·综 述·

幽门螺杆菌感染相关性胃炎发病机制研究进展

陶嘉楠(综述),王学红*(审校)
(青海大学临床医学院,青海 西宁 810000)

[摘要] 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*,*H.pylori*)被世界卫生组织列为Ⅰ类致癌物,与胃癌及慢性胃炎的发生密切相关。本文系统综述了*H.pylori*感染相关性胃炎的发病机制研究进展,主要探讨了细菌毒力因子、宿主免疫应答、炎症信号通路、微生态失衡、表观遗传调控及蛋白质翻译后修饰在疾病发生发展中的作用。深入了解*H.pylori*感染相关性胃炎发病机制有助于开发新的治疗靶点,为阻断经典的"Correa模式(萎缩-肠化-异型增生-癌变)"提供一些理论依据。

[关键词] 胃炎;幽门螺杆菌;发病机制 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2026.04.016
[中图分类号] R573.3 [文献标志码] A [文章编号] 1007-3205(2026)04-0485-06

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*,*H. pylori*)感染是慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌及胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤的重要致病因素[1]。*H. pylori*感染的流行病学随时间而发生变化,一项涉及1980—2022年71个国家或地区的荟萃分析[2]表明,全球*H. pylori*感染率从1980—1990年的58.2%下降到2011—2022年的43.1%,但基于血清学诊断方法的*H. pylori*感染率通常偏高(约53.2%),并且随着时间的推移波动较小。*H. pylori*感染可通过细菌毒力因子作用、宿主免疫应答异常、细胞代谢重编程及微生态失调等多种机制导致胃黏膜损伤,造成黏膜持续性慢性感染,最终导致慢性胃炎的发生[3-5]。由于*H. pylori*感染导致的慢性萎缩性胃炎是胃癌最重要的癌前疾病,且*H. pylori*耐药问题日益严重,故有必要对*H. pylori*相关性胃炎发病机制进行深入研究以开发新型治疗策略。本文就*H. pylori*感染相关性胃炎发病机制研究进展作一系统综述。

1 H.pylori毒力因子及其致病作用

1.1 主要毒力因子及其功能 *H. pylori*毒力因子如细胞毒素相关基因A(cytotoxin-associated gene A,CagA)和空泡化细胞毒素A(vacuolating cytotoxin A,VacA)在致病机制中起重要作用。CagA通过Ⅳ型分泌系统注入胃上皮细胞,干扰细胞信号通路,抑制细胞凋亡,促进细胞增殖,最终使组织损伤及修复平衡失调和慢性炎症[6]。CagA在*H. pylori*阳性人群中检出率很高(部分地区达90%以上[7]),CagA阳性菌株患者胃上皮细胞显著增殖,而凋亡未对应上调,这可能导致胃黏膜炎症甚至发生胃癌[6]。VacA是空泡毒素,通过让细胞膜形成孔洞,导致膜破坏和细胞空泡化,激活如钙离子内流和膜蛋白表达等相关修复反应,进而促进胃黏膜炎症反应[8]。CagA与VacA之间亦存在相互作用,如CagA能抑制VacA的内吞作用,保护宿主细胞免受VacA的细胞毒性,从而建立持久感染的生态位[9]。总之,CagA和VacA通过诱导细胞损伤、抑制细胞凋亡和激活胃黏膜炎症,协同驱动慢性胃炎的发生与发展。

1.2 *H.pylori*其余致病因子 *H. pylori*尿素酶可以分解尿素产生氨,氨可以中和胃酸,为细菌在胃内的定植和生存创造一种微碱性条件,这有利于*H. pylori*的长期定植和持续感染[10]。尿素酶本质上是一种蛋白,具有抗原性,通过刺激宿主产生适应性免疫反应(如特异性IgG和IgA抗体)进一步加重胃黏膜的炎症与损伤,从而推动了慢性胃炎的发生发展[10]。尿素酶还可以协同毒力因子VacA和CagA,共同促进胃黏膜的炎症反应和组织损伤[11]。此外,*H. pylori*鞭毛的致病作用也不容忽略,一方面鞭毛对*H. pylori*运动与定植具有

[收稿日期]2026-01-05
[基金项目]青海省消化系统疾病临床医学研究中心(2019-SF-L3);青海大学附属医院院重点学科项目;青海大学附属医院中青年科研基金一般项目(ASRF-2023-YB-08)
[作者简介]陶嘉楠(1995-),男,青海贵德人,青海大学临床医学院医学博士研究生,从事消化系统疾病诊治研究。
*通信作者。E-mail:Lindawang0710@hotmail.com

重要意义，另一方面其更是一个强烈的促炎因子，通过激活宿主免疫系统的Toll样受体（Toll-like receptor，TLR）-5而引起过度持续的炎症反应，是直接造成胃黏膜组织损伤和慢性胃炎病理变化的关键分子之一[12]。

2 宿主免疫应答在胃炎发生中的作用

2.1 固有免疫应答机制 *H. pylori*感染胃黏膜的过程中，宿主第一道防线是胃黏膜上皮细胞和髓系细胞（如巨噬细胞）介导的固有免疫应答[13]。*H. pylori*抗原（如CagA）被模式识别受体之一的TLR（例如TLR4和TLR5）识别，激活下游核因子κB（nuclear factor-κB，NF-κB）等信号通路，促进炎症因子［如白细胞介素（interleukin，IL）-6和肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）等］释放，加剧胃黏膜炎症[14]。*H. pylori*感染后巨噬细胞被极化，分泌CC趋化因子配体3（CC chemokine ligand 3，CCL3）等趋化因子，通过Janus激酶1（Janus kinase 1，JAK1）-信号传导及转录激活蛋白1（signal transducer and activator of transcription 1，STAT1）通路增强炎症反应，并破坏胃上皮紧密连接，加重慢性胃炎进展[15]。*H. pylori*还可调制吞噬功能、活性氧（reactive oxygen species，ROS）和一氧化氮（nitric oxide，NO）的杀菌作用，诱导调节性T细胞（regulatory T cells，Treg）反应，逃避免疫清除，最终使感染慢性化。固有免疫反应虽然试图清除病原体，但常常导致炎症持续化，进一步增加胃癌风险[16]。此外，在巨噬细胞、树突状细胞等固有免疫细胞和胃上皮细胞早期接触*H. pylori*时，其被内化进入细胞质并存在于自噬小体中，这种定位使细菌能够避开宿主免疫环境并削弱宿主免疫反应；而感染慢性化以后，胃黏膜细胞主要表现出自噬抑制，而体外实验或类器官在数小时内暴露于*H. pylori*后主要表现出自噬诱导[17]。可见在感染早期表现为胃黏膜细胞自噬表型的诱导，感染慢性化后又表现为自噬抑制，由于这种复杂性，*H. pylori*与自噬的相互作用需要进一步阐明。

2.2 适应性免疫应答特点 T淋巴细胞和B淋巴细胞的活化与调节是适应性免疫应答的主要内容，在*H. pylori*相关性胃炎发展中起关键作用的T细胞是辅助性T细胞17（T helper 17，Th17）。有研究[18]指出，*H. pylori*感染可以诱导发育和DNA损伤反应调节基因1（regulated in development and DNA damage responses-1，REDD1）表达，通过趋化因子配体1（CXC Chemokine Ligand 1，CXCL1）-CXC趋化因子受体2（CXC chemokine receptor 2，CXCR2）轴吸引主要组织相容性复合体Ⅱ（major histocompatibility complex Ⅱ，MHC Ⅱ）阳性的单核细胞，进一步使Th17细胞极化，导致IL-17等促炎细胞因子释放，加剧胃黏膜炎症。同时*H. pylori*慢性感染会刺激黏膜产生IgA抗体和系统性IgG抗体，皮下接种可诱导强烈的系统性和黏膜抗体反应，以及混合Th1和Th17细胞反应[19]。最近的一项针对于*H. pylori*感染胃黏膜免疫状态的单细胞测序研究[20]发现，胃黏膜感染*H. pylori*后T细胞反应表现出广泛的功能障碍和低反应性，并且克隆扩增能力受到限制，这可能有助于免疫逃逸，总体上来说，*H. pylori*感染后可能形成局部免疫抑制微环境。由上可知，适应性免疫反应对*H. pylori*相关性胃炎的调控十分复杂，启动目的是清除病原体，但过度及持续活化的胃黏膜慢性炎症导致黏膜损伤，最终增加胃癌风险，而感染后期总体上可能偏向于构建局部免疫抑制微环境。

2.3 内源性胃黏膜免疫调节因子的作用 内源性胃黏膜免疫调节因子以半乳糖凝集素（Galectins）为代表，Galectins是一类能结合β-半乳糖苷的凝集素，在胃黏膜固有免疫和适应性免疫反应中参与病原体识别、免疫调节、上皮屏障稳定及炎症和组织重塑的调节[21]。多种Galectins均在在胃中有所表达，并且能够识别*H. pylori*脂多糖上的细菌聚糖，这些凝集素虽可能有助于病原体识别和免疫信号传导，但它也可能通过促进细菌持续定植而导致免疫逃逸最终使炎症慢性化[22]。最具代表性的Galectins-1由人乳糖凝集素1基因编码，在*H. pylori*感染的情况下，Galectins-1可能通过调节Th1/Th17平衡和抑制免疫发挥抗炎作用[23]。由上可知，虽然Galectins可能有助于免疫系统识别和清除*H. pylori*，但由于其还存在免疫抑制效应，可能进一步导致感染的慢性化，因此*H. pylori*与宿主半乳糖凝集素之间的相互作用代表了胃黏膜慢性炎症中宿主—病原体相互作用的一个微妙平衡。

3 炎症信号通路的激活与调控

3.1 NF-κB信号通路的激活 在*H. pylori*感染相关性胃炎中，NF-κB信号通路的激活是核心致病机制之一，从TLR激活的角度可以系统性地阐述这一过程。一直以来TLR在*H. pylori*相关性胃炎发病机制中的作用在很大程度上被忽视了，

*H. pylori*具有多种病原体相关分子模式（pathogen-associated molecular patterns，PAMPs），如脂多糖（lipopolysaccharide，LPS）、脂蛋白、鞭毛蛋白及其他PAMPs，LPS对TLR4的固有活性较低（是大肠埃希菌活性的约千分之一），且鞭毛蛋白不被TLR5识别，但主要的TLR（如TLR2、TLR4、TLR5和TLR10）可分别被*H. pylori*的LPS和新型配体激活，TLR9可被基因组DNA激活，所有这些TLR均可激活NF-κB、激活蛋白1（activator protein 1，AP-1）或干扰素调节因子（interferon regulatory factor，IRF）从而产生趋化因子和细胞因子，这些因子在感染结局中发挥关键作用[24]。TLR被上述*H. pylori*激活后，通过适配蛋白髓样分化因子88（myeloid differentiation primary response 88，MyD88）依赖途径招募κB抑制因子激酶（inhibitor of κB kinase，IKK）复合物，导致IκBα磷酸化和降解，从而释放NF-κB二聚体（如p65/p50）易位至细胞核，在细胞核中NF-κB结合促炎基因启动子，上调IL-8、TNF-α等细胞因子的表达[25]。促炎细胞因子可以招募和激活中性粒细胞、单核细胞，从而引发慢性胃炎，并促进组织损伤和腺体萎缩，持续的TLR-NF-κB轴活化不仅加剧慢性炎症，还可能驱动胃黏膜向萎缩和肠化发展，从而导致异型增生或癌变的风险增加，凸显了该通路在*H. pylori*相关胃炎中的关键作用[26]。此外，有研究提示NF-κB炎症信号通路的激活对调控上皮—间质转化（epithelial-mesenchymal transition，EMT）具有重要作用，这些被NF-κB通路激活的下游EMT转录因子，如Snail、ZEB1和Twist，构成了一个调控网络，通过抑制上皮标志物（如E-cadherin）的表达，导致细胞间黏附丧失，在胃黏膜中可能导致胃腺体结构完整性被破坏，胃黏膜细胞癌变时则赋予细胞迁移和侵袭能力[27-28]。

3.2　丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）信号通路的激活　MAPK信号通路的激活在*H. pylori*相关性胃炎中亦充当着重要作用。CagA磷酸化直接激活p38 MAPK通路导致NF-κB发生核转位，诱导促炎细胞因子（如IL-8）的表达，加剧胃黏膜中的中性粒细胞浸润[18]。作为*H. pylori*外膜成分之一肽聚糖可能会激活含核苷酸结合寡聚化结构域1受体（模式识别受体之一），从而触发MAPK炎症信号通路，导致TNF-α和IL-6等促炎细胞因子的表达发生上调，进一步驱动胃部慢性炎症和免疫应答失调[29]。MAPK通路持续激活导致的长期慢性炎症导致胃黏膜萎缩、肠化及异型增生，同时激活的MAPK通路通过促进细胞增殖及免疫细胞极化、抑制细胞凋亡等机制促进浅表性胃炎向萎缩性胃炎发展，甚至增加胃癌风险[30]。值得注意的是，一篇最近发表的单细胞转录组学研究[31]通过对正常、慢性浅表性胃炎和肠化生胃黏膜组织的单细胞测序发现，随着病变进展，上皮细胞的增殖活性增加，MAPK信号通路在早期胃癌发生中扮演重要角色，鉴定出肠化生相关的杯状细胞中TFF3基因显著上调，这可能是连接MAPK通路激活与化生表型的一个新的关键分子。因此，MAPK信号通路激活后放大了*H.* pylori胃炎中的炎症反应并加重了癌变的风险，靶向抑制该通路可能为治疗提供新的前景。

3.3　氧化应激通路的激活　*H. pylori*感染导致中性粒细胞浸润，从而产生大量ROS/活性氮（reactive nitrogen species，RNS），启动氧化应激[32]，Kelch样环氧氯丙烷相关蛋白1（Kelch like ECH-associated protein-1，Keap1）-核因子E2相关因子2（nuclear factor erythroid 2-related factor 2，Nrf2）抗氧化信号通路是胃黏膜细胞对抗氧化应激的核心通路。正常情况下转录因子Nrf2与其抑制剂Keap1结合，被持续泛素化降解，当*H. pylori*感染激活中性粒细胞产生大量ROS/RNS时，Keap1蛋白的半胱氨酸残基构象发生变化，从而失去对Nrf2的降解，Nrf2易位至细胞核与抗氧化反应元件结合，导致抗氧化蛋白的转录，以中和氧化损伤并促进细胞修复[33]。但是在*H. pylori*相关性胃炎中，持续而强烈氧化应激可能导致抗氧化物质的耗竭，氧化—抗氧化的平衡点向前者倾斜，此时尽管Keap1-Nrf2通路被激活，但是在慢性和严重的炎症环境中其效能可能不足或失调，使得脂质过氧化等氧化损伤持续存在，共同推动胃黏膜炎症向萎缩、肠化生甚至胃癌的病理阶段发展[34]。

4　胃微生态失衡与胃炎进展

*H. pylori*相关性胃炎的发病与胃黏膜微生态失调也密切相关。正常情况下胃黏膜屏障完整性和免疫稳态的维持有赖于胃微生态平衡，而胃黏膜感染*H. pylori*后将会打破这一平衡，从而导致胃黏膜屏障功能障碍。*H. pylori*感染胃黏膜后导致胃内菌群多样性显著降低，而毒力因子CagA会直接影响胃微生物的构成[35]。与非感染者相比，*H. pylori*阳性患者的胃部菌群多样性明显下降，而

且某些特定菌群（如假单胞菌目）的丰度也会下降[35]。通过空间分布分析发现，在*H. pylori*相关胃炎患者中，除了*H. pylori*之外的其他细菌能够突破黏膜屏障侵入固有层，这种异常的微生物分布模式会进一步打破局部胃黏膜微生态平衡，从而通过改变免疫微环境而加重慢性炎症反应[36]。

*H. pylori*定植于胃黏膜后，具有保护作用的共生菌的数量将显著减少，导致胃黏膜屏障功能被削弱，究其原因可能是*H. pylori*可诱导巨噬细胞发生极化改变，促进炎症因子（如IL-6）和趋化因子CCL3的释放，这些炎症介质会破坏胃上皮细胞间的紧密连接。动物实验[15]发现*H. pylori*可以激活JAK1-STAT1信号通路，刺激巨噬细胞分泌CCL3，进而经由P38磷酸化途径加重胃黏膜上皮损伤。具有黏膜保护作用的共生菌的减少使*H. pylori*更容易在胃黏膜定植并诱发持续性炎症反应，这种恶性循环最终可能导致萎缩性胃炎等病变的发生[37]。

*H. pylori*与其他病原微生物的共存可能加速慢性胃炎的进展。临床研究[38]发现非*H. pylori*（如*Heilmannii*螺杆菌和*Felis*螺杆菌）在*H. pylori*感染患者中的检出率显著升高，混合感染状态可能会增强*H. pylori*毒力及免疫逃逸，从而促进胃炎发展。而且更值得注意的是，这些微生物可能通过与*H. pylori*协同作用，促进炎症介质的释放，从而增加胃癌发生的风险[36]。此外，微生物间的相互作用还可能通过调节宿主免疫应答来加重胃黏膜损伤[39]。

5　表观遗传调控机制

*H. pylori*侵袭胃黏膜后导致慢性胃炎的发病过程中还伴随着许多表观遗传调控，包括DNA甲基化修饰、组蛋白修饰及非编码RNA表达谱的改变。上述表观遗传调控机制通过重塑宿主基因表达模式，持续推动炎症反应并加速癌变进程。*H. pylori*感染可促使胃黏膜细胞启动子区域呈现高甲基化状态，导致抑癌基因（如p16）表达受抑，进而导致细胞增殖异常与炎症级联反应。当*H. pylori*与EB病毒共同感染时，两者能协同诱发DNA甲基化异常，形成一种具有免疫逃逸表型的表观遗传背景[40]。然而，组蛋白修饰在现有文献中未探讨，但整体表观遗传重塑可能涉及组蛋白乙酰化/甲基化对染色质开放度的调控，从而影响IL-1β及TNF-α等炎症介质基因的表达[40]。

非编码RNA对*H. pylori*感染相关胃炎的发生发展亦具有关键的调控作用。一项研究基于miRNA-mRNA相互作用网络对*H. pylori*感染相关疾病进行综合分析，共鉴定出34个差异表达的miRNA，并对这些miRNA靶基因进行功能富集分析，发现*H. pylori*感染与癌症途径和mRNA合成的调控密切相关，但基于生信分析的研究结果可能需要真实世界研究进一步验证[41]。

6　蛋白质翻译后修饰调控机制

宿主及*H. pylori*自身蛋白质翻译后修饰（protein posttranslational modifications，PTMs）的干扰是驱动慢性炎症向癌变转化的重要环节。已经发现*H. pylori*能通过其毒力因子（如CagA）以及相关信号通路，干扰包括乙酰化、泛素化、磷酸化、类泛素蛋白修饰分子（small ubiquitin-like modifier，SUMO）化、糖基化、甲基化、瓜氨酸化、S-亚硝基化等多种翻译后修饰过程，这些修饰的紊乱共同破坏了胃黏膜上皮细胞的正常生理功能，例如细胞极性、增殖、凋亡和DNA损伤修复，为感染建立、免疫逃逸和持续的炎性损伤创造了条件[42]。在炎癌转化模式方面，长期*H. pylori*感染所引发的慢性炎症是关键驱动力，正如前文所述，持续激活的经典炎症通路（如MAPK、NF-κB和氧化应激通路等）加剧了DNA损伤和基因突变。这种由PTMs网络介导的持续炎症与细胞损伤，最终导向恶性转化[42]。

7　环境和遗传因素的作用

除了上述机制外，*H. pylori*致病过程中环境与遗传因素的调控也值得注意，两者共同参与了疾病的发生发展[43]。如高盐饮食可以促进CagA的转运，但其具体作用机制目前尚未得到直接证实；天然产物（如植物来源的化合物）可抑制*H. pylori*生长及调节免疫反应，从而对慢性胃炎具有保护作用，这提示饮食干预可能具有潜在的应用价值[44]。某些药物如非甾体抗炎药与*H. pylori*的协同作用可能加重黏膜损伤，但相关机制仍需进一步探索。

除环境因素外，遗传因素影响*H. pylori*致病最经典的例子为TLR的基因多态性，其直接影响宿主对*H. pylori*的识别能力及先天免疫反应的强度，进而调节如NF-κB等炎症信号通路的激活[43]。此外，CagA变体中，携带谷氨酸—脯氨酸—异亮氨酸—酪氨酸—丙氨酸（Glu-Pro-Ile-Tyr-Ala，EPIYA）-D基序的东亚型CagA（E）比携带

EPIYA-C基序的西方型CagA（W）表现出更高的癌变风险，因为EPIYA基序中的磷酸化酪氨酸对于CagA与Grb2的结合非常重要，两者结合后可能激活下游Ras/MAPK或PI3K/Akt等致癌信号通路，增加胃癌的风险[45]。

8 外膜囊泡的作用

*H. pylori*可以释放外膜囊泡（outer membrane vesicles，OMVs），OMVs包含浓缩毒力因子在内的多种细菌成分，由于OMVs可稳定远距离运输，所以*H. pylori*不直接接触宿主细胞的情况下即可引发胃黏膜炎症。OMVs也是*H. pylori*导致胃外疾病的理论基础之一，比如OMVs可穿透血脑屏障，被星形胶质细胞摄取，从而导致神经细胞功能失调，最终导致β-淀粉样蛋白沉积而导致阿尔茨海默病[46]。由上可知*H. pylori*通过OMVs递送毒力因子，有可能在*H. pylori*不接触胃黏膜细胞时即可引起炎症反应，但OMVs在*H. pylori*相关性胃外疾病中扮演的角色可能更重要一些。

9 总结与展望

*H. pylori*相关性胃炎的发病机制十分复杂，是细菌毒力因子、宿主免疫应答、炎症信号通路激活、胃微生态失衡、表观遗传改变及环境遗传等多因素共同作用的结果。*H. pylori*感染胃黏膜后启动的各种免疫反应非但没有清除病原体，反而导致胃炎慢性化，过程中出现损伤与修复、增殖与凋亡的失调，从而导致胃黏膜发生萎缩，逐渐合并肠上皮化生甚至异型增生，最终提高的癌变的风险。深入探究*H. pylori*相关胃炎发病机制为开发新的治疗靶点（如NF-κB和MAPK通路的抑制剂等）指明了方向，从而为阻断经典的Correa模式提供理论依据，未来的研究应关注宿主-病原体-环境三者的综合作用，开发个体化防治策略，通过控制*H. pylori*感染相关性胃炎的进展来实现胃癌防治的关口前移。

[参考文献]

[1] Hu Y, Zhang M, Lu B, et al. Helicobacter pylori and antibiotic resistance, a continuing and intractable problem [J]. Helicobacter, 2016, 21(5): 349-363.

[2] Li Y, Choi H, Leung K, et al. Global prevalence of Helicobacter pylori infection between 1980 and 2022: A systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2023, 8(6): 553-564.

[3] Liu T, Zhao X, Cai T, et al. Metabolic reprogramming in Helicobacter pylori infection: From mechanisms to therapeutics [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2025, 15: 1678044.

[4] Gobert AP, Wilson KT. Induction and regulation of the innate immune response in helicobacter pylori infection[J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2022, 13(5): 1347-1363.

[5] Li Y, He C, Lu N. Impacts of Helicobacter pylori infection and eradication on gastrointestinal microbiota: An up-to-date critical review and future perspectives[J]. Chin Med J (Engl), 2024, 137(23): 2833-2842.

[6] Peek RM, Moss SF, Tham KT, et al. Helicobacter pylori $CagA^+$ strains and dissociation of gastric epithelial cell proliferation from apoptosis [J]. J Natl Cancer Inst, 1997, 89(12): 863-868.

[7] 杨慧君，王学红. 青海地区幽门螺旋杆菌相关性胃病HP基因分型的研究[J]. 临床医学进展, 2021, 11(6): 2891-2899.

[8] Lin LL, Huang HC, Ogihara S, et al. Helicobacter pylori disrupts host cell membranes, initiating a repair response and cell proliferation[J]. Int J Mol Sci, 2012, 13(8): 10176-10192.

[9] Akada JK, Aoki H, Torigoe Y, et al. Helicobacter pylori CagA inhibits endocytosis of cytotoxin VacA in host cells [J]. Dis Model Mech, 2010, 3(9/10): 605-617.

[10] Almarmouri C, El-Gamal MI, Haider M, et al. Anti-urease therapy: A targeted approach to mitigating antibiotic resistance in Helicobacter pylori while preserving the gut microflora[J]. Gut Pathog, 2025, 17(1): 37.

[11] Camilo V, Sugiyama T, Touati E. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection [J]. Helicobacter, 2017, 22 (Suppl 1): 28891130.

[12] Yang KY, Kao CY, Su MS, et al. Glycosyltransferase Jhp0106 (PseE) contributes to flagellin maturation in Helicobacter pylori[J]. Helicobacter, 2021, 26(2): e12787.

[13] Zhang Y, Yan Z, Jiao Y, et al. Innate immunity in helicobacter pylori infection and gastric oncogenesis [J]. Helicobacter, 2025, 30(2): e70015.

[14] Marzhoseyni Z, Mousavi MJ, Ghotloo S. Helicobacter pylori antigens as immunomodulators of immune system [J]. Helicobacter, 2024, 29(1): e13058.

[15] Wei YF, Li X, Zhao MR, et al. Helicobacter pylori disrupts gastric mucosal homeostasis by stimulating macrophages to secrete CCL3[J]. Cell Commun Signal, 2024, 22(1): 263.

[16] Wei YF, Xie SA, Zhang ST. Current research on the interaction between Helicobacter pylori and macrophages[J]. Mol Biol Rep, 2024, 51(1): 497.

[17] Nabavi-Rad A, Yadegar A, Sadeghi A, et al. The interaction between autophagy, Helicobacter pylori, and gut microbiota in gastric carcinogenesis[J]. Trends Microbiol, 2023, 31(10): 1024-1043.

[18] Yan ZB, Zhang JY, Lv YP, et al. Helicobacter pylori-induced REDD1 modulates Th17 cell responses that contribute to gastritis[J]. Clin Sci (Lond), 2021, 135(22): 2541-2558.

[19] Xie Z, Zhang Y, Chen X, et al. Neutrophil granule-mimetic emulsion inducing gastrointestinal immunity against

Helicobacter pylori via subcutaneous vaccination [J]. ACS Nano, 2025, 19(45): 39043-39061.

[20] Hu W, Chen ZM, Wang Y, et al. Single-cell RNA sequencing dissects the immunosuppressive signatures in Helicobacter pylori-infected human gastric ecosystem [J]. Nat Commun, 2025, 16(1): 3903.

[21] Liu FT, Stowell SR. The role of galectins in immunity and infection[J]. Nat Rev Immunol, 2023, 23(8): 479-494.

[22] Lo TH, Weng IC, Chen HL, et al. The role of galectins in the regulation of autophagy and inflammasome in host immunity [J]. Semin Immunopathol, 2024, 46(3/4): 6.

[23] Stojanovic B, Zdravkovic N, Petrovic M, et al. A narrative review on the multifaceted roles of galectins in host-pathogen interactions during Helicobacter pylori infection[J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(15): 7216.

[24] Pachathundikandi SK, Tegtmeyer N, Backert S. Masking of typical TLR4 and TLR5 ligands modulates inflammation and resolution by Helicobacter pylori[J]. Trends Microbiol, 2023, 31(9): 903-915.

[25] Jia J, Zhao H, Li F, et al. Research on drug treatment and the novel signaling pathway of chronic atrophic gastritis [J]. Biomed Pharmacother, 2024, 176: 116912.

[26] Tang L, Tang B, Lei Y, et al. Helicobacter pylori-induced heparanase promotes H. pylori colonization and gastritis [J]. Front Immunol, 2021, 12: 675747.

[27] Ang HL, Mohan CD, Shanmugam MK, et al. Mechanism of epithelial-mesenchymal transition in cancer and its regulation by natural compounds[J]. Med Res Rev, 2023, 43(4): 1141-1200.

[28] Rajabi H, Alam M, Takahashi H, et al. MUC1-C oncoprotein activates the ZEB1/miR-200c regulatory loop and epithelial-mesenchymal transition [J]. Oncogene, 2014, 33(13): 1680-1689.

[29] Liu X, Wang D, Wei X, et al. Selectively antagonizing the NOD1-mediated inflammatory signaling pathway mitigates the gastric inflammation induced by Helicobacter pylori infection [J]. J Med Chem, 2024, 67(24): 22145-22167.

[30] Liu D, Peng J, Xie J, et al. Comprehensive analysis of the function of helicobacter-associated ferroptosis gene YWHAE in gastric cancer through multi-omics integration, molecular docking, and machine learning[J]. Apoptosis, 2024, 29(3/4): 439-456.

[31] Li Y, Jiang L, Zhou M, et al. Single-cell transcriptomics reveals key factors in gastric intestinal metaplasia [J]. Ann Surg Oncol, 2026, 33(4): 3637-3650.

[32] Stent A, Every AL, Sutton P. Helicobacter pylori defense against oxidative attack [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2012, 302(6): g579-g587.

[33] Kyung S, Lim JW, Kim H. α-lipoic acid inhibits IL-8 expression by activating Nrf2 signaling in Helicobacter pylori-infected gastric epithelial cells [J]. Nutrients, 2019, 11(10): 2524.

[34] Khanzode SS, Khanzode SD, Dakhale GN. Serum and plasma concentration of oxidant and antioxidants in patients of Helicobacter pylori gastritis and its correlation with gastric cancer[J]. Cancer Lett, 2003, 195(1): 27-31.

[35] Rabenhorst S, Ferrasi AC, Barboza M, et al. Microbial composition of gastric lesions: Differences based on Helicobacter pylori virulence profile[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 28890.

[36] Giddings HJ, Teodósio A, Jones J, et al. The gastric microbiota invade the lamina propria in Helicobacter pylori-associated gastritis and precancer [J]. Helicobacter, 2025, 30(1): e70016.

[37] Zhang L, Zhao M, Fu X. Gastric microbiota dysbiosis and Helicobacter pylori infection [J]. Front Microbiol, 2023, 14: 1153269.

[38] Chen YF, Tayal A, Friedman K, et al. Prevalence of non-Helicobacter pylori Helicobacter (NHPH) species in H. pylori-associated gastritis [J]. J Clin Pathol, 2025, 25: jcp-2025-210346.

[39] Guo Y, Chen J, Huang Y, et al. Increased infiltration of $CD4^+$ IL-$17A^+$ $FOXP3^+$ T cells in Helicobacter pylori-induced gastritis[J]. Eur J Immunol, 2024, 54(3): e2350662.

[40] Arrè V, De Luca R, Mrmić S, et al. Gastrointestinal inflammation and cancer: Viral and bacterial interplay[J]. Gut Microbes, 2025, 17(1): 2519703.

[41] Yang J, Song H, Cao K, et al. Comprehensive analysis of Helicobacter pylori infection-associated diseases based on miRNA-mRNA interaction network [J]. Brief Bioinform, 2019, 20(4): 1492-1501.

[42] Li W, Liu T, Wu T, et al. Posttranslational modifications in Helicobacter pylori-associated gastric pathogenesis: Bridging inflammation and carcinogenesis [J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2025, 1880(6): 189492.

[43] Malfertheiner P, Camargo MC, El-Omar E, et al. Helicobacter pylori infection[J]. Nat Rev Dis Primers, 2023, 9(1): 19.

[44] Wu H, Song Q, Wang Y, et al. Compounds of plant origin: The blue ocean of anti-Helicobacter pylori medicines [J]. Phytother Res, 2025, 39(9): 4282-4307.

[45] Zhao H, Liu S, Shan J, et al. Augmented recruitment of host Grb2 by Helicobacter pylori tyrosine phosphorylated CagA EPIYA-D motif promotes cellular oncogenic transformation [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2025, 1871(8): 168018.

[46] Xie J, Cools L, Van Imschoot G, et al. Helicobacter pylori-derived outer membrane vesicles contribute to Alzheimer's disease pathogenesis via C3-C3aR signalling [J]. J Extracell Vesicles, 2023, 12(2): e12306.

（本文编辑：赵丽洁）