

幽门螺杆菌感染小鼠模型的应用进展

朱媚¹, 马郁荃¹, 谷海瀛^{1,2*}

(1. 宁波大学 医学院, 浙江 宁波 315211; 2. 宁波大学医学院附属医院, 浙江 宁波 315020)

摘要: 幽门螺杆菌动物模型是幽门螺杆菌感染导致人类胃炎、消化性溃疡、胃癌等致病机制研究的基础, 也是幽门螺杆菌感染和胃肠外疾病相关性研究的重要工具。近年来幽门螺杆菌感染动物模型得到了广泛的应用和发展, 制备感染模型常用的动物有小鼠、蒙古沙鼠、豚鼠、悉生乳猪和恒河猴等, 其中幽门螺杆菌悉尼菌株感染的小鼠模型使用最广泛。本文对幽门螺杆菌感染小鼠模型应用的最新进展做一综述。

关键词: 幽门螺杆菌; 动物模型; 小鼠; 胃炎; 胃癌

中图分类号: R378.99

文献标志码: A

文章编号: 1001-5132 (2021) 03-0091-05

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是一种持续定植于胃肠黏膜有鞭毛的革兰阴性微需氧致病菌^[1]。*H. pylori*感染是慢性胃炎、消化性溃疡的主要致病因素, 并且与胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤、胃癌的发生密切相关。*H. pylori*感染也可能与缺铁性贫血(IDA)、特发性血小板减少性紫癜(ITP)、阿尔茨海默病(AD)等胃肠外疾病有关^[2-3]。*H. pylori*感染非常普遍, 全球总感染率为44.3%, 发展中国家明显高于发达国家^[4]。*H. pylori*致病机制探索、新型治疗药物筛选和疫苗制备都需要建立合适的动物感染模型。

悉生乳猪是最早成功制备*H. pylori*感染的动物模型, *H. pylori*感染的悉生乳猪只出现了淋巴细胞性胃炎, 但没有出现胃溃疡或胃癌等其他典型病变^[5]。由于乳猪实验观察时间比较短, 因此无法研究其慢性感染^[6]。*H. pylori*感染的恒河猴会出现萎缩性胃炎, 但没有发展为消化性溃疡或胃癌等病变^[7]。研究人员可以使用胃镜连续观察恒河猴胃部病变^[6], 但实验观察周期较长。悉生乳猪和恒河猴的饲养条件复杂, 价格昂贵, 因此都难以推广。*H. pylori*感染的豚鼠只出现了慢性胃炎, 没有发生萎缩性胃炎、消化性溃疡和胃癌等病变^[8], 因此

豚鼠仅适用于建立*H. pylori*感染的胃炎模型。*H. pylori*感染的蒙古沙鼠会出现萎缩性胃炎、胃溃疡、肠上皮化生以及胃腺癌等疾病^[9], 但目前缺乏生产转基因沙鼠的方法, 因此研究*H. pylori*感染过程中宿主沙鼠的作用受到了限制^[10]。尽管小鼠不是*H. pylori*感染的最适动物模型, 但小鼠是研究*H. pylori*致病性使用最广泛的动物宿主^[10]。小鼠遗传背景明确、品系丰富、繁殖周期短、饲养方便、价格便宜, 小鼠相关的实验试剂也较多, 并且基因工程小鼠在不断增加, 因此小鼠仍然是研究*H. pylori*的主要动物模型^[9]。

1 *H. pylori* 感染消化系统疾病的小鼠模型

早期研究表明*H. pylori*感染宿主的范围有限, 临床分离菌株不易定植于小鼠胃黏膜。1997年Lee等^[11]首次使用*H. pylori*悉尼菌株(Sydney Strain, SS1)成功建立了小鼠感染模型, 组织病理学和培养结果显示该菌株在C57BL/6小鼠胃部有较好定植载量。野生型小鼠可用来制备*H. pylori*感染胃炎模型, 还可用于测试不同*H. pylori*突变株的定植特性^[10]。在不使用基因工程小鼠或化学致癌物的情况下, 单独的*H. pylori*感染野生型小鼠不会诱发胃

收稿日期: 2020-12-06.

宁波大学学报(理工版)网址: <http://journalg.nbu.edu.cn/>

基金项目: 浙江省自然科学基金重点项目(LZ14H200001)。

第一作者: 朱媚(1979-), 女, 湖北石首人, 在读硕士研究生, 主要研究方向: 临床检验诊断学. E-mail: 364846095@qq.com

*通信作者: 谷海瀛(1966-), 男, 吉林长春人, 博士/教授, 主要研究方向: 临床微生物学. E-mail: guhaiying@nbu.edu.cn

癌^[12]. 基因敲除和转基因小鼠模型还可用来制备 *H. pylori* 感染的肠上皮化生、异型增生或胃癌等模型, 并可用于评估特定宿主基因在 *H. pylori* 定植感染和胃癌进展中的作用. *H. pylori* 感染消化系统疾病小鼠模型的制备方法和结果参照表 1.

1.1 活动性胃炎和萎缩性胃炎

Lee 等^[11]使用 *H. pylori* SS1 感染不同品系的小鼠, 发现菌株在 C57BL/6 小鼠体内表现出现较高的定植水平. 感染 3.5 个月时的 C57BL/6 小鼠胃窦和胃体出现了轻度胃炎, 感染 6 个月时的胃炎明显加重, 感染 8 个月时小鼠出现了慢性活动性胃炎以及胃体黏膜萎缩变化. Kim 等^[13]使用 *H. pylori* SS1 感染 C57BL/6 小鼠, 感染 8 周时的小鼠胃底和胃窦固有层和黏膜下层均可见炎性细胞浸润; 感染 16 周和 24 周时的胃黏膜中单核细胞增多, 胃底可见腺体萎缩; 感染 36 周时的小鼠胃壁增厚, 黏膜折叠肥大; 感染 50 周时的胃黏膜增生达到峰值, 胃腺损失更加明显; 感染 80 周时的胃窦出现了增生性胃炎, 而胃体和胃底出现了萎缩性胃炎, 但未观察到胃溃疡或胃癌.

1.2 化生、异型增生和胃癌

Kuzushita 等^[14]使用 *H. pylori* SS1 感染 p27^{-/-} C57BL/6 小鼠模型, 感染 30 周和 45 周时的小鼠胃部肠上皮化生发生率是 40%(4/10)和 67%(4/6), 感染 60 周时, 58%(7/12)小鼠出现异型增生和胃腺癌,

其胃部炎症和病变进程与人类肠型胃癌相似, 而 SS1 感染的野生型小鼠没有出现胃癌. 他们认为 p27 缺失和 *H. pylori* 定植是导致该模型形成胃癌的必要因素. 该小鼠模型可用于 *H. pylori* 感染相关肠上皮化生、异型增生和胃癌的研究. Fox 等^[15]使用 *H. pylori* SS1 感染 TFF2^{-/-} C57BL/6×Sv129 小鼠, 感染 6 个月和 19 个月时的小鼠胃黏膜 IFN- γ 水平显著提高, 小鼠胃窦出现了严重的异型增生. 他们认为 *H. pylori* 感染过程中, TFF2 可能通过调节 IFN- γ 水平来保护胃黏膜和抑制炎症. 该实验为研究 *H. pylori* 感染的异型增生提供了很好的模型^[16]. Nam 等^[17]先给 iNOS^{-/-} C57BL/6 小鼠和野生型 C57BL/6 小鼠服用 N-甲基-N-亚硝基脲(MNU), 再使用 *H. pylori* SS1 感染小鼠, 实验结果显示 iNOS 缺乏型小鼠的胃肿瘤发生率是 31.0% (9/29), 而野生型小鼠是 72.7% (16/22). 他们还发现 iNOS 缺乏能引起 NO 水平下降, 有助于降低 *H. pylori* 相关胃癌的发生.

2 *H. pylori* 感染非消化系统疾病的小鼠模型

动物模型也是研究 *H. pylori* 感染对非消化系统疾病影响的重要工具, 目前已经用于研究 *H. pylori* 非消化系统的小鼠模型见表 2. *H. pylori* 感染还被报道可能与慢性荨麻疹、帽状息肉病、帕金森病、动脉粥样硬化和脑卒中等呈正相关, 与哮喘、

表 1 *H. pylori* 感染小鼠模型的制备方法和结果(消化系统疾病)

小鼠模型	菌株培养条件和接种方式	感染时间	病变结果	参考文献
C57BL/6	SS1, BHI (5% HS, SK), 37 °C MC 2 d, 1×10 ⁹ cfu·mL ⁻¹ , 0.1 mL, 灌胃 3 次	8 个月	CG, AG	[11]
C57BL/6	SS1, BHI (10% FCS, 5% SWB), MC 4 d, 1×10 ⁹ cfu·mL ⁻¹ , 灌胃 3 次	8 周	CG 100%, AG 30%	[13]
		16 周	CG 100%, AG 100%	
C57BL/6	SS1, 1×10 ⁹ cfu, 1 mL PBS, 灌胃 3 次	75 周	IM 50%	[14]
p27 ^{-/-} C57BL/6	SS1, 1×10 ⁹ cfu, 1 mL PBS, 灌胃 3 次	30 周	IM 40%	[14]
		45 周	IM 67%	
		60 周	IM 67%, GD 和 GC 58%	
TFF2 ^{-/-} C57BL/6 × Sv129	SS1, BA (5% HS), 37 °C MC 48 h, 1×10 ⁸ cfu, 0.3 mL PBS, 灌胃 3 次	19 个月	GD 100%	[15]
RNF43 ^{H292R/H295R}	PMSS1, WCA, MC, 2×10 ⁸ cfu·mL ⁻¹ , 200 μ L BHI (20% FCS), 灌胃 2 次	6 个月	GD 75%	[16]

注: BHI: 脑心浸液; HS: 马血清; SK: 混合抗生素; MC: 微需氧; FCS: 胎牛血清; SWB: 羊全血; PBS: 磷酸盐缓冲液; BA: 血琼脂; WCA: Wilkins-Chalgren 琼脂; CG: 活动性胃炎; AG: 萎缩性胃炎; IM: 肠上皮化生; GD: 异性增生; GC: 胃癌.

肥胖等疾病呈负相关, 但这些相关的因果关系尚未证实^[2-3], 能否通过小鼠模型来证实 *H. pylori* 感染与这些疾病的关系有待研究。

表 2 *H. pylori* 感染小鼠模型(非消化系统疾病)

疾病	小鼠模型	<i>H. pylori</i> 菌株	相关性	参考文献
ITP	BALB/c	SS1	正相关	[18]
ITP	DBA/2	SS1	不相关	[18]
ITP	C57BL/6	SS1	不相关	[18]
IDA	INS-GAS	SS1	不相关	[19]
肺部炎症	BALB/c	NCTC11638	正相关	[20]
肺部炎症	BALB/c	NCTC11638	正相关	[21]
AD	C57BL/6J	SS1	不相关	[22]

注: ITP: 特发性血小板减少性紫癜; IDA: 缺铁性贫血; AD: 阿尔茨海默症。

2.1 血液系统

H. pylori 感染被认为可能与 IDA 和 ITP 发生有关^[2]。Fukuda 等^[18]使用 *H. pylori* SS1 灌胃不同品系小鼠来研究 *H. pylori* 感染与 ITP 的关系, 发现 BALB/c 小鼠感染后, 血小板计数显著减少。结果表明 *H. pylori* 感染与 ITP 呈正相关, 但 *H. pylori* SS1 感染的 DBA/2 和 C57BL/6 小鼠模型与 ITP 发生没有相关性。Burns 等^[19]使用 *H. pylori* SS1 感染 INS-GAS 小鼠模型, 小鼠感染后的血红蛋白和红细胞计数减少, 而红细胞平均体积升高。结果表明小鼠出现的贫血是再生性贫血, 而不是大多数缺铁性贫血时典型的小细胞性、非再生性贫血, 提示 *H. pylori* 慢性感染的 INS-GAS 小鼠模型与 IDA 没有相关性。这些研究均提示 *H. pylori* 感染对胃肠外疾病的影响与模型动物宿主的选择密切相关。

2.2 呼吸系统

近年来已有研究人员使用小鼠模型来探索 *H. pylori* 对肺部的影响。Arismendi 等^[20]使用 *H. pylori* NCTC 11638 经气管感染 BALB/c 小鼠, 小鼠感染后肺组织 *H. pylori* 培养阳性, 感染 7 d 时的肺泡出现中性粒细胞浸润, 感染 14 d 时的炎性细胞浸润加重并出现肺纤维化, 感染 30 d 时的肺组织严重纤维化进而影响到肺功能。实验表明 *H. pylori* 感染导致肺组织形态学改变、炎性细胞增多和肺实质细胞退化, 提示 *H. pylori* 感染与肺部炎症呈正相关。Arismendi 等^[21]使用同样方法感染 BALB/c 小鼠来评估 *H. pylori* 感染对肺部炎症标志物表达的影响,

小鼠感染后的肺水肿指数上升, 支气管肺泡灌洗上清液中活细胞百分比下降, 而乳酸脱氢酶上升, 小鼠肺组织染色可见典型 *H. pylori*。实验表明, *H. pylori* 经气管感染的小鼠出现肺部炎症反应, 提示 *H. pylori* 感染与肺部炎症呈正相关。

2.3 神经系统

最近流行病学研究发现 *H. pylori* 感染可能与 AD 发生有关^[22], 而生活条件或教育水平等因素与 *H. pylori* 感染和 AD 都有关, 这些共同的影响因素会导致流行病学研究结论具有局限性^[23], 因此有研究人员使用小鼠模型进行动物实验来探索 *H. pylori* 感染与 AD 的关系。Baudron 等^[22]使用 *H. pylori* SS1 灌胃 C57BL/6J 小鼠, 小鼠感染 18 个月的后脑内没有出现淀粉样斑块和脑神经炎症, 并且脑内也检测不到 *H. pylori* DNA。实验结果表明 *H. pylori* SS1 感染的 C57BL/6J 小鼠没有发生 AD, 提示 *H. pylori* 感染与 AD 发生没有相关性。

3 探索 *H. pylori* 生物被膜作用与宿主因素的小鼠模型

3.1 *H. pylori* 生物被膜作用

既往研究表明 *H. pylori* 致病性与细胞毒素相关蛋白 A、空泡毒素 A、脲酶、鞭毛、黏附素和外膜蛋白等毒力因子有关^[10]。新的研究和观点认为生物被膜的形成在 *H. pylori* 定植过程中也扮演着重要角色^[24], 已有研究人员使用小鼠模型对 *H. pylori* 生物被膜形成进行初步探索。Attaran 等^[25]使用胃炎患者分离株 *H. pylori* 19B 和 4B 感染 C57BL/6J 小鼠模型, 利用抗 *H. pylori* 特异性免疫荧光抗体和扫描电子显微镜检测小鼠胃部 *H. pylori* 的定植和生物被膜形成能力, 发现小鼠感染后的胃黏膜出现了明显的慢性炎性细胞浸润, 球形 *H. pylori* 嵌套在无定形基质中, 牢固地附着在鳞状上皮和腺上皮上, 表明 *H. pylori* 能在小鼠胃的各个部位形成生物被膜。实验证实 C57BL/6J 小鼠体内 *H. pylori* 生物被膜的形成。但目前尚不清楚体内生物被膜基质是由细菌自己产生还是由宿主衍生, 生物被膜是否为 *H. pylori* 提供了更有利的定植生态位也不明确, 生物被膜在增加抗生素耐药性和干扰免疫清除中的作用也不清楚^[24], 这些都需要更多的动物模型进一步研究。

3.2 *H. pylori* 感染的宿主小鼠因素

近年来, 基因工程小鼠广泛用于研究 *H. pylori* 感染过程中细菌与宿主因素的相互作用. Muthupalani 等^[26]使用 *Muc5ac*^{-/-} 小鼠模型研究黏蛋白 *Muc5ac* 在 *H. pylori* 感染中的作用, 他们发现该小鼠模型倾向于在胃窦幽门区域自发性地出现上皮增生, 而 *H. pylori* 感染可以减弱其胃体黏膜上皮化生. 该研究表明 *Muc5ac* 能维持胃窦上皮细胞平衡, 并抑制 *H. pylori* 定植感染. Suarez 等^[27]使用 C57BL/6^{Nod1^{-/-}} 和 INS-GAS^{Nod1^{-/-}} 小鼠模型来研究天然免疫受体 *NOD1* 在 *H. pylori* 定植感染中的作用, 他们发现 *Nod1* 的缺乏会导致 *H. pylori* 感染, 引起更严重的炎症和损伤, 改变胃黏膜内趋化因子和细胞因子的表达组合, 加速胃癌的发生. 他们认为 *Nod1* 可能是通过改变巨噬细胞极化来发挥其限制作用, 而 *Nod1* 的缺乏会有助于 *H. pylori* 逃避宿主免疫清除. Neumeyer 等^[16]使用 *RNF43*^{H292R/H295R} 小鼠模型研究 *H. pylori* 慢性感染在小鼠胃部病变进程中的作用, 他们发现 *H. pylori* 感染加重了肿瘤抑制因子 *Rnf43* 突变小鼠的胃部病变, 导致小鼠胃部 CD44 表达增加, 而 NF- κ B 信号过度激活. 研究表明 *Rnf43* 突变与 *H. pylori* 引起的持续慢性炎症共同促进了胃部恶性肿瘤的发生, 他们推测 *H. pylori* 感染激活 NF- κ B 会进一步上调 CD44 的表达, 从而导致胃部病变向更严重的方向发展.

4 总结与展望

不同动物对 *H. pylori* 感染表现出不同的宿主反应和免疫应答, 没有任何一种动物感染模型能够完全复制出 *H. pylori* 感染人类引起的所有病理结果. 目前尚未见 *H. pylori* 感染导致小鼠出现胃溃疡或十二指肠溃疡的报道, 能否开发出 *H. pylori* 感染小鼠的消化性溃疡模型还不清楚. 提高小鼠感染模型的稳定性和可复制性, 使其在更短时间内更好地模拟人类感染后的病变还有待探索合适的实验条件.

参考文献:

- [1] Gu H. Role of flagella in the pathogenesis of *Helicobacter pylori*[J]. Current Microbiology, 2017, 74 (7):863-869.
- [2] Kato M, Ota H, Okuda M, et al. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Japan: 2016 Revised Edition[J]. Helicobacter, 2019, 24(4): e12597.
- [3] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C A, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: The Maastricht V/Florence consensus report[J]. Gut, 2017, 66 (1):6-30.
- [4] Zamani M, Ebrahimitabar F, Zamani V, et al. Systematic review with meta-analysis: The worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection[J]. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2018, 47(7):868-876.
- [5] Krakowka S, Morgan D R, Kraft W G, et al. Establishment of gastric *Campylobacter pylori* infection in the neonatal gnotobiotic piglet[J]. Infection and Immunity, 1987, 55(11):2789-2796.
- [6] Lee A. Animal models for host-pathogen interaction studies[J]. British Medical Bulletin, 1998, 54(1):163-173.
- [7] Dubois A, Berg D E, Incecik E T, et al. Transient and persistent experimental infection of nonhuman primates with *Helicobacter pylori*: Implications for human disease[J]. Infection & Immunity, 1996, 64(8):2885-2891.
- [8] Sjunnesson H, Sturegård E, Hynes S, et al. Five month persistence of *Helicobacter pylori* infection in guinea pigs[J]. APMIS, 2003, 111(6):634-642.
- [9] Solnick J V, Eaton K A, Peek R M. Animal models of *Helicobacter pylori* infection[M]//Backert S, Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* Research. Japan: Springer Japan, 2016:273-297.
- [10] Kusters J G, van Vliet A H M, Kuipers E J. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection[J]. Clinical Microbiology Reviews, 2006, 19(3):449-490.
- [11] Lee A, O'Rourke J, De Ungria M C, et al. A standardized mouse model of *Helicobacter pylori* infection: Introducing the Sydney strain[J]. Gastroenterology, 1997, 112(4): 1386-1397.
- [12] Pritchard D M, Przemeck S M C. Review article: How useful are the rodent animal models of gastric adenocarcinoma?[J]. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2004, 19(8):841-859.
- [13] Kim D H, Kim S W, Song Y J, et al. Long-term evaluation of mice model infected with *Helicobacter pylori*: Focus on gastric pathology including gastric cancer[J]. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2003, 18(S1):14-23.
- [14] Kuzushita N, Rogers A B, Monti N A, et al. p27^{kip1} deficiency confers susceptibility to gastric carcinogenesis in *Helicobacter pylori*-infected mice[J]. Gastroenterology,

- 2005, 129(5):1544-1556.
- [15] Fox J G, Rogers A B, Whary M T, et al. Accelerated progression of gastritis to dysplasia in the pyloric antrum of TFF2^{-/-} C57BL/6 × Sv129 *Helicobacter pylori*-infected mice[J]. The American Journal of Pathology, 2007, 171 (5):1520-1528.
- [16] Neumeyer V, Vieth M, Gerhard M, et al. Mutated *Rnf43* aggravates *Helicobacter Pylori*-induced gastric Pathology [J]. Cancers, 2019, 11(3):372.
- [17] Nam K T, Oh S-Y, Ahn B, et al. Decreased *Helicobacter pylori* associated gastric carcinogenesis in mice lacking inducible nitric oxide synthase[J]. Gut, 2004, 53(9): 1250-1255.
- [18] Fukuda T, Asou E, Nogi K, et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and platelet count in mice[J]. Experimental Animals, 2018, 67(4):487-492.
- [19] Burns M, Muthupalani S, Ge Z, et al. *Helicobacter pylori* infection induces anemia, depletes serum iron storage, and alters local iron-related and adult brain gene expression in male INS-GAS mice[J]. PLoS One, 2015, 10(11):e0142630.
- [20] Arismendi S A C, Salinas I A G, Pérez C M V, et al. Study of *Helicobacter pylori* infection on lung using an animal model[J]. Microbial Pathogenesis, 2018, 123:410-418.
- [21] Arismendi S A C, Salinas I A G, Pérez C M V, et al. Inflammatory response induced by *Helicobacter pylori* infection in lung[J]. Microbial Pathogenesis, 2020, 142:104103.
- [22] Baudron C R, Chambonnier L, Buissonnière A, et al. An eighteen-month *Helicobacter* infection does not induce amyloid plaques or neuroinflammation in brains of wild type C57BL/6J mice[J]. Journal of Alzheimer's Disease, 2015, 45(4):1045-1050.
- [23] Beydoun M A, Beydoun H A, Elbejjani M, et al. *Helicobacter pylori* seropositivity and its association with incident all-cause and Alzheimer's disease dementia in large national surveys[J]. Alzheimer's & Dementia, 2018, 14(9):1148-1158.
- [24] Hathroubi S, Servetas S L, Windham I, et al. *Helicobacter pylori* biofilm formation and its potential role in pathogenesis[J]. Microbiology and Molecular Biology Reviews, 2018, 82(2):e00001-18.
- [25] Attaran B, Falsafi T, Moghaddam A N, et al. Study of biofilm formation in C57BL/6J mice by clinical isolates of *Helicobacter pylori*[J]. Saudi Journal of Gastroenterology, 2016, 22(2):161-168.
- [26] Muthupalani S, Ge Z, Joy J, et al. Muc5ac null mice are predisposed to spontaneous gastric antro-pyloric hyperplasia and adenomas coupled with attenuated *H. pylori*-induced corpus mucous metaplasia[J]. Laboratory Investigation, 2019, 99(12):1887-1905.
- [27] Suarez G, Romero-Gallo J, Piazuolo M B, et al. Nod1 imprints inflammatory and carcinogenic responses toward the gastric pathogen *Helicobacter pylori*[J]. Cancer Research, 2019, 79(7):1600-1611.

Progress in application of mouse models of *Helicobacter pylori* infection

ZHU Mei¹, MA Yuquan¹, GU Haiying^{1,2*}

(1. Medical School, Ningbo University, Ningbo 315211, China;

2. Affiliated Hospital of Medical School of Ningbo University, Ningbo 315020, China)

Abstract: Animal models of *Helicobacter pylori* are the basis for the study of pathogenic mechanisms of *Helicobacter pylori* infection in humans such as gastritis, peptic ulcer, and gastric cancer. They are also important tools for studying the correlation between *Helicobacter pylori* infection and extra gastric diseases. In recent years, animal models of *Helicobacter pylori* infection have been widely used and developed. The commonly used animals for infection models include mice, Mongolian gerbils, guinea pigs, gnotobiotic piglets and rhesus monkeys. Mice infected with *Helicobacter pylori* Sydney Strain are the most widely used models among them. In this article, the latest progress in the application of mouse models is reviewed.

Key words: *Helicobacter pylori*; animal models; mice; gastritis; gastric cancer

(责任编辑 章践立)