

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.13.011

文章编号: 1005-8982 (2023) 13-0066-06

综述

胆固醇与幽门螺杆菌持续感染的作用机制及 相关应对策略*

邵慧娟¹, 郑晓凤², 王俊科³, 马学锋¹, 冯富娟¹, 于晓辉³, 张久聪³

(1. 甘肃中医药大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 兰州大学第二医院 消化内科, 甘肃 兰州 730030; 3. 中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院 消化内科, 甘肃 兰州 730050)

摘要: 幽门螺杆菌(Hp)是一种革兰阴性菌, 机体感染后可引起胃炎、胃溃疡, 严重者会导致胃癌。最新研究报道Hp通过摄取人体胃黏膜上皮细胞中的胆固醇, 转化为胆固醇糖苷, 进而发生免疫逃逸, 避免被机体清除。该文就胆固醇、胆固醇糖苷在Hp免疫逃逸中发挥的作用及针对其靶点新型治疗策略的研究进展进行综述。

关键词: 幽门螺杆菌; 胆固醇; 胆固醇糖苷; 脂筏; 抗生素耐药; 治疗

中图分类号: R573;R37

文献标识码: A

Mechanism of cholesterol in Helicobacter pylori persistent infection and related coping strategies*

Shao Hui-Juan¹, Zheng Xiao-feng², Wang Jun-ke³, Ma Xue-feng¹,

Feng Fu-juan¹, Yu Xiao-Hui³, Zhang Jiu-Cong³

(1. The First Clinical Medical College, Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu 730000, China; 2. Department of Gastroenterology, The Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730030, China; 3. Department of Gastroenterology, The 940 Hospital of Joint Logistic Support Force of PLA, Lanzhou, Gansu 730050, China)

Abstract: Helicobacter pylori (Hp) is a Gram-negative bacterium that can cause gastritis, gastric ulcers, and even gastric cancer in severe cases. Recent studies have reported that Hp can avoid being cleared by the body through taking cholesterol from the host gastric mucosa epithelium and converting it into cholesterol glycosides, which lead to immune escape. This paper reviews the role of cholesterol and cholesterol glycosides in Hp immune escape and the progress of novel therapeutic strategies toward them.

Keywords: Helicobacter pylori; cholesterol; cholesterol glycoside; lipid raft; antibiotic resistance; treatment

幽门螺杆菌(Helicobacter pylori, Hp)是一种革兰阴性螺旋菌, 全球超过4.4亿人口感染Hp, 中国Hp感染者多达我国人口总数的一半^[1]。感染Hp后

人体可出现胃炎、胃溃疡, 严重者会导致胃癌。Hp感染人体后可通过多种免疫逃避机制避免被机体所清除^[2], 并且其持续感染机体的作用机制较为

收稿日期: 2022-12-01

* 基金项目: 甘肃省自然科学基金面上项目(No:21JR7RA002);甘肃省自然科学基金青年项目(No:22JR5RA1012);中央高校优秀青年团队培育项目(No:31920220065)

[通信作者] 张久聪, E-mail: zhangjiucong@163.com

复杂, 一般认为 Hp 分泌的尿素酶中和了胃酸, 螺旋形的结构使其能够通过胃黏膜层并迅速逃逸^[3]。近期研究发现, Hp 摄取人体胃黏膜上皮细胞的胆固醇, 进一步将胆固醇糖基化有助于 Hp 发生免疫逃逸, 并增强了对抗生素的耐药性^[4], 胆固醇、胆固醇糖苷及脂筏在 Hp 持续感染人体胃上皮细胞和抗生素耐药中发挥着重要的作用, 这是 Hp 感染免疫逃避机制新的研究方向, 可作为抗 Hp 的潜在治疗靶点^[4-5]。因此, 该文综述胆固醇在 Hp 持续感染中的作用机制及其新型治疗策略, 为根除治疗 Hp 提供新的思路。

1 胆固醇与 Hp 的持续感染

最初研究针对细胞膜上的特殊结构, 提出了“脂筏”的概念, 即糖脂、鞘磷脂和胆固醇聚集的微区, 一些特殊的蛋白质可以锚定在脂筏上, 主要参与募集细胞信号转导的分子和受体, 并形成信号转导平台, 吸引 Lewis-X 抗原和整合素聚集到脂筏上, 进而促进 Hp 感染并定植于胃上皮细胞^[5]。此外, 有序脂质结构域通常被认为是真核细胞的特征, 研究发现, Hp 中也存在类似的胆固醇类脂, 在胆固醇中培养的 Hp 细胞可自发提取脂类, 形成更稳定的有序类脂域^[6]。胆固醇是哺乳动物细胞中含量丰富的甾醇, 其中 90% 以上存在于细胞膜, 由于 Hp 的基因组不具有编码胆固醇所需要的酶, 其通过摄取人体胃上皮细胞的胆固醇, 在 hp0499 基因编码的胆固醇 α -D-葡萄糖苷酰基转移酶 (CGAT) 的催化下生成胆固醇 6-O-酰基- α -D-吡喃葡萄糖苷 (CAG), 来促进脂筏的聚集, 并招募黏附分子 (Lewis 抗原、整合素 $\alpha 5$ 和 $\beta 1$) 使更多的 Hp 紧密黏附于胃上皮细胞^[7]。

HSU 等^[8]报道了 hp0421 基因编码的胆固醇- α -糖基转移酶 (CGT) 催化膜胆固醇转化为胆固醇糖苷。胆固醇糖苷不仅参与 Hp 细胞壁的合成, 而且还增强与人体细胞的黏附性, 同时 Hp 的持续感染可导致脂筏的破坏, 有助于 Hp 逃避免疫防御并定植在人体细胞上, 这对 Hp 毒力和致病性的形成具有重要作用^[4]。Hp 还通过外膜小泡释放 CGT 作用于人体细胞膜的胆固醇, 以此来增强 Hp 对人体细胞的黏附^[7]。HSU 等^[8]实验证实, 当人体胃黏膜细胞被水溶性胆固醇处理后, Hp 与细胞的黏附性明显

减弱。此外, QARIA 等^[9]发现 hp0421 基因缺失和由其导致的胆固醇缺乏可改变 Hp 菌株的形态和细胞壁的组成, 通过流式细胞仪测量溴化乙锭的内流发现胆固醇糖苷的缺乏增加了细胞壁的通透性, 为了进一步研究胆固醇糖苷对 Hp 细胞形态的影响, 采用共聚焦显微镜透射法观察野生型 Hp76 和敲除 hp0421 基因的 Hp76 Δ 421 菌株的形态, 发现大多数 Hp76 Δ 421 菌株呈现卷曲的“c”形、球状和杆状, Hp76 菌株表现出正常的螺旋形状, 而且对 Hp76 Δ 421 进行基因重组可使菌株细胞的螺旋形恢复。另外, 对标准菌株 Hp26695 补充或不补充胆固醇时, Hp 细胞形态均有显著变化, 并且胆固醇糖苷的缺乏还会导致 Hp 脂多糖的结构缺陷^[4]。这些发现提示 Hp 利用糖基化的胆固醇来维持自身螺旋形、细胞壁的稳定, 以及在增强与人体胃上皮细胞的黏附性中发挥着重要作用, 并与 Hp 引起机体的持续感染密切相关。

2 胆固醇与 Hp 免疫逃逸

2.1 胆固醇与 Hp 毒力因子

胆固醇与 Hp 重要的毒力因子 VacA 和 CagA 关系密切, 可介导细胞毒素进入人体细胞, 并在 Hp 的生长增殖中发挥重要作用^[10-11]。研究发现 Hp 感染人体后, 磷酸化的 CagA 通过 IV 型分泌系统 (T4SS) 进入人体胃上皮细胞内, 然而由于 Hp 胆固醇糖苷的形成, 消耗了胃上皮细胞膜的胆固醇, 使 CagA 通过 T4SS 传递受阻, 由其诱导分泌的白细胞介素-8 (IL-8) 明显减少^[4]。目前研究认为 T4SS 在诱导核因子 κB (NF- κB) 依赖的炎症反应中起重要作用, 肽聚糖通过 T4SS 进入胃上皮细胞, 激活 T4SS 中的 $\alpha 5 \beta 1$ 整合素受体, 触发 CagA 发挥致病作用^[12]。VacA 可诱导胃上皮细胞空泡化, 使用甲基- β -环糊精溶解细胞膜中的胆固醇后, VacA 进入细胞内明显减少, 并抑制细胞液泡化, 表明细胞膜胆固醇的含量可调节 VacA 诱导的细胞液泡化及致病性^[13]。因此, 胆固醇在 Hp 毒力因子作用机制中也十分重要。

2.2 脂筏与干扰素、白细胞介素

由于 Hp 的 CGT 对胆固醇的消耗, 导致脂筏的破坏, 阻断了许多细胞因子受体的组装, 特别是 γ 干扰素 (IFN- γ)、白细胞介素-22 (IL-22) 和白细胞

介素-6(IL-6)受体不能正常组装并激活 JAK/STAT 信号通路,进而抑制炎症反应^[14]。QARIA 等^[14]研究表明 IFN- γ 和 IL-22 受体在富含胆固醇的脂筏中组装,而 Hp 从胃上皮细胞中摄取胆固醇,破坏了脂筏的结构,使其不能成功组装,导致基于 INF- γ 和 IL-22 的丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和 JAK/STAT 下游信号通路不能被激活,这对于 Th1 型免疫反应的发生至关重要。

BLOUIN 等^[15]研究发现 IFN- γ 受体(IFNGR)的亚单位 IFNGR1 和 IFNGR2 在脂筏上的正确组装对 IFNG/JAK/STAT 信号转导至关重要,表明脂筏是 IFNG 信号转导的重要平台。为进一步验证 Hp 摄取人体细胞膜脂筏中的胆固醇来影响 IFNGR 的正确组装, MOREY 等^[16]用甲基- β -环糊精(M β CD)处理人体胃上皮细胞,发现 JAK1/STAT1 的磷酸化水平显著降低,另外,在 Hp 感染前通过胆固醇涂层保护细胞膜脂筏的完整性,发现被 Hp 感染后人体细胞中的 IFNG/JAK/STAT 信号可以正常转导,并调节下游基因的表达,而且添加胆固醇可以上调 JAK1/STAT1 的磷酸化,这表明增加胆固醇可以修复部分脂筏,使 IFNGR 正确组装,进而恢复 IFNG/JAK/STAT 炎症信号通路。此外, Hp 通过脂筏诱导胃上皮细胞中 NF- κ B 介导的炎症反应,可激活高迁移率蛋白 1(HMGB1)的表达,并将晚期糖基化终产物的受体募集到脂筏上,触发 NF- κ B 的表达,激活炎症细胞因子 IL-8 的释放,促进胃上皮细胞的炎症发生^[17]。

2.3 胆固醇糖苷与巨噬细胞

自噬是一种吞噬自身胞内蛋白质或细胞器,使其包被进入囊泡,并与溶酶体融合形成自噬溶酶体,降解其所包裹的内容物的过程。细菌感染引起的自噬起到了消除胞内病原体先天免疫的防御作用。LAI 等^[18]研究表明 Hp 的 CGT 依赖于胆固醇来促进自噬小体的成熟并干扰自噬进程,自噬小体的形成对 Hp 在感染的巨噬细胞内的存活至关重要,携带 CGT 的野生型 Hp 菌株调节胆固醇触发自噬并抑制自噬小体与溶酶体的融合,并且其在巨噬细胞内的细菌负荷明显高于敲除编码 CGT 基因的菌株,敲除自噬相关蛋白 12 会损害自噬小体的成熟,并降低巨噬细胞内 Hp 的存活率,此外,用 M β CD 去除细胞膜脂筏中的胆固醇,破坏脂筏的形

成显著抑制了 Hp 在巨噬细胞内的生存,而对敲除编码 CGT 基因的细胞影响较小。DU 等^[19]研究报道胆固醇糖苷通过脂筏和 PI3K 依赖的方式干扰自噬小体的运输,延缓 Hp 被巨噬细胞吞噬,进而延长 Hp 在人体细胞内的存活时间。这些结果表明,CGT 在影响 Hp 被巨噬细胞清除的自噬过程中起重要作用。

2.4 胆固醇与 Hp 抗生素耐药性

由于 Hp 适于在低 pH 条件下生存,部分菌株对常用抗生素具有多重耐药性,导致根除治疗失败,尤其是一些难治性感染者,多次根除治疗后, Hp 感染可能会持续存在。已有研究证实多重耐药的 Hp 菌株具有高浓度的 CAG,其 CAG 为非耐药 Hp 的 10~150 倍^[7]。MCGEE 等^[20]研究发现在胆固醇中培养的 Hp 细胞对 8 种抗生素的抵抗力远高于无胆固醇培养的 Hp 细胞(100 倍以上),而且高水平的胆固醇糖苷可明显增强 Hp 对抗生素的耐药性。QARIA 等^[9]由药敏试验得出,敲除 hp0421 基因的 Hp 菌株与对照组相比,对磷霉素、多粘菌素 B、四环素和环丙沙星等抗生素的敏感性显著增加,这是因为 hp0421 敲除导致胆固醇糖苷缺失,增加了细胞壁的通透性,促进抗生素被动进入 Hp 细胞内;另外, hp0421 的缺失可能会影响 Hp 内毒素的结构和外膜电荷,从而增加 Hp 对抗生素的敏感性。这些均说明胆固醇在 Hp 增强抗生素的耐药中发挥着重要的作用,可作为治疗 Hp 感染的药物靶点。

3 新型抗 Hp 治疗策略

3.1 脂筏与抗 Hp

机体内复杂的微环境使 Hp 菌株难以被抗生素完全清除,残留的 Hp 导致治疗失败。人体免疫系统对杀灭这些残留病原体有重要作用,然而, Hp 通过消耗人体细胞膜上的胆固醇来实现免疫逃逸。为了提高抗生素药物的清除效率, CHEN 等^[21]的研究将胆固醇、骨化三醇和克拉霉素共同负载在由鼠李糖脂组成的脂质层上,制备了药物囊泡 RHL/CL-Ch-Cal(生物膜根除四联疗法),结果表明,其能迅速穿透胃黏液层到达 Hp 的定植部位;这种药物通过补充胆固醇来修复人体胃上皮细胞膜的脂筏,激活了人体对 Hp 的免疫应答,有效地破坏了 Hp 的细胞膜,并恢复溶酶体的活性来辅助杀灭

Hp, 同时可抑制残留 Hp 的再黏附。因此, 提高 Hp 的清除率对根除治疗具有重要意义。另外, 使用纳米技术来输送抗菌药物将进一步提高其抗菌效率^[22]。有研究通过体外模型观察到 O-聚糖(O-Glycan)能显著抑制 Hp 的尿素酶活性, 并减少 Hp 对胃上皮细胞的黏附和损伤, O-Glycan 还可抑制 Hp 对胃上皮细胞膜脂筏的破坏, 并抑制炎症-癌变的转化, 减轻 Hp 对人体的损伤^[23]。

空肠弯曲菌细胞致死性扩张毒素由 3 个亚基组成: CdtA、CdtB 和 CdtC, 其中 CdtA 和 CdtC 与脂筏结合是 CdtB 进入细胞的关键。YEH 等^[24]利用重组 CdtC (rCdtC) 可拮抗 Hp 的致病毒力因子 VacA 和 CagA, rCdtC 减轻 VacA 诱导细胞空泡化的同时减少了 CagA 的易位, 降低 NF- κ B 的激活和减少 IL-8 的产生, 进而减轻胃上皮细胞的炎症反应。因此, CdtC 通过与脂筏富含胆固醇的微区结合, 可有效阻止由脂筏介导的 Hp 毒力因子发挥致病作用。此外, 外源性胆固醇具有与 CGT 竞争性改变细胞膜胆固醇的作用, 干扰 Hp 的 CGT 催化膜胆固醇可阻碍 Hp 与细胞的黏附并减轻炎症反应^[8], KOBAYASHI 等^[25]通过给感染 Hp 的小鼠灌胃给予胆固醇类似物, 与对照组小鼠相比, 胆固醇类似物能显著抑制胃黏膜细胞壁上胆固醇- α -D-吡喃葡萄糖苷(CGL)的合成, 从而起到抗 Hp 的作用。

3.2 胆固醇、毒力因子与抗 Hp

胆固醇类似物胆甾烯酮在体外和体内均显示对 Hp 具有抗菌活性, 在与 Hp 共培养时, 其可使菌株的形态转变为球形, 显著抑制 Hp 的生长, 包括对克拉霉素耐药的 Hp 菌株^[25]。研究表明胺碘酮除了抗心律失常还是一种 CGAT 的抑制剂, 可抑制 Hp 与胃上皮细胞的黏附, 并通过抑制 CGAT 活性改变 CAG 的作用, 其中 50 μ mol 的胺碘酮显著降低胃上皮细胞中 CAG 的产生及 CagA 易位和相关的酪氨酸磷酸化; 还发现胺碘酮对左氧氟沙星、甲硝唑和克拉霉素多重耐药的 Hp 菌株也有显著抑制 CAG 的作用^[7]。这些结果为进一步开发 CGAT 的抑制剂以根除 Hp 提供了理论基础, 提示 Hp 存在多重耐药时可将 CGAT 抑制剂与抗生素联合使用来提高治疗 Hp 感染的效果。

LAI 等^[26]研究发现肠道共生菌金氏假单胞菌 MTS01 在改变肠道微生物组成的同时可降低人体细

胞胆固醇浓度, 从而减轻 Hp 引起胃黏膜的炎症反应, 还可显著抑制毒力因子 VacA 和 CagA 对胃上皮细胞的致病作用, 提示金氏假单胞菌 MTS01 可能是一种新型的功能益生菌, 可用来治疗 Hp 感染。随着根除 Hp 抗生素的广泛应用, 在增加耐药性同时改变了正常肠道的微生物菌群。研究^[27]报道他汀类药物用于抗 Hp 治疗时对肠道微生物群几乎没有影响, 他汀类药物用于调节胆固醇水平, 其降胆固醇的作用阻断了 CGT 介导的 Hp 依赖胆固醇的免疫逃逸机制, 并通过促进自噬来减轻巨噬细胞内的细菌负荷。由于 CagA 易位和磷酸化都依赖于胆固醇水平, 辛伐他汀治疗 Hp 感染时明显减少了 CagA 易位到胃上皮细胞, 这可能反过来减弱 CagA 诱导的肿瘤形成^[28], 因此, CHO 等^[29]研究提出他汀类药物能够降低由 Hp 所致胃癌的死亡率。

3.3 dM- β CD、孕酮衍生物与抗 Hp

体外实验证实 3-蒎基类固醇、维生素 D 和吡啶类化合物等脂类作用于 Hp 表现出高度的敏感性, 其通过肉豆蔻酰-磷脂酰乙醇胺(PE)对 Hp 发挥溶菌作用, 并且孕酮衍生物对 Hp 具有选择性杀菌作用^[30]。这说明抗 Hp 的药物能够以黄体酮为基本结构来研发, 然而, 由于一些甾体化合物是疏水性的, 因此甾体药物获得亲水性能更有效地发挥抗 Hp 的作用。二-O-甲基- β -环糊精(dM- β CD)是亲脂化化合物的增溶剂, 其可从哺乳动物细胞膜中提取胆固醇。WANIBUCHI 等^[31]研究报道 dM- β CD 与 Hp 细胞膜上的 PE 紧密结合, 促进胆固醇进入 Hp 的细胞膜内, 并保护 Hp 免受孕酮和 17 α -羟基孕酮己酸酯的杀菌作用, 但是即使在 dM- β CD 存在时, 具有相对高分子质量的孕酮衍生物也对 Hp 有抑制作用, 并且与 dM- β CD 共价连接的孕酮衍生物, 在不破坏肠道微生物系平衡的情况下可选择性地根除 Hp, 其机制有待进一步研究。

4 小结及展望

综上所述, 胃黏膜上皮细胞中的胆固醇在 Hp 发生免疫逃逸, 避免被人体清除中发挥着重要的作用。由于 Hp 自身不具有合成胆固醇的能力, 它通过摄取人体胃黏膜细胞上的胆固醇, 进而转化为胆固醇糖苷, 胆固醇糖苷在维持 Hp 正常螺旋形态、细胞壁完整性、菌株的致病性及耐抗菌药物

中至关重要；此外，Hp 消耗人体细胞上的胆固醇后导致 IFN- γ 、IL 受体不能正常组装并激活相应的信号通路，从而抑制了炎症反应的发生。因此，一些针对胆固醇的抗 Hp 疗法可作为多重抗生素耐药治疗失败的补充方案。目前以脂筏为治疗靶点的药物研究已取得一定进展，这意味着靶向脂筏治疗 Hp 持续感染也是一个有前景的研究方向，但是这些疗法大多以破坏病理性脂筏为目标^[32]，旨在修复受损脂筏的药物研究相对较少，因此，修复被 Hp 感染人体细胞膜脂筏的药物可能作为现有治疗的补充。

参 考 文 献：

- [1] HOOI J K Y, LAI W Y, NG W K, et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis[J]. Gastroenterology, 2017, 153(2): 420-429.
- [2] MEJÍAS-LUQUE R, GERHARD M. Immune evasion strategies and persistence of *Helicobacter pylori*[J]. Curr Top Microbiol Immunol, 2017, 400: 53-71.
- [3] SYCURO L K, PINCUS Z, GUTIERREZ K D, et al. Peptidoglycan crosslinking relaxation promotes *Helicobacter pylori*'s helical shape and stomach colonization[J]. Cell, 2010, 141(5): 822-833.
- [4] QARIA M A, QUMAR S, SEPE L P, et al. Cholesterol glucosylation-based survival strategy in *Helicobacter pylori*[J]. Helicobacter, 2021, 26(2): e12777.
- [5] GAGLIARDI M C, LAI C H, IWABUCHI K. Editorial: role of lipid rafts in anti-microbial immune response volume II[J]. Front Immunol, 2022, 13: 1043181.
- [6] HUANG Z, ZHANG X S, BLASER M J, et al. *Helicobacter pylori* lipids can form ordered membrane domains (rafts) [J]. Biochim Biophys Acta Biomembr, 2019, 1861(11): 183050.
- [7] JAN H M, CHEN Y C, YANG T C, et al. Cholesteryl α -D-glucoside 6-acyltransferase enhances the adhesion of *Helicobacter pylori* to gastric epithelium[J]. Commun Biol, 2020, 3(1): 120.
- [8] HSU C Y, YEH J Y, CHEN C Y, et al. *Helicobacter pylori* cholesterol- α -glucosyltransferase manipulates cholesterol for bacterial adherence to gastric epithelial cells[J]. Virulence, 2021, 12(1): 2341-2351.
- [9] QARIA M A, KUMAR N, HUSSAIN A, et al. Roles of cholesteryl- α -glucoside transferase and cholesteryl glucosides in maintenance of *Helicobacter pylori* morphology, cell wall integrity, and resistance to antibiotics[J]. mBio, 2018, 9(6): e01523-18.
- [10] SIT W Y, CHEN Y A, CHEN Y L, et al. Cellular evasion strategies of *Helicobacter pylori* in regulating its intracellular fate[J]. Semin Cell Dev Biol, 2020, 101: 59-67.
- [11] RAGHUNATHAN K, FOEGEDING N J, CAMPBELL A M, et al. Determinants of raft partitioning of the *Helicobacter pylori* pore-forming toxin VacA[J]. Infect Immun, 2018, 86(5): e00872-17.
- [12] KWOK T, ZABLER D, URMAN S, et al. *Helicobacter* exploits integrin for type IV secretion and kinase activation[J]. Nature, 2007, 449(7164): 862-866.
- [13] HUTTON M L, KAPARAKIS-LIASKOS M, TURNER L, et al. *Helicobacter pylori* exploits cholesterol-rich microdomains for induction of NF-kappaB-dependent responses and peptidoglycan delivery in epithelial cells[J]. Infect Immun, 2010, 78(11): 4523-4531.
- [14] MOREY P, MEYER T F. The sweeping role of cholesterol depletion in the persistence of *Helicobacter pylori* infections[M]. Cham: Springer International Publishing, 2019: 209-227.
- [15] BLOUIN C M, HAMON Y, GONNORD P, et al. Glycosylation-dependent IFN- γ R partitioning in lipid and actin nanodomains is critical for JAK activation[J]. Cell, 2016, 166(4): 920-934.
- [16] MOREY P, PFANNKUCH L, PANG E, et al. *Helicobacter pylori* depletes cholesterol in gastric glands to prevent interferon gamma signaling and escape the inflammatory response[J]. Gastroenterology, 2018, 154(5): 1391-1404.e9.
- [17] LIN H J, HSU F Y, CHEN W W, et al. *Helicobacter pylori* activates HMGB1 expression and recruits RAGE into lipid rafts to promote inflammation in gastric epithelial cells[J]. Front Immunol, 2016, 7: 341.
- [18] LAI C H, HUANG J C, CHENG H H, et al. *Helicobacter pylori* cholesterol glucosylation modulates autophagy for increasing intracellular survival in macrophages[J]. Cell Microbiol, 2018, 20(12): e12947.
- [19] DU S Y, WANG H J, CHENG H H, et al. Cholesterol glucosylation by *Helicobacter pylori* delays internalization and arrests phagosome maturation in macrophages[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2016, 49(5): 636-645.
- [20] MCGEE D J, GEORGE A E, TRAINOR E A, et al. Cholesterol enhances *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics and LL-37[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55(6): 2897-2904.
- [21] CHEN X N, ZOU Y Q, ZHANG S Q, et al. Multi-functional vesicles improve *Helicobacter pylori* eradication by a comprehensive strategy based on complex pathological microenvironment[J]. Acta Pharm Sin B, 2022, 12(9): 3498-3512.
- [22] TIAN X H, WANG P L, LI T, et al. Self-assembled natural phytochemicals for synergistically antibacterial application from the enlightenment of traditional Chinese medicine combination[J]. Acta Pharm Sin B, 2020, 10(9): 1784-1795.
- [23] CHEN Y Z, TANG Z H, FU L F, et al. Inhibitory and injury-protection effects of O-glycan on gastric epithelial cells infected with *Helicobacter pylori*[J]. Infect Immun, 2022, 90(10): e0039322.
- [24] YEH J Y, LIN H J, KUO C J, et al. *Campylobacter jejuni* cytolethal distending toxin C exploits lipid rafts to mitigate

- Helicobacter pylori*-induced pathogenesis[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 8: 617419.
- [25] KOBAYASHI J, KAWAKUBO M, FUJII C, et al. Cholestenone functions as an antibiotic against *Helicobacter pylori* by inhibiting biosynthesis of the cell wall component CGL[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2021, 118(16): e2016469118.
- [26] LAI C H, LIN T L, HUANG M Z, et al. Gut commensal parabacteroides goldsteinii MTS01 alters gut microbiota composition and reduces cholesterol to mitigate *Helicobacter pylori*-induced pathogenesis[J]. Front Immunol, 2022, 13: 916848.
- [27] LIAO W C, HUANG M Z, WANG M L, et al. Statin decreases *Helicobacter pylori* burden in macrophages by promoting autophagy[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2017, 6: 203.
- [28] LIN C J, LIAO W C, LIN H J, et al. Statins attenuate *Helicobacter pylori* CagA translocation and reduce incidence of gastric cancer: *in vitro* and population-based case-control studies[J]. PLoS One, 2016, 11(1): e0146432.
- [29] CHO M H, YOO T G, JEONG S M, et al. Association of aspirin, metformin, and statin use with gastric cancer incidence and mortality: a nationwide cohort study[J]. Cancer Prev Res (Phila), 2021, 14(1): 95-104.
- [30] SHIMOMURA H, WANIBUCHI K, HOSODA K, et al. Unique responses of *Helicobacter pylori* to exogenous hydrophobic compounds[J]. Chem Phys Lipids, 2020, 229: 104908.
- [31] WANIBUCHI K, HOSODA K, AMGALANBAATAR A, et al. A short review, effect of dimethyl- β -cyclodextrin on the interaction between *Helicobacter pylori* and steroidal compounds[J]. Heliyon, 2021, 7(4): e06767.
- [32] SVIRIDOV D, MUKHAMEDOVA N, MILLER Y I. Lipid rafts as a therapeutic target[J]. J Lipid Res, 2020, 61(5): 687-695.
- (张蕾 编辑)
- 本文引用格式:** 邵慧娟, 郑晓凤, 王俊科, 等. 胆固醇与幽门螺杆菌持续感染的作用机制及相关应对策略[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(13): 66-71.
- Cite this article as:** SHAO H J, ZHENG X F, WANG J K, et al. Mechanism of cholesterol in *Helicobacter pylori* persistent infection and related coping strategies[J]. China Journal of Modern Medicine, 2023, 33(13): 66-71.