

防治幽门螺杆菌感染的益生菌研究进展

陈晓华, 田丰伟, 刘小鸣, 张 灏, 陈 卫*

(江南大学食品学院, 江苏无锡 214122)

摘要: 幽门螺杆菌(*H.pylori*)作为慢性胃炎、消化性溃疡甚至胃癌的主要致病因素,随着*H.pylori*耐药率的增加、长期不合理应用抗生素可引起胃肠功能紊乱及胃肠道菌群失调等不良反应。国内外学者对益生菌防治*H.pylori*感染进行大量的临床和体外研究,表明益生菌具有抗感染,还能调节机体的免疫机能,平衡胃肠道正常菌群,降低抗生素的副作用等多种生物学功能,因此益生菌的运用将对*H.pylori*相关疾病的防治具有重要的意义。本文对抗*H.pylori*的益生菌的研究进展做一综述。

关键词: 幽门螺杆菌, 益生菌, 防治

Progress of research on the preventive treatment of probiotics against *H pylori* infection

CHEN Xiao-hua, TIAN Feng-wei, LIU Xiao-ming, ZHANG Hao, CHEN Wei*

(School of Food Science and Technology, Jiangnan University, Wuxi 214122, China)

Abstract: *Helicobacter pylori* is the main cause of stomach diseases such as chronic gastritis, peptic ulcer, and gastric cancer. Problems associated with patient non-compliance and consequent relapse of *H.pylori* infections are common. Moreover, these drugs destroy the microenvironment in the stomach, leading to side effects. In previous studies, probiotics, which have certain properties including adhesion, competitive exclusion capacity, and immunomodulation, to prevent pathogen infection of the gastrointestinal epithelium, have been used as the adjuvant therapy in the treatment of *H. pylori*. Therefore, it makes sense to search for probiotics treatment diseases associated *H. pylori* infection. In this study, progress of research was discussed on the preventive treatment of probiotics against *H pylori*.

Key words: *Helicobacter pylori*; probiotics; preventive treatment

中图分类号: TS201.3

文献标识码: A

文章编号: 1002-0306(2011)06-0483-05

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pyroli*)是慢性活动性胃炎、消化性溃疡发病的主要病因,与胃恶性肿瘤(胃癌、胃粘膜相关淋巴样组织淋巴瘤)关系密切,WHO和国际抗癌联盟将其列为I类致癌物。目前,*H.pyroli*的感染人群分布于世界各地,检出率在20%~80%之间,发展中国家比发达国家高。目前治疗幽门螺杆菌引起的疾病主要采用三联法,常用的是PPI加两种其他抗生素混合治疗^[1],虽然治愈率得到很大的提高,但是仍然存在*H.pylori*感染率高、分布广、危害性极大、药物治疗费用高,并且*H.pylori*耐药率的增加、长期不合理应用抗生素可引起胃肠功能紊乱及胃肠道菌群失调等不良反应的问题。微生物生态疗法恰是从一个崭新的手段解决了传统疗法存在的多种问题,国内外学者对益生菌防治*H.pylori*感染进行大量的临床研究,表明益生菌具有抗感染、调节

机体的免疫机能、平衡胃肠道正常菌群、降低抗生素的副作用等多种生物学功能,因此将益生菌应用于食疗性食品预防*H.pylori*感染具有重大的意义。

1 幽门螺杆菌的概述

幽门螺杆菌呈螺旋形或是S形,是微需氧型革兰氏阴性菌。*H.pylori*的长期感染会产生慢性胃炎,并演变为胃溃疡甚至是胃癌。*H.pylori*感染所引起的临床病状是由几个因素决定,包括*H.pylori*的类型、发炎的程度以及*H.pylori*的定殖密度相关^[2-3]。其致病机理主要是由于*H.pylori*呈螺旋状,一端带有鞭毛,可以穿过胃腔的酸性环境和黏液层而定居于胃黏膜表面。同时,*H.pylori*能够代谢尿素酶,尿素酶能水解尿素产生氨和二氧化碳,中和菌体周围的酸环境,在菌的周围形成一个中性层,保护*H.pylori*免遭破坏。最后*H.pylori*会分泌毒力因子具有致病性。毒力因子主要是空泡毒素A(VacA)和CagA蛋白,还有热休克蛋白、脂多糖、Lewis抗原、iceA基因、脂酶和蛋白酶、生长抑制因子等都是幽门螺杆菌的重要毒性因子。

目前治疗治疗幽门螺杆菌引起的疾病,主要是利

收稿日期: 2011-03-21 * 通讯联系人

作者简介: 陈晓华(1981-),女,博士研究生,研究方向: 食品生物技术。

基金项目: 国家自然科学基金(30871952,20836003,30901128)。

用三联法即用质子泵抑制剂和两种抗生素联用的策略治疗。但是,由于抗生素会引起肠道微生态环境产生变化,出现腹胀、腹泻及便秘等一系列消化道症状^[4],甚至发生更严重的不良反应,如抗生素相关性肠炎。于是,近来许多研究人员探索其他抗*H.pylori*感染的新方法,如包括益生菌、抗氧化剂、植物抽提物质(如茶抽提物^[5]和苹果皮抽提物^[6])等非抗生素制剂,来改变或完善现有的治疗方案。其中益生菌在提高*H.pylori*根除率及减少药物不良反应方面具有显著优势^[7-8],乳酸菌联合三联法治疗幽门螺杆菌感染的临床实验效果研究表明优于单纯三联法治疗^[9-10]。

2 益生菌简介

益生菌是一种或多种微生物组成的活菌培养物,可促进动物或人体原生微生物菌群生长而对宿主产生有益的影响,主要包括乳酸菌、双歧杆菌、部分链球菌等。益生菌通过产生有机酸、过氧化氢、细菌素等物质抑制致病菌的生长;通过恢复动物体内微生态平衡,达到治疗疾病的目的。益生菌不仅具有促进消化吸收和刺激免疫系统的作用,还能部分替代抗菌药物,具有使用安全、无残留、不产生抗药性等优点。目前临床上已有多种益生菌制剂应用于胃肠道细菌感染的治疗,在治疗*H.pylori*感染方面也有一些成功的研究报道。

2.1 嗜酸乳杆菌(*Lactobacillus acidophilus*)

Michetti等^[11]报道嗜酸乳杆菌Lal上清液能体外拮抗*H.pylori*的生长,抑制其尿素酶活性及其对胃上皮细胞的粘附作用。同时采用随机双盲法让*H.pylori*患者服用Lal发酵上清液,治疗后4周后,结果显示,所有服用Lal的患者*H.pylori*感染减轻。Dionyssios等^[12]用体外实验表明Lal可以减轻*H.pylori*引起的胃炎,并用动物实验验证Lal降低炎症因子的含量,小鼠粘膜上的淋巴细胞和巨噬细胞浸润减轻,*H.pylori*-IgG抗体含量降低,但是*H.pylori*的定殖量没有减少。实验表明在*H.pylori*感染的早期,服用Lal可以减轻*H.pylori*引起的胃炎,其机理可能是通过降低炎症因子发出的信号从而降低粘膜中淋巴细胞和巨噬细胞的表达。国内也有研究发现嗜酸乳杆菌L6体外可以抑制幽门螺杆菌定殖^[13],体内也具有预防和治疗幽门螺杆菌感染的作用,但是治疗作用是需要一个长期的过程^[14]。

2.2 唾液乳杆菌(*Lactobacillus salivarius*)

唾液乳杆菌抑制*H.pylori*的机制,可能是通过其代谢的乳酸和对胃上皮细胞的强粘附力,从而抑制*H.pylori*在体内的定殖和减轻感染。Kabir等^[15]报道唾液乳杆菌能在体外抑制*H.pylori*粘附胃上皮细胞,同时降低IL-8的表达量。Aiba等^[16]研究也表明唾液乳杆菌能分泌大量的乳酸抑制*H.pylori*尿素酶活性。同时,唾液乳杆菌作为益生菌喂食*H.pylori*感染的无菌小鼠,可以降低*H.pylori*在胃中的定殖和引发的炎症。而Ryan等^[17]研究表明唾液乳杆菌通过调节CagA致病的基因表达从而减缓炎症。

2.3 干酪乳杆菌(*Lactobacillus casei*)

干酪乳杆菌普遍存在于发酵肉制品、乳制品及

泡菜中,具有抗肿瘤、刺激宿主体免疫的功能以及抗菌活性。它能引起机体迟发性超敏反应,促使宿主细胞免疫,从而增强宿主对病原菌的抗性。Sgouras等^[18]研究发现代田干酪乳杆菌其活菌而不是上清液可以体外抑制*H.pylori* SS1以及其它临床分离株,且其发酵上清液能降低70%的*H.pylori*尿素酶活性。对感染SS1的小鼠喂食代田干酪乳杆菌,结果小鼠胃内*H.pylori*数量显著减少,抑制*H.pylori*在体内生长。在临床实验中,Cats等^[19]研究口服代田干酪乳杆菌对*H.pylori*的抑制作用,表明服用酸奶的志愿者尿素酶活力降低。Sahagun等^[20]也证实在体内代田干酪乳杆菌具有一定抑制*H.pylori*的能力,代田干酪乳杆菌结合抗生素三联法治疗*H.pylori*患者,清除率达到94%;而单用抗生素治疗,清除率仅达到76%。结果说明,抗生素联用代田干酪乳杆菌治疗法能够提高清除*H.pylori*的效果。

2.4 格氏乳杆菌(*Lactobacillus gasseri*)

格氏乳杆菌(LG21)是从203株乳酸菌中筛选出的一株具有耐受胃液、在酸性条件下可以生长、粘附胃上皮细胞、体内外具有抑制*H.pylori*的益生菌,并对此菌有一系列的研究报道。Sakamoto等^[21]用含有格氏乳杆菌酸奶对*H.pylori*患者进行治疗,患者体内*H.pylori*数量显著减少。Surasak等^[22]研究长期服用LG21对预防*H.pylori*感染作用,对泰国132个*H.pylori*阳性和308个*H.pylori*阴性5~7岁儿童服用12个月含有LG21干酪和普通干酪情况,通过粪便*H.pylori*的抗原检测表明*H.pylori*阳性患者中62%全部清除。临床实验表明格氏乳酸杆菌具有一定的抑制*H.pylori*的益生菌,但其抑制机理却不明确。Tamura等^[23]对MKN45细胞,*H.pylori*和LG21共培养,发现活菌LG21可以降低*H.pylori*诱导的IL-8表达量,而加热或是紫外照射处理的LG21没有此作用。

2.5 罗伊氏乳杆菌(*Lactobacillus reuteri*)

罗伊氏乳杆菌是普遍存在于人体肠道的有益乳酸菌,其重要特性是产生独特的抑菌素reuterin, reuterin是一种低分子量的非蛋白、中性、可溶性的细菌素。它具有很宽的抑菌谱带,可以有效抑制多种有害菌的生长。罗伊氏乳杆菌除抗菌,抗过敏,降低胆固醇的作用外,Mukai等^[24]研究表明罗伊氏乳杆菌还可以与*H.pylori*竞争粘附asialo-GM1和硫苷酯,从而预防早期*H.pylori*定殖。Imase等^[25]让*H.pylori*阳性患者服用罗伊氏乳杆菌SD2112片剂,结果表明,罗伊氏乳杆菌可以降低尿素酶活性和*H.pylori*定殖密度。Francavilla等^[26]进行双盲、安慰剂对照实验,让40个*H.pylori*阳性患者服用罗伊氏乳杆菌ATCC 55730一天一次,共4周。结果表明罗伊氏乳杆菌可以抑制*H.pylori*的感染并减轻胃消化不良症状,但是不影响抗生素的治疗效果。

2.6 肠球菌(*Enterococcus faecium*)

肠球菌为广义的乳酸菌,能在低pH和高浓度胆盐中生长,普遍应用于胃肠道感染和急性肠炎的防治。Tsai等^[27]研究发现肠球菌TM39对*H.pylori*具有抗性,该菌不仅能产乳酸,显著抑制其尿素酶活性,

还能分泌出一种热稳定、抗蛋白酶解的抗菌物质。体外实验表明,其发酵上清液能显著抑制 *H.pylori* 的生长,阻止 *H.pylori* 与人类胃癌细胞(TSGH9201)和 Hela 细胞的连接,上清液中抑菌物质的活性不受 pH 和乳酸浓度影响。Kang 等^[28]研究与 Tsai 相似,其研究是从新生婴儿粪便中筛选到 *E.faecium* GM-1,此菌在体外也能抑制 *H.pylori* 活性和尿素酶活性,其抑制物质不受 pH 和乳酸的影响,但是蛋白酶处理后降低,抗 *H.pylori* 的能力,同时研究也表明,在肠球菌存在下 *H.pylori* 粘附人结肠癌细胞的能力降低。

虽然肠球菌作为益生菌制剂已应用于胃肠道疾病的治疗,但一些肠球菌菌株带有毒力因子及万古霉素抗性基因,所以作为益生菌株用于生产之前,一点要确定其安全性,其菌不具毒性,且不会将万古霉素抗性基因转移给其他菌株。

2.7 枯草芽孢杆菌(*Bacillus subtilis*)

枯草芽孢杆菌存在于土壤及动物胃肠道内,其芽孢能够通过胃肠道屏障,在肠道内短暂定殖。该菌能抑制多种致病菌的生长,维持人和动物胃肠道的微生态平衡。由于枯草芽孢杆菌不具毒性及抗生素抗性,因此常作为较安全的益生菌应用于肠道紊乱的防治。Pinchuk 等^[29]发现枯草芽孢杆菌发酵上清液不仅能抑制肠杆菌科等多种致病菌,还能抑制 *H.pylori* 的生长。其上清液抑菌活性耐高温,经过分析至少有两种活性物质能抑制 *H.pylori* 生长,其中一种抗菌物质为抗生素-amicoumacin A。

2.8 双歧杆菌(*Bifidobacterium*)

Wang 等^[30]报道服用含有双歧杆菌和乳酸菌的酸奶不但能增强胃粘膜及机体免疫力,提高治疗 *H.pylori* 的根除率,还可补充人体内因治疗而损耗的正常双歧杆菌。Collado 等^[31]从人粪便中筛选到 60 株双歧杆菌,其中有 6 株能耐酸,并能体外抑制 *H.pylori*。其抑菌活性是双歧杆菌分泌的具有热稳定性的抗菌肽,并且发现蛋白酶 K 能在体外抑制 *H.pylori* 生长,与双歧杆菌上清液具有协同抗 *H.pylori* 作用。双歧杆菌在体内防治 *H.pylori* 感染的研究中,Chenoll 等^[32]利用动物实验研究表明双歧杆菌 CECT 7366 可以减轻小鼠胃组织的损伤。

3 益生菌防治 *H.pylori* 机理研究

体外、动物实验和临床实验都证明益生菌具有防治 *H.pylori* 感染的作用,其抑制机理主要有以下两个方面。

首先是非免疫屏障,主要是指以胃酸、粘膜阻隔作为防止病原菌侵入的第一道屏障。益生菌通过代谢抗菌物质、分泌 *H.pylori* 竞争性粘附受体、刺激粘蛋白的表达和稳定胃粘膜作用来增强胃肠道抑制 *H.pylori* 定殖^[3,33-34]。

其次是免疫机制, *H.pylori* 引发的胃炎表征与各种各样的炎症介质释放有关,比如趋化因子和细胞因子。IL-8 是这些细胞因子中最早发现与 *H.pylori* 引发的胃炎有关的,IL-8 可导致粘膜中性白细胞和单核细胞迁移^[35]。激发粘膜层中单核细胞和树突细胞产生肿瘤坏死因子(TNF- α)、IL-1 和 IL-6^[36]。

IL-1 和 IL-6 刺激 CD4 + T 细胞,产生大量细胞因子,包括 IL-4、IL-5、IL-6 和 INF- γ ^[37]。这些反应是不能清除感染并且会持续发炎。益生菌可以通过粘附上皮细胞调节宿主的免疫反应,并可以通过调节抗炎因子的分泌从而降低胃的活动和抑制发炎^[38]。体外实验证实唾液乳杆菌抑制 *H.pylori* 诱导的胃上皮细胞 IL-8 的分泌^[35]。双歧杆菌 BF-1 是通过调节 NF- κ B 信号通路的基因表达,从而达到抑制 *H.pylori* 的炎症^[39]。Lee^[40]研究表明益生菌可以通过激活细胞因子的抑制剂表达和信号发送,从而抑制 *H.pylori* 感染所引起的炎症。动物实验表明乳酸益生菌通过免疫调节,特别是调节炎症因子和抗炎因子的平衡来降低胃的活动和抑制炎症^[41-42]。动物实验表明服用益生菌可以降低 *H.pylori* 感染的动物血清中 IgG 抗体,同时减轻胃的炎症^[15-16,18]。最后,服用益生菌可以通过刺激局部 IgA 反应增强粘膜屏障,从而稳定粘膜的功能^[43]。但是,益生菌的免疫作用很难归纳。益生菌的菌株特异性会产生各种各样的免疫反应,同样的宿主的免疫状态也与之相关^[44]。

4 展望

H.pylori 作为慢性胃炎、消化性溃疡甚至胃癌的主要致病因素,随着 *H.pylori* 耐药率的增加、长期不合理应用抗生素可引起胃肠功能紊乱及胃肠道菌群失调等不良反应。虽然,益生菌防治 *H.pylori* 的机制仍然不明确,但是微生态疗法恰是从一个崭新的手段解决了传统疗法存在的多种问题。国内外学者对益生菌防治 *H.pylori* 感染进行大量的临床研究,表明益生菌具有抗感染,还能调节机体的免疫机能,平衡胃肠道正常菌群,降低抗生素的副作用等多种生物学功能,因此益生菌的运用将对 *H.pylori* 相关疾病的防治具有重要的意义。由于益生菌在上消化道的生物学特性和行为尚未完全明确,防治 *H.pylori* 的机制仍然不明确。今后,对益生菌防治 *H.pylori* 感染需进行更深入的研究,如菌株的选择,其剂量、疗程及如何与其他药物联合应用,尤其在免疫反应的应用方面需进一步研究。

参考文献

- [1] Sun Q, Liang X, Zheng Q, et al. High efficacy of 14-day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial *Helicobacter pylori* eradication [J]. *Helicobacter*, 2010, 15: 233-238.
- [2] Ernst P B, Gold B D. The disease spectrum of *Helicobacter pylori*: the immunopathogenesis of gastroduodenal ulcer and gastric cancer [J]. *Annu Rev Microbiol*, 2000, 54: 615-640.
- [3] Drahoslava Lesbros-Pantoflickova In Cs-T, Andre L Blum. *Helicobacter pylori* and Probiotics [J]. *The Journal of Nutrition*, 2007, 137: 812-818.
- [4] Higuchi K, Maekawa T, Nakagawa K, et al. Efficacy and safety of *Helicobacter pylori* eradication therapy with omeprazole, amoxicillin and high- and low-dose clarithromycin in Japanese patients: a randomised, double-blind, multicentre study [J]. *Clin Drug Investig*, 2006, 26: 403-414.
- [5] Lee J H, Shim J S, Chung M S, et al. In vitro anti-adhesive

- activity of green tea extract against pathogen adhesion [J]. *Phytother Res*, 2009, 23: 460–466.
- [6] Pastene E, Speisky H, Garcia A, et al. In vitro and in vivo effects of apple peel polyphenols against *Helicobacter pylori* [J]. *J Agric Food Chem*, 2010, 58: 7172–7179.
- [7] Ables A Z, Simon I, Melton E R. Update on *Helicobacter pylori* treatment [J]. *Am Fam Physician*, 2007, 75: 351–358.
- [8] Yoon H, Kim N, Kim J Y, et al. Effects of multistrain probiotic-containing yogurt on second-line triple therapy for *Helicobacter pylori* infection [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 26: 44–48.
- [9] 李莉. 乳酸菌联合三联疗法根除幽门螺杆菌的临床观察 [J]. *交通医学*, 2009, 23: 378.
- [10] 潘彤彤, 朱欢, 卢华. 益生菌辅助三联疗法治疗儿童幽门螺杆菌感染疗效观察 [J]. *海峡药学*, 2010, 22: 109–110.
- [11] Michetti P, Dorta G, Wiesel P H, et al. Effect of whey-based culture supernatant of *Lactobacillus acidophilus* (johnsonii) L1 on *Helicobacter pylori* infection in humans [J]. *Digestion*, 1999, 60: 203–209.
- [12] Sgouras D N, Panayotopoulou E G, Martinez-Gonzalez B, et al. *Lactobacillus johnsonii* L1 attenuates *Helicobacter pylori*-associated gastritis and reduces levels of proinflammatory chemokines in C57BL/6 mice [J]. *Clin Diagn Lab Immunol*, 2005, 12: 1378–1386.
- [13] 赵忠岩, 王江滨, 李岩. 嗜酸乳杆菌对不同毒力亚型幽门螺杆菌的体外抑制效应及作用机制 [J]. *中国消化杂志*, 2009, 29: 564–566.
- [14] 赵忠岩, 王江滨, 李岩. 嗜酸乳杆菌预防和治疗 C57BL/6 小鼠幽门螺杆菌感染的实验研究 [J]. *中国消化杂志*, 2010, 30: 470–474.
- [15] Kabir A M, Aiba Y, Takagi A, et al. Prevention of *Helicobacter pylori* infection by lactobacilli in a gnotobiotic murine model [J]. *Gut*, 1997, 41: 49–55.
- [16] 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]. *Am J Gastroenterol*, 1998, 93: 2097–2101.
- [17] Ryan K A, O'Hara A M, van Pijkeren J P, et al. *Lactobacillus salivarius* modulates cytokine induction and virulence factor gene expression in *Helicobacter pylori* [J]. *Journal of Medical Microbiology*, 2009, 58: 996–1005.
- [18] Sgouras D, Maragkoudakis P, Petraki K, et al. In vitro and in vivo inhibition of *Helicobacter pylori* by *Lactobacillus casei* strain Shirota [J]. *Appl Environ Microbiol*, 2004, 70: 518–526.
- [19] Cats A, Kuipers E J, Bosschaert M A, et al. Effect of frequent consumption of a *Lactobacillus casei*-containing milk drink in *Helicobacter pylori*-colonized subjects [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003, 17: 429–435.
- [20] Sahagun-Flores J E, Lopez-Pena L S, de la Cruz-Ramirez Jaimes J, et al. Eradication of *Helicobacter pylori*: triple treatment scheme plus *Lactobacillus* vs. triple treatment alone [J]. *Cir*, 2007, 75: 333–336.
- [21] Sakamoto I, Igarashi M, Kimura K, et al. Suppressive effect of *Lactobacillus gasserii* OLL 2716 (LG21) on *Helicobacter pylori* infection in humans [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2001, 47: 709–710.
- [22] Surasak Boonyaritchaikij K K, June Nagano, Kiyoshi Kobayashi, Yasuhiro Koga. Long-term Administration of Probiotics to Asymptomatic Pre-school Children for Either the Eradication or the Prevention of *Helicobacter pylori* Infection [J]. *Helicobacter* 2009, 14: 202–207.
- [23] Tamura A, Kumai H, Nakamichi N, et al. Suppression of *Helicobacter pylori*-induced interleukin-8 production in vitro and within the gastric mucosa by a live *Lactobacillus* strain [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2006, 21: 1399–1406.
- [24] Mukai T, Asasaka T, Sato E, et al. Inhibition of binding of *Helicobacter pylori* to the glycolipid receptors by probiotic *Lactobacillus reuteri* [J]. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2002, 32: 105–110.
- [25] Imase K, Tanaka A, Tokunaga K, et al. *Lactobacillus reuteri* tablets suppress *Helicobacter pylori* infection – a double-blind randomised placebo-controlled cross-over clinical study [J]. *Kansenshogaku Zasshi*, 2007, 81: 387–393.
- [26] Ruggiero Francavilla E L, Stefania Paola Castellaneta, et al. Inhibition of *Helicobacter pylori* Infection in Humans by *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 and Effect on Eradication Therapy: A Pilot Study [J]. *Helicobacter*, 2009, 13: 127–134.
- [27] Tsai C C, Huang L F, Lin C C, et al. Antagonistic activity against *Helicobacter pylori* infection in vitro by a strain of *Enterococcus faecium* TM39 [J]. *Int J Food Microbiol*, 2004, 96: 1–12.
- [28] Kang J H, Lee M S. In vitro inhibition of *Helicobacter pylori* by *Enterococcus faecium* GM-1 [J]. *Can J Microbiol*, 2005, 51: 629–636.
- [29] Pinchuk I V, Bressollier P, Vermeuil B, et al. In vitro anti-*Helicobacter pylori* activity of the probiotic strain *Bacillus subtilis* 3 is due to secretion of antibiotics [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2001, 45: 3156–3161.
- [30] Wang K Y, Li S N, Liu C S, et al. Effects of ingesting *Lactobacillus*- and *Bifidobacterium*-containing yogurt in subjects with colonized *Helicobacter pylori* [J]. *The American journal of clinical nutrition*, 2004, 80: 737–741.
- [31] Collado M C, Gonzalez A, Gonzalez R, et al. Antimicrobial peptides are among the antagonistic metabolites produced by *Bifidobacterium* against *Helicobacter pylori* [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2005, 25: 385–391.
- [32] Chenoll E, Casinos B, Bataller E, et al. Novel Probiotic *Bifidobacterium bifidum* CECT 7366 Strain Active against the Pathogenic Bacterium *Helicobacter pylori* [J]. *Appl Environ Microbiol*, 2011, 77: 1335–1343.
- [33] Boirivant M, Strober W. The mechanism of action of probiotics [J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2007, 23: 679–692.
- [34] Kamiya S. *Helicobacter pylori* infection and probiotics [J]. *Nippon Saikingaku Zasshi*, 2007, 62: 271–277.
- [35] Arakawa T, Watanabe T, Kobayashi K. Regulation of acid secretion and peptic ulcer formation by inflammatory cytokines [J]. Ernst PB, Michetti P, Smith PD. In: *The immunology of H. pylori: From pathogenesis to prevention* [M]. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 183–199.
- [36] Noach L A, Bosma N B, Jansen J, et al. Mucosal tumor necrosis factor- α , interleukin-1 β , and interleukin-8

production in patients with *Helicobacter pylori* infection [J]. *Scand J Gastroenterol*, 1994, 29: 425-429.

[37] Harris PR, Smith PD. The role of the mononuclear phagocyte in *H. pylori*-associated infection [J]. Ernst PB, Michetti P, Smith PD. In: *The immunology of H. pylori: From pathogenesis to prevention* [M]. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 127-137.

[38] Gill H S. Probiotics to enhance anti-infective defences in the gastrointestinal tract [J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2003, 17: 755-773.

[39] Shirasawa Y, Shibahara S, Sone H, Iino T, et al. *Bifidobacterium bifidum* BF-1 suppresses *Helicobacter pylori*-induced genes in human epithelial cells [J]. *J Dairy Sci*, 2010, 93: 4526-4534.

[40] Lee J S, Paek N S, Kwon O S, et al. Anti-inflammatory actions of probiotics through activating suppressor of cytokine signaling (SOCS) expression and signaling in *Helicobacter pylori* infection: a novel mechanism [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2010,

25: 194-202.

[41] Murosaki S, Muroyama K, Yamamoto Y, et al. Antitumor effect of heat-killed *Lactobacillus plantarum* L-137 through restoration of impaired interleukin-12 production in tumor-bearing mice [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2000, 49: 157-164.

[42] Von der Weid T, Bulliard C, Schiffrin E J. Induction by a lactic acid bacterium of a population of CD4(+) T cells with low proliferative capacity that produce transforming growth factor beta and interleukin-10 [J]. *Clin Diagn Lab Immunol*, 2001 (8): 695-701.

[43] Vitini E, Alvarez S, Medina M, et al. Gut mucosal immunostimulation by lactic acid bacteria [J]. *Biocell*, 2000, 24: 223-232.

[44] Haller D, Bode C, Hammes W P, et al. Non-pathogenic bacteria elicit a differential cytokine response by intestinal epithelial cell/leucocyte co-cultures [J]. *Gut*, 2000, 47: 79-87.

(上接第 370 页)

发生。这是 1/4 个世纪以来以观察性研究为主要手段取得的最伟大成就: 叶酸能够预防一些神经管畸形^[13]。

对于诱变和癌变的关系, 国外学者进行了大量的研究, 证明两者存在一定的相关性^[14-15], 如果能干预诱变过程, 则有助于对癌症的预防。近几年来, Ames 实验被广泛用于对果蔬抗诱变、抗癌作用的研究。冯宝健等报道, 莴苣叶、绿米苋、青椒等对 BaP 所诱发的突变有不同程度的抑制作用, 其抑制率分别为 38.77%、32.62% 和 30.10%^[16]。本研究选取的三种果蔬均含有丰富的叶酸, 实验结果也表明高剂量胡萝卜、番茄提取物对 BaP 诱导的 TA98、TA100 菌株诱变抑制率能达到 50% 以上, 且经统计学分析, 与阳性对照组比较, 抑制效果显著。抗诱变能力的强弱也与果蔬中叶酸的含量成正相关。

本实验室用纯叶酸抑制 BaP 诱导的 TA98、TA100 菌株产生的诱变, 其高浓度诱变抑制率也只有 35%, 低于高浓度果蔬提取物的诱变抑制率。造成这一结果现象的原因是果蔬中除含有叶酸外, 还含有黄酮类物质、多糖类物质、皂甙类物质。现代营养学研究表明这三类物质均具有抗突变的作用。动物实验结果也证实某些富含叶酸的蔬菜确有抗诱变的作用, 如新鲜胡萝卜汁和菠菜汁均可使环磷酰胺诱发的小鼠骨髓嗜多染红细胞 (PEC) 微核率降低 50% 左右^[17], 这与本实验得到的结论一致。

参考文献

[1] Phillips DH. Polycyclic aromatic hydrocarbons in the diet [J]. *Mutat Res*, 1999, 443: 139-147.

[2] Phillips DH. Fifty years of benzo(a) pyrene [J]. *Nature*, 1983, 303: 468-472.

[3] Yang SK, Gelboin HV, Trump BF, et al. Metabolic activation of benzo(a) pyrene and binding to DNA in cultured human bronchus [J]. *Cancer Res*, 1977, 37: 1210-1215.

[4] Jernstrom B, Graslund A. Covalent binding of benzo(a)

pyrene 7, 8-dihydrodio 9, -10-epoxides to DNA: molecular structures, induced mutations and binding to DNA in cultured human bronchus [J]. *Cancer Res*, 1977, 37: 1210-1215.

[5] Hanelt S, Helbig R, Hartmann A, et al. A comparative investigation of DNA adducts, DNA strand breaks and gene mutations induced by benzo(a) pyrene-7, 8-9, 10-oxide in cultured human cells [J]. *Mutation Res*, 1997, 390: 179-188.

[6] Drouin E E, Lech J, Loechler E L. The major, N2-Gua adduct of the (+)-anti-benzo(a) pyrene diol epoxide can be unstable in double-stranded DNA [J]. *Biochemistry*, 1995, 34: 2251-2259.

[7] 吴丹. 食品中苯并芘污染的危害性及其预防措施 [J]. *食品工业科技*, 2008(5): 309-311.

[8] 郑建仙. 功能性食品 [M]. 第二卷. 北京: 中国轻工业出版社, 2002.

[9] Oakley GP. Eat right and take a multivitamin [J]. *N Engl J Med*, 1998, 338: 1060-1061.

[10] Glynn SA, Albanes D. Folate and cancer: a review of the literature [J]. *Nutr Cancer*, 1994, 22: 101-119.

[11] Maron DM, Ames BN. Revised methods for *Salmonella* mutagenicity test [J]. *Mutat Res*, 1983, 113: 173-215.

[12] Wall ME, Wani MC, Hughes TJ, et al. Plant antimutagens. I. General bioassay and isolation procedures [J]. *J Natural Products*, 1988, 51(5): 866-873.

[13] Czeizel AE. Folic acid in the prevention of neural tube defects [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1995(2): 4-16.

[14] McCann J, Ames BN. Detection of carcinogens as mutagens in the *Salmonella* microsome test: assay of 300 chemicals [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1976, 73(3): 950-954.

[15] Ames BN. Validation of the salmonella test: Areply to Rinkus and legator [J]. *Cancer Res*, 1981, 41: 4192.

[16] 冯宝健, 等. 蔬菜中抗诱变物质的提取与筛选 [C]. 第四届全国环境诱变剂学术讨论会论文集, 1988.

[17] Suresh KA. Inhibitory effects of dietary vegetables on the in vivo clastogenicity of cyclophosphamide [J]. *Mutat Res*, 1986, 172: 51-54.