

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2024.02.025

综 述

## 幽门螺杆菌相关性胃炎中的细胞因子研究进展

王婷综述 杨杰,武胜审校

基金项目: 贵州省科技计划项目(筑科合同[2018]1-85 号)

作者单位: 555000 贵阳, 贵州医科大学临床医学院(王婷); 贵州医科大学附属医院消化内科(杨杰); 553000 贵州六盘水, 六盘水市人民医院消化内科(武胜)

通信作者: 武胜, E-mail: www5454sss@163.com



**【摘要】** 幽门螺杆菌(*H.pylori*)是全球范围内高感染率的慢性感染性致病菌,与胃内外很多疾病的发生有关,目前 *H.pylori* 相关性胃炎(HAG)具体致病机制尚不完全清晰,部分原因与 *H.pylori* 感染后刺激体内多种细胞因子的产生有关。细胞因子在控制感染和维持慢性炎症反应的发展中起着重要作用,分析在 *H.pylori* 感染过程中的细胞因子反应是理解胃部炎症反应如何被调节的关键,并与病理和疾病结果相关。文章对参与 HAG 的相关细胞因子研究进展予以综述。

**【关键词】** 幽门螺杆菌相关性胃炎;细胞因子;综述**【中图分类号】** R573.3<sup>+</sup>9 **【文献标识码】** A

**Research progress on cytokines in Helicobacter pylori associated gastritis** Wang Ting\*, Yang Jie, Wu Sheng.\* *Clinical Medicine School of Guizhou Medical University, Guizhou Province, Guiyang 555000, China*

Corresponding author: Wu Sheng, E-mail: www5454sss@163.com

Funding program: Guizhou Science and Technology Plan Project (Zhuke Contract [2018] No. 1-85)

**【Abstract】** *Helicobacter pylori* is a chronic infectious pathogen with a high infection rate worldwide, which is related to the occurrence of many diseases inside and outside the stomach. Currently, the specific pathogenic mechanism of *H. pylori* associated gastritis (HAG) is not fully understood, and some reasons are related to the stimulation of multiple cytokines in the body after *H. pylori* infection. Cytokines play an important role in controlling infection and maintaining the development of chronic inflammatory response. Analyzing the cytokine response during *H. pylori* infection is key to understanding how gastric inflammatory response is regulated and is related to pathology and disease outcomes. The article provides a review of the research progress on cytokines involved in HAG.

**【Key words】** *H.pylori* associated gastritis; Cytokines; Review

胃炎既可以作为胃内一种单独的疾病,又可以作为胃内某些疾病(如胃溃疡、胃癌)的起点,而幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*)所引起的胃炎(HAG)在胃部炎症性疾病中具有重要作用。*H.pylori* 感染人体后,主要激活宿主免疫细胞,包括先天免疫细胞和 CD4<sup>+</sup> T 细胞(即辅助性 T 细胞, Th 细胞)<sup>[1]</sup>,其中 Th 细胞在胃炎中占主导地位。一方面, Th 细胞衍生的细胞因子是清除 *H.pylori* 所必需的。但另一方面,在清除 *H.pylori* 时会损害胃黏膜,加剧促炎反应。研究发现,不适当的 Th1/Th17 细胞反应参与 HAG 的发展,而 Th2/Treg 细胞则可限制组织损伤,但有助于细菌的持久定植,并可能参与 *H.pylori* 相关恶性肿瘤的发生发展<sup>[2]</sup>。因此,促炎 Th 细胞和 Treg 细胞之间的平衡影响 *H.pylori* 免疫反应和胃疾病的发生<sup>[2-3]</sup>。

人体感染 *H.pylori* 后产生的先天免疫细胞包括巨噬细胞、中性粒细胞、淋巴细胞和树突状细胞(DC)等<sup>[4]</sup>。其中,巨噬细胞激活是宿主对 *H.pylori* 感染免疫反应的关键组成部分, *H.*

*pylori* 感染最常导致 M1 和 Mreg 巨噬细胞激活<sup>[5-6]</sup>。研究发现, M1 巨噬细胞产生的 IL-1、IL-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 等促炎细胞因子参与 *H.pylori* 相关炎症反应的扩增<sup>[7]</sup>,而 Mreg 巨噬细胞则分泌高水平的抗炎因子,如 IL-10 和转化生长因子  $\beta$  (TGF- $\beta$ )<sup>[8]</sup>。文章对与 HAG 有关的几类细胞因子研究进展进行综述。

### 1 白介素家族

1.1 IL-1 IL-1 是一种抑制胃酸分泌的促炎细胞因子,研究发现,它增加 *H.pylori* 在胃中的定植,能够导致更严重的胃炎<sup>[9]</sup>。其中, IL-1 $\beta$  是最重要的炎症小体之一,在 *H.pylori* 感染的胃细胞中, IL-1 $\beta$  的转录由 Yes 相关蛋白 1 (YAP1) 与 TEAD 一起激活,并且 YAP1 通过激活炎症性细胞因子基因在炎症反应扩增中也发挥重要作用<sup>[10]</sup>。而胃炎的风险也与 IL-1 $\beta$  的单核苷酸多态性(SNP)有关,埃及学者研究发现, IL-1 $\beta$ -511 位点多态性与儿童 *H.pylori* 感染和严重胃体疾病(包括胃炎)的风险增加有

关,而 IL-1 $\beta$ -31 和 IL-1RN 基因多态性则与其无相关性<sup>[11]</sup>。

1.2 IL-8 IL-8 也是一种促炎性细胞因子,它可以通过招募中性粒细胞和单核细胞来放大炎症反应,导致胃炎的发展<sup>[12]</sup>。在 H.pylori 感染期间,IL-8 可由 H.pylori 衍生的外膜囊泡通过激活核因子 kappa B 来刺激分泌<sup>[13]</sup>,同时,H.pylori 的毒力因子外源性炎性蛋白 a (OipA) 及 Cag 致病岛 (Cag PAI) 也参与了 IL-8 等促炎反应的诱导<sup>[14]</sup>。因此,IL-8 在 H.pylori 诱导的疾病的发病机制中起重要作用。Supriatno 等<sup>[15]</sup>研究发现,在 H.pylori 相关性胃炎的儿童中也有较高的 IL-8 分泌,IL-8 杂合子基因多态性 (-251 A/T,+781 C/T) 可能与 H.pylori 感染患儿发生胃炎的风险有关。

1.3 IL-12 IL-12 是具有广泛生物学活性的细胞因子,主要由激活的炎性细胞产生,具有生物活性的 IL-12 也可激活单核巨噬细胞、DC 和其他抗原呈递细胞等炎性细胞。在 H.pylori 感染部位募集的巨噬细胞和单核细胞可以产生 IL-12, IL-12 可以刺激 Th1 细胞免疫应答从而产生 IFN- $\gamma$  等细胞因子,参与胃炎的发生发展<sup>[16]</sup>。除此之外,胃黏膜中募集的中性粒细胞也可以对细菌抗原产生 IL-12<sup>[17]</sup>。

1.4 IL-17 IL-17 也是一种炎性因子,在 H.pylori 感染中,主要由 Th17 细胞产生。研究表明,H.pylori 感染者胃黏膜内 IL-17 上调,IL-17 对中性粒细胞的募集起决定性作用,并刺激成纤维细胞产生基质金属蛋白酶 (MMP),进一步促进胃黏膜损伤<sup>[18]</sup>。另外,IL-17 的表达可随着 HAG 的严重程度升高而显著增加<sup>[19]</sup>。Nemattalab 等<sup>[20]</sup>在预防 H.pylori 感染的 DNA 疫苗方案中使用 IL-17A 作为分子佐剂,发现可以改变黏膜免疫反应,提高 DNA 疫苗的有效性。

1.5 IL-22 IL-22 属于 IL-10 细胞因子家族,可由 Th17 和 Th22 细胞产生,能够激活抗菌和炎症反应上皮细胞功能。研究表明 IL-22 在 H.pylori 感染的小鼠和人类中表达增加,其表达与 H.pylori 定植水平和胃炎水平相关<sup>[1]</sup>。IL-22 还被证明可诱导 MMP-10 在胃上皮细胞中的表达,而 MMP-10 也可激活 H.pylori 诱导的炎症反应<sup>[21]</sup>。但 Chen 等<sup>[22]</sup>认为,IL-22 可能发挥了保护胃黏膜免受炎症反应诱导损伤的作用。总的来说,IL-22 依赖的胃上皮细胞激活有助于调节胃炎对 H.pylori 的反应。

1.6 IL-32 IL-32 是一种类似于 TNF- $\alpha$  的促炎细胞因子。有研究表明,H.pylori 以 Cag PAI 依赖的方式在胃上皮细胞中诱导细胞内促炎细胞因子 IL-32 的表达,IL-32 激活 NF- $\kappa$ B 并刺激细胞因子和趋化因子的产生,包括 IL-8、CXCL1、CXCL2 和 TNF- $\alpha$ , IL-32 高水平也与人类胃炎和癌症有关<sup>[23]</sup>。Peng 等<sup>[24]</sup>的研究也发现,H.pylori 感染患者的 IL-32 表达水平显著较高,这一结果与胃黏膜炎症反应的严重程度相关。

1.7 IL-33 IL-33 是 IL-1 的超家族成员,与受体结合有利于激活嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞和自然杀伤 (NK) 细胞,增强 Th1 和 Th2 相关反应。研究发现,HAG 患者和 H.pylori 感染小鼠胃中 IL-33 表达增强,且其表达与细菌负荷和胃炎严重程度呈正相关<sup>[25]</sup>。然而,Bassagh 等<sup>[26]</sup>研究发现,在 H.pylori 相关性消化性溃疡 (PU) 患者中,血清 IL-33 水平明显降低,猜测这可能是宿主免疫偏向 Th1 和/或 Th17 细胞相关反应而导致的。但是,也有研究发现 IL-33 的使用可以促进上皮细胞增殖、加速

黏膜愈合<sup>[27]</sup>。因此,IL-33 的具体机制仍需要大量研究去证实。

1.8 其他 IL-18 也被认为是一种强效 Th1 激活剂, H.pylori 感染通过刺激 Th1 反应增强胃黏膜损伤,该反应由 IL-18 介导, IL-18 与 IL-12 协同促进 Th1 和 NK 细胞产生 IFN- $\gamma$ ,从而加强胃部炎症反应。IL-21 的表达在 H.pylori 感染患者中显著升高,并且 IL-21 mRNA 水平与慢性炎症反应显著相关<sup>[28]</sup>。H.pylori 感染患者中 IL-23 水平与中性粒细胞和单核细胞浸润水平呈正相关,表明 IL-23 在 H.pylori 激活免疫应答和诱导胃炎中发挥作用<sup>[29]</sup>。白介素这一大家族在 HAG 的病理生理中占据了十分重要的位置,其中 IL-1、IL-8、IL-17 表现得最为明显,目前也有越来越多的研究证实了其他白介素在 HAG 中的作用。

## 2 干扰素家族

$\gamma$ -干扰素 (IFN- $\gamma$ ) 是一种 Th1 细胞因子,可促进促炎细胞因子的释放,增强 H.pylori 诱导的胃部炎症反应和细胞凋亡<sup>[30]</sup>。研究发现,IFN- $\gamma$  在 H.pylori 诱导的炎症反应过程中起主要调节作用<sup>[31]</sup>。在 H.pylori 感染部位,募集的巨噬细胞、单核细胞等可以产生 IL-12, IL-12 可以刺激 Th1 细胞并产生 IFN- $\gamma$  等细胞因子<sup>[16]</sup>。并且,在 H.pylori 感染的胃黏膜中,胃肾上腺髓质素 (ADM) 表达升高,通过诱导巨噬细胞产生 IL-12,促进 T 细胞反应产生 IFN- $\gamma$ ,从而产生胃炎,ADM 的表达与胃炎程度呈正相关<sup>[32]</sup>。

Obonyo 等<sup>[33]</sup>研究表明,IFN- $\gamma$  可介导 H.pylori 诱导小鼠体内巨噬细胞炎症反应蛋白-2 (MIP-2) 和诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) mRNA 的表达从而支持炎症反应。IFN- $\gamma$  在 HAG 的发生机制中发挥作用,不仅通过激活巨噬细胞/中性粒细胞或增强 HLA 表达,而且通过将抗体库与某些细胞表面抗原交叉反应的宿主中的 Ig 类转换为补体结合亚类,从而作为细胞毒性效应分子发挥作用。目前研究发现小檗碱主要通过抑制 IRF8-IFN- $\gamma$  信号轴从而治疗 H.pylori 诱导的慢性萎缩性胃炎<sup>[34]</sup>。

## 3 肿瘤坏死因子家族

TNF- $\alpha$  是由单核巨噬细胞、中性粒细胞、淋巴细胞等产生的炎性因子,它不仅对肿瘤细胞具有细胞毒作用,而且也参加机体炎症反应及免疫反应,主要通过触发免疫细胞和炎症介质的局部聚集来促进炎症反应。研究发现,TNF- $\alpha$  在 H.pylori 诱导的胃部炎症反应中起重要作用<sup>[35]</sup>。目前认为与 H.pylori 诱导产生的 TNF- $\alpha$  诱导蛋白 (Tip $\alpha$ ) 有关,H.pylori 能够分泌一种 19 kDa 的蛋白质,即 Tip  $\alpha$ ,它可诱导 TNF- $\alpha$  的产生<sup>[36]</sup>。H.pylori 感染所诱导的 TNF- $\alpha$  除了能够触发免疫细胞和炎症介质的聚集,还能抑制胃酸分泌,有利于 H.pylori 定植,从而促进胃部炎症反应的进展,且 TNF- $\alpha$  表达水平与炎症反应程度显著相关<sup>[37]</sup>。

## 4 趋化因子家族

趋化因子在各种免疫和炎症反应条件下发挥关键作用,包括 HAG。H.pylori 感染后,胃内 CXCL8 (IL-8)、单核细胞化学引诱蛋白 1 (MCP-1)、调节正常 T 细胞表达和分泌的细胞因子 (RANTES) 等趋化因子水平增高。CXCL8 是一种中性粒细胞趋化因子,与中性粒细胞浸润程度有关,MCP-1、RANTES 可诱导单核细胞的浸润。CCL20 也被称为巨噬细胞炎症反应蛋白 3 $\alpha$ ,是一种淋巴趋化因子。有研究发现,胃上皮是 H.pylori 感染的

胃组织中 CCL20 产生的主要来源,黏膜 CCL20 水平与 HAG 单核细胞浸润分级评分呈正相关,CCL20 的上调可能通过表面 CCR6 的表达使未成熟 DC、记忆 T 淋巴细胞和其他免疫细胞的黏膜运输永久化,从而有利于 HAG 的发展<sup>[38]</sup>。

### 5 生长因子家族

转化生长因子  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 是分布最广泛的细胞因子之一,几乎作用于所有细胞类型,在控制免疫稳态和预防黏膜炎性反应中发挥重要作用,它能够通过抑制 B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞的增殖、抑制巨噬细胞和 NK 细胞的活性来调节炎性反应。以往对人胃黏膜活检的研究表明,与未感染的样本相比,H.pylori 感染的样本中 TGF- $\beta_1$  mRNA 的表达显著增加,这与 H.pylori VacA 基因型和慢性炎性反应分级呈正相关,TGF- $\beta_1$  表达增加与 H.pylori 对胃黏膜的黏附有关<sup>[39]</sup>。研究发现,在体内,H.pylori 衍生肽(2-20)刺激 TGF- $\beta$  和 VEGF 的释放,并通过与 N-乙酰基肽受体的相互作用诱导嗜酸性粒细胞浸润<sup>[40]</sup>。Th17 细胞 TGF- $\beta$  的浓度和产生之间的正相关性表明,TGF- $\beta$  可能通过调节 Th17 细胞在 H.pylori 依赖性胃炎中发挥关键作用<sup>[41]</sup>。

但也有研究发现,当 H.pylori 感染宿主细胞时,它们可以抑制胃黏膜 TGF- $\beta_1$  的分泌,其主要原因是 H.pylori 感染抑制 TGF- $\beta$  信号传导,因此发生胃炎风险增加<sup>[42]</sup>。虽然研究结果不尽相同,但大多数研究认为感染 H.pylori 能够导致 TGF- $\beta$  表达增加,其通过 Treg 对免疫反应的负调控作用,增加胃黏膜中 H.pylori 的定植。

### 6 小结与展望

在 H.pylori 感染过程中,大量的细胞因子被激活,参与 H.pylori 感染后的胃炎性环境。关于 H.pylori 感染的宿主免疫应答的研究主要集中在 Th1、Th17、Th2 和 Treg 细胞,Th1 和 Th17 免疫应答介导 H.pylori 感染患者的黏膜炎性反应,而 Th2 和 Treg 的存在与胃炎的减轻有关,但代价是 H.pylori 定植水平更高。以上细胞产生了不同的细胞因子,有促炎的细胞因子,如 IL-1、IL-8、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  等,也有抗炎的细胞因子如 TGF- $\beta$ ,在炎性反应的各个阶段占据了不同的作用。深入了解这类细胞因子,将为胃炎乃至胃内其余疾病的阻断提供一个坚实的基础。目前人类对这类细胞因子的研究已深入到基因水平,虽然某些细胞因子是促炎因子,但是能否导致炎性反应还要看其 SNP。对于 HAG,后续还需找到其他相关的细胞因子,以及各类细胞因子之间的相互作用。

### 参考文献

[1] Zhuang Y, Cheng P, Liu XF, et al. A pro-inflammatory role for Th22 cells in Helicobacter pylori-associated gastritis [J]. Gut, 2015, 64 (9): 1368-1378. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307020.

[2] Jafarzadeh A, Larussa T, Nemati M, et al. T cell subsets play an important role in the determination of the clinical outcome of Helicobacter pylori infection [J]. Microb Pathog, 2018, 116: 227-236. DOI: 10.1016/j.micpath.2018.01.040.

[3] Bagheri N, Salimzadeh L, Shirzad H. The role of T helper 1-cell response in Helicobacter pylori-infection [J]. Microb Pathog, 2018, 123: 1-8. DOI: 10.1016/j.micpath.2018.06.033.

[4] Ieni A, Barresi V, Rigoli L, et al. Morphological and cellular features of innate immune reaction in Helicobacter pylori gastritis: A brief re-

view [J]. Int J Mol Sci, 2016, 17 (1): 109. DOI: 10.3390/ijms17010109.

[5] Mège JL, Mehradj V, Capo C. Macrophage polarization and bacterial infections [J]. Curr Opin Infect Dis, 2011, 24 (3): 230-234. DOI: 10.1097/QCO.0b013e328344b73e.

[6] Hardbower DM, Asim M, Murray-Stewart T, et al. Arginase 2 deletion leads to enhanced M1 macrophage activation and upregulated polyamine metabolism in response to Helicobacter pylori infection [J]. Amino Acids, 2016, 48 (10): 2375-2388. DOI: 10.1007/s00726-016-2231-2.

[7] Wilson KT, Crabtree JE. Immunology of Helicobacter pylori: Insights into the failure of the immune response and perspectives on vaccine studies [J]. Gastroenterology, 2007, 133 (1): 288-308. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.05.008.

[8] Murray PJ, Wynn TA. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets [J]. Nat Rev Immunol, 2011, 11 (11): 723-737. DOI: 10.1038/nri3073.

[9] Zhao H, Liu L, Liu B, et al. An updated association between TNF- $\alpha$  -238G/A polymorphism and gastric cancer susceptibility in East Asians [J]. Biosci Rep, 2018, 38 (6): BSR20181231. DOI: 10.1042/BSR20181231.

[10] Wu Y, Shen L, Liang X, et al. Helicobacter pylori-induced YAP1 nuclear translocation promotes gastric carcinogenesis by enhancing IL-1 $\beta$  expression [J]. Cancer Med, 2019, 8 (8): 3965-3980. DOI: 10.1002/cam4.2318.

[11] Barakat SH, Meheissen MA, El-Gendi SM, et al. Interleukin-1 $\beta$  and Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism in pediatric patients with Helicobacter pylori-associated chronic gastritis [J]. J Trop Pediatr, 2021, 67 (3): fma061. DOI: 10.1093/tropej/fma061.

[12] Sugimoto M, Furuta T, Yamaoka Y. Influence of inflammatory cytokine polymorphisms on eradication rates of Helicobacter pylori [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2009, 24 (11): 1725-1732. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.06047.x.

[13] Choi MS, Ze EY, Park JY, et al. Helicobacter pylori-derived outer membrane vesicles stimulate interleukin 8 secretion through nuclear factor kappa B activation [J]. Korean J Intern Med, 2021, 36 (4): 854-867. DOI: 10.3904/kjim.2019.432.

[14] Horridge DN, Begley AA, Kim J, et al. Outer inflammatory protein a (OipA) of Helicobacter pylori is regulated by host cell contact and mediates CagA translocation and interleukin-8 response only in the presence of a functional cag pathogenicity island type IV secretion system [J]. Pathog Dis, 2017, 75 (8): ftx113. DOI: 10.1093/femspd/ftx113.

[15] Supriatno D, Siregar GA, Pahlevi Adeputra Nasution I, et al. Interleukin-8 heterozygous polymorphism (-251 T/A and +781 C/T) increases the risk of Helicobacter pylori-infection gastritis in children: A case control study [J]. Med Glas (Zenica), 2020, 17 (2): 383-388. DOI: 10.17392/1160-20.

[16] Meyer F, Wilson KT, James SP. Modulation of innate cytokine responses by products of Helicobacter pylori [J]. Infect Immun, 2000, 68 (11): 6265-6272. DOI: 10.1128/IAI.68.11.6265-6272.2000.

[17] Trinchieri G. Interleukin-12: A proinflammatory cytokine with immunoregulatory functions that bridge innate resistance and antigen-

- specific adaptive immunity [J]. *Annu Rev Immunol*, 1995, 13: 251-276. DOI: 10.1146/annurev.iy.13.040195.001343.
- [18] Bagheri N, Azadegan-Dehkordi F, Shirzad H, et al. The biological functions of IL-17 in different clinical expressions of *Helicobacter pylori*-infection [J]. *Microb Pathog*, 2015, 81: 33-38. DOI: 10.1016/j.micpath.2015.03.010.
- [19] Arachchi PS, Fernando N, Weerasekera MM, et al. Proinflammatory cytokine IL-17 shows a significant association with *Helicobacter pylori* infection and disease severity [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2017, 2017: 6265150. DOI: 10.1155/2017/6265150.
- [20] Nemattalab M, Shenagari M, Taheri M, et al. Co-expression of Interleukin-17A molecular adjuvant and prophylactic *Helicobacter pylori* genetic vaccine could cause sterile immunity in Treg suppressed mice [J]. *Cytokine*, 2020, 126: 154866. DOI: 10.1016/j.cyto.2019.154866.
- [21] Lv YP, Cheng P, Zhang JY, et al. *Helicobacter pylori*-induced matrix metalloproteinase-10 promotes gastric bacterial colonization and gastritis [J]. *Sci Adv*, 2019, 5 (4): eaau6547. DOI: 10.1126/sciadv.aau6547.
- [22] Chen JP, Wu MS, Kuo SH, et al. IL-22 negatively regulates *Helicobacter pylori*-induced CCL20 expression in gastric epithelial cells [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (5): e97350. DOI: 10.1371/journal.pone.0097350.
- [23] Sakitani K, Hirata Y, Hayakawa Y, et al. Role of interleukin-32 in *Helicobacter pylori*-induced gastric inflammation [J]. *Infect Immun*, 2012, 80(11): 3795-3803. DOI: 10.1128/IAI.00637-12.
- [24] Peng LS, Zhuang Y, Li WH, et al. Elevated interleukin-32 expression is associated with *Helicobacter pylori*-related gastritis [J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e88270. DOI: 10.1371/journal.pone.0088270.
- [25] Lv YP, Teng YS, Mao FY, et al. *Helicobacter pylori*-induced IL-33 modulates mast cell responses, benefits bacterial growth, and contributes to gastritis [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(5): 457. DOI: 10.1038/s41419-018-0493-1.
- [26] Bassagh A, Jafarzadeh A, Kazempour N, et al. Decreased circulating interleukin-33 concentration in *Helicobacter pylori*-infected patients with peptic ulcer: Evaluation of its association with a cytokine gene polymorphism, gender of patients and bacterial virulence factor CagA [J]. *Microb Pathog*, 2019, 136: 103708. DOI: 10.1016/j.micpath.2019.103708.
- [27] Lopetuso LR, De Salvo C, Pastorelli L, et al. IL-33 promotes recovery from acute colitis by inducing miR-320 to stimulate epithelial restitution and repair [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(40): E9362-E9370. DOI: 10.1073/pnas.1803613115.
- [28] Bagheri N, Azadegan-Dehkordi F, Shirzad M, et al. Mucosal interleukin-21 mRNA expression level is high in patients with *Helicobacter pylori* and is associated with the severity of gastritis [J]. *Cent Eur J Immunol*, 2015, 40(1): 61-67. DOI: 10.5114/ceji.2015.50835.
- [29] Horvath DJ Jr, Washington MK, Cope VA, et al. IL-23 contributes to control of chronic *Helicobacter pylori* infection and the development of T helper responses in a mouse model [J]. *Front Immunol*, 2012, 3: 56. DOI: 10.3389/fimmu.2012.00056.
- [30] Figueiredo CA, Marques CR, Costa Rdos S, et al. Cytokines, cytokine gene polymorphisms and *Helicobacter pylori* infection: Friend or foe [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(18): 5235-5243. DOI: 10.3748/wjg.v20.i18.5235.
- [31] Yan M, Wang H, Sun J, et al. Cutting edge: Expression of IRF8 in gastric epithelial cells confers protective innate immunity against *Helicobacter pylori* infection [J]. *J Immunol*, 2016, 196(5): 1999-2003. DOI: 10.4049/jimmunol.1500766.
- [32] Kong H, You N, Chen H, et al. *Helicobacter pylori*-induced adrenomedullin modulates IFN- $\gamma$ -producing T-cell responses and contributes to gastritis [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(3): 189. DOI: 10.1038/s41419-020-2391-6.
- [33] Obonyo M, Guiney DG, Harwood J, et al. Role of gamma interferon in *Helicobacter pylori* induction of inflammatory mediators during murine infection [J]. *Infect Immun*, 2002, 70(6): 3295-3299. DOI: 10.1128/IAI.70.6.3295-3299.2002.
- [34] Yang T, Wang R, Zhang J, et al. Mechanism of berberine in treating *Helicobacter pylori* induced chronic atrophic gastritis through IRF8-IFN- $\gamma$  signaling axis suppressing [J]. *Life Sci*, 2020, 248: 117456. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117456.
- [35] Kumar Pachathundikandi S, Brandt S, Madassery J, et al. Induction of TLR-2 and TLR-5 expression by *Helicobacter pylori* switches cagPAI-dependent signalling leading to the secretion of IL-8 and TNF- $\alpha$  [J]. *PLoS One*, 2011, 6(5): e19614. DOI: 10.1371/journal.pone.0019614.
- [36] Morningstar-Wright L, Czinn SJ, Piazzuelo MB, et al. The TNF-Alpha inducing protein is associated with gastric inflammation and hyperplasia in a murine model of *Helicobacter pylori* infection [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 817237. DOI: 10.3389/fphar.2022.817237.
- [37] Tourani M, Habibzadeh M, Karkhah A, et al. Association of TNF- $\alpha$  but not IL-1 $\beta$  levels with the presence of *Helicobacter pylori* infection increased the risk of peptic ulcer development [J]. *Cytokine*, 2018, 110: 232-236. DOI: 10.1016/j.cyto.2018.01.003.
- [38] Yoshida A, Isomoto H, Hisatsune J, et al. Enhanced expression of CCL20 in human *Helicobacter pylori*-associated gastritis [J]. *Clin Immunol*, 2009, 130(3): 290-297. DOI: 10.1016/j.clim.2008.09.016.
- [39] Rahimian G, Sanei MH, Shirzad H, et al. Virulence factors of *Helicobacter pylori vacA* increase markedly gastric mucosal TGF- $\beta$ 1 mRNA expression in gastritis patients [J]. *Microb Pathog*, 2014, 67-68: 1-7. DOI: 10.1016/j.micpath.2013.12.006.
- [40] Prevete N, Rossi FW, Rivellesse F, et al. *Helicobacter pylori* HP(2-20) induces eosinophil activation and accumulation in superficial gastric mucosa and stimulates VEGF-alpha and TGF-beta release by interacting with formyl-peptide receptors [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2013, 26(3): 647-662. DOI: 10.1177/039463201302600308.
- [41] Shamsdin SA, Alborzi A, Rasouli M, et al. Alterations in Th17 and the respective cytokine levels in *Helicobacter pylori*-induced stomach diseases [J]. *Helicobacter*, 2015, 20(6): 460-475. DOI: 10.1111/hel.12224.
- [42] Nguyen TT, Kim SJ, Park JM, et al. Repressed TGF- $\beta$  signaling through CagA-Smad3 interaction as pathogenic mechanisms of *Helicobacter pylori*-associated gastritis [J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2015, 57(2): 113-120. DOI: 10.3164/jcbrn.15-38.

(收稿日期: 2023-09-05)