·新药述评与论坛·

胃类器官模型揭示幽门螺杆菌感染的宿主-病原互作机制：从定植机制到靶向治疗

田书婷[1,2,3]，张林丽[1,2,3]，邓轶方[1,2,3*]

（1 中国医药工业研究总院，上海 201203；2 中国医药工业研究总院上海医药工业研究院创新药物与制药工艺国家重点实验室，上海 200437；3 上海市生物物质成药性评价专业技术服务中心，上海 200437）

［摘要］ 幽门螺杆菌（*Helicobacter pylori*，*H. pylori*）胃部感染影响了全球约43%的人口，是慢性胃炎、消化性溃疡的常见诱因，也是90%非贲门部胃癌的明确致癌因子。临床前常用的研究模型如胃肿瘤细胞系、胃原代细胞培养、*H. pylori*感染动物模型，难以模拟、涵盖人胃慢性感染的特征，阻碍了*H. pylori*感染发病机制解析。近年来，随着胃类器官技术的突破性发展，通过三维人源微环境精准模拟*H. pylori*感染进程的实验，成为该领域的重要里程碑。本综述阐释了胃类器官平台在*H. pylori*感染机制中的进展，包括细菌定植、宿主细胞谱系特异性应答、炎-癌转化机制，以及靶点发现与精准干预策略研究，这些进展为根除*H. pylori*感染和胃癌预防提供依据。

［关键词］ 胃类器官；幽门螺杆菌；定植；致癌

［中图分类号］ R965 ［文献标志码］ A ［文章编号］ 1003－3734（2026）07－0679－09

Gastric organoids model reveals the host-pathogen interaction mechanism of *Helicobacter pylori* infection: from colonization mechanism to targeted therapy

TIAN Shu-ting[1,2,3], ZHANG Lin-li[1,2,3], DENG Yi-fang[1,2,3*]

(1 *China State Institute of Pharmaceutical Industry*, *Shanghai* 201203, *China*; 2 *State Key Laboratory of New Drug and Pharmaceutical Process*, *Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry Co.*, *Ltd.*, *China State Institute of Pharmaceutical Industry*, *Shanghai* 200437, *China*; 3 *Shanghai Professional and Technical Service Center for Biological Material Druggability Evaluation*, *Shanghai* 200437, *China*)

［**Abstract**］ *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) gastric infection affects approximately 40% of the world's population and is a common cause of chronic gastritis and peptic ulcer, as well as a definite oncogenic factor in 89% of non-cardia gastric cancers. Preclinical research models, such as gastric tumor cell lines, gastric primary cell culture, and animal models of *H. pylori* infection, are difficult to simulate and cover the characteristics of chronic infection in the human stomach, hindering the elucidation of *H. pylori* infection pathogenesis. In recent years, with the breakthrough development of gastric organoid technology, the precise modeling of the *H. pylori* infection process within a three-dimensional human-derived microenvironment has become an important milestone in this field. This review duscusses the progress of gastric organoid platforms in studying the mechanisms of *H. pylori* infection, including bacterial

［基金项目］ 上海市2023年度“科技创新行动计划”长三角科技创新共同体领域资助项目：上海市先导物成药性研究与药物开发平台建设（23002400100）

［作者简介］ 田书婷，女，硕士，研究方向：临床前药效学研究及机制研究、消化道类器官等。E-mail：m15928201363@163.com。

［通讯作者］ *邓轶方，女，博士，副研究员，硕士生导师，主要从事药物研发、成药性评价工作、临床药效学研究及机制研究。E-mail：dengyifangdyf@163.com。

［DOI］10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.07.002

colonization, host cell lineage-specific responses, the inflammation-to-carcinoma transformation mechanism, as well as target discovery and precison intervention strategies. These advances provide a basis for the eradication of *H. pylori* infection and the prevention of gastric cancer.

[**Key words**] gastric organoids; *Helicobacter pylori*; colonization; carcinogenesis

全球约 43% 的人口受幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染的影响,*H. pylori* 是慢性胃炎、消化性溃疡的常见诱发因素,也是胃癌(90% 非贲门部胃癌)的明确致癌因素[1-3]。因其与胃癌密切关联,深入解析 *H. pylori* 与胃上皮细胞之间的相互作用至关重要。然而,传统研究模型存在明显局限性,如胃癌细胞系因固有的遗传突变以及来源于肿瘤难以反映正常生理感染过程的问题。动物模型面临种属差异且常需致癌剂协同,而原代培养则受限于细胞存活期短及污染干扰,均无法理想地呈现人源环境下的慢性感染特征[4]。2015 年胃类器官[5-6]成功构建及后续各种类器官衍生模型建立,标志着在理解和研究胃上皮发育、稳态以及疾病模型方面取得了重要进展。本综述将系统阐述胃类器官平台的研究进展及类器官平台在 *H. pylori* 致病机制研究中的概况,揭示感染模型构建特征、细菌定植策略、宿主细胞类型特异性应答、炎症向癌变演进的分子通路,以及靶点发现及干预策略的核心过程,以期为根治 *H. pylori* 感染和有效预防胃癌提供全新的研究范式。

1 胃类器官:*H. pylori* 感染研究新平台

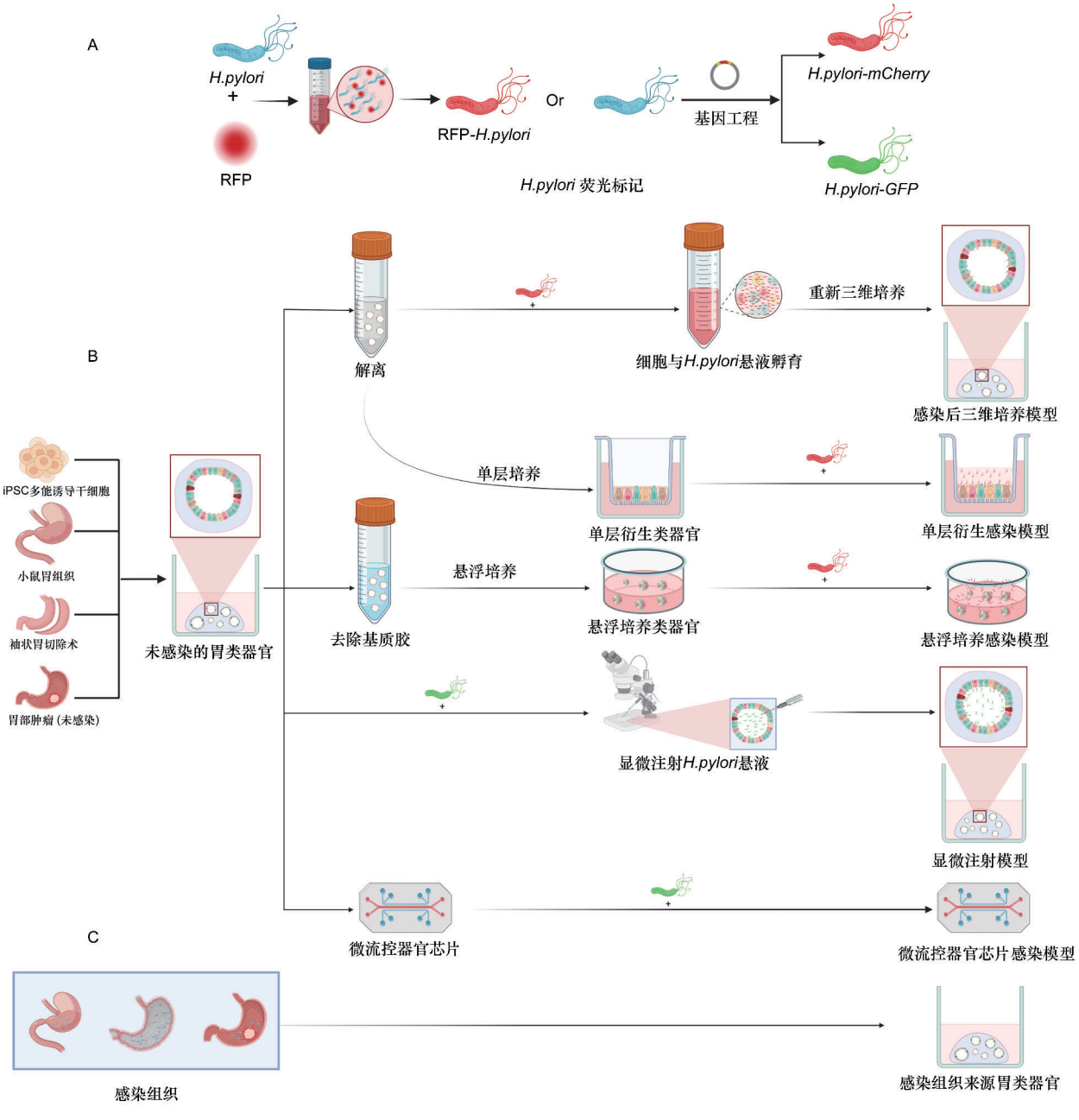
成熟的多源胃类器官体系,根据其来源,涵盖健康人群/患者的人源组织来源、鼠源模型来源、诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cell, iPSC)分化及基质/免疫共培养来源,为 *H. pylori* 感染研究提供理想平台。培养成熟的胃器官呈现特征性囊状或出芽形态,明场下可见透明球体包裹的中央空腔结构,并保留多谱系上皮细胞类型,包括表面黏液细胞、颈黏液细胞、壁细胞、主细胞及干细胞等。三维培养依赖基质胶支撑形成了胃类器官基底侧朝外的特征,阻碍了病原体-胃黏膜上皮的直接相互作用。为精准模拟体内感染,研究者开发出多种衍生模型,包括感染后三维培养模型、单层衍生感染模型、悬浮培养感染模型、显微注射感染模型、微流控器官芯片感染模型以及感染患者组织来源的胃类器官模型,总结见图 1。

1.1 感染后三维培养模型 该模型通过解离胃类器官并完全去除基质胶,将细胞团与 *H. pylori* 悬液共孵育数小时,随后将感染细胞重嵌入三维培养体系构建而成[7-12]。该模型提供了标准化感染操作流程,支持实时观察感染诱导的类器官形态变化及 *H. pylori* 定植引起的极性变化。然而,该模型感染时未控制极性,且感染时间较短无法模拟持续性感染微环境。

1.2 单层衍生感染模型 该模型通过将三维类器官转移至胶原/基质胶包被的 Transwell 体系形成单层上皮[13-21],或通过气液界面(air-liquid interface, ALI)培养进一步构建胃黏膜样结构[22-23],进行感染。相较于显微注射技术,其显著提升病原接触效率并降低设备依赖,通过跨膜电阻(transmembrane resistance, TEER)技术和顶端蛋白分布检测可监控上皮屏障完整性。引入基质或免疫细胞共培养可有效模拟体内微环境互作网络,为研究急性感染中炎症损伤修复、致癌机制及宿主-病原-免疫串扰提供理想平台[24-26]。然而,该模型建立耗时较长,且三维结构缺失导致细胞谱系单一。

1.3 悬浮培养感染模型 该模型通过去除基质胶在超低吸附板上培养实现极性操控,根据培养基是否含有细胞外基质(extracellular matrix, ECM)分为极性翻转类器官顶端侧朝外(apical-out)结构[27]和囊状悬浮类器官维持基底侧朝外(basolateral-out)结构[28-29]。这种极性可控性使病原体-上皮接触均一化。相较于显微注射技术,其避免了精密设备依赖,但存在极性翻转后类器官增殖效率下降等局限性。该模型为研究病原极性特异性互作提供独特窗口,适合研究细菌定植机制以及致癌机制等。

1.4 显微注射感染模型 显微注射模型利用微米级玻璃毛细管将 *H. pylori* 悬液直接递送至胃类器官腔体结构,适配顶端朝内的囊状形态特征的类器官感染[6,30-33]。该模型通过建立腔内感染,模拟急性感染,成为研究 *H. pylori* 定植及致癌机制的核心工具。但其操作复杂,需要高分辨率显微注射系统、类器官大小不一需定制多重感染指数(multiplicity of infection, MOI)以及注射引发的结构机械性损伤。



RFP：红色荧光染料；RFP-*H. pylori*：红色荧光染料标记的幽门螺杆菌；*H. pylori*-mCherry：表达 mCherry 荧光蛋白的幽门螺杆菌；*H. pylori*-GFP：表达 GFP 荧光蛋白的幽门螺杆菌

图 1　*H. pylori* 感染的衍生模型

1.5　微流控器官感染模型　微流控器官芯片通过整合微流控技术与三维类器官培养，实现流体剪切力、浓度梯度及机械压力等微环境参数的精准调控，显著提升类器官的生理仿生性与结构完整性。代表模型 hsMPS[34] 及 Transgel 系统[35] 成功重构了胃腺体结构并模拟了黏膜动态屏障功能。通过引入基质细胞或免疫细胞共培养，该平台可模拟慢性感染中宿主-病原体-免疫串扰的黏膜防御网络，为研究胃黏膜稳态调控提供生理模型。

1.6　感染患者组织来源胃类器官　该模型通过直接分离 *H. pylori* 感染宿主的胃组织干细胞进行类器官的培养构建[36-38]，其核心特征在于能够保留宿主体内感染的细胞表型特性。同时胃黏膜肠化生不可逆转的特征使这类患者来源的胃类器官成为研究长

期致癌机制的理想平台,可用于探索持续性感染诱导的 DNA 损伤累积与免疫逃逸等癌变级联反应。然而,该模型应用存在临床样本难获取、建立动物感染来源模型耗时较长等局限性。上述胃类器官衍生感染模型通过差异化构建与研究内容适配,共同构建 *H. pylori* 研究的多维技术体系。为定植机制、宿主应答和致癌机制等研究提供了不同的选择平台。

2 *H. pylori* 定植机制与屏障破坏

为适应胃部极端环境,*H. pylori* 演化出精密的信号感知系统,通过整合酸碱度、营养浓度及宿主免疫信号实现长期定植,进而产生致病性。

2.1 尿素感应促进靶向定植 鉴于胃中微环境的复杂性,探究 *H. pylori* 如何精准定位上皮细胞的机制非常重要。Huang 等[27]发现 *H. pylori* 可被极性翻转胃类器官及其代谢物迅速吸引,该过程依赖于其尿素感应化学感受器 TlpB。TlpB 的高亲和力与尿素酶的高效降解协同作用,使 *H. pylori* 能检测到 50 nm 级的尿素浓度。*H. pylori* 通过持续感应胃上皮释放的尿素并向其趋化迁移,调节定植区域的尿素浓度以维持局部微环境 pH,从而实现在胃中的长期定植。Agullar 等[39]利用单层胃类器官模型发现,*H. pylori* 优先黏附高度分化、大尺寸(20 ~ 45 μm)且寿命短(<3 d)的表面黏液(Pit)细胞。这种偏好基于细胞的物理尺寸和高尿素含量,而与黏蛋白 5AC(MUC5AC)、前列腺干细胞抗原(prostate stem cell antigen, PSCA)或癌胚抗原相关细胞黏附分子 5(carcino-embryonic antigen related cellular adhesion molecule5,CEACAM5)等高表达蛋白无关。*H. pylori* 通过尿素感受器 TlpB 精准定位这些频繁更新的细胞,优先感染以减少炎症并促进长期存活。体内研究发现胃溃疡形成过程中受损的上皮会吸引 *H. pylori* 聚集,但很难分离 *H. pylori* 响应相关的宿主损伤趋化性分子。而 Hanyu 等[31]采用三维胃类器官显微注射结合局部光损伤模型,成功证明 *H. pylori* 在光损伤部位聚集过程依赖其运动性(ΔmotB/ΔcheY 突变株失效)和 TlpB 化学感受器感知损伤信号,外源性尿素会干扰其聚集。

2.2 上皮屏障破坏与毒力效应 *H. pylori* 主要定植于由高度极化细胞构成的胃黏膜屏障或其顶端表面,并利用此生态位进行复制。单层类器官模型揭示 *H. pylori* 感染可密度依赖性地损伤上皮完整性,TEER 检测显示其在 48 h 内可逆性下降[13],并削弱 Na^+/K^+-ATP 酶功能[19]。Buti 等[7]利用人胃类器官感染模型证明,细胞毒素相关基因 A 蛋白(cytotoxin-associated protein A,CagA)通过劫持肿瘤抑制因子 p53 凋亡刺激蛋白 2(apoptosis stimulating protein 2 of p53,ASPP2)重塑调控细胞极性 PAR 复合物(顶/侧/基底区);进一步研究显示 CagA 还通过瓦解皮层肌动蛋白/分区缺陷蛋白同源物 1b/闭锁小带蛋白-1(cortactin/Par1b/ZO-1)复合物加剧极性丧失[22]。另一毒力因子空泡化毒素 A(vacuolating cytotoxin A,VacA,含 m1/m2 亚型)在单层类器官中显示基底侧结合偏好及高效空泡化效应[15]。而分泌型高温需求蛋白酶 A(high-temperature requirement protease A,HtrA)通过对 E-钙黏蛋白(E-cadherin)胞外域的特异性切割,促进 *H. pylori* 穿透细胞间隙,为 CagA 侵入健康细胞胞质并触发异常磷酸化开辟通路[20]。

H. pylori 通过双路径协同建立持续性感染:首先依赖尿素信号核心精准锚定特定胃上皮微生态位,动态调节定植区微环境实现长期定植;随后多效毒力因子协同攻击黏膜屏障的极性结构与细胞间连接,破坏上皮完整性。前者奠定生存基础,后者驱动组织侵袭,共同介导胃部病变进程。

3 宿主应答细胞特异性

胃类器官已成为研究 *H. pylori* 诱导胃上皮特异性应答的关键平台,其价值不仅在于模拟感染过程,更在于精准解析不同分化细胞群的异质性反应。2015—2025 年多项基于胃类器官衍生模型的研究系统揭示了这种特异性应答的分子基础。Bartfeld 等[40]建立了包含 4 种胃上皮谱系-表面黏液细胞、颈黏液细胞、主细胞、肠内分泌细胞的类器官模型,根据细胞组成进一步区分为腺体谱系类器官和黏液谱系类器官。显微注射 *H. pylori* 研究发现,Pit 类器官对感染几乎无应答,而腺体型类器官则表现出强烈的炎症反应,其特征为白细胞介素-8(interleukin-8,IL-8)显著升高及核因子-κB(nuclear factor kappa-B,NF-κB)通路激活。值得注意的是,c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase,JNK)与丝裂原活化的细胞外信号调节激酶(mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase,MEK)抑制剂未能抑制 IL-8 产生,但 p38 和 IκB 激酶(IκB kinase,IKK)抑制剂可有效阻断其表达[13],提示炎症调控通路的特异性。Schumacher 等[30]利用音猬因子(sonic hedgehog,SHH):GFP 报告基因与壁细胞特异性 SHH 敲

除(PC-ShhKO)小鼠胃体类器官证实,*H. pylori* 感染诱导壁细胞 SHH 表达,且该过程依赖于 NF-κB 通路激活。

为克服传统类器官耐酸性缺陷,Hofer 等[35]采用微流控技术构建了双向开放的稳态胃上皮模型 Transgel 系统,该系统在持续低 pH 条件下维持 *H. pylori* 慢性感染达 6 d。研究显示祖细胞、颈部及未成熟表面黏液细胞特异性上调脂质运载蛋白(lipocalin 2/neutrophil gelatinase-associated lipocalin,LCN2)、聚合物免疫球蛋白受体(polymeric immunoglobulin receptor,PIGR)和炎性细胞因子等。而在酸性环境中受感染的成熟表面黏液细胞则显著增强细胞连接相关基因表达,并激活双重氧化酶 2/双重氧化酶成熟因子 2 复合体(dual oxidase 2/dual oxidase maturation factor 2,DUOX2/DUOXA2)抗菌系统。上述研究聚焦于上皮细胞,但胃黏膜屏障的多细胞互作同样关键。Jeong 等[34]整合类器官与微流控技术开发出人胃微生理系统(human stomach micro-physiological system,hsMPS),通过引入胃间充质干细胞成功构建具备生理性的黏液屏障,并且高表达三叶因子 1(trefoil factor family 1,TFF1)和 TFF2 标记。该系统不仅揭示了急性感染中由 TFF1 介导的防御平衡机制,更在引入外周血单核细胞(peripheral blood mononuclear cell,PBMC)后,重现了感染灶免疫细胞募集、NF-κB 信号级联放大及细胞因子风暴过程。胃类器官的独特优势还体现在区域代谢应答解析中。研究发现 *H. pylori* 感染导致胃体与胃窦类器官内多种羧酸和氨基酸显著丢失。值得注意的是,胃窦代谢谱在 8 个月感染周期中保持稳定,而胃体代谢组则持续演变,这种差异可能反映了胃体早期癌变的特异性代谢[17]。胃类器官衍生感染模型揭示了宿主应答的细胞特异性:壁细胞依赖 NF-κB 激活表达 SHH;而干细胞或祖细胞则特异性上调 LCN2、PIGR 和炎症因子等基因;同时,表面黏液细胞不仅增强了细胞连接蛋白的表达,还上调了 TFF1 并激活了 DUOX2/DUOXA2 复合物抗菌系统。*H. pylori* 定植机制与屏障破坏及宿主应答的细胞特异性见图 2。

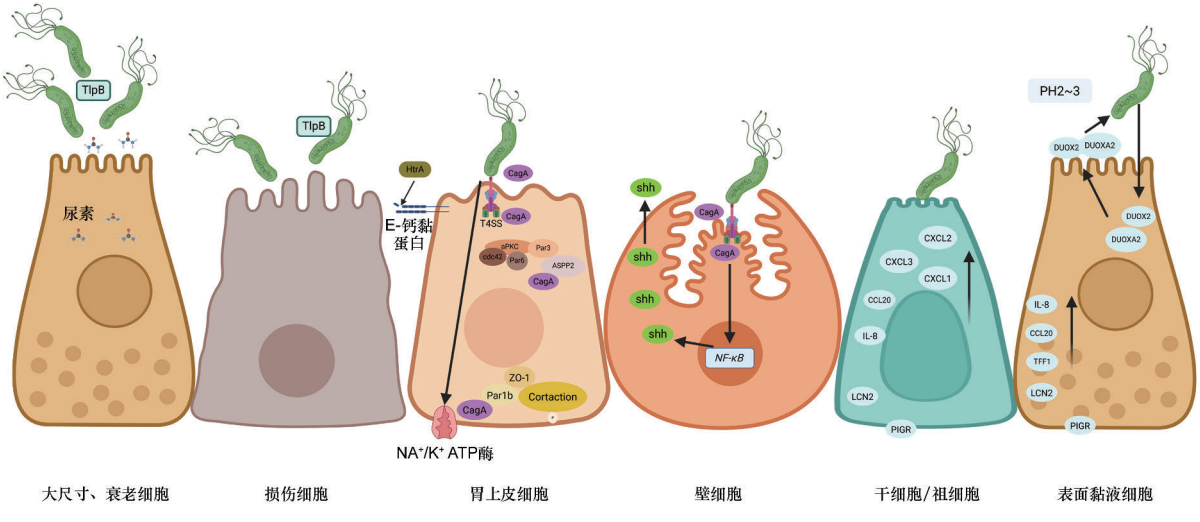


图 2 *H. pylori* 定植机制与屏障破坏及宿主应答的细胞特异性

4 解析 *H. pylori* 致癌机制

过去 10 年,胃类器官模型逐步成为解析 *H. pylori* 致癌机制的核心工具。这一平台通过三维微环境模拟胃上皮组织结构,使研究者能够观察到多种潜在的致癌机制,从免疫响应与逃逸,到干细胞行为变化的分子驱动;从 DNA 损伤与修复抑制,再到恶性转化的标志。本研究将系统呈现该平台的核心发现,聚焦上述炎-癌转化的内在机制。

4.1 炎症与免疫逃逸 *H. pylori* 能够诱导先天免疫系统以及适应性免疫系统驱动炎症反应。CagA 经 NF-κB 信号诱导壁细胞 SHH 表达[30],从而驱动巨噬细胞募集和炎症启动。自身免疫和感染相关的Ⅰ型细胞因子和 γ-干扰素(interferon-γ,IFN-γ)对胃癌的进展至关重要。在 *H. pylori* 感染过程中,IFN-γ 通过 CagA 和Ⅳ型分泌系统(type IV secretion system, T4SS)依赖的方式使上皮和基质细胞中骨形态发生蛋白 2(bone morphogenetic protein 2,BMP2)表达缺失并增加 BMP 抑制剂的表达,从而诱导基质细

胞中 R-脊椎蛋白 3（R-spondin 3，Rspo3）的上调，RSPO3- Lgr4$^+$轴通过双重路径驱动腺体重构，一方面诱导 Lgr5$^+$细胞分化为分泌抗菌因子的表型，同时增强 Axin2$^+$峡部细胞的自我更新能力；另一方面激活干细胞内 NF-κB 信号，诱导趋化因子表达介导中性粒细胞募集，共同导致腺体基底模块的病理性扩张[8,41-43]。γ-干扰素受体 1 缺陷模型证实阻断该信号可减轻黏膜病变[44]。iPSC 来源类器官与患者来源类器官研究证实，CagA 通过磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B/雷帕霉素靶蛋白（SHH-PI3K/AKT/mTOR）信号级联驱动程序性死亡配体 1（programmed cell death ligand 1，PD-L1）表达[45-46]，为部分胃癌患者对 PD-L1 免疫疗法原发性耐药提供了分子解释。此外，*H. pylori* 演化出逃逸策略，神经酰胺葡萄糖基转移酶破坏脂筏阻断 INF、IL-6 和 IL-22 信号转导[47]；β-ADP-庚糖通过损害 INF 信号转导减弱树突细胞全面激活[25]；T4SS 递送肽聚糖激活核苷酸结合寡聚化结构域蛋白 1（nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 1，NOD1）受体[24]，而 NOD1 缺失反常加剧炎症，表明 *H. pylori* 通过限制巨噬细胞极化，这些共同构成免疫抑制网络。

4.2 细胞干性重塑 随着研究的深入，胃类器官衍生模型揭示了 *H. pylori* 对干细胞的特异性影响。细菌通过趋化性定植于腺体深部区域[48]，并以 CagA/T4SS 依赖方式显著扩增 Lgr5$^+$干细胞群，该过程受 NF-κB 信号通路调控，阻断该通路可抑制干性诱导[10]。进一步研究发现多种分子协同参与此过程，CagA 与肝细胞生长因子受体结合后，招募干细胞标志物 CD44 分子形成功能性复合物[6,26]；*H. pylori* 感染时细胞周期蛋白依赖性激酶 1（cyclindependent kinase 1，CDK1）响应 NF-κB 激活而转录，从而结合并激活 β-连环蛋白去磷酸化和抑制糖原合成酶激酶-3β（glycogen synthase kinase-3 beta，GSK-3β）活性[37]；在 WNT 通路调节因子 *APC* 基因失活情况下，Wnt/β-catenin 信号异常增强干性特征[18]；*H. pylori* 诱导极光激酶 A 与 SRY-Box 转录因子 9（SRY-related high mobility group box gene 9，SOX9）表达增加，且 SOX9 蛋白和转录活性水平依赖于 AURKA 表达[38]；*H. pylori* 感染诱导低密度脂蛋白受体相关蛋白 8（low density lipoprotein receptor-related protein 8，LRP8）蛋白表达增加，并与 CagA 结合形成 E-Cadherin/β-catenin/CagA 复合物，促进 β-catenin 的核转位及转录活性[28]。这些发现共同解释了 *H. pylori* 重塑干细胞生态位的分子基础。

4.3 DNA 损伤与 DNA 损伤修复 胃类器官模型为解析 DNA 损伤机制提供了独特视角。多项研究发现，*H. pylori* 通过 T4SS 在基因组转录区诱导双链断裂（DNA double-strand break，DSB），该过程与 NF-κB 靶基因的过度转录密切相关，而 Cag-PAI 依赖性转录导致共转录 R 环堆积。双功能 ADP-L-甘油-*D*-甘露庚糖-6-差向异构酶介导的 β-ADP-庚糖/α 激酶 1（alpha kinase 1，ALPK1）级联反应引发复制叉停滞[16]；CagA 依赖介导的精胺氧化酶（spermine oxidase，SMOX）上调导致丙烯醛积累，诱导 DNA 氧化损伤[14,21]；*H. pylori* 感染诱导激活素受体（activin A receptor type 1，ACVR1）异常表达抑制 DNA 修复酶 DNA 聚合酶 δ1 催化亚基（DNA polymerase delta 1 catalytic subunit，POLD1）功能[11]；*H. pylori* 感染特异性下调 NEI 样 DNA 糖基化酶 2 水平，放大炎症以及损害 DNA 修复过程[36]。这些发现共同构建了细菌破坏基因组稳定的多路径模型。

4.4 恶性转化 在胃类器官 *H. pylori* 感染模型中观察到与癌变密切相关的特征，如分化状态异常，表现为肠化生标志物，嗅素蛋白-4（olfactomedin-4，OLFM4）、脂肪酸结合蛋白 1（fatty acid-binding protein 1，FABP1）与黏蛋白 2（recombinant mucin 2，MUC2）标记显著上调，伴随主细胞特征蛋白的渐进式丢失[26,29,32]。侵袭特性增强，如上皮-间质转化转录因子 Snail 家族转录抑制因子 1 与 Twist 家族 BHLH 转录因子 1 表达增加[26]，其中 CagA 通过 Jun 原癌基因-脂肪质量与肥胖相关蛋白（Jun proto-oncogene，AP-1 transcription factor subunit-fat mass and obesity-associated protein，JUN-FTO）轴稳定肝素结合 EGF 样生长因子（heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor，HB-EGF）的机制[12]，为上皮-间质转化（epithelial-mesenchymal transition，EMT）过程提供了分子解释。凋亡抵抗现象出现，包括 2 种模式：① 感染产生的 IL-6 诱导了成纤维细胞生长因子受体 4-信号转导与转录激活因子 3（fibroblast growth factor receptor 4-signal transducer and activator of transcription 3，FGFR4-STAT3）信号通路通过阻断程序性死亡增强细胞存活[9]。② 当引入人胃成纤维细胞共培养时，NF-κB 介导的肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白 3 表达增强可有效抑制半胱天冬酶 8（caspase-8）活性[23]，证实微环境对死亡调控的贡献。空间分布

显示磷酸化组蛋白 H2AX 标记的 DNA 损伤区域与 PD-L1 表达存在重叠[45]，PD-L1 与生化标志物 TFF2/CD44 的共定位进一步提供了损伤-免疫交互的形态学证据。

基于胃类器官模型验证的 *H. pylori* 致癌机制见图 3，涵盖免疫逃逸通路调控因子、干细胞干性诱导靶点、DNA 修复缺陷标记及恶性转化，并为后续靶点发现与精准干预策略提供依据。

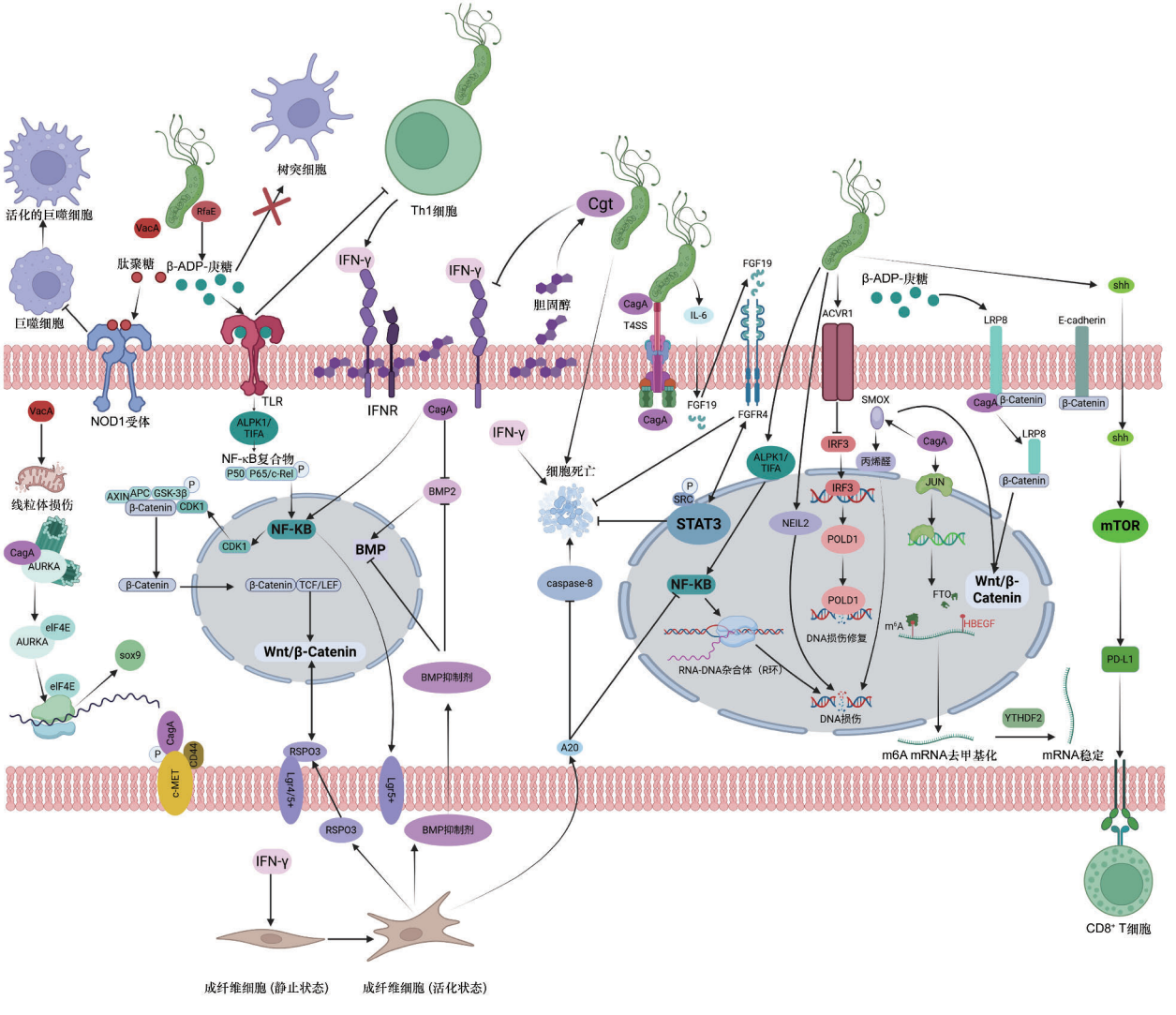


图 3　*H. pylori* 致癌机制

5　靶点发现与精准干预

H. pylori 感染作为胃癌最明确的可预防病因，临床广泛采用标准三联/四联疗法展开治疗。然而全球耐药形势日趋严峻，在我国克拉霉素耐药率已突破 50.83%，甲硝唑和左氧氟沙星耐药率均超过 30%，导致 *H. pylori* 根除失败率持续攀升[49]。基于胃类器官平台对致癌机制的解析，研究人员正加速实现从基础发现向临床干预的转化突破。机制研究揭示的 FGFR4、NOD1、CDK1、LRP8、CagA-ASPP2 复合体、ACVR1、AURKA、SMOX、FTO 及线粒体损伤靶点，为精准干预提供了全新的方向。多项研究通过类器官模型验证了靶点成药性，Buti 等[7]证实，受体酪氨酸激酶/磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B（RTK/PI3K/AKT）抑制剂或 Cherry-CAP 干扰肽可有效阻断 CagA-ASPP2 相互作用，从而恢复细胞极性并减少细菌定植；Xu 等[11]发现 ACVR1 抑制剂 DM3189 显著改善 *H. pylori* 感染小鼠的胃黏膜病理损伤；He 等[12]则创新性地联合抗生素与 FTO 抑制剂美洛芬酸，成功抑制 CagA 诱导的上皮间质转化进程。Son 等[33]研究显示，Aurora 激酶 A 抑制剂 MLN8054 能

逆转 VacA 引发的线粒体功能障碍与上皮屏障崩溃,而 Sierra 等[14]利用亲电清除剂 2-羟基苄胺(2-hydroxybenzylamine,2-HOBA)精准消除丙烯醛介导的 DNA 损伤。这些靶向策略与抗生素联用,有望摆脱当前耐药治疗困境。

6 总结与展望

本综述详细介绍了 6 种差异化构建的胃类器官衍生感染模型,用于模拟胃上皮细胞与 *H. pylori* 的相互作用。相较于传统体外模型,这些衍生模型在维持生理极性特征、延长培养寿命及精准重构胃组织微环境等方面展现出显著优势,研究者可依据具体研究目标选取适用模型。胃类器官模型揭示了 *H. pylori* 通过感知尿素信号优先定植于分化程度较高且尺寸较大的表面黏液细胞所构成的胃黏膜屏障上,继而启动多维侵袭程序破坏胃黏膜屏障稳态;随后,不同胃上皮细胞各自产生特异性应答以应对感染。最终,由感染所引发的胃上皮持续性的炎症、组织损伤与修复过程共同推动了胃部病理演进的核心机制。

然而胃类器官仍存在局限性。胃类器官的来源、构建方式以及培养条件的不同,导致胃类器官的细胞多样性、异质性和可重复性均存在一定差异。通过优化、标准化培养条件,完善胃类器官的表征和评价方法,从而推动胃类器官的规范化,才能提高胃类器官模型的可及性。目前大部分研究局限于单一上皮与 *H. pylori* 之间的相互作用,不能模拟器官间通讯和微生物群落互作。只有部分研究涉及基质与免疫系统,且其更倾向于揭示感染时的生理病理状态,而血管化和神经化的胃类器官目前尚未报道。实验室短期培养也难以捕捉慢性致癌的累积效应。胃类器官不仅是研究幽门螺杆菌感染的强大工具,在未感染 *H. pylori* 的萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis,CAG)、胃黏膜损伤等其他胃部疾病的研究中展现出巨大的潜力。随着类器官技术的持续革新,该平台将在胃癌靶向干预与预防策略中发挥更关键的转化价值。

[参 考 文 献]

[1] CHEN YC, MALFERTHEINER P, YU HT, *et al*. Global prevalence of Helicobacter pylori infection and incidence of gastric cancer between 1980 and 2022[J]. *Gastroenterology*, 2024, 166(4): 605 - 619.

[2] XIE L, LIU GW, LIU YN, *et al*. Prevalence of Helicobacter pylori infection in China from 2014-2023: a systematic review and meta-analysis[J]. *World J Gastroenterol*, 2024, 30(43): 4636 - 4656.

[3] 张建中.《中国幽门螺杆菌感染防控》白皮书要点解读[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2024, 32(4): 279 - 282.

[4] IDOWU S, BERTRAND PP, WALDUCK AK. Gastric organoids: Advancing the study of *H. pylori* pathogenesis and inflammation [J]. *Helicobacter*, 2022, 27(3): e12891.

[5] BARTFELD S, CLEVERS H. Organoids as model for infectious diseases: culture of human and murine stomach organoids and microinjection of Helicobacter pylori[J]. *J Vis Exp*, 2015(105): 53359.

[6] MCCRACKEN KW, CATÁ EM, CRAWFORD CM, *et al*. Modelling human development and disease in pluripotent stem-cell-derived gastric organoids[J]. *Nature*, 2014, 516(7531): 400 - 404.

[7] BUTI L, RUIZ-PUIG C, SANGBERG D, *et al*. CagA-ASPP2 complex mediates loss of cell polarity and favors *H. pylori* colonization of human gastric organoids[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(5): 2645 - 2655.

[8] WIZENTY J, MÜLLERKE S, KOLESNICHENKO M, *et al*. Gastric stem cells promote inflammation and gland remodeling in response to Helicobacter pylori via Rspo3-Lgr4 axis[J]. *EMBO J*, 2022, 41(13): e109996.

[9] ZHANG X, SOUTTO M, CHEN Z, *et al*. Induction of fibroblast growth factor receptor 4 by Helicobacter pylori via signal transducer and activator of transcription 3 with a feedforward activation loop involving SRC signaling in gastric cancer[J]. *Gastroenterology*, 2022, 163(3): 620 - 636.

[10] NASCAKOVA Z, HE JZ, PAPA G, *et al*. Helicobacter pylori induces the expression of Lgr5 and stem cell properties in gastric target cells[J]. *Life Sci Alliance*, 2024, 7(11): e202402783.

[11] XU XB, FEI X, WANG H, *et al*. Helicobacter pylori infection induces DNA double-strand breaks through the ACVR1/IRF3/POLD1 signaling axis to drive gastric tumorigenesis[J]. *Gut Microbes*, 2025, 17(1): 2463581.

[12] HE B, HU YY, WU YY, *et al*. Helicobacter pylori CagA elevates FTO to induce gastric cancer progression via a "hit-and-Run" paradigm[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2025, 45(5): 608 - 631.

[13] UOTANI T, MURAKAMI K, UCHIDA T, *et al*. Changes of tight junction and interleukin-8 expression using a human gastroid monolayer model of Helicobacter pylori infection[J]. *Helicobacter*, 2019, 24(3): e12583.

[14] SIERRA JC, BLANCA PIAZUELO M, LUIS PB, *et al*. Spermine oxidase mediates Helicobacter pylori-induced gastric inflammation, DNA damage, and carcinogenic signaling[J]. *Oncogene*, 2020, 39(22): 4465 - 4474.

[15] CASTON RR, SIERRA JC, FOEGEDING NJ, *et al*. Functional Properties of Helicobacter pylori VacA Toxin m1 and m2 Variants [J]. *Infect Immun*, 2020, 88(6): e00032 - 20.

[16] BAUER M, NASCAKOVA Z, MIHAI AI, *et al*. The ALPK1/TIFA/NF-κB axis links a bacterial carcinogen to R-loop-induced replication stress[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 5117.

[17] KEILBERG D, STEELE N, FAN SL, *et al*. Gastric metabolomics detects Helicobacter pylori correlated loss of numerous metabolites in both the corpus and antrum[J]. *Infect Immun*, 2021, 89(2): e00690 - 20.

[18] HE JZ, NASCAKOVA Z, LEARY P, *et al*. Inactivation of the tumor suppressor gene Apc synergizes with *H. pylori* to induce DNA damage in murine gastric stem and progenitor cells[J]. *Sci Adv*, 2023, 9(46): eadh0322.

[19] VAGIN O, TOKHTAEVA E, LARAUCHE M, *et al*. Helicobacter pylori-induced decrease in membrane expression of Na, K-ATPase leads to gastric injury[J]. *Biomolecules*, 2024, 14(7): 772.

[20] CANADAS-ORTEGA M, MÜHLBACHER I, POSSELT G, *et al*. HtrA-dependent E-cadherin shedding impairs the epithelial barrier function in primary gastric epithelial cells and gastric organoids [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(13): 7083.

[21] MCNAMARA KM, SIERRA JC, LATOUR YL, *et al*. Spermine oxidase promotes Helicobacter pylori-mediated gastric carcinogenesis through acrolein production[J]. *Oncogene*, 2025, 44(5): 296 - 306.

[22] SHARAFUTDINOV I, HARRER A, MÜSKEN M, *et al*. Cortactin-dependent control of Par1b-regulated epithelial cell polarity in

Helicobacter infection[J]. *Cell Insight*, 2024, 3(3): 100161.
[23] JANTAREE P, YU YF, CHAITHONGYOT S, *et al*. Human gastric fibroblasts ameliorate A20-dependent cell survival in co-cultured gastric epithelial cells infected by Helicobacter pylori [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2022, 1869(12): 119364.
[24] SUAREZ G, ROMERO-GALLO J, PIAZUELO MB, *et al*. Nod1 imprints inflammatory and carcinogenic responses toward the gastric pathogen Helicobacter pylori[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(7): 1600 – 1611.
[25] NEUPER T, FRAUENLOB T, DANG HH, *et al*. ADP-heptose attenuates Helicobacter pylori-induced dendritic cell activation [J]. *Gut Microbes*, 2024, 16(1): 2402543.
[26] BERTAUX-SKEIRIK N, FENG R, SCHUMACHER MA, *et al*. CD44 plays a functional role in Helicobacter pylori-induced epithelial cell proliferation[J]. *PLoS Pathog*, 2015, 11(2): e1004663.
[27] HUANG JY, SWEENEY EG, SIGAL M, *et al*. Chemodetection and destruction of host urea allows Helicobacter pylori to locate the epithelium[J]. *Cell Host Microbe*, 2015, 18(2): 147 – 156.
[28] LIU B, BUKHARI I, LI FZ, *et al*. Enhanced LRP8 expression induced by Helicobacter pylori drives gastric cancer progression by facilitating β-Catenin nuclear translocation[J]. *J Adv Res*, 2025, 69: 299 – 312.
[29] YU BM, LEE SD, HWANG BR, *et al*. Application of an organoid-based model to explore Helicobacter pylori-human gastric epithelium interaction *in vitro*[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2025, 15: 1572244.
[30] SCHUMACHER MA, FENG R, AIHARA E, *et al*. Helicobacter pylori-induced Sonic Hedgehog expression is regulated by NFκB pathway activation: the use of a novel *in vitro* model to study epithelial response to infection[J]. *Helicobacter*, 2015, 20(1): 19 – 28.
[31] HANYU H, ENGEVIK KA, MATTHIS AL, *et al*. Helicobacter pylori uses the TlpB receptor to sense sites of gastric injury[J]. *Infect Immun*, 2019, 87(9): e00202 – 19.
[32] LI NS, CHEN SH, XU XB, *et al*. Single-cell transcriptomic profiling uncovers cellular complexity and microenvironment in gastric tumorigenesis associated with Helicobacter pylori[J]. *J Adv Res*, 2025, 74: 471 – 491.
[33] SON YS, KWON YH, LEE MS, *et al*. Helicobacter pylori VacA-induced mitochondrial damage in the gastric pit cells of the antrum and therapeutic rescue[J]. *Biomaterials*, 2025, 314: 122842.
[34] JEONG HJ, PARK JH, KANG JH, *et al*. Organoid-based human stomach micro-physiological system to recapitulate the dynamic mucosal defense mechanism[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(27): e2300164.
[35] HOFER M, KIM Y, BROGUIERE N, *et al*. Accessible homeostatic gastric organoids reveal secondary cell type-specific host-pathogen interactions in Helicobacter pylori infections[J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 2767.
[36] SAYED IM, SAHAN AZ, VENKOVA T, *et al*. Helicobacter pylori infection downregulates the DNA glycosylase NEIL2, resulting in increased genome damage and inflammation in gastric epithelial cells[J]. *J Biol Chem*, 2020, 295(32): 11082 – 11098.
[37] ZHU SM, AL-MATHKOUR M, CAO LL, *et al*. CDK1 bridges NF-κB and β-catenin signaling in response to *H. pylori* infection in gastric tumorigenesis[J]. *Cell Rep*, 2023, 42(1): 112005.
[38] GOMAA A, MAACHA S, PENG DF, *et al*. SOX9 is regulated by AURKA in response to Helicobacter pylori infection via EIF4E-mediated cap-dependent translation[J]. *Cancer Lett*, 2024, 593: 216939.
[39] AGUILAR C, PAUZUOLIS M, POMPAIAH M, *et al*. Helicobacter pylori shows tropism to gastric differentiated pit cells dependent on urea chemotaxis[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 5878.
[40] BARTFELD S, BAYRAM T, VAN DE WETERING M, *et al*. *In vitro* expansion of human gastric epithelial stem cells and their responses to bacterial infection[J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(1): 126 – 136. e6.
[41] KAPALCZYNSKA M, LIN MQ, MAERTZDORF J, *et al*. BMP feed-forward loop promotes terminal differentiation in gastric glands and is interrupted by *H. pylori*-driven inflammation[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 1577.
[42] SIGAL M, LOGAN CY, KAPALCZYNSKA M, *et al*. Stromal R-spondin orchestrates gastric epithelial stem cells and gland homeostasis[J]. *Nature*, 2017, 548(7668): 451 – 455.
[43] SIGAL M, REINÉS MDM, MÜLLERKE S, *et al*. R-spondin-3 induces secretory, antimicrobial Lgr5 + cells in the stomach[J]. *Nat Cell Biol*, 2019, 21(7): 812 – 823.
[44] OSAKI LH, BOCKERSTETT KA, WONG CF, *et al*. Interferon-γ directly induces gastric epithelial cell death and is required for progression to Metaplasia[J]. *J Pathol*, 2019, 247(4): 513 – 523.
[45] HOLOKAI L, CHAKRABARTI J, BRODA T, *et al*. Increased programmed death-ligand 1 is an early epithelial cell response to Helicobacter pylori infection[J]. *PLoS Pathog*, 2019, 15(1): e1007468.
[46] KOH V, CHAKRABARTI J, TORVUND M, *et al*. Hedgehog transcriptional effector GLI mediates mTOR-Induced PD-L1 expression in gastric cancer organoids[J]. *Cancer Lett*, 2021, 518: 59 – 71.
[47] 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.
[48] SIGAL M, ROTHENBERG ME, LOGAN CY, *et al*. Helicobacter pylori activates and expands Lgr5(+) stem cells through direct colonization of the gastric glands[J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(7): 1392 – 1404. e21.
[49] 王寅峰, 陈长喜, 李红亮. 幽门螺杆菌对克拉霉素的主要耐药机制的研究进展[J]. 医学分子生物学杂志, 2025, 22(4): 403 – 408.

编辑:蒋欣欣/接受日期:2025 – 11 – 03