

儿童幽门螺杆菌相关胃肠外疾病表现的研究进展

黄霞, 李亚梅, 高春燕*

延安大学附属医院儿科, 陕西 延安

收稿日期: 2024年8月10日; 录用日期: 2024年9月2日; 发布日期: 2024年9月11日

摘要

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)感染是人类最常见的感染之一, 影响全球约三分之一的儿童。由于社会经济和卫生条件不同, 感染率在不同的地区差异很大。有充分证据表明, Hp可引起胃肠道和胃肠外表现, 后者在诊断和治疗方面是一大负担。Hp相关的全身性亚临床炎症是胃肠外疾病发展的主要原因, 早期根除可预防与其发生相关的所有不良事件。近年来, Hp的感染情况引起了广泛的关注, 许多研究表明, Hp可能与龋齿、哮喘、维生素缺乏症(D、B12、C)、肥胖、I型糖尿病以及头痛等疾病存在一定的联系, 但是, 目前尚无明确的定论。本文旨在总结近年来国内外关于Hp感染与某些胃肠外疾病关系及致病机制的研究成果进行综述。

关键词

儿童, 幽门螺杆菌, 肠外表现

Research Progress on the Manifestations of *Helicobacter pylori* Related Gastrointestinal Diseases in Children

Xia Huang, Yamei Li, Chunyan Gao*

Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Aug. 10th, 2024; accepted: Sep. 2nd, 2024; published: Sep. 11th, 2024

Abstract

Helicobacter pylori (Hp) infection is one of the most common human infections, affecting approxi-

*通讯作者。

文章引用: 黄霞, 李亚梅, 高春燕. 儿童幽门螺杆菌相关胃肠外疾病表现的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(9): 482-487. DOI: 10.12677/acm.2024.1492486

mately one-third of children worldwide. Due to differences in socio-economic and health conditions, the infection rate varies greatly in different regions. There is ample evidence to suggest that Hp can cause gastrointestinal and extra gastrointestinal manifestations, with the latter being a major burden in diagnosis and treatment. Systemic subclinical inflammation related to Hp is the main cause of the development of gastrointestinal diseases, and early eradication can prevent all adverse events associated with its occurrence. In recent years, the infection of Hp has aroused widespread concern. Many studies have shown that Hp may be associated with caries, asthma, vitamin deficiency (D, B12, C), obesity, type I diabetes, headache and other diseases, but there is no clear conclusion at present. This article aims to summarize the research results on the relationship and pathogenic mechanisms between Hp infection and certain gastrointestinal diseases at home and abroad in recent years.

Keywords

Children, *Helicobacter pylori*, Extraintestinal Manifestations

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)可以在胃黏膜的上皮细胞中特异性繁殖,它们可能会导致慢性胃炎、消化性溃疡、胃黏膜相关淋巴样组织淋巴瘤及胃癌的发生。可能会引起非特异性症状,如腹痛、呕吐,甚至腹泻,与胃酸分泌减少有关[1]。幽门螺杆菌毒力因子包括鞭毛蛋白、脂多糖、cag 致病性岛、空泡性细胞毒素 A、病原体相关分子模式和粘附素,对使该细菌的长期持续存在及其对宿主的相关有害影响有重要贡献[2]。Hp 感染不仅可引起胃肠道疾病,而且与部分胃肠外疾病的发生密切相关[3]。主要通过免疫反应、慢性感染、以及各种促炎细胞因子与机体相互作用,促进或阻碍胃肠外相关疾病的发生和发展[3]。因此本文对儿童 Hp 感染导致部分胃肠外相关疾病中的作用机制研究进展进行综述,旨在打开 Hp 治疗的临床思路,揭示对 Hp 某些毒力因子干预的重要性。

2. Hp 感染与龋齿

儿童龋病是一种常见的口腔疾病,其发病与多种因素有关。口腔可作为 Hp 的额外胃储库,可能导致胃再感染,因此是根除失败和再感染的可能因素。近年来报道 Hp 感染与龋齿可能存在一定的关联性。有证据表明,口腔温度、pH 值和微需氧条件适合 Hp 定植,尤其是在牙科生物膜中[4]。国内最新的研究结果表明,替牙期儿童龋齿的发生受到口腔 Hp 感染以及唾液 pH 值的影响[5]。当 Hp 感染程度增强时,唾液 pH 会升高,进而导致龋齿的症状更严峻,因此,可作为临床的参考指标之一[5]。国外的一项关于龋齿与 Hp 感染的 RT-PCR 研究:在 70%的严重龋齿病变患儿中检测到 Hp (95%置信区间:46%~88%),同时发现 Hp 在这种蛀牙中的存在可能会破坏牙菌斑生态系统的平衡,有利于变形链球菌(一种主要的致龋细菌物种)生存,这是龋齿的主要细菌来源[6]。但在伊朗地区的一项研究发现:没有发现这种细菌的存在及其在牙菌斑中的毒力因子与龋齿的发生率之间存在显著关联[7]。

3. Hp 感染与哮喘

哮喘是一种慢性气道炎症,其发生涉及多种细胞及细胞成分。Hp 感染与哮喘的关系引起了广泛关注,近年来许多的证据表明 Hp 可以预防过敏性疾病[8]。Elias 等人在一项基于医院的病例对照研究中表明是

Hp 感染和相关胃部炎症可能对小儿哮喘有[8]保护作用。一项针对 18 项观察性研究的荟萃分析报告了相同的结论,即 Hp 感染,尤其是 CagA + ve 感染,与儿童哮喘的风险呈负相关[9]。最近我国的一项横断面研究再次表明 HP 感染与小儿哮喘之间存在显著的负相关[10]。Hp 感染与哮喘等过敏性疾病发生存在一种反向关系可能机制[10]: Hp 通过调节 Th17/Tregs 和 Th1/Th2 平衡、降低 HSP70 和 DC、刺激 TLR 和抑制胃食管反流对过敏性哮喘具有保护作用。目前发现与 Hp 的发病机制相关的著名假说有三种,包括肠肺轴理论、“微生物群消失”假说和卫生假说,它们都支持 Hp 的保护作用。与此同时, Hp 衍生分子 VacA 似乎是治疗哮喘等过敏性疾病的有希望的候选药物。Reuter S 等[11]的研究表明,它可以通过诱导免疫抑制机制来抵消以过度免疫反应为特征的疾病,从而最大限度地降低疾病严重程度并可能有助于长期缓解。

4. Hp 感染与维生素缺乏症

4.1 维生素 D 缺乏症

关于维生素 D 与 Hp 之间的关系仅限于少数研究,且相互矛盾。有研究对 Hp 进行了基于组织学的诊断,结果显示,与感染者相比,患有非 Hp 胃十二指肠疾病的儿童的维生素 D 水平明显更高,此外,该研究还发现维生素 D 水平与 CagA 阳性 Hp 菌株呈负相关[12]。但 Urganci 等人得出结论,在慢性胃炎患儿中,无论胃十二指肠幽门螺杆菌定植如何,骨代谢参数都是相似的[13]。国内的一项研究表明,25(OH)D 水平与胃黏膜中 Hp 定植量及炎症程度呈负相关性;随着儿童年龄的增长,25(OH)D 水平呈下降趋势, Hp 易感染性可能越高。但本研究样本量较少,可能存在数据上的偏差[14]。VitD 可能通过以下分子机制发挥其抗 Hp 活性: ① 研究发现 VitD3 可保护胃粘膜上皮免受 Hp 感染,并通过 VDR 发出信号,促进 c-Raf/MEK/ERK 磷酸化并防止 Hp 感染的 GES-1 细胞凋亡[15]。② 维生素 D3 分解产物 1 及其衍生物可以特异性抑制 Hp [16]; ③ 据报道, VitD3 它通过蛋白质二硫键异构酶 A3 (PDIA3)受体和下游 STAT3-MCOLN3-Ca²⁺发挥抗菌作用信号通路,从而促进受损溶酶体的恢复及其降解功能,从而导致 Hp 清除[17]。

4.2. 维生素 B12 缺乏症

有研究表明 Hp 感染与维生素 B12 吸收不良有关,指出超过一半(67.4%)的 Hp 感染患者存在维生素 B12 缺乏[18]。维生素 B12 参与 RNA、DNA 合成,能减轻胃黏膜炎症反应,增加血流量,促进胃黏膜修复改善。最新的一项研究表明,使用维生素 B12 联合四联疗法,对于 Hp 阳性的慢性萎缩性胃炎的患者来说,不仅有助于增强疗效,还有助于增强机体的免疫力,从而缓解炎性损害,并有助于 Hp 的转阴[19]。有报道 Hp 感染与维生素 B12 缺乏可能存在以下的相关机制: ① 慢性萎缩性胃炎: 由于黏膜炎症及其产物通过各种机制导致胃壁细胞的功能抑制,导致胃酸及内因子分泌减少[20]。② 自身免疫性胃炎: Hp 感染可能会导致机体产生免疫反应,这些反应可能包括分子模拟机制,例如形成抗胃壁细胞和内因子的抗体。这些反应可能会导致胃黏膜的萎缩和抑制内因子的活性[21]。

4.3. 维生素 C 缺乏症

维生素 C 是一种强大的抗氧化剂,近年来,国内外关于维生素 C 与 Hp 之间的报道较少,有研究发现 Hp 感染患者胃液中维生素 C 的浓度降低,根除 Hp 后,胃液中维生素 C 浓度升高[22]。此外,与标准四联疗法相比,维生素 C 与四联疗法联合使用,可提高幽门螺杆菌的根除率(78% vs. 48.8%, $p < 0.0001$) [23]。因此,维生素 C 可以保护胃免受幽门螺杆菌的初始定植,但也可用于根除已确诊的幽门螺杆菌胃炎的治疗。可能机制如下: ① HP 由于消耗 HP 磷脂酶、蛋白酶和细胞色素 c 氧化酶而导致胃腔维生素 C 减少。② 抗坏血酸 2-糖苷(ascorbic acid 2-glucoside, AA2G)是维生素 C 在体内的稳定形式,它可以阻止 Bax

与 Bcl-2 的失调、细胞色素 C 的释放和 caspase3 的激活,从而抑制幽门螺杆菌感染等造成的细胞凋亡。

5. Hp 感染与肥胖

肥胖是一种复杂的多因素疾病,体内脂肪的积累会对健康产生负面影响[24]。大量研究表明肥胖与 Hp 之间有显著关联。最近的一项纳入 208 项研究的荟萃分析表明,肥胖人群中 Hp 患病率的全球估计值为 32.3% (95% CI 26.9%、38.0%),南美洲的患病率最高[25]。一项针对中国人群的 meta 分析显示, Hp 感染者的比值比是未感染者的 1.20 倍[26]。Hp 感染与肥胖之间的机制目前尚不明确。目前可能机制如下:

① Hp 阳性个体的血浆瘦素水平下降。较低的血清瘦素会延迟进食过程中的饱腹感,导致更多的能量摄入。② Hp 阳性患者的胰岛素抵抗较高。③ 肥胖人群中胃肠道免疫功能受损,巨噬细胞及自然杀伤细胞的细胞毒性活性均较健康 BMI 个体低,从而导致杀菌活性降低, Hp 存活率较高。

6. Hp 感染与 I 型糖尿病

1 型糖尿病(T1DM)是一种慢性和严重的疾病,其特征是胰腺 β 细胞的胰岛素产生不足。T1DM 与幽门螺杆菌感染之间的联系仍不确定[27]。一项荟萃分析中,发现 Hp 感染与儿科患者血红蛋白 A1c 水平升高和 T1DM 持续时间呈正相关[28]。另一项研究显示, Hp 感染与儿童 T1DM 无显著相关性,且发生幽门螺杆菌感染的患者与未发生幽门螺杆菌感染的患者的血糖控制相似[29]。目前提出了以下机制: ① 涉及炎性细胞因子,它可以诱导胰岛素受体底物上丝氨酸残基的磷酸化。这种磷酸化可能会损害底物和胰岛素受体之间的相互作用,导致胰岛素功能受损[30]。② Hp 感染诱发炎症,影响胰腺 β 细胞并导致胰岛素分泌减少,特别是 Hp 的 cag + 菌株可以通过影响生长抑素的产生来进一步减少胰岛素分泌[31]。③ 涉及脂多糖(LPS),脂多糖由革兰氏阴性细菌(如 Hp)产生, LPS 可以激活 Toll 样受体,导致胰岛素抵抗[28]。

7. Hp 感染与头痛

头痛是儿科人群中常见的一种症状,通常被认为是自限性疾病,但它们可以从儿童期持续到成年期,影响生活质量。越来越多文献表明, Hp 感染与头痛之间可能有一定联系。Cavestro 等人对 Hp 感染与头痛之间的关系进行了横断面研究,发现两者之间存在显著关联[32]。Hassan 等人也获得了类似的结果,与此同时,他们发现 Hp 感染与偏头痛发作、偏头痛残疾评估测试或视觉模拟量表之间没有相关性。此外, Hp 感染不是偏头痛发作的诱因,也不是头痛发作频率增加的危险因素[33]。可能机制如下: ① Hp 感染的全身效应是肠脑轴(gut-brain axis, GBA)调节的结果, GBA 由胃肠道(GIT)和大脑之间的双向信号通路组成,在感染和其他临床结局中起着关键作用[34]。② Hp 感染可能会触发宿主对细菌存在的免疫反应,并随后释放血管活性物质[35]。③ Hp 感染会扰乱微生物群的平衡,影响宿主与病原体的相互作用,并在调节胃微环境方面发挥重要作用,从而引起体内平衡的变化[36]。

综上所述,越来越多的肠外病变与 Hp 感染有关。虽然这些肠外表现大多发生在成年期,但 Hp 感染主要是在儿童时期获得的,只有在早期诊断和根除这种感染的情况下,才有可能预防所有上述肠外表现的发展。因此,应对 Hp 感染导致的宿主相关炎症反应进行更深入的研究,以确定可用于设计靶向治疗的潜在炎症通路,以防止与该感染相关的进一步并发症。进而为临床治疗和预防这些疾病提供新的手段。

基金项目

延安市科技计划项目(2022SLSFGG-028)。

参考文献

[1] Robinson, K. and Atherton, J.C. (2021) The Spectrum Of helicobacter-Mediated Diseases. *Annual Review of Pathology*:

- Mechanisms of Disease*, **16**, 123-144. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-032520-024949>
- [2] Sășăran, M.O., Meliț, L.E. and Dobru, E.D. (2021) MicroRNA Modulation of Host Immune Response and Inflammation Triggered by *Helicobacter pylori*. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 1406. <https://doi.org/10.3390/ijms22031406>
- [3] 高俊苹, 谢庆芝. 儿童幽门螺杆菌感染在胃肠外相关疾病中的作用机制研究进展[J]. 上海医学, 2022, 45(8): 572-576.
- [4] El Batawi, H.Y., Venkatachalam, T., Francis, A., Abujabal, R. and Shehadat, S.A. (2020) Dental Caries—A Hiding Niche for *Helicobacter pylori* in Children. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, **44**, 90-94. <https://doi.org/10.17796/1053-4625-44.2.4>
- [5] 杨盼盼. 儿童替牙期龋齿发生对口腔幽门螺杆菌感染及唾液口腔 pH 的影响[J]. 临床研究, 2023, 31(3): 55-57.
- [6] Sruthi, M.A., Mani, G., Ramakrishnan, M. and Selvaraj, J. (2022) Dental Caries as a Source of *Helicobacter pylori* Infection in Children: An RT-PCR Study. *International Journal of Paediatric Dentistry*, **33**, 82-88. <https://doi.org/10.1111/ipd.13017>
- [7] Mehdi pour, A., Chaboki, P., Rasouli Asl, F., Aghaali, M., Sharifinejad, N. and Shams, S. (2022) Comparing the Prevalence of *Helicobacter pylori* and Virulence Factors Caga, Vaca, and Dupa in Supra-Gingival Dental Plaques of Children with and without Dental Caries: A Case-Control Study. *BMC Oral Health*, **22**, Article No. 170. <https://doi.org/10.1186/s12903-022-02175-5>
- [8] Elias, N., Nasrallah, E., Khoury, C., Mansour, B., Abu Zuher, L., Asato, V., et al. (2020) Associations of *Helicobacter pylori* Seropositivity and Gastric Inflammation with Pediatric Asthma. *Pediatric Pulmonology*, **55**, 2236-2245. <https://doi.org/10.1002/ppul.24905>
- [9] Chen, Y., Zhan, X. and Wang, D. (2021) Association between *Helicobacter pylori* and Risk of Childhood Asthma: A Meta-Analysis of 18 Observational Studies. *Journal of Asthma*, **59**, 890-900. <https://doi.org/10.1080/02770903.2021.1892752>
- [10] Wang, D., Chen, Y., Ding, Y. and Tu, J. (2022) Inverse Association between *Helicobacter pylori* Infection and Childhood Asthma in a Physical Examination Population: A Cross-Sectional Study in Chongqing, China. *BMC Pediatrics*, **22**, Article No. 615. <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03682-8>
- [11] Raspe, J., Schmitz, M.S., Barbet, K., Caso, G.C., Cover, T.L., Müller, A., et al. (2023) Therapeutic Properties of *Helicobacter pylori*-Derived Vacuolating Cytotoxin a in an Animal Model of Chronic Allergic Airway Disease. *Respiratory Research*, **24**, Article No. 178. <https://doi.org/10.1186/s12931-023-02484-5>
- [12] Sorokman, T., Chernei, N., Sokolnyk, S., et al. (2020) Efficacy of Eradication Therapy in Children with H. Pylori-Associated Diseases Depending on Levels of Nitric Oxide and Vitamin D. *Medical Science*, **24**, 1895-1903.
- [13] Urgancı, N. and Kalyoncu, D. (2020) Assessment of Bone Metabolism and Bone Mineral Density in Children with *Helicobacter pylori* Infection. *Medical Journal of Bakirkoy*, **16**, 343-348. <https://doi.org/10.5222/bmj.2020.35229>
- [14] 马鹏飞. 不同年龄段、不同程度幽门螺杆菌感染患儿 25-羟基维生素 D 水平和免疫学特征[D]: [硕士学位论文]. 合肥: 安徽医科大学, 2023.
- [15] Zhao, S., Wan, D., Zhong, Y. and Xu, X. (2022) 1α, 25-Dihydroxyvitamin D3 Protects Gastric Mucosa Epithelial Cells against *Helicobacter pylori*-Infected Apoptosis through a Vitamin D Receptor-Dependent c-Raf/MEK/ERK Pathway. *Pharmaceutical Biology*, **60**, 801-809. <https://doi.org/10.1080/13880209.2022.2058559>
- [16] Wanibuchi, K., Takezawa, M., Hosoda, K., Amgalanbaatar, A., Tajiri, K., Koizumi, Y., et al. (2020) Antibacterial Effect of Indene on *Helicobacter pylori* Correlates with Specific Interaction between Its Compound and Dimyristoyl-Phosphatidylethanolamine. *Chemistry and Physics of Lipids*, **227**, Article 104871. <https://doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2020.104871>
- [17] Hu, W., Zhang, L., Li, M.X., Shen, J., Liu, X.D., Xiao, Z.G., et al. (2019) Vitamin D3 Activates the Autolysosomal Degradation Function against *Helicobacter pylori* through the PDIA3 Receptor in Gastric Epithelial Cells. *Autophagy*, **15**, 707-725. <https://doi.org/10.1080/15548627.2018.1557835>
- [18] Stabler, S.P. (2013) Vitamin B₁₂ Deficiency. *New England Journal of Medicine*, **368**, 149-160. <https://doi.org/10.1056/nejmcp1113996>
- [19] 李春星, 王艳, 李本辉. 维生素 B₁₂联合四联疗法治疗幽门螺杆菌阳性慢性萎缩性胃炎患者的效果[J]. 中国民康医学, 2023, 35(3): 38-40+44.
- [20] Carabotti, M., Annibale, B. and Lahner, E. (2021) Common Pitfalls in the Management of Patients with Micronutrient Deficiency: Keep in Mind the Stomach. *Nutrients*, **13**, Article 208. <https://doi.org/10.3390/nu13010208>
- [21] 陈淑平, 谢勇. 维生素 B₁₂与幽门螺杆菌关系的研究进展[J]. 南昌大学学报(医学版), 2017, 57(4): 84-87.
- [22] 章国星, 周本刚, 王宏志. 维生素 C 和 E 辅助根除幽门螺杆菌感染的系统评价[J]. 中国现代医药杂志, 2017,

- 19(11): 29-33.
- [23] Hussain, A., Tabrez, E., Peela, J.R., Honnavar, P. and Tabrez, S.S.M. (2018) Vitamin C: A Preventative, Therapeutic Agent against *Helicobacter pylori*. *Cureus*, **10**, e3062. <https://doi.org/10.7759/cureus.3062>
 - [24] Lin, X. and Li, H. (2021) Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. *Frontiers in Endocrinology*, **12**, Article 706978. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.706978>
 - [25] Baradaran, A., Dehghanbanadaki, H., Naderpour, S., Pirkashani, L.M., Rajabi, A., Rashti, R., et al. (2021) The Association between *Helicobacter pylori* and Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Clinical Diabetes and Endocrinology*, **7**, Article No. 15. <https://doi.org/10.1186/s40842-021-00131-w>
 - [26] Xu, X., Li, W., Qin, L., Yang, W., Yu, G. and Wei, Q. (2019) Relationship between *Helicobacter pylori* Infection and Obesity in Chinese Adults: A Systematic Review with Meta-Analysis. *PLOS ONE*, **14**, e0221076. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221076>
 - [27] Sher, N.M., Nazli, R., Zafar, H. and Fatima, S. (2021) Effects of Lipid Based Multiple Micronutrients Supplement on the Birth Outcome of Underweight Pre-Eclamptic Women: A Randomized Clinical Trial. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, **38**, 219-226. <https://doi.org/10.12669/pjms.38.1.4396>
 - [28] Chua, W., Hong, Y., Hu, S., Fan, H. and Ting, W. (2024) A Significant Association between Type 1 Diabetes and *Helicobacter pylori* Infection: A Meta-Analysis Study. *Medicina*, **60**, Article 119. <https://doi.org/10.3390/medicina60010119>
 - [29] Esmaeili Dooki, M.R., Alijanpour Aghamaleki, M., Noushiravani, N., Hosseini, S.R., Moslemi, L., Hajiahmadi, M., et al. (2020) *Helicobacter pylori* Infection and Type 1 Diabetes Mellitus in Children. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, **19**, 243-247. <https://doi.org/10.1007/s40200-020-00497-1>
 - [30] Pradhan A.D., Manson J.E., Rifai N., et al. (2001) C-Reactive Protein, Interleukin 6, and Risk of Developing Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of the American Medical Association*, **286**, 327-334.
 - [31] Mansori, K., Moradi, Y., Naderpour, S., et al. (2020) *Helicobacter pylori* Infection as a Risk Factor for Diabetes: A Meta-Analysis of Case-Control Studies. *BMC Gastroenterology*, **20**, 77.
 - [32] Cavestro, C., Prandi, G., Manildo, M., Martini, S., Genovesi, C., Premoli, A., et al. (2022) A Cross-Sectional Study on the Association between *Helicobacter pylori* Infection and Headache. *Neurological Sciences*, **43**, 6031-6038. <https://doi.org/10.1007/s10072-022-06153-1>
 - [33] Hassan, A., Mehany, D., Eldin H.G., et al. (2022) *Helicobacter pylori* Infection in Migraine Headache: A True Association or an Innocent Bystander? *International Journal of Neuroscience*, **133**, 1090-1095.
 - [34] Baj, J., Forma, A., Flieger, W., Morawska, I., Michalski, A., Buszewicz, G., et al. (2021) *Helicobacter pylori* Infection and Extragastric Diseases—A Focus on the Central Nervous System. *Cells*, **10**, Article 2191. <https://doi.org/10.3390/cells10092191>
 - [35] Arzani, M., Jahromi, S.R., Ghorbani, Z., Vahabzad, F., Martelletti, P., Ghaemi, A., et al. (2020) Gut-Brain Axis and Migraine Headache: A Comprehensive Review. *The Journal of Headache and Pain*, **21**, Article No. 15. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-1078-9>
 - [36] Sticlaru, L., Stăniceanu, F., Cioplea, M., Nichita, L., Bastian, A., Micu, G., et al. (2019) Dangerous Liaison: *Helicobacter pylori*, Ganglionitis, and Myenteric Gastric Neurons: A Histopathological Study. *Analytical Cellular Pathology*, **2019**, 1-9. <https://doi.org/10.1155/2019/3085181>