

幽门螺杆菌感染研究的某些进展、管见与思考

廖远泉

安徽省泾县医院检验科 安徽泾县

【摘要】幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 感染已经在世界很多国家和地区广泛传播流行。其特定的螺旋形体型, 细胞毒素相关 A 基因 (Cag A)、空泡细胞毒素 A 基因 (Vac A) 等毒力因子是影响 *H. pylori* 定植与感染的相关致病因子。*H. pylori* 感染在胃癌的发生发展中可能具有重要作用, 但是, 迄今尚未确认 *H. pylori* 感染是导致胃癌的主要因素。作者综述了相关致病因子及其致病机制的研究进展。值得关注的是亦有临床及实验研究者对于 *H. pylori* 感染因子及其感染机制、诊断与治疗等持有不同的认知或歧见。检验医学是一座将基础医学和临床医学连接起来的桥梁。贯彻落实我国重大传染病预防与控制措施, 检验医师应该与临床和预防医学工作者密切协作、共同关注当前 *H. pylori* 感染研究的这一重要课题。

【关键词】幽门螺杆菌; 感染; 流行病学; 致病因子; 细胞毒素; 思考

Some progress, insights and thinking of *Helicobacter pylori* infection research

Yuanquan Liao

Department of Clinical laboratory1, anhui jingxian people's Hospitalanhui jingxian, China

【Abstract】 *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection has spread widely in many countries and regions in the world. Its specific spirochete type, cytotoxin-associated A gene (Cag A), vacuolar cytotoxin A gene (Vac A) and other virulence factors are the relevant pathogenic factors that affect *H. pylori* colonization and infection. *H. pylori* infection may play an important role in the occurrence and development of gastric cancer, but so far it has not been confirmed that *H. pylori* infection is the main factor leading to gastric cancer. The authors reviewed the research progress of related pathogenic factors and their pathogenic mechanisms. It is worth noting that some clinical and experimental researchers hold different cognitions or disagreements about *H. pylori* infectious agents and their infection mechanisms, diagnosis and treatment. Laboratory medicine is a bridge connecting basic medicine and clinical medicine. To implement the prevention and control measures of major infectious diseases in my country, laboratory physicians should work closely with clinical and preventive medicine workers to pay attention to the important topic of current *H. pylori* infection research.

【Keywords】 *Helicobacter pylori*; infection; epidemiology; causative agent; cytotoxin; think

幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, *H.pylori*) 是由澳大利亚学者 Barry J. Marshall & J. Robin Warren 于 1983 年率先从慢性活动性胃炎患者的胃粘膜活检组织 (胃上皮的管腔表面组织), 分离培养成功所发现的革兰阴性、微需氧、螺旋样杆菌^[1-3]。两位学者发现 *H.pylori* 并揭示了 *H.pylori* 感染致人类胃炎及消化性溃疡的作用, 鉴于“幽门螺杆菌的发现加深了人类对慢性感染、炎症和癌症之间关系的认识”^[4], 他

们因此获得 2005 年医学与生理学诺贝尔奖。

在人体胃中生存可能已有十多万年的 *H.pylori*, 被学者发现迄今已近四十年了, 人类对胃的慢性感染、炎症和癌症之间关系的认识逐渐深入。*H.pylori* 感染主要通过口-口传播途径在人-人之间传播 (亦或其它传播途径:粪-口传播、胃-口传播、医源性传播等), 而且, 可以长期定植在人的胃粘膜组织^[5]。*H.pylori* 定植与感染是导致被感染者致病的必要条

件,受到多种具有高生物学活性的蛋白/酶的影响。*H.pylori* 定植及其感染的相关影响因子主要有尿素酶、胞嘧啶脱氨酶、超氧化物歧化酶、粘附素活性,以及其特定的螺旋体形态、鞭毛及其动力等。此外,流行病学调查数据和前瞻性临床试验研究表明,*H.pylori* 持续定植与感染引起的慢性胃炎作为胃癌的起源具有非常重要的作用。病原学相关细胞毒素 A 基因 (*cytotoxin2associate dgene A, CagA*) 和空泡细胞毒素 A 基因 (*vacuolating cytotoxin A, VacA*) 在多种细胞毒性因子中,是已知的 *H.pylori* 感染机制研究中十分重要、也是研究较多的毒力因子。

但是,人们对 *H.pylori* 感染与胃癌等消化道疾病发生的相关机制还不明瞭。目前也尚无确切的实验研究证据能够证实 *H.pylori* 感染是导致胃癌的主要致病因素。综述了 *H.pylori* 感染的流行病学概况、*H.pylori* 定植与感染及其致病因子的研究进展,阐述了对某些存在分歧议题的思考与探讨,希望能为 *H.pylori* 感染机制及其实验室诊断、防治的深入研究有所裨益。

1 幽门螺杆菌感染流行病学概况

H.pylori 感染在世界各地自然人群中感染率较高,全球约有 44 亿人口受到 *H.pylori* 感染、平均感染率为 62.8%。主要集中在非洲和巴西,以及印度、巴基斯坦、孟加拉共和国等亚洲的发展中国家。我国 *H.pylori* 感染人口约达 7.68 亿^[6]。而欧洲的发达国家,以及日本、韩国等的 *H.pylori* 感染率相对较低^[7,8]。但不同的地区其感染率差异较大,如亚洲 *H.pylori* 感染率为 54%~76%,显著高于北欧、北美^[9]。

我国是 *H.pylori* 感染高发区域。据中国 *H.pylori* 科研协作组对全国 19 省、市区的自然人群所进行的 *H.pylori* 感染率调查资料(2002-2004)显示总体感染率为 56.22%^[10],2017 年的研究资料显示 *H.pylori* 感染率已高达 70%~80%^[11],提示我国 *H.pylori* 感染率显著高于发达国家平均水平。自然人群普遍易感,感染者各年龄段的 *H.pylori* 感染率随年龄增长而增加,其中 41~60 岁年龄段为感染高峰段,61 岁以后则逐渐降低,各年龄段人群 *H.pylori* 感染率存在显著差异,但男/女性别差异并不明显。不同种族,不同信仰以及受教育程度的不同,*H.pylori* 感染同样存在较大差异,这可能与不同地区民族风俗、生活习惯、道德标准以及易感人群等原因相关^[7]。不同地

区其感染率差异较大;不同年龄层次人群的感染率也存在较大的差异。一般认为经济欠发达地区人群 *H.pylori* 感染率较高。

尤应关注的是 *H.pylori* 感染一般多发生在儿童时期。研究提示 3~7 岁、8~12 岁和 13~16 岁儿童组 *H.pylori* 感染率分别为 39.5%、41.0%和 54.5%。大部分患者的初次感染多发生在 10 岁以前,而且一旦感染,就会演变为持续的慢性感染,如果不给与及时治疗患者难以自然根除。甚至终生携带病原菌,导致成年后出现慢性胃炎、消化道溃疡及胃癌等疾病的概率升高^[12,13]。且越来越多的研究表明,*H.pylori* 的危害不仅局限于胃内,已经超越了消化系统,如儿童生长发育迟缓、营养性缺铁性贫血等、以及成年后的神经系统疾病如老年痴呆、帕金森综合征、偏头痛等多种疾患。

在日本,60%以上老年人是 *H.pylori* 携带者,但年轻人的感染率则有逐渐降低趋势。Hiroi 等^[14,15](2017)的一项回顾性研究显示,小于 30 岁的年轻人群 *H.pylori* 感染率已下降至 10%。预期到 2050 年,日本的自然人口总体 *H.pylori* 感染率可能会继续降低至 5%,防治成效十分显著,他们的防治措施和经验值得借鉴。

因为 *H.pylori* 感染者多伴发慢性活动性胃炎,胃恶性肿瘤的发生与其感染可能密切相关,《*H.pylori* 胃炎(日本)京都全球共识》(2015)已将 *H.pylori* 胃炎定义为感染性疾病。这一定义也已逐渐得到胃肠消化专业学者和我国新的 *H.pylori* 感染共识的认同^[16-19]。研究表明在人类婴幼儿时期 *H.pylori* 即可感染婴幼儿的胃粘膜,且在感染后可以长期定植于胃粘膜,往往伴发嗜中性粒细胞浸润的活动性胃炎。已知它可以引起慢性萎缩性胃炎、胃粘膜老化,以及 *H.pylori* 感染引起胃的消化性溃疡或者发展成为胃恶性肿瘤——胃癌或胃粘膜相关淋巴瘤组织淋巴瘤(mucosa associated lymphoid tissue lymphoma, MALT)^[15,20,21,22]。

此外,人们也发现在消化性溃疡患者中 *H.pylori* 检出率约为 70%,十二指肠溃疡患者中检出率高达 90%以上。根除治疗 *H.pylori* 能够使溃疡愈合更快,并使得溃疡复发率显著下降^[23,24]。近年的临床研究也表明根除 *H.pylori* 能够降低食管腺癌的发生率^[25]。*H.pylori* 感染可能造成患者胃酸调节或分泌异常、*H.pylori* 毒素及宿主免疫应答介导机制,是消化性溃

疡发生的重要影响因素之一^[21,22]。研究亦显示, *H.pylori* 不仅与一些 B-型慢性胃炎、消化性溃疡、黏膜淋巴组织淋巴瘤和胃腺癌等胃肠道疾病的发病有关, 还可能与心血管、皮肤、神经、免疫、血液、肝胆、呼吸、内分泌及代谢紊乱有关的胃肠道以外的临床表现密切相关^[26,27]。

2 幽门螺杆菌感染相关的致病因子

世界卫生组织 (WHO) 所属的国际癌症研究所 (International Agency for Research on Cancer, IARC) 根据流行病学调查资料, 确认 *H.pylori* 为胃癌病因中致癌的 I 类致癌原^[20]。感染者罹患胃癌风险的增长, 往往与胃粘膜萎缩或肠上皮化生的持久存在密切相关。且采用 *H.pylori* 感染的沙鼠 (Gerbils) 建立了胃癌传染性实验模型, 提示了胃癌与 *H.pylori* 感染的相关性^[20]。很多研究者已将 *H.pylori* 感染明确地作为慢性胃炎活动和慢性萎缩性胃炎、肠化的主要病因。廖远泉等^[28]对 *H.pylori* 感染的相关因素: 细胞毒素相关基因致病岛 (CagPAI) 和空泡细胞毒素 A 基因 (VacA), 尿素酶 (Urease)、粘附素 (adhesion)、螺旋形菌体结构、鞭毛结构及动力等及其与 *H.pylori* 的定植和感染机制做了较深入的探析。

2.1 细胞毒素

细胞毒素相关基因致病岛 (cytotoxin-associated gene pathogenicity island, cagPAI) 是由 27-31 个基因所组成的大小约 40kbDNA 片段。通过 cagPAI 的分泌系统进入胃粘膜上皮细胞, 磷酸化后与蛋白酪氨酸磷酸酶 (SHP-2) 结合形成复合物, SHP-2 在有丝分裂信号传导中具有重要作用。CagPAI 可诱发并释放促炎因子 (proinflammatory factor), 增强了促上皮细胞增殖信号的兴奋强度, 导致细胞增殖信号转导系统异常和胃粘膜破坏。多种细胞毒性因子的分泌、注入胃上皮细胞, 致上皮细胞空泡化和病原体的黏附^[28-30]。

流行病学调查数据和前瞻性临床试验研究证实, *H.pylori* 持续感染引起的慢性胃炎作为胃癌的起源可能具有重要作用。研究表明^[28,31-35], *H.pylori* 感染所致胃上皮细胞中产生的不可逆地遗传学变化的直接作用和受到已经感染的 *H.pylori* 及其毒力因子对胃上皮细胞致炎症反应的双重作用密切相关。由 *CagA* 基因表达的蛋白 CagA 具有高免疫原性, 其分子量约 120-140kDa, 由位于 Cag-PAI 末端的 *CagA*

基因编码。*CagA* 的 EPIYA 基因序列具有多态性, 不同的菌株 *CagA* 表现出相应的多态性, 可以产生 a、b、c、d 四种不同的 *CagA* 蛋白。*CagA* 蛋白等的分泌、注入胃上皮细胞, 导致细胞增殖信号转导系统发生异常, 或致胃粘膜组织结构受到破坏^[28,32-34]。*CagA* 氨基酸的多态性是影响 *CagA* 功能活性及其作用持续时间的主要因素, 而且具有明显的地域分布特征, 与 *CagA* 的致病性密切相关^[28,32-34]。

VacA 在多种细胞毒性因子中, 是已知 *H.pylori* 的另一个重要的毒力因子。*H.pylori* 分泌的 *VacA* 是一种分子量为 88kDa 的蛋白质, 具有重要的 p33 和 p55 两个亚基。蛋白质 N-末端的 p33 亚基形成氯离子转运的内通道, 蛋白质 N-末端的 p55 亚基对于毒素与宿主细胞的结合是必需的亚基。*VacA* 广泛存在 *H.pylori* 菌株中。*VacA* 致空泡样变缘于它可以改变胃粘膜上皮细胞的细胞膜组织架构, 形成跨膜离子通道, 使得氯离子内流, 引起细胞渗透、肿胀, 导致空泡样变^[28]。*VacA* 亦可引起细胞凋亡、膜电位去极化、线粒体通透性改变, 干扰抗原呈递细胞功能并抑制 T-细胞的分化、增殖^[28,35]。值得注意的是这两种毒力因子在生物活性和功能上可能有某些重合, 抑或有可能影响到胃粘膜上皮细胞形态、调节免疫细胞或者激活致癌途径^[28,35]。

进一步研究 *H.pylori* 致病因子基因多态性与宿主遗传多态性及其相互作用, 将有利于我们更加深入了解 *H.pylori* 的致病机制。同时, 明确 *CagA* 和 *VacA* 等毒力因子在胃癌发生、发展过程中的作用, 也有利于全面理解 *H.pylori* 感染对机体造成的危害以及根治 *H.pylori* 感染重要的临床意义。

2.2 幽门螺杆菌定植

“定植”应该是病原微生物感染宿主的基础。*H.pylori* 在感染者胃内的定植也是其致病的必要条件, 受到多种具有高生物学活性的蛋白/酶等因子的影响、或控制^[28]。*H.pylori* 的致病因子根据其性质可分为定植因子和毒力因子;按致病机制及其特点可分为与 *H.pylori* 定植相关的致病因子、与胃黏膜损伤相关的致病因子、与炎症和免疫相关的致病因子及其它致病因子等。

(1) 尿素酶 (Urease)、胞嘧啶脱氨酶 (AID)、超氧化物歧化酶 (SODB) 与幽门螺杆菌的定植

① 尿素酶 (Urease), 是一种具有高生物学活性的蛋白, 其特点为具有高亲和力、高分子量。是由

尿素酶 A 亚基 (urease A subunit, UREA) 及尿素酶 B 亚基 (urease B subunit, UREB) 两个结构基因构成。*H. pylori* 富含尿素酶, 通过尿素酶水解尿素产生 NH_3 和 CO_2 , 致使在 *H. pylori* 菌体的周围形成“氨云”样的保护层, 为 *H. pylori* 的生存、增殖提供了宜于生长的内环境, 从而中和或抵抗了高浓度胃酸对 *H. pylori* 菌体自身的损害和影响^[28,36,37]。

尿素酶对 *H. pylori* 有一定的保护作用, 也对宿主具有损伤、抑或直接毒性作用, 主要与其产生的 NH_3 有关。 NH_3 可以降低黏液中黏蛋白的含量, 破坏黏液的离子完整性, 造成 H^+ 的弥散; NH_3 消耗了参与细胞呼吸氧化的 α -酮戊二酸, 干扰细胞的能量代谢; NH_3 与 H_2O 动态平衡时产生的羟基存在细胞毒作用, 高浓度的 NH_3 可导致细胞空泡变性。同时, NH_3 又为病原体自身蛋白的合成提供了 N 源。此外, 尿素酶通过多种作用机制, 如激活 WBC, 诱导白介素-6 (interleukin-6, IL-6) 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α) 的分泌; 作为 WBC 的趋化因子吸引炎症细胞, 从而引起胃黏膜局部炎症, 或造成胃上皮细胞的损伤。

此外, 因为 *H. pylori* 长期处于 NH_3 的环境中, 致使细菌生存的微环境 pH 值升高、酸度降低, 使得 *H. pylori* 可以顺利穿透胃粘液层乃至抵达胃粘膜表面, 从而持久定植于胃粘膜, 导致胃粘膜上皮细胞出现增生、凋亡、甚至脱落、萎缩。因此, *H. pylori* 感染使得胃粘膜上皮细胞膜的组织架构发生改变, 跨膜离子通道形成, 胃粘膜组织细胞产生肿胀、包膜融合, 加剧了靶细胞空泡样变性^[28,36,37]。

②胞嘧啶脱氨酶 (activation-induced cytidine deaminase, AID) 因应于机体感染和相关的胃上皮细胞慢性炎症反应, 及通过表达对 DNA 具有诱变活性的活化诱导而导致基因序列本身的异常-遗传变化 (Genetic changes); 也已经发现 DNA 甲基化即表观遗传异常 (Epigenetic abnormalities) 变化已聚集的 *H. pylori*。可能基于这些异常变化的总体或多重作用, 在临床实验检查的终端图像中显示了已经感染了 *H. pylori* 的胃粘膜组织细胞的浸润/增生^[28,36]。

③超氧化物歧化酶 (iron-cofactored superoxide dismutase, SODB), 是由 *H. pylori* 基因组编码产生的铁辅因子, 是影响 *H. pylori* 定植的毒力因子之一, 在 *H. pylori* 定植宿主胃粘膜上皮细胞过程中具有重要作用^[28,38]。为了保护病原菌-*H. pylori*, 超氧化物歧

化酶 (SODB) 和过氧化氢酶 (H_2O_2 酶) 等可能发挥了清除中性粒细胞的杀伤作用^[28,38]。

(2) 粘附素与幽门螺杆菌的定植

H. pylori 定植于胃黏膜将会受到宿主免疫系统的清除, 但 *H. pylori* 在与宿主的长期共同进化过程中, 通过许多特异性粘附素受体直接与粘蛋白、宿主细胞、细胞外基质密切结合, 获得了持续感染宿主的能力, 是其所能够在同一宿主体内存活几十年, 而未被清除的重要原因。

粘附素 (adhesion) 是 *H. pylori* 表达的外膜蛋白, 具有很强的粘附于上皮细胞的功能, 具有专一的组织特异性、宿主特异性及显著的特定部位。这种粘附作用可以使得被吸附的细胞表面变形、微绒毛消失、细胞骨架改变, 导致 *H. pylori* 的持续、慢性感染。*H. pylori* 定植于胃上皮细胞与这些外膜蛋白的特异性粘附作用密不可分, 其粘附机制是基于识别粘液层的信号受体和上皮细胞膜表面受体, 与基底膜的蛋白相互结合, 促使病原体与宿主胃粘膜上皮细胞紧密的粘附和定植^[28,39]。*H. pylori* 表达的外膜蛋白家族 (outer membrane proteins, OMPs) 其外膜蛋白主要有: *HpaA*、*BabA*、*SabA*、*AlpA*、*AlpB* 等^[28,40]。

HpaA 是研究较多的、具有限制性片段长度多态性特点的外膜蛋白, 可以与 N-乙酰神经氨酸-(α -2.3)-乳糖结合成血凝素 (NLBH)。*H. pylori* 几乎都含有可以编码 NLBH 的 *BabA* 基因-血型抗原结合黏附素 (blood group antigen-binding adhesion, BabA)。

BabA 是 *H. pylori* 重要的外膜蛋白之一, 与人的 RBC-Lewis 血型系统中的 Lewisb 型 RBC 可以出现可见的凝集反应。*HpaA* 两个等位基因分别是 *babA1*, *babA2*。*H. pylori* 菌株不同、其所表达的 *BabA* 则具有氨基酸的多态性, 其粘附特异性的表达则受到感染者不同的群体或感染者个体的受体特异性所支配。唾液酸结合黏附素 (sialic acid binding adhesin, SabA) 是 *H. pylori* 外膜蛋白 Hop 家族成员, 其受体为 sLex, 由 JHP662 编码, 对发生了炎症改变的胃黏膜具有增强 *H. pylori* 的粘附功能^[28,40]。

研究提示 *H. pylori* 的外膜蛋白在对胃黏膜的粘附、定植及其致病过程中具有重要作用。然而, *H. pylori* 外膜蛋白具有专一的粘附作用的特异性、且多达 20 余种, 具有决定性作用的粘附素究竟是哪一种、或者哪几种? *H. pylori* 菌株不同、与其外膜蛋白相应的受体表达的变异性也可能存在某些差异, 病

原体的粘附过程及其机制等均不明了。相关的动物实验、临床研究当前仍有困难。有的研究结论亦未获得共识^[28,40]。

(3) 螺旋形菌体结构、鞭毛结构及其动力与幽门螺杆菌的定植

① 幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, *H.pylori*)

H.pylori 是微需氧、呈螺旋形(光镜下观察或呈弧状、S 状, 亦有少数呈球形)革兰阴性螺杆菌。菌体约为 $0.2-0.5 \times 0.5-5.0 \mu\text{m}$; 无荚膜、也无芽孢。电镜下观察可见 *H.pylori* 菌体有一端丛生的 2~6 根带鞘鞭毛。研究也发现有的 *H.pylori* 菌体两端具有丛鞭毛、并不对称^[1,2]。

② 殖民卷曲机制 (Colonial crimp mechanism) 及基因突变

胃细胞结构中的粘液层, 是由一种比较规则的多糖网络构成。*H.pylori* 具有的特异螺旋形菌体, 使之能够得以顺利穿透胃的粘液层多糖网络结构。有趣的是, 这是 *H.pylori* 有别于其它病原微生物所具有的螺旋形菌体的重要特征, 在与病原体“共生”的感染者胃粘膜组织内通过殖民卷曲机制, 即 *H.pylori* 菌体自身的卷曲旋转、穿透机制, 促使其在粘液层活动或在感染者胃粘膜上皮细胞得以持久定植的主因。*H.pylori* 螺旋形菌体结构受到 *csd1*、*csd2*、*csd3* 及 *hdpA*、*cma*、*csd4*、*csd5*、*csd6* 等基因的调控, *H.pylori* 如果发生基因突变, 可以影响病原菌的菌体形态及其运动速度或定植力^[28,41]。

③ 鞭毛及其“鞭毛鞘”

H.pylori 感染与其鞭毛所具有的高动力及其活性密切相关, 其高动力及活性能够保障病原体在宿主胃粘膜的持久定植^[42]。*H.pylori* 的鞭毛, 是其动力结构, 同时在病原体的定植中起到“锚定”“推进”, 与 *H.pylori* 的特异螺旋形菌体在致病性上具有同样重要的意义。

H.pylori 的鞭毛由鞭毛丝构成, 鞭毛丝又由 FlaA 和 FlaB 鞭毛蛋白组成, 即 A、B 两个亚单位构成, 分别由鞭毛基因 *flaA*、*flaB* 编码。鞭毛活动取决于细胞膜的质子移动力^[28,43]。鞭毛的长度约为 $2.5 \mu\text{m}$, 直径有 30nm 。其结构可分为基体、钩状体及丝状体三个部分, 但在其鞭毛丝状体的外层包裹有一鞘样结构, 称谓“鞭毛鞘”。“鞭毛鞘”位于鞭毛的最外层, 是由菌体基底部向外的延伸, 并包裹了整个鞭毛钩以及部分鞭毛丝。其由蛋白质和双层磷脂组成, 以

保护不耐酸性环境的鞭毛钩、鞭毛丝菌体结构, 保障了鞭毛的动力及其定植, 从而, 得以免疫逃逸。而且, *flaA* 可以诱导产生血清免疫球蛋白 G (immunoglobulinG, IgG) 和胃肠道相关免疫球蛋白 A (immunoglobulinA, IgA)。

具有“鞘”结构的鞭毛, 是介导 *H.pylori* 感染宿主的重要毒力因子之一。具有高动力的 *H.pylori* 菌株在宿主的定植能力显著高于低动力的菌株, 且可以产生 *VacA*。有的 *H.pylori* 菌株可能因为鞭毛缺失或菌株鞭毛基因突变而无致病力^[28,44,45]。IL-8 是中性粒细胞强激活剂, 鞭毛的活动力越强, 刺激宿主外周血和胃粘膜的淋巴细胞分泌 IL-8 的功能越强。被激活的中性粒细胞能够产生反应性“氧”及其代谢物、蛋白溶解酶, 出现急性炎症反应^[44]。

3 幽门螺杆菌感染研究中的某些管见与思考

人类 *H.pylori* 感染人口众多, 全世界近 50% 人口已被感染, 其中, 发展中国家/地区约占 80%。但是, 仅有某些被感染人群发展为与 *H.pylori* 感染相关的有可能进展为胃癌者, 尤其发生于无炎症的胃粘膜的胃癌患者十分罕见, 其高感染率与临床发病率并不相符^[28]。

人类微生物学家 Blaser 认为, *H.pylori* 感染人体后, 其与宿主之间经过漫长年月的相互适应, *H.pylori* 极其可能已经成为人类消化道内的定植菌, 即人类机体内正常菌群的组成部分^[46]。*H.pylori* 感染是否致病? 其致病机制如何? 迄今尚未确切明瞭。*H.pylori* 的发现者

Marshall 教授就曾撰文“消化性溃疡中的幽门螺杆菌: 科赫的假设是否得到实现?”^[47]。

表达了作者对 *H.pylori* 感染是否致病? 及其致病机制为何? 的存疑和关注。

值得关注的是国内亦有临床及实验研究者对于 *H.pylori* 感染机制、实验诊断与抗生素治疗等抑或持有不同的认知或歧见。有待商榷。

3.1 免疫应答与免疫逃逸机制

很多学者从 *H.pylori* 定植与感染深入的探讨了其相关致病因子的致病机制。虽然人们对 *H.pylori* 感染与病原体在宿主胃粘膜上皮细胞定植及其相关的致病因子进行了很多的研究, 初步揭示了 *H.pylori* 感染与消化道疾病之间相关性, 但有可能仅仅是 *H.pylori* 感染致病机制的某一个侧面。此外, *H.pylori*-Tipa 是 *H.pylori* 感染重要的免疫应答因子。

H.pylori-Tipα 蛋白, 具有促使巨噬细胞分泌炎症细胞因子的作用^[48]。因为 *H.pylori*-Tipα 蛋白与多种毒力基因/因子之间所具有的免疫差异, 可能是导致胃粘膜持续性损伤及临床结局的不同表现。深入了解 *H.pylori* 感染引起的免疫应答与免疫逃逸机制, 打破 *H.pylori* 在感染者体内长期定植的现状, 根除其感染, 减少感染相关的慢性胃炎、消化性溃疡、胃腺癌等消化道疾病的发生、发展可能具有重要临床意义^[49]。

H.pylori 感染时, 宿主机体就发生了由多种细胞和细胞因子参与的相应的免疫应答。一般认为, *H.pylori* 感染后, 机体能够启动固有免疫 (innate immunity) 和适应性免疫 (adaptive immunity) 应答。固有免疫细胞、T 细胞和抗体等都参与了机体对病原体感染的免疫反应。然而, 这些免疫反应虽然具有一定的免疫保护作用, 仍难以完成机体对所感染病原体的全面清除。*H.pylori* 通过由细胞表面的病原体模式识别受体家族 (pattern recognition receptors, PRRs) 分子介导的、且可以识别的病原体广泛共存的相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) 可以改造并降低 PAMPs 的免疫原性, 调控固有免疫细胞和 T 细胞的免疫应答, 以达到逃逸免疫系统的识别和清除, 导致 *H.pylori* 持续感染。但是, 国内相关的研究显然仍是一个薄弱环节。

3.2 致病性与其毒力基因之间的因果关系

ElKhadir&Bibi 等^[50-52]临床研究提示 VacAmlil 及 VacAm21、Slaml 基因型与胃癌的发生相关。但其致病性与其毒力基因之间的因果关系并不明确。*H.pylori* 在患者胃粘膜上的定植、侵入宿主的防御系统、毒素的直接作用、以及诱导炎症反应等的间接作用, 导致宿主组织损害可能是其致病作用的主要临床表现。

其致病性主要与 CagA、VacA、BabA、SabA 等多种致病因子相关。且 *H.pylori* 菌株由 CagA、VacA 和 BabA 等致病基因组成的不同基因型会表现出基因多态性, 具有基因多态性的致病因子可能影响到 *H.pylori* 的黏附与定植, 继而诱使消化系多种不同疾病的发生。

3.3 临床结局的多样性与致病机制的复杂性

多种病原体在感染者体内的定植可以分为单克隆定植和多克隆定植。Han^[53]采用脉冲场凝胶电泳

技术鉴定了自 9 个家族 27 个感染者中分离的 *H.pylori*, 每个家族成员仅有 1 个克隆株, 为单克隆菌株定植。但 Kibria 等^[54]研究的孟加拉国 *H.pylori* 感染者, 检测结果显示 *H.pylori* 多克隆株的总体感染率为 60.15%。故对 *H.pylori* 定植究竟是单克隆株、还是多克隆株的定植, 或者是单克隆/多克隆菌株共存定植, 其临床意义为何? 国内相关文献较少见, 尚有待深入研究。

凡此种种, *H.pylori* 感染与胃癌及相关疾病的发生、发展, 各种各样的临床结局是否因为 *H.pylori* 感染不同菌株的异质性、或 *H.pylori* 致炎因子的多态性或者被感染者的遗传背景、宿主的生活环境等的不同, 亦有可能与诸多因素共同的致病作用密切相关^[55,56]。虽然 *H.pylori* 感染能够导致浅表性胃炎、萎缩性胃炎、肠上皮化生、异型增生甚至胃癌的病变过程。但是, *H.pylori* 感染其致病机制仍不明瞭, 还有太多的未知数^[57]。

H.pylori 感染临床结局的多样性也提示了其致病机制的复杂性。其中, 细胞因子基因多态性主要包括 IL-1B、TNF-α、IL-8、IL-18、IL-6 等的功能多态性。对宿主遗传易感性及其与致病因子的多态性关系的研究, 有望从分子生物学致病机制研究揭示 *H.pylori* 感染者出现不同临床结局的病因线索。胃微生态与 *H.pylori* 感染机制、病原学诊断、防治等的研究, 也已经成为 *H.pylori* 感染研讨的前沿课题^[58-60]。“共同致病作用机制”^[28]的提出可能为进一步完善 *H.pylori* 致病机制的探讨, 并临床治疗 *H.pylori* 感染提供新的思路。

3.4 *H.pylori* 感染实验研究应重视的问题

廖远泉等^[58]提出了《幽门螺杆菌感染实验研究应重视的问题——与“幽门螺杆菌经呼吸道传播的设想”^[61]研究者的商榷》。*H.pylori* 并非是[文献 61]作者所描述的“革兰阳性螺杆菌”。*H.pylori* 其实应为微需氧的呈螺旋形 (光镜下观察或呈弧状、S 状, 亦有少数呈球形) 的革兰阴性螺杆菌^[1,2], 主要通过口-口途径在人-人之间感染传播, 是毋庸置疑的。这也是国内外病原微生物学实验研究的结论及其研究者的共识。“幽门螺杆菌经呼吸道传播的设想”仅仅系该论文作者的一种学术假说或假想, 必须有待大样本实验研究及实践的检验与证实。

3.5 *H.pylori*-超级细菌 (*H.pylori*-superbacteria) 或 *H.pylori*-沉默的杀手 (*H.pylori*-silentkiller) ?

程永波等^[62]从胃内微生物群及 *H.pylori* 感染群体、致胃癌程度、与胃癌以外疾病关系以及目前根除效果等方面提出异议,认为某些特定群体根除 *H.pylori* 是合理的,但范围无原则扩大,尤其是对不加区别根除所有的 *H.pylori* 感染者则表示不能苟同。

2015年8月北京第十届全国幽门螺杆菌临床论坛学术研讨会议上,*H.pylori* 发现者 Marshall 教授学术报告中指出,并不是所有的实验室检测 *H.pylori* 阳性者都有必要给予抗生素根除治疗。

廖远泉等^[59]也表述了对 *H.pylori* 感染全民根除治疗的质疑及其对“微生态系统”平衡可能造成的影响。随着 *H.pylori* 对抗生素的广泛耐药、宿主和菌株毒力等因素的影响,*H.pylori* 的根除成功率逐渐降低,对于无症状人群是否应进行 *H.pylori* 干预、开展扩大适应证根除治疗的策略亦有不同的见解。甚至认为 *H.pylori* 感染者全民根除治疗的结局,有无可能也会像医院感染的重要病原菌—耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) 感染,出现多重耐药菌株 (multidrug resistant strains) 那样,又出现耐万古霉素的金黄色葡萄球菌 (Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*) 另类的 *H.pylori*-超级细菌 (*H.pylori*-superbacteria) 或 *H.pylori*-沉默的杀手 (*H.pylori*-silentkiller)? 这或许是“杞人忧天”吧。当然,一切有待岁月和实践去检验。

人类对 *H.pylori* 感染及其防治的认知,和抗 *H.pylori* 感染的药物治疗,确是没有人们想象的那么简单。应该是医学工作者不得不认真思考、且必须积极防范的,十分棘手的一个个难题,依然任重道远。

4 结语与展望

检验医学是一座将基础医学和临床医学连接起来的桥梁。贯彻落实我国重大传染病预防与控制措施,不忘初心,开创检验医学新征程——人工智能 (artificial intelligence, AI) +检验医学新时代,是检验医师努力的方向^[63,64]。因此,检验医师与临床并预防医学工作者密切关注当前 *H.pylori* 感染课题,携手共同进一步地研究和探讨 *H.pylori* 及其毒力因子与宿主细胞间的相互作用机制,将为研究 *H.pylori* 感染与胃癌以及其它消化道相关疾病等的发生、发展的病原微生物学及免疫学机制,构筑更加科学的理论基础。同时,应积极开发、研制操作简便、结

果准确、无创的 *H.pylori* AI 检测技术,十分重要。

当前国内 *H.pylori* 感染的治疗方式主要是经验性治疗,但 *H.pylori* 对不同抗菌药物的耐药性具有一定的地域差异。检测 *H.pylori* 菌株对抗生素的耐药状况,制定本地区适宜的 *H.pylori* 根除方案,具有重要的临床意义。因此,进一步研究提高对 *H.pylori* 耐药基因检测技术和方法的敏感度和准确度,为实施精准治疗提供可靠的检测数据。

据推算,我国 *H.pylori* 感染者群体已达 7.68 亿人口,无论采用哪种治疗方法都必须首先考虑这一现实问题。如以治疗费用为例计算,常用的[质子泵抑制剂、铋剂、呋喃唑酮、阿莫西林]×10d 治疗方案,每位感染者单一的药物治疗成本约 300 元 RMB,全体根除治疗就达 2300 多亿元。加上检测/复查的费用 1400 多亿元,合计约为 3700 亿元。如果儿童采用无创的 C¹³ 呼气试验则检测成本会更高^[62]。因此,有必要进行广泛根除治疗 *H.pylori* 感染的经济学-效益的评价与研究,谋划安全实用的治疗策略,探索更为理想的治疗方案。

参考文献

- [1] 前田慎. *Helicobacter pylori* の基礎知識 [J]. 臨床検査, 2010, 54 (2): 133-140.
- [2] Salama NR, Hartung ML, Muller A. Life the human stomach: persistence strategies of the bacterial pathogen *Helicobacter pylori*[J]. Nature Reviews Microbiology, 2013,11 (6): 385-389.
- [3] Naumann M, Sokolova O, Tegtmeyer N, et al. *Helicobacter pylori*: A paradigm pathogen for subverting host cell signal transmission[J]. Trends Microbiol, 2017, 25 (4): 316-328.
- [4] 廖远泉, 王玲玲, 郭喜, 等. 幽门螺杆菌生物学特征及其感染的实验室检测[J]. 中华临床实验室管理电子杂志, 2020, 8 (2): 71-77.
- [5] Zamani M, Ebrahimitabar F, Zamani V, et al. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2018, 47 (7): 868-876.
- [6] 阿孜尔古丽·阿布都克日木, 阿布都哈巴尔. 阿布都克日木, 刘玉梅, 等. 幽门螺杆菌 Cag A 基因编码蛋白的生物信息学分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2018, 13 (3): 221-225.
- [7] 周雪亮, 周渊, 朱强, 等. 幽门螺旋杆菌的研究进展[J].

- 中国继续医学教育, 2018, 10 (33): 101-104.
- [8] 王 猛, 穆 红 . 幽门螺杆菌致病机制与防治研究进展[J]. 中华临床实验室管理电子杂志, 2017, 5 (3) : 135-140.
- [9] 魏舒纯, 党旖旎, 彭 磊, 等. 幽门螺杆菌与胃肠微生态的研究[J]. 胃肠病学与肝病杂志, 2019, 28 (3) : 262-266.
- [10] 张万岱, 胡伏莲, 肖树东, 等. 中国自然人群幽门螺杆菌感染的流行病学调查 [J]. 现代消化及介入诊疗, 2010, 15 (5) : 265-270.
- [11] Liu J, Wang Y, Zhao Q, et al. Prevalence and risk factor for *Helicobacter pylori* infection in southwest China: a study of health examination participants based on 13C-urea breath test[J]. *Turk J Med Sci*, 2017, 47 (5):1456-1462.
- [12] Zhang Y, Li J X. Investigation of current infection with *Helicobacter pylori* in children with gastrointestinal symptoms[J]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 2012, 14 (9) : 675-677.
- [13] 黄 洁, 黄 瑛. 儿童幽门螺杆菌感染常见检测方法的比较[J]. 微生物与感染, 2015, 10 (4) : 257-262.
- [14] Hiroi S, Sugano K, Tanaka S, et al. Impact of health insurance coverage for *Helicobacter pylori* gastritis on the trends in eradication therapy in Japan : retrospective observational study and simulation stuiily based on real-world data [J]. *BMJ Open*, 2017, 7 (7) : e015855.
- [15] 上村直实. *Helicobacter pylori* 除菌による胃癌予防の可能性[J]. *日本臨牀*, 2009, 67 (supp l.1): 810-815.
- [16] Sugamo K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis [J]. *Gut* , 2015, 64 (9) : 1353-1367.
- [17] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组、幽门螺杆菌胃炎京都全球共识研讨会纪要[J]. *中华消化杂志*, 2016, 36 (1) : 53-57.
- [18] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌和消化性溃疡学组, 全国幽门螺杆菌研究协作组, 第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告[J]. *中华消化杂志*, 2017, 37 (6) : 364-378.
- [19] 刘文忠, 幽门螺杆菌是致病菌毋容置疑[J]. *中华内科杂志*, 2018, 57 (6) : 393-396.
- [20] 浅香正博. 我が国からの胃癌撲滅は可能か[J]. *日本臨牀*, 2011, 69 (1): 173-182.
- [21] Ford AC, Forman D, Hunt RH, et al. *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *BMJ*, 2014, 348 (10): 3174-3177.
- [22] Masaoka T, Suzuki H. Do we need to eradicate *Helicobacter pylori* in patients with GORD? [J]. *United European Gastroenterol J*, 2013, 1 (4): 223-225.
- [23] De BE, Ducatelle R, Foss D, et al. Oral glutathione supplementation drastically reduces *Helicobacter*-induced gastric pathologies[J]. *Sci Rep*, 2016, 6 (3):169-172.
- [24] 孔繁静, 赵娟. H. pylori 感染的消化性溃疡伴胃癌前病变与自噬因子的相关性研究[J]. *实用癌症杂志*, 2016, 31 (7):1065-1068.
- [25] Take S, Mizuno M, Ishiki K, et al. Low Incidence of Esophageal Adenocarcinoma After Eradication of *Helicobacter pylori* in Japan [J] . *Clin Gastroenterol Hepatol* , 2018, 16 (12) : 1995-1996.
- [26] Zhang R G, Duan G C, Fan Q T, et al. Role of *Helicobacter pylori* infection in pathogenesis of gastric carcinoma[J]. *World J Gastrointest Pathophysiology* , 2016, 7 (1) : 97-107.
- [27] Zamanl M, Masrou J, Zamani V. Hematologic disorder: a manifestation of *Helicobacter pylori* infection[J]. *Caspian J Intern Med*, 2017, 8 (2) : 133-134.
- [28] 廖远泉, 鲍旭, 王玲玲. 幽门螺杆菌感染相关因素的研究进展[J/OL]. *中华临床实验室管理电子杂志*, 2022, 10 (2): 121-125.
- [29] 肖玲巧, 王 超, 谢成元, 等. 幽门螺杆菌 Tipα 蛋白激活 NLRP3 炎性小体诱导 THP-1 细胞分泌 IL-1B 和 IL-18 [J]. *中国人兽共患病学报*, 2017, 33 (12) : 1071-1076.
- [30] 胡 洁, 孙 哲, 梅 林. 幽门螺杆菌细胞毒导致胃癌发生的作用机制[J]. *中国药理学通报*, 2014, 30 (2) : 156-159.
- [31] Shiota S, Suzuki R, Yamaoka Y. The significance of virulence factors in *Helicobacter pylori* [J]. *J Dig Dis*, 2013, 14 (7) : 341-349.
- [32] De Brito BB, Da Silva FAF, De Melo FF. Role of poly-morphisms in genes that encode cytokines and *Helicobacter pylori* virulence factors in gastric carcinogenesis [J]. *World J Clin Oncol*, 2018, 9 (5): 83-89.
- [33] Mcclain MS, Beckett AC. *Helicobacter pylori* Vacuola-ting Toxin and Gastric Cancer[J]. *Toxins*, 2017, 9 (10): 316-333.
- [34] Bornschein J, Malfertheiner P, *Helicobacter pylori* and

- gastric cancer[J]. *Dig Dis*, 2014, 32 (3) : 249-264.
- [35] Timothy L. Helicobacter pylori Diversity and Gastric Cancer Risk[J]. *MBIO*, 2016,7 (1) : 1869-1884.
- [36] 丸澤宏之. H. pylori 感染からの胃がん発生機構[J]. 癌と化学療法, 2010, 37 (1) : 23-27.
- [37] Wroblewski LE, Shen L, Ogden S, et al. Helicobacter pylori dysregulation of gastric epithelial tight junctions by urease-mediated myosin II activation [J]. *Gastroenterology*, 2009, 136 (1): 236-246.
- [38] Tsugawa H, Mori H, Matsuzaki J, et al. Nordihydroguaiaretic acid disrupts the antioxidant ability of Helicobacter pylori through the repression of SODB activity in vitro[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 201 (12) : 7345-7348.
- [39] Dunne C, Dolan B, Clyne M. Factors that mediate colonization of the human stomach by Helicobacter pylori [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20 (19) : 5610-5624.
- [40] Hage N, Howard T, Phillips C, et al. Structural basis of Lewis b antigen binding by the Helicobacter pylori adhesin BabA [J]. *Sci Adv*, 2015, 1 (7) e1500315.
- [41] Worku MK, Sidebotham RL, Walker MM, et al. The relationship between Helicobacter pylori motility, morphology and phase of growth: implications for gastric colonization and pathology [J]. *Microbiology*, 1999, 145 (10) : 2803-2811.
- [42] 罗 徽 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 (9) : 852-857.
- [43] Markelova N. Interaction of Bdellovibrio bacteriovorus with bacteria Campylobacter jejuni and Helicobacter pylori [J]. *Mikrobiologija*, 2010, 79 (6) : 777-779.
- [44] Isomoto H, Moss J, Hiravama T. Pleiotropic actions of Helicobacter pylori vacuolating cytotoxin, VacA[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2010, 22 (1) : 3-14.
- [45] Rudnicka K, Wlodarczyk M, Moran AP, et al. Helicobacter pylori antigens as potential modulators of lymphocytes cytotoxic activity[J]. *MICROBIOL Immunol*, 2012, 56 (1) : 62-75.
- [46] Blaser MJ. Hypothesis: the changing relationships of Helicobacter pylori and humans: implications for health and disease[J]. *J Infect Dis*, 1999, 179 (6): 1523-1530.
- [47] Marshall BJ. Helicobacter pylori in peptic ulcer: have Koch's postulates been fulfilled? [J]. *Ann Med*, 1995, 27 (5): 565-568.
- [48] 林俊治. Helicobacter pylori 感染と免疫応答[J]. 臨床検査, 2010, 54 (2):151-157.
- [49] 张鑫, 刘纯杰. 幽门螺杆菌感染引起的免疫应答与免疫逃逸机制研究进展. 世界华人消化杂志 2018, 26 (31): 1832-1842 .
- [50] El Khadir M, Alaoui BS, Benajah DA, et al. VacA and CagA status as biomarker of two opposite end outcomes of Helicobacter pylori Intection (gastric cancer and duodenal ulcer) in a moroccan population[J]. *pLoS One*, 2017,12 (10) : e0170616.
- [51] Bibi F, Alvi SA, Sawan SA, et al. Detection and genotyping of Helicobacter pylori among gastric ulcer and cancer patients from Saudi Arabia[J]. *Pak J Med Sci*, 2017, 33 (2) : 320-324.
- [52] 田新利, 刘 东, 郭 玲, 等. 幽门螺杆菌胶蛋白酶 Hp PrtC 的表达、纯化及结晶尝试[J]. 中国病原生物学杂志, 2018,13 (7) : 719-723.
- [53] Han S R, Zschausch H C, Meyer H G, et al. Helicobacter pylori : clonal population structure and restricted transmission within families revealed by molecular typing[J]. *J Clin Microbiol*, 2000, 38 (10) : 3646-3651.
- [54] Kibria K M, Hossain M E, Sultana J, et al. The prevalence of mixed Helicobacter pylori infections in symptomatic and asymptomatic subjects in Dhaka , Bangladesh[J]. *Helicobacter*, 2015, 20 (5) : 397-404.
- [55] Shiota S, Suzuki R, Yamaoka Y. The significance of virulence factors in Helicobacter pylori [J]. *J Dig Dis*, 2013, 14 (7) : 341-349.
- [56] Percival SL, Suleman L. Biofilms and Helicobacter pylori: dissemination and persistence within the environment and host [J]. *World J Gastrointest Pathophysiol*, 2014, 5 (3) : 122-132.
- [57] Yip HC, Teoh AYB. Importance of timely eradication of Helicobacter pylori to prevent peptic ulcer recurrence and gastric cancer [J]. *Gastrointest Endosc*, 2018, 88 (2): 251-252.
- [58] 廖远泉, 王玲玲, 郭喜, 等. 幽门螺杆菌感染研究应重视的问题——与“幽门螺杆菌经呼吸道传播的设想”研究者的商榷[J]. 医学争鸣, 2019, 10 (6): 18-21.
- [59] 廖远泉, 鲍旭. 幽门螺杆菌感染全民根除治疗及其对“微生物生态系统”平衡的影响 [J]. 医学争鸣, 2020, 11 (4): 51-54,

57.

- [60] 袁天峰, 吴涛, 刘佳倩, 等. 明辨是非繁荣医学学术思想碰撞助推医学发展—《医学争鸣》杂志刊发重要学术观点评述[J]. 医学争鸣, 2021, 12 (2): 1-10.
- [61] 司小北, 蓝宇, 高岩. 幽门螺杆菌经呼吸道传播的设想[J]. 医学争鸣, 2018, 9 (2):14-17, 21.
- [62] 程永波, 姚萍. 幽门螺杆菌感染者需要全民根除治疗吗?[J]. 医学争鸣, 2017, 8 (5):24-27.
- [63] 廖远泉. 贯彻落实我国重大传染病预防与控制措施, 不忘初心开创检验医学新征程[J]. 实用检验医师杂志, 2021, 13 (3): 139-142.
- [64] 廖远泉. 临床实验室技术自动化的发展历程与检验医学科技创新丰硕成果 [J]. 实用检验医师杂志 , 2020, 12 (3): 129-134.

收稿日期: 2022年9月21日**出刊日期:** 2022年12月8日**引用本文:** 廖远泉, 幽门螺杆菌感染研究的某些进展、管见与思考[J]. 细胞与分子生物学研究, 2022, 2(1): 26-35.

DOI: 10.12208/j.ijcmbr.20220007

检索信息: RCCSE 权威核心学术期刊数据库、中国知网 (CNKI Scholar)、万方数据 (WANFANG DATA)、Google Scholar 等数据库收录期刊**版权声明:** ©2022 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>**OPEN ACCESS**