sturdevant GL, et al. *Chlamydia trachomatis* ChxR is a transcriptional regulator of virulence factors that function in *in vivo* host-pathogen interactions[J]. Pathog Dis, 2017, 75(3):ftx035.
- [33] Kari L, Southern TR, Downey CJ, et al. *Chlamydia trachomatis* polymorphic membrane protein D is a virulence factor involved in early host-cell interactions[J]. Infect Immun, 2014, 82(7):2756-2762.
- [34] Yang C, Kari L, Lei L, et al. *Chlamydia trachomatis* plasmid gene protein 3 is essential for the establishment of persistent infection and associated immunopathology[J]. MBio, 2020, 11(4):e01902-20.
- [35] Nguyen BD, Valdivia RH. Virulence determinants in the obligate intracellular pathogen *Chlamydia trachomatis* revealed by forward genetic approaches[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012, 109(4):1263-1268.
- [36] Kokes M, Dunn JD, Granek JA, et al. Integrating chemical mutagenesis and whole-genome sequencing as a platform for forward and reverse genetic analysis of *Chlamydia* [J]. Cell Host Microbe, 2015, 17(5):716-725.
- [37] Sixt BS, Bastidas RJ, Finethy R, et al. The *Chlamydia trachomatis* inclusion membrane protein cpos counteracts sting-mediated cellular surveillance and suicide programs [J]. Cell Host Microbe, 2017, 21(1):113-121.
- [38] Giebel AM, Hu S, Rajaram K, et al. Genetic screen in *Chlamydia muridarum* reveals role for an interferon-induced host cell death program in antimicrobial inclusion rupture [J]. MBio, 2019, 10(2):e00385-19.
- [39] Panzetta ME, Lujan AL, Bastidas RJ, et al. Ptr/CTL0175 is required for the efficient recovery of *Chlamydia trachomatis* from stress induced by gamma-interferon [J]. Front Microbiol, 2019, 10:756.
- [40] Brothwell JA, Muramatsu MK, Toh E, et al. Interrogating genes that mediate *Chlamydia trachomatis* survival in cell culture using conditional mutants and recombination [J]. J Bacteriol, 2016, 198(15):2131-2139.
- [41] Johnson CM, Fisher DJ. Site-specific, insertional inactivation of *incA* in *Chlamydia trachomatis* using a group II intron [J]. PLoS One, 2013, 8(12):e83989.
- [42] Lowden NM, Yeruva L, Johnson CM, et al. Use of aminoglycoside 3' adenylyltransferase as a selection marker for *Chlamydia trachomatis* intron-mutagenesis and *in vivo* intron stability [J]. BMC Res Notes, 2015, 8:570.
- [43] nyearth PJ, Chirieleison SM, Dao MN, et al. Generalized bacterial genome editing using mobile group II introns and Cre-lox [J]. Mol Syst Biol, 2013, 9:685.
- [44] Mueller KE, Wolf K, Fields KA. Gene deletion by fluorescence-reported allelic exchange mutagenesis in *Chlamydia trachomatis* [J]. MBio, 2016, 7(1):e01817-15.
- [45] Keb G, Hayman R, Fields KA. Floxed-Cassette allelic exchange mutagenesis enables markerless gene deletion in *Chlamydia trachomatis* and can reverse cassette-induced polar effects [J]. J Bacteriol, 2018, 200(24):e00479-18.
- [46] Keb G, Fields KA. Markerless gene deletion by floxed cassette allelic exchange mutagenesis in *Chlamydia trachomatis* [J]. J Vis Exp, 2020, (155):10.3791/60848.
- [47] Keb G, Ferrell J, Scanlon KR, et al. *Chlamydia trachomatis* TmeA directly activates n-wasp to promote actin polymerization and functions synergistically with TarP during invasion [J]. MBio, 2021, 12(1):e02861-20.
- [48] Qi LS, Larson MH, Gilbert LA, et al. Repurposing CRISPR as an RNA-guided platform for sequence-specific control of gene expression [J]. Cell, 2013, 152(5):1173-1183.
- [49] Rock JM, Hopkins FF, Chavez A, et al. Programmable transcriptional repression in mycobacteria using an orthogonal CRISPR interference platform [J]. Nat Microbiol, 2017, 2:16274.
- [50] Ouellette SP. Feasibility of a conditional knockout system for *Chlamydia* based on CRISPR interference [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2018, 8:59.
- [51] Wood NA, Blocker AM, Seleem MA, et al. The ClpX and ClpP2 Orthologs of *Chlamydia trachomatis* perform discrete and essential functions in organism growth and development [J]. MBio, 2020, 11(5):e02016-20.

【收稿日期】 2023-05-18 【修回日期】 2023-08-02

(上接 1225 页)

- [18] Mah TF. Biofilm-specific antibiotic resistance [J]. Future Microbiol, 2012, 7(9):1061-1072.
- [19] Tsugawa H, Suzuki H, Saya H, et al. Reactive oxygen species-induced autophagic degradation of *Helicobacter pylori* CagA is specifically suppressed in cancer stem-like cells [J]. Cell Host Microbe, 2012, 12(6):764-777.
- [20] Luo JJ, Li CY, Liu S, et al. Overexpression of *Helicobacter pylori* VacA N-terminal fragment induces proinflammatory cytokine expression and apoptosis in human monocytic cell line through activation of NF- κ B [J]. Can J Microbiol, 2013, 59(8):523-533.
- [21] Parker H, Keenan JI. Composition and function of *Helicobacter pylori* outer membrane vesicles [J]. Microbes Infect, 2012, 14(1):9-16.
- [22] van der Pol E, B ing AN, Harrison P, et al. Classification, functions, and clinical relevance of extracellular vesicles [J]. Pharmacol Rev, 2012, 64(3):676-705.
- [23] Olofsson A, Vallstr m A, Petzold K, et al. Biochemical and functional characterization of *Helicobacter pylori* vesicles [J]. Mol Microbiol, 2010, 77(6):1539-1555.

【收稿日期】 2023-04-28 【修回日期】 2023-07-16