

综 述

幽门螺杆菌感染对胃微生物群影响的研究进展

王 黎综述,赵卫东审校

【摘要】 幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 的致病性取决于细菌毒力、环境因素和宿主遗传易感性。在细菌毒力上, *H. pylori* 进化出一系列机制以逃避宿主的免疫反应, 这也使得 *H. pylori* 感染对胃微生物群有重要影响。另外, 环境因素也对 *H. pylori* 感染起着重要作用。胃微环境主要由胃微生物群决定, 影响 *H. pylori* 相关胃炎的发展以及免疫反应。胃微生物群和宿主产生了一个复杂的相互作用网络, 与人体生理代谢、免疫和神经内分泌建立了密切的联系。因此, *H. pylori*、胃微生物群和固有免疫之间的复杂关系决定了 *H. pylori* 相关疾病的病理生理学。文章主要就幽门螺杆菌感染对正常胃微生物群和常见胃疾病胃微生物群的影响以及相关免疫机制进行综述。

【关键词】 幽门螺杆菌; 胃微生物群; 固有免疫; 胃癌

【中图分类号】 R573 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2022)06-0630-06

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2022.06.014

Advances in the study of the effects of *Helicobacter pylori* infection on the gastric microbiota

WANG Li reviewing, ZHAO Wei-dong checking

(Clinical Medical College, Dali University, Dali 671000, Yunnan, China)

【Abstract】 The pathogenicity of *H. pylori* depends on bacterial virulence, environmental factors, and host genetic susceptibility. In terms of bacterial virulence, *H. pylori* has developed a range of mechanisms to evade the host's immune response, which makes *H. pylori* infection important for the gastric microbiota. In addition, environmental factors also play important roles in *H. pylori* infection. The gastric microenvironment is largely determined by the gastric microbiota and influences the development of *H. pylori*-associated gastritis as well as the immune response. The gastric microbiota and the host generate a complex network of interactions that establish close connection with human physiological metabolism, immunity, and neuroendocrinology. Therefore, we hypothesize that the complex relationship between *H. pylori*, the gastric microbiota, and intrinsic immunity determines the pathophysiology of *H. pylori*-associated disease. The review focuses on a brief summary of the effects of *H. pylori* infection on the normal gastric microbiota and the gastric microbiota of common gastric diseases as well as the associated immune mechanisms.

【Key words】 *Helicobacter pylori*; gastric microbiota; innate immunity; gastric cancer

0 引 言

数以万亿计的微生物驻留在人类胃肠道中, 与宿主形成共生关系, 在人类健康和疾病中发挥着重要作用。胃肠道微生物组和宿主产生了一个复杂的相互作用网络, 与人体生理代谢、免疫和神经

内分泌建立了密切的联系^[1]。这种关系可以由微生物产生的可在人体血液中循环生化信号介导并且可以被小肠神经系统传递到中枢神经系统, 同时免疫细胞也能感知胃肠道中的局部微生物信号, 并将其输送到全身^[2]。

在众多胃肠道微生物中, 幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 是研究最多的细菌之一。*H. pylori* 是一种革兰阴性螺旋状微需氧细菌, 被世界卫生组织和国际癌症研究机构列为与胃癌发病相关的 I 类致癌物, 全球约半数人口感染^[3]。*H. pylori* 能够在 pH<3.0 的胃酸环境中存活, 除细菌

基金项目: 国家自然科学基金(81960363); 云南省教育厅科学研究基金研究生项目(2022Y846)

作者单位: 671000 大理, 大理大学临床医学院(王 黎, 赵卫东)

通信作者: 赵卫东, E-mail: wdzhao@dali.edu.cn

自身因素外,还与宿主和环境因素有关^[4]。尽管大多数 *H. pylori* 感染者无症状,但其慢性感染被证实与消化性溃疡、胃癌、胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤和多种胃外疾病相关联^[5]。目前研究表明,根除 *H. pylori* 可有效降低胃癌发病率^[6]。然而,通过抗生素治疗 *H. pylori* 也存在一些问题,如抗生素耐药性和肠道微生物群紊乱^[7]。作为胃肠道生态系统的一部分,*H. pylori* 感染对胃肠道微生物群和宿主健康状况均会产生较大影响^[8]。

H. pylori 的致病性取决于三个主要因素:细菌毒力成分、环境因素和宿主遗传易感性。在细菌毒力方面,*H. pylori* 已经发展出一系列机制,以逃避宿主的免疫反应,这也使得 *H. pylori* 感染对胃微生物群有重要影响。另外,环境因素也对 *H. pylori* 感染起着重要作用。胃微环境主要由胃微生物群决定,影响 *H. pylori* 相关胃炎的发展以及免疫反应^[9]。因此,本文就 *H. pylori* 感染对胃微生物群影响的研究进展作一综述。

1 *H. pylori* 与胃微生物群

1.1 正常的胃微生物群

人胃特有的微环境,如低酸碱度、粘液、和蠕动使胃成为一个复杂的器官,抑制了大多数细菌的生长繁殖,这使得胃微生物组成与其他部位的微生物组成截然不同,只允许少数细菌定植,如 *H. pylori*^[10]。胃微生物群的作用主要与一些代谢功能有关,如降解未消化碳水化合物,介导胃肠上皮细胞合成短链脂肪酸来调节胃肠稳态,调控胃黏膜上皮细胞的增殖和分化,调节免疫系统并促进其成熟^[11]。

胃中的优势菌门主要包括变形菌、厚壁菌、放线菌、梭杆菌和拟杆菌。其中,数量最多的目是乳杆菌目,最主要的科是链球菌科,最主要的属是普雷沃菌属、罗氏杆菌属、梭杆菌属和韦氏菌属^[12]。Dekaboruah 等^[13]报道奈瑟氏球菌属、嗜血杆菌属、斑单胞菌属和巴氏杆菌属约占胃微生物群总数的 70.5%。采用下一代测序技术(next generation sequencing, NGS)的研究结果表明,人类胃微生物比最初预期的更多样。已发表的研究结果显示,胃微生物群具有显著的异质性,这可能归因于个体间的变异、种族、不同的样本类型、不同的胃病理以及不同技术方法的使用。Rajilic-Stojanovic 等^[14]比较了胃微生物群的 NGS 相关研究,典型的胃微生物群由

分布在八个门的 57 个细菌属组成,包括放线菌、拟杆菌、厚壁菌、梭杆菌、变形菌、螺旋体、特杆菌和 TM7,其中六个最常见的属是普雷沃氏菌、链球菌、奈瑟氏菌、嗜血杆菌、梭杆菌和韦氏菌,并且 36 项研究中有 23 项检测到幽门螺杆菌。然而目前正常的胃微生物群尚未明确,只有少数研究报道了健康成人体内存在的微生物群,这些研究一定程度上为明确健康胃微生物群提供了参考^[15]。在这些研究中,普雷沃氏菌、链球菌、巨球形菌、二氧化碳嗜纤维菌和丙酸杆菌普遍存在。另一方面,在所报告的 266 个属中大约有一半只在一项研究中发现,表明这些组很可能具有较低的生物学相关性。

1.2 *H. pylori* 对胃微生物群的影响

胃微生物群的组成受许多因素影响,如宿主健康状况、*H. pylori* 定植情况、慢性感染及并发症、药物的使用和滥用、年龄、手术干预、炎症、酗酒、吸烟、使用质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)等^[14]。智利的一项胃微生物群基因测序研究发现细菌 18 科 48 种,主要属于奈瑟球菌科(21.3%)、链球菌科(20.0%)、醋酸杆菌科(9.0%)、肠杆菌科和乳杆菌科(4.5%),还观察到链球菌科和放线菌科感染样本 *H. pylori* 显著减少,物种多样性显著降低^[16]。这表明 *H. pylori* 定植与胃上皮状态相关并改变了微生物群,也印证了胃微生物群在胃疾病的发生和发展中具有潜在的作用。

H. pylori 建立多种机制使其能在胃内恶劣酸性条件下生存,当 *H. pylori* 存在时,是胃微生物群中最丰富的微生物,占胃微生物群的 40%~90%^[10]。胃中微生物的 α 多样性与 *H. pylori* 的存在呈负相关^[17],研究 *H. pylori* 对胃微生物 β 多样性的影响观察到,如果 *H. pylori* 存在于胃黏膜中,其在胃微生物群中会获得明显优势,从而改变 *H. pylori* 感染个体的胃微生物组成^[18]。大多数研究显示,*H. pylori* 阳性和 *H. pylori* 阴性个体的微生物群主要由同一门组成,但相对丰度百分比不同^[19]。*H. pylori* 阳性个体的变形杆菌丰度较高,而放线菌、拟杆菌和厚壁菌丰度较低^[20]。当 *H. pylori* 序列被排除分析后,*H. pylori* 阳性个体的微生物群均一性和多样性高于 *H. pylori* 阴性个体。研究发现,*H. pylori* 引起的胃微生物多样性变化似乎在一定程度上是可逆的,根除 *H. pylori* 可能会增加胃微生物群的多样性^[21-22]。

1.3 *H. pylori* 根除与胃微生物群 目前研究表明,*H. pylori* 根除成功后,胃微生物群落结构和组成会发生变化,主要表现为 α 多样性显著增加。采用益生菌辅助根除疗法会显著改变胃微生物群的多样性,表现为胃黏膜中双歧杆菌富集,胃液中乳酸杆菌富集,梭杆菌、弯曲杆菌等潜在致病菌减少^[23]。有研究探索胃微生物群在含铋四联根除 *H. pylori* 治疗中的作用,发现在根除治疗后变形菌、拟杆菌、厚壁菌、放线菌和梭杆菌增加,并且 *H. pylori* 与其他细菌属呈负相关^[24]。治疗失败组的微生物多样性呈下降趋势,物种多样性显著低于成功组。这些结果表明根除 *H. pylori* 显著破坏了胃微生物群的组成和结构,并且不能在短时间内恢复。

2 *H. pylori*、胃微生物群与疾病

2.1 消化不良 对诊断为消化不良的儿科患者 (*H. pylori* 阴性或阳性) 进行的一项研究表明,与健康受试者的微生物组相比,观察到 *H. pylori* 阳性患者中类杆菌科、肠杆菌科的相对丰度显著增加,而双歧杆菌科、乳杆菌科和毛螺菌科在 *H. pylori* 阳性和阴性患者中相对丰度降低^[25]。这表明 *H. pylori* 的慢性感染可能扰乱营养物质供应和固有局部反应。

2.2 胃炎 研究发现,嗜酸菌门、变形菌门和螺旋体门与感染者体内 *H. pylori* 的存在相关。当与 *H. pylori* 阳性患者相比时,发现 *H. pylori* 阴性患者中缓慢杆菌科、茎杆菌科、乳杆菌科和伯克霍尔德氏菌科的相对丰度明显更高^[26]。萎缩性胃炎和非萎缩性 *H. pylori* 胃炎中胃微生物群与正常胃中的微生物群不同,正常胃微生物多样性相较萎缩性胃炎和非萎缩性 *H. pylori* 胃炎的多样性高。除 *H. pylori*,非 *H. pylori* 细菌表现出差异,微生物网络分析显示口腔细菌在胃微生物群中富集,正常组网络连接度相较 *H. pylori* 胃炎组连接度更高。与 *H. pylori* 阳性组相比,*H. pylori* 阴性组具有更高的微生物多样性^[27]。

2.3 黏膜相关淋巴组织淋巴瘤 对 *H. pylori* 阴性的黏膜相关淋巴组织 (mucosal-associated lymphoid tissue, MALT) 淋巴瘤患者胃中的黏膜微生物群分类组成分析表明,伯克霍尔德氏菌属和鞘氨醇单胞菌属在 MALT 淋巴瘤患者中明显较多,而普氏菌属和韦氏菌属较少。*H. pylori* 阴性的 MALT 淋巴瘤

患者表现出胃黏膜微生物组成的改变,表明改变的微生物群可能参与 *H. pylori* 阴性的 MALT 淋巴瘤的发病机制^[28]。

2.4 胃癌 *H. pylori* 是导致胃癌的 I 类致癌物,感染会引发慢性胃炎并最终导致萎缩性胃炎和肠化生等癌前改变。萎缩性胃炎和肠化生提示患胃癌风险增加,整个过程由 *H. pylori* 启动和促进,不同的微生物变化在胃癌发生的不同阶段相互作用,因此微生物失调被认为是一个动态过程,与胃癌的进展密切相关^[29]。

先前的研究表明,与邻近非肿瘤区相比,肿瘤组织中 *H. pylori* 的丰度降低,表明 *H. pylori* 以外的细菌可能在胃癌的发生发展中发挥作用^[30-31]。为确定胃微生物群的变化如何在胃癌的发展中发挥作用,使用胰岛素-胃泌素 (insulin-gastrin, INS-GAS) 转基因小鼠模型进行研究,结果表明与感染 *H. pylori* 的无菌 INS-GAS 小鼠相比,感染 *H. pylori* 并伴有共生菌群定植的小鼠出现了更严重的胃部病变,并且更早发生胃黏膜上皮内瘤变,这表明胃微生物群可能参与 *H. pylori* 感染后导致胃癌的一系列事件^[32]。尽管目前对潜在参与胃癌发展的细菌尚未达成共识,但已有多项研究报道了几种肠道共生细菌增加。Ferrairi 等^[29]发现胃癌微生物群中无色杆菌、柠檬酸杆菌、乳酸杆菌、梭菌、红球菌和叶杆菌的富集。Coker 等^[33]确定了肠链球菌、微单胞菌在胃癌中的富集,并确定了肺炎双球菌对胃癌发生至关重要,这些发现在一项内蒙古队列研究中得到成功验证。

在评估胃微生物群在胃癌中的作用的研究中观察到,在从非萎缩性胃炎向胃癌转变的过程中,细菌多样性或丰富度降低^[34-36]。Ferreira 等^[29]进行胃癌患者的胃微生物群落分析,揭示了与慢性胃炎患者的微生物组的功能组成相比,这些患者的总微生物组的功能组成有着硝酸还原酶和亚硝酸盐还原酶功能,促进硝酸盐还原为亚硝酸盐并进一步还原为一氧化氮,这为胃癌患者体内存在具有遗传毒性的微生物群提供了证据。对 276 名胃癌患者进行肿瘤微环境中胃微生物群的多样性和组成成分分析,并与胃黏膜正常的受试者进行了比较后,观察到 *H. pylori*、链球菌、绿脓杆菌、痤疮角质杆菌、脆弱拟杆菌、均一芽孢杆菌、蜡样芽孢杆菌存在显著差异^[30]。Gunathilake 等^[34]进行的一项病例对照研究

显示,胃癌患者的痤疮丙酸杆菌、*H. pylori* 和铜绿假单胞菌的相对丰度较高。这些研究均提示了胃微生物群中的部分细菌可能增加胃癌患病的风险。

3 *H. pylori*、胃微生物群和免疫系统之间关系

3.1 *H. pylori* 感染免疫 在 *H. pylori* 感染过程中,胃上皮细胞(gastric epithelial cells, GECs)产生多种细胞因子,这些细胞因子在 *H. pylori* 感染后的炎症微环境中发挥作用。此外,许多免疫细胞,如中性粒细胞、淋巴细胞和浆细胞,也会在胃中释放炎症因子^[37]。*H. pylori* 感染的炎症反应特征在其他器官中罕见,表现为同时发生的急性和慢性混合炎症^[38]。

H. pylori 已经进化出有效的策略来对抗宿主防御和免疫反应,包括表达低内毒素脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)以逃避宿主免疫检测、与 GECs 联合调节抗菌肽表达以及通过抑制 T 细胞活化影响获得性免疫等^[39]。最新研究表明,在感染早期,IL-17RB 的表达受 *H. pylori* 的高度影响。*H. pylori* 感染会降低 GECs 中 IL-17RB 的合成,IL-17E-IL-17RB 信号的减少使得 CXCL1/2/5/6 和抗菌蛋白 Reg3a 的释放减少,进而导致 CD11b⁺CD11c⁻髓系细胞向胃黏膜的趋化和迁移减少,这在感染的早期阶段减弱了宿主对 *H. pylori* 的防御,也表明 IL-17RB 可能是干预 *H. pylori* 感染的潜在早期靶点^[40]。

3.2 *H. pylori* 感染后胃微生物群对免疫系统的影响 *H. pylori*、胃微生物群和免疫系统之间关系复杂,胃微生物群及其对免疫反应的影响对 *H. pylori* 本身及相关胃病有重要意义。当胃微生物群落数量或多样性发生变化时,胃共生细菌与其他环境因素一起,在肿瘤等疾病的发展中发挥关键作用^[41]。因此,胃微生物失调增强了不同病原菌的生长和侵袭能力,进一步削弱了免疫系统和黏膜屏障之间的平衡。

作为哺乳动物抗菌肽(antimicrobial peptides, AMPs)家族中的一种短蛋白,防御素(Defensins)对细菌、病毒、真菌等均有杀灭作用。研究发现,细菌存在会导致 β -防御素 2 的表达增加,与非 *H. pylori* 感染的胃炎相比,*H. pylori* 引起的胃炎与 β -防御素 2 的表达显著增加有关。虽然 AMPs 对胃肠道微生物群的形成有重要影响,但胃肠道微生物群能够调节防御素的分泌,它们之间互相影响^[42]。多种因素

参与了 β -防御素在 *H. pylori* 感染过程中的调控,其中胃微生物群参与了防御素水平的调节。此外,防御素还与细胞因子、趋化因子等共同对抗病原体入侵^[43]。

Toll 样受体(Toll-like receptors, TLRs)作为一类病原体模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)能够识别来自胃微生物群的潜在致病菌,存在于巨噬细胞和树突状细胞表面。在与微生物失调相关的慢性炎症性疾病中,如 *H. pylori* 诱导的慢性胃炎会导致 TLRs 表达改变。在正常情况下,这些 TLR 可启动快速有效的炎症反应以阻止微生物入侵,而 *H. pylori* 会损害它们的正常功能并逃脱它们的识别,从而建立其在胃组织中的持久性^[44]。在小鼠实验中证明,TLR2 和 TLR4 相互作用,它们都参与了对 *H. pylori* LPS 的识别,而且 TLR2 可与 *H. pylori* 中性粒细胞激活蛋白结合并激活 Th1 免疫应答^[45]。同时,由于调节性 T 细胞的增加,TLR4 信号和调节性 T 细胞之间相关信号通路的抑制导致了 *H. pylori* 的过度定植^[46]。同时,某些共生细菌可以通过短链脂肪酸和荚膜多糖等产物诱导调节性 T 细胞在局部分化^[47]。Brawner 等^[48]的研究指出,*H. pylori* 感染引起的胃微生物群改变与儿童胃调节性 T 细胞反应增强有关,*H. pylori* 感染后胃微生物群改变的儿童患者由于 FOXP3 反应增强导致 IL-10 水平显著升高。另外,TLR9 能够识别细菌 DNA 导致促炎反应,然而有研究表明,TLR9 在 *H. pylori* 感染的急性期可能发挥抑制炎症作用,因为它能够促进抗炎信号。这种矛盾性作用也可能因为受到胃微环境的影响,再次强调了胃微生物群在免疫反应中的重要作用^[49]。基于这些研究结果,我们可认为胃微生物群改变与黏膜调节性 T 细胞免疫应答之间有着一定联系。

4 结 语

胃内环境的稳定主要取决于局部胃微生物群和宿主免疫系统之间的相互作用。一方面,*H. pylori* 是最常见的细菌感染,会影响胃微生物群稳态;另一方面,宿主的免疫系统影响胃微生物群的发育,在促进或抑制 *H. pylori* 感染方面起着决定性的作用。因此,*H. pylori*、胃微生物群和宿主的免疫反应构成了一个复杂系统,需要进一步研究来阐明其中的机制和关系。

【参考文献】

- [1] Donia MS, Fischbach MA. Small molecules from the human microbiota[J]. *Science*, 2015, 349(6246): 1254766.
- [2] Chen CC, Liou JM, Lee YC, *et al.* The interplay between *Helicobacter pylori* and gastrointestinal microbiota[J]. *Gut Microbes*, 2021, 13(1): 1-22.
- [3] Puculek M, Machlowska J, Wierzbicki R, *et al.* *Helicobacter pylori* associated factors in the development of gastric cancer with special reference to the early-onset subtype [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(57): 31146-31162.
- [4] Di Ciaula A, Baj J, Garruti G, *et al.* Liver Steatosis, Gut-Liver Axis, Microbiome and Environmental Factors. A Never-Ending Bidirectional Cross-Talk[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(8): 1-12.
- [5] Lee YC, Chiang TH, Chou CK, *et al.* Association Between *Helicobacter pylori* Eradication and Gastric Cancer Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(5): 1113-1124 e1115.
- [6] Chiang TH, Chang WJ, Chen SL, *et al.* Mass eradication of *Helicobacter pylori* to reduce gastric cancer incidence and mortality: a long-term cohort study on Matsu Islands[J]. *Gut*, 2021, 70(2): 243-250.
- [7] Liou JM, Lee YC, El-Omar EM, *et al.* Efficacy and Long-Term Safety of H. pylori Eradication for Gastric Cancer Prevention[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(5): 1-10.
- [8] Liou JM, Lee YC, Wu MS. Treatment of *Helicobacter pylori* infection and its long-term impacts on gut microbiota[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2020, 35(7): 1107-1116.
- [9] Misak Z, Hojsak I, Homan M. Review: *Helicobacter pylori* in pediatrics[J]. *Helicobacter*, 2019, 24(Suppl 1): e12639.
- [10] Klymiuk I, Bilgiler C, Stadlmann A, *et al.* The Human Gastric Microbiome Is Predicated upon Infection with *Helicobacter pylori* [J]. *Front Microbiol*, 2017, 8: 2508.
- [11] Gomez-Ramirez U, Valencia-Mayoral P, Mendoza-Elizalde S, *et al.* Role of *Helicobacter pylori* and Other Environmental Factors in the Development of Gastric Dysbiosis[J]. *Pathogens*, 2021, 10(9): 1-15.
- [12] Bashir M, Priel B, Tauschmann M, *et al.* Effects of high doses of vitamin D3 on mucosa-associated gut microbiome vary between regions of the human gastrointestinal tract[J]. *Eur J Nutr*, 2016, 55(4): 1479-1489.
- [13] Dekaboruah E, Suryavanshi MV, Chettri D, *et al.* Human microbiome: an academic update on human body site specific surveillance and its possible role[J]. *Arch Microbiol*, 2020, 202(8): 2147-2167.
- [14] Rajilic-Stojanovic M, Figueiredo C, Smet A, *et al.* Systematic review: gastric microbiota in health and disease [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2020, 51(6): 582-602.
- [15] Al-Momani H, Perry A, Stewart CJ, *et al.* Microbiological profiles of sputum and gastric juice aspirates in Cystic Fibrosis patients[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 26985.
- [16] Troncoso C, Pavez M, Cerda A, *et al.* MALDI-TOF MS and 16S RNA Identification of Culturable Gastric Microbiota; Variability Associated with the Presence of *Helicobacter pylori*[J]. *Microorganisms*, 2020, 8(11): 1-12.
- [17] Miao R, Wan C, Wang Z. The relationship of gastric microbiota and *Helicobacter pylori* infection in pediatrics population[J]. *Helicobacter*, 2020, 25(1): e12676.
- [18] Zhao Y, Gao X, Guo J, *et al.* *Helicobacter pylori* infection alters gastric and tongue coating microbial communities[J]. *Helicobacter*, 2019, 24(2): e12567.
- [19] Vasapolli R, Schutte K, Schulz C, *et al.* Analysis of Transcriptionally Active Bacteria Throughout the Gastrointestinal Tract of Healthy Individuals [J]. *Gastroenterology*, 2019, 157(4): 1081-1092 e1083.
- [20] Miftahussurur M, Waskito LA, El-Serag HB, *et al.* Gastric microbiota and *Helicobacter pylori* in Indonesian population [J]. *Helicobacter*, 2020, 25(4): e12695.
- [21] Guo Y, Zhang Y, Gerhard M, *et al.* Effect of *Helicobacter pylori* on gastrointestinal microbiota: a population-based study in Linqiu, a high-risk area of gastric cancer [J]. *Gut*, 2020, 69(9): 1598-1607.
- [22] Sung JY, Coker O, Chu E, *et al.* Gastric microbes associated with gastric inflammation, atrophy and intestinal metaplasia 1 year after *Helicobacter pylori* eradication [J]. *Gut*, 2020, 69(9): 1572-1580.
- [23] Yuan Z, Xiao S, Li S, *et al.* The impact of *Helicobacter pylori* infection, eradication therapy, and probiotics intervention on gastric microbiota in young adults [J]. *Helicobacter*, 2021, 26(6): e12848.
- [24] Niu ZY, Li SZ, Shi YY, *et al.* Effect of gastric microbiota on quadruple *Helicobacter pylori* eradication therapy containing bismuth[J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(25): 3913-3924.
- [25] Yang L, Zhang J, Xu J, *et al.* *Helicobacter pylori* Infection Aggravates Dysbiosis of Gut Microbiome in Children With Gastritis [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2019, 9: 375.
- [26] Eun CS, Kim BK, Han DS, *et al.* Differences in gastric mucosal microbiota profiling in patients with chronic gastritis, intestinal metaplasia, and gastric cancer using pyrosequencing methods [J]. *Helicobacter*, 2014, 19(6): 407-416.
- [27] Ndegwa N, Ploner A, Andersson AF, *et al.* Gastric Microbiota in a Low-*Helicobacter pylori* Prevalence General Population and Their Associations With Gastric Lesions[J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2020, 11(7): e00191.
- [28] Tanaka T, Matsuno Y, Torisu T, *et al.* Gastric microbiota in patients with *Helicobacter pylori*-negative gastric MALT lymphoma [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(38): e27287.
- [29] Ferreira RM, Pereira-Marques J, Pinto-Ribeiro I, *et al.* Gastric microbial community profiling reveals a dysbiotic cancer-

- associated microbiota[J]. *Gut*, 2018, 67(2): 226-236.
- [30] Liu X, Shao L, Liu X, *et al.* Alterations of gastric mucosal microbiota across different stomach microhabitats in a cohort of 276 patients with gastric cancer [J]. *EBioMedicine*, 2019, 40: 336-348.
- [31] Rodriguez RM, Hernandez BY, Menor M, *et al.* The landscape of bacterial presence in tumor and adjacent normal tissue across 9 major cancer types using TCGA exome sequencing[J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2020, 18: 631-641.
- [32] Lertpiriyapong K, Whary MT, Muthupalani S, *et al.* Gastric colonisation with a restricted commensal microbiota replicates the promotion of neoplastic lesions by diverse intestinal microbiota in the *Helicobacter pylori* INS-GAS mouse model of gastric carcinogenesis[J]. *Gut*, 2014, 63(1): 54-63.
- [33] Coker OO, Dai Z, Nie Y, *et al.* Mucosal microbiome dysbiosis in gastric carcinogenesis[J]. *Gut*, 2018, 67(6): 1024-1032.
- [34] Gunathilake MN, Lee J, Choi IJ, *et al.* Association between the relative abundance of gastric microbiota and the risk of gastric cancer: a case-control study[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 13589.
- [35] Wu ZF, Zou K, Wu GN, *et al.* A Comparison of Tumor-Associated and Non-Tumor-Associated Gastric Microbiota in Gastric Cancer Patients[J]. *Dig Dis Sci*, 2021, 66(5): 1673-1682.
- [36] Gantuya B, El Serag HB, Matsumoto T, *et al.* Gastric mucosal microbiota in a Mongolian population with gastric cancer and precursor conditions[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2020, 51(8): 770-780.
- [37] Whitmore LC, Weems MN, Allen LH. Cutting Edge: *Helicobacter pylori* Induces Nuclear Hypersegmentation and Subtype Differentiation of Human Neutrophils In Vitro [J]. *J Immunol*, 2017, 198(5): 1793-1797.
- [38] Sierra JC, Asim M, Verriere TG, *et al.* Epidermal growth factor receptor inhibition downregulates *Helicobacter pylori*-induced epithelial inflammatory responses, DNA damage and gastric carcinogenesis[J]. *Gut*, 2018, 67(7): 1247-1260.
- [39] Abadi TB. Strategies used by *Helicobacter pylori* to establish persistent infection [J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(16): 2870-2882.
- [40] Teng YS, Liu YG, Chen XH, *et al.* Decreased IL-17RB expression impairs CD11b(+)CD11c(-) myeloid cell accumulation in gastric mucosa and host defense during the early-phase of *Helicobacter pylori* infection[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(2): 79.
- [41] Nasr R, Shamseddine A, Mukherji D, *et al.* The Crosstalk between Microbiome and Immune Response in Gastric Cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(18): 1-15.
- [42] Pero R, Brancaccio M, Laneri S, *et al.* A Novel View of Human *Helicobacter pylori* Infections: Interplay between Microbiota and Beta-Defensins[J]. *Biomolecules*, 2019, 9(6): 1-12.
- [43] Marginean CO, Melit LE, Sasaran MO. Gastric Microenvironment-A Partnership between Innate Immunity and Gastric Microbiota Tricks *Helicobacter pylori* [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(15): 1-10.
- [44] Toor D, Wsson MK, Kumar P, *et al.* Dysbiosis Disrupts Gut Immune Homeostasis and Promotes Gastric Diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(10): 1-14.
- [45] Melit LE, Marginean CO, Marginean CD, *et al.* The Relationship between Toll-like Receptors and *Helicobacter pylori*-Related Gastropathies: Still a Controversial Topic[J]. *J Immunol Res*, 2019, 2019: 8197048.
- [46] Gong Y, Tao L, Jing L, *et al.* Association of TLR4 and Treg in *Helicobacter pylori* Colonization and Inflammation in Mice[J]. *PLoS One*, 2016, 11(2): e0149629.
- [47] Chu H, Khosravi A, Kusumawardhani IP, *et al.* Gene-microbiota interactions contribute to the pathogenesis of inflammatory bowel disease[J]. *Science*, 2016, 352(6289): 1116-1120.
- [48] Brawner KM, Kumar R, Serrano CA, *et al.* *Helicobacter pylori* infection is associated with an altered gastric microbiota in children[J]. *Mucosal Immunol*, 2017, 10(5): 1169-1177.
- [49] Varga MG, Peek RM. DNA Transfer and Toll-like Receptor Modulation by *Helicobacter pylori* [J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2017, 400: 169-193.

(收稿日期:2022-06-23; 修回日期:2022-08-07)
(责任编辑:刘玉巧; 英文编辑:朱一超)