

幽门螺旋杆菌感染与胃癌发病及防治相关性进展

赵爱玲*, 刘一品#

滨州医学院烟台附属医院, 山东 烟台

收稿日期: 2022年5月10日; 录用日期: 2022年5月27日; 发布日期: 2022年6月13日

摘要

幽门螺旋杆菌进入机体后特异性地定植于胃黏膜表面, 很难自行清除, 其可以导致胃黏膜发生慢性活动性炎症, 在此基础上还会发展成消化性溃疡、胃癌等。我国是胃癌的高发国家, 发病率和死亡率均较高, 其发生与感染、环境、遗传等多种因素有关。根除幽门螺旋杆菌可以有效降低胃癌的发病率。本文从发病及防治的角度就幽门螺旋杆菌与胃癌的相关性进展作一系统性综述。

关键词

幽门螺旋杆菌, 感染, 胃癌, 基因

Progress in the Correlation between *Helicobacter pylori* Infection and the Incidence and Prevention of Gastric Cancer

Ailing Zhao*, Yipin Liu#

Yantai Affiliated Hospital of Binzhou Medical College, Yantai Shandong

Received: May 10th, 2022; accepted: May 27th, 2022; published: Jun. 13th, 2022

Abstract

After entering the body, *H. pylori* colonizes the gastric mucosa epithelium, which is difficult to re-

*第一作者。

#通讯作者。

move by itself. It can lead to active inflammation of gastric mucosa, and on this basis, it can also develop into peptic ulcer and gastric cancer. China is a country with high incidence of gastric cancer, with high morbidity and mortality, which is related to infection, environment, genetics and other factors. Eradication of *Helicobacter pylori* can effectively reduce the incidence of gastric cancer. In this paper, the progress of the correlation between *Helicobacter pylori* and gastric cancer was reviewed systematically from the angle of pathogenesis, prevention and treatment.

Keywords

Helicobacter pylori, Infection, Gastric Cancer, Gene

Copyright © 2022 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

幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, HP)是一种革兰氏阴性螺旋状杆菌,是某些疾病的主要致病原因,例如:慢性活动性胃炎、消化性溃疡、胃黏膜相关淋巴瘤、胃癌等。WHO资料显示,我国胃癌发病率及死亡率均较高,且确诊时多处于进展期,预后差,五年生存率低。前瞻性流行病学调查显示,HP感染增加胃癌风险4~6倍[1]。1994年世界卫生组织将HP列为人类胃癌的第I类(肯定的)致病原[2]。HP感染是引起胃黏膜-慢性非萎缩性胃炎-慢性萎缩性胃炎-肠化生-异型增生-胃癌这一过程的重要因素。Lin等人[3]研究发现幽门螺旋杆菌感染存在于90%左右胃癌患者的胃黏膜中,HP阳性的胃癌患者的进展程度显著高于HP阴性的患者。赖慎伟等人[4]对160例胃癌高危患者进行研究并发现幽门螺旋杆菌感染普遍存在于胃癌及其癌前病变患者胃黏膜中,这就意味着早期胃癌与HP的感染有很大的关系。早期根除幽门螺旋杆菌可以有效地降低胃癌的发病率。在临床中,根除HP的三联疗法与化疗方案结合可能使晚期胃癌患者化疗疗效提高,可明显改善生活质量,减轻不良反应,提高化疗耐受性[5]。因此,研究幽门螺旋杆菌与胃癌的发病与防治机制至关重要。

2. 幽门螺旋杆菌与胃癌发生的相关机制理论

2.1. HP毒力因子和细胞毒素

光学显微镜下可见HP为一种呈S型或弧形弯曲的、微需氧革兰氏阴性杆菌,可通过鞭毛穿透胃黏膜表面黏液层定居于胃黏膜,同时释放尿素酶分解尿素产生氨气并中和周围的胃酸从而保持适宜的环境,损害胃黏膜的屏障;HP产生的脂多糖能抑制层黏蛋白与受体结合,亦可损伤胃黏膜;HP还可以产生其他多种毒力因子和细胞毒素,如细胞毒素相关蛋白A、空泡细胞毒素、外膜蛋白、酯酶、溶血素等。

2.1.1. 细胞毒素相关蛋白A (Cytotoxin-Associated Antigen Gene A, CagA)

CagA基因位于cag致病岛(cas pathogenicity island, cag PAI)的末端,其编码产物CagA蛋白是HP表达的主要毒力因子之一。这种蛋白通过IV型分泌系统(type 4 secretion system, T4SS)进入宿主细胞内,其羧基端的EPIYA序列可以特异性的连接SHP-2,被Src家族激酶酪氨酸磷酸化,与细胞内受体相互作用从而介导一系列反应,干扰正常的信号传导通路,引起细胞癌变。CagA蛋白作为与HP毒力密切相关的因子,根据HP菌株中是否存在CagA蛋白,可以将其分为I型菌株和II型菌株,I型即CagA阳性,II

型即 CagA 阴性, 相关研究证实, CagA 阳性比阴性的 HP 菌株更容易引起胃黏膜的损伤和炎症反应, 罹患胃癌的风险更高[6]。CagA 基因分布具有地区分布差异性和遗传基因多态性, 与胃炎、消化性溃疡、胃癌等的发生和发展密切相关。

2.1.2. 空泡细胞毒素(Vacuolating Cytotoxin A, VacA)

1998年Leunk等人[7]发现*H. pylori*肉汤培养基中含有可以造成Hela细胞等真核细胞的空泡样变性, 因此被命名为空泡细胞毒素。几乎所有的HP菌株均含有VacA基因, 但并非所有的HP都有空泡毒素活性, 这可能与其不同的DNA序列有关, 表达VacA蛋白的HP菌株会导致罹患胃癌的风险增高1.75倍[8]。VacA是致空泡作用和中和胃酸机制的重要因子, 主要作用为介导空泡的形成、细胞的分离以及胃表皮细胞的凋亡。VacA可以直接毒害胃部上皮细胞, 从而损伤胃黏膜, 延缓胃修复。VacA基因的包括信号区(signal region, s区)、中间区(midregion, m区)和中间区域(intermediate region, i区), 上述区域与空泡活动密切相关。VacA基因根据s区和m区是否存在特征序列分为s1、s2和m1、m2两种类型, 当HP菌株中为s1/m1和s1/m2型时, 可以产生更高水平的毒素, 当为s2/m2型, 产生的毒素水平低下甚至无毒性。

2.2. HP与细胞因子

2.2.1. 白介素1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)

IL-1 β 是HP感染后机体产生免疫炎症反应的重要因素。IL-1 β 的主要生物学功能包括: 参与炎症反应、诱导DNA发生甲基化、抑制胃酸分泌、促进血管生成、诱导成纤维细胞增殖等, 与胃癌的发生、发展密切相关。IL-1 β 是目前发现的抑制胃酸分泌作用最强的因子, 而在低胃酸分泌的宿主体内, HP感染后细菌容易在胃体部形成萎缩性胃炎, 进而演化成胃癌。研究发现, 大部分胃癌患者的胃黏膜组织中均存在Hp感染, 且HP阳性患者的血清中IL-1 β 较高, 其表达水平与HP感染的U值呈正性相关[9]。郭辉等人[10]通过对比研究发现, Hp感染与胃癌患者血清中IL-1 β 水平异常升高呈正相关关系, 在Hp感染机体后, 在胃癌的发病过程中IL-1 β 发挥重要作用。KIMD等人的研究报道显示, IL-1 β 与HP协同参与胃癌的演变过程, 当HP根除后, 胃癌患者血清中的IL-1 β 水平可持续性降低[11]。HP感染可能会通过调节相关信号传导通路, 促进患者血清中IL-1 β 的异常表达, 然后刺激炎症因子分泌和释放, 加快B淋巴细胞的增殖分化, 促进分泌免疫球蛋白, 同时可以促进集落刺激因子等的形成与T淋巴细胞的激活, 引起胃黏膜组织损伤, 促进胃癌的发生、发展[12][13]。

2.2.2. 前列腺素(PG)

PG是一种具有生理活性的不饱和脂肪酸, 广泛分布在身体的各个组织与体液中。PG可以在保护消化道黏膜免受攻击因子损害中起重要作用。而催化PG合成的环氧合酶异构体(COX-2), 能介导炎症反应、参与肿瘤发生发展[14]。目前已有实验证明, HP感染能诱导COX-2的表达水平, 可能与HP感染机体后刺激激活了某些细胞因子、生长因子的表达, 进而诱导COX-2的表达有关。相关研究表明, HP阳性患者地胃黏膜中COX-2的表达水平显著高于HP阴性患者, 且通过进行Logistic回归分析30例胃癌患者, HP感染伴有COX-2表达阳性是胃癌的高发危险因素, 差异有统计学意义[15]。由此可以推测, 机体感染HP后, 上调胃黏膜COX-2表达水平, 然后改变与细胞增殖、凋亡相关基因的表达, 从而使胃黏膜上皮细胞增殖导致胃癌的发生发展。

2.2.3. 血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)

VEGF是一种内皮细胞的特意有丝分裂原, 可特异性促进血管内皮细胞分裂增殖并增加血管通透性, 其高度表达可促进肿瘤细胞的生长[16]。它的主要作用表现为: 促进血管通透性、细胞外基质变性、血管

内细胞迁移增殖和细胞形成等, 在体内可诱导新生血管形成。VEGF 参与许多血管生成依赖性疾病的发病和发展, 包括癌症、糖尿病视网膜病变和某些炎症性疾病等。陈聪英等人研究发现胃癌患者合并 HP-L 型感染时, 组织内 VEGF 的表达水平将增加, 导致胃黏膜损伤程度加重, 进而促进胃癌的发生、发展[17]。

2.2.4. 巨噬细胞移动抑制因子(Macrophage Migration Inhibitory Factor, MIF)

MIF 主要是由巨噬细胞、T 细胞、单核细胞分泌的一种多功能细胞因子。其不仅可以促进炎症反应, 也可以参与胃黏膜上皮细胞的增殖分化、血管形成等癌变的发生、发展过程[18]。Meng W 等人的研究证实, 胃癌合并 HP-L 感染的患者癌组织中的 MIF 表达水平高于对照组[19]。这可能主要与 HP 感染机体后会刺激产生大量 MIF, 抑制巨噬细胞、单核细胞的移动有关, 其会提高巨噬细胞的活性、吞噬、黏附和破坏能力, 而在组织细胞癌变的进程中, 癌细胞会引起巨噬细胞吞噬, 进一步增加 MIF 的分泌水平, 将会导致正常细胞发生癌变, 加快胃癌的发生、发展[20]。

2.3. HP 感染导致胃癌发生机制

2.3.1. HP 感染诱导氧化应激反应造成 DNA 损伤

活性氧(ROS)是生物体内需氧细胞代谢的天然副产物, 已经被证实可以通过诱导基因突变和激活致癌途径, 从而促进肿瘤的发生[21]。当 ROS 处于中低水平时, 可以参与机体免疫过程, 但 ROS 水平过高时会损伤 DNA, HP 感染将会导致机体内 ROS 生成增多, 从而诱导胃黏膜发生氧化应激反应。相关研究表明, HP 的主要细胞毒素 CagA 可以诱导线粒体促进产生 ROS [22]。当 HP 感染机体后, 激活巨噬细胞上调精胺氧化酶, 促使 H₂O₂ 生成, 造成 ROS 堆积, 导致细胞处于氧化应激状态, 从而导致线粒体的结构和功能发生改变, 并且细胞内还原型谷胱甘肽的水平也会降低, 进而导致 DNA 损伤, 增加癌变的风险。

2.3.2. HP 感染影响胃癌干细胞的分化

胃癌干细胞来源于胃成体干细胞和骨髓来源的迁徙细胞, 可以促进肿瘤的发生和发展[23]。HP 慢性感染可能引起正常胃腺体细胞和上皮细胞损伤, 并且影响胃干细胞和诱导来源于骨髓的间充质干细胞迁徙至胃, 从而修复胃损伤, 影响胃癌干细胞的分化, 而胃癌干细胞的寿命较长, 容易堆积发生突变, 进而形成胃癌[24]。

2.3.3. HP 感染通过 DNA 甲基化调控肿瘤相关基因

相关研究证实, 异常的 DNA 甲基化与肿瘤的发生、发展密切相关[25]。HP 感染和基因启动子的 DNA 甲基化显著相关[26], 当 HP 感染机体后, 通过 P16 基因异常的甲基化, 抑制 Rb 蛋白的甲基化, 阻止 Rb 蛋白失活和转录因子 E2F 的释放, 使得细胞从 G1 期进入 S 期, 并在 S 期停留, 损伤 DNA, 导致细胞周期失衡, 细胞无限生长, 最终导致胃癌的发生[27]。

2.3.4. HP 感染激活 Wnt/ β 连环蛋白通路产生上皮间质转化

上皮间质转化是指上皮细胞向有间质细胞表型转化的过程, 其是影响肿瘤细胞侵袭、转移过程的重要因素, 当肿瘤细胞发生上皮间质转化后, 获得间质细胞表型, 失去细胞极性, 导致肿瘤细胞的侵袭和转移能力较强[28]。周法庭等人研究发现, HP 感染机体后, 可以促使胃癌细胞的 β -连环蛋白向核内转移, 降低细胞 E-钙黏蛋白的表达, 促进 MMP-9、N-cadherin 等的表达, 该研究证实 HP 感染可以诱导胃癌细胞发生上皮间质转化, 进而促进胃癌细胞迁徙[29]。Wnt 通路被认为是调控上皮间质转化的关键通路[30]。当感染 HP 后, 跨膜受体 FZD 蛋白家族接受来自 Wnt 的信号, 下游蛋白激酶磷酸化, 抑制 β -连环蛋白的降解, 使其累积并进入细胞核内结合 T 细胞因子, 启动下游靶基因的转录, 从而启动上皮间质转化, 并且促进胃癌的发生[31] [32]。

3. 根除幽门螺旋杆菌(HP)在胃癌防治中的意义

3.1. HP 感染的防治

目前全球约半数人口感染过幽门螺旋杆菌, HP 感染是已知的人类中最常见的慢性感染。HP 大体流行病学趋势是: HP 感染率与年龄增长成正性相关, 且存在地域差异。普及幽门螺旋杆菌相关知识, 增强全社会对幽门螺旋杆菌的认知度, 有助于防治 HP 的感染和传播, 同时可以从一定方面降低慢性胃炎、胃癌等疾病的发生和发展。根除幽门螺旋杆菌具有许多潜在的好处, 比如: 防治胃黏膜的损伤、改善胃黏膜的炎症、稳定或附近胃黏膜的功能、促进恢复正常分泌胃酸的机制、预防与幽门螺旋杆菌感染有关的消化性溃疡的发生、稳定或者降低胃癌发生、发展的风险等。迄今为止, 尚无单一药物可以有效的根除幽门螺旋杆菌, 目前临床上 HP 的根除方法主要有三联疗法(1 种质子泵抑制剂 + 2 种抗生素)和铋剂四联疗法(1 种质子泵抑制剂 + 2 种抗生素 + 1 种铋剂), 其中含铋剂的四联疗法已成为一线治疗方案。在选择抗菌药物的时候应该充分考虑当地药物的耐药性, 推荐疗程为 10 天或 14 天。近些年来, 随着微生物学的兴起和研究的深入为 HP 的防治提供了新的思路, 益生菌对于拮抗幽门螺旋杆菌的研究报道越来越多, 但是具体机制、疗效需要临床进一步验证。其可能的机制包括: 益生菌可以拮抗 HP 黏附; 可以产生抑制 HP 的物质; 可以加强胃黏膜的生物、化学屏障从而阻止 HP 定植; 可以抑制 HP 感染后的炎症反应。相关研究表明, 益生菌的活性不仅可以直接作用于 HP 上, 同时也可以抑制 HP 的尿素酶的活性, 从而减轻胃部炎症[33]。周思君等人研究发现, 在引用四联疗法的基础上加用益生菌治疗, 对 HP 的根除率高达 98.33%, 取得了良好的效果, 直观的体现了益生菌对提高 HP 根除率方面的积极效应[34]。益生菌具有占位效应、抑菌或杀菌等作用, 可有效地消除外来致病菌, 减少肠道内毒素的生成, 促进营养物质的消化和吸收, 并调节人体的炎症及免疫反应[35]。目前, 需要更多的研究来加以验证。同时, 一些临床研究发现中药对于提高幽门螺旋杆菌感染根除率也有重大的作用, 但相关作用机制及药理特性尚待明确。然而, 随着幽门螺旋杆菌对抗生素耐药性的产生和耐药率的提高, 根除 HP 的各种方案受到不同程度的影响, 根除失败率也呈增高的趋势。找寻根除 HP 治疗失败的原因和针对治疗失败的对策也是目前根除幽门螺旋杆菌治疗中的关键所在。

个体化治疗可能是未来根除 HP 治疗方案中最持久而有效的治疗方案, 在抗生素敏感性的基础上, 幽门螺旋杆菌个体化根除方案可以有效提高根除率, 减少因根除失败而引发的继发性耐药。这就要求临床医师首先应该了解该地区人群 HP 的耐药性, 选择耐药率比较低的抗生素, 然后根据以下因素制定合理的个体化治疗方案: 仅对符合 HP 根除适应症的患者进行 HP 根除; 了解患者既往抗生素用药情况及是否有过敏史; 根据患者年龄、自身基础疾病等因素判断根除 HP 的风险与获益; 详细的了解患者既往进行 HP 根除治疗的情况, 包括具体方案、应用时间以及患者依从性等, 从而分析既往根除失败的原因; 对于既往多次 HP 根除失败的患者, 应进行 HP 对抗生素的敏感性或者药敏试验。但是抗生素敏感试验需要高超的试验技术和精准的设备, 耗时、耗力、耗钱, 大规模的推广很难实现。且要根据不同地区人口的不同的生化方式、受教育的程度等制定个体化方案, 实施过程复杂, 且无法预期治疗效果。随着幽门螺旋杆菌耐药机制的研究以及分子生物学的快速发展, 幽门螺旋杆菌耐药基因检测显现出快速、准确和敏感的优势。日后的临床研究中可也应用更为简便易行的基因检测方法来明确幽门螺旋杆菌对抗生素的耐药性, 以用于在临床中指导个体化根除幽门螺旋杆菌治疗方案。

同时, 应从控制传染源、切断传播途径、保护易感人群等方面着手, 以降低幽门螺旋杆菌的感染。其中易感人群主要包括处于儿童期的人群、家庭居住密度较高、外出就餐较多、低收入人群、医护人员(特别是从事与胃肠道疾病相关的医护人员)等; 幽门螺旋杆菌感染可能的传染源包括人类、动物和环境三大类; 幽门螺旋杆菌的传播途径主要是口 - 口传播, 还有胃 - 口传播、粪 - 口传播等, 切断 HP 传播途径

可以从切断水源性传播和医源性传播入手。目前,普遍认为幽门螺旋杆菌疫苗是在全球大环境下防治 HP 感染的最有效的方法,疫苗的研究经过了 25 年的历程,虽已经取得令人鼓舞的成就,但是仍有较多棘手的问题尚待解决,阻碍了幽门螺旋杆菌疫苗的研究进展,其研究任务任重而道远。

3.2. 根除 HP 感染对于防治胃癌的意义

幽门螺旋杆菌已经严重威胁人类的健康,成为世界范围内危害人类健康的重要的公共卫生问题。目前,我国根除幽门螺旋杆菌共识意见推荐的适应症如下:① 消化性溃疡(无论是否活动以及有无并发症);② 胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤(胃 MALT 淋巴瘤);③ 慢性胃炎合并幽门螺旋杆菌阳性伴有消化不良;④ 合并胃黏膜萎缩或糜烂的慢性胃炎;⑤ 早期胃肿瘤已进行内镜下胃切除或外科手术胃次全切术;⑥ 长期使用质子泵抑制剂的患者;⑦ 有胃癌的家族史;⑧ 计划长期服用非甾体类抗炎药和/或低剂量阿司匹林的患者;⑨ 其他(例如:不明原因的缺铁性贫血、特发性血小板减少性紫癜、淋巴细胞性胃炎、胃增生性息肉、Menetrier 病等);⑩ 个人要求治疗。其中适应症①、②为强烈推荐适应症。

对于慢性萎缩性胃炎伴有肠上皮化生以及 HP 阳性的患者,早期根除幽门螺旋杆菌可以稳定萎缩的胃黏膜,防止其进一步发生萎缩,预防胃癌的发生效果更好[36]。尽管在发生胃黏膜萎缩和肠化生之前是根除幽门螺旋杆菌感染的最佳时机,但是对于已经出现胃黏膜萎缩和肠上皮化生的患者,根除幽门螺旋杆菌仍可以消除炎症反应,使胃黏膜萎缩的发展减慢甚至停止,并且有可能使部分萎缩的胃黏膜得到逆转,但是化生的肠上皮则难以逆转。目前我国 HP 根除面临的难点主要在于:1) 我国 HP 平均感染率高达 56% [37],根除 HP 治疗 1 个疗程费用为 600 至 1200 元,且耐药性逐渐提升,也就意味着 HP 阳性患者可能要进行二次甚至多次治疗,经济负担较重。2) 我国人口密度较大,居住环境拥挤,部分地区卫生环境较差等,均会增加 HP 感染的风险。3) 我国饮食习惯的问题,且习惯公用餐具,加重 HP 的传染。4) 患者依从性较差,这可能是 HP 根除失败的最主要的原因。

通过归纳整理临床的大量研究中可以发现,提高对慢性胃炎、消化性溃疡等其他胃部疾病的幽门螺旋杆菌的检出以及对检出 HP 阳性患者进行根除治疗能够延缓胃部疾病的发展、避免癌前病变的出现以及降低胃癌的发生率。同时发现在胃癌患者的治疗过程中,根除幽门螺旋杆菌能提高化疗效果,从而达到更好的预后效果[38]。一项 Meta 分析证实根除 HP 将有效预防胃癌的发生和降低胃癌内镜下切除后异时性胃癌的发生几率[39]。然而,由于我国是抗生素使用大国,抗生素耐药性的不断出现和耐药率的升高,以及疗程长短不一、患者依从性差等原因,使得在广泛个体中推广根除幽门螺旋杆菌更加难以实现,因此如何提高幽门螺旋杆菌根除率成为我国甚至国际的一个难点。

4. 总结与展望

幽门螺旋杆菌与胃癌的发生、发展与预后等密切相关,是肠型胃癌的先决条件。在胃癌发生、发展的任何时期进行根除幽门螺旋杆菌治疗,均能够减轻或停止胃黏膜萎缩和肠上皮化生,进而在一定程度上减少或减缓胃癌的发生。对相关人群进行根除幽门螺旋杆菌,可以降低其发生胃癌的风险性。但幽门螺旋杆菌的发病机理是多环节、多步骤的,具体机制尚不清楚,而且根除治疗的效果也逐渐下降,因此要增强幽门螺旋杆菌的根除。本文从幽门螺旋杆菌感染引起胃癌的发病机制、根除幽门螺旋杆菌与胃癌防治之间的关系等方面,对幽门螺旋杆菌与胃癌的相关性进行了论述,以期为提高 HP 根除率、改善胃癌患者的预后、提高生活质量提供思路和理论依据。

参考文献

- [1] 吕华农,刘文忠. 幽门螺旋杆菌感染及其相关疾病诊治[J]. 中华医学会, 2016, 6(1): 64-65.

- [2] Kusters, J.G., van Vliet, A.H. and Kuipers, E.J. (2006) Pathogenesis of *Helicobacter pylori* Infection. *Clinical Microbiology Reviews*, **19**, 449-490.
- [3] Lin, J.X., Wang, W., Xie, J.-W., Wang, J.-B., Lu, J., Chen, Q.-Y., et al. (2018) Preoperative Tumor Markers Independently Predict Survival in Stage III Gastric Cancer Patients: Should We Include Tumor Markers in AJCC Staging? *Annals of Surgical Oncology*, **28**, 2703-2712. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6634-z>
- [4] 赖慎伟, 丁克芬, 范秤来, 康晓峰, 朱树生, 黄建灵. 血清胃蛋白酶原胃泌素-17 幽门螺杆菌 14 碳呼气试验联合检测在胃癌诊断中的应用效果[J]. 当代医学, 2019, 25(18): 81-83.
- [5] 陆红梅, 吉布强, 严茂军. 根除幽门螺旋杆菌的三联疗法联合化疗治疗晚期胃癌的临床研究[J]. 山东医药, 2012, 51(48): 55-57.
- [6] Pormohammad, A., Ghotaslou, R., Leylabadlo, H.E., Nasiri, M.J., Dabiri, H. and Hashemi, A. (2018) Risk of Gastric Cancer in Association with *Helicobacter pylori* Different Virulence Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Microbial Pathogenesis*, **118**, 214-219. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.03.004>
- [7] Leunk, R.D., Johnson, P.T., David, B.C., Kraft, W.G. and Morgan, D.R. (1988) Cytotoxin Activity in Broth-Culture Filtrates of *Campylobacter pylori*. *Journal of Medical Microbiology*, **26**, 93-99. <https://doi.org/10.1099/00222615-26-2-93>
- [8] Li, J. and Guillermo, P.P. (2018) Is There a Role for the Non-*Helicobacter pylori* Bacteria in the Risk of Developing Gastric Cancer? *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article No. 1353. <https://doi.org/10.3390/ijms19051353>
- [9] Zhai, J.M., An, Y.H., Wang, W., Fan, Y.G. and Yao, G.L. (2019) IL-32 Expression Indicates Unfavorable Prognosis in Patients with Colon Cancer. *Oncology Letters*, **17**, 4655-4660.
- [10] 郭辉, 程广坤, 张晓雪, 季洁如. 幽门螺旋杆菌感染与胃癌患者血清 IL-1 β , IL-8, IL-32 的关系[J]. 海南医学, 2020, 31(18): 2326-2329.
- [11] Kim, H.J., Kim, N., Ji, H.P., Choi, S., Shin, C.M. and Lee, O.J. (2020) *Helicobacter pylori* Eradication Induced Constant Decrease in Interleukin-1 β Expression over More than 5 Years in Patients with Gastric Cancer and Dysplasia. *Gut and Liver*, **14**, 735-774. <https://doi.org/10.5009/gnl19312>
- [12] 魏茜, 余树林, 黄宜峰. 胃癌组织中 P53, IL-1 β , NF- κ B 的表达及与幽门螺杆菌感染的相关性分析[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2019, 27(3): 228-231.
- [13] 张德志, 刘猛, 季节. 血清 IL-8 和 IL-1 β 在胃癌患者中的水平变化及临床意义[J]. 中国卫生工程学, 2020, 19(1): 69-71.
- [14] Kiraly, A.J., Solimana, E., Jenkins, A. and Van Dross, R.T. (2015) Apigenin Inhibits COX-2, PGE2, and EP1 and also Initiates Terminal Differentiation in the Epidermis of Tumor Bearing Mice. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, **104**, 44-53. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2015.11.006>
- [15] 路敏敏, 屈冬冬, 刘京运, 屈冬冬. 胃癌及癌前病变黏膜组织中环氧酶-2, p53 的表达及其与幽门螺杆菌感染的相关性[J]. 川北医学院学报, 2016, 31(3): 410-412.
- [16] Sergent, F., Hoffmann, P., Brouillet, S., Garnier, V., Salomon, A., Murthi, P., et al. (2016) Sustained Endocrine Gland-Derived Vascular Endothelial Growth Factor Levels Beyond the First Trimester of Pregnancy Display Phenotypic and Functional Changes Associated with the Pathogenesis of Pregnancy-Induced Hypertension. *Hypertension*, **68**, 148-156. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07442>
- [17] 陈聪英, 杜海秋, 马骊, 姚皆帆, 刘燕. Hp-L 型感染与 MIF、MMP9、VEGF 表达水平的关系研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(24): 3724-3728.
- [18] 曹梦姣, 刘琳, 李慧艳, 党彤, 贾彦. MIF 基因多态性与幽门螺杆菌感染及非贲门胃癌关系的研究[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2017, 26(6): 693-69.
- [19] Meng, W., Bai, B., Sheng, L., Li, Y., Yue, P., Li, X., et al. (2015) Role of *Helicobacter pylori* in Gastric Cancer: Advances and Controversies. *Discovery Medicine*, **20**, 285-293.
- [20] Yoon, K., Kim, N., Park, Y., Kim, B.K., Park, J.H., Shin, C.M., et al. (2019) Correlation between Macrophage Migration Inhibitory Factor and Autophagy in *Helicobacter pylori*-Associated gastric Carcinogenesis. *PLoS ONE*, **14**, Article ID: e021173. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211736>
- [21] Butcher, L.D., Den Hartog, G., Ernst, P.B. and Crowe, S.E. (2017) Oxidative Stress Resulting from *Helicobacter pylori* Infection Contributes to Gastric Carcinogenesis. *Cellular & Molecular Gastroenterology & Hepatology*, **3**, 316-322. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2017.02.002>
- [22] Lee, D.Y., Jung, D.E., Yu, S.S., Lee, Y.S., Choi, B.K., Lee, Y.C., et al. (2017) Regulation of SIRT3 Signal Related Metabolic Reprogramming in Gastric Cancer by *Helicobacter pylori* Oncoprotein CagA. *Oncotarget*, **8**, 78365-78378. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18695>

- [23] 杨静, 王军, 路红, 任茜, 王玉平, 关泉林, 等. 幽门螺杆菌通过胃癌干细胞诱导胃癌发生的机制[J]. 医学综述, 2021, 27(1):84-89.
- [24] 廖阳, 鲁礼静, 刘巧庆, 岑朝. Hp 感染致胃癌发病机制的研究进展[J]. 右江医学, 2022, 50(2):149-152.
- [25] Klutstein, M., Nejman, D., Greenfield, R. and Cedar, H. (2016) DNA Methylation in Cancer and Aging. *Cancer Research*, **76**, 3446-3450. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-3278>
- [26] da Costa, D.M., Neves-Filho, E.H.C., Alves, M.K. and Rabenhorst, S.H. (2013) Interleukin Polymorphisms and Differential Methylation Status in Gastric Cancer: An Association with *Helicobacter pylori* Infection. *Epigenomics*, **5**, 167-175. <https://doi.org/10.2217/epi.13.7>
- [27] Kollmann, K., Briand, C., Bellutti, F., Schicher, N., Blunder, S., Zojer, M., et al. (2019) The Interplay of CDK4 and CDK6 in Melanoma. *Oncotarget*, **10**, 1346-1359. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.26515>
- [28] Bure, I.V., Nemtsova, M.V. and Zaletaev, D.V. (2019) Roles of E-Cadherin and Noncoding RNAs in the Epithelial-Mesenchymal Transition and Progression in Gastric Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article No. 2870. <https://doi.org/10.3390/ijms20122870>
- [29] 周法庭, 朱红玲, 朱华, 王毅, 许俊, 杨振华. 幽门螺杆菌诱导胃癌细胞上皮-间充质转化的研究[J]. 重庆医学, 2018, 47(27): 3485-3489.
- [30] Lecarpentier, Y., Schussler, O., Hébert, J.L. and Vallée, A. (2019) Multiple Targets of the Canonical WNT/ β -Catenin Signaling in Cancers. *Frontiers in Oncology*, **9**, Article No. 1248. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01248>
- [31] Serrano-Gomez, S.J., Maziveyi, M. and Alahari, S.K. (2016) Regulation of Epithelial-Mesenchymal Transition through Epigenetic and Post-Translational Modifications. *Molecular Cancer*, **15**, Article No. 18. <https://doi.org/10.1186/s12943-016-0502-x>
- [32] 曾莎莎, 肖玲巧, 唐瑶, 段洁, 张洁雅, 李蕊, 等. 幽门螺杆菌 Tip α 通过 Wnt/ β -catenin 通路诱导胃癌细胞 EMT[J]. 中南医学科学杂志, 2020, 48(6):618-623.
- [33] 袁丽, 于泳, 梅璐, 马颖光, 许晓芳, 杜君义, 等. 益生菌联合四联疗法对幽门螺杆菌感染补救治疗的疗效分析[J]. 中国微生态学杂志, 2017, 29(8):916-919.
- [34] 周思君, 周小戈, 杨克戈. 益生菌治疗 HP 阳性慢性萎缩性胃炎的疗效及对 HP 根除率的影响[J]. 黑龙江医药, 2019, 32(3): 592-594.
- [35] Lee, C.Y., Shih, H.C., Yu, M.C., Lee, M.Y., Chang, Y.L., Lai, Y.Y., et al. (2017) Evaluation of the Potential Inhibitory Activity of a Combination of *L. acidophilus*, *L. rhamnosus* and *L. sporogenes* on *Helicobacter pylori*: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, **23**, 176-182. <https://doi.org/10.1007/s11655-016-2531-0>
- [36] Kentaro, S., Jan, T., Kuipers, E.J., Graham, D.Y., El-Omar, E.M., Miura, S., et al. (2015) Kyoto Global Consensus Report on *Helicobacter pylori* Gastritis. *Gut*, **64**, 1353-1367. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309252>
- [37] 池肇春. 站在新的高度, 做好幽门螺旋杆菌感染的防治[J]. 世界华人消化杂志, 2016, 24(16): 2454-2462.
- [38] 王建旭, 张福林. 幽门螺杆菌感染与胃癌化疗疗效的关系[J]. 世界华人消化杂志, 2014, 22(13): 1867-1870.
- [39] Lee, Y.C., Chiang, T.H., Chou, C.K., Tu, Y.K., Liao, W.C., Wu, M.S., et al. (2016) Association between *Helicobacter pylori* Eradication and Gastric Cancer Incidence: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*, **150**, 1113-1124. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.01.028>