

消化系统疾病专题·综述

紧密连接蛋白与幽门螺杆菌感染 相关性胃病的关系研究

李炜 综述 江米足 审校

(浙江大学医学院附属儿童医院消化科, 浙江 杭州 310003)

[摘要] 幽门螺杆菌(Hp)感染是导致慢性胃炎、消化性溃疡的重要原因,但其发病机制尚不清楚。紧密连接结构和功能受损导致胃黏膜屏障功能障碍在Hp相关性胃病发病中的作用近年来受到关注。紧密连接由多种蛋白及分子组成,包括3种完整的膜蛋白(咬合蛋白、闭合蛋白、连接黏附分子)和1种胞浆蛋白(闭合小环蛋白)。该文主要阐述各种紧密连接蛋白的组成及功能, Hp感染所致紧密连接蛋白功能的变化及其与相关胃病发病的关系,以及增强紧密连接蛋白功能在Hp相关性胃病防治中的意义。

[中国当代儿科杂志, 2014, 16(3): 242-247]

[关键词] 幽门螺杆菌; 紧密连接蛋白; 胃病; 发病机制

Relationship between tight junction proteins and *Helicobacter pylori*-associated gastric diseases

LI Wei, JIANG Mi-Zu. Department of Gastroenterology, Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China (Email: mizu@zju.edu.cn)

Abstract: *Helicobacter pylori* (Hp) infection is an important cause of chronic gastritis and peptic ulcer, but their pathogenesis is unclear. The role of gastric mucosal barrier dysfunction induced by impaired structure and function of tight junction in the pathogenesis of Hp-associated gastric diseases has received considerable attention in recent years. Tight junction is composed of a variety of proteins and molecules, including 3 integral membrane proteins (occludin, claudins, and junctional adhesion molecules) and a cytoplasmic protein (zonula occludens). This paper mainly describes the composition and function of various tight junction proteins, changes in tight junction protein function induced by Hp infection and their relationship with the incidence of gastric diseases, and the significance of enhancing the tight junction protein function in the prevention and treatment of Hp-associated gastric diseases.

[Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(3): 242-247]

Key words: *Helicobacter pylori*; Tight junction protein; Gastric disease; Pathogenesis

胃黏膜具有阻止各种物理和化学物质损伤的防御机制,包括黏液-碳酸氢盐屏障、黏膜屏障、黏膜血流和上皮细胞更新。胃黏膜屏障主要由上皮细胞及细胞间连接组成,可有效防止H⁺的反向弥散,阻止大分子入侵,是防止有害微生物经胃侵入机体的第一道防线^[1-2]。细胞间连接是由紧密连接、黏附连接、缝隙连接和桥粒等组成。紧密连接是细胞连接结构中最重要的一种膜蛋白复合体,位于靠近顶端的细胞侧面,呈连续串珠状,

连接相邻的细胞。一旦紧密连接受损,上皮细胞间的通透性增加,细菌、内毒素等就可通过紧密连接进入机体,这与多种疾病的发生发展有关,包括胃肠道肿瘤^[1-2]。幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)感染与慢性胃炎、消化性溃疡、胃腺癌和黏膜相关性淋巴瘤密切相关,但其发病机制尚不清楚^[3-4]。研究表明, Hp产生的毒素和有毒素作用的酶能破坏胃黏膜屏障,还能使机体产生炎症和免疫反应,导致疾病的发生^[5]。儿童

[收稿日期] 2013-08-21; [接受日期] 2014-02-11

[作者简介] 李炜,男,硕士,副主任医师。现工作单位:浙江省嘉兴市妇幼保健院儿科,邮编:314001。

是 Hp 的易感人群, Hp 感染率随着年龄的增长而增加, 并与经济卫生条件、生活习惯和家庭聚集性有关, 而成年期的 Hp 感染往往起始于儿童期^[6-7]。目前认为, Hp 感染后胃上皮紧密连接受损在 Hp 相关性胃病的发病中起着重要的作用, 本文就紧密连接蛋白与 Hp 感染相关性胃病的关系研究作一综述。

1 紧密连接蛋白的组成及功能

紧密连接由多种蛋白及分子组成, 包括 3 种完整的膜蛋白, 即咬合蛋白 (occludin)、闭合蛋白 (claudin) 和连接黏附分子 (junctional adhesion molecule, JAM); 1 种胞浆蛋白, 即闭合小环蛋白 (zonula occludens, ZO)。目前认为, 起主要作用的紧密连接蛋白为 occludin 和 claudin, 尤以 claudin 的功能最为重要, 它是构成紧密连接的主要骨架蛋白^[2]。Claudin 可通过细胞屏障、细胞旁路转运和信号转导保持细胞内环境的平衡, 其异常表达可导致上皮细胞的结构破坏及功能受损, 导致疾病的发生。

1.1 Occludin

Occludin 是第 1 个发现的定位于紧密连接的跨膜蛋白, 相对分子质量为 65 000, 基因定位于染色体 5q13.1, 具有两个细胞外环, 有 2 种不同的亚型^[8]。Occludin 具有调节细胞黏附、维持细胞极性的作用, 它在紧密连接复合体上的定位和功能是通过磷酸化过程来调节的^[9]。Occludin 可能是 GTPases 信号传导通路的初始受体, 磷酸化的 occludin 可调节紧密连接的渗透性, 而与细胞支架蛋白的活动无关。Occludin 可激活一些抑癌基因 (p16^{INK4A}) 的表达, 抑制肿瘤的进一步发展^[10]。在多数肿瘤的发生和发展过程中, occludin 表达降低或缺失, 可激活 Ras 等癌基因的表达, 促使肿瘤的发生, 提示 occludin 与肿瘤发生、发展和转移密切相关。

1.2 Claudin

Claudin 是由 24 种跨膜蛋白组成的超家族, 相对分子质量约为 20 000~27 000, 可直接形成紧密连接带。每个 claudin 分子在细胞外有 2 个环状结构, 第 1 个环比第 2 个环大, 并有较强的疏水性^[11]。Claudin 家族各成员通过其同嗜性和异嗜性

将相邻细胞连接在一起, 使得紧密连接结构和功能呈现多样化。在紧密连接蛋白中, claudin 是旁细胞转运途径的主要决定因素, 通过大小选择性和电荷选择性介导细胞间的物质转运^[12]。Claudin 作为细胞旁质子屏障可以调节胃上皮离子通道的动态平衡, claudin-18 的缺失可引起细胞旁 H⁺ 渗漏及萎缩性胃炎^[13-14]。Claudin 蛋白胞浆区的 G- 端区包含几个磷酸化位点, 是由一些蛋白激酶如丝裂原活化蛋白激酶和依赖环磷酸腺苷 (cAMP) 的蛋白激酶调节, 通过磷酸化导致一些 claudin 蛋白从紧密连接中丢失, 可致紧密连接功能严重受损, 进而增加了细胞旁通透性^[15]。

蛋白激酶 C (PKC) 是一组丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶, 其活化对 claudin 的表达、定位、磷酸化等具有不同影响, 继而影响上皮细胞屏障功能^[16]。Aono 等^[17]发现新型 PKC 可以磷酸化 claudin-4, 磷酸化位点的氨基酸突变后不仅 claudin-4 不能被磷酸化, 紧密连接的形成也受到的严重干扰。蛋白激酶 A (PKA) 可由 cAMP 激活, 对紧密连接装配及上皮细胞的细胞旁通路的开放具有调节作用^[18]。以点突变技术使 claudin-1 的 PKA 磷酸化位点缺失可使 claudin-1 转移入细胞核, 提示 PKA 可通过磷酸化作用调控 claudin-1 的细胞内定位^[19]。MAPK 信号通路可磷酸化多种胞质蛋白和核蛋白, 能通过上调或下调紧密连接蛋白的表达调控紧密连接的细胞旁转运, 改变紧密连接的分子组成^[18]。Rho 激酶 (ROCK) 接受由 Rho 转导的活化信号后, 发生多个氨基酸位点的磷酸化而激活, 参与紧密连接功能的调节^[20]。

1.3 ZO 蛋白

紧密连接的组装和细胞屏障通透性的维持依靠膜相关鸟苷酸激酶 (MAGUK) 家族的 ZO 蛋白, 常见的有 ZO-1、ZO-2 和 ZO-3 蛋白。ZO 蛋白含有特征性的 PDZ 结构域、SH3 结构域和鸟苷酸激酶 (GUK) 结构域, 与紧密连接和细胞骨架肌动蛋白相连^[21]。ZO-1 是紧密连接的支架蛋白, 可通过 α -、 β - 连接蛋白 (catenins) 连接钙黏蛋白 cadherin 到肌动蛋白骨架。Claudin 分子可将 occludin 聚集到紧密连接结构中, 并可与 ZO-1、ZO-2 和 ZO-3 等结合在一起发挥作用。多数情况下只要 ZO-1 受到破坏, 紧密连接的功能大多会随之发生变化, 因此 ZO-1 常被作为评估机体内各种组织的紧密连接

屏障功能和通透性功能的指标^[8]。

1.4 紧密连接功能

紧密连接主要有两大生物学功能：(1)屏障功能：紧密连接具有调控离子、溶液等从细胞侧扩散到另一侧的屏障作用，对维持机体内环境的稳定和机体正常机能发挥重要作用；(2)栅栏功能：由于紧密连接连续地环绕在细胞顶端，将上皮细胞游离端和基底侧膜上的膜蛋白相互隔离，保持上皮细胞的极性，进而影响细胞的分化与成熟、细胞信号传导和旁通透性调节，并在防止各种微生物的入侵和致病中发挥重要作用^[2, 22-23]。

2 紧密连接蛋白与 Hp 感染相关性胃病

紧密连接是一个动态的、可以调控的屏障，紧密连接蛋白的适当表达对维持正常黏膜屏障功能具有重要意义，其表达异常可致紧密连接结构和功能异常，黏膜通透性增高，潜在的有害物质或病原体可进入机体，这是许多疾病发生的基础^[2]。紧密连接结构和功能受损在 Hp 相关性胃病发病中的作用近年来受到关注。研究表明，Hp 感染导致慢性胃炎及消化性溃疡，甚至癌变^[3]。在长期的 Hp 感染所致的慢性活动性炎症过程中，通过一系列的致病因子：如尿素酶、空泡毒素 (VacA)、毒素相关基因蛋白 (CagA)、炎性介质等毒性因子的攻击，导致胃黏膜上皮通透性改变、细胞增殖、细胞凋亡及一系列组织病理学变化^[3]。

2.1 Hp 毒力因子与紧密连接蛋白

Hp 破坏胃上皮紧密连接为 Hp 相关性胃病的主要发病机制之一。Hp 常黏附在胃上皮细胞的紧密连接附近，具有 Cag A 致病岛的菌株通过 IV 型分泌系统分泌 CagA 蛋白入宿主细胞，在酪氨酸位点上通过 Src 家族激酶磷酸化 CagA，继而通过调整细菌黏附附近 ZO-1 和 JAM 的位置，改变紧密连接 ZO-1 的分布而增加细胞旁通透性^[24-25]。Fedwick 等^[24]发现 Hp 在融合非转化的上皮细胞可破坏 occludin, claudin-4、claudin-5 的形成，直接增加细胞旁通透性，这个过程并不依赖于 Hp 毒力因子 VacA 和 CagA。Hp 可引起尿素酶依赖的通透性增高，表现为紧密连接破坏，肌球蛋白轻链 (MLC) 激酶激活后导致的 MLC 磷酸化增加。能产生 VacA 的 Hp 菌株通过增加紧密连接对小离子和小分子的

通透性而调节上皮细胞的完整性^[26]。Fiorentino 等^[27]报道 Hp 可引起极性化的人胃上皮细胞跨膜电阻抗 (TER) 下降、通透性增加、紧密连接完整性破坏、ZO-1 和 claudin-1 蛋白的异位和严重缺失。白细胞介素 -1 β (IL-1 β) 是可能破坏上皮屏障结构与功能的炎症前细胞因子，而 IL-1 β 的多态性和内源性 IL-1 β 受体拮抗剂基因与 Hp 相关性胃癌的高风险密切相关^[28]。Hp 可诱导 IL-1 受体磷酸化，从而激活 ROCK，再以 ROCK 依赖性方式抑制人单层胃上皮细胞的 claudin-4 表达并影响其在紧密连接中的分布，破坏胃上皮屏障结构^[20]。

2.2 Hp 感染所致的氧化应激与紧密连接蛋白

氧化应激在胃黏膜损伤和胃癌发生中起着重要作用。Hp 感染可促使细胞内活性氧的产生，损伤胃上皮的通透性，这种屏障功能的降低与紧密连接蛋白的减少是相一致的^[24, 29]。过氧化氢 (H₂O₂) 可引起胃上皮细胞 claudin-3 减少，但对 claudin-4、claudin-7 和 JAM-A 无影响^[30]。由于氧化应激可激活 PKA，而 claudin-3 可被 PKA 磷酸化，推测氧化应激对胃上皮通透性的损伤可能与 claudin-3 在 PKA 的作用下磷酸化，导致紧密连接强度减低有关^[30]。研究表明，氯吡格雷治疗心脑血管疾病可引起胃黏膜损伤，其机制可能与通过激活 MAPK 中的 ERK 和 p38 途径，下调大鼠胃黏膜上皮细胞间紧密连接蛋白 occludin 和 ZO-1 表达，破坏紧密连接复合体，抑制大鼠胃黏膜屏障功能修复，从而延迟大鼠胃黏膜损伤的愈合有关^[31-32]。

2.3 Hp 感染所致紧密连接结构与功能受损和胃肿瘤发生

近年来，细胞黏附分子在肿瘤的侵袭、转移中所起的关键作用已引起普遍关注^[22-33]。胃溃疡和胃癌患者常伴有 Hp 感染，Hp 能通过下调紧密连接蛋白的表达而破坏胃上皮屏障，增加上皮渗透性，促进胃溃疡恶变和肿瘤进展。近年发现 Hp 可通过激活 MLC 激酶使 MLC 磷酸化，破坏 claudin-4 和 claudin-5，引起胃上皮细胞的旁渗透增加，这可能是 Hp 引起消化性溃疡和胃癌的一种机制^[24]。目前认为，claudin 家族成员是紧密连接的重要成分，其表达减少降低了细胞间的黏附，增加了肿瘤细胞的迁移和侵袭性。在许多肿瘤发生时 claudin 表达水平明显下降，有报道胃癌手术患者肿瘤组织中 claudin-4 mRNA 表达较正常胃黏膜

组织低下,其低表达与胃癌细胞低分化、浸润深度、淋巴结和腹膜转移密切相关,其总体生存率也明显下降^[34]。Jung 等^[35]报道胃腺癌组织 claudin-3 和 claudin-4 的表达明显降低,特别是在有淋巴结转移的患者,而 claudin-4 阳性者比阴性者预后较好。但在一些肿瘤组织中 claudin 表达水平明显较周围组织增高,且随着肿瘤恶性程度的升高、淋巴结转移的发生而增加,如胃腺癌组织中 claudin-1、claudin-3、claudin-4 和 claudin-7 表达升高,而在正常胃组织中表达的 claudin-18 则缺失^[12,33]。Tanaka 等^[15]发现 EphA2 可使 claudin-4 的胞浆中 C 端区的酪氨酸残基磷酸化,引起 claudin-4 分布和功能异常,导致 claudin-4 与 ZO-1 结合减弱,破坏紧密连接结构。由于 EphA2 在上皮细胞和许多肿瘤细胞中都有分布,这可解释 claudin-4 在一些肿瘤细胞包括胃癌中的表达异常。Claudin 的表达无论高低或是否被磷酸化,均可引起紧密连接屏障的正常结构破坏而导致细胞间分子异常侧向扩散、细胞极性消失等一系列变化^[36]。

上皮钙黏附素(E-cadherin)作为一种重要的钙依赖性黏附分子,在上皮细胞间起着介导同质性黏附及维持组织结构完整性的作用。E-cadherin 作用的发挥离不开连接蛋白 catenin,主要有 α -catenin、 β -catenin 和 γ -catenin。E-cadherin 在细胞浆区通过 β -catenin 和 α -catenin 连接, α -catenin 再和细胞骨架肌动蛋白丝相连,形成 E-cadherin 蛋白复合体而发挥细胞间黏附作用^[37]。有学者认为,E-cadherin 是肿瘤细胞浸润转移的抑制剂,E-cadherin 表达下降与肿瘤细胞分化、侵袭转移密切相关^[38]。Hp 感染可引起 E-cadherin 水平降低,可能通过启动 E-cadherin 的甲基化,而与 $\alpha 6$ -整合素及细胞外基质蛋白的改变无关^[38]。Yu 等^[39]研究提示 α -catenin 的缺失或下调表达可能是胃癌发生的早期事件, α -catenin mRNA 在胃黏膜的缺失或表达下调与 Hp 感染有关。Hp 可激活胃上皮细胞 β -catenin 信号系统,这种 β -catenin 激活是依赖于 CagA,而与 CagA 的酪氨酸磷酸化无关^[40-41]。研究表明,胃腺癌组织中 claudin-7、claudin-18 和 E-cadherin 表达均低于胃正常黏膜组织,且与患者肿瘤分化程度、淋巴结转移及增殖细胞核抗原表达相关^[42]。

近年来,关于癌细胞侵袭、转移的机制之一

的上皮-间充质转化(EMT)已成为研究的热点之一。EMT 是指具有极性的上皮细胞转换成有活动能力并具备间质表型的间充质细胞的过程,包含紧密连接和黏附连接的细胞间连接复合体的重组,而上皮细胞表型的缺失及间充质细胞表型的获得是其重要特征^[43]。在上皮肿瘤的发生发展过程中,紧密连接蛋白表达异常导致 EMT;细胞极性功能紊乱使细胞间的黏附力下降,侵袭性增强;上皮细胞通透性增加有利于肿瘤细胞摄取丰富的营养物质,从而促使肿瘤细胞的异常增殖^[44]。ZO-1 与抑癌基因编码产物同源,其表达水平变化与肿瘤的发生发展相关,且可能是通过 EMT 途径实现的。有报道 ZO-1 在胃癌组织中表达下调,与肿瘤的临床分期、转移和预后有关^[45]。紧密连接蛋白 ZO-1、ZO-2、ZO-3 除了细胞连接作用外,还可能涉及到信号传导途径,在一些疾病和癌细胞中可见其表达异常或表达丢失。Claudin-1、claudin-3、claudin-4 和 claudin-7 在胃癌纵向侵袭转移过程中呈现异质性表达,其表达变化可能参与胃黏膜的肠上皮化生、肿瘤细胞的增殖及胃癌侵袭转移过程中的 EMT^[35,46]。

3 增强紧密连接蛋白的功能与 Hp 相关性胃病防治

由于胃上皮紧密连接蛋白与 Hp 相关性胃病的发生和发展密切相关,因此紧密连接蛋白作为 Hp 相关性胃病治疗的靶点近来受到关注。Rebamipide 是一种胃黏膜保护剂,主要通过清除自由基、阻止 H_2O_2 引起的 claudin-3 蛋白减少,降低胃上皮通透性,提高胃屏障功能而达到治疗胃炎和胃溃疡的目的^[30]。Claudin 对紧密连接功能的发挥具有重要意义,其磷酸化是维持和调节细胞旁通透性的关键,磷酸化失调可致紧密连接功能严重受损,因此研究影响 claudin 磷酸化调节的因素可为胃肠屏障的维持或修复提供新的靶点。植物乳杆菌可部分恢复 PKC 活性和紧密连接蛋白的丝氨酸磷酸化水平,上调紧密连接蛋白表达并恢复其结构和分布,提示植物乳杆菌可通过抑制 PKC 信号通路抑制上皮屏障功能的损伤^[47]。Claudin-4 是产气荚膜梭菌肠毒素(CPE)的受体,由于 CPE 结合 claudin-4 后可通过胞膜穿透作用使细胞溶解坏

死,这样就可能通过CPE对高表达claudin-4的肿瘤产生特异性的细胞溶解作用,有可能成为治疗上皮细胞肿瘤的新途径^[48]。另外,ZO-1的低表达是促进胃癌细胞侵袭和转移的使动因素之一,那么能否通过保护ZO-1蛋白的正常表达,从而减慢胃癌细胞的侵袭转移?并可进一步从分子水平探讨ZO-1的作用机制,为胃癌的基因治疗提供有效靶点。由于紧密连接蛋白在Hp相关性胃病发生、发展中的确切机制尚不清楚,紧密连接蛋白作为靶点如何起到有效的防治作用尚有待于深入研究。

综上所述,胃上皮紧密连接是维持胃上皮黏膜屏障的主要成分,其结构和功能受损是Hp感染引起相关性胃病的重要机制,如何恢复上皮细胞间正常紧密连接结构、保持紧密连接的完整性、增强紧密连接的功能是防治Hp相关性胃病的重要研究方向之一。

[参 考 文 献]

- [1] Turner JR. Molecular basis of epithelial barrier regulation: from basic mechanisms to clinical application[J]. *Am J Pathol*, 2006, 169(6): 1901-1909.
- [2] Schulzke JD, Fromm M. Tight junctions: molecular structure meets function[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2009, 1165: 1-6.
- [3] Hatakeyama M. Helicobacter pylori and gastric carcinogenesis[J]. *J Gastroenterol*, 2009, 44(4): 239-248.
- [4] Ouakaa-Kchaou A, Elloumi H, Gargouri E, et al. Helicobacter pylori and gastric cancer[J]. *Tunis Med*, 2010, 88(7): 459-461.
- [5] Figueiredo C, Machado JC, Yamaoka Y. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection[J]. *Helicobacter*, 2005, 10 Suppl 1: 14-20.
- [6] Cervantes D, Fischbach LA, Goodman K, et al. Exposure to helicobacter pylori-positive siblings and persistence of helicobacter pylori infection in early childhood[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2010, 50(5): 481-485.
- [7] Muhammad JS, Zaidi SF, Sugiyama T. Epidemiological ins and outs of helicobacter pylori: a review[J]. *J Pak Med Assoc*, 2012, 62(9): 955-958.
- [8] Muller SL, Portwich M, Schmidt A, et al. The tight junction protein occludin and the adherens junction protein alpha-catenin share a common interaction mechanism with ZO-1[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(5): 3747-3756.
- [9] Wang Z, Wade P, Mandell KJ, et al. Raf 1 represses expression of the tight junction protein occluding via activation of the zinc-finger transcription factor slug[J]. *Oncogene*, 2007, 26(8): 1222-1230.
- [10] Osanai M, Murata M, Nishikiori N, et al. Occludin-mediated premature senescence is a fail-safe mechanism against tumorigenesis in breast carcinoma cells[J]. *Cancer Sci*, 2007, 98(7): 1027-1034.
- [11] Van Itallie CM, Anderson JM. Claudins and epithelial paracellular transport[J]. *Annu Rev Physiol*, 2006, 68: 403-429.
- [12] Hewitt KJ, Agarwal R, Morin PJ. The claudin gene family: expression in normal and neoplastic tissues[J]. *BMC Cancer*, 2006, 6: 186.
- [13] Tamura A, Yamazaki Y, Hayashi D, et al. Claudin-based paracellular proton barrier in the stomach[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2012, 1258: 108-114.
- [14] Hayashi D, Tamura A, Tanaka H, et al. Deficiency of claudin-18 causes paracellular H⁺ leakage, up-regulation of interleukin-1 beta, and atrophic gastritis in mice[J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(2): 292-304.
- [15] Tanaka M, Kamata R, Sakai R. EphA2 phosphorylates the cytoplasmic tail of claudin-4 and mediates paracellular permeability[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(51): 42375-42382.
- [16] Sjo A, Magnusson Ke, Peterson KH. Protein kinase C activation has distinct effects on the localization, phosphorylation and detergent solubility of the claudin protein family in tight and leaky epithelial cells[J]. *J Membr Biol*, 2010, 236(2): 181-189.
- [17] Aono S, Hirai Y. Phosphorylation of claudin-4 is required for tight junction formation in a human keratinocyte cell line[J]. *Exp Cell Res*, 2008, 314(18): 3326-3339.
- [18] Gonzalez-Mariscal L, Tapia R, Chamorro D. Crosstalk of tight junction components with signaling pathways[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2008, 1778(3): 729-756.
- [19] French AD, Fiori JL, Camilli TC, et al. PKC and PKA phosphorylation affect the subcellular localization of claudin-1 in melanoma cells[J]. *Int J Med Sci*, 2009, 6(2): 93-101.
- [20] Lapointe TK, O'Connor PM, Jones NL, et al. Interleukin-1 receptor phosphorylation activates Rho kinase to disrupt human gastric tight junctional claudin-4 during helicobacter pylori infection[J]. *Cell Microbiol*, 2010, 12(5): 692-703.
- [21] Nomme J, Fanning AS, Caffrey M, et al. The Src homology 3 domain is required for junctional adhesion molecule binding to the third PDZ domain of the scaffolding protein ZO-1[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(50): 43352-43360.
- [22] Gonzalez-Mariscal L, Lechuga S, Garay E. Role of tight junctions in cell proliferation and cancer[J]. *Prog Histochem Cytochem*, 2007, 42(1): 1-57.
- [23] Yu QH, Yang Q. Diversity of tight junctions between gastrointestinal epithelial cells and their function in maintaining the mucosal barrier[J]. *Cell Biol Inter*, 2009, 33(1): 78-82.
- [24] Fedwick JP, Lapointe TK, Meddings JB, et al. Helicobacter pylori activates myosin light-chain kinase to disrupt claudin-4 and claudin-5 and increase epithelial permeability[J]. *Infect Immun*, 2005, 73(12): 7844-7852.
- [25] Krueger S, Hundertmark J, Kuester D, et al. Helicobacter pylori alters the distribution of ZO-1 and p120ctn in primary human gastric epithelial cells[J]. *Pathol Res Pract*, 2007, 203(6): 433-444.
- [26] 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.
- [27] Fiorentino M, Ding H, Blanchard TC, et al. Helicobacter pylori-induced disruption of monolayer permeability and proinflammatory

- cytokine secretion in polarized human gastric epithelial cells[J]. *Infect Immun*, 2013, 81(3): 876-883.
- [28] AI-Sadi R, Ye D, Dokladny Km, et al. Mechanism of IL-1 beta-induced increase in intestinal epithelia tight junction permeability[J]. *J Immunol*, 2008, 180(8): 5653-5661.
- [29] Ding SZ, Minohara Y, Fan XJ, et al. Helicobacter pylori infection induces oxidative stress and programmed cell death in human gastric epithelial cells[J]. *Infect Immune*, 2007, 75(8): 4030-4039.
- [30] Hashimoto K, Oshima T, Tomita T, et al. Oxidative stress induces gastric epithelial permeability through claudin-3[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 376(1): 154-157.
- [31] 高欣, 吴海霞, 张振玉, 等. 氯吡格雷对大鼠急性胃黏膜损伤愈合的影响及机制 [J]. *世界华人消化杂志*, 2012, 20(10): 861-865.
- [32] Wu HL, Gao X, Jiang ZD, et al. Attenuated expression of the tight junction proteins in involved in clopidogrel-induced gastric injury through p38 MAPK activation[J]. *Toxicology*, 2013, 304: 41-48.
- [33] Iravani O, Tay BWR, Chua PJ, et al. Claudins and gastric carcinogenesis[J]. *Experimental Biol Med*, 2013, 238(4): 344-349.
- [34] Ohtani S, Terashima M, Satoh J, et al. Expression of tight-junction-associated proteins in human gastric cancer: downregulation of claudin-4 correlated with tumor aggressiveness and survival[J]. *Gastric Cancer*, 2009, 12(1): 43-51.
- [35] Jung H, Jun KH, Jung JH, et al. The expression of claudin-1, claudin-2, claudin-3 and claudin-4 in gastric cancer tissue[J]. *J Surg Res*, 2011, 167(2): e185-e191.
- [36] Wu YL, Zhang S, Wang GR, et al. Expression transformation of claudin-1 in the process of gastric adenocarcinoma invasion[J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 12(31): 4943-4948.
- [37] Bushe S, Kremmer E, Posern G. E-cadherin regulates MAL-SRF-mediated transcription in epithelial cells[J]. *J Cell Sci*, 2010, 123(16): 2803-2809.
- [38] Liu YC, Shen YC, Wu SH, et al. Helicobacter pylori infection in relation to E-cadherin gene promoter polymorphism and hypermethylation in sporadic gastric carcinomas[J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(33): 5174-5179.
- [39] Yu J, Ebert MP, Miehle S, et al. alpha-catenin expression is decreased in human gastric cancer and in the gastric mucosa of first degree relatives[J]. *Gut*, 2000, 46(5): 639-644.
- [40] Murata-Kamiya N, Kurashima Y, Teishikata Y, et al. Helicobacter pylori CagA interacts with E-cadherin and deregulates the beta-catenin signal that promotes intestinal transdifferentiation in gastric epithelial cells[J]. *Oncogene*, 2007, 26(32): 4617-4626.
- [41] Kurahima Y, Murata-Kamiya N, Kikuchi K, et al. Deregulation of wnt/beta-catenin signaling by helicobacter pylori CagA requires the CagA-multimerization sequence[J]. *Int J Cancer*, 2008, 122(4): 823-831.
- [42] 杨士贤, 吴铁镛, 刘晓刚. 胃腺癌组织中紧密连接蛋白7和紧密连接蛋白18及E钙黏素的表达及意义 [J]. *中国全科医学*, 2013, 16(3): 267-270.
- [43] Wang B, Lindley LE, Fernandez-Vega V, et al. The T Box transcription factor TBX2 promotes epithelial mesenchymal transition and invasion of normal and malignant breast epithelial cells[J]. *PLoS One*, 2012, 7(7): e41355.
- [44] Xu J, Kausalya PJ, Phua DC, et al. Early embryonic lethality of mice lacking ZO-2, but not ZO-3 reveals critical and non-redundant roles for individual zonula occludens proteins in mammalian development[J]. *Mol Cell Bio*, 2008, 28(5): 1669-1678.
- [45] Umeda K, Ikenouchi J, Katahira-Tayama S, et al. ZO-1 and ZO-2 independently determine where claudins are polymerized in tight-junction strand formation[J]. *Cell*, 2006, 126(4): 741-754.
- [46] Matsuda Y, Semba S, Ueda J, et al. Gastric and intestinal claudin expression at the invasive front of gastric carcinoma[J]. *Cancer Sci*, 2007, 98(7): 1014-1019.
- [47] Zhou Y, Qin H, Zhang M, et al. Lactobacillus plantarum inhibits intestinal epithelial barrier dysfunction induced by unconjugated bilirubin[J]. *Br J Nutr*, 2010, 104(3): 390-401.
- [48] Takahashi A, Kondoh M, Uchida H, et al. Mutated C-terminal fragments of Clostridium perfringens enterotoxin have increased affinity to claudin-4 and reversibly modulate tight junctions in vitro[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 410(3): 466-470.

(本文编辑: 万静)