

双歧杆菌三联活菌对幽门螺杆菌阳性胃溃疡患者肠道菌群及相关信号通路的影响



唐晓栋, 傅思华, 郭存果

金华市人民医院消化内科 (浙江金华 321000)

【摘要】目的 探究双歧杆菌三联活菌对幽门螺杆菌 (Hp) 阳性的胃溃疡 (GU) 患者肠道菌群及 Toll 样受体 4 (TLR4) / 髓样分化因子 -88 (MyD88) / 核因子- κ B (NF- κ B) 信号通路的影响。**方法** 选取 2023 年 1 月至 2024 年 1 月金华市人民医院消化内科诊治的 Hp 阳性 GU 患者临床资料。根据诊疗方案分为常规组 (标准四联疗法) 和联合组 (双歧杆菌三联活菌 + 标准四联疗法)。比较两组患者治疗后溃疡愈合率、Hp 根除率及胃粘膜损伤程度 (GMDD) 评分; 采用全自动快速微生物鉴定智能分析系统鉴定细菌类型 (双歧杆菌、乳酸杆菌、肠杆菌、肠球菌和梭菌); 采用酶联免疫吸附试验检测血清 TLR4、MyD88、NF- κ B 水平和炎症因子水平 [白细胞介素-6 (IL-6)、C-反应蛋白 (CRP) 白细胞介素-8 (IL-8) 和基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)]。此外, 观察恶心呕吐、腹泻、皮疹等不良反应发生情况。**结果** 共纳入 103 例患者, 其中常规组 54 例, 联合组 49 例。治疗后, 联合组 GU 患者溃疡愈合率和 Hp 根除率显著高于常规组 (36.73% vs. 16.67%, $P < 0.05$; 68.52% vs. 85.71%, $P < 0.05$)。此外, 联合组 GU 患者 GMDD 评分显著低于常规组 ($P < 0.05$)。治疗后, 常规组肠道菌群未见明显改变 ($P > 0.05$), 联合组除梭菌外, 双歧杆菌、乳酸杆菌、肠杆菌和肠球菌含量均显著下降 ($P < 0.05$)。此外, 治疗后, 联合组 GU 患者血清 TLR4、MyD88、NF- κ B、IL-6、CRP、IL-8 和 MMP-9 水平显著低于常规组 ($P < 0.05$)。在不良反应方面, 常规组和联合组不良反应发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 双歧杆菌三联活菌辅助标准四联疗法可改善胃黏膜损伤, 促进溃疡愈合, 提高 Hp 根除率, 其可能是通过介导 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路调控炎症反应发挥作用。

【关键词】 双歧杆菌三联活菌; 幽门螺杆菌感染; 胃溃疡; 机制

【中图分类号】 R969

【文献标识码】 A

Effects of Bifidobacterium, Lactobacillus and Enterococcus on intestinal flora and related signaling pathway in patients with *Helicobacter pylori*-positive gastric ulcers

TANG Xiaodong, FU Sihua, GUO Cunguo

Department of Gastroenterology, Jinhua People's Hospital, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: GUO Cunguo, Email: 13868992030@163.com

【Abstract】Objective To investigate the effects of Bifidobacterium, Lactobacillus and Enterococcus on the intestinal flora and toll-likereceptor4 (TLR4), myeloid differentiation factor-88 (MyD88), nuclear factor- κ B (NF- κ B) signaling pathways in patients with *Helicobacter pylori* (Hp)-positive gastric ulcers (GU). **Methods** Patients with Hp-positive GU treated in the Department of Gastroenterology at Jinhua People's Hospital from January 2023 to January 2024 were selected

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202504012

基金项目: 金华市科技计划项目 (2022-4-150)

通信作者: 郭存果, 主治医师, Email: 13868992030@163.com

as research subjects. The patients were divided into a conventional group (standard quadruple therapy) and a combination group (Bifidobacterium, Lactobacillus and Enterococcus+standard quadruple therapy). The ulcer healing rate, Hp eradication rate and gastric mucosal damage degree (GMDD) scores were compared between the two groups of patients after treatment. Bacteria (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Enterobacter*, *Enterococcus* and *Clostridium*) were identified using the fully automatic rapid microbial identification intelligent analysis system. Serum levels of TLR4, mMyD88, NF- κ B and inflammatory cytokine [interleukin-6 (interleukin-6, IL-6), C-reactive protein (C-reactive Protein, CRP), interleukin-8 (interleukin-8, IL-8) and matrix metalloproteinase-9 (matrix Metalloproteinase-9, MMP-9)] were detected using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Additionally, the occurrence of adverse reactions such as nausea, vomiting, diarrhea, and rash was observed. **Results** A total of 103 patients were included, including 54 in the conventional group and 49 in the combination group. After treatment, the ulcer healing rate and Hp eradication rate of GU patients in the combined group were significantly higher than those in the conventional group (36.73% vs. 16.67%, $P<0.05$; 68.52% vs. 85.71%, $P<0.05$). The GMDD score of GU patients in the combination group was significantly lower than that of the conventional group ($P<0.05$). After treatment, no significant changes were observed in the intestinal flora of the conventional group ($P>0.05$). In the combination group, except for *Clostridium*, the contents of *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Enterobacter* and *Enterococcus* were significantly decreased ($P<0.05$). After treatment, the serum levels of TLR4, MyD88, NF- κ B, IL-6, CRP, IL-8 and MMP-9 in GU patients of the combination group were significantly lower than those in the conventional group ($P<0.05$). In terms of adverse reactions, the incidence was similar between two groups ($P<0.05$). **Conclusion** The combination of Bifidobacterium, Lactobacillus and Enterococcus and the standard quadruple therapy can improve gastric mucosal damage, promote ulcer healing, and increase the Hp eradication rate, which may play a role in regulating inflammatory response by mediating TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathways.

【Keywords】 Bifidobacterium, Lactobacillus and Enterococcus; *Helicobacter pylori* infection; Gastric ulcer; Mechanism

胃溃疡 (gastric ulcer, GU) 是一种常见的消化系统疾病, 属于消化道溃疡的典型类型^[1]。随着生活节奏加快及饮食结构改变, GU 发病率呈上升趋势, 严重影响患者的生活质量和身体健康^[2]。幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, Hp) 感染是导致 GU 发生和发展的重要危险因素。据统计, 约 80% GU 患者存在 Hp 感染^[3]。Hp 感染可通过损伤胃黏膜屏障功能、诱发免疫炎症反应, 进一步加重胃黏膜的损伤并促进 GU 的形成^[4]。此外, 长期 Hp 感染与 GU 复发、难治性 GU、溃疡并发症 (如出血、穿孔、幽门梗阻等) 等密切相关, 严重威胁患者的生命健康^[5]。

目前, Hp 阳性 GU 的治疗主要采用标准四联疗法, 即质子泵抑制剂 (proton pump inhibitor, PPI)、铋剂联合两种抗生素。然而, 随着抗生素广泛使用, Hp 耐药日益严重, 导致标准四联疗法的 Hp 根除率逐渐下降^[6]。抗生素和铋剂可能会引起恶心、呕吐、腹泻、味觉障碍等不良反应, 影响治疗依从性。此外, 长期使用抗生素还可能

破坏肠道正常菌群平衡, 导致肠道微生态失调, 增加感染性疾病的发生风险。近年来, 肠道微生态在消化系统疾病中的作用受到广泛关注。补充益生菌有益于调节 Hp 阳性 GU 患者肠道功能和肠道菌落环境, 减轻炎症反应, 提高 Hp 根除率^[7]。

在 Hp 感染介导的胃黏膜炎症中, Toll 样受体 4 (toll-like receptor4, TLR) 4/髓样分化因子-88 (myeloid differentiation factor-88, MyD88) /核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路发挥关键作用^[8]。Hp 细胞壁成分脂多糖可激活胃黏膜上皮细胞表面的 TLR4, 通过招募下游衔接蛋白 MyD88, 激活 NF- κ B 信号通路, 进而诱导白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、C-反应蛋白 (C-reactive Protein, CRP)、白细胞介素-8 (interleukin-8, IL-8) 等促炎细胞因子的表达, 导致胃黏膜损伤^[9]。已有研究证实益生菌可通过抑制 TLR4/MyD88/NF- κ B 通路的过度激活调节宿主免疫反应^[10], 但双歧杆菌三联活菌是否通过调控该通路影响 Hp 阳性 GU 的治疗效果仍需进一步验证。

综上，本研究旨在探讨双歧杆菌三联活菌联合标准四联疗法对 Hp 阳性 GU 患者肠道菌群及 TLR4/MyD88/NF-κB 信号通路的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究回顾性分析 2023 年 1 月至 2024 年 1 月期间于金华市人民医院消化内科就诊并接受治疗 Hp 阳性 GU 患者的临床资料。纳入标准：①经胃镜检查及病理组织学证实为 GU，且尿素呼气试验阳性；② 18~75 岁，性别不限；③临床、病理资料完整，无缺陷，可用于疗效评估。排除标准：①合并有严重的心、肝、肾等重要脏器功能障碍；②合并胃癌、炎症性肠病等其他消化系统严重疾病；③近 1 个月内使用过抗生素、铋剂、PPI、益生菌或其他影响胃肠功能及肠道菌群的药物；④合并恶性肿瘤或自身免疫性疾病；⑤妊娠或哺乳期妇女。

本研究经金华市人民医院伦理委员会批准（伦理审批号：伦审 2024 研第 044 号），所有患者均签署知情同意书。

1.2 治疗方法

根据 GU 患者的诊疗方案，将符合纳入标准的 GU 患者分为常规组和联合组。常规组患者接受标准四联疗法（疗程 2 周）：（1）PPI：选择埃索美拉唑镁肠溶片（江西山香药业有限公司，批号：230137，规格：20 mg/ 片）20 mg，po（餐前 30 min），bid；（2）铋剂：枸橼酸铋钾胶囊（湖南华纳大药厂股份有限公司，批号：221105，规格：120 mg/ 粒）240 mg，po（餐前 30 min），bid；（3）抗生素：①阿莫西林胶囊（石药集团中诺药业有限公司，批号：428230405，规格：0.25 g/ 粒）1 g，po，bid；②克拉霉素缓释片（江苏恒瑞医药股份有限公司，批号：221031JB，规格：0.5 g/ 片）0.5 g，po（餐后），bid。

联合组患者在标准四联疗法的基础上，加用双歧杆菌三联活菌胶囊（上海信谊药厂有限公司，批号：22120241037，规格：210 mg/ 粒），420~840 mg，po（餐后），tid。疗程均为 1 个月。

1.3 检测指标

1.3.1 临床疗效

①溃疡愈合率：根据《消化性溃疡中西医结合诊疗共识意见（2017 年）》^[1]，溃疡愈合定义为

疤痕愈合或无痕迹愈合。溃疡愈合率（%）= 溃疡愈合人数 / 总治疗人数 × 100%。

② Hp 根除率：治疗结束后 4~8 周，患者采用尿素呼气试验检测 Hp。若检测结果为阴性，则判定为 Hp 根除。Hp 根除率（%）= Hp 根除人数 / 总治疗人数 × 100%。

③胃粘膜损伤程度（Gastric Mucosal Damage Degree, GMDD）评分：在治疗前后，均通过内镜获取病灶部位的胃黏膜组织样本，用于开展病理学检查。由经验丰富的病理医师根据显微镜下胃黏膜的表现进行评分。评分标准见表 1^[12]。

表1 GMDD评分细则

Table 1. Detailed rules of GMDD

特征	0分	1分	2分	3分
黏膜厚度	正常	轻度	中度	重度
炎性细胞浸润	正常	轻度	中度	重度
腺体形态	正常	轻度	中度	重度
腺体密度	正常	轻度减少	中度减少	重度减少

1.3.2 肠道菌群

分别在治疗前及治疗结束后采集患者新鲜粪便进行微生物培养，对菌落进行分析，采用梅里埃全自动快速微生物鉴定智能分析系统鉴定细菌类型（双歧杆菌、乳酸杆菌、肠杆菌、肠球菌和梭菌）。

1.3.3 TLR4/MyD88/NF-κB信号通路及炎症因子

分别在治疗前及治疗结束后采集患者空腹静脉血 3~5 mL，采用酶联免疫吸附试验法（enzyme linked immunosorbent assay, ELISA）检测血清 TLR4、MyD88、NF-κB、IL-6、CRP、IL-8 和基质金属蛋白酶 -9（matrix metalloproteinase-9, MMP-9）水平。ELISA 检验操作由金华市人民医院检验科完成，并严格按照试剂盒说明书进行。

1.3.4 不良反应

在治疗期间，密切观察并记录患者是否出现恶心呕吐、腹泻、皮疹等不良反应。对出现不良反应的患者详细记录不良反应的发生时间、症状表现、严重程度及持续时间等信息。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 22.0 统计学软件对所得数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用独立样本 *t* 检验，治疗前后比较采用配对 *t* 检验；若不符合正态分布以四分位间距（interquartile range，

IQR) 表示, 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以 $n(\%)$ 表示, 组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料

本研究共纳入 103 例 Hp 阳性的 GU 患者, 其中常规组 54 例, 联合组 49 例。常规组 GU 患者和联合组 GU 患者在年龄、性别、体重指数、

病程、GU 分期、直径、溃疡部位、合并症方面差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。具体见表 2。

2.2 临床疗效指标

联合组的溃疡愈合率和 Hp 根除率显著高于常规组 ($P<0.05$)。治疗前, 两组 GU 患者的 GMDD 评分差异无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗后, 联合组 GU 患者 GMDD 评分显著降低, 且联合组显著低于常规组 ($P<0.05$)。具体见表 3。

表2 常规组和联合组基线资料比较

Table 2. Comparison of baseline data between conventional group and combination group				
特征	常规组 ($n=54$)	联合组 ($n=49$)	$t/U/\chi^2$	P
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	48.22 $\pm$ 8.14	50.33 $\pm$ 8.17	-1.308	0.194
性别 [$n(\%)$]			0.020	0.887
女	25 (46.30)	22 (44.90)		
男	29 (53.70)	27 (55.10)		
体重指数 (IQR, kg/m^2)	22.38 (19.97, 24.02)	22.15 (19.46, 24.1)	-0.650	0.515
病程 (IQR, 月)	18.06 (15.63, 20.15)	17.36 (16.4, 19.33)	-0.122	0.903
GU分期 [$n(\%)$]			0.051	0.822
A1期	33 (61.11)	31 (63.27)		
A2期	21 (38.89)	18 (36.73)		
GU直径 (IQR, mm)	9.23 (8.15, 10.29)	9.23 (8.15, 10.29)	-0.030	0.976
溃疡部位 [$n(\%)$]			0.167	0.920
胃底部	23 (42.59)	19 (38.78)		
胃窦部	18 (33.33)	17 (34.69)		
胃体部	13 (24.07)	13 (26.53)		
合并症 [$n(\%)$]				
高血压病	13 (24.07)	11 (22.45)	0.038	0.846
糖尿病	9 (16.67)	9 (18.37)	0.052	0.820
高脂血症	7 (12.96)	6 (12.24)	0.012	0.913
慢性阻塞性肺疾病	6 (11.11)	6 (12.24)	0.032	0.858

表3 常规组和联合组临床疗效指标比较

Table 3. Comparison of clinical efficacy indicators between conventional group and combination group				
指标	常规组 ($n=54$)	联合组 ($n=49$)	t/χ^2	P
溃疡愈合率 [$n(\%)$]	9 (16.67)	18 (36.73)	5.349	0.021
Hp根除率 [$n(\%)$]	37 (68.52)	42 (85.71)	4.250	0.039
GDMM评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)				
粘膜厚度				
治疗前	1.11 $\pm$ 0.13	1.11 $\pm$ 0.12	0.088	0.93
治疗后	0.47 $\pm$ 0.06 ^a	0.22 $\pm$ 0.05 ^a	24.246	<0.001
炎性细胞浸润				
治疗前	1.88 $\pm$ 0.23	1.88 $\pm$ 0.25	0.058	0.954
治疗后	1.20 $\pm$ 0.09 ^a	0.73 $\pm$ 0.08 ^a	28.421	<0.001
腺体形态				
治疗前	1.46 $\pm$ 0.15	1.44 $\pm$ 0.15	0.626	0.533
治疗后	0.82 $\pm$ 0.07 ^a	0.50 $\pm$ 0.06 ^a	25.895	<0.001
腺体密度				
治疗前	1.38 $\pm$ 0.14	1.35 $\pm$ 0.13	1.149	0.253
治疗后	0.76 $\pm$ 0.05 ^a	0.52 $\pm$ 0.02 ^a	33.394	<0.001

注: 与同组治疗前比较, ^a $P<0.05$ 。

2.3 肠道菌群

治疗前，两组 GU 患者肠道菌群含量差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后，常规组肠道菌群无显著差异 ($P>0.05$)，联合组除梭菌外，双歧杆菌、乳酸杆菌、肠杆菌和肠球菌含量均显著下降 ($P<0.05$)。具体见表 4。

2.4 TLR4/MyD88/NF-κB信号通路及炎症因子

治疗前，两组 GU 患者血清 TLR4、MyD88、

NF-κB、IL-6、CRP、IL-8 和 MMP-9 水平差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后，联合组 GU 患者血清 TLR4、MyD88、NF-κB、IL-6、CRP、IL-8 和 MMP-9 水平显著低于常规组 ($P<0.05$)。具体见表 5。

2.5 不良反应发生情况

治疗期间，常规组和联合组不良反应率分别为 16.67% 和 12.24%，二者比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。具体见表 6。

表4 常规组和联合组肠道菌群比较 ($\bar{x} \pm s$, lgCFU/g)

Table 4. Comparison of intestinal flora between conventional group and combination group ($\bar{x} \pm s$, lgCFU/g)

肠道菌群	常规组 (n=54)	联合组 (n=49)	t	P
双歧杆菌				
治疗前	8.80 ± 0.40	8.79 ± 0.38	0.170	0.866
治疗后	8.66 ± 0.40	11.55 ± 0.71 ^a	-25.258	<0.001
乳酸杆菌				
治疗前	7.67 ± 0.20	7.66 ± 0.20	0.404	0.687
治疗后	7.63 ± 0.18	9.42 ± 0.65 ^a	-18.600	<0.001
肠杆菌				
治疗前	7.28 ± 0.44	7.32 ± 0.35	-0.547	0.586
治疗后	7.28 ± 0.42	6.32 ± 0.31 ^a	13.425	<0.001
肠球菌				
治疗前	7.28 ± 0.38	7.34 ± 0.35	-0.828	0.41
治疗后	7.27 ± 0.34	5.92 ± 0.37 ^a	19.191	<0.001
梭菌				
治疗前	9.46 ± 0.60	9.54 ± 0.63	-0.695	0.489
治疗后	9.42 ± 0.63	9.55 ± 0.54	-1.136	0.259

注：与同组治疗前比较，^a $P<0.05$ 。

表5 常规组和联合组TLR4/MyD88/NF-κB信号通路比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5. Comparison of TLR4/MyD88/NF-κB signaling pathways between conventional group and combination group ($\bar{x} \pm s$)

指标	常规组 (n=54)	联合组 (n=49)	t	P
TLR4 (ng/mL)				
治疗前	35.87 ± 3.61	35.30 ± 3.64	0.786	0.434
治疗后	27.26 ± 1.21 ^a	21.23 ± 0.21 ^a	36.101	<0.001
MyD88 (pg/mL)				
治疗前	690.51 ± 36.67	701.24 ± 41.37	-1.387	0.169
治疗后	547.68 ± 34.27	511.91 ± 33.50 ^a	5.352	<0.001
NF-κB (pg/mL)				
治疗前	778.22 ± 47.74	770.95 ± 51.97	0.737	0.463
治疗后	690.57 ± 43.98 ^a	636.98 ± 37.82 ^a	6.647	<0.001

注：与同组治疗前比较，^a $P<0.05$ 。

表6 常规组和联合组不良反应比较 [n (%)]

Table 6. Comparison of adverse reactions between conventional group and combination group [n (%)]

不良反应	常规组 (n=54)	联合组 (n=49)	χ^2	P
恶心呕吐	4 (7.41)	3 (6.12)		
腹泻	3 (5.56)	1 (2.04)		
便秘	1 (1.85)	0 (0.00)		
皮疹	1 (1.85)	2 (4.08)		
总发生率	9 (16.67)	6 (12.24)	0.404	0.525

3 讨论

随着 Hp 耐药性不断攀升,传统标准四联疗法的疗效受到挑战,寻找有效的辅助治疗手段迫在眉睫。本研究通过回顾性分析 103 例 Hp 阳性 GU 患者的临床资料,首次探究双歧杆菌三联活菌对患者肠道菌群及 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路的影响。

本研究显示联合组溃疡愈合率及 Hp 根除率显著高于常规组,提示双歧杆菌三联活菌能够协同标准四联疗法,促进胃黏膜修复再生,并提高 Hp 的清除能力。双歧杆菌三联活菌可能通过多种途径发挥胃黏膜修复再生作用。一方面,长双歧杆菌、嗜酸乳杆菌和粪肠球菌在肠道内定殖后,能够产生乙酸、丙酸和丁酸等短链脂肪酸,不仅为肠道上皮细胞提供能量,促进细胞的增殖和分化,还能调节肠道黏膜的渗透压,维持黏膜的完整性,为胃黏膜的修复创造有利的微环境^[13]。另一方面,有益菌通过竞争性抑制作用,减少有害菌在胃肠道黏膜表面的黏附和定植,降低有害菌对胃黏膜的直接损伤,间接促进溃疡的愈合^[14]。在 Hp 根除方面,联合组的根除率显著高于常规组。除了标准四联疗法本身的抗菌作用外,双歧杆菌三联活菌可能通过调节肠道微生态,增强机体的免疫功能,从而提高对 Hp 的清除能力。此外,双歧杆菌三联活菌能够刺激肠道黏膜免疫系统,促进免疫细胞的活化和免疫因子的分泌,如增强巨噬细胞的吞噬功能、促进 T 淋巴细胞的增殖和分化等^[15]。上述免疫反应不仅有助于清除肠道内的有害菌,也可能对胃内的 Hp 产生一定的抑制和清除作用。

肠道菌群失调在 Hp 感染相关疾病的发生发展中起重要作用。本研究发现,双歧杆菌三联活菌治疗后,有益菌(如双歧杆菌、乳酸杆菌)数量显著增加,而条件致病菌(如肠杆菌、梭菌)数量减少,与先前研究报道一致^[16]。双歧杆菌作为优势菌属,其数量的增加可增加酸类产生,降低肠道 pH,抑制 Hp 生长^[17]。此外,乳酸杆菌的增加也可能协同双歧杆菌发挥作用,通过产生短链脂肪酸为肠黏膜细胞提供能量,促进黏膜修复^[18]。

肠道菌群失衡时,革兰阴性菌(如肠杆菌)过度增殖,其细胞壁成分脂多糖可通过肠道黏膜

屏障入血,与单核细胞、巨噬细胞表面的 TLR4 受体结合,激活 MyD88 依赖的信号通路,最终诱导 NF- κ B 核转位,驱动 IL-6、IL-8、MMP-9 等促炎因子释放^[19]。IL-6 能够促进炎症细胞的募集和活化,增强免疫反应,同时还可以刺激肝细胞合成急性期蛋白,进一步加重炎症状态^[20]。IL-8 则是一种强效的趋化因子,能够吸引中性粒细胞等炎症细胞向感染和损伤部位聚集,引发炎症细胞浸润,导致胃黏膜组织损伤和破坏^[21]。CRP 作为一种敏感的炎症标志物,其水平在炎症状态下显著升高,可反映机体炎症反应的程度和疾病的活动状态。此外,MMP-9 表达增加也与 GU 的发生发展密切相关。MMP-9 能够降解细胞外基质成分,破坏胃黏膜的完整性^[22]。在炎症状态下,MMP-9 的表达增加,导致细胞外基质降解过度,促进溃疡的形成和发展^[23]。本研究首次在临床病患中发现,双歧杆菌三联活菌可显著降低 Hp 阳性 GU 患者血清 TLR4、MyD88、NF- κ B 水平,同时下调 IL-6、CRP、IL-8 和 MMP-9 等炎症因子表达,这表明双歧杆菌可能通过抑制 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路,减轻 Hp 感染引发的过度炎症反应,从而保护胃黏膜。具体机制可能包括:①双歧杆菌通过与 TLR4 受体结合,竞争性拮抗 Hp-LPS 的激活作用^[24];②益生菌通过分泌表面蛋白、代谢产物等可溶性因子,抑制 TLR4 下游 MyD88/NF- κ B 信号转导^[25]。此外,肠道菌群与 TLR4/MyD88/NF- κ B 通路之间存在双向调控关系。一方面,益生菌通过抑制该通路减轻炎症;另一方面,过度的炎症反应也可能进一步破坏肠道菌群平衡。因此,双歧杆菌三联活菌可能通过调节这一恶性循环,发挥协同治疗作用。

在不良反应方面,常规组和联合组不良反应发生率相似,表明双歧杆菌三联活菌联合标准四联疗法并未增加不良反应的发生风险。然而,由于本研究样本量相对较小,对于双歧杆菌三联活菌长期使用的安全性和不良反应,仍需进一步的大样本、长期随访研究来证实。

尽管本研究取得了有意义的结果,但仍存在一定的局限性:第一,本研究采用回顾性研究设计,存在回顾性研究固有的局限性,如数据的完整性和准确性可能受到影响,难以完全避免混杂因素的干扰;第二,本研究样本量相对较小,可能影响结果的代表性和统计学效力。此外,虽然

本研究探讨了双歧杆菌三联活菌治疗 GU 的潜在机制,但仍需进一步的基础研究,如通过细胞实验和动物实验来深入验证这些机制,并明确双歧杆菌三联活菌发挥作用的具体分子靶点和信号通路;第三,仅观察 1 个月的治疗效果,未进行随访以评估溃疡复发率、Hp 再感染率的发生情况。

综上所述,本研究表明双歧杆菌三联活菌辅助标准四联疗法可改善胃黏膜损伤,促进溃疡愈合,提高 Hp 根除率,其作用机制可能与介导 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路调控炎症反应有关。双歧杆菌三联活菌为 Hp 阳性 GU 患者的治疗提供了一种安全、有效的辅助治疗手段,具有广阔的临床应用前景。

参考文献

- 钱柯伊,杨顺,王玲. 小组式知识-信念-行为健康宣教对胃溃疡患者疾病知信行水平、自我管理能力和生活质量的影响[J]. 护理实践与研究, 2023, 20(22): 3427-3432. [Qian KY, Yang S, Wang L. Effect of group-based knowledge-attitude-practice health education on disease knowledge-attitude-practice level, self-management ability, life quality of gastric ulcer patients[J]. Nursing Practice and Research, 2023, 20(22): 3427-3432.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-9676.2023.22.019](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-9676.2023.22.019).
- 陈力铭, 刘国政, 王辉, 等. 黄连及其有效成分治疗胃溃疡的作用机制研究进展[J/OL]. 中华中医药学刊, 2025-02-28. [Chen LM, Liu GZ, Wang H, et al. Research progress on the mechanism of action of Huanglian and its active ingredients in the treatment of gastric ulcer[J/OL]. Chinese Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2025-02-28.] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.R.20250228.1625.008.html>.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of Helicobacter pylori infection—the maastricht V/florence consensus report[J]. Gut, 2017, 66(1): 6-30. DOI: [10.1136/gutjnl-2016-312288](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312288).
- Gonciarz W, Walencka M, Moran AP, et al. Upregulation of MUC5AC production and deposition of LEWIS determinants by HELICOBACTER PYLORI facilitate gastric tissue colonization and the maintenance of infection[J]. J Biomed Sci, 2019, 26(1): 23. DOI: [10.1186/s12929-019-0515-z](https://doi.org/10.1186/s12929-019-0515-z).
- 中华消化杂志编辑委员会. 消化性溃疡诊断与治疗共识意见(2022年, 上海)[J]. 中华消化杂志, 2023, 43(3): 176-192. [Editorial Board of Chinese Journal of Gastroenterology. Consensus opinions on the diagnosis and treatment of peptic ulcer (2022, Shanghai)[J]. Chinese Journal of Digestion, 2023, 43(3): 176-192.] DOI: [10.3760/cma.j.cn311367-20230115-00022](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn311367-20230115-00022).
- 张菲菲, 王启, 李曙光, 等. 幽门螺杆菌临床耐药性及其变化趋势: 北京大学人民医院 10 年数据分析[J]. 协和医学杂志, 2023, 14(5): 1017-1022. [Zhang FF, Wang Q, Li SG, et al. Clinical resistance of helicobacter pylori and its trend: a 10-year data analysis at peking university people's hospital[J]. Medical Journal of Peking Union Medical College Hospital, 2023, 14(5): 1017-1022.] DOI: [10.12290/xhyxzz.2023-0063](https://doi.org/10.12290/xhyxzz.2023-0063).
- 汪慧霞, 张彩凤, 张超群, 等. 益生菌治疗幽门螺杆菌阳性胃溃疡的效果及对肠道菌群分布、血清炎症因子的影响[J]. 中国医药导报, 2021, 18(12): 154-158. [Wang HX, Zhang CF, Zhang CQ, et al. Efficacy of probiotics in the treatment of Helicobacter pylori positive gastric ulcer and its effect on intestinal flora distribution and serum inflammatory factors[J]. China Medical Herald, 2021, 18(12): 154-158.] DOI: [10.20047/j.issn1673-7210.2021.12.038](https://doi.org/10.20047/j.issn1673-7210.2021.12.038).
- Pachathundikandi SK, Tegtmeyer N, Backert S. Masking of typical TLR4 and TLR5 ligands modulates inflammation and resolution by Helicobacter pylori[J]. Trends Microbiol, 2023, 31(9): 903-915. DOI: [10.1016/j.tim.2023.03.009](https://doi.org/10.1016/j.tim.2023.03.009).
- Dang Y, Zhang Y, Xu L, et al. PUMA-mediated epithelial cell apoptosis promotes Helicobacter pylori infection-mediated gastritis[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(2): 139. DOI: [10.1038/s41419-020-2339-x](https://doi.org/10.1038/s41419-020-2339-x).
- Wang H, Li SH, Li HZ, et al. Mechanism of probiotic VSL#3 inhibiting NF- κ B and TNF- α on colitis through TLR4-NF- κ B signal pathway[J]. Iran J Public Health, 2019, 48(7): 1292-1300. DOI: [10.18502/ijph.v48i7.2953](https://doi.org/10.18502/ijph.v48i7.2953).
- 李军祥, 陈詒, 肖冰, 等. 消化性溃疡中西医结合诊疗共识意见(2017年)[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2018, 26(2): 112-120. [Li JX, Chen Y, Xiao B, et al. Consensus on the diagnosis and treatment of peptic ulcer by integrated traditional Chinese and western medicine (2017)[J]. Chinese Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for Digestive Diseases, 2018, 26(2): 112-120.] DOI: [10.3969/j.issn.1671-038X.2018.02.02](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-038X.2018.02.02).
- Stepanishcheva LA, Sarsenbaeva AS, Fattakhova NV. Influence of the comorbidity diseases and risk factors on development of the combined peptic ulcer of the stomach and the duodenum[J]. Eksp Klin Gastroenterol, 2013, 8: 34-40. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24933946/>.
- Macfarlane S, Macfarlane GT. Regulation of short-chain fatty acid production[J]. Proc Nutr Soc, 2003, 62(1): 67-72. DOI: [10.1079/pns2002207](https://doi.org/10.1079/pns2002207).
- Mallon PT, McKay D, Kirk SJ, et al. Probiotics for induction of remission in ulcerative colitis[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2007, 4: CD005573. DOI: [10.1002/14651858.CD005573.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD005573.pub2).
- Mazmanian SK, Round JL, Kasper DL. A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease[J]. Nature, 2008, 453(7195): 620-625. DOI: [10.1038/nature07008](https://doi.org/10.1038/nature07008).
- 董红霞, 梁浩, 闵敏. 幽门螺杆菌感染对肠道菌群的影响[J]. 科技导报, 2015, 33(7): 90-94. [Dong HX, Liang H, Min M. Effect of Helicobacter pylori infection on gut microbiota[J]. Science & Technology Review, 2015, 33(7): 90-94.] DOI: [10.3981/j.issn.1000-7857.2015.07.015](https://doi.org/10.3981/j.issn.1000-7857.2015.07.015).
- Sharma D, Gajjar D, Seshadri S. Understanding the role of gut microfloral bifidobacterium in cancer and its potential therapeutic

- applications[J]. *Microbiome Res Rep*, 2024, 3(1): 3. DOI: [10.20517/mrr.2023.51](#).
- 18 Villena J, Kitazawa H. Modulation of intestinal TLR4-inflammatory signaling pathways by probiotic microorganisms: lessons learned from *Lactobacillus jensenii* TL2937[J]. *Front Immunol*, 2014, 4: 512. DOI: [10.3389/fimmu.2013.00512](#).
- 19 Zhao Z, Ning J, Bao XQ, et al. Fecal microbiota transplantation protects rotenone-induced Parkinson's disease mice via suppressing inflammation mediated by the lipopolysaccharide-TLR4 signaling pathway through the microbiota-gut-brain axis[J]. *Microbiome*, 2021, 9(1): 226. DOI: [10.1186/s40168-021-01107-9](#).
- 20 Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2014, 6(10): a016295. DOI: [10.1101/cshperspect.a016295](#).
- 21 Baggiolini M, Dewald B, Moser B. Interleukin-8 and related chemotactic cytokines—CXC and CC chemokines[J]. *Adv Immunol*, 1994, 55: 97–179. DOI: [10.1016/50065-2776\(08\)60509-](#).
- 22 Wu W, Wang J, Wang G, et al. Monotropein inhibits MMP9-mediated cardiac oxidative stress, inflammation, matrix degradation and apoptosis in a mouse and cell line models of septic cardiac injury[J]. *Mol Biol Rep*, 2025, 52(1): 329. DOI: [10.1007/s11033-025-10421-6](#).
- 23 Al-Roub A, Akhter N, Al-Rashed F, et al. TNF α induces matrix metalloproteinase-9 expression in monocytic cells through ACSL1/JNK/ERK/NF- κ B signaling pathways[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 14351. DOI: [10.1038/s41598-023-41514-6](#).
- 24 Riedel CU, Foata F, Philippe D, et al. Anti-inflammatory effects of bifidobacteria by inhibition of LPS-induced NF-kappaB activation[J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(23): 3729–3735. DOI: [10.3748/wjg.v12.i23.3729](#).
- 25 Amy L, Andrew F. Probiotic modulation of innate cell pathogen sensing and signaling events[J]. *Nutrients*, 2017, 9(10): 1156. DOI: [10.3390/nu9101156](#).

收稿日期: 2025 年 04 月 04 日 修回日期: 2025 年 06 月 13 日
本文编辑: 马琳璐 钟巧妮