

幽门螺杆菌相关胃黏膜疾病炎症、凋亡与乳酸杆菌的关系

马锋振, 马洪升

■背景资料

幽门螺杆菌对胃黏膜的致病性早已得到广泛认可, 也有很多相应的治疗措施. 最近以来, 胃肠道微生态的平衡稳定得到人们的关注, 其中乳酸杆菌对幽门螺杆菌及其相关胃黏膜疾病的作用更是引起人们的关注, 本文就此作一综述.

马锋振, 马洪升, 四川大学华西医院消化内科 四川省成都市 610041

通讯作者: 马锋振, 610041, 四川省成都市, 四川大学华西医院消化内科. locust007@sina.com

电话: 028-85445326

收稿日期: 2005-10-25 接受日期: 2005-12-08

摘要

幽门螺杆菌与慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌及胃黏膜相关淋巴样组织淋巴瘤(MALT)等疾病的发生密切相关, 后者是炎症发展以及凋亡-增殖失衡的渐进过程中不同阶段的表现形式. 乳酸杆菌具有较好的抗*H pylori*的应用前景, 能降低因以抗生素为主根治*H pylori*疗法引起的副作用, 提高患者的依从性, 调节菌群失调, 其在*H pylori*诱导的胃黏膜炎症中具有抗炎作用.

关键词: 幽门螺杆菌; 乳酸杆菌; 炎症; 凋亡

马锋振, 马洪升. 幽门螺杆菌相关胃黏膜疾病炎症、凋亡与乳酸杆菌的关系. 世界华人消化杂志 2006;14(3):312-317

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/312.asp>

0 引言

幽门螺杆菌(*H pylori*)是一种微需氧的、螺旋状的革兰氏阴性杆菌, 定植于全世界半数以上人群的胃内. 他通过黏附作用、毒力因子对黏膜细胞的直接损伤以及由机体对细胞的免疫反应而导致的免疫/炎症性组织损伤等而致病, 与慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌及胃黏膜相关淋巴样组织淋巴瘤(MALT)等疾病的发生密切相关. 目前常规的根治*H pylori*的方法是以抗生素为主的三联、四联疗法, 但费用的昂贵及其副作用降低了患者的依从性, 此外细菌耐药、儿童感染者及无症状者是否采取同样疗法的争论要求人们采取更安全经济有效的治疗措施, 近年来以乳酸杆菌为主的益生菌在*H pylori*相关胃黏膜炎症中的作用备受关注, 我们就此作一综述.

1 胃内微生态研究

微生态学是研究正常微生态群与其宿主相互依

赖、相互制约的边缘科学. 胃肠道正常菌群参与了人体的生理、生化、病理、病理生理和药理过程. 很多临床疾病起因于正常菌群的改变和失衡, 为恢复这种平衡, 益生菌越来越受到人们的重视.

1.1 益生菌 益生菌制剂的定义: 是无致病性的活菌和(或)死菌包括细菌成分和代谢产物的制品, 经口或其他黏膜途径给药, 旨在改善宿主黏膜表面微生物或酶的平衡, 或者刺激特异性免疫机制产生有利的影响. 其作用机制为: 优势种群原理、增强机体的免疫功能、生物夺氧作用、生物拮抗作用, 产生有益代谢产物、防止有害物质产生. 尤其是已证实益生菌可以抗幽门螺杆菌感染及改善因根治*H pylori*引起的抗生素相关性副作用^[1]. 最常用的益生菌是乳酸菌, 包括乳酸杆菌属、双歧杆菌属、链球菌属和肠球菌属等.

1.2 乳酸杆菌

1.2.1 乳酸杆菌的生物学特性 乳酸杆菌属于乳酸杆菌科, 菌体通常呈细长杆状, 大小为(0.5-1.0) μm ×(2.0-10.0) μm , 无芽孢和荚膜, 周身鞭毛或无鞭毛, 通常不运动, 兼性厌氧或严格厌氧, 生长最适温度30-43℃, 最适pH值5.0-5.5或更低. 乳酸杆菌的作用: (1)调节生态平衡, 通过营养竞争、生物夺氧、产酸、抑制和占位效应等途径遏制病原菌的生长^[2]; (2)增强机体免疫水平, 提高免疫球蛋白浓度和增加巨噬细胞的吞噬活性; (3)合成多种维生素, 促进营养物质的吸收^[3]; (4)参与膜菌群构成, 通过自身的特殊结构与肠黏膜细胞受体紧密结合, 阻止致病菌定植和入侵^[4]; (5)代谢产生大量有机酸, 刺激胃肠蠕动, 减少毒素和代谢产物吸收. 乳酸杆菌优点: 繁殖快, 对自然环境抵抗力强, 安全性好, 对青霉素类、头孢类、氨基甙类、大环内酯类、四环素类、喹诺酮类等多种抗生素具有耐药性, 而双歧杆菌比较娇嫩, 不能与抗生素配合使用.

1.2.2 乳酸杆菌的抗炎作用 乳酸杆菌能改善胃肠道的炎症, 但目前尚很难确定特定的乳酸杆

菌株在炎症反应中的作用地位, 而且文献报道尚有分歧^[5]. Maassen *et al*^[6]研究了8种不同的乳酸杆菌株在肠黏膜中的水平与炎症因子表达的关系认为随着在肠黏膜乳酸杆菌水平的下降致炎因子TNF- α 和IL-2表达升高, *L.reuteri*和*L.brevis*株表达最强, 而较少或几乎没有表达IL-1 α 、INF- γ 、IL-10和IL-1 β . 而Christensen *et al*^[7]则认为乳酸杆菌强烈诱导IL-6的表达, 相对较少表达IL-10、IL-12及TNF- α . *L.casei*株具有最强的诱导TNF- α 表达的能力, *L.reuteri*株尽管在诱导IL-10表达方面能力最强却几乎不能诱导IL-12的表达. 此外, 添加*L.reuteri*株会抑制*L.casei*诱导的IL-12、IL-6及TNF- α 的表达. 乳酸杆菌的抗炎机制可能是通过抑制NF- κ B的活性来发挥作用的^[8].

2 幽门螺杆菌感染与胃黏膜上皮细胞凋亡

2.1 正常胃黏膜上皮细胞的增殖与凋亡平衡 正常胃黏膜的凋亡细胞位于黏膜表层, 增殖细胞位于小凹腺颈部, 细胞自腺颈部向表层逐渐增生替代, 细胞凋亡与增殖保持平衡. 如果平衡因*H pylori*打破, 则可以发生相关胃疾病, 过程常为: 正常胃黏膜-浅表性胃炎(CSG)-慢性萎缩性胃炎(CAG)-肠化生(IM)-异型增生(DYS)-肠型胃癌(GCa).

2.2 幽门螺杆菌感染与胃黏膜上皮细胞增殖 国内体外研究^[9]发现*H pylori*在较低浓度($\leq 1.6 \times 10^8$ CFU/L)时对细胞增殖起促进作用, 而在较高浓度($\geq 8 \times 10^8$ CFU/L)时抑制增殖. 对胃黏膜活检标本进行免疫组化检测发现, 从正常黏膜到慢性胃炎伴萎缩和肠化再到胃癌, 细胞增殖是逐级增加的. 增殖程度差异最大的是慢性胃炎的*H pylori*感染组和非感染组之间^[10]. 所有利用患者自身对照研究结果均提示, 根除*H pylori*会使上皮细胞增殖数降低至正常水平.

2.3 幽门螺杆菌与胃黏膜上皮细胞凋亡 *H pylori*感染致胃黏膜凋亡的分布特点: CSG凋亡细胞分布于腺体顶部, 腺体底部偶见单个细胞凋亡. CAG、IM凋亡细胞主要分布在腺颈部和腺体底部. DYS和GC中凋亡细胞主要分布在异型明显或癌巢集中的区域. 从CSG-CAG、IM-DYS-早期GC-进展期GC的胃黏膜增殖恶化演变中, 凋亡指数(AI)也递增, 但只有进展期GC的AI显著高于CSG($P < 0.05$)^[11]. *H pylori*产生的许多物质, 包括尿素酶、细胞毒素(VacA)、脂多糖、氨、一氯胺(NH₂Cl)和一氧化氮(NO)等可直接诱导

凋亡. 此外, *H pylori*也可刺激/诱导宿主炎症/免疫反应而导致大量细胞因子释放, 炎症介质也能调节凋亡反应. 如INF- γ 和TNF- α 能明显增强*H pylori*所致的细胞凋亡. *H pylori*感染诱导凋亡增加主要发生于胃黏膜病变早期. 在体外*H pylori*能诱导细胞凋亡, 在培养的胃细胞中加入*H pylori*能在数小时内诱导凋亡. 高密度的*H pylori*可导致细胞坏死. 多数*H pylori*定植患者的胃黏膜凋亡细胞主要位于胃腺体的上1/3, 而且在*H pylori*根除后其凋亡细胞数可降至正常. 有研究发现, 细胞凋亡率与炎症活动性评分存在明显正相关, *H pylori*密度和凋亡率之间也存在明显的正相关^[12]. 腺体细胞持续凋亡如果得不到更替则导致黏膜腺体的丢失, 导致胃黏膜腺体萎缩. 细胞凋亡的可能传导途径: TNF受体、Fas和Fas配体系统、线粒体通透性转换系统(MPT). 在*H pylori*诱导上皮细胞凋亡时, Bak在细胞接触该细菌不久就表达, 而其他Bcl-2家族成员如Bcl-2、Bax和Bcl-x并没有明显改变.

3 幽门螺杆菌感染后炎症/免疫反应

3.1 与炎症和免疫损伤有关的致病因子 文献报道与炎症和免疫损伤有关的毒性因子很多, 以下为公认的致病因子: 黏附素、尿素酶、脂多糖、黏液酶、脂酶和磷脂酶A、溶血素、醇脱氢酶、细胞毒素有空泡细胞毒素(VacA, 其基因为vacA)和细胞毒素相关蛋白(CagA, 其基因为cagA)两种、60 ku热休克蛋白及生物胺等. 近来对热休克蛋白、过氧化氢酶、过氧化物歧化酶及iceA基因等致病因子研究也较多.

3.2 与炎症和免疫损伤有关的细胞因子 幽门螺杆菌在上皮的黏附定居激活免疫反应, 刺激局部的免疫细胞释放肿瘤坏死因子(TNF- α), INF- γ 、IL-1、IL-4、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12、EGF等, 这些细胞因子聚集并可激活T淋巴细胞、中性粒细胞及其他炎性细胞. 此外*H pylori*本身也可产生趋化因子, 诱导炎性细胞在感染区域的聚集^[13]. 这些细胞因子构成一个复杂的炎症免疫调节网络, 通过多种途径协同发挥作用, 在局部受损血管内皮细胞内诱导组织胺、白三烯等炎性递质释放, 使局部发生充血、水肿、渗出等炎症反应及微循环障碍. 作为趋化因子诱导中性粒细胞、单核细胞等在胃黏膜局部浸润、激活, 产生自由基、白三烯及多种蛋白酶而导致局部炎症反应. 在多种细胞因子中IL-8的作用尤为重要.

■ 研发前沿

乳酸杆菌对幽门螺杆菌及其相关胃黏膜疾病作用的具体信号传导途径以及乳酸杆菌的剂量、应用时机、株种、应用方式等是当前研究领域的热点.

■创新盘点

本文的创新之处在于关注于乳酸杆菌对幽门螺杆菌作用的具体信号传导途径,而非如类似文章仅仅总结乳酸杆菌以往的临床治疗效果。

3.2.1 IL-8的作用 IL-8在*H pylori*感染的胃黏膜中强烈表达,使中性粒细胞持续激活并进入胃黏膜^[14]。IL-8以一种剂量和时间依赖的方式诱导中性粒细胞迁移并穿过单层培养的胃上皮细胞,造成以中性粒细胞为主的炎症细胞在局部聚集,中性粒细胞在穿膜移行过程中明显增加了钠离子的逆向扩散,损伤胃黏膜屏障。*H pylori*感染者胃黏膜IL-8水平表达明显增加且与炎症程度明显正相关^[15,16]。IL-8等细胞因子亦可刺激G细胞分泌胃泌素,产生高胃泌素血症,间接促使胃黏膜损伤。

3.2.2 NF- κ B信号传导途径 目前认为,*H pylori*与胃黏膜上皮的接触是活动性炎症反应的细胞学机制的关键一步。然后胃上皮细胞发生细胞骨架重组、酪氨酸磷酸化,进而激活NF- κ B和(或)促分裂素激活的蛋白激酶(MAPK),诱导前炎症细胞因子如IL-8的生成。IL-8是胃黏膜上皮细胞暴露于*H pylori*后分泌的强有力的中性粒细胞和淋巴细胞激活因子,感染cagA阳性的*H pylori*菌株可增强IL-8的分泌^[17]。炎症反应中细胞因子和炎症递质的表达调控主要在基因转录水平,IL-8和COX-2的基因启动子序列上均含有NF- κ B的结合位点,细胞中NF- κ B的激活可诱导IL-8和COX-2的基因转录增强,而Seo *et al*^[18]研究显示*H pylori*感染可诱发胃上皮细胞中NF- κ B的激活。有报道^[19] NF- κ B p65, IL-8和COX-2主要表达于胃黏膜上皮细胞,固有层炎性细胞也有不同程度的表达。*H pylori*阳性胃黏膜中p65蛋白,IL-8及COX-2 mRNA和蛋白的表达较*H pylori*阴性组显著增强,三者的表达均与胃黏膜炎症程度之间具有显著相关性($P<0.01$);胃黏膜NF- κ B p65蛋白表达与IL-8及COX-2 mRNA和蛋白的表达均呈正相关关系。因此认为*H pylori*感染导致胃黏膜NF- κ B p65, IL-8及COX-2表达增加, NF- κ B可能通过调控IL-8和COX-2的表达,参与了*H pylori*相关性胃炎的病理生理过程。

3.2.3 其他细胞因子的作用 IL-1 β 作为炎性因子,参与宿主对多种抗原的反应。Yamaoka *et al*^[20]发现*H pylori*阳性患者胃黏膜IL-1 β 含量显著高于*H pylori*阴性者,IL-1 β 含量与*H pylori*密度,胃黏膜中单核细胞、多核细胞浸润度呈显著正相关,并与胃上皮的损伤密切相关。IL-6、IL-8、IL-12及IFN γ 等细胞因子可通过旁分泌、内分泌等途径作用于T、B淋巴细胞、NK细胞、单核巨噬细胞,产生特异性及非特异性免疫反应,损伤局部组织。他也可通过直接细胞毒性作用损伤胃

黏膜, TNF- α 可通过其膜型受体作用于胃上皮细胞,影响细胞的磷脂代谢,导致自由基产生及溶酶体破裂,而使细胞坏死、组织损伤。IFN γ 可调节胃上皮细胞表型,增加MHC II类分子表达,并与一些细胞因子协同作用激活、增强局部细胞毒性T淋巴细胞反应,加重细胞损伤。IFN γ 及TNF- α 还可使胃上皮细胞屏障功能减退,对胃酸、胃蛋白酶及细菌致病因子的防御作用下降。

4 乳酸杆菌防治幽门螺杆菌感染的研究进展

4.1 乳酸杆菌在防治*H pylori*感染的体外研究 大量体外试验研究发现多种乳酸杆菌及其代谢产物能抑制或杀灭*H pylori*,这些菌株包括嗜酸乳杆菌CRL 639、LB、NAS和DDS-1株以及*L. johnsonii* La1、*L. salivarius* WB 1004株等^[21]。Coconnier *et al*^[22]研究发现,乳杆菌LB株在体外有抗菌作用,表达一些抗菌物质能穿过细胞膜进入细胞内杀死病原菌。乳杆菌LB株的培养物上清液(LB-SCS)在体内和体外均可抑制*H pylori*和*H pylori*尿素酶活性,从而抑制*H pylori*的繁殖和定植。同时发现乳酸杆菌对*H pylori*的拮抗不依赖于乳杆菌分泌的乳酸。一些*L. reuteri*的菌株(但并非全部)能与*H pylori*共享表面糖脂连接蛋白,因此能在宿主体内竞争结合位点而抗*H pylori*感染^[23]。

4.2 乳酸杆菌在防治*H pylori*感染的体内研究 用乳杆菌感染小鼠后再喂给*H pylori*,则*H pylori*无法在胃内定植,而给已感染*H pylori*的小鼠服用乳杆菌则可清除*H pylori*,血清中抗体滴度亦明显降低^[24]。乳酸杆菌可通过抵抗*H pylori*的定植,分泌乳酸和抗菌肽类物质来抑制和杀灭*H pylori*,通过调节机体免疫系统减轻*H pylori*的致病性和胃炎活动度。有学者用乳酸杆菌制剂治疗*H pylori*发现*H pylori*感染密度及反映胃黏膜损伤的指标都有明显下降。乳酸杆菌具有竞争排他、抗胃酸、胆盐、胰酶的作用,故推测乳酸杆菌可能是通过定植于黏膜胃上皮表面实现抗*H pylori*致病作用的^[25]。Michetti *et al*^[26]在一个随机双盲对照试验中发现在体外无论*H pylori*是否定植于上皮细胞嗜酸乳杆菌La1株培养上清液都会抑制*H pylori*的生长;体内给予口服La1株培养上清液抗*H pylori*则发现呼气试验值明显下降。Kabir *et al*^[27]发现*L. salivarius* WB 1004株不仅能抑制*H pylori*与动物和人胃上皮细胞黏附,而且能减少IL-8的分泌。还发现给予GF级小鼠服用*H pylori*菌株9 wk后出现*H pylori*定植而SPF

级小鼠在胃内发现含有大量乳酸杆菌而未发生 *H pylori* 定植。当GF级小鼠首先喂服 *L.salivarius* WB 1004则也不出现 *H pylori* 定植的现象。而且, 给已经感染 *H pylori* 的GF级小鼠喂服 *L.salivarius* 后其体内病原菌的数量减至给予乳酸杆菌之前的1%以下。

4.3 乳酸杆菌制剂在临床上的应用 无致病性的乳酸菌制剂因其有益健康且可增强机体抗感染性疾病的能力而在临床上应用了十多年^[28]。在临床运用阶段, 乳酸杆菌制剂尚不能替代抗生素根除 *H pylori*, 但可以与抗生素联合使用, 平衡胃肠道正常菌群, 降低抗生素的耐药影响及副作用。在对急性腹泻的儿童给予口服补液时加用 *Lactobacillus acidophilus* LB能有效地降低腹泻的持续时间^[29]。

乳酸杆菌并非根除 *H pylori*, 而是通过调节胃内微生态平衡和抑制 *H pylori* 致病性来达到减轻和消除胃炎的目的。Felley *et al*^[30] 在研究中发现, 给予 *H pylori* 感染者以含 *L.johnsonii* La1株的酸奶和克拉霉素使 *H pylori* 的密度下降, 减轻了炎症反应及胃炎活动度, 但是不能提高抗生素对 *H pylori* 的清除率。但也有相反的报道, 给予常规的抗生素根治 *H pylori* 疗法加上嗜酸乳杆菌可以提高 *H pylori* 的根除率^[31,32]。Sakamoto *et al*^[33] 对203种乳酸杆菌细胞株研究认为 *L.gasseri* OLL 2716(LG21)株具有最强的黏附于胃上皮和抵御胃酸侵袭的能力可用于抗人类的 *H pylori* 感染。研究还发现经血清学检查和呼气试验证实 *L.gasseri* OLL 2716抑制了 *H pylori* 感染并减轻了胃炎的程度。Lykova *et al*^[34] 发现乳杆菌和双歧杆菌的益生菌制剂与抗生素为基础的根除 *H pylori* 三联疗法联用对儿童的 *H pylori* 相关性胃十二指肠疾病的效果好, 并能改善因抗生素相关的微生态失调。

多项研究发现, 给予 *H pylori* 传统三联疗法补充加入乳杆菌制剂可以减轻腹泻、恶心等胃肠道不良反应的发生率及强度, 可提高治疗的耐受性^[35,36]。即使对无症状和消化不良的患者根除 *H pylori* 时添加乳酸杆菌制剂也可以减少便秘、腹泻、呕吐及味觉异常等副作用的发生^[37,38]。

4.4 乳酸杆菌抗 *H pylori* 感染的可能机制^[21] 在肠道内乳酸杆菌通过竞争营养物质、竞争排他作用(与病原菌竞争结合位点)、产生抑制性复合物(如乳酸盐、过氧化氢、短链脂肪酸和细菌素样物质等)以及免疫调节刺激来发挥作用。乳酸杆菌在胃内可能与在肠道内作用的机制相似。

乳酸杆菌能有效缓解抗生素方案根除 *H pylori* 引起的腹泻, 目前考虑与其纠正菌群失调有关。但乳酸杆菌降低恶心和/或呕吐以及味觉异常的发生率的机制不清。他最可能的作用机制是与 *H pylori* 竞争结合位点^[39] 单独应用乳酸杆菌仅仅是减少 *H pylori* 感染的程度, 不能根除 *H pylori*。一项动物给服发酵奶及乳酸杆菌培养上清液的试验结果显示乳酸和另外一些抑制性代谢产物对病原菌可能有直接的抑制作用。乳酸杆菌的抑制性代谢产物具有增强抗生素杀菌的作用, 既可能是其直接作用也可能是因副作用减少后患者对治疗的顺应性提高的结果。此外也可能是乳酸杆菌激活免疫系统, 从而对增强疗效起到一定作用, 灭活的益生菌也能起作用可以佐证这一观点^[31,40,41]。有动物试验表明牛乳铁蛋白浓度大于0.5 g/L可以抑制 *H pylori* 的生长^[42]。如果要用牛乳铁蛋白抑制 *H pylori*, 其在牛奶中的最低浓度不应小于0.2 g/L。牛乳中的糖配体在 *H pylori* 感染的小鼠模型中降低了 *H pylori* 在胃上皮的定植和炎症积分^[43]。Sgouras *et al*^[44] 研究发现加入经中和酸度(pH 6.8)的 *Lactobacillus johnsonii* La1株上清液后明显减少了 *H pylori* 诱导胃腺癌AGS细胞产生的IL-8的分泌, 但并不伴随 *H pylori* 活性的降低。他们总结认为, 在感染 *H pylori* 的早期阶段, 给服 *Lactobacillus johnsonii* La1能减轻 *H pylori* 诱导的胃炎症程度, 可能机制为 *Lactobacillus johnsonii* La1通过阻断趋炎症信号而减轻了在黏膜固有层的淋巴细胞和中性粒细胞的聚集。Uchida *et al*^[45] 发现服用Yogurt containing *Lactobacillus gasseri* OLL2716(LG21 yogurt)能明显减轻急性胃炎并有剂量依赖关系, 对胃溃疡的预防也是有效的。并且LG21 yogurt能显著增加前列腺素E2的分泌。

研究表明, 乳酸杆菌用于 *H pylori* 相关胃疾病的治疗是安全有效的, 尤其是开发应用活菌比冻干制剂是更有效的途径。但现有资料仍有限, 而且到目前为止, 国内外的研究大多集中于乳酸杆菌制剂的临床效果而对其发挥作用的机制研究较少, 仍缺乏对剂量标准、特定株的选择、应用时机、持续时间以及应用方式的了解, 需要更多研究来验证之, 例如可从乳酸杆菌能改善人群 *H pylori* 感染的症状入手在细胞和分子水平上深入研究单个特定株与 *H pylori* 之间的相互作用方式。研制安全无害并能广泛应用的特异乳酸杆菌株制剂用于疾病的预防和治疗将是未来的发展趋势。

■应用要点

大量研究证明乳酸杆菌用于幽门螺杆菌相关胃疾病的治疗是安全有效的, 研制安全无害并能广泛应用的特异乳酸杆菌株制剂是未来的发展趋势。

■名词解释

微生态: 是指微生物存在的状态, 胃内微生态是指微生物在胃内存在的状态, 微生态失衡的意思是胃内微生物存在的状态失去了平衡。

5 参考文献

- Cazzato IA, Candelli M, Nista EC, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Role of probiotics in *Helicobacter pylori* infections. *Scandinavian Journal of Nutrition* 2004; 48: 26-31
- Fuller R. Probiotics in man and animals. *J Appl Bacteriol* 1989; 66: 365-378
- Coconnier MH, Lievin V, Hemery E, Servin AL. Antagonistic activity against *helicobacter* infection *in vitro* and *in vivo* by the human *lactobacillus acidophilus* strain LB. *Appl Environ Microbiol* 1998; 64: 4573-4580
- Coconnier MH, Lievin V, Bernet-Camard MF, Hudault S, Servin AL. Antibacterial effect of the adhering human *Lactobacillus acidophilus* strain LB. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 1046-1052
- Seegers JF. Lactobacilli as live vaccine delivery vectors: progress and prospects. *Trends Biotechnol* 2002; 20: 508-515
- Maassen CB, van Holten-Neelen C, Balk F, den Bak-Glashouwer MJ, Leer RJ, Laman JD, Boersma WJ, Claassen E. Strain-dependent induction of cytokine profiles in the gut by orally administered *Lactobacillus* strains. *Vaccine* 2000; 18: 2613-2623
- Christensen HR, Frokiaer H, Pestka JJ. Lactobacilli differentially modulate expression of cytokines and maturation surface markers in murine dendritic cells. *J Immunol* 2002; 168: 171-178
- Neish AS, Gewirtz AT, Zeng H, Young AN, Hobert ME, Karmali V, Rao AS, Madara JL. Prokaryotic regulation of epithelial responses by inhibition of IkappaB-alpha ubiquitination. *Science* 2000; 289: 1560-1563
- 杨艺, 邓长生, 彭俊忠. 幽门螺杆菌对体外培养的胃上皮细胞增殖与凋亡的影响. *中华微生物学和免疫学杂志* 2002; 22: 10-12
- Cahill RJ, Kilgallen C, Beattie S, Hamilton H, O' Morain C. Gastric epithelial cell kinetics in the progression from normal mucosa to gastric carcinoma. *Gut* 1996; 38: 177-181
- 庄小强, 郑杰, 林三仁, 孙桂华, 田野. 胃癌中幽门螺杆菌感染与癌基因蛋白表达及凋亡. *临床内科杂志* 2003; 20: 105-107
- Tari A, Kodama K, Kitadai Y, Ohta M, Sumii K, Kajiyama G. Is apoptosis in antral mucosa correlated with serum nitrite concentration in Japanese *Helicobacter pylori*-infected patients? *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 498-504
- 范学工, 夏华向. 幽门螺杆菌感染-基础与临床. 第1版. 湖南: 湖南科学技术出版社, 1997: 48-57
- 王继恒, 刘文忠. 细胞因子基因多态性和幽门螺杆菌相关性疾病. *中华消化杂志* 2003; 23: 685-687
- Fujiwara Y, Arakawa T, Fukuda T, Sasaki E, Nakagawa K, Fujiwara K, Higuchi K, Kobayashi K, Tarnawski A. Interleukin-8 stimulates leukocyte migration across a monolayer of cultured rabbit gastric epithelial cells. Effect associated with the impairment of gastric epithelial barrier function. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 1210-1215
- Holck S, Norgaard A, Bennedsen M, Permin H, Norn S, Andersen LP. Gastric mucosal cytokine responses in *Helicobacter pylori*-infected patients with gastritis and peptic ulcers. Association with inflammatory parameters and bacteria load. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2003; 36: 175-180
- 陈锡美, 许树长. 胃黏膜疾病基础与临床研究. 第1版. 上海: 上海科技教育出版社, 2004: 95-100
- Seo JH, Lim JW, Kim H, Kim KH. *Helicobacter pylori* in a Korean isolate activates mitogen-activated protein kinases, AP-1, and NF-kappaB and induces chemokine expression in gastric epithelial AGS cells. *Lab Invest* 2004; 84: 49-62
- 曹萍, 张岫兰, 卢启明, 薛群基. 幽门螺杆菌相关性胃炎中核因子-kB与IL-8, COX-2表达的意义. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 91-93
- Yamaoka Y, Kodama T, Kita M, Imanishi J, Kashima K, Graham DY. Relation between clinical presentation, *Helicobacter pylori* density, interleukin 1beta and 8 production, and cagA status. *Gut* 1999; 45: 804-811
- Hamilton-Miller JM. The role of probiotics in the treatment and prevention of *Helicobacter pylori* infection. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22: 360-366
- Coconnier MH, Lievin V, Hemery E, Servin AL. Antagonistic activity against *Helicobacter* infection *in vitro* and *in vivo* by the human *Lactobacillus acidophilus* strain LB. *Appl Environ Microbiol* 1998; 64: 4573-4580
- Mukai T, Asasaka T, Sato E, Mori K, Matsumoto M, Ohori H. Inhibition of binding of *Helicobacter pylori* to the glycolipid receptors by probiotic *Lactobacillus reuteri*. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2002; 32: 105-110
- 袁建平, 吴凯宇. 幽门螺杆菌感染的微生态治疗. *中华微生物学杂志* 2002; 14: 117-118
- Rolfe RD. The role of probiotic cultures in the control of gastrointestinal health. *J Nutr* 2000; 130: 396S-402S
- Michetti P, Dorta G, Wiesel PH, Brassart D, Verdu E, Herranz M, Felley C, Porta N, Rouvet M, Blum AL, Cortesys-Theulaz I. Effect of whey-based culture supernatant of *Lactobacillus acidophilus* (johnsonii) La1 on *Helicobacter pylori* infection in humans. *Digestion* 1999; 60: 203-209
- Kabir AM, Aiba Y, Takagi A, Kamiya S, Miwa T, Koga Y. Prevention of *Helicobacter pylori* infection by lactobacilli in a gnotobiotic murine model. *Gut* 1997; 41: 49-55
- Gill HS, Rutherford KJ, Prasad J, Gopal PK. Enhancement of natural and acquired immunity by *Lactobacillus rhamnosus* (HN001), *Lactobacillus acidophilus* (HN017) and *Bifidobacterium lactis* (HN019). *Br J Nutr* 2000; 83: 167-176
- Simakachorn N, Pichaiapat V, Rithipornpaisarn P, Kongkaew C, Tongpradit P, Varavithya W. Clinical evaluation of the addition of lyophilized, heat-killed *Lactobacillus acidophilus* LB to oral rehydration therapy in the treatment of acute diarrhea in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 68-72
- Felley CP, Cortesys-Theulaz I, Rivero JL, Sipponen P, Kaufmann M, Bauerfeind P, Wiesel PH, Brassart D, Pfeifer A, Blum AL, Michetti P. Favourable effect of an acidified milk (LC-1) on *Helicobacter pylori* gastritis in man. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 25-29
- Canducci F, Armuzzi A, Cremonini F, Cammarota G, Bartolozzi F, Pola P, Gasbarrini G, Gasbarrini A. A lyophilized and inactivated culture of *Lactobacillus acidophilus* increases *Helicobacter pylori* eradication rates. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1625-1629
- Sheu BS, Wu JJ, Lo CY, Wu HW, Chen JH, Lin YS, Lin MD. Impact of supplement with *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*-containing yogurt on triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1669-1675
- Sakamoto I, Igarashi M, Kimura K, Takagi A, Miwa

- T, Koga Y. Suppressive effect of *Lactobacillus gasseri* OLL 2716 (LG21) on *Helicobacter pylori* infection in humans. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: 709-710
- 34 Lykova EA, Bondarenko VM, Sidorenko SV, Grishina ME, Murashova AO, Minaev VI, Rytikov FM, Korsunskii AA. Combined antibacterial and probiotic therapy of *Helicobacter*-associated diseases in children. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol* 1999; 76-81
- 35 Armuzzi A, Cremonini F, Ojetti V, Bartolozzi F, Canducci F, Candelli M, Santarelli L, Cammarota G, De Lorenzo A, Pola P, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Effect of *Lactobacillus* GG supplementation on antibiotic-associated gastrointestinal side effects during *Helicobacter pylori* eradication therapy: a pilot study. *Digestion* 2001; 63: 1-7
- 36 Armuzzi A, Cremonini F, Bartolozzi F, Canducci F, Candelli M, Ojetti V, Cammarota G, Anti M, De Lorenzo A, Pola P, Gasbarrini G, Gasbarrini A. The effect of oral administration of *Lactobacillus* GG on antibiotic-associated gastrointestinal side-effects during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 163-169
- 37 Cremonini F, Di Caro S, Covino M, Armuzzi A, Gabrielli M, Santarelli L, Nista EC, Cammarota G, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Effect of different probiotic preparations on anti-*Helicobacter pylori* therapy-related side effects: a parallel group, triple blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2744-2749
- 38 Sheu BS, Wu JJ, Lo CY, Wu HW, Chen JH, Lin YS, Lin MD. Impact of supplement with *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*-containing yogurt on triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1669-1675
- 39 Koga Y. Probiotics for *H. pylori* infection. *Nippon Rinsho* 2002; 60: 756-761
- 40 de Vrese M, Schrezenmeir J. Probiotics and non-intestinal infectious conditions. *Br J Nutr* 2002; 88: S59-S66
- 41 McCracken VJ, Gaskins HR. Probiotics and the immune system. In: Tannock GW, editor. Probiotics, a critical review. *Wymondham: Horizon Scientific* 1999; 85-111
- 42 Dial EJ, Hall LR, Serna H, Romero JJ, Fox JG, Lichtenberger LM. Antibiotic properties of bovine lactoferrin on *Helicobacter pylori*. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 2750-2756
- 43 Wang X, Hirno S, Willen R, Wadstrom T. Inhibition of *Helicobacter pylori* infection by bovine milk glycoconjugates in a BALB/cA mouse model. *J Med Microbiol* 2001; 50: 430-435
- 44 Sgouras DN, Panayotopoulou EG, Martinez-Gonzalez B, Petraki K, Michopoulos S, Mentis A. *Lactobacillus johnsonii* La1 attenuates *Helicobacter pylori*-associated gastritis and reduces levels of pro-inflammatory chemokines in C57BL/6 mice. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005; 12: 1378-1386
- 45 Uchida M, Kurakazu K. Yogurt containing *Lactobacillus gasseri* OLL2716 exerts gastroprotective action against [correction of agaisnt] acute gastric lesion and antral ulcer in rats. *J Pharmacol Sci* 2004; 96: 84-90

■同行评价

本文详细地阐明了 *H. pylori* 与乳酸杆菌之间的关系, 科学性和可读性较好。

电编 张敏 编辑 管鑫妍 审读 张海宁

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2006 年版权归世界胃肠病学杂志社

●消息●

更正与说明专栏

本报讯 《世界华人消化杂志》为了对同行评议、编辑、校对、审读、文章价值等质量进行跟踪报道, 特设"更正与说明"固定专栏, 包括"事实纠错"、"文字更正"、"解释说明"三个子栏目, 不仅对前一期或近期出现的文字差错和事实错误进行更正、就引发歧义或晦涩难懂之处做解释说明, 而且针对文章的学术水平等进行讨论。在此, 我们热烈欢迎读者、作者、编委等积极审读《世界华人消化杂志》, 给更正与说明栏目投稿。(世界胃肠病学杂志社 2006-01-28)