

幽门螺杆菌相关性胃炎关键基因的筛选及潜在治疗中药预测

易柳凤^{1,2},陶思羽^{1,2},李萌¹,王少丽¹,刘震^{1*}¹中国中医科学院广安门医院,北京 100053;²北京中医药大学研究生院,北京 100029

摘要:基于生物信息学筛选幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)相关性胃炎的关键基因、分析通路机制、预测潜在治疗中药。首先从 GEO 数据库获取 GSE60427 与 GSE60662 数据集,借助 R 软件筛选出差异表达基因并进行富集分析,通过 STRING 数据库和 Cytoscape 软件进一步筛选出关键基因,利用 UALCAN 数据库、GEPIA 数据库对关键基因进行表达验证,在 Coremine Medical 数据库预测筛选潜在中药。最后筛选出 344 个差异表达基因,与白细胞粘附、T 细胞活化、免疫反应、趋化因子受体结合等生物功能有关,通过 Th17 细胞分化、Th1 和 Th2 细胞分化等信号通路。得到的 10 个关键基因是 *PTPRC*、*TNF*、*ITGB2*、*FCGR3A*、*CD19*、*LCK*、*LCP2*、*CD48*、*CTLA4*、*IL7R*。结合中医“毒邪”理论,将预测的潜在中药分为健脾解毒、化湿解毒、活血解毒、清热解毒四大类,可为治疗 Hp 相关性胃炎,抑制“炎-癌”转化,防治胃癌提供思路。

关键词:幽门螺杆菌;胃癌防治;关键基因;中药治疗

中图分类号:R259

文献标识码:A

文章编号:1001-6880(2024)7-1200-07

DOI:10.16333/j.1001-6880.2024.7.012

Screening of key genes for *Helicobacter pylori*-associated gastritis and prediction of potential traditional Chinese medicines for treating itYI Liu-feng^{1,2}, TAO Si-yu^{1,2}, LI Meng¹, WANG Shao-li¹, LIU Zhen^{1*}¹Guang'anmen Hospital of Chinese Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China;²Graduate School, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Abstract: This study aims to screen key genes associated with gastritis associated with *Helicobacter pylori* (Hp), analyze the pathway mechanism, and predict potential traditional Chinese medicines for treating it based on bioinformatics. The GSE60427 and GSE60662 datasets were obtained from the GEO database, the differentially expressed genes were screened out with R software and enriched and analyzed, the key genes were further screened out by STRING database and Cytoscape software, and the expression verification analysis of key genes were performed by UALCAN database, GEPIA database, and traditional Chinese medicines were predicted and screened in Coremine Medical database. A total of 344 differentially expressed genes were screened for biological functions such as leukocyte adhesion, T cell activation, immune response, chemokine receptor binding, and other signaling pathways through Th17 cell differentiation, Th1 and Th2 cell differentiation. The ten key genes obtained are *PTPRC*, *TNF*, *ITGB2*, *FCGR3A*, *CD19*, *LCK*, *LCP2*, *CD48*, *CTLA4*, *IL7R*. Combined with the theory of "toxicity" in Chinese medicine, the predicted traditional Chinese medicine is divided into four groups: strengthening the spleen and detoxification, resolving dampness and detoxification, invigorating the blood and detoxification and clearing away heat and detoxification, and these medicines can provide ideas for the treatment of Hp-related gastritis, inhibition of "inflammation-cancer" transformation, and prevention and treatment of gastric cancer.

Key words: *Helicobacter pylori*; gastric cancer prevention and treatment; key genes; traditional Chinese medicine treatment

幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, Hp) 是一种革

兰氏阴性、微需氧、有鞭毛的螺旋形细菌,感染了全球超过 50% 的人口。基本上所有感染者都会出现慢性炎症,约有 10% 的感染者会患消化性溃疡,1%~3% 会发展为胃癌 (gastric cancer, GC)^[1], 超过 95% 以上的慢性胃炎患者感染 Hp, 超过 60% 的 GC

收稿日期:2023-10-07

接受日期:2024-04-15

基金项目:国家自然科学基金(82174352);首都卫生发展科研专项(首发 2020-2-4152);中国中医科学院科技创新工程(CI2021A01010)

* 通信作者 E-mail: dliuzhenky@163.com

与 Hp 感染相关^[2]。临床上治疗 Hp 常用由质子泵抑制剂、铋剂、两种抗生素组成的四联疗法,但目前临床中存在抗生素耐药性、再感染和胃肠道副作用等问题^[3],而中医药治疗可提高 Hp 根除率、降低复发率、缓解患者消化道不适症状^[4]。目前,基于网络药理学分析香砂六君子丸、黄连温胆汤、半夏泻心汤等经典方剂治疗 Hp 相关性胃炎的作用机制的研究较多,主要围绕在药物作用疾病靶点的研究上,但疾病的分子机制的研究较少。通过生物信息学对临床样本进行大数据挖掘分析,有助于从基因层面探索其作用机制,并进一步预测更多的潜在治疗中药,为后续进一步研究中药相关成分与疾病作用靶点的关系提供理论参考与依据。

1 资料与方法

1.1 获取处理数据以及筛选差异表达基因

本研究从 GEO 数据库 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gds>) 9) 样本中以“*Helicobacter pylori*”为关键词检索,以“expression profiling by array”“Homo sapiens”为筛选条件,得到 GSE60427 (包括 8 个正常组织和 16 个 Hp 阳性的胃炎组织样本) 与 GSE60662 (包括 4 个正常组织和 8 个 Hp 阳性的胃炎组织样本) 作为本次研究分析的对象。通过 R 软件 GEOquery 包、limma 包从 GEO 数据库中获取数据信息,进行数据校正及注释处理,通过箱式图查看样本情况,利用火山图进行差异分析结果可视化,并通过 ggplot2 与 Venn Diagram 包获取两数据集共同表达的差异基因。

1.2 差异基因的功能富集分析

转换共同差异基因 ID 后,运用 R 语言中的 clusterProfiler 包进行 GO (gene ontology) 和 KEGG (kyoto encyclopedia of genes and genomes) 通路分析,GO 分析分为生物过程 (biological process, BP)、细胞组分 (cellular component, CC)、分子功能 (molecular function, MF) 三部分。

1.3 构建蛋白互作网络及筛选关键基因

将差异基因上传到 STRING 数据库 (<https://string-db.org/>), 构建蛋白互作网络 (protein-protein interaction, PPI), 再使用 CytoHubba 插件中的邻域组件中心性 (neighborhood component centrality, MNC) 及度中心性 (degree) 两种算法, 分别获取评分前 10 名的基因, 二者对比以确定关键基因。

1.4 Hp 相关性胃炎关键基因的表达验证

通过 UALCAN 数据库 (<https://ualcan.path>

[uab.edu/](http://ualcan.path)) 分别分析 10 个关键基因在 Stomach adenocarcinoma 中的表达。利用 Expression 模块比较基因在不同 sample types 和 *H. pylori* infection status 中的表达情况。使用 GEPIA 数据库 (<http://gepia.cancer-pku.cn>) 导入关键基因, 再次验证在 GC 与正常组织间的表达水平差异。

1.5 潜在有效中药的筛选预测

利用 Coremine Medical (<https://coremine.com/medical/>) 数据库中以 $P < 0.05$ 为标准筛选潜在治疗中药。

2 结果

2.1 Hp 相关性胃炎的差异表达基因

利用 Limma 包的 normalizeBetweenArrays 函数标准化数据, 再通过箱式图绘制每个样本对应的数据情况, 可见各样本中位数基本位于同一水平, 提示基因芯片质量良好, 可用于下一步分析。本研究从 GSE60427 获得了 1 140 个差异表达基因, 包括 971 个上调基因和 169 个下调基因, 从 GSE60662 获得了 432 个差异表达基因, 包括 399 个上调基因和 33 个下调基因。绘制韦恩图, 最终获得 344 个共同差异表达基因 (见图 1), 包括 340 个上调基因与 4 个下调基因。

2.2 GO 和 KEGG 通路分析

将 344 个差异基因的 GO 富集分析分为 3 部分: 细胞成分、分子功能和生物过程。以 $P < 0.05$ 筛选并选取 P 值最小的前 10 位结果进行可视化 (见图 2)。BP 主要富集于白细胞细胞间粘附、白细胞介导的免疫、白细胞细胞间粘附的调节、白细胞细胞间粘附的正向调节、T 细胞活化的调节、细胞活化的正向调节、免疫反应的激活、白细胞活化的正向调节、免疫反应调节信号通路、T 细胞活化的正向调节等; CC 主要富集于 MHC II 类蛋白复合物、MHC 蛋白复合物、质膜外侧、免疫突触、内质网膜腔侧及其组成部分、膜腔侧、分泌颗粒膜、网格蛋白包被的内吞囊膜及囊泡等; MF 主要富集于 MHC 蛋白复合物结合、MHC II 类蛋白复合物结合、免疫受体活性、MHC II 类受体活性、肽抗原结合、磷酸酪氨酸残基结合、细胞因子受体结合、趋化因子活性、抗原结合、趋化因子受体结合等; KEGG 主要富集于金黄色葡萄球菌感染、类风湿性关节炎、Th17 细胞分化、利什曼病、造血细胞系、Th1 和 Th2 细胞分化、哮喘、病毒性心肌炎、同种异体移植排斥反应、IgA 产生的肠道免疫网络等。

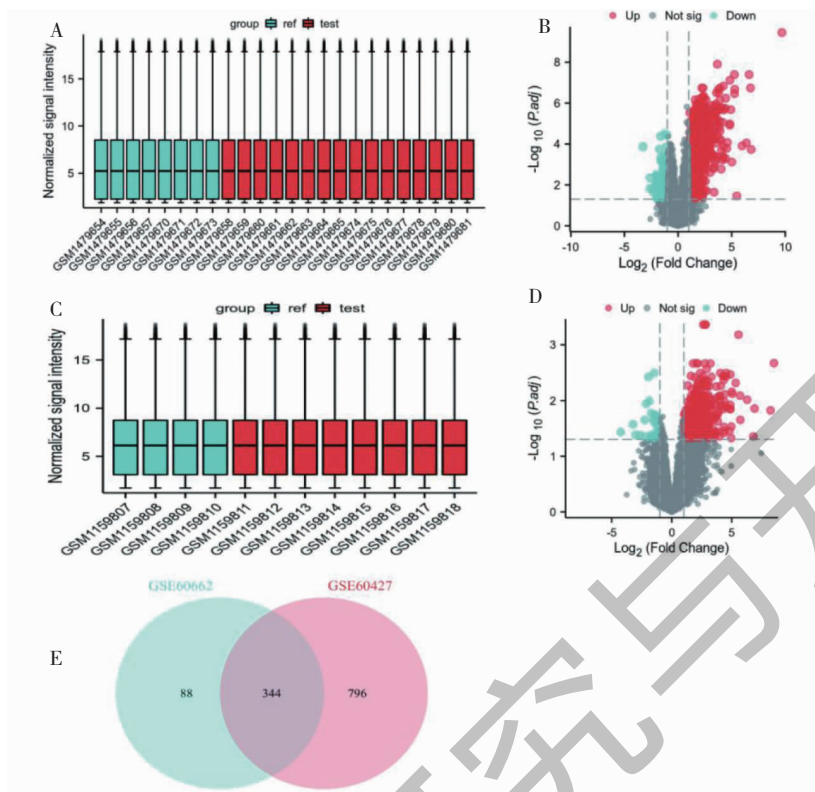


图1 差异基因的筛选

Fig. 1 Screening of differential genes

注: A. GSE60427 箱式图; B. GSE60427 火山图; C. GSE60662 箱式图; D. GSE60662 火山图; E. GSE60427 与 GSE60662 共同差异基因韦恩图。

Note: A. GSE60427 boxplot; B. GSE60427 volcano map; C. GSE60662 boxplot; D. GSE60662 volcano map; E. Venn diagram of differential genes between GSE60427 and GSE60663.

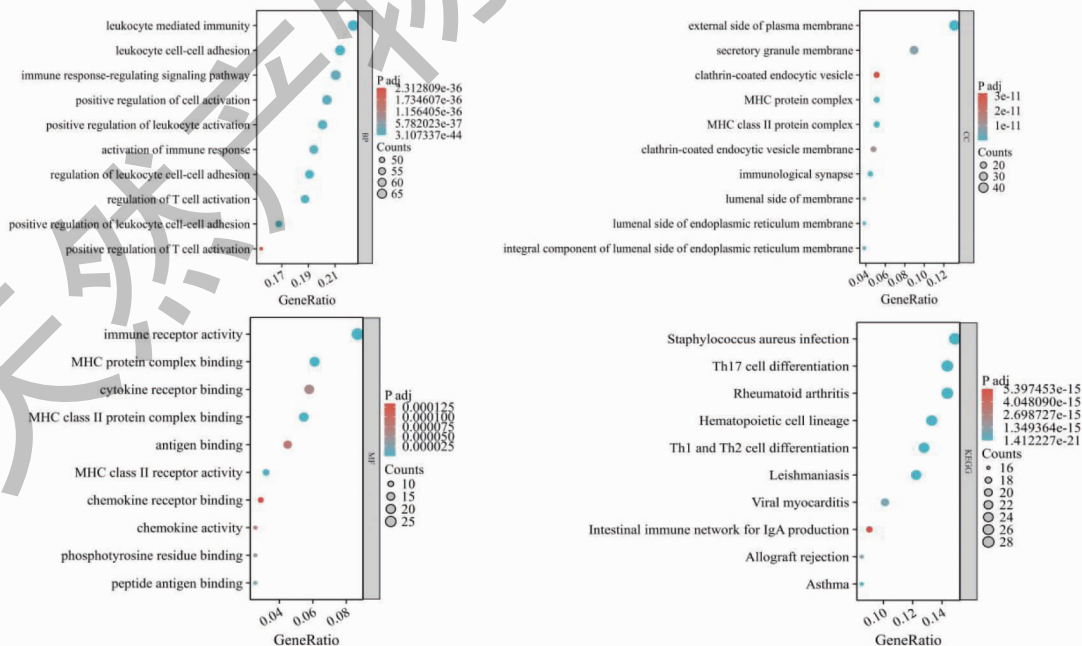


图2 DEGs 的 GO 功能及 KEGG 富集结果

Fig. 2 GO function of DEGs and KEGG enrichment results

GO 与 KEGG 富集分析的结果表明,感染 Hp 可诱发免疫应激反应。研究表明,引起以 Th1 为主的免疫应答对 Hp 感染无保护作用,同时抑制 Th2 细胞,导致 B 细胞分泌的 IgA 减少,更难清除 Hp^[5]。长期感染后机体为维护免疫平衡,Th2 免疫增强,免疫应答会由 Th1 介导的细胞免疫向 Th2 介导的体液免疫转化,而细胞免疫应答作为主要的肿瘤免疫应答方式被削弱则易导致 GC 的发生^[6]。Hp 感染后还会通过被感染的巨噬细胞直接诱导、激活 My D88 等信号通路、趋化因子趋动等机制激活 Th17 免疫应答,而 Th17 细胞既可通过募集中性粒细胞等参与 Hp 的清除,又可扩大炎症反应,引起黏膜损伤甚至诱导癌变。因此,平衡 Th1 和 Th2、Th17 免疫应答,研究分析相关差异基因调节免疫应答及炎症反应过程对治疗 Hp 感染,阻断 GC 进程有重要意义。

2.3 PPI 网络分析及筛选关键基因

根据 STRING 数据库构建 331 个节点基因及 3783 条边数的 PPI 网络,利用 CytoHubba 插件的 MNC 及 Degree 算法分别获取评分前 10 的基因,结果显示筛选出 10 个 Hub 基因相同,即 *PTPRC*、*TNF*、*ITGB2*、*FCGR3A*、*CD19*、*LCK*、*LCP2*、*CD48*、*CTLA4*、*IL7R*(见图 3)。两种算法结果显示除 *CTLA4*、*IL7R* 评分排序不同外,其余基因排序相同。

PTPRC 是白细胞共同抗原,在调节 T 细胞和 B 细胞抗原受体介导的活化与信号传导中具有重要作用,与炎症密切相关。Peng^[7] 实验结果发现 Hp 感染组小鼠胃黏膜 *CD45* 表达明显高于对照组,而益生菌干预后 *CD45* 的表达显著下降。*TNF* 包括 *TNF- α* 和 *TNF- β* ,是炎症和免疫反应中的重要因子, Hp 分泌的 *Tip α* 与核仁蛋白相互作用可诱导内源性肿瘤启动子 *TNF- α* ,促进 GC 的发生发展。已有研究表明,慢性胃炎、肠化生、异型增生等 GC 前病变及 GC 组织均显示 *TNF- α* 高表达,验证了本研究

分析的结果^[8]。*ITGB2* 也称为 *CD18*, Hp 分泌的空泡细胞毒素通过与 $\beta 2$ (*CD18*) 整合素受体亚基结合并利用淋巴细胞功能相关抗原(LFA)-1 的循环进入原代人 T 淋巴细胞,以抑制宿主免疫反应。目前对 *FCGR3A* 的研究多偏向于炎症性疾病,而 *FCGR3A* 在肿瘤组织中普遍过表达,具体作用机制有待研究^[9]。人类 *CD19* 抗原属于免疫球蛋白超家族,通过调节 B 细胞受体依赖信号和独立信号,在建立 B 细胞内在信号阈值方面发挥着关键作用。Wu^[10] 发现消化性溃疡 Hp + 亚组患者外周血 *CD19* 水平较 Hp-亚组升高,Wu 等^[11] 发现感染 Hp 组患儿免疫功能异常,其 *CD19*⁺ T 淋巴细胞明显高于未感染亚组。*LCK* 是 T 细胞抗原受体信号活化的关键激酶,其表达和活性的改变可能导致哮喘,类风湿性关节炎,炎症性肠病,动脉粥样硬化等疾病,且在结直肠癌、慢性淋巴细胞白血病、胸腺瘤等肿瘤组织中过表达。*LCP2* 作为人酪氨酸磷酸蛋白,在免疫受体介导的 T 淋巴细胞和肥大细胞活化过程中发挥作用。Li 等^[12] 检测出其在肝癌、食管癌、贲门癌、GC、结肠癌中均高表达,然而其在癌症中的作用机制尚未被阐述。*CD48* 参与免疫细胞的黏附和活化等免疫活动,在自身免疫、炎症、过敏、感染、移植排斥和造血中发挥作用,在炎症条件下增加,在胶质瘤、肾透明细胞癌、非小细胞肺癌细胞等多种癌症中的表达均呈上调。Xi^[13] 从实验分析出 *CD48* 在 GC 患者中有较高的突变频率,与 GC 预后不良相关。*CTLA4* 与 *CD28* 是表达在分化的 *CD4*⁺ 和 *CD8*⁺ T 细胞的同源受体,在 T 细胞活化过程中介导相反的功能,抗 *CTLA4* 抑制剂可用于激活 T 细胞并杀死肿瘤细胞。Watanabe^[14] 通过给小鼠阻断 *CTLA4* 信号传导的抗 *CTLA-4* 单克隆抗体(MoAb)来抑制 Hp 相关性胃炎,与 Th2 免疫反应的诱导相吻合。*IL7R* 在 T 细胞中的表达受 *IL-7* 下调,在 Tregs 上的表达量较低,在成熟 B 细胞上

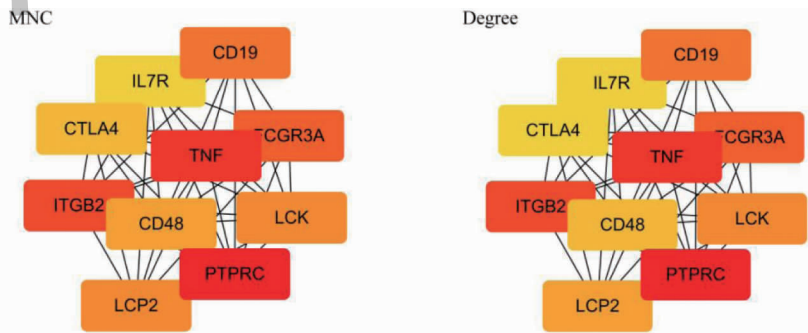


图 3 关键基因的筛选

Fig. 3 Screening of key genes

无表达, *IL7R* 信号及其下游分子控制未成熟淋巴细胞的生长和存活活性, 在淋巴恶性肿瘤和自身免疫性疾病的发生和发展过程中发挥着重要作用。

2.4 关键基因在 GC 组织中的表达验证

UALCAN 数据库结果如图 4 所示, 除 *CD19*、*CD48* 外, 其余关键基因在原发性 GC 组织中的表达高于在正常组织中的表达, 有 *Hp* 感染的 GC 组织中

的表达高于正常组织及无 *Hp* 感染的 GC 组织, *CD19*、*CD48* 的表达差异不具有统计学意义 ($P < 0.05$)。而在 GEPIA 数据库中, 所有关键基因均在 GC 组织中高表达, 在正常组织中低表达 (见图 5)。关键基因在两个数据库的表达结果基本一致, 一定程度上验证了本研究的结果。

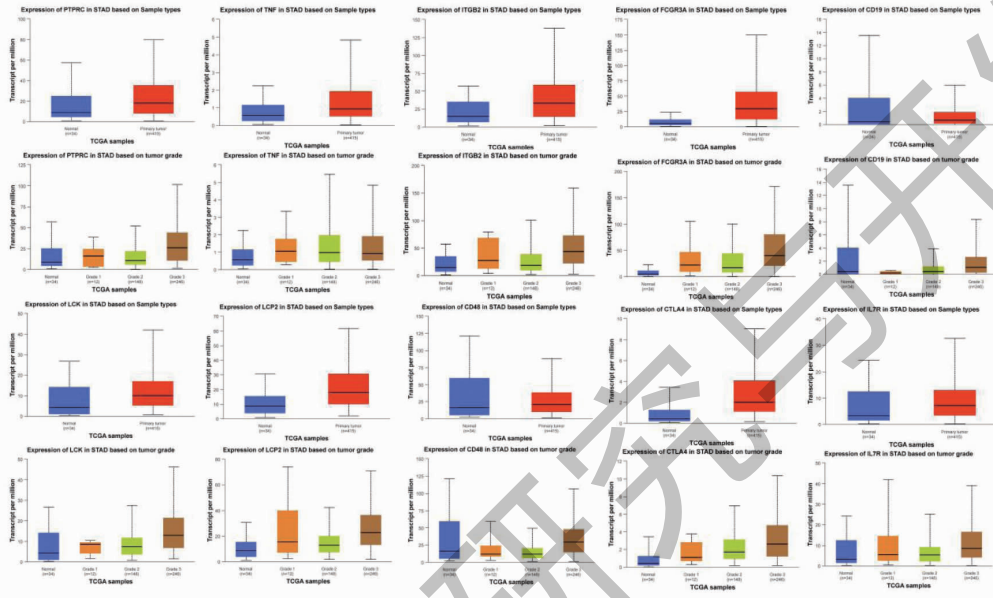


图 4 关键基因在正常组织与 GC 组织的表达情况和在 *Hp* 不同的感染状态的表达情况

Fig. 4 Expression of key genes in normal tissues and gastric cancer tissues and different *H. pylori* infection status

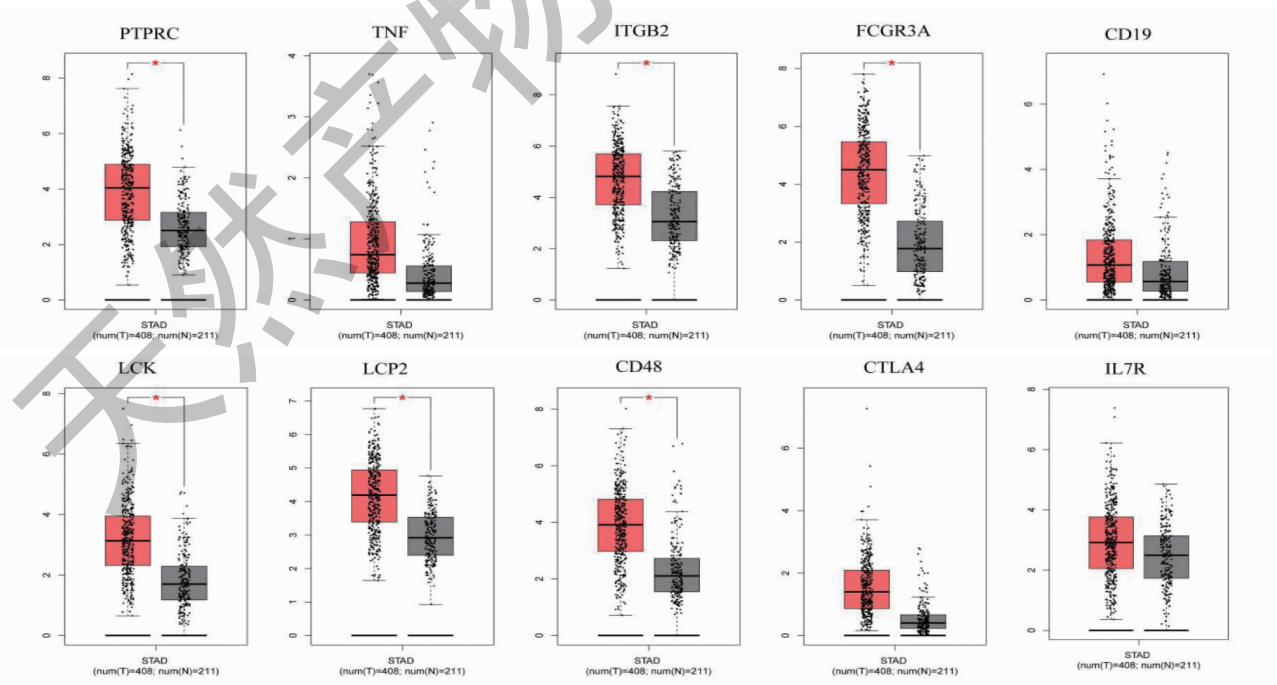


图 5 基因 mRNA 表达水平验证

Fig. 5 Validation of gene mRNA expression levels

注: 红色为肿瘤组织, 灰色为正常组织。Note: Red means tumor tissues; Grey means normal tissues.

2.5 靶向中药的预测分析

对 Coremine Medical 数据库中 Hp 相关性胃炎

关键基因潜在治疗中药进行整理,基因与药物的对应关系见表 1。

表 1 中药预测结果

Table 1 Predicted results for Chinese medicines

基因 Gene	中药 Chinese medicine
<i>PTPRC</i>	蓖麻子、波罗蜜、鹤虱、猴骨、蕨根、天名精
<i>TNF</i>	白果、白及、白芍、白苏梗、白苏子、白芷、柏树、板蓝根、糙苏、茶树根、常山、赤芍、莞薹子、川木通、川芎、穿山龙、大黄、大皂荚、丹参、当归、地黄、地笋、地榆、冬虫夏草、独活、杜仲、防己、蜂毒、蜂乳、茯苓、抚芎、干姜、干漆、藁本、葛根、葛花、枸杞子、菝葜根、关苍术、广泽兰、桂丁、桂枝、海藻、荷叶、黑豆、黑芝麻、黑种草子、红参、红豆蔻、红花、红娘子、厚朴、厚朴花、虎杖、黄柏、黄连、黄芩、黄蜀葵花、黄丝郁金、积雪草、姜黄、姜皮、金钱草、金蛇蛻壳、金银花、荆芥、桔梗、菊叶三七、苦参、苦豆草、雷公藤、蓼大青叶、灵芝、螺旋藻、络石藤、麦冬、毛冬青、膜荚黄芪、牡丹皮、木瓜、木香、南蛇藤、南蛇藤果、牛蒡根、牛蒡子、牛膝、枇杷叶、青风藤、人参、忍冬藤、三白草、三七、桑叶、桑枝、山茱萸、商陆、生地黄、生姜、石斛、蜀漆、鼠李、鼠尾草、水芙蓉、苏木、苏头、天师栗、乌梢蛇、吴茱萸、五味子、西红花、夏枯草、香菇、小蝉花、眼镜蛇、益智、银柴胡、银杏叶、淫羊藿、鱼鳔胶、鱼脑石、鱼腥草、玉米须、玉簪花根、预知子、元宝草、皂荚子、皂角刺、知母、猪牙皂、紫草、紫花野菊、紫苏
<i>ITGB2</i>	地笋、广泽兰、猴头菌、三白草、水牛角、土木香、眼镜蛇、云芝
<i>FCGR3A</i>	蟾酥、刺五加皮、沙苑子、猪苓
<i>CD19</i>	白花蛇舌草、白英、地骨皮、灵芝、蒺藜子、望江南、野山药
<i>LCK</i>	玳玳花、地耳草、猴头菌、夏枯草
<i>LCP2</i>	枸橼子壳、枸橼子实、莲子、马钱子、蕲蛇、香橼、眼镜蛇
<i>CD48</i>	白及、薄荷、北沙参、合欢花、何首乌、金线莲、金银花、龙葵、络石藤、南沙参、忍冬藤、沙参、五味子
<i>CTLA4</i>	白术、荆芥
<i>IL7R</i>	-

3 讨论与结论

Hp 在黏膜定植,通过细胞毒素相关基于 A 蛋白及其相关的 IV 型分泌系统,以及空泡细胞毒素的特定等位基因作用于胃黏膜上皮细胞和炎症免疫细胞,激活转录因子而释放各种促炎症因子、趋化因子、炎症调节因子及生长因子形成与 GC 相关的慢性炎症微环境^[15]。已被 WHO 列为 GC 的 I 类致癌原。Hp 相关性胃炎根据胃脘疼痛、胃脘堵闷、嗝气、纳差等症状可归属中医学“胃痛”“痞症”等范畴,以脾胃虚弱为基本病机。Hp 作为“毒邪”^[16],具有缠绵难愈、黏滞与隐匿性的致病特点,可与虚、湿、瘀、热相结,临床“解毒”可辨证论治。将预测的中药根据功效结合临床治法加以整理,可大致分为健脾解毒、化湿解毒、活血解毒、清热解毒四大类。健脾解毒类药物包括人参、茯苓、白术、山药、黄芪等。研究发现加用参苓白术散能提高西医对 Hp 的根除率。常结合干姜、吴茱萸、桂枝、生姜等温中散寒,北沙参、南沙参、石斛、麦冬等益胃养阴之品,可助补中焦之气,与本研究预测的潜在中药相对应。化湿解毒类药物有关苍术、厚朴、虎杖、猪苓等。苍术-厚朴药对作为平胃散的组成基础起调脾胃运化,利中焦水

湿的作用,研究表明,平胃散加味联合三联疗法抗胃 Hp 感染的临床疗效优于单用三联疗法治疗^[17]。虎杖、厚朴的抑菌直径均大于 10 mm,对 Hp 较敏感有良好的抑制作用。猪苓多糖可能通过抑制炎症信号通路 NF- κ B 相关分子的表达在 Hp 相关胃炎中发挥保护作用^[18]。活血解毒类以丹参、当归、姜黄、川芎、三七、郁金等药为代表,其中丹参-姜黄-当归、丹参-三七、当归-川芎等活血药对应用广泛。丹参酮 II A 抑制人胃腺癌细胞的生长且诱导其凋亡。姜黄素抑制 Hp 增殖,并可明显抑制脲酶活力。当归、三七具有抗炎、抗肿瘤、调节免疫的功能。清热解毒类药物有大黄、黄连、黄芩、黄柏、白花蛇舌草、鱼腥草等。Yi 等^[19]发现单味中药以清热解毒类抗 Hp 效果最为明显,其中黄连最强,其次是大黄、黄芩。黄连碱及掌叶防己碱等成分,具有抗炎、解热、抗细菌毒素、抗肿瘤等药理作用;大黄素能引起 Hp 的 DNA 损伤;黄芩苷可抑制 Hp 的增殖,增强对胃黏膜的保护能力。黄柏、白花蛇舌草抑制 GC 细胞增殖及促进其凋亡,而鱼腥草可抑制和杀灭 Hp。以上预测的中药是实验证明或临床治疗 Hp 感染相关疾病或防治 GC 的有效药物,在一定程度上验证了本研究结

果的可靠性。

本研究基于生物信息学方法,分析 Hp 相关性胃炎关键基因及潜在治疗中药,在后续研究中,我们将扩大研究样本量,对对照组胃炎组织的进一步分类分析,深入研究中药相关成分及药理药效、作用靶点,并进一步基础和临床实验加以验证关键基因的可靠性,以期抑制“炎-癌”转化,防治 GC 提供新思路。

参考文献

- 1 Wang F, Meng W, Wang B, et al. *Helicobacter pylori*-induced gastric inflammation and gastric cancer [J]. *Cancer Lett*, 2014, 345: 196-202.
- 2 Majid A. Molecular mechanism of *Helicobacter pylori*-induced gastric cancer [J]. *J Gastrointest Cancer*, 2020, 52: 23-30.
- 3 Zhang Y, Wu DS, Xu Y, et al. Mechanism of *Pinellia-Scutellaria-Coptis* in treating *Helicobacter pylori*-related gastritis based on network pharmacology [J]. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 2020, 32: 592-599.
- 4 Bao YJ, Lyu WL, Wang L. Professor Yao Naili's experience in treatment of gastropathy related to *Helicobacter pylori* [J]. *World J Integr Tradit West Med* (世界中西医结合杂志), 2022, 17: 876-879.
- 5 Straubinger RK, Greiter A, McDonough SP, et al. Quantitative evaluation of inflammatory and immune responses in the early stages of chronic *Helicobacter pylori* infection [J]. *Infect Immun*, 2003, 71: 2693-703.
- 6 Yang QF, Jiang Y, Zhang X, et al. Significance of serum Th1/Th2 cytokines in patients with *Helicobacter pylori* infection [J]. *Chin J Microecol* (中国微生态学杂志), 2011, 23: 914-915.
- 7 Peng C. Impact of *Helicobacter pylori* infection and eradication on the gastrointestinal microbiota and the modulator effect of probiotics [D]. Nanchang: Nanchang University (南昌大学), 2021.
- 8 Senthilkumar C, Niranjali S, Jayanthi V et al. Molecular and histological evaluation of tumor necrosis factor- α expression in *Helicobacter pylori*-mediated gastric carcinogenesis [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2011, 137: 577-583.
- 9 Li L, Huang Z, Du K, et al. Integrative pan-cancer analysis confirmed that FCGR3A is a candidate biomarker associated with tumor immunity [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 900699.
- 10 Wu R, Li GX, Li L, et al. Changes of cellular immune function and humoral immune function in peripheral blood of patients with peptic ulcer [J]. *Chin Gen Pract* (中国全科医学), 2016, 19: 2481-2485.
- 11 Wu YJ, Wu Y, et al. Immune function and therapeutic effectiveness of children with immune thrombocytopenic purpura and *Helicobacter pylori* infection [J]. *Chin J Inf Contr* (中国感染控制杂志), 2014, 13: 353-355.
- 12 Li X, Lu LH, Li WD, et al. Differential expression and analysis of *sip-76* gene in cancer and adjacent normal tissue of hepatocellular carcinoma and other digestive system cancers [J]. *Chin J Liver Dis: Electron* (中国肝脏病杂志: 电子版), 2008, 1: 4-6.
- 13 Xi ZC. Construction of human sc phage display library and screening of antibodies against gastric cancer related proteins [D]. Hefei: University of Science and Technology of China (中国科学技术大学), 2022.
- 14 Watanabe K, Murakami K, Sato R, et al. CTLA-4 blockade inhibits induction of *Helicobacter pylori*-associated gastritis in mice [J]. *Clin Exp Immunol*, 2004, 135: 29-34.
- 15 Bai YN, Liu Z, Bai Y, et al. Thinking of treating *Helicobacter pylori* gastritis with TCM basing on the relationship of *Helicobacter pylori*-inflammation-host [J]. *Chin J Tradit Chin Med Pharm* (中华中医药杂志), 2020, 35: 1351-1355.
- 16 Wang J, Li FL, Cai YR, et al. Discussion of the treatment thoughts on *Helicobacter pylori* by traditional Chinese medicine master LI Dian-gui based on the turbidity theory [J]. *Chin J Tradit Chin Med Pharm* (中华中医药杂志), 2021, 36: 4627-4631.
- 17 Liu HR, Hu DQ, Liu F, et al. Clinical effect of Jiawei Pingwei powder combined with triple therapy in treatment of gastric *Helicobacter pylori* infection: an analysis of 46 cases [J]. *Hunan J Tradit Chin Med* (湖南中医杂志), 2019, 35: 4-6.
- 18 Liu X, Geng L, Feng XK, et al. Study on protective mechanism of *Polyporus polysaccharide* in *Helicobacter pylori* associated gastritis [J]. *Drug Eval Res* (药物评价研究), 2022, 45: 1039-1045.
- 19 Yi XQ, Ao MY, Le YM, et al. Function mechanism of anti-*Helicobacter pylori* of Chinese medicine based on literature research [J]. *J Jiangxi Univ Chin Med* (江西中医药大学学报), 2021, 33: 38-43.