

论著·基础研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.01.008

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20211020.1835.004.html> (2021-10-21)

基于 NF- κ B 信号通路 Hp 感染对胃癌小鼠炎症因子释放的促进作用*

贾纯亮, 梁磊, 张磊, 李翰嵩, 王剑, 刘远廷

(河北省唐山市人民医院胃肠外科 063000)

[摘要] **目的** 探讨幽门螺杆菌(Hp)感染小鼠致胃癌模型中核因子- κ B(NF- κ B)的活化情况及对炎症因子的影响。**方法** 灌胃 Hp 菌液感染小鼠,并设对照组,分别于感染后 18、36、54、72 周采用酶联免疫吸附测定法检测血清白细胞介素-18(IL-18)、 γ -干扰素(IFN- γ)、IL-10 水平等;尿素酶试验及 Giemsa 染色观察 Hp 定植情况;苏木精-伊红染色观察胃黏膜病理学变化,并进行炎症评分;实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)检测胃黏膜核苷酸结合寡聚化结构域 1(NOD1)、受体相互作用蛋白 2(RIP2)、NF- κ B p65 mRNA 表达;Western blot 检测胃黏膜 NOD1、RIP2、NF- κ B p65、p-NF- κ B p65 蛋白表达。**结果** 模型组小鼠各时间点 Hp 检测均为阳性,血清 IL-18 水平、IFN- γ 水平,炎症评分,以及 NOD1、RIP2 mRNA 及蛋白、p-NF- κ B p65 蛋白表达水平均明显高于对照组,且随时间延长而升高,IL-10 明显低于对照组,且随时间延长而降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** NF- κ B 在 Hp 感染小鼠致胃癌模型中活化,并可促进炎症因子分泌,损伤胃黏膜。

[关键词] 胃肿瘤;幽门螺旋杆菌;核因子 κ B;炎症因子;信号通路**[中图分类号]** R735.2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2022)01-0034-07

Promoting effect of Hp infection on release of inflammatory factors in mice with gastric cancer based on NF- κ B signal pathway*

JIA Chunliang, LIANG Lei, ZHANG Lei, LI Hansong, WANG Jian, LIU Yuanting

(Department of Gastrointestinal Surgery, Tangshan Municipal People's Hospital,

Tangshan, Hebei 063000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the activation situation of nuclear transcription factor- κ B (NF- κ B) in the gastric cancer mouse model caused by Helicobacter pylori (Hp) infection and its influence on the inflammatory factors. **Methods** The Hp bacterial solution was gavaged to infect the mice, and the control group was set. Serum interleukin-18 (IL-18) and interferon- γ (IFN- γ) and IL-10 levels were detected by ELISA in 18, 36, 54 and 72 weeks after infection, the urease test and Giemsa staining were used to observe the colonization of Hp, the HE staining was used to observe the pathological changes of gastric mucosa and the inflammation scoring was performed; qRT-PCR was used to detect nucleotide-binding oligomerization domain 1 (NOD1), receptor interacting protein 2 (RIP2), NF- κ B p65 mRNA expression; Western blot was used to detect the expressions of gastric mucosal NOD1, RIP2, NF- κ B p65 and p-NF- κ B p65 protein. **Results** The Hp detection at each time point was positive in the model group, the expression levels of serum IL-18, IFN- γ , inflammation score, NOD1, RIP2 mRNA and protein, and p-NF- κ B p65 protein in the model group were significantly higher than those in the control group, moreover increased with time extension, the level of IL-10 was significantly lower than that in the control group and decreased with time extension, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** NF- κ B is activated in the mouse model of Hp infection, and can promote the secretion of inflammatory factors and damage the gastric mucosa.

[Key words] gastric cancer; Helicobacter pylori; nuclear transcription factor- κ B; inflammation

胃癌是临床常见恶性肿瘤,严重威胁患者生命安全,晚期患者中位生存期不到 12 个月,因此,早期预

防和治疗至关重要。许多因素均可影响胃癌的进展,包括遗传和环境因素等,微生物作为肿瘤环境的一部分,在胃癌发生、发展和转移过程中发挥着重要作用,胃癌的发生、发展与微生物结构变化高度相关^[1]。幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)是一种革兰阴性微需氧菌,定植于胃黏膜,是慢性胃炎及消化道溃疡的主要发病原因,感染后可直接作用于胃黏膜和上皮细胞,破坏胃黏膜细胞屏障,引起胃炎,之后演变为慢性活动性胃炎,持续感染 Hp 可触发炎症级联反应,增加发生胃癌的风险^[2]。Hp 感染的流行程度与地区、种族及社会经济地位不同有关,各年龄段人群均可感染,发展中国家感染率更高。据文献报道, Hp 定植率超过 50%,就很难自行消除,导致终身感染,1%~3%的感染者会发展成为胃癌,根除 Hp 可有效降低胃癌发生率。目前尚缺乏彻底、有效清除 Hp 的方法,因此,深入研究其感染机制,对清除 Hp 具有重要意义^[3]。核因子- κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)是调控基因转录的重要因子,参与机体炎症反应及免疫应答等多种病理生理过程,其过度表达与多种慢性炎症性疾病及肿瘤发病机制相关^[4-5]。炎症反应和慢性感染可提高胃癌发病率, Hp 持续感染后 NF- κ B 呈激活状态,并介导炎症级联反应^[6]。YANG 等^[7]研究表明, Hp 感染诱导的慢性炎症和胃癌与 NF- κ B 有关。目前,关于 Hp 感染引起胃黏膜炎症的发病机制尚不十分明确,本研究探讨 NF- κ B 通路在 Hp 长期感染小鼠致胃癌中的作用,并从慢性炎症角度探讨 Hp 长期感染导致胃癌的可能机制,以期为临床治疗提供靶点和依据。

1 材料与方法

1.1 材料

菌株: Hp 悉尼株(含 *vacA* 和 *cagA* 基因),购自美国模式培养物集存库。实验动物:无特定病原体(SPF)级雄性 C57BL/C 小鼠 160 只,6 周龄,平均体重(20±2)g,购自北京维通利华实验动物技术有限公司[SCXK(京)2017-0011],购入后于 23~25℃、相对湿度 50%~70%、明暗交替 12 h/12 h、清洁通风环境中适应性饲养 7 d。主要试剂:哥伦比亚琼脂培养基购自英国 Oxoid 公司; Hp 检测试剂盒购自上海通蔚生物科技有限公司;小鼠白细胞介素-18(interleukin-18, IL-18)、IL-10、 γ -干扰素(interferon factor- γ , IFN- γ)酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒、兔抗小鼠核苷酸结合寡聚化结构域 1(nucleotide-binding oligomerization domain 1, NOD1)、受体相互作用蛋白 2(receptor interacting protein 2, RIP2)、NF- κ B p65、磷酸化 NF- κ B p65(phosphorylation, p-NF- κ B p65)一抗及辣根过氧化物酶标记的二抗均购自美国 Abcam 公司。

1.2 方法

1.2.1 菌株培养

Hp 菌株于 37℃ 水浴复苏,接种于哥伦比亚琼脂培养基,在微需氧环境(5% 氧气,10% 二氧化碳,85% 氮气)中,湿度大于或等于 95%,37℃ 恒温培养 72 h。

1.2.2 Hp 菌株感染小鼠模型

将培养基中的 Hp 菌株刮下,鉴定后与磷酸盐缓冲液(phosphate buffer solution, PBS)混合,检测菌液浓度,调整至 1×10^9 菌落形成单位/mL 备用。实验前所有小鼠禁食 12 h,禁饮 4 h。将 160 只小鼠分为模型组和对照组,每组 80 只,模型组小鼠给予 Hp 菌液灌胃,每只 1 mL,每 48 小时灌胃 1 次,连续灌胃 5 次;对照组小鼠给予等体积 PBS 灌胃,干预频次与模型组相同。所有小鼠灌胃后禁食、禁饮 4 h。

1.2.3 组织取材

分别于最后 1 次灌胃结束后 18、36、54、72 周,两组均取 20 只小鼠,摘除眼球取血,保存于抗凝管中。开腹取胃,观察胃部大体形态之后分离胃黏膜组织,分为 3 份,1 份用于 Hp 检测,1 份用 4% 多聚甲醛固定,用于病理组织学观察,1 份保存于液氮中,用于实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)和 Western blot 检测。

1.2.4 ELISA 检测血清 IL-18、IFN- γ 、IL-10 水平

取小鼠全血,3 000 r/min 离心 5 min,留上清液,按 ELISA 试剂盒说明书操作,加样 37℃ 孵育 30 min,用 PBS 洗涤;加入一抗工作液 37℃ 孵育 60 min,用 PBS 洗涤;加入酶标抗体工作液 37℃ 孵育 60 min,用 PBS 洗涤;显色,终止反应后,450 nm 波长处读取吸光度值,根据标准曲线计算血清样品中 IL-18、IFN- γ 、IL-10 水平。

1.2.5 Hp 检测

应用快速尿素酶试验,采用 Hp 检测试剂盒将胃黏膜组织放入其中,30 min 变为紫红色或红色则判定为阳性。Giemsa 染色,取在 4% 多聚甲醛中固定的胃黏膜,液体石蜡包埋后连续切片,片厚约 4 μ m,二甲苯脱蜡、梯度浓度乙醇脱水,2% Giemsa 染色 30 min,脱水、透明、封片,显微镜下观察, Hp 菌体呈蓝色表示阳性。快速尿素酶试验和 Giemsa 染色二者均为阳性表示 Hp 感染。

1.2.6 苏木精-伊红(hematoxylin eosin, HE)染色观察胃黏膜病理学变化

取胃黏膜组织切片,二甲苯脱蜡、梯度浓度乙醇脱水,常规 HE 染色,脱水、透明、封片,显微镜下观察。胃黏膜病理改变判定标准^[8]:(1)慢性胃炎,淋巴细胞、嗜酸粒细胞和中性粒细胞浸润;(2)萎缩性胃炎,胃黏膜固有层幽门腺或胃底腺萎缩、减少或消失,伴(不伴)炎性细胞浸润,黏膜肌增厚,肌纤维伸向固

有层;(3)肠化生,萎缩的胃黏膜腺体被肠腺代替;(4)异型增生,包括胃黏膜上皮细胞形态改变和腺体结构异型性;(5)胃腺癌,腺体增生明显,细胞间异型性明显,基底膜破坏,腺上皮浸润。所有组织切片采取盲法由专人读片。参照 MIYASHITA 等^[9]的方法对黏膜炎症情况进行评分,0 分为无明显病理损伤,5 分为出现严重损伤,评分越高表示炎症损伤越严重。

1.2.7 qRT-PCR 检测胃黏膜 NOD1、RIP2、NF- κ B p65 mRNA 表达

取液氮中保存的胃黏膜组织,Trizol 法提取总 RNA,检测浓度和纯度,逆转录合成 cDNA,进行 qRT-PCR 检测。所用引物由生工生物工程(上海)股份有限公司合成,见表 1。配制反应体系:模板 cDNA 2 μ L,上、下游引物各 0.5 μ L,SYBR[®] Premix Ex TaqTM(2 \times)10 μ L,加双蒸水至总体积 25 μ L。反应条件:95 $^{\circ}$ C 预变性 2 min,95 $^{\circ}$ C 变性 10 s,60 $^{\circ}$ C 退火 30 s,72 $^{\circ}$ C 延伸 30 s,共 35 个循环。以 β -actin 为内参基因,采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算 NOD1、RIP2、NF- κ B p65 mRNA 相对表达水平。

表 1 引物序列

基因名称	核苷酸序列(5'-3')
NOD1	上游:AGTTCATGAGCTAGCAGAACTG
	下游:CGACATAGCTAGAATAGCTACT
RIP2	上游:GCTAGACGATCTGACAGCATAGC
	下游:ACTCGATGTAACGAGATGCTGAT
NF- κ B p65	上游:CTAGAATGCGATCGTGAGTC
	下游:TACGACGATACACGGAGATA
β -actin	上游:ATCGCTAGCTGGATGCTCATCT
	下游:ACGTCTCGATAGATCGACCAAC

1.2.8 Western blot 法检测胃黏膜 NOD1、RIP2、NF- κ B p65、p-NF- κ B p65 蛋白表达

取液氮中保存的胃黏膜组织,加入 RIPA 裂解液,冰上匀浆,12 000 r/min 离心 30 min,取上清液,采用蛋白质定量(BCA)法进行蛋白定量,100 $^{\circ}$ C 水浴蛋白变性,采用十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳法进行电泳,转至 PVDF 膜,加入封闭液后摇床室温封闭 2 h。将 PVDF 膜加入稀释的 NOD1(1:500)、RIP2(1:500)、NF- κ B p65(1:800)、p-NF- κ B p65(1:800)一抗中 4 $^{\circ}$ C 过夜,洗膜,加入相应二抗(1:2 000),室温封闭 1 h,洗膜。加入电化学发光液,曝光、拍照,采用 Image J 软件分析条带灰度值。计算目的蛋白相对表达水平(目的蛋白条带灰度值/内参蛋白条带灰度值)。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 25.0 统计软件进行数据分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析、LSD- t 检验、重复测量方差分析等。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 血清 IL-18、IFN- γ 和 IL-10 水平

模型组小鼠 18、36、54、72 周血清 IL-18、IFN- γ 水平均明显高于对照组,IL-10 水平均明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。对照组小鼠各时间点血清 IL-18、IFN- γ 、IL-10 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);模型组小鼠血清 IL-18、IFN- γ 水平随时间延长而升高,IL-10 随时间延长而降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见图 1。

2.2 胃黏膜 Hp 定植情况

对照组小鼠各时间点胃黏膜尿素酶试验及 Giemsa 染色均为阴性,无 Hp 感染;模型组小鼠 18、36、54、72 周胃黏膜快速尿素酶试验及 Giemsa 染色均为阳性,Hp 定植率为 100%。

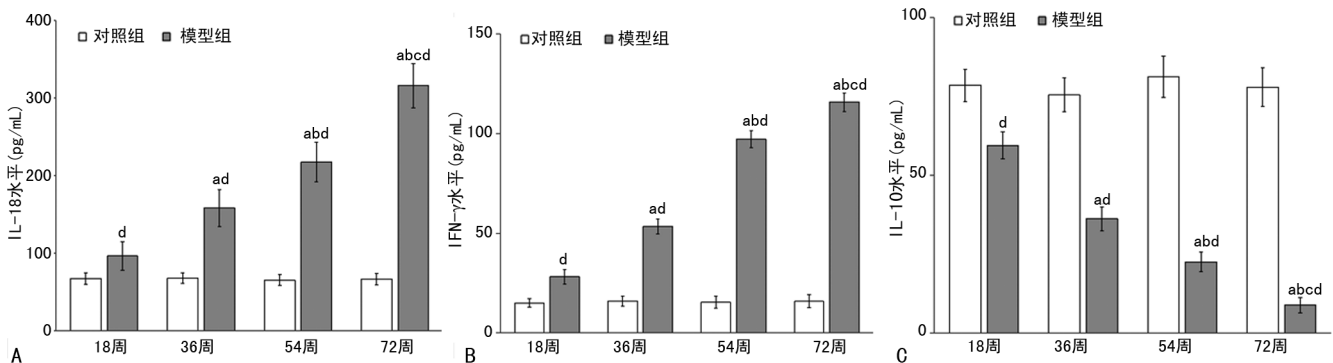


图 1 各组小鼠不同时间点血清 IL-18、IFN- γ 、IL-10 水平比较
A:IL-18 水平;B:IFN- γ 水平;C:IL-10 水平;^a: $P < 0.05$,与同组 18 周比较;^b: $P < 0.05$,与同组 36 周比较;^c: $P < 0.05$,与同组 54 周比较;^d: $P < 0.05$,与对照组同时间点比较。

2.3 胃大体情况

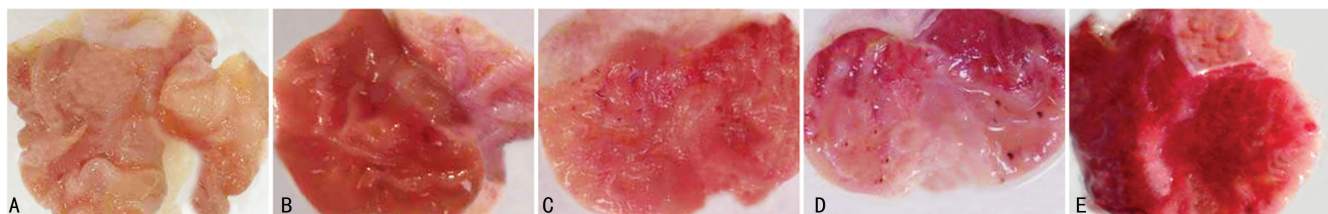
对照组小鼠胃黏膜表面光滑,色泽均匀,呈淡红

色,无充血、水肿、溃疡等明显病变。模型组小鼠 18 周时出现散在出血灶,水肿,颜色加深;36 周时出现条索状出血灶,广泛水肿,呈红色,部分出现糜烂、溃疡,胃黏膜发生萎缩;54 周时出血灶增加,多处溃疡,胃黏膜表面发白,出现肠化生;72 周时胃黏膜受损程度加重,胃黏膜溃疡,重度糜烂,黏膜增厚,见图 2。

2.4 胃黏膜病理变化情况

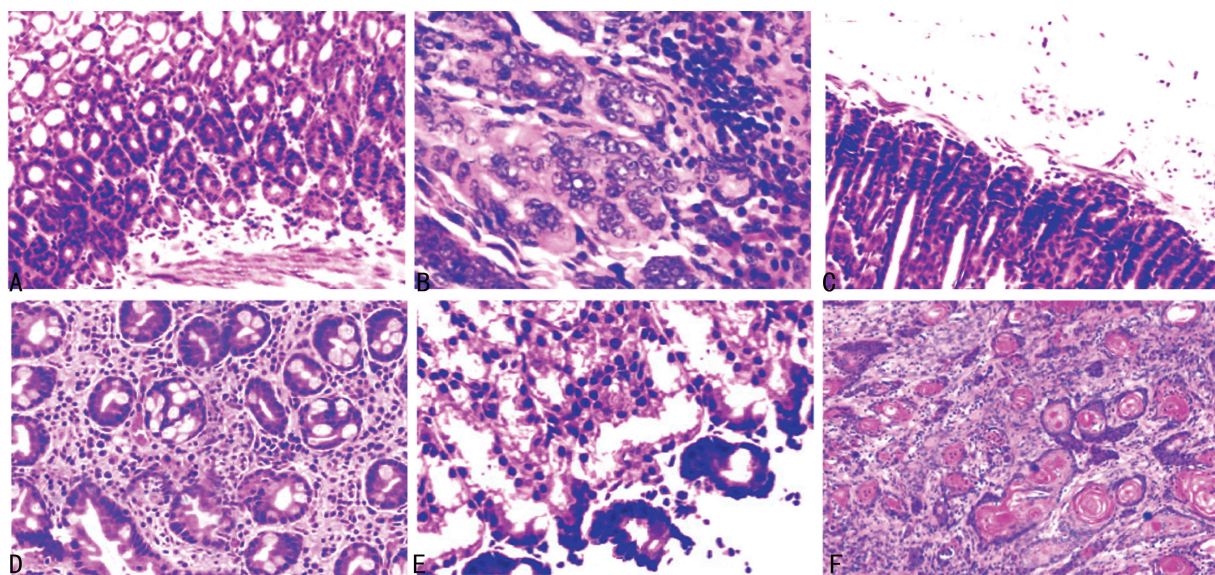
对照组小鼠胃黏膜上皮细胞排列整齐,结构正常,无明显病变;模型组小鼠 18 周时出现明显中性粒细胞和淋巴细胞浸润,存在炎症反应;36 周时炎症进一步加重,淋巴细胞大量浸润,出现萎缩性胃炎;54 周

时出现异型增生及肠化生等癌前病理表现;72 周时胃黏膜以慢性胃炎为主,并出现萎缩性胃炎、异型增生、肠化生及腺癌,20 只小鼠全部有慢性胃炎表现,发生率为 100%,18 只小鼠出现萎缩性胃炎,发生率为 90%,15 只小鼠出现肠化生,发生率为 75%,10 只小鼠出现异型增生,发生率为 50%,7 只小鼠出现胃腺癌,发生率为 35%。对照组小鼠无炎症反应,模型组小鼠 18、36、54、72 周炎症评分分别为(2.03±0.32)、(2.98±0.35)、(3.67±0.41)、(4.36±0.46)分,炎症评分随时间延长逐渐升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 3。



A: 对照组; B: 模型组 18 周; C: 模型组 36 周; D: 模型组 54 周; E: 模型组 72 周。

图 2 各组小鼠胃大体情况



A: 正常胃黏膜; B: 胃黏膜发生炎症; C: 胃黏膜发生萎缩; D: 胃黏膜发生肠化生; E: 胃黏膜发生异型增生; F: 胃黏膜腺癌。

图 3 胃黏膜病理变化情况(HE,200×)

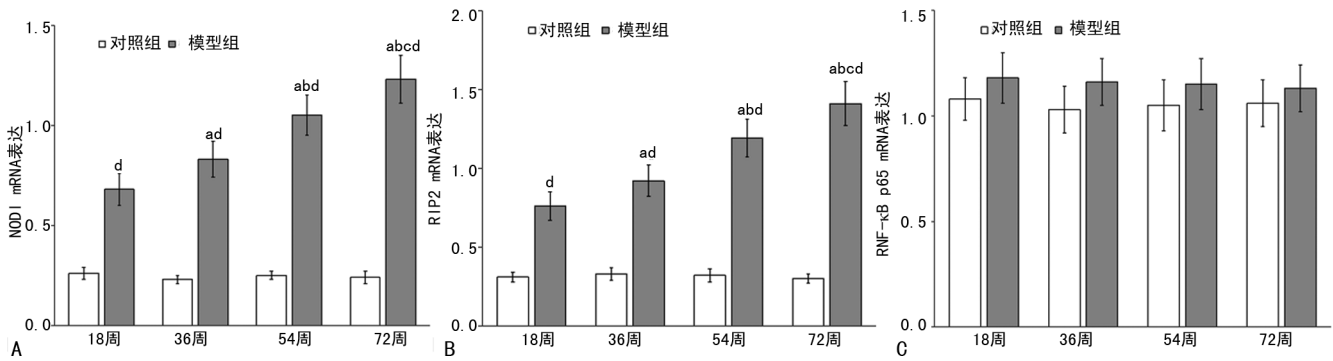
2.5 胃黏膜 NOD1、RIP2、NF-κB p65 mRNA 表达水平

模型组小鼠 18、36、54、72 周胃黏膜 NOD1、RIP2 mRNA 相对表达水平均明显高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。对照组小鼠各时间点胃黏膜 NOD1、RIP2、NF-κB p65 mRNA 相对表达水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);模型组小鼠胃黏膜 NOD1、RIP2 mRNA 相对表达水平随时间延长而升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);模型组小鼠各时间点 NF-κB p65 mRNA 相对表达水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见图 4。

2.6 胃黏膜 NOD1、RIP2、NF-κB p65、p-NF-κB p65 蛋白表达水平

模型组小鼠 18、36、54、72 周胃黏膜 NOD1、RIP2、p-NF-κB p65 蛋白相对表达水平均明显高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。对照组小鼠各时间点胃黏膜 NOD1、RIP2、NF-κB p65、p-NF-κB p65 蛋白相对表达水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);模型组小鼠胃黏膜 NOD1、RIP2、p-NF-κB p65 蛋白相对表达水平随时间延长而升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);模型组小鼠各时间点 NF-κB p65 蛋白相对表达水平比较,差异无统计学意义($P >$

0.05), 见图 5、6。



A: NOD1 mRNA 表达; B: RIP2 mRNA 表达; C: NF-κB p65 mRNA 表达; ^a: $P < 0.05$, 与同组 18 周比较; ^b: $P < 0.05$, 与同组 36 周比较; ^c: $P < 0.05$, 与同组 54 周比较; ^d: $P < 0.05$, 与对照组同时时间点比较。

图 4 各组小鼠不同时间点胃黏膜 NOD1、RIP2、NF-κB p65 mRNA 表达水平比较

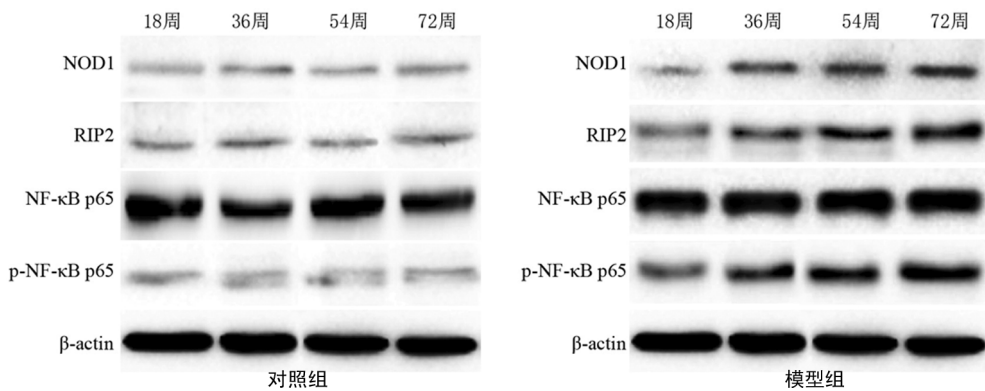
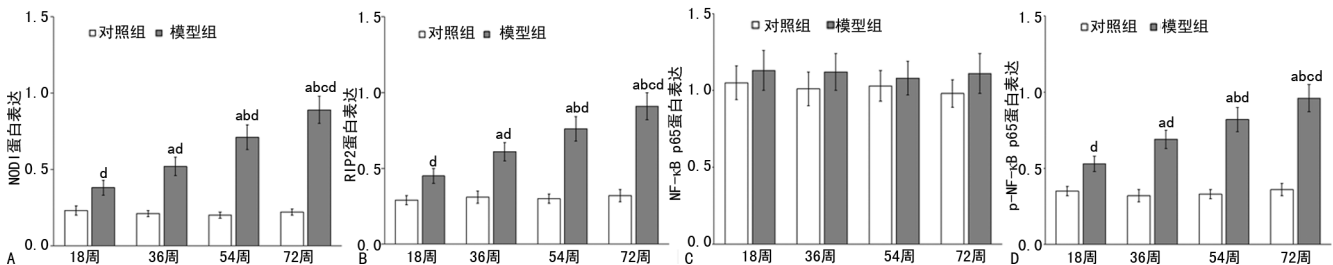


图 5 各组小鼠不同时间点胃黏膜 NOD1、RIP2、NF-κB p65、p-NF-κB p65 蛋白表达电泳图



A: NOD1 蛋白表达; B: RIP2 蛋白表达; C: NF-κB p65 蛋白表达; D: p-NF-κB p65 蛋白表达; ^a: $P < 0.05$, 与同组 18 周比较; ^b: $P < 0.05$, 与同组 36 周比较; ^c: $P < 0.05$, 与同组 54 周比较; ^d: $P < 0.05$, 与对照组同时时间点比较。

图 6 各组小鼠不同时间点胃黏膜 NOD1、RIP2、NF-κB p65、p-NF-κB p65 蛋白表达水平比较

3 讨论

大量微生物构成重要的微生态系统,在维持人体健康方面发挥着复杂作用。人体胃肠道中存在多种微生物菌群,可能导致癌症在内的多种疾病的发生,已经证实,微生物菌群是影响结直肠癌、口腔鳞状细胞癌等的关键环境因素^[10-11]。Hp 是引起消化道溃疡、慢性胃炎、消化系统肿瘤的重要病原微生物,被 WHO 列为胃癌的 I 类致癌物^[12-14]。流行病学研究显示,胃癌可发生于 Hp 感染的胃黏膜,而无 Hp 感染的胃黏膜不发生胃癌^[15]。尽管多项研究证实胃癌与 Hp 感染有关,但其具体机制仍不十分清楚,通过建立 Hp 感染动物模型研究相关机制,对降低胃炎及胃癌

发病率至关重要。

胃癌患者中约有 90% 的非贲门区胃癌病例与 Hp 感染有关, Hp 感染引起胃腺癌的过程为胃炎、萎缩、肠化生、异型增生、癌, Hp 感染引起胃底黏膜发生炎症反应,造成胃黏膜萎缩和肠化生,导致胃黏膜异型增生,最终引起分化型腺癌,伴 Hp 感染的慢性胃炎及萎缩性胃炎等病理改变的人群发生胃癌的风险更高^[16-17]。本研究采用多次高浓度 Hp 连续攻击小鼠,对照组小鼠各时间点 Hp 均为阴性,模型组小鼠各时间点均有 Hp 检出,表示建模成功,连续饲养 72 周小鼠胃黏膜显示,从正常至慢性胃炎、萎缩性胃炎、肠化生、异型增生及胃腺癌的病理过程,胃癌发生率为

35%，证实长期慢性 Hp 感染可导致胃癌。Hp 感染发病机制包括自身毒力因子作用、诱发机体炎症和免疫反应及宿主因素三方面，其诱发的炎性反应以淋巴细胞等浸润胃黏膜为特征，多种细胞因子在炎症细胞激活和趋化过程中发挥了重要作用，通过释放大量活性物质形成级联炎症效应，造成组织损伤。IL-18 是一种中性粒细胞趋化因子，主要来源于胃黏膜上皮细胞，Hp 入侵后促进 IL-18 大量分泌，引起黏膜局部炎性反应，产生溃疡^[18]。Hp 定植于胃黏膜，抗原持续刺激可诱发局部特异性免疫反应。有研究表明，Hp 感染后胃黏膜以 Th1 型免疫应答为主，通过分泌 IFN- γ 等细胞因子，对胃黏膜造成损伤^[19]。IL-10 为抑炎性细胞因子，可抑制多种炎症介质的释放，减轻炎性反应。本研究结果显示，模型组小鼠各时间点血清 IL-18、IFN- γ 水平均明显高于对照组，且随时间延长逐渐升高，而 IL-10 水平明显低于对照组，且呈逐渐下降趋势，同时胃黏膜损伤进一步加重，提示 Hp 感染引起的炎症与 IL-18、IFN- γ 、IL-10 等炎性细胞因子水平失衡有关。

胃癌发病机制复杂，与多基因、多通路异常有关，其中细胞内信号传导通路失调是其重要的发病机制之一，致癌物质的入侵及炎症因子通过活化细胞生存信号促进肿瘤形成。NF- κ B 常以 p50/p65 二聚体存在于细胞中，NF- κ B p65 异常活化参与了多种细胞因子、趋化因子、生长因子的转录调节，与胃癌发生、发展密切相关。NOD1 通过识别细菌细胞壁肽聚糖结构，激活下游 RIP2，进而活化 NF- κ B 等信号通路，诱导 IL-1 β 、TNF- α 等炎性细胞因子的表达和分泌，引起一系列免疫应答反应^[20]。Hp 感染后可与 NOD1 结合，活化 NF- κ B，调节各种炎症因子、趋化因子及生长因子的表达，参与细胞增殖、分化、凋亡等过程，通过改变细胞间黏附能力促进上皮间质转化及诱导基因突变等，在炎症及肿瘤形成过程中发挥了重要作用^[21-22]。本研究结果显示，模型组小鼠各时间点 NOD1、RIP2 mRNA 和蛋白及 p-NF- κ B p65 蛋白表达均明显升高，且随时间延长逐渐升高，与胃黏膜病理严重程度趋势一致，提示 NF- κ B 通路在 Hp 感染小鼠模型中被激活，参与炎性反应，与胃黏膜损伤有关。

本研究证实，NF- κ B 通路在 Hp 感染小鼠胃癌模型中被激活，并可促进炎症因子分泌，进而损伤胃黏膜。鉴于 NF- κ B 通路活化对胃癌发生的促进作用，可假设 NF- κ B 作为治疗靶点，为临床靶向治疗提供依据，但具体研究结论尚有待于进一步证实。

参考文献

- CAVADAS B, CAMACHO R, FERREIRA J C, et al. Gastric microbiome diversities in gastric cancer patients from Europe and Asia mimic the human population structure and are partly driven by microbiome quantitative trait loci[J]. *Microorganisms*, 2020, 8(8): 1196.
- 何媛, 赵晶, 林泳. 血清幽门螺杆菌抗体分型与胃部疾病的关系研究[J]. *中国全科医学*, 2019, 22(36): 4424-4428.
- NOTO J M, ZACKULAR J P, VARGA M G, et al. Modification of the gastric mucosal microbiota by a strain-specific helicobacter pylori oncoprotein and carcinogenic histologic phenotype[J]. *mBio*, 2019, 10(3): e00955.
- CHEN L, DE MENNA M, GROENEWOUD A, et al. A NF- κ B-Actin signaling axis enhances prostate cancer metastasis[J]. *Oncogene*, 2020, 39(8): 1634-1651.
- ZHU G, CHENG Z, HUANG Y, et al. MyD88 mediates colorectal cancer cell proliferation, migration and invasion via NF- κ B/AP-1 signaling pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2020, 45(1): 131-140.
- LIN S, ZHANG Y, HU Y, et al. Epigenetic down-regulation of MUC17 by H. pylori infection facilitates NF- κ B-mediated expression of CEACAM1-3S in human gastric cancer[J]. *Gastric Cancer*, 2019, 22(5): 941-954.
- YANG F, XU Y, LIU C, et al. NF- κ B/miR-223-3p/ARID1A axis is involved in Helicobacter pylori CagA-induced gastric carcinogenesis and progression[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(1): 12.
- 陈振文, 杨美玲. 病理学与病理生理学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 200.
- MIYASHITA M, JOH T, WATANABE K, et al. Immune responses in mice to intranasal and intracutaneous administration of a DNA vaccine encoding Helicobacter pylori-catalase[J]. *Vaccine*, 2002, 20(17/18): 2336-2342.
- BUTT J, BLOT W J, TERAS L R, et al. Antibody responses to streptococcus gallolyticus subspecies gallolyticus proteins in a large prospective colorectal cancer cohort consortium[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2018, 27(10): 1186-1194.
- LIU M, LIU Q, FAN S, et al. LncRNA LTSCCAT promotes tongue squamous cell carcinoma metastasis via targeting the miR-103a-2-5p/

- SMYD3/TWIST1 axis [J]. *Cell Death Dis*, 2021,12(2):144.
- [12] DE BRITO B B, DA SILVA F A F, SOARES A S, et al. Pathogenesis and clinical management of *Helicobacter pylori* gastric infection [J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25 (37): 5578-5589.
- [13] HWANG Y J, KIM N, LEE H S, et al. Reversibility of atrophic gastritis and intestinal metaplasia after *Helicobacter pylori* eradication—a prospective study for up to 10 years [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, 47(3):380-390.
- [14] SHEN J, ZHAI J, YOU Q, et al. Cancer-associated fibroblasts-derived VCAM1 induced by *H. pylori* infection facilitates tumor invasion in gastric cancer [J]. *Oncogene*, 2020, 39 (14): 2961-2974.
- [15] DEL MORAL-HERNÁNDEZ O, CASTAÑÓN-SÁNCHEZ C A, REYES-NANARRETE S, et al. Multiple infections by EBV, HCMV and *Helicobacter pylori* are highly frequent in patients with chronic gastritis and gastric cancer from southwest Mexico: An observational study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(3):e14124.
- [16] HUANG H, TIAN J, XU X, et al. A study on the roles of *Helicobacter pylori* in bile reflux gastritis and gastric cancer [J]. *J BUON*, 2018, 23(3):659-664.
- [17] HOLLECZEK B, SCHÖTTKER B, BRENNER H. *Helicobacter pylori* infection, chronic atrophic gastritis and risk of stomach and esophagus cancer; results from the prospective population-based ESTHER cohort study [J]. *Int J Cancer*, 2020, 146(10):2773-2783.
- [18] YU X, FENG D, WANG G, et al. Correlation analysis of *Helicobacter pylori* infection and digestive tract symptoms in children and related factors of infection [J]. *Iran J Public Health*, 2020, 49(10):1912-1920.
- [19] VINAGRE R M D F, VINAGRE I D F, VI LAR-E-SILVA A, et al. *Helicobacter pylori* infection and immune profile of patients with different gastroduodenal diseases [J]. *Arq Gastroenterol*, 2018, 55 (2):122-127.
- [20] WANG S S, YAN C S, LUO J M. NLRC4 gene silencing-dependent blockade of NOD-like receptor pathway inhibits inflammation, reduces proliferation and increases apoptosis of dendritic cells in mice with septic shock [J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(1):1440-1457.
- [21] GONZALEZ-HORMAZABAL P, PELAEZ D, MUSLEH M, et al. NOD1 rs2075820 (p. E266K) polymorphism is associated with gastric cancer among individuals infected with cagPAI-positive *H. pylori* [J]. *Biol Res*, 2021, 54 (1):13.
- [22] ROY A C, CHANG G, ROY S, et al. γ -d-Glutamyl-meso-diaminopimelic acid induces autophagy in bovine hepatocytes during nucleotide-binding oligomerization domain 1-mediated inflammation [J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236 (7): 5212-5234.

(收稿日期:2021-04-25 修回日期:2021-09-17)

(上接第 33 页)

- [13] XU F, NA L, LI Y, et al. Roles of the PI3K/AKT/mTOR signalling pathways in neurodegenerative diseases and tumours [J]. *Cell Biosci*, 2020, 10(1):54.
- [14] JIANG N, DAI Q, SU X, et al. Role of PI3K/AKT pathway in cancer; the framework of malignant behavior [J]. *Mol Biol Rep*, 2020, 47 (6):4587-629.
- [15] LIU R, CHEN Y, LIU G, et al. PI3K/AKT pathway as a key link modulates the multidrug resistance of cancers [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(9):797.
- [16] DU M, WEN G, JIN J, et al. Mangiferin prevents the growth of gastric carcinoma by blocking the PI3K-Akt signalling pathway [J]. *Anticancer Drugs*, 2018, 29(2):167-175.
- [17] LU R, ZHAO G, YANG Y, et al. Inhibition of CD133 overcomes cisplatin resistance through inhibiting PI3K/AKT/mTOR signaling pathway and autophagy in CD133-Positive gastric cancer cells [J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2019, 8:1533033819864311.

(收稿日期:2021-04-27 修回日期:2021-09-17)