·综　　述·

幽门螺杆菌定植因子的作用机制*

赵明明[1]，董莉真[2]，贾子超[2]，王成雪[2]，柴雅敏[2]综述，罗　微[2△]审校
1. 天津医科大学总医院空港医院检验科，天津 300450；2. 天津医科大学总医院检验科，天津 300052

摘　要：幽门螺杆菌（Hp）是引起消化性溃疡、黏膜相关组织淋巴瘤及胃癌的主要病原体。黏附定植是其致病的先决条件，Hp 感染人体后先利用尿素酶中和胃酸，再通过鞭毛的运动性和趋化性泳动，进而适应环境，最后通过外膜蛋白黏附于胃上皮细胞。一些外膜蛋白具有转运毒力因子，介导炎症反应，辅助 Hp 对人体产生病理改变的生物学效应。文章就 Hp 主要定植因子的作用机制作一综述。

关键词：幽门螺杆菌；　尿素酶；　鞭毛；　外膜蛋白；　生物膜
DOI：10.3969/j.issn.1673-4130.2025.11.017　　**中图法分类号**：R378.3；R446.5
文章编号：1673-4130(2025)11-1370-06　　**文献标志码**：A

Mechanisms of action of Helicobacter pylori colonization factors*

ZHAO Mingming[1], *DONG Lizhen*[2], *JIA Zichao*[2], *WANG Chengxue*[2], *CHAI Yamin*[2], *LUO Wei*[2△]
1. *Department of Clinical Laboratory, Tianjin Medical University General Hospital Airport Hospital, Tianjin* 300450, *China*; 2. *Department of Clinical Laboratory, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin* 300052, *China*

Abstract: Helicobacter pylori (Hp) is a major pathogen that causes peptic ulcer, mucosa-associated tissue lymphoma and gastric cancer. Adhesion colonization is a prerequisite for the pathogenesis of Hp. After infection, Hp first uses urease to neutralize gastric acid, and then it adapts to the environment through motility and chemotactic swimming of flagella. Finally, Hp adheres to gastric epithelial cells through outer membrane proteins. Some outer membrane proteins have the biological effect of transporting virulence factors, mediating inflammation and assisting Hp to produce pathological changes on human body. This paper reviews the mechanism of main colonization factors of Hp.

Key words: Helicobacter pylori;　urease;　flagellum;　outer membrane protein;　biofilm

长久以来，胃一直被认为是无菌器官，1982 年幽门螺杆菌（Hp）的发现推翻了这一理论，随着检测技术的发展，有研究发现，多种消化系统疾病与 Hp 相关，机体感染 Hp 后多为症状较轻的胃炎，少部分可发展为消化性溃疡甚至黏膜相关组织淋巴瘤等胃恶性肿瘤[1-2]。Hp 侵入宿主后主要通过以下 4 个步骤引发疾病：(1)在胃内酸性条件下存活；(2)通过鞭毛介导自身运动；(3)通过黏附素或受体之间的相互作用附着于宿主细胞；(4)通过毒力因子造成组织损伤。

1　尿素酶依赖机制

尿素酶是 Hp 定植必不可少的因子，可分为胞外酶和胞内酶两种，当 pH≤4.5 时胞外酶失活，所以 Hp 主要依靠胞内酶定植。尿素酶富含金属镍（Ni），酶促反应将尿素水解为 CO_2 和 NH_3；NH_3 与 H^+ 结合可以中和胃酸，为 Hp 生存创造一个 pH 接近中性的微环境[3]。当 pH≥8 时，为了防止胃液中存在过多的 Hp，细菌定植会终止[4]。NH_3 在代谢过程中会产生对细胞有毒性作用的 NH_4^+，Hp 可以产生多种酶如谷氨酰胺合成酶（GS）、谷氨酸脱氢酶（GDH）、氨进化周质酶谷氨酰胺酶（Ggt）和天冬酰胺酶（AsnB）外排 NH_4^+，以调节细胞内 NH_3/NH_4^+ 平衡[5]。

尿素酶的激活需要多基因（ureA、ureB、ureE、ureF、ureG、ureH 和 ureI）共同作用，其中 ureA 是一种存在于所有 Hp 基因组的特异性基因，它与 ureB 编码尿素酶的两个结构亚基，比例为 1∶1，其余 5 种基因编码与 Ni 离子结合相关的辅助蛋白（如 NixA）。血液中的微量 Ni 被锚定在细菌外膜的摄取蛋白 FecA3 和 FrpB4 中，它们通过 NixA 被转移到细胞质中，激活尿素酶，由于尿素酶需要 24 个 Ni 离子才可以发挥最大活性，当细胞内 Ni 水平低时尿素酶活性减低，不利于细菌定植，Ni 水平过高时会产生活性氧（ROS）损伤细胞，NixA 和 Ni 摄取调节蛋白（NikR）

* **基金项目**：天津市卫生健康科技项目面上项目（TJWJ2023MS003）。
△ **通信作者**，E-mail：weiluo1028@tmu.edu.cn。
网络首发　http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20250226.1333.002.html(2025-02-26)

相互作用以维持 Ni 的水平[6-7]。

尿素是尿素酶的作用底物，当 Hp 的定植部位尿素水平低或 pH 值为 1 左右时，可以通过精氨酸酶生成内源性尿素，为细菌的定植提供一个适宜的微环境[6]。

2　鞭毛的运动性和趋化性

Hp 利用鞭毛的动力和趋化性，寻找尿素和精氨酸等营养物质同时避免酸和 ROS 等有毒物质的抑制，到达适合生存的环境中，一般位于上皮细胞或毗邻上皮细胞处，这是细菌在宿主内感染及随后稳定定植的先决条件[8]。细菌鞭毛是一个复杂的、含多种蛋白质的细胞器，每一根鞭毛由 3 个部分组成，从细胞质内到细胞外分别为：鞭毛基体、鞭毛钩、鞭毛丝。在鞭毛蛋白的外部，覆盖有一层由蛋白质和双层磷脂构成的鞭毛鞘，能抵抗胃酸的侵蚀，位于细胞外面的主要是鞭毛丝与鞭毛钩，是与人体胃肠黏膜细胞相互作用的主要结构。鞭毛除其运动性外，还可诱导促炎细胞因子分泌及增强感染部位炎症反应。根据美国国立生物技术信息中心（NCBI）查找到的氨基酸序列进行同源性比对，多数鞭毛蛋白都具有高度特异性且高度保守。

FliD 与奥奈达希瓦菌相似度最高为 26.72%，FliL、FliK 在其他细菌中并未表达，FlaA、FlaB、FliY 与其他细菌的相似性也均低于 50%。FliD 既是保护鞭毛顶端的结构蛋白，也是一种功能蛋白，可以重复插入鞭毛蛋白中以延长鞭毛丝，具有强免疫原性，可诱导较强的免疫应答，以干扰素 γ（INF-γ）高表达的 Th1 型 T 细胞为主[9]；共有 4 个晶体结构域，D4 域和 D5 域具有更高的抗原性并且为 Hp 特有结构域，多项研究发现，注射 rfliD 的小鼠体内定植的 Hp 远低于未注射组，进一步证明 FliD 可作为亚单位疫苗开发的候选靶位[10-12]。

鞭毛丝通过钩与基体相连，主要由 FlaA 与 FlaB 两种蛋白质组成，是鞭毛结构中的主要蛋白质在菌株动力中起重要作用。Hp 通过改变 FlaA 与 FlaB 的相对数目而改变鞭毛丝的物理特性，以适应环境的变化，FlaB 更靠近鞭毛钩在菌株动力中起重要作用，当 flaB 发生基因突变时，鞭毛的运动性降低 30%～40%，flaA、flaB 双突变体完全不能运动[13-14]。两种鞭毛蛋白都包含大约 510 个氨基酸残基，60%序列基本一致，D0 和 D1 结构域的序列都高度保守[13]。FlaA 可以促进中性粒细胞分泌白细胞介素（IL）-1β，IL-1β 是固有免疫细胞产生的代表性细胞因子，被认为是胃肠道恶性肿瘤发生发展的重要标志，这也从侧面证明了鞭毛的致病性[15]。FlaA 和 FlaB 不仅是 Hp 关键鞭毛蛋白和致病因子，在其他弯曲菌属、产单核细胞李斯特菌及铜绿假单胞菌中也是重要的致病因素[16-18]。

flgK、flgL、flgE 编码的蛋白质作为鞭毛钩的重要组成部分，连接鞭毛丝与基体，在鞭毛定植功能、保持鞭毛形态完整性以及维持鞭毛的运动中起重要作用。FlgE 在其他具有鞭毛的细菌中均有表达，具有调节动力、生物膜的形成以及致病作用[19-21]。不同的是，Hp 的 FlgE 分为两种 FlgE1 和 FlgE2，FlgE1 是 Hp 特有的结构蛋白，FlgE2 与其有 26%序列一致性，二者功能互补，共同完成鞭毛钩的组装工作[22]。FlgE 是连接基体和鞭毛丝的重要蛋白，可以在运动过程中改变构象以维持鞭毛钩的灵活性，在保持运动能力和生物膜形成中起着重要作用[23]。

FliL 蛋白表达于所有具有鞭毛的菌属中，其环形晶体结构是激活定子必不可少的环状支架，连接鞭毛丝与基体，三者组成“插头－插座－插头”结构[24]，缺失时细菌具有不同的发育和运动表型，如沙门菌和大肠埃希菌中 FliL 有缺陷时，细菌的游动能力会减弱并且完全不能聚集[25]。LIU 等[26]则提出了相悖的观点，FliL 的 N 端对于细菌运动有抑制作用，当 FliL 完全缺失并不影响细菌运动。FliY 是一种独特的鞭毛运动开关组件，与经典的 FliG、FliM 和 FliN 开关蛋白共存，FliY 或其 C 端结构域的缺失会导致鞭毛 C 环的缺失，影响鞭毛的完整性与运动性，N 端并无影响[27]。鞭毛蛋白并不是独立工作单位，蛋白和分子伴侣之间相互协作才可以使功能最大化，如钩丝连接蛋白 FlgK 和 FlgL 的分泌和鞭毛的完成都需要 FlgN 伴侣的参与。同样相关的 FliT 伴侣对于丝帽蛋白 FliD 的分泌是必需的，并结合鞭毛蛋白 FlhA 和 FliI，FlgN 和 FliT 需要 FliJ 才能有效分泌底物[28]。

ROSINKE 等[29]发现了一种由 hp0838 基因编码的新鞭毛辅助蛋白 FapH，该蛋白与鞭毛马达的运动功能相关。缺失该基因的突变体表现出生长速率降低和对抗生素敏感性增加的现象，进一步引入质粒携带的 hp0838 基因可以恢复突变体的表型；同时，hp0838 基因的缺失导致鞭毛马达缺乏一个位于外膜附近的环状结构，该结构被命名为 FapH 环，在保护外膜免受鞭毛旋转引起的损伤方面起着重要作用。

3　外膜蛋白的黏附机制

Hp 的外膜蛋白（OMPs）是主要黏附因子，在定植以及致病中都起到重要作用，编码 OMPs 的基因约占细菌基因组的 4%，这些外膜蛋白可被分为 5 个同源基因家族，近些年随着对 Hp 致病机制的深入研究很多 OMPs 的功能相继被明确，如血型抗原结合黏着素（BabA）、唾液酸结合黏附素（SabA）、外层炎症蛋白 A（OipA）和外膜蛋白 Q（HopQ），它们都隶属于最大的 OMPs 家族-外膜蛋白家族 1，在黏附定植、持续感染以及引起不同临床疾病中发挥重要作用，并且在我国不同地区 Hp 表达的外膜蛋白不尽相同[30-32]。

3.1　BabA　BabA 是第一个被认定的 Hp 黏附素分子，被认为是早期感染阶段最重要的蛋白质，可与 Lewis B（Leb）血型抗原结合[4]。BabA 主要在有症

状患者(胃癌或十二指肠溃疡疾病)的菌株中检测到,表达 BabA 的菌株能够诱导胃黏膜的组织学改变并刺激炎症介质的浸润,导致这一现象的可能机制是 BabA 与 Lewis B 联合作用触发Ⅳ型分泌系统(T4SS),帮助 CagA 进入胃黏膜上皮细胞促进肠化生和胃癌的发生发展,更容易诱发更严重的胃肠道疾病[4,33]。BabA 介导的 Hp 与胃上皮细胞的黏附反应具有酸敏感性,使细菌感染能够适应由终身慢性炎症引起的胃酸的逐渐变化,并且这种结合是可逆的细菌既可以与胃黏膜紧密结合又可以脱落逃逸,在胃内循环感染,这使得机体内存在不同 Hp 亚群,刺激黏膜不同程度病变[34]。

3.2 SabA　SabA 是 Hp 第二常见的外膜蛋白,主要与唾液化的 LeX 或 Lea 结合。感染细菌后机体的唾液化糖蛋白水平升高,即 SabA 与特定受体结合能力增强,可以通过唾液化产物特异性地与中性粒细胞结合刺激中性粒细胞产生更多 ROS,引起胃上皮细胞的氧化应激和损伤[35]。SabA 表达受 pH 和酸反应双组份系统(ArsRS)调控,在低 pH 环境下调节性蛋白 ArsR 会被磷酸化形成复合体(ArsR-P),SabA 启动子中的位点 BSII 是 ArsR-P 主要结合位点,二者结合后 SabA 转录明显受到抑制进而调控基因表达,HuP 是一种 DNA 结构蛋白也可以协同这一抑制过程[36]。ArsR-P 通过精确调控基因表达,使 Hp 在不同环境中调整其黏附能力,从而增加与宿主细胞的接触机会,为致病创造条件。SabA 介导的细菌与胃黏膜的黏附作用与 BabA 类似,受到 pH 与胃内炎症的调节,二者与胃黏膜的动态和适应性结合是 Hp 定植和感染的核心。

3.3 OipA　OipA 由 opiA 基因编码,距离 cag 致病岛基因约 100 kb,通过Ⅴ型分泌系统插入并定位于细菌外膜[30],在 Hp 感染及相关疾病具有两面性。一方面,有研究表明 OipA 可以抑制胃细胞凋亡,当 oip 基因沉默时,癌症的发生率降低[37];另一方面,OipA 可帮助 Hp 定植,引起中性粒细胞浸润,增加 IL-8 等炎症因子的分泌,加重胃内炎症,表达 OipA 的菌株通常伴随 CagA 表达,有更强的致病性[38-39]。

3.4 HopQ　HopQ 也是一种重要的黏附蛋白,有 1 型和 2 型两种基因型,是 T4SS 转运 CagA 的关键。人癌胚抗原相关细胞黏附分子(CEACAM)是 HopQ 的受体,CEACAM1、CEACAM3、CEACAM5 和 CEACAM6 都可与之特异性结合,HopQ-CEACAM1 相互作用有利于毒力因子 CagA 转位到宿主细胞中,并增加促炎因子如 IL-8 的释放[40-41]。

表 1　不同基因表达介导的 Hp 胃内定植及功能

基因	蛋白	功能
ureA/B/E/F/G/H/I	UreA/B	中和胃酸
	UreE/F/G/H/I	中和胃酸
flaA/B	FlaA/B	维持鞭毛动力
flgK/L/E	钩蛋白	维持鞭毛完整性
fliD	FliD	维持鞭毛完整性
fliL	FliL	维持鞭毛完整性
fliY	FliY	维持鞭毛完整性
hp0838	FapH	保护外膜在细菌泳动过程中免受损失
babA	BabA	与 LeB 结合,通过 T4SS 转运 CagA
sabA	SabA	与唾液化 LeX 或 Lea 结合,引发慢性炎症
opiA	OpiA	增加炎症因子分泌,促进细胞迁移和存活
hopQ	HopA	增加炎症因子释放,帮助 CagA 转运至细胞内

4　细菌形态

Hp 有螺旋形和球形两种形态,通常情况为螺旋形,由基因 csd4 和 csd5 调控,可以更快速地移动穿过黏液层,到达目的细胞;当生长条件不良,如 pH＞7、氧张力过高、抗菌药物干预时,Hp 为保护自体不被清除会进入球形休眠状态,此时与上皮细胞结合能力差,不利于定植;球形 Hp 随着体积减小和代谢活性降低无法在体外成功培养,但仍然具有完整细胞膜、尿素酶、鞭毛及毒力因子,同样具有致病性,当宿主环境适宜时球形 Hp 会回复到螺旋形态[42-43]。

5　生物膜的黏附机制

Hp 定植于胃黏膜后分泌蛋白质、多糖、细胞外 DNA(eDNA)和其他分子,产生细胞外多聚物质(EPS),这些多聚物质被细菌包裹并相互黏附形成生物膜[44]。具体形成过程分为 4 个步骤:附着、生长、成熟、扩散。首先,细菌利用鞭毛穿过黏液层依靠外膜蛋白等吸附至胃上皮细胞后可在数分钟内通过群体感应机制上调细胞间信号分子的分泌,并与周围细菌共同产生 EPS,建立牢固且不可逆的微菌落;然后,微菌落中的细菌继续增殖并产生 EPS,从而促进细菌共

聚集，可以形成早期生物膜，2～4 d 后成熟；最后，当生物膜中的营养物质耗尽，废物代谢产物积累到一定浓度阈值时，生物膜解体进入扩散阶段，这个过程包括终止生物膜基质化合物的合成，降解基质，以及破坏基质组分之间的非共价相互作用多种机制。

生物膜的存在为 Hp 提供了新的保护机制，增加其定植能力，另外生物膜也可以通过单个细菌细胞的分散或细胞聚集体的分离、脱落，使 Hp 可以在合适的条件扩大感染范围。除此之外，生物膜还可以增加 Hp 对抗菌药物的耐药性，在治疗过程中免受根除使细菌持续定植。虽然具体耐药机制还有待明确，但是可能与以下机制有关：(1)EPS 的负电荷中和抗菌药物的正电荷形成天然电荷屏障也减少了抗菌药物向细菌内渗透[45]；(2)随着生物膜内营养物质消耗，Hp 会由螺旋形逐步变为球形进入休眠状态，而抗菌药物仅对处于活性阶段的细菌有良好的抑制和杀伤作用；(3)与外排泵协同作用将抗菌药物转运至细胞外降低药物浓度，从而促进耐药[46]；(4)抗菌药物耐药基因通过水平基因转移、接合元件整合和自然转化等方式在生物膜中增加传播，从而导致耐药[47]；(5)eDNA 促进微生物黏附，抑制抗菌药物扩散，并螯合阳离子并且生物膜中的一些胞外酶可能对抗菌药物具有水解作用[48]。

除生物膜外，环境也会影响 Hp 的耐药性。HUANG 等[49]发现，Hp 处于高盐环境中耐药率会显著提升，Hp 处于高盐浓度时，LPS 合成基因表达受到抑制合成减少，导致细胞内铁水平降低，导致全铁摄取调节剂(fur)活性降低，载脂蛋白 fur 活性升高，从而直接抑制减弱铁辅因子超氧化物歧化酶的表达和活性，促进了 ROS 水平升高，从而增加了耐药突变的频率。

6　小　结

本文从不同阶段讨论了 Hp 不同定植因子所发挥的作用，关于 Hp 还有更多未知信息有待发掘，如 Hp 如何逃逸固有免疫中巨噬细胞的杀伤作用、对中性粒、淋巴细胞等免疫细胞的功能又存在何等影响。弄清定植因子的作用机制对于诊疗具有重要意义，如可以通过影响尿素酶活性、破坏鞭毛动力、改变细菌形态以及减少黏附素受体等方式阻碍定植，还可以针对定植因子研究靶向药物以替代抗菌药物治疗也可作为今后的研究重点，饮食习惯和生活方式也可以考虑在治疗方案内。随着科学技术发展，有望通过更多基础研究进一步明确 Hp 传播、定植和致病的具体机制。

参考文献

[1] 田梦，武国兵，杨锦，等. 胃内微生态在胃癌发生发展过程中的作用机制[J]. 协和医学杂志，2023，14(3)：581-585.

[2] MU T，LU Z M，WANG W W，et al. Helicobacter pylori intragastric colonization and migration：Endoscopic manifestations and potential mechanisms[J]. World J Gastroenterol，2023，29(30)：4616-4627.

[3] FAGOONEE S，PELLICANO R. Helicobacter pylori：molecular basis for colonization and survival in gastric environment and resistance to antibiotics. A short review [J]. Infect Dis (Lond)，2019，51(6)：399-408.

[4] BAJ J，FORMA A，SITARZ M，et al. Helicobacter pylori virulence factors-mechanisms of bacterial pathogenicity in the gastric microenvironment[J]. Cells，2020，10(1)：27.

[5] AL-FAKHRANY O M，ELEKHNAWY E. Helicobacter pylori in the post-antibiotics era：from virulence factors to new drug targets and therapeutic agents[J]. Arch Microbiol，2023，205(9)：301.

[6] ANSARI S，YAMAOKA Y. Survival of Helicobacter pylori in gastric acidic territory[J]. Helicobacter，2017，22(4)：10.

[7] HERNANDEZ J A，MICUS P S，SUNGA S，et al. Metal selectivity and translocation mechanism characterization in proteoliposomes of the transmembrane NiCoT transporter NixA from Helicobacter pylori[J]. Chem Sci，2024，15(2)：651-665.

[8] YANG H，WANG L，ZHANG M，et al. The role of adhesion in helicobacter pylori persistent colonization[J]. Curr Microbiol，2023，80(5)：185.

[9] WEI L，QIAN W，FANG Z X，et al. Evaluation of the diagnostic value of FliD，a Helicobacter pylori flagellar protein[J]. Jpn J Infect Dis，2022，75(5)：454-460.

[10] CHO S Y，SONG W S，OH H B，et al. Structural analysis of the flagellar capping protein FliD from Helicobacter pylori[J]. Biochem Biophys Res Commun，2019，514(1)：98-104.

[11] GHASEMI A，MOHAMMAD N，MAUTNER J，et al. Immunization with recombinant FliD confers protection against Helicobacter pylori infection in mice[J]. Mol Immunol，2018，94：176-182.

[12] 王倩，杜岩青，袁纯辉，等. 幽门螺杆菌鞭毛蛋白 FliD 免疫学特征的初步研究[J]. 国际免疫学杂志，2021，44(4)：388-394.

[13] LAM W W，SUN K，ZHANG H，et al. Crystal structure of flagellar export chaperone FliS in complex with Flagellin and HP1076 of Helicobacter pylori[J]. Front Microbiol，2020，11：787.

[14] KIM H W，WOO H J，YANG J Y，et al. Hesperetin inhibits expression of virulence factors and growth of Helicobacter pylori[J]. Int J Mol Sci，2021，22(18). 10035.

[15] JANG A R，KANG M J，SHIN J I，et al. Unveiling the crucial role of type Ⅳ secretion system and motility of Helicobacter pylori in IL-1beta production via NLRP3 inflammasome activation in neutrophils[J]. Front Immunol，2020，11：1121.

[16] CHOI M，SHRIDHAR S，FOX H，et al. The O-glycan is essential for the induction of protective antibodies against lethal infection by flagella A-bearing Pseudomonas aerug-

inosa[J]. Infect Immun, 2024, 92(3): e0042723.
[17] YASEEN K, ALI S, RAHMAN S U, et al. Comparative molecular virulence typing and antibiotic resistance of campylobacter species at the human-animal-environment interface[J]. Foodborne Pathog Dis, 2024, 22(2): 109-117.
[18] BYUN K H, HAN S H, CHOI M W, et al. Efficacy of disinfectant and bacteriophage mixture against planktonic and biofilm state of Listeria monocytogenes to control in the food industry[J]. Int J Food Microbiol, 2024, 413: 110587.
[19] WANG Y, WU Y, NIU H, et al. Different cellular fatty acid pattern and gene expression of planktonic and biofilm state Listeria monocytogenes under nutritional stress [J]. Food Res Int, 2023, 167: 112698.
[20] FU D, SHAO Y, LI J, et al. LuxR family transcriptional repressor YjjQ modulates the biofilm formation and motility of avian pathogenic Escherichia coli[J]. Res Vet Sci, 2022, 152: 10-19.
[21] VALENTIN J, STRAUB H, PIETSCH F, et al. Role of the flagellar hook in the structural development and antibiotic tolerance of Pseudomonas aeruginosa biofilms[J]. ISME J, 2022, 16(4): 1176-1186.
[22] LOCONTE V, KEKEZ I, MATKOVIC-CALOGOVIC D, et al. Structural characterization of FlgE2 protein from Helicobacter pylori hook[J]. FEBS J, 2017, 284(24): 4328-4342.
[23] YOU Y, YE F, MAO W, et al. An overview of the structure and function of the flagellar hook FlgE protein[J]. World J Microbiol Biotechnol, 2023, 39(5): 126.
[24] TACHIYAMA S, CHAN K L, LIU X, et al. The flagellar motor protein FliL forms a scaffold of circumferentially positioned rings required for stator activation[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2022, 119(4): e2118401119.
[25] PARTRIDGE J D, DUFOUR Y, HWANG Y, et al. Flagellar motor remodeling during swarming requires FliL[J]. Mol Microbiol, 2023, 120(5): 670-683.
[26] LIU X, ROUJEINIKOVA A, OTTEMANN K M. FliL functions in diverse microbes to negatively modulate motor output via its N-terminal region[J]. mBio, 2023, 14(2): e0028323.
[27] LU P, ZHANG H, GAO Y, et al. Cryo-electron tomography reveals the roles of FliY in Helicobacter pylori flagellar motor assembly[J]. mSphere, 2022, 7(1): e0094421.
[28] DHINDWAL P, BONIECKI M T, MOORE S A. Helicobacter pylori FlgN binds its substrate FlgK and the flagellum ATPase FliI in a similar manner observed for the FliT chaperone[J]. Protein Sci, 2024, 33(2): e4882.
[29] ROSINKE K, TACHIYAMA S, MRASEK J, et al. A Helicobacter pylori flagellar motor accessory is needed to maintain the barrier function of the outer membrane during flagellar rotation[J]. PLoS Pathog, 2025, 21(1): e1012860.
[30] 徐晨静，吴瑶，蒋建霞，等. 幽门螺杆菌外膜蛋白及其毒力的研究进展[J]. 实用临床医药杂志，2020，24(9)：127-132.
[31] TENG K W, HSIEH K S, HUNG J S, et al. Helicobacter pylori employs a general protein glycosylation system for the modification of outer membrane adhesins[J]. Gut Microbes, 2022, 14(1): 2130650.
[32] FANG M, XUE Z, HE L, et al. Distribution characteristics of the sabA, hofC, homA, homB and frpB-4 genes of Helicobacter pylori in different regions of China[J]. PLoS One, 2022, 17(5): e0268373.
[33] SHIRANI M, SHARIATI S, BAZDARR M, et al. The immunopathogenesis of Helicobacter pylori-induced gastric cancer: a narrative review[J]. Front Microbiol, 2024, 15: 1395403.
[34] BUGAYTSOVA J A, BJORNHAM O, CHERNOV Y A, et al. Helicobacter pylori adapts to chronic infection and gastric disease via pH-responsive BabA-mediated adherence[J]. Cell Host Microbe, 2017, 21(3): 376-389.
[35] DOOHAN D, REZKITHA Y, WASKITO L A, et al. Helicobacter pylori BabA-SabA key roles in the adherence phase: the synergic mechanism for successful colonization and disease development[J]. Toxins (Basel), 2021, 13(7): 485.
[36] ABERG A, GIDEONSSON P, BHAT A. Molecular insights into the fine-tuning of pH-dependent ArsR-mediated regulation of the SabA adhesin in Helicobacter pylori [J]. Nucleic Acids Res, 2024, 52(10): 5572-5595.
[37] THAI T, NGUYEN H P, Nguyen T, et al. Genetic diversity of the oipA gene among Helicobacter pylori isolates and clinical outcome in Vietnam[J]. Infect Genet Evol, 2023, 112: 105438.
[38] XU C, SOYFOO D M, WU Y, et al. Virulence of Helicobacter pylori outer membrane proteins: an updated review [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2020, 39(10): 1821-1830.
[39] HORRIDGE D N, BEGLEY A A, KIM J, et al. Outer inflammatory protein a (OipA) of Helicobacter pylori is regulated by host cell contact and mediates CagA translocation and interleukin-8 response only in the presence of a functional cag pathogenicity island type Ⅳ secretion system[J]. Pathog Dis, 2017, 75(8): ftx113.
[40] XIA R, ZHANG B, WANG X, et al. Pathogenic interactions between Helicobacter pylori adhesion protein HopQ and human cell surface adhesion molecules CEACAMs in gastric epithelial cells[J]. Iran J Basic Med Sci, 2019, 22(7): 710-715.
[41] 马凯，王鸽，孙建兵，等. HopQ 与人 CEACAM1 相互作用的研究进展[J]. 医学综述，2019，25(17)：3433-3437.
[42] 周燕，牛敏，李雪，等. 幽门螺杆菌球形变的鉴定及其对根除治疗的临床意义[J]. 中华传染病杂志，2022，40(11)：668-672.

（下转第 1408 页）

·短篇论著·

MALDI-TOF MS 快速鉴定肠杆菌对 β-内酰胺类抗菌药物的药敏及耐药性研究*

李　丽，焦满静△，王　凤，崔晶晶，安　然
涿州市医院检验科，河北涿州 072750

摘　要：目的　评价基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱（MALDI-TOF MS）对不同肠杆菌药敏及耐药性的鉴定效果，以指导临床合理用药。**方法**　收集 13 株肠杆菌科耐药菌株和 2 株敏感质控菌株进行预实验，分别以头孢噻肟、氨苄西林、美罗培南、头孢吡肟、哌拉西林孵育各耐药和敏感菌株，以获得 MALDI-TOF MS 中各 β-内酰胺类抗菌药物的检测特征峰。随后采用预实验的实验条件，分别使用 MALDI-TOF MS 和传统药敏方法（微量肉汤稀释法）对临床分离的 119 株肠杆菌科菌株进行批量检测（大肠埃希菌 89 株，肺炎克雷伯菌 30 株），评估 MALDI-TOF MS 检测结果与传统药敏方法的符合率。**结果**　预实验发现，MALDI-TOF MS 中相对分子质量 410、491 处峰是头孢噻肟的特征峰，386、394、726 处峰是氨苄西林的特征峰，402 处峰是美罗培南的特征峰，481、499 处峰是头孢吡肟的特征峰，哌拉西林空白对照中 518 处$[M+H]^+$分子峰出现自身水解现象，无意义，故后续实验未继续考察。批量检测比对中，头孢噻肟鉴定总符合率为 95.7%（111/116），氨苄西林总符合率为 90.0%（99/110），美罗培南总符合率为 94.6%（105/111），头孢吡肟总符合率为 93.8%（90/96）。**结论**　MALDI-TOF MS 与传统药敏方法检测肠杆菌对 4 种 β-内酰胺类抗菌药物药敏及耐药性的符合率均大于 90.0%，可用于临床 β-内酰胺类抗菌药物细菌耐药性的检测，以指导临床的合理用药。

关键词：MALDI-TOF MS；　肠杆菌；　β-内酰胺类抗菌药物；　耐药性；　符合率
DOI：10.3969/j.issn.1673-4130.2025.11.018　　**中图法分类号：**R372
文章编号：1673-4130(2025)11-1375-08　　**文献标志码：**A

近年来，随着抗菌药物的滥用，细菌耐药问题已经成为全球重大公共卫生问题，给人类健康和社会经济带来了巨大挑战[1]。柳叶刀发布的全球细菌耐药性负担分析中显示，2019 年有 127 万人的死亡与抗菌药物耐药性直接相关，495 万人的死亡与抗菌药物耐药性感染有关，抗菌药物耐药性已经成为全球主要的死亡原因之一[2]。全国细菌耐药检测网（CARSS）公布的数据显示，以碳青霉烯类耐药大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌为主的碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌在我国各级医疗机构患者中的检出率居于高位，可见加强对细菌耐药的检测和防控刻不容缓[3]。在细菌耐药统计中，β-内酰胺类抗菌药物耐药是最常见的抗菌药物耐药问题，也是抗微生物药物耐药性所致死亡的主要原因之一[2]。因此，快速、准确地检测 β-内酰胺类抗菌药物的耐药性，有助于加强医院感染控制和临床合理用药，降低此类患者的病死率[4]。目前常用的细菌耐药性检测方法有手工法（微量肉汤稀释法、E 实验法、纸片扩散法）和仪器法（全自动药敏分析仪），这些方法操作烦琐、检测周期长（通常 24 h 以上），指导临床合理使用抗菌药物存在滞后性[5]。

基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱（MALDI-TOF MS）是一种检测微生物的新方法，可以通过检测 β-内酰胺类抗菌药物对应特征峰的消除以及水解后新出现的特征峰，判断肠杆菌的耐药性，具有操作简单、检测快速准确、成本低廉的特点[6-7]。然而，关于 MALDI-TOF MS 检测 β-内酰胺类抗菌药物药敏及耐药性的准确性、一致性的研究较少，缺乏对临床检测的指导性。基于此，本研究通过 MALDI-TOF MS 法和传统药敏法检测了不同肠杆菌科细菌对 β-内酰胺类抗菌药物的敏感性和耐药性，以期进一步证实 MALDI-TOF MS 法检测肠杆菌科细菌敏感性和耐药性的合理性及准确性，为临床的细菌耐药性快速检测提供更准确的数据支持，并为今后临床合理用药提供指导。

1　材料与方法

1.1　菌种来源　收集本院临床科室送检标本及原卫生部室间质评样本中分离出的肠杆菌科耐药菌 13 株（耐碳青霉烯大肠埃希菌、耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌），质控敏感菌株大肠埃希菌 ATCC25922、肺炎克雷伯 ATCC700603 为温州市康泰生物科技有限公司

*　**基金项目：**保定市社发类项目（2241ZF395）。
△　**通信作者，**E-mail：jiaomanjing@126.com。
网络首发　http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20250507.1444.002.html(2025-05-08)