

# 幽门螺杆菌感染与结直肠肿瘤的相关性研究进展

付立群<sup>1,2\*</sup>, 于佳琪<sup>2</sup>, 营浩东<sup>2</sup>, 张庆龙<sup>1,2</sup>, 王延淼<sup>1,2</sup>, 赵健翔<sup>1,2</sup>, 高玉强<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>山东第一医科大学(山东省医学科学院)研究生部, 山东 济南

<sup>2</sup>青岛市市立医院消化内科, 山东 青岛

收稿日期: 2023年2月6日; 录用日期: 2023年3月1日; 发布日期: 2023年3月9日

## 摘要

近年来,越来越多的学者发现幽门螺杆菌感染与胃外疾病密切相关,其中和结直肠肿瘤的相关性成为研究热点。目前研究指出,幽门螺杆菌可通过促进胃泌素分泌、上调环氧合酶-2表达、诱发机体炎症反应、致肠道菌群紊乱等途径参与结直肠肿瘤的发生发展。本文对幽门螺杆菌感染参与诱发结直肠肿瘤的机制作一综述。

## 关键词

结直肠肿瘤, 幽门螺杆菌, 致病机制

# Research Progress of Correlation between *Helicobacter pylori* Infection and Colorectal Neoplasms

Liqun Fu<sup>1,2\*</sup>, Jiaqi Yu<sup>2</sup>, Haodong Ying<sup>2</sup>, Qinglong Zhang<sup>1,2</sup>, Yanmiao Wang<sup>1,2</sup>, Jianxiang Zhao<sup>1,2</sup>, Yuqiang Gao<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>Department of Postgraduates, Shandong First Medical University (Shandong Academy of Medical Sciences), Jinan Shandong

<sup>2</sup>Department of Gastroenterology, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao Shandong

Received: Feb. 6<sup>th</sup>, 2023; accepted: Mar. 1<sup>st</sup>, 2023; published: Mar. 9<sup>th</sup>, 2023

\*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 付立群, 于佳琪, 营浩东, 张庆龙, 王延淼, 赵健翔, 高玉强. 幽门螺杆菌感染与结直肠肿瘤的相关性研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(3): 3131-3138. DOI: 10.12677/acm.2023.133445

## Abstract

In recent years, more and more scholars have found that *Helicobacter pylori* infection is closely related to extragastric diseases, and the correlation with colorectal neoplasms has become a research hotspot. Current studies have pointed out that *Helicobacter pylori* can participate in the occurrence and development of colorectal neoplasms by promoting gastrin secretion, upregulating cyclooxygenase-2 expression, inducing inflammatory response, and causing intestinal flora disorders. This article reviews the mechanisms that *Helicobacter pylori* infection is involved in inducing colorectal neoplasms.

## Keywords

Colorectal Neoplasms, *Helicobacter pylori*, Pathogenesis

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

结直肠癌为当今世界上最常见的消化道肿瘤,近十几年其发病率在我国呈现出上升趋势[1]。至2020年,结直肠癌在我国的发病例数在所有肿瘤中位居第二,病死率为第三位[2]。预计到2035年,全球结直肠癌的新发病例将增至250万例[3]。结直肠肿瘤包括结直肠腺瘤和结直肠癌,结直肠腺瘤为结直肠癌主要的癌前病变,85%以上的结直肠癌由结直肠腺瘤演变而来[4]。正常肠上皮转变成结直肠癌约需10年时间[3]。因此,通过对结直肠腺瘤的早期干预可有效降低结直肠癌的发生率[5]。随着对幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)研究的不断深入,越来越多研究表明Hp感染与动脉粥样硬化、肝硬化、缺铁性贫血、特发性血小板减少性紫癜、慢性肾脏疾病等胃外疾病相关,甚至促进了新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)的急性进展过程[6][7]。

研究表明, Hp感染与结直肠肿瘤之间可能存在相关性[8][9]。Choi等[10]的一项Meta分析指出Hp感染显著增加了结直肠肿瘤的发生率(OR = 1.49, 95% CI: 1.37~1.62, P < 0.001)。Shmueli等[11]通过检测结直肠癌患者和无结直肠病变者的血清Hp IgG,发现结直肠癌患者的Hp阳性率显著高于无结直肠病变者,且Hp阳性率随着病变严重程度而增加,提示Hp感染与结直肠癌的发生有关。另外,经过根除Hp治疗后,可降低结直肠肿瘤的复发风险[12]。仁建峰等[13]的研究显示, Hp阳性的结直肠腺瘤患者术后1年的息肉复发率(23.02%)明显高于Hp阴性患者(15.79%),在经根除Hp治疗后,其腺瘤术后1年的复发率(17.37%)也显著降低,接近初始Hp阴性的结直肠腺瘤患者(15.79%)。此外,不同种族的人群感染了Hp后与结直肠肿瘤的关联强度不同,研究显示感染Hp后的亚裔美国人和非裔美国人发病风险更高[14]。但也有部分学者持反对意见,认为Hp感染与结直肠肿瘤之间无相关性[15][16]。

## 2. Hp与结直肠肿瘤的相关性

关于Hp如何在结直肠腺瘤及结直肠癌中发挥作用,目前研究主要与以下机制相关:

### 2.1. 高胃泌素血症

胃泌素(gastrin, GAS)是由胃窦部的G细胞分泌的一种多肽类激素,生物学效应主要为促进胃酸和胃

蛋白酶原的合成与分泌,还可促进结直肠癌的发生[17]。Hp 感染人体后导致胃黏膜腺体萎缩,降低胃酸分泌,并通过尿素酶分解尿素产生氨降低胃内 PH 值,以致胃酸对胃肠道 G 细胞的负反馈作用减弱,进而使血清中胃泌素水平升高[18]。此外, Hp 感染减少了胃肠道内 D 细胞的数量,导致其分泌的生长抑素水平下降,减弱了其对于胃泌素分泌的抑制作用,间接使胃泌素的释放增多[19]。升高的胃泌素不仅可以刺激胃酸分泌,为 Hp 提供良好的生存环境,还可以通过下列途径诱发结直肠癌: 1) 营养结肠黏膜。胃泌素能和相应的受体结合,激活生长因子所依赖的信号通路促进生长因子的释放,导致肠上皮细胞过度增生,进而形成结直肠息肉[20]。此外,胃泌素本身可以和相关的受体相结合,诱导胞内产生环磷酸腺苷,通过相应的信号转导通路升高胞内腐胺的水平,促进肠黏膜细胞生长分化。2) 抑制细胞发生凋亡。徐乃喜等[21]通过动物试验发现高胃泌素可能通过刺激 Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)/蛋白激酶 38 (protein kinase 38, P38)通路抑制细胞凋亡,诱导结直肠癌的发生。3) 促进细胞迁移和浸润。胃泌素可以和胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)-B 受体相结合,诱导分泌基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)降解细胞外基质和基底膜,从而使肿瘤细胞浸润性生长,增加了结直肠癌的转移风险。Jin 等人[22]在一项研究中发现,胃泌素可以与 G 蛋白偶联受体 56 相结合,促进肠道癌细胞的黏附、增殖和迁移。由此可见, Hp 可能通过升高胃泌素水平导致结直肠癌。

## 2.2. 环氧合酶-2 (Cyclooxygenase-2, COX-2)

Hp 感染机体后,导致胃肠道黏膜上皮细胞损伤、炎症细胞浸润。一方面 Hp 本身或其毒素可直接诱导 COX-2 的表达[23]。另一方面, Hp 可以通过调节 COX-2 上游的细胞因子如核转录因子(nuclear factor, NF)-kB 或生长因子使血中 COX-2 的表达升高[24] [25]。过量的 COX-2 通过以下途径参与结直肠癌的发生发展: 1) 促进细胞增殖。COX-2 的代谢产物前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2)可以和细胞膜上的前列腺素受体相结合,从而促进细胞的生长。2) 抑制细胞凋亡。COX-2 可以增加抗凋亡蛋白的活性,抑制细胞发生凋亡。3) 增强肿瘤细胞的侵袭浸润能力。过表达的 COX-2 可能抑制了 E-钙黏蛋白基因的表达,增强了癌细胞的侵袭和转移能力[26]。此外, Gungor 等[27]的一项研究表明, COX-2 抑制剂(如双氯芬酸、塞来昔布)的使用可以抑制 MMPs 等的表达,降低了癌细胞的侵袭能力,延缓了肿瘤的进展。4) 诱导肿瘤血管形成。COX-2 的过表达增加了前列腺素的合成,过量的前列腺素可以上调血管内皮生长因子表达,进而促进血管生成[28]。Veettil 等[29]的一项研究证实,长期每日低剂量地服用阿司匹林可以显著降低有结直肠癌病史患者结直肠腺瘤的再发风险。因此, Hp 可以通过促进 COX-2 的表达诱发结直肠癌[30]。

## 2.3. 炎症因子

细胞因子是指当机体受到刺激后,由细胞分泌的各种多肽以及小分子蛋白质,通过结合各种细胞表面受体,促进炎症形成以及肿瘤的生长转移。其中,与炎症反应相关的细胞因子即称为炎症因子,包括肿瘤坏死因子、大部分白细胞介素(interleukin, IL)、生长因子、集落刺激因子等。Hp 感染可以导致血清中炎症因子水平的变化,而炎症因子参与了肿瘤细胞的增殖和扩散,以及发挥免疫抑制等作用[31] [32]。冯娟等[33]的研究指出结直肠腺瘤合并 Hp 阳性的患者与 Hp 阴性的结直肠腺瘤患者的血清中炎症因子的水平显著不同,提示 Hp 感染导致机体炎症因子水平的变化一定程度上参与了结直肠腺瘤的发生。金怀亮[34]的研究显示, Hp 阳性的结直肠癌患者血清中 IL6、IL8 水平明显高于 Hp 阴性患者。过表达的 IL6、IL8 可促进在结直肠肿瘤细胞的生长和侵袭[35]。因此, Hp 可以导致血清中炎症因子水平的变化进而参与结直肠癌的形成。

## 2.4. 毒力因子

Hp 的毒力因子包括多种基因表型, 主要分为细胞毒素相关蛋白 A (cytotoxin associated gene A, CagA) 和细胞空泡毒素 A (vacuolating cytotoxin A, VacA) 两种。VacA 是一种可以和磷脂双分子层结合的阴离子通道, 大量阴离子(如  $\text{Cl}^-$ ) 通过此通道进入细胞后, 可以导致细胞空泡化; 此外, VacA 在细胞内可作用于线粒体进而影响细胞周期[36]。Butt 等[37]的一项多中心前瞻性研究显示, VacA、HcpC 等相关 HP 毒力因子的抗体反应显著增加了结直肠癌的罹患风险。CagA 蛋白是 Hp 最主要的毒力因子, 表达此蛋白的 Hp 菌株为高毒力菌株。研究发现, Hp 可通过黏附素定植粘附在胃上皮细胞, 再经过 IV 型分泌系统将 CagA 注入上皮细胞, 以此参与调控细胞的信号转导通路促进胃癌的发生发展[38]。多项研究也表明 Hp CagA 和结直肠肿瘤之间也存在一定的相关性。刘治智[39]等的一项研究指出, Hp 感染的结直肠腺瘤患者中 CagA+ Hp 组的血清中胃泌素水平高于 CagA- Hp 组, 且两组中胃泌素水平均高于非 Hp 感染的结直肠腺瘤患者, 提示 CagA 蛋白可能促进了胃泌素的分泌, 间接地诱发了结直肠肿瘤。相关研究发现, CagA 可以参与介导多种信号传导通路的活化, 从而增强胃泌素基因表达[40] [41]。其次, CagA 可以在基因层面参与促进炎症因子(如 IL-8)的释放, 导致炎症反应的增加, 进而增加胃肠道肿瘤的发生风险[42] [43]。楼何飞等[44]研究显示, CagA 可以和结合, 活化通路, 可能参与了肠上皮-间充质转化, 促进了结直肠癌的侵袭能力。因此, Hp 的毒力因子可以参与结直肠肿瘤的形成。

## 2.5. 胃肠黏膜功能下降

Hp 可通过产生黏附素、尿素酶及 CagA 致病岛等物质作用于胃黏膜, 导致胃黏膜功能下降[45]。研究表明, 胃黏膜中定植的 Hp 可增加结直肠肿瘤的发生风险[46]。Kawahara 等[47]在纳入 2404 名患者胃黏膜状态评估的研究中发现, 胃黏膜重度萎缩的患者具有更高罹患结直肠息肉的可能。其原因可能是 Hp 感染使胃内 PH 升高, 导致原本能在胃内被杀死或灭活的病原体或毒素进入肠道, 造成结直肠黏膜的损伤, 诱发了结直肠肿瘤[48]。此外, Hp 可能定植在结直肠腺瘤中, 与结直肠黏膜直接作用导致肠黏膜功能下降。Zhang 等[49]采用 RT-qPCR 的方法检测到结直肠腺瘤、结直肠癌组织中的 Hp 拷贝数显著增加, 且与肿瘤的恶性程度相关, 提示 Hp 可能直接促进了结直肠腺瘤及结直肠癌的发生发展。Zhuang 等[50]通过对肠黏膜组织进行甲基蓝和免疫组化染色观察到了 Hp 在结直肠腺瘤的富集, 并且与腺瘤数目、大小、病理特征等存在明显相关性, 研究还指出肠道内的 Hp 可能通过上调腺瘤人 Toll 样受体 5 的表达发挥其促瘤作用。研究显示, 感染胃部和十二指肠的 Hp 可能随食物游走至结肠黏膜表面, 分泌毒性蛋白, 刺激结肠黏膜表面诱发局部炎症反应, 当局部炎症产生时, 外周血中的单核细胞会迁移到炎症部位, 分化成为巨噬细胞, 产生多种生物活性物质并导致结肠黏膜损伤, 影响肿瘤细胞的生长和侵袭[51] [52]。

## 2.6. 肠道菌群失调

研究表明, 肠道菌群失衡与结直肠肿瘤特别是结直肠癌的发生关系密切[53]。失衡的肠道菌群可以通过诱发宿主的慢性炎症反应及免疫异常、肠道黏膜屏障损伤等情况导致结直肠肿瘤的发生[54]。吴遥等[55]的研究发现, 肠道菌群发生紊乱后, 一些细菌的细胞壁可释放大量的脂多糖(lipopolysaccharides, LPS), 激活 LPS/TLR4/NF- $\kappa$ B 途径产生炎症因子, 导致细胞损伤。Sobhani 等[56]研究显示, 粪肠球菌可通过其大量活性氧的产生诱发机体肠上皮细胞的基因突变和 DNA 损伤。Hp 在感染人体后引发胃的炎症反应并影响胃中菌群的构成[57]。同时, Hp 感染也可以引起肠道中菌群的结构失调[58]。Dash 等[59]的研究发现 Hp 感染人体后会导致肠道菌群发生变化, 过度生长的菌群破坏了肠道的黏膜屏障, 促进了肠道炎症和结直肠癌的发生。Hp 感染可通过改变肠道 PH 值导致肠道菌群失衡。首先, Hp 可以导致胃体黏膜萎缩, 胃酸分泌减少, 胃内 PH 值上升[60]; 另外, 其产生的尿素酶可将尿素分解产生氨气, 胃内 PH 值的

变化可影响肠道内 PH 值, 导致肠道微环境发生改变, 引起肠道内细菌的过度生长产生毒素, 或使某些菌属侵入结直肠黏膜上皮细胞, 诱发黏膜的炎性反应, 最终导致结直肠肿瘤的发生[61]。因此, Hp 感染可以导致肠道菌群结构紊乱, 参与结直肠肿瘤的形成。

## 2.7. 糖尿病

Hu 等[62]的一项横断面回顾性研究发现在 Hp 阳性病例中糖化血红蛋白每升高 1%的水平, 就使结直肠腺瘤的患病率提高 42%, 提示高血糖和 Hp 感染可协同促进结直肠腺瘤的发生。Ko 等[63]的一项 Meta 分析显示, 当糖尿病的患病率超过 6%时, 可使 Hp 感染导致结直肠腺瘤的发生风险显著增加(OR 2.16, 95% CI: 1.61~2.91,  $P < 0.001$ )。具体机制尚不明确, 可能与高血糖状态改变了肠道通透性, Hp 等微生物及其毒素更容易破坏肠道黏膜有关[64]。

## 3. 总结

综上所述, Hp 感染促进了结直肠肿瘤的发生发展, 单一的作用机制不足以解释结直肠肿瘤的产生, 而是上述几种机制相互影响、相互作用的结果。今后仍需要继续深入探究 Hp 感染参与形成结直肠肿瘤的作用机制, 以便更好地为预防和治疗结直肠肿瘤提供帮助。

## 参考文献

- [1] Wu, C., Li, M., Meng, H., *et al.* (2019) Analysis of Status and Countermeasures of Cancer Incidence and Mortality in China. *Science China Life Sciences*, **62**, 640-647. <https://doi.org/10.1007/s11427-018-9461-5>
- [2] Cao, W., Chen, H.-D., Yu, Y.-W., Li, N. and Chen, W.-Q. (2021) Changing Profiles of Cancer Burden Worldwide and in China: A Secondary Analysis of the Global Cancer Statistics 2020. *Chinese Medical Journal*, **134**, 783-791. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001474>
- [3] Dekker, E., Tanis, P.J., Vleugels, J.L.A., Kasi, P.M. and Wallace, M.B. (2019) Colorectal Cancer. *Lancet*, **394**, 1467-1480. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32319-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32319-0)
- [4] 中华医学会消化病学分会, 中华医学会消化病学分会消化系统肿瘤协作组. 中国结直肠肿瘤综合预防共识意见 (2021 年, 上海) [J]. *中华消化杂志*, 2021, 41(11): 726-759.
- [5] Yu, L., Li, N., Zhang, X.-M., Wang, T. and Chen, W. (2020) Analysis of 234 Cases of Colorectal Polyps Treated by Endoscopic Mucosal Resection. *World Journal of Clinical Cases*, **8**, 5180-5187. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v8.i21.5180>
- [6] Gravina, A.G., Zagari, R.M., De Musis, C., *et al.* (2018) *Helicobacter pylori* and Extragastric Diseases: A Review. *World Journal of Gastroenterology*, **24**, 3204-3221. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i29.3204>
- [7] He, J., Liu, Y., Ouyang, Q., *et al.* (2022) *Helicobacter pylori* and Unignorable Extragastric Diseases: Mechanism and Implications. *Frontiers in Microbiology*, **13**, Article 972777. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.972777>
- [8] Hang, D.V., Minh, D.T., Hoc, T.H., *et al.* (2020) *H. pylori* Infection and Colorectal Cancers by Anatomical Locations. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **21**, 2431-2437. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2020.21.8.2431>
- [9] Nam, J.H., Hong, C.W., Kim, B.C., *et al.* (2017) *Helicobacter pylori* Infection Is an Independent Risk Factor for Colonic Adenomatous Neoplasms. *Cancer Causes & Control*, **28**, 107-115. <https://doi.org/10.1007/s10552-016-0839-x>
- [10] Choi, D.S., Seo, S.I., Shin, W.G. and Park, C.H. (2020) Risk for Colorectal Neoplasia in Patients with *Helicobacter pylori* Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical and Translational Gastroenterology*, **11**, e00127. <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000127>
- [11] Shmueli, H., Melzer, E., Braverman, M., Domniz, N. and Yahav, J. (2014) *Helicobacter pylori* Infection Is Associated with Advanced Colorectal Neoplasia. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, **49**, 35-42. <https://doi.org/10.3109/00365521.2013.848468>
- [12] Hu, K.-C., Wu, M.-S., Chu, C.-H., *et al.* (2019) Decreased Colorectal Adenoma Risk after *Helicobacter pylori* Eradication: A Retrospective Cohort Study. *Clinical Infectious Diseases*, **68**, 2105-2113. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy591>
- [13] 任建峰, 冯平, 张其胜, 靖大道. 幽门螺旋杆菌感染与结直肠腺瘤复发的相关性分析[J]. *世界华人消化杂志*, 2021, 29(16): 952-959.
- [14] Butt, J., Varga, M.G., Blot, W.J., *et al.* (2019) Serologic Response to *Helicobacter pylori* Proteins Associated with

- Risk of Colorectal Cancer among Diverse Populations in the United States. *Gastroenterology*, **156**, 175-186. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.09.054>
- [15] Boyuk, B., Ozgur, A., Atalay, H., *et al.* (2019) *Helicobacter pylori* Infection Coexisting with Intestinal Metaplasia Is Not Associated with Colorectal Neoplasms. *Gastroenterology Review/Przegląd Gastroenterologiczny*, **14**, 133-139. <https://doi.org/10.5114/pg.2019.85897>
- [16] Luan, C., Liu, Z., Li, Y. and Dong, T. (2020) Association among *helicobacter pylori* Infection, Gastrin Level and Colorectal Cancer in Patients Aged 50 Years and over. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, **36**, 899-903. <https://doi.org/10.12669/pjms.36.5.1993>
- [17] Zhang, Q.-Y., Lv, Z., Sun, L.-P., Dong, N.-N. and Xing, C.-Z. (2019) Clinical Significance of Serum Markers Reflecting Gastric Function and *H. pylori* Infection in Colorectal Cancer. *Journal of Cancer*, **10**, 2229-2236. <https://doi.org/10.7150/jca.27134>
- [18] 庄肇滕, 陈怡, 余炳取, 张益光. 高毒力幽门螺杆菌感染对结直肠腺瘤患者血清胃泌素、胃动素表达及预后的影响[J]. 重庆医学, 2022, 51(13): 2203-2207.
- [19] 刘道江, 何国辉, 刘鹏, 方念. 结直肠息肉发生危险因素的研究进展[J]. 国际消化病杂志, 2019, 39(6): 389-393.
- [20] 陈志涛, 王萍, 孙圣斌, 张姮, 吴杰. 结直肠腺瘤危险因素及幽门螺杆菌感染与腺瘤特征和血清胃泌素水平的相关性研究[J]. 中国全科医学, 2017, 20(2): 154-158.
- [21] 徐乃喜, 赵蕾, 吕杨波, 等. 幽门螺杆菌感染对诱导结直肠癌发生的影响及其机制的动物试验研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(17): 2678-2682.
- [22] Jin, G., Sakitani, K., Wang, H., *et al.* (2017) The G-Protein Coupled Receptor 56, Expressed in Colonic Stem and Cancer Cells, Binds Progastrin to Promote Proliferation and Carcinogenesis. *Oncotarget*, **8**, 40606-40619. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16506>
- [23] 何益信, 李颖霞, 姜利彬, 温洪涛. 幽门螺杆菌感染与结直肠癌相关性的研究[J]. 中国肿瘤临床, 2021, 48(1): 19-24.
- [24] 宝令玉, 魏倩因, 王慧芹, 王胜男, 李东航. 结直肠癌 Hp 感染与 COX-2 和 G-17 及 PINP 的关系[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(4): 569-572.
- [25] Cho, K., Lee, H.G., Piao, J.Y., *et al.* (2021) Protective Effects of Silibinin on *Helicobacter pylori*-Induced Gastritis: NF- $\kappa$ B and STAT3 as Potential Targets. *Journal of Cancer Prevention*, **26**, 118-127. <https://doi.org/10.15430/JCP.2021.26.2.118>
- [26] Triki, M., Kallel, R., Feki, J., *et al.* (2020) Prognostic Significance of E-Cadherin and Cox 2 Expression in Tunisian Patients with Colorectal Mucinous Adenocarcinoma. *Annals of Diagnostic Pathology*, **49**, Article ID: 151624. <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2020.151624>
- [27] Gungor, H., Ilhan, N. and Eroksuz, H. (2018) The Effectiveness of Cyclooxygenase-2 Inhibitors and Evaluation of Angiogenesis in the Model of Experimental Colorectal Cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **102**, 221-229. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.03.066>
- [28] Liang, S., Shi, L.Y., Duan, J.Y., *et al.* (2021) Celecoxib Reduces Inflammation and Angiogenesis in Mice with Adenomyosis. *American Journal of Translational Research*, **13**, 2858-2866.
- [29] Veetil, S.K., Lim, K.G., Ching, S.M., *et al.* (2017) Effects of Aspirin and Non-Aspirin Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs on the Incidence of Recurrent Colorectal Adenomas: A Systematic Review with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis of Randomized Clinical Trials. *BMC Cancer*, **17**, Article No. 763. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3757-8>
- [30] Neg, R.R., Rana, S.V., Gupta, V., *et al.* (2019) Over-Expression of Cyclooxygenase-2 in Colorectal Cancer Patients. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **20**, 1675-1681. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2019.20.6.1675>
- [31] 刘定义, 朱丽, 刘映川, 陈济. 幽门螺杆菌感染与老年早期胃癌病程及 IL-6、TGF- $\beta$ 1、TNF- $\alpha$  因子的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(3): 585-586.
- [32] Singh, N., Baby, D., Rajguru, J.P., *et al.* (2019) Inflammation and Cancer. *Annals of African Medicine*, **18**, 121-126. [https://doi.org/10.4103/aam.aam\\_56\\_18](https://doi.org/10.4103/aam.aam_56_18)
- [33] 冯娟, 王晶, 陈安. 结直肠腺瘤合并 Hp 阳性者血清 GAS、炎症因子和肠道菌群分析[J]. 海南医学, 2022, 33(23): 3053-3055.
- [34] 金怀亮. 幽门螺杆菌感染对结直肠癌患者化疗敏感性的影响[J]. 肿瘤基础与临床, 2020, 33(3): 214-217.
- [35] 霍瑞雪, 崔宇, 吴晓静, 王弋嘉, 王凤玮. 炎症介质及炎症细胞因子在结直肠癌发生发展中作用的研究进展[J]. 山东医药, 2020, 60(3): 110-113.
- [36] 李伟, 吴轲, 陶凯雄. 肠道菌群在胃肠道肿瘤发生发展及治疗中作用的现状与展望[J]. 中华实验外科杂志, 2021,

- 38(2): 199-204.
- [37] Butt, J., Jenab, M., Pawlita, M., *et al.* (2020) Antibody Responses to *Helicobacter pylori* and Risk of Developing Colorectal Cancer in a European Cohort. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, **29**, 1475-1481. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-19-1545>
- [38] Huang, X., Wang, C., Sun, J., *et al.* (2018) Clinical Value of CagA, c-Met, PI3K and Beclin-1 Expressed in Gastric Cancer and Their Association with Prognosis. *Oncology Letters*, **15**, 947-955. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.7394>
- [39] 刘治智, 黄美君, 杨颖强, 周贤斌. 结直肠腺瘤细胞毒素相关基因 A 阳性幽门螺杆菌感染危险因素[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(5): 658-662.
- [40] Backert, S., Schmidt, T.P., Harrer, A. and Wessler, S. (2017) Exploiting the Gastric Epithelial Barrier: *Helicobacter pylori*'s Attack on Tight and Adherens Junctions. In: Tegtmeyer, N. and Backert, S., Eds., *Molecular Pathogenesis and Signal Transduction by Helicobacter pylori*. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, Vol. 400, Springer, Cham, 195-226. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-50520-6\\_9](https://doi.org/10.1007/978-3-319-50520-6_9)
- [41] Li, Q., Liu, J., Gong, Y., Yuan, Y. and Zhang, H. (2017) Association of CagA EPIYA-D or EPIYA-C Phosphorylation Sites with Peptic Ulcer and Gastric Cancer Risks: A Meta-Analysis. *Medicine*, **96**, e6620. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000006620>
- [42] Sharndama, H.C. and Mba, I.E. (2022) *Helicobacter pylori*: An Up-to-Date Overview on the Virulence and Pathogenesis Mechanisms. *Brazilian Journal of Microbiology*, **53**, 33-50. <https://doi.org/10.1007/s42770-021-00675-0>
- [43] Malallah Ghayemi, S., Aboutaleb, N., Yousefi, G., Mousavi-Niri, N. and Naseroleslami, M. (2022) Association of D299G Polymorphism of TLR4 Gene and CagA Virulence Factor of *H. pylori* among the Iranian Patients with Colorectal Cancer. *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran*, **36**, 720-725. <https://doi.org/10.47176/mjiri.36.96>
- [44] 楼何飞, 马春梅, 傅英芝, 张术. 幽门螺杆菌感染与结直肠癌 EMT 的相关性研究[J]. 世界华人消化杂志, 2021, 29(15): 858-865.
- [45] Hartl, K. and Sigal, M. (2020) Microbe-Driven Genotoxicity in Gastrointestinal Carcinogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 7439. <https://doi.org/10.3390/ijms21207439>
- [46] 董一凡, 郭涛, 杨红, 钱家鸣, 李景南. 幽门螺杆菌感染与结直肠息肉及结直肠癌的相关性分析[J]. 中华内科杂志, 2019, 58(2): 139-142.
- [47] Kawahara, Y., Kodama, M., Mizukami, K., *et al.* (2019) Endoscopic Gastric Mucosal Atrophy as a Predictor of Colorectal Polyps: A Large Scale Case-Control Study. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, **65**, 153-159. <https://doi.org/10.3164/jcfn.19-47>
- [48] Zhang, H., Liao, Y., Zhang, H., *et al.* (2020) Cytotoxin-Associated Gene a Increases Carcinogenicity of *Helicobacter pylori* in Colorectal Adenoma. *The International Journal of Biological Markers*, **35**, 19-25. <https://doi.org/10.1177/1724600819877193>
- [49] Zhang, J., Lu, X.L., Zhao, G., *et al.* (2018) Relationships between the Enrichment of ETBF, Fn, Hp in Intestinal and Colorectal Cancer. *Chinese Journal of Oncology*, **40**, 99-104.
- [50] Zhuang, Z., Yu, B., Xie, M., Zhang, Y. and Lv, B. (2022) Association of *Helicobacter pylori* Enrichment in Colorectal Adenoma Tissue on Clinical and Pathological Features of Adenoma. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, **46**, Article ID: 101961. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2022.101961>
- [51] Kouzu, K., Tsujimoto, H., Kishi, Y., Ueno, H. and Shinomiya, N. (2021) Role of Microbial Infection-Induced Inflammation in the Development of Gastrointestinal Cancers. *Medicines*, **8**, Article No. 45. <https://doi.org/10.3390/medicines8080045>
- [52] Tao, Z.-H., Han, J.-X. and Fang, J.-Y. (2020) *Helicobacter pylori* Infection and Eradication: Exploring Their Impacts on the Gastrointestinal Microbiota. *Helicobacter*, **25**, e12754. <https://doi.org/10.1111/hel.12754>
- [53] Clay, S.L., Fonseca-Pereira, D. and Garrett, W.S. (2022) Colorectal Cancer: The Facts in the Case of the Microbiota. *Journal of Clinical Investigation*, **132**, e155101. <https://doi.org/10.1172/JCI155101>
- [54] 张威, 姜可伟. 肠道菌群在结直肠癌发生发展及治疗中的作用[J]. 中华胃肠外科杂志, 2020, 23(5): 516-520.
- [55] 吴遥. 肠道菌群失调对流感病毒感染小鼠急性肺损伤的影响[J]. 现代预防医学, 2018, 45(4): 694-699.
- [56] Sobhani, I., Bergsten, E., Couffin, S., *et al.* (2019) Colorectal Cancer-Associated Microbiota Contributes to Oncogenic Epigenetic Signatures. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **116**, 24285-24295. <https://doi.org/10.1073/pnas.1912129116>
- [57] Miftahussurur, M., Waskito, L.A., El-Serag, H.B., *et al.* (2020) Gastric Microbiota and *Helicobacter pylori* in Indonesian Population. *Helicobacter*, **25**, e12695. <https://doi.org/10.1111/hel.12695>
- [58] Yang, L., Zhang, J., Xu, J., *et al.* (2019) *Helicobacter pylori* Infection Aggravates Dysbiosis of Gut Microbiome in Children with Gastritis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **9**, Article 375.

- <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00375>
- [59] Dash, N.R., Khoder, G., Nada, A.M. and Al Bataineh, M.T. (2019) Exploring the Impact of *Helicobacter pylori* on Gut Microbiome Composition. *PLOS ONE*, **14**, e0218274. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218274>
- [60] Iino, C. and Shimoyama, T. (2021) Impact of *Helicobacter pylori* Infection on Gut Microbiota. *World Journal of Gastroenterology*, **27**, 6224-6230. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i37.6224>
- [61] Xu, W., Xu, L. and Xu, C. (2022) Relationship between *Helicobacter pylori* Infection and Gastrointestinal Microecology. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **12**, Article 938608. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.938608>
- [62] Hu, K.-C., Wu, M.-S., Chu, C.-H., *et al.* (2017) Synergistic Effect of Hyperglycemia and *Helicobacter pylori* Infection Status on Colorectal Adenoma Risk. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **102**, 2744-2750. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-00257>
- [63] Ko, H.-J., Lin, Y.-C., Chen, C.-C., *et al.* (2021) *Helicobacter pylori* Infection and Increased Diabetes Prevalence Were the Risks of Colorectal Adenoma for Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis (PRISMA-Compliant Article). *Medicine*, **100**, e28156. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000028156>
- [64] Hu, K.-C., Wu, M.-S., Chu, C.-H., *et al.* (2017) Hyperglycemia Combined *Helicobacter pylori* Infection Increases Risk of Synchronous Colorectal Adenoma and Carotid Artery Plaque. *Oncotarget*, **8**, 108655-108664. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22094>