

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.14.011
文章编号: 1005-8982 (2021) 14-0060-06

消化系统疾病专题·综述

乳杆菌抑制幽门螺杆菌感染的分子机制

于婷¹, 张丽红¹, 翟玉香², 王莉莉¹, 董全江¹, 栾淑芳¹

(1. 青岛大学附属青岛市市立医院 中心实验室, 山东 青岛 266071; 2. 烟台毓璜顶医院 消化内科, 山东 烟台 264000)

摘要: 乳杆菌具有调节胃肠道菌群、改善胃肠道功能的益生作用。幽门螺杆菌是定植于胃黏膜的革兰阴性致病菌, 可诱发胃癌。目前, 幽门螺杆菌根除率逐年下降, 临床上开始尝试应用嗜酸乳杆菌、鼠李糖乳杆菌和加氏乳杆菌等乳杆菌联合抗生素治疗幽门螺杆菌。然而不同临床研究结论有差异, 临床疗效仍有待提升。该文通过综述乳杆菌治疗幽门螺杆菌的临床研究, 进一步探讨其抑制幽门螺杆菌感染的分子机制, 包括细菌素的直接杀菌、黏附抑制、胃肠道微生物群调节、炎症抑制等, 为筛选理想乳杆菌菌株, 提高幽门螺杆菌临床疗效提供新方案。

关键词: 乳杆菌; 螺杆菌, 幽门; 根除率; 细菌素

中图分类号: R378

文献标识码: A

Molecular mechanisms of Lactobacilli against Helicobacter pylori infection

Ting Yu¹, Li-hong Zhang¹, Yu-xiang Zhai², Li-li Wang¹, Quan-jiang Dong¹, Shu-fang Luan¹

(1. Central Laboratory, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao, Shandong 266071, China; 2. Department of Gastroenterology, Yantai Yuhuangding Hospital, Yantai, Shandong 264000, China)

Abstract: Lactobacilli have the probiotic effects of regulating gastrointestinal microbiota and improving gastrointestinal function. Helicobacter pylori (Hp) is a gram-negative pathogen colonizing in gastric mucosa and can induce gastric cancer, while the eradication rate of Hp is decreasing year by year. In recent years, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus gasseri and other Lactobacilli combined with antibiotics are applied to treat Hp infection. However, results of various clinical studies are inconsistent, and the eradication rate of Hp still needs to be improved. This article reviews the clinical researches about the effects of Lactobacilli on the eradication of Hp, and further discusses the molecular mechanisms of Lactobacilli against Hp infection including direct killing effects of bacteriocin, adhesion inhibition, gastrointestinal microbiota regulation and inflammation inhibition, aiming to provide a new approach for screening optimal Lactobacilli strains and therefore to improve the clinical therapeutic effect of Hp infection.

Keywords: Lactobacillus; Helicobacter pylori; eradication rate; bacteriocin

乳杆菌为革兰阳性、兼性厌氧的杆状细菌, 能发酵己糖产生乳酸。乳杆菌属由两百多个种和亚种组成, 在不同环境中广泛分布, 如发酵食品、植物表面、口腔和粪便等^[1]。其也是人类消化系

统、泌尿系统和生殖系统中微生物群落的重要组成部分^[2]。幽门螺杆菌 (Helicobacter pylori, Hp) 是高感染率的致病菌, 全球约一半的人口被感染, 可定植在人类胃黏膜中, 导致上消化道疾病, 如

收稿日期: 2021-02-28

[通信作者] 栾淑芳, E-mail: lsf4859@126.com; Tel: 18678900217

慢性胃炎、消化性溃疡、胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤和胃癌^[3]。临床通常采用基于抗生素的标准三联（质子泵抑制剂+克拉霉素+甲硝唑或阿莫西林）或四联（铋剂+质子泵抑制剂+克拉霉素+甲硝唑或阿莫西林）疗法根除。

但近年来由于抗生素的广泛使用，幽门螺杆菌耐药率上升，导致 Hp 根除率持续下降（从 92.2% 下降到 80.2%）。特别是克拉霉素耐药率在日本和意大利已升至约 30%，土耳其约为 40%，中国约为 50%^[4]。另外，甲硝唑耐药率也一直呈上升趋势。因此，亟需新的治疗方案达到 Hp 理想根除率。作为共生菌，乳杆菌通常被认为是安全、非致病性的。多种乳杆菌被认为有益生作用，能够调节胃肠道菌群、改善胃肠道功能，包括嗜酸乳杆菌、加氏乳杆菌、干酪乳杆菌、发酵乳杆菌、鼠李糖乳杆菌、德氏乳杆菌、植物乳杆菌和短乳杆菌等。乳杆菌作为益生菌的特性是其对酸性环境的耐受性强，对胃黏膜的黏附能力好；另外，它们对宿主有益，能产生抗菌物质，对上皮细胞起到屏障保护和免疫调节的作用^[5]。因此，乳杆菌成为当前预防和抑制 Hp 感染的研究热点。本文通过综述乳杆菌在不同临床研究中抗 Hp 效果以及抑制 Hp 感染的分子机制，以期筛选出高效抗 Hp 的乳杆菌菌株，提高乳杆菌联合抗生素根除 Hp 的临床疗效。

1 不同乳杆菌菌株抑制 Hp 的作用

由于传统抗生素对 Hp 根除率逐渐降低，益生菌成为治疗方案中的重要补充。临床多以嗜酸乳杆菌、鼠李糖乳杆菌和加氏乳杆菌等乳杆菌为研究热点。ZIEMNIAK^[6]涉及 641 例 Hp 感染患者的研究中，采用嗜酸乳杆菌和鼠李糖乳杆菌的三联疗法组对 Hp 的根除率提高 8.4%。另一项研究中将我国 100 例 Hp 感染伴有消化道症状的儿童作为治疗组，采用标准三联疗法（儿童每日给药剂量为质子泵抑制剂 0.6~0.8 mg/kg，克拉霉素 30~50 mg/kg，阿莫西林 30~50 mg/kg 或甲硝唑 15~20 mg/kg）并补充益生菌（嗜酸乳杆菌 La5 和乳双歧杆菌）2 周，然后再单独补充益生菌 4 周，结果提升，治疗组相比对照组根除率显著升高^[7]。一项涉及 234 例 Hp 阳性的胃炎或消化不良患者的随机开放性研究发现，与标准疗法（奥美拉唑 20 mg，克拉霉素 500 mg，

阿莫西林 1 000 mg 连续给药 7 d）相比，乳杆菌预处理 2 周或抗生素治疗后继续服用乳杆菌，Hp 根除率均提高约 20%^[8]。SHEU 等^[9]对 138 例前期 Hp 根除失败的十二指肠溃疡或胃炎患者采用抗生素四联疗法（阿莫西林 1 g，甲硝唑 500 mg，奥美拉唑 20 mg、2 次/d，枸橼酸铋 120mg、3 次/d）7 d 并联合益生菌（嗜酸乳杆菌 La5 和乳双歧杆菌）治疗 4 周后，通过意向性治疗分析，Hp 的根除率从 71.7% 提高到 85.0%；通过遵循研究方案分析，根除率从 76.6% 升高到 90.8%。在 DEGUCHI 等^[10]对 229 例 Hp 感染患者的随机对照研究中发现，标准三联疗法（雷贝拉唑 10 mg，阿莫西林 750 mg，克拉霉素 200 mg，2 次/d，连续 7 d）联合加氏乳杆菌 OLL2716 片剂（连续服用 4 周）治疗组的 Hp 根除率显著高于标准三联疗法组。此外，一项评估益生菌抑制 Hp 感染的有效性和安全性的 Meta 分析研究发现，在使用抗生素治疗前和整个治疗过程中补充益生菌能够提高 Hp 药物根除率并减少副作用，补充益生菌 2 周以上，药物疗效更好^[11]。然而，并非所有的临床研究结论一致，MEDEIROS 等^[12]招募 62 例患有消化性溃疡的 Hp 阳性患者，比较抗生素三联治疗组（埃索美拉唑 20 mg，阿莫西林 1 000 mg，克拉霉素 500 mg，连续治疗 8 d）和嗜酸乳杆菌联合抗生素治疗组之间 Hp 根除率有无差异，结果发现，添加嗜酸乳杆菌并没有提高抗生素根除 Hp 的疗效。另一项 107 例 Hp 感染的消化性溃疡和功能消化不良的巴西人群研究中，患者使用益生菌（嗜酸乳杆菌、鼠李糖乳杆菌、双歧杆菌和粪链球菌）联合抗生素治疗 Hp，治疗 7 d、30 d 后随访，结果发现两组之间 Hp 的根除率没有明显差异^[13]。造成研究差异的原因可能是受试菌株不一致。

研究证实，嗜酸乳杆菌 La5、鼠李糖乳杆菌和加氏乳杆菌 OLL2716 等乳杆菌联合抗生素三联或四联疗法能提高 Hp 根除率。然而，仍有 10%~15% 患者 Hp 根除失败。各临床研究中 Hp 根除效果有差异，可能与乳杆菌菌株特异性、受试者数量、地理区域、给药时间不同有关。

2 乳杆菌抗 Hp 的分子机制

乳杆菌对 Hp 具有抑制作用已得到较多研究的证实，但其潜在的作用机制仍需深入研究。目前

认为乳杆菌抑制 Hp 感染的可能分子机制包括细菌素的直接杀菌、黏附抑制、胃肠道微生物群调节和炎症抑制等。

2.1 乳杆菌产生细菌素杀灭 Hp

细菌素是由细菌（包括乳杆菌）合成的一种 30~60 个氨基酸组成的、耐热稳定的抗菌肽或肽毒素，对同一种属（窄谱）或不同种属（宽谱）的细菌具有杀伤活性^[14]。根据细菌素生化特性分为 3 类：Class I 细菌素（羊毛硫抗生素）以翻译后修饰为特征，如 Nisin、Lactocin 和 Mersacidin。Class II 细菌素是分子量 <10 kDa、未经修饰、疏水的一类小分子肽，它分为 Class II a 和 Class II b 两个亚类。Class II a 具有抗李斯特菌活性，如 Pediocin Pa1 和 Leucocin A；Class II b 需 2 个互补肽协同作用发挥抗菌活性，如 Plantaricin A 和 Enterocin X。Class III 细菌素是分子量 >30 kDa、耐热的大分子肽，如 Lysostaphin 和 Helveticin J^[15]。JUNG 等^[16]根据结构和作用机制不同，将细菌素分为 A 类和 B 类。A 类细菌素为螺旋结构，在细菌膜上形成电位依赖性空隙；B 类细菌素为球形结构，抑制细菌细胞壁形成。细菌素的产生在细菌竞争中发挥重要作用，使生产菌株具有生存优势。研究证明乳杆菌在上清液中产生的细菌素对大肠杆菌、伤寒沙门氏菌及白假丝酵母菌均有抑制作用^[17-19]。ZHAO 等^[20]研究发现植物乳杆菌 ZDY2013 的培养上清液与对照组（肉汤培养基）相比能够显著抑制 Hp 生长活性。URRUTIA-BACA 等^[21]使用罗伊氏乳杆菌 ATCC 55730 产生的细菌素 Reuterin 与 Hp 进行体外共培养实验，发现其对 Hp 有明显的生长抑制作用，随着 Reuterin 浓度的增加，细菌杀灭时间呈浓度依赖性下降。此外，细菌素 Reuterin 显著下调 Hp 毒力基因（*flaA*、*vacA* 和 *luxS*）的表达。这表明细菌素的拮抗作用可能是通过对靶细菌的直接杀灭实现的。细菌素能够破坏 Hp 的生物膜，诱导生物膜形态发生改变，在膜上成孔，通过质子动力的耗散以及钾和氨基酸的流出使细菌死亡^[22]。目前已发现的能产细菌素的乳杆菌包括植物乳杆菌、加氏乳杆菌、嗜酸乳杆菌、干酪乳杆菌、发酵乳杆菌和鼠李糖乳杆菌等 20 余种，产生的细菌素包括 Plantaricin、Bactofencin、Gassereccin、Fermencin 和 Reuterin 等。另外，细菌素干扰细菌脱氧核糖核酸、核糖核酸和蛋白质代谢，抑制细菌繁殖，如 MccB17 细菌素

是 DNA 促旋酶抑制剂，分子量 <5 kD，它能抑制致病菌 DNA 复制，促使细菌发生应急反应；MccC7/C51 细菌素能在 tRNA 合成酶上起作用，是蛋白翻译抑制剂，干扰细菌的蛋白质合成过程^[23]。不同菌株产生的细菌素存在株间差异，因此需要研究筛选高效稳定拮抗 Hp 的细菌素。

此外，乳杆菌释放有机酸（如乳酸、甲酸和乙酸等短链脂肪酸）抑制 Hp 生长，研究发现乙酸和乳酸对 Hp 的生长抑制作用呈剂量依赖性，其中乳酸的抑制作用更强，不仅能使 Hp 产生球型变、抑制分裂繁殖，还能抑制其脲酶活性^[24-25]。

2.2 乳杆菌对 Hp 的黏附抑制作用

Hp 感染的分子机制研究认为，Hp 在胃黏膜表面黏附是其致病过程中的重要一步。体外实验证实，乳杆菌能够抑制 Hp 对胃腺癌细胞系 AGS 细胞的黏附，这种抑制作用可能与乳杆菌抑制 Hp 黏附基因表达、生成黏蛋白和竞争黏附位点有关。为了研究乳杆菌对宿主细胞黏附性的影响，GARCIA-CASTILLO 等^[26]从健康人胃组织中分离到一株乳杆菌（鼠李糖乳杆菌 UCO-25A），分别用该乳杆菌预处理 AGS 细胞，再用 Hp 感染、用该乳杆菌和 Hp 在 AGS 细胞中共孵育，结果发现乳杆菌预处理和共孵育的 AGS 细胞中，Hp 黏附数量较对照组显著减少，这表明乳杆菌具有抑制 Hp 黏附 AGS 细胞的能力。KLERK 等^[27]从 28 株乳杆菌中筛选到 3 株（加氏乳杆菌 Kx 110 A1、加氏乳杆菌 Kx 126 A5 和短乳杆菌 ATCC 14869）能抑制 Hp 黏附 AGS 细胞的菌株，进一步研究发现经具有抑制 Hp 作用的乳杆菌处理后，Hp 的 *sabA* 黏附基因表达下降，故乳杆菌可能是通过下调 Hp 相关基因的表达抑制其黏附。另外，ZUO 等^[28]构建加氏乳杆菌 *srtA* 突变体，研究黏附功能相关的 Sortase 依赖蛋白的作用，结果发现 Sortase A 蛋白是影响加氏乳杆菌 Kx110A1 菌株表面性质的重要因素，*srtA* 突变体菌株失去了黏附胃上皮细胞的能力，因此丧失对致病菌的黏附抑制作用，无法防止 Hp 定植。

2.3 乳杆菌可能通过改变胃肠道细菌菌群拮抗 Hp

LI 等^[29]对 Hp 相关的萎缩性胃炎、肠化生、胃癌患者及 Hp 阴性健康者的胃组织进行菌群研究，发现 Hp 感染会导致人胃微生物改变和细菌多样性的减少，Hp 与胃内菌群似乎存在复杂的相互作用关系。某些有益菌（如枯草芽孢杆菌）可以产生

保护性的细胞外基质, 并与其他益生菌共享, 保护益生菌群免受不利环境的影响, 这种细胞外基质主要由多糖和其他大分子如蛋白质、酶和脂质等组成^[30]。CHEN 等^[31]实验发现 Hp 感染的小鼠喂食鼠李糖乳杆菌 GMNL-74 和嗜酸乳杆菌 GMNL-185 后, 小鼠胃肠道内特定菌群组成发生明显改变, 双歧杆菌和嗜黏蛋白-艾克曼菌相对丰度增加, 大肠杆菌和梭状芽孢杆菌相对丰度降低, 乳杆菌作为益生菌可能通过保护有益生作用的细菌, 增加有益菌的丰度进而拮抗 Hp 在小鼠胃肠道内定植。PAN 等^[32]进行植物乳杆菌 ZDY 2013 对胃黏膜炎症和 Hp 感染引起的小鼠胃肠道菌群改变的实验研究发现, 植物乳杆菌 ZDY 2013 能够有效降低致炎细胞因子 (白细胞介素 1 β 和 γ -干扰素) 表达, 使用植物乳杆菌 ZDY 2013 预处理 Hp 感染的小鼠后, 胃肠道内拟杆菌门和厚壁菌门细菌数量增加, 表明植物乳杆菌 ZDY 2013 在预防胃黏膜炎症和 Hp 感染引起的微生物群改变中发挥作用。因此, 乳杆菌对菌群的调节作用可能是其抑制 Hp 的潜在机制。

2.4 乳杆菌具有炎症抑制作用

Hp 感染胃组织后, 分泌细胞毒性相关蛋白 (细胞毒素相关蛋白、细胞空泡毒素和热休克蛋白 60 等) 破坏人胃黏膜屏障, 使机体产生炎症反应, 导致胃组织出现一系列形态学及病理性改变, 是胃部疾病发生的重要原因。Hp 对免疫反应的失调会导致促炎细胞因子 (如肿瘤坏死因子、白细胞介素 6 和白细胞介素 8 等) 异常升高^[33]。GEBREMARIAM 等^[34]筛选到加氏乳杆菌 Kx110A1 可能通过抑制去整合素-金属蛋白酶超家族中 ADAM17 表达, 影响 Hp 感染的巨噬细胞内肿瘤坏死因子和白细胞介素 6 的产生。NF- κ B 为转录调节因子, 能对多种炎症反应进行调节, 研究发现鼠李糖乳杆菌 GMNL-74 和嗜酸乳杆菌 GMNL-185 可抑制 NF- κ B 介导的炎症活动通路, 有效的降低白细胞介素 8 的生成, 改善 Hp 诱导的人胃上皮细胞炎症反应^[35]。GARCIA-CASTILLO 等^[35]从胃组织中分离出的乳杆菌 (发酵乳杆菌 UCO-979C) 进行体外实验时, 发现发酵乳杆菌 UCO-979C 明显降低 AGS 和 THP-1 细胞中炎症细胞因子和趋化因子的产生, 增加免疫调节细胞因子的水平, 具有显著的抗炎作用。ZHAO 等^[20]研究发现植物乳杆菌

ZDY2013 能够拮抗 Hp 及其体外感染人胃上皮细胞, 增强抗炎细胞因子白细胞介素 10 的表达, 减弱 AGS 细胞中促炎细胞因子 (肿瘤坏死因子 α) 的表达。因此, 乳杆菌能减轻慢性炎症介导的组织损伤程度, 在 Hp 感染导致的炎症方面发挥积极作用。

综上所述, 从临床研究中较为关注的鼠李糖乳杆菌、嗜酸乳杆菌和加氏乳杆菌抑制 Hp 分子机制方面进一步发现: 三种乳杆菌均能产生细菌素从而发挥对 Hp 直接杀菌作用; 细胞实验发现, 鼠李糖乳杆菌和加氏乳杆菌具有明确抑制 Hp 黏附的作用; 体内动物实验表明, 鼠李糖乳杆菌和嗜酸乳杆菌能够通过改变小鼠菌群抑制 Hp 在小鼠体内定植; 此外, 三种乳杆菌均能抑制 Hp 感染介导的炎症因子表达, 减轻慢性炎症介导的组织损伤程度。因此鼠李糖乳杆菌、嗜酸乳杆菌和加氏乳杆菌均能够抑制 Hp 感染。根据前期文献报道, 仍有 10% ~ 15% 患者通过乳杆菌联合抗生素治疗, Hp 根除失败。因此, 筛选更高效的乳杆菌菌株进一步提升 Hp 疗效将是未来的研究重点。

3 展望

目前用于临床研究中的乳杆菌大多源自粪便、发酵产品或肠道等, 菌株分离位置的不同导致菌株间抗菌特性的差异, 可能是临床疗效不同的原因之一。据研究报道, 至今已从胃内分离出包括嗜酸乳杆菌、厄尔纳拉乳杆菌、胃窦乳杆菌、加氏乳杆菌、发酵乳杆菌、罗伊氏乳杆菌、阴道乳杆菌、唾液乳杆菌、粘膜乳杆菌、卷曲乳杆菌、口乳杆菌、植物乳杆菌、鼠李糖乳杆菌和干酪乳杆菌等乳杆菌^[36-38]。胃内定植的乳杆菌菌株长期适应胃内环境, 相对于其他来源的菌株是否具有更加高效抗 Hp 作用, 需要在未来的研究中重点关注。

近年, 纳米材料作为高效载体在生物医学应用方面表现出巨大潜力。研究发现当由乳铁蛋白修饰的仿生羟基磷灰石纳米颗粒与副干酪乳杆菌的无细胞上清液结合时, 对 Hp 的抗菌活性较单独或合用乳铁蛋白、副干酪乳杆菌的效果更强^[39], 表明纳米材料使乳杆菌的抗菌作用增强。另外, ZHANG 等^[40]研究发现乳杆菌产生的细菌素与纳米材料结合后可以更好地附着在 Hp 感染的小鼠胃黏膜上, 进而更有效地清除 Hp。因此, 乳杆菌产生

的细菌素与纳米材料有效结合, 研发新型抗Hp制剂, 或能替代抗生素, 将是提升Hp根除率的新途径。

参 考 文 献 :

- [1] CHERVINETS Y, CHERVINETS V, SHENDEROV B, et al. Adaptation and probiotic potential of lactobacilli, isolated from the oral cavity and intestines of healthy people[J]. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 2018, 10(1): 22-33.
- [2] MA B, FORNEY L J, RAVEL J. Vaginal microbiome: rethinking health and disease[J]. *Annual Review of Microbiology*, 2012, 66: 371-389.
- [3] HOOI J K Y, LAI W Y, NG W K, et al. Global prevalence of helicobacter pylori infection: systematic review and meta-analysis[J]. *Gastroenterology*, 2017, 153(2): 420-429.
- [4] TORRES J, CAMORLINGA-PONCE M, PEREZ-PEREZ G, et al. Increasing multidrug resistance in helicobacter pylori strains isolated from children and adults in Mexico[J]. *Journal of Clinical Microbiology*, 2001, 39: 2677-2680.
- [5] PRABHURAJESHWAR C, CHANDRAKANTH R K. Probiotic potential of Lactobacilli with antagonistic activity against pathogenic strains: an in vitro validation for the production of inhibitory substances[J]. *Biomedical Journal*, 2017, 40(5): 270-283.
- [6] ZIEMNIAK W. Efficacy of Helicobacter pylori eradication taking into account its resistance to antibiotics[J]. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 2006, 57(3): 123-141.
- [7] WANG Y H, HUANG Y. Effect of Lactobacillus acidophilus and bifidobacterium bifidum supplementation to standard triple therapy on helicobacter pylori eradication and dynamic changes in intestinal flora[J]. *World Journal of Microbiology & Biotechnology*, 2014, 30(3): 847-853.
- [8] DU Y Q, SU T, FAN J G, et al. Adjuvant probiotics improve the eradication effect of triple therapy for helicobacter pylori infection[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2012, 18(43): 6302-6307.
- [9] SHEU B S, CHENG H C, KAO A W, et al. Pretreatment with lactobacillus and Bifidobacterium-containing yogurt can improve the efficacy of quadruple therapy in eradicating residual helicobacter pylori infection after failed triple therapy[J]. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2006, 83(4): 864-869.
- [10] DEGUCHI R, NAKAMINAMI H, RIMBARA E, et al. Effect of pretreatment with Lactobacillus gasseri OLL2716 on first-line Helicobacter pylori eradication therapy[J]. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2012, 27(5): 888-892.
- [11] SHI X, ZHANG J, MO L, et al. Efficacy and safety of probiotics in eradicating Helicobacter pylori: a network meta-analysis[J]. *Medicine*, 2019, 98(15): e15180.
- [12] MEDEIROS J A, GONCALVES T M, BOYANOVA L, et al. Evaluation of helicobacter pylori eradication by triple therapy plus lactobacillus acidophilus compared to triple therapy alone[J]. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 2011, 30(4): 555-559.
- [13] NAVARRO-RODRIGUEZ T, SILVA F M, BARBUTI R C, et al. Association of a probiotic to a Helicobacter pylori eradication regimen does not increase efficacy or decreases the adverse effects of the treatment: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *BMC Gastroenterology*, 2013, 13: 56.
- [14] MAJHENIC A C, VENEMA K, ALLISON G E, et al. DNA analysis of the genes encoding acidocin LF221 A and acidocin LF221 B, two bacteriocins produced by Lactobacillus gasseri LF221[J]. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2004, 63(6): 705-714.
- [15] MOKOENA M P. Lactic acid bacteria and their bacteriocins: classification, biosynthesis and applications against uropathogens: a mini-review[J]. *Molecules*, 2017, 22(8): 1255.
- [16] JUNG W J, MABOOD F, SOULEIMANOV A, et al. Induction of defense-related enzymes in soybean leaves by class II d bacteriocins (thuricin 17 and bacthuricin F4) purified from bacillus strains[J]. *Microbiological Research*, 2011, 167(1): 14-19.
- [17] ALLONSIUS C N, van DEN BROEK M F L, de BOECK I, et al. Interplay between lactobacillus rhamnosus GG and candida and the involvement of exopolysaccharides[J]. *Microb Biotechnol*, 2017, 10(6): 1753-1763.
- [18] PETROVA M I, IMHOLZ N C, VERHOEVEN T L, et al. Lectin-like molecules of lactobacillus rhamnosus gg inhibit pathogenic escherichia coli and salmonella biofilm formation[J]. *PLoS One*, 2016, 11(8): e0161337.
- [19] LU R L, FASANO S, MADAYIPUTHIYA N, et al. Isolation, identification, and characterization of small bioactive peptides from lactobacillus gg conditional media that exert both anti-gram-negative and gram-positive bactericidal activity[J]. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2009, 49(1): 23-30.
- [20] ZHAO K, XIE Q, XU D, et al. Antagonistics of lactobacillus plantarum zdy2013 against helicobacter pylori ss1 and its infection in vitro in human gastric epithelial ags cells[J]. *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 2018, 126(4): 458-463.
- [21] URRUTIA-BACA V H, ESCAMILLA-GARCIA E, de la GARZA-RAMOS M A, et al. In vitro antimicrobial activity and downregulation of virulence gene expression on helicobacter pylori by reuterin[J]. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 2018, 10(2): 168-175.
- [22] ZHANG L, WU W K, GALLO R L, et al. Critical role of antimicrobial peptide cathelicidin for controlling helicobacter pylori survival and infection[J]. *Journal of Clinical Immunology*, 2016, 196(4): 1799-1809.
- [23] COTTER P D, ROSS R P, HILL C. Bacteriocins-a viable alternative to antibiotics[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2013, 11(2): 95-105.

- [24] MIDOLO P D, LAMBERT J R, HULL R, et al. In vitro inhibition of *Helicobacter pylori* NCTC 11637 by organic acids and lactic acid bacteria[J]. *The Journal of Applied Bacteriology*, 1995, 79(4): 475-479.
- [25] AIBA Y, SUZUKI N, KABIR A M, et al. Lactic acid-mediated suppression of *Helicobacter pylori* by the oral administration of *Lactobacillus salivarius* as a probiotic in a gnotobiotic murine model[J]. *the American Journal of Gastroenterology*, 1998, 93(11): 2097-2101.
- [26] GARCIA-CASTILLO V, MARIN-VEGA A M, ILABACA A, et al. Characterization of the immunomodulatory and anti-*Helicobacter pylori* properties of the human gastric isolate *Lactobacillus rhamnosus* UCO-25A[J]. *Biofouling*, 2019, 35(8): 922-937.
- [27] KLERK N D, MAUDSDOTTER L, GEBREEGZIABHER H, et al. *Lactobacilli* reduce *Helicobacter pylori* attachment to host gastric epithelial cells by inhibiting adhesion gene expression[J]. *Infection and Immunity*, 2016, 84(5): 1526-1535.
- [28] ZUO F, APPASWAMY A, GEBREMARIAM H G, et al. Role of sortase a in *Lactobacillus gasseri* kx110a1 adhesion to gastric epithelial cells and competitive exclusion of *Helicobacter pylori*[J]. *Frontiers Inmicrobiology*, 2019, 10: 2770.
- [29] LI T H, QIN Y, SHAM P C, et al. Alterations in gastric microbiota after *H. pylori* eradication and in different histological stages of gastric carcinogenesis[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7: 44935.
- [30] KIMELMAN H, SHEMESH M. Probiotic bifunctionality of *Bacillus subtilis*-rescuing lactic acid bacteria from desiccation and antagonizing pathogenic *Staphylococcus aureus*[J]. *Microorganisms*, 2019, 7(10): 407.
- [31] CHEN Y H, TSAI W H, WU H Y, et al. Probiotic *Lactobacillus* spp. act against *Helicobacter pylori*-induced inflammation[J]. *Journal of Clinical Medicine*, 2019, 8(1): 90.
- [32] PAN M F, WAN C X, XIE Q, et al. Changes in gastric microbiota induced by *Helicobacter pylori* infection and preventive effects of *Lactobacillus plantarum* ZDY 2013 against such infection[J]. *Journal of Dairy Science*, 2016, 99(2): 970-981.
- [33] HIROTO K, YOSHIHIRO H, HAYATO N, et al. Interleukin-6 mediates epithelial-stromal interactions and promotes gastric tumorigenesis[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e60914.
- [34] GEBREMARIAM H G, QAZI K R, SOMIAH T, et al. *Lactobacillus gasseri* suppresses the production of proinflammatory cytokines in *Helicobacter pylori*-infected macrophages by inhibiting the expression of ADAM17[J]. *Frontiers in Immunology*, 2019, 10: 2326.
- [35] GARCIA-CASTILLO V, ZELAYA H, ILABACA A, et al. *Lactobacillus fermentum* UCO-979C beneficially modulates the innate immune response triggered by *Helicobacter pylori* infection in vitro[J]. *Beneficial Microbes*, 2018, 9(5): 829-841.
- [36] ROOS S, ENGSTRAND L, JONSSON H. *Lactobacillus gastricus* sp. nov., *Lactobacillus antri* sp. nov., *Lactobacillus kalixensis* sp. nov. and *Lactobacillus ultunensis* sp. nov., isolated from human stomach mucosa[J]. *Int J Syst Evol Microbiol*, 2005, 55(Pt 1): 77-82.
- [37] RYAN K A, JAYARAMAN T, DALY P, et al. Isolation of *Lactobacilli* with probiotic properties from the human stomach[J]. *Letters in Applied Microbiology*, 2008, 47(4): 269-274.
- [38] 翟玉香. 人胃黏膜抗幽门螺杆菌益生菌的筛选及培养方法研究[D]. 青岛: 青岛大学, 2019.
- [39] FULGIONE A, NOCERINO N, IANNACCONE M, et al. Lactoferrin adsorbed onto biomimetic hydroxyapatite nanocrystals controlling-in vivo-the *Helicobacter pylori* infection[J]. *Plos One*, 2016, 11(7): e0158646.
- [40] ZHANG X L, JIANG A M, MA Z Y, et al. The synthetic antimicrobial peptide pexiganan and its nanoparticles (PNPs) exhibit the anti-*Helicobacter pylori* activity in vitro and in vivo[J]. *Molecules*, 2015, 20(3): 3972-3985.

(李科 编辑)

本文引用格式: 于婷, 张丽红, 翟玉香, 等. 乳杆菌抑制幽门螺杆菌感染的分子机制[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(14): 60-65.

Cite this article as: YU T, ZHANG L H, ZHAI Y X, et al. Molecular mechanisms of *Lactobacilli* against *Helicobacter pylori* infection[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2021, 31(14): 60-65.