

DOI: 10.11830/ISSN.1000-5013.202306019



虾青素微胶囊对 Hp 小鼠血清及胃黏膜细胞因子的影响

文亚飞¹, 王福财¹, 许晓英¹, 陈韵琪¹, 吴振², 王立强¹

(1. 华侨大学 生物医学学院, 福建 泉州 362021;

2. 厦门大学 药学院, 福建 厦门 361102)

摘要: 采用幽门螺杆菌(Hp)灌胃法建立 Hp 感染小鼠模型,收集小鼠血清及胃组织。通过染色法观察小鼠胃黏膜内 Hp 定植量及病理学改变,通过酶标记测定法检测小鼠血清及胃黏膜 HMGB1, IL-6, TNF- α , IL-4 和 IL-10 的质量浓度。结果表明:与对照组相比,虾青素微胶囊(ASX-MCs)可降低小鼠胃黏膜内 Hp 定植量,减轻胃黏膜炎症损伤,降低血清和胃黏膜促炎因子 HMGB1, IL-6, TNF- α 的质量浓度,并提高抑炎因子 IL-4 和 IL-10 的质量浓度;ASX-MCs 可减轻 Hp 感染引起的小鼠胃黏膜炎症损伤,抑制血清和胃黏膜促炎因子的表达,促进抑炎因子的表达。

关键词: 虾青素; 幽门螺杆菌; 胃炎; 细胞因子

中图分类号: R 96

文献标志码: A

文章编号: 1000-5013(2023)06-0727-08

Effect of Astaxanthin Microcapsules on Serum and Gastric Mucosal Cytokines of Hp Mice

WEN Yafei¹, WANG Fucui¹, XU Xiaoying¹,
CHEN Yunqi¹, WU Zhen², WANG Liqiang¹

(1. School of Biomedical Sciences, Huaqiao University, Quanzhou 362021, China;

2. School of Pharmaceutical Sciences, Xiamen University, Xiamen 361102, China)

Abstract: A mouse model of *Helicobacter pylori* (Hp) infection using the Hp gavage method is established, and the mouse serum and gastric tissue are collected. The amount of Hp colonization and pathological changes of mouse gastric mucosa are observed through staining method, and the mass concentrations of HMGB1, IL-6, TNF- α , IL-4 and IL-10 from serum and gastric mucosa of mice are detected through enzyme labeling assay method. The results show that, compared with the control group, astaxanthin microcapsules (ASX-MCs) can reduce the amount of Hp colonization in gastric mucosa of mouse, alleviate the gastric mucosal inflammatory damage, reduce the serum and gastric mucosal pro-inflammatory factors such as HMGB1, IL-6 and TNF- α , and increase the mass concentration of anti-inflammatory factors IL-4 and IL-10. Moreover, ASX-MCs can alleviate mouse gastric mucosal inflammatory damage caused by Hp infection, inhibit the expression of pro-inflammatory factors of serum and gastric mucosa, and promote the expression of anti-inflammatory factors.

Keywords: astaxanthin; *Helicobacter pylori*; gastritis; cytokines

幽门螺杆菌(Hp)作为胃癌元凶,是导致胃炎、甚至胃癌的常见病原体之一^[1]。已有研究发现, Hp

收稿日期: 2023-06-01

通信作者: 王立强(1970-),男,教授,博士,主要从事药剂学和创新药物研发的研究。E-mail:wlq1599@163.com。

基金项目: 国家重点研发计划项目(2016YFE0101700);福建省高校产学研合作重大项目(2019Y4007)

感染与胃溃疡、十二指肠溃疡、慢性胃炎,以及炎症性肠病等一系列消化系统疾病的发生密切相关^[2]。炎症和免疫之间存在动态平衡,随着 Hp 持久性刺激,炎症和免疫力逐渐趋向更严重的平衡,该平衡通过促炎和抑炎细胞因子实现^[3]。因此,通过增加或减少一种特定的细胞因子来打破这种平衡来缓解炎症,可能有助于根除 Hp。虾青素 (ASX) 具有强大的抗氧化和抗炎作用,对胃肠道具有保护作用^[4]。Kim 等^[5]认为,ASX 的抗氧化和抗炎作用可以抑制 Hp 的生长,并减少胃部炎症。喂食富含 ASX 和 β -胡萝卜素的食物可能是预防 Hp 感染引起的胃炎的新策略^[6]。本文通过建立 Hp 感染 C57BL/10JGpt 胃炎小鼠模型,探讨虾青素微胶囊对 Hp 小鼠血清及胃黏膜细胞因子的影响。

1 实验材料

1.1 药品与试剂

虾青素微胶囊(实验室自制);Hp(ATCC43504)菌株(江西省南昌市消化研究所);Karmali 空肠弯曲菌琼脂基础(英国 OXOID 公司);多粘菌素 B、两性霉素 B、万古霉素(江苏省南京市都莱生物技术有限公司);快速革兰氏染色液试剂盒(北京市索莱宝科技有限公司);布氏肉汤(山东省青岛市海博生物技术有限公司);无水乙醇、二甲苯(广东省汕头市西陇科学股份有限公司);吉姆萨染色液、苏木素伊红染色试剂盒(上海市碧云天生物技术有限公司);细菌基因组 DNA 提取试剂盒(离心柱型,北京市天根生化科技有限公司);引物合成(上海市生工生物技术服务公司);小鼠高迁移率族蛋白 B1(HMGB1),IL-6,TNF- α ,IL-4,IL-10 ELISA 检测试剂盒(福建省泉州市优诺生物工程技术开发有限公司)。

1.2 实验仪器

立式压力蒸汽灭菌器(上海市申安医疗器械厂);三气培养箱(上海市颐习仪器设备公司);生物安全柜(新加坡艺思高公司);电脑自动脱水机(辽宁省沈阳市誉德电子仪器有限公司);生物组织包埋机(湖北省孝感亚光医用电子技术有限公司);生物显微镜、常规手动轮转式切片机(徕卡显微系统);实时荧光定量 PCR(Real-time PCR,陕西省西安市天隆科技公司);酶标仪(江苏省常州市锐品密仪器有限公司)。

1.3 实验动物

SPF 级 C57BL/10JGpt 小鼠,5~6 周龄,体质量为 20~25 g,雄性,购于江苏省南京市集萃药康生物科技股份有限公司,许可证号:容 17 苏 A25988(21)。所有动物实验程序都已得到华侨大学医学院实验动物管理伦理委员会批准(审批序号:伦研批第 A2021035 号)。

2 实验方法

2.1 活菌悬浮液的制备

取出冻存的 Hp ATCC43504 标准菌株,待其室温融化后,在离心机(转速为 5 000 r·min⁻¹)中离心 5 min,弃上清液。用无菌接种环刮一接种环菌,在平板上用划线法进行接种,于恒温三气培养箱中培养 48~72 h(温度为 37 ℃,体积分数为 5%的 O₂,体积分数为 10%的 CO₂,体积分数为 85%的 N₂)。当琼脂培养基表面划线处长出灰白色、半透明状菌体且无杂菌污染,便可进行传代。用无菌接种环轻轻刮下琼脂培养基上灰白色单个菌落,菌种通过革兰氏染色、快速尿素酶试验、氧化酶试验进行鉴定。Hp 琼脂培养并鉴定后,先用无菌接种环沿着划线长菌处轻轻刮下灰白色活菌,再用移液枪量取灭菌后的布氏肉汤轻轻吹打琼脂培养基菌体处,经 0.45 μ m 无菌滤网过滤,回收液即为活菌悬浮液。

2.2 ASX-MCs 的制备

采用喷雾干燥法制备虾青素微胶囊(ASX-MCs),以辛烯基琥珀酸淀粉酯-羟丙基 β 环糊精-麦芽糊精(OSA-(HP- β -CD)-MA)为壁材,PGFE-大豆卵磷脂为乳化剂,通过单因素考察法,最优制备工艺如下:乳化剂质量分数为 2.6%;超声功率为 490 W;超声时间为 20 min;制备的 ASX 乳化液的粒径为 (215.59 \pm 6.58) nm。喷雾干燥工艺如下:芯壁比例为 1.0:2.5;固形物质量分数为 25%;进口温度为 130 ℃;制备的 ASX-MCs 包封率为 (83.31 \pm 0.59)%。经过体外评价和大鼠体内的单次口服药代动力学评价,ASX-MCs 具有稳定性高、水溶性良好、口服生物利用度高等优点,在波长为 477 nm 处,测得 ASX-MCs 中 ASX 质量分数为 2.0%。

2.3 动物的造模

48 只 C57BL 小鼠适应性饲养一周后,随机分为 6 组,分别为空白组、对照组、空白微胶囊组、虾青素微胶囊组、虾青素组,三联组,每组 8 只。根据文献[7]及预实验结果,建立 Hp 感染 C57BL 小鼠模型。给药方式:对空白组灌胃空白布氏肉汤;对对照组灌胃 Hp(每毫升细菌群落总数为 1.0×10^9 ,每千克小鼠灌胃 15 mL,下同);对空白微胶囊组灌胃 Hp 和 MCs(质量浓度为 $200 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,每千克小鼠灌胃 15 mL);对虾青素微胶囊组灌胃 Hp 和 ASX-MCs(质量浓度为 $200 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,每千克小鼠灌胃 15 mL);对虾青素组灌胃 Hp 和 ASX($4 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,每千克小鼠灌胃 15 mL);对三联组灌胃 Hp 及三联(每千克小鼠灌胃 14.20 mg 甲硝唑+每千克小鼠灌胃 7.15 mg 克拉霉素+每千克小鼠灌胃 400 nmol 奥美拉唑)。末次灌胃继续饲养 8 周后,摘眼球取血处死小鼠,无菌条件下收集小鼠血清及胃组织进行后续实验。

2.4 Hp 感染模型的评价依据

根据文献[8],在建模结束后处死小鼠,对 Hp 感染模型进行评价。无菌条件下取胃黏膜,采用 Giemsa 对胃黏膜进行染色,采用 Real-time PCR 检测 Hp Urease A 的基因表达,采用 H&E 染色检查胃黏膜组织病理学变化,若 3 者皆呈阳性,证实 Hp 感染模型构建成功。

2.5 标本的采集与处理

小鼠摘眼球取血后,4 ℃ 过夜,在离心机(转速为 $2\,000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$)中离心 20 min,小心吸取上清液。将上清液分装于灭菌离心管($100 \mu\text{L} \cdot \text{管}^{-1}$)中,−80 ℃ 冰箱保存。采用酶标记测定(ELISA)方法检测血清内炎症因子质量分数。沿胃大弯至胃小弯一分为二剪开小鼠胃组织,其中一份经组织固定液固定后,脱水、石蜡包埋、切片、Giemsa 染色,以及 H&E 染色;另一份提取细菌 DNA 进行 Real-time PCR 检测,提取细菌蛋白进行 ELISA 检测。

2.6 改良 Giemsa 染色法

将组织切片置于二甲苯 I、II 各 10 min,再分别置于质量分数为 100%,95%,85%,75%的酒精中各 5 min,水洗;Giemsa 染色 20 min 后水洗,置于质量分数分别为 95%,100%的酒精中各 3 s,再置于二甲苯 I、II 各 10 min 中,用中性树胶封片;在高倍镜(100 倍)下观察,如果出现典型短杆状、蓝紫色螺旋杆菌即为 Hp 阳性,否则为 Hp 阴性。

2.7 Real-time PCR 检测法

用细菌基因组 DNA 提取试剂盒(离心柱型)提取胃黏膜组织中 Hp 基因组 DNA。GAPDH 引物序列上游为 5'-AACGGCACAGTCAAGGCTGAGAACG-3',下游为 5'-CAACATACTCGGCACCG-GCATCG-3',产物长度为 118 bp;HpUrease A 引物序列上游为 5'-TGTTGGCGACAGACCGGT-TCAAATC-3',下游为 5'-GCTGTCCCGCTCGCAATGTCTAAGC-3',产物长度为 120 bp。以提取的细菌基因组 DNA 为模板,以小鼠 GAPDH 为内参,采用 Real-time PCR($2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$ 法)检测 C57BL 小鼠胃黏膜内 Hp Urease A 基因的相对表达量。

2.8 H&E 染色检测法

将组织切片置于二甲苯 I、II 各 10 min,再分别置于质量分数为 100%,95%,85%,75%酒精各 5 min,水洗 5 min;苏木素染液染色 10 min,在质量分数为 1%的盐酸酒精中分化 3 s,自来水返蓝;伊红染液染色 3~5 min,分别置于质量分数为 75%,85%,95% I,95% II,100% I,100% II 酒精梯度脱水各 5 min;将组织切片分别置于二甲苯 I、II 各 10 min,中性树胶封片;H&E 的染色结果根据小鼠胃黏膜层内炎症细胞的密度和浸润深度进行分级。

2.9 ELISA 法

按照 ELISA 试剂盒说明书配制检测液、洗涤液、标准品及样品, HMGB1, IL-6, TNF- α , IL-4 和 IL-10 的标准品梯度质量浓度为 120.0,60.0,30.0,15.0,7.5,0 $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, TNF- α 标准品梯度质量浓度为 640.0,320.0,160.0,80.0,40.0,0 $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

将梯度质量浓度标准品、标准稀释液、待测样品依次加入标准孔、空白孔、样品孔,每孔 100 μL ,重复 3 次,封板模封板。37 ℃ 下孵育 1 h 后,进行洗板。每个孔中均加入 100 μL 检测液 A,覆膜封板置于 37 ℃ 孵育 1 h,洗板。每个孔中均加入 100 μL 检测液 B,覆膜封板置于 37 ℃ 孵育 30 min,洗板。每孔

加 90 μL 底物溶液,覆膜封板避光 37 $^{\circ}\text{C}$ 显色,观察颜色变化,出现明显的蓝色并呈现梯度排布时,终止显色,紫外分光光度计检测的波长为 450 nm。

2.10 统计学分析

通过方差单向分析(ANOVA)分析差异,数据的显著性差异分析表现如下:* 代表 $P<0.050$; ** 代表 $P<0.010$; *** 代表 $P<0.001$ 。GraphPad Prism 9.4.1 用于制作统计图。

3 实验结果与分析

3.1 Hp 鉴定结果

Hp 鉴定结果,如图 1 所示。由图 1 可知:革兰氏染色结果为革兰氏阴性杆状菌,快速尿素酶试纸检测及氧化酶试剂检测结果均为 Hp 阳性。



(a) 革兰氏染色 (b) 速尿素酶试纸检测 (c) 氧化酶试剂检测

图 1 Hp 鉴定结果

Fig.1 Identification results of Hp

实验成功建立 Hp 感染 C57BL 小鼠模型, Hp 感染成功率为 100%。

3.2 小鼠体质量变化

小鼠体质量变化,如图 2 所示。由图 2 可知: Hp 感染和 ASX-MCs 干预对小鼠体质量变化无影响($P>0.05$)。

3.3 小鼠胃黏膜内 Hp 定植量

3.3.1 Giemsa 染色 Giemsa 染色结果,如图 3 所示。由图 3 可知:在空白组染色结果中未见 Hp 的存在;在对照组、空白微胶囊组、虾青素微胶囊组、虾青素组和三联组染色结果中可见典型短杆状、蓝紫色螺旋杆菌,初步判断为 Hp, Hp 多聚集于胃黏膜层、胃小凹上皮和腺上皮;对照组和空白微胶囊组胃

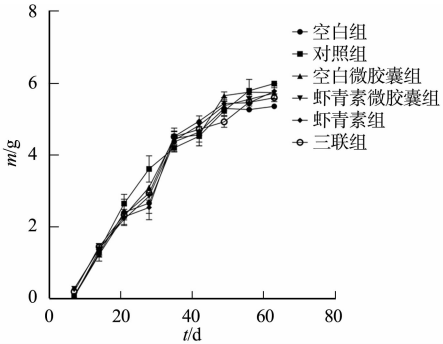
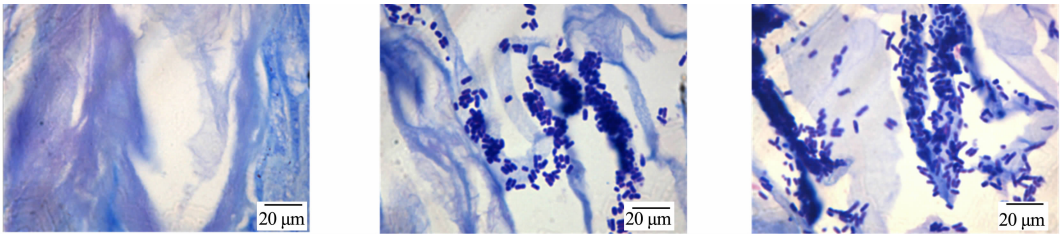
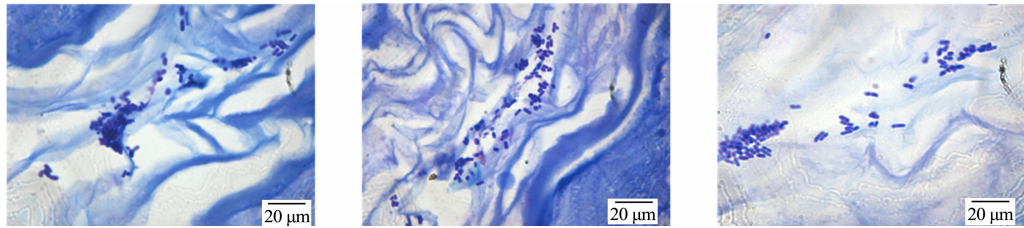


图 2 小鼠体质量变化

Fig.2 Change of body quality of mice



(a) 空白组(1 000 倍) (b) 对照组(1 000 倍) (c) 空白微胶囊组(1 000 倍)



(d) 虾青素微胶囊组(1 000 倍) (e) 虾青素组(1 000 倍) (f) 三联组(1 000 倍)

图 3 Giemsa 染色结果

Fig.3 Giemsa staining results

组织切片中 Hp 定植量较多, 虾青素微胶囊组、虾青素组和三联组 Hp 定植量较少。

3.3.2 Hp Urease A 相对表达量 Hp Urease A 相对表达量, 如图 4 所示。图 4 中: ns 表示 $P>0.050$, 差异无统计学意义。由图 4 可知: 对照组和空白微胶囊组小鼠胃黏膜 Hp Urease A 相对表达量差异无统计学意义 ($P>0.050$), 该结果与 Giemsa 染色结果相一致; 与对照组相比, 虾青素微胶囊组、虾青素组和三联组小鼠胃黏膜 Hp Urease A 的相对表达量均明显下降 ($P<0.001$); 虾青素微胶囊组、虾青素组和三联组小鼠胃黏膜 Hp Urease A 的相对表达量差异无统计学意义 ($P>0.050$)。

由图 3, 4 可知: Hp 感染会导致小鼠胃黏膜内 Hp 大量定植; 空白微胶囊对小鼠胃黏膜内 Hp 定植量无影响; 虾青素微胶囊、虾青素和三联药物均可降低小鼠胃黏膜内 Hp 定植量。

3.3.3 H&E 染色结果及病理学评分 H&E 染色结果, 如图 5 所示。由图 5 可知: 空白组小鼠胃黏膜组织结构完整, 腺细胞整齐紧密排列; 对照组和空白微胶囊组小鼠胃黏膜组出现炎性细胞浸润及腺体破坏; 虾青素微胶囊组、虾青素组和三联组小鼠胃黏膜组织偶尔出现炎性细胞浸润, 腺细胞排列较为整齐。

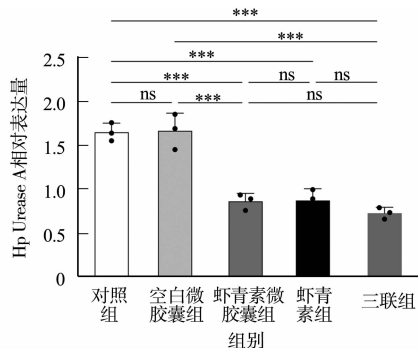


图 4 Hp Urease A 相对表达量
Fig. 4 Relative expression amount of Hp Urease A

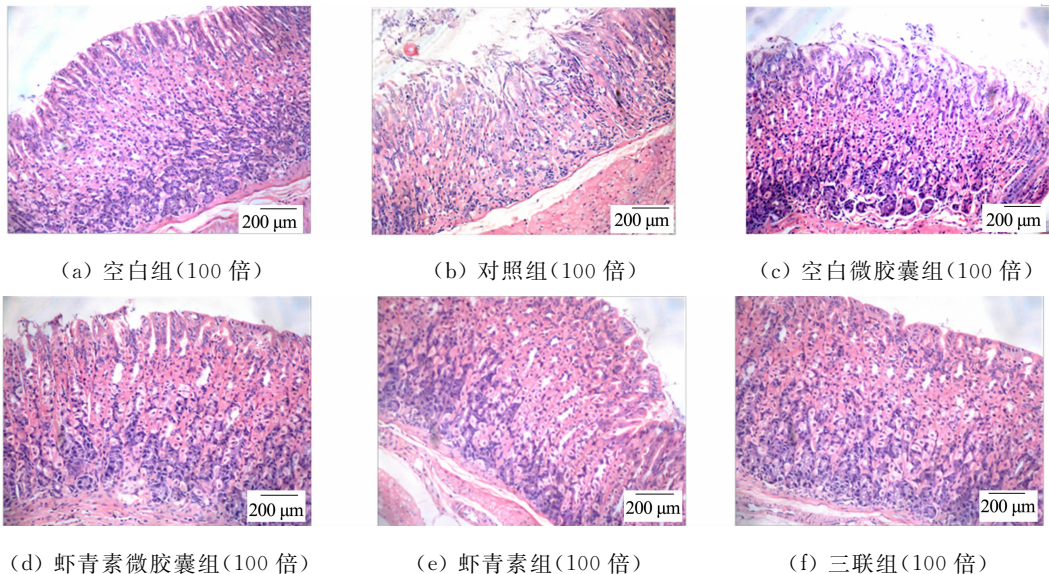


图 5 H&E 染色结果

Fig. 5 H&E staining results

H&E 病理学评分, 如图 6 所示。由图 6 可知: 与空白组相比, 对照组、空白微胶囊组、虾青素微胶囊组和三联组小鼠胃黏膜均出现炎症; 对照组和空白微胶囊组小鼠胃黏膜炎症程度差异无统计学意义 ($P>0.050$); 与对照组相比, 虾青素微胶囊组 ($P<0.001$)、虾青素组 ($P<0.050$) 和三联组小鼠 ($P<0.001$) 胃黏膜炎症明显减轻。Hp 感染后, 大量定植会引起小鼠胃黏膜发生炎症反应, 诱导胃黏膜炎症损伤, 空白微胶囊对小鼠胃黏膜炎症反应无影响, 虾青素微胶囊、虾青素和三联药物均可减轻 Hp 感染引起的小鼠胃黏膜炎症反应, 减轻胃黏膜炎症损伤。

3.4 小鼠血清及胃黏膜促炎因子的表达

小鼠血清及胃黏膜促炎因子的表达, 如图 7 所示。由图 7 可知: Hp 感染组小鼠血清中 HMGB1, IL-6, TNF- α 的质量分数较空白组明显上升 ($P<0.001$); 对比对照组, 空白微胶囊干预后, 小鼠血清中 HMGB1, IL-6, TNF- α 的质量分数无明显变化 ($P>0.05$), 而经过

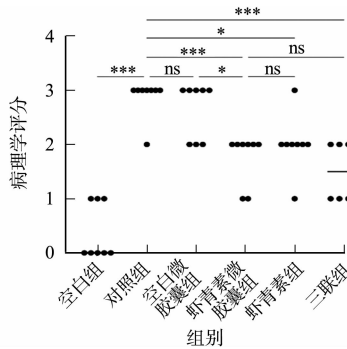


图 6 H&E 病理学评分
Fig. 6 H&E pathology score

虾青素微胶囊、虾青素和三联干预后,小鼠血清中 HMGB1,IL-6,TNF- α 的质量分数明显下降($P<0.001$);Hp 感染组小鼠胃黏膜中 HMGB1,IL-6,TNF- α 的质量分数较空白组明显上升($P<0.001$),对比对照组,经过空白微胶囊干预后,小鼠胃黏膜组织中 HMGB1,IL-6,TNF- α 的质量分数无明显变化($P>0.050$),而经过虾青素微胶囊、虾青素和三联药物干预后,小鼠胃黏膜中 HMGB1,IL-6,TNF- α 的质量分数明显下降($P<0.001$)。因此,Hp 感染组小鼠血清及胃黏膜中促炎因子 HMGB1,IL-6,TNF- α 的表达增加,空白微胶囊干预对此无影响,而虾青素微胶囊、虾青素和三联药物均可抑制 Hp 感染组小鼠血清及胃黏膜组织内促炎因子 HMGB1,IL-6,TNF- α 的表达。

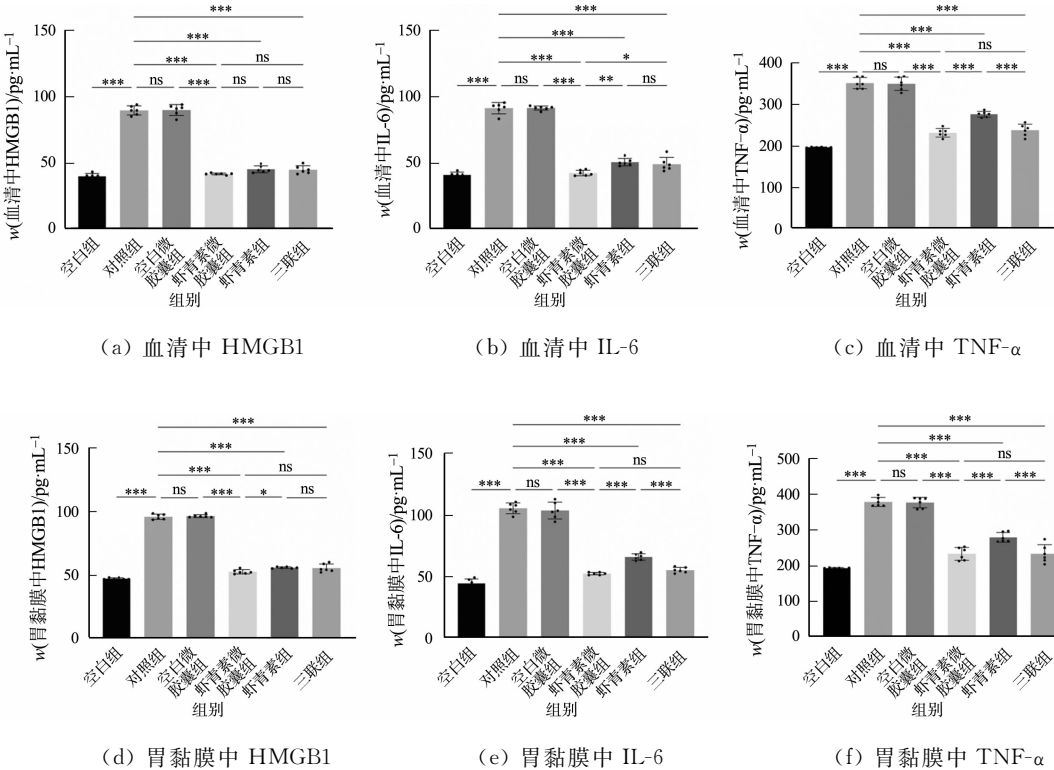
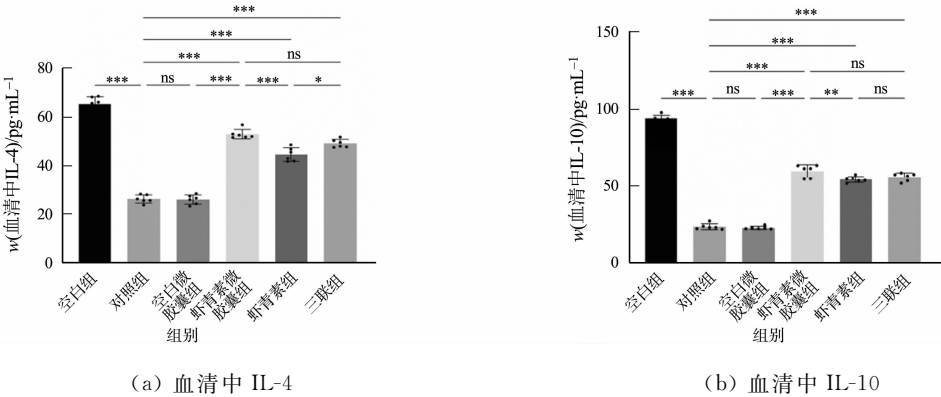


图 7 小鼠血清及胃黏膜促炎因子的表达

Fig. 7 Expression of pro-inflammatory factors in serum and gastric mucosa of mice

3.5 小鼠血清及胃黏膜抑炎因子的表达

小鼠血清及胃黏膜抑炎因子的表达,如图 8 所示。由图 8 可知:Hp 感染组小鼠血清中 IL-4,IL-10 的质量分数较空白组明显下降($P<0.001$);对比对照组,空白微胶囊干预后,小鼠血清中 IL-4,IL-10 的质量分数无明显变化($P>0.050$),而虾青素微胶囊、虾青素和三联干预后,小鼠血清中 IL-4,IL-10 的质量分数明显上升($P<0.001$);Hp 感染组小鼠胃黏膜中 IL-4,IL-10 的质量分数较空白组明显下降($P<0.001$);对比对照组,空白微胶囊干预后,小鼠胃黏膜中 IL-4,IL-10 的质量分数无明显变化($P>0.050$),而经过虾青素微胶囊、虾青素和三联干预后,小鼠胃黏膜组织中 IL-4,IL-10 的质量分数明显上



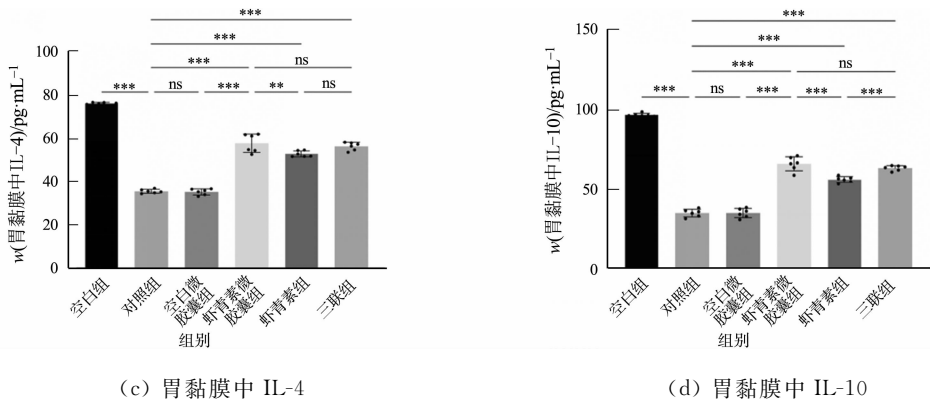


图 8 小鼠血清及胃黏膜抑炎因子的表达
Fig. 8 Expression of serum and gastric mucosal anti-inflammatory factors in mice

升($P<0.001$);Hp 感染组小鼠血清及胃黏膜中抑炎因子 IL-4,IL-10 的表达降低,空白微胶囊干预对此无影响,而虾青素微胶囊、虾青素和三联均可促进 Hp 感染组小鼠血清及胃黏膜组织内抑炎因子 IL-4,IL-10 的表达。

虾青素微胶囊组小鼠血清及胃黏膜内促炎因子质量分数均低于虾青素组,抑炎因子质量分数均高于虾青素组,虾青素制备成微胶囊后稳定性提高、具有水溶性良好、口服生物利用度高等优点,因此,在体内更能有效地调节炎症相关细胞因子。

4 结论

Hp 的致癌机制一方面基于慢性炎症的发作,另一方面基于细菌特异性毒性因素,这两个过程往往协同发展,Hp 特定的细菌毒力因子 CagA 和 VacA 对宿主细胞 DNA 造成损伤,并激活维持细胞存活的特定途径,最终导致受感染细胞修复 DNA 损伤的能力下降^[9]。

ASX 独特的长共轭双键骨架、极性羟基和羰基结构具有强大的抗氧化和抗炎作用,可减轻细胞 DNA 损伤^[10]。ASX-MCs 减少 Hp 在 小鼠胃黏膜内定植量,并减轻 Hp 感染引起的小鼠胃黏膜炎症反应。Wang 等^[11]发现富含 ASX 的藻类粉对体外 Hp 的生长和在 小鼠胃内对 Hp 的定植均有抑制作用,使用富含 ASX 的藻类喂食 BALB/c Hp 小鼠,小鼠胃黏膜脂质过氧化和炎症细胞浸润减少。空白微胶囊对 Hp 感染组小鼠胃黏膜定植量,胃黏膜炎症损伤程度,以及血清和胃黏膜内细胞因子的表达均无影响,因此,ASX-MCs 中发挥抑菌作用和抗炎作用的成分是 ASX。同时,对比虾青素组,虾青素微胶囊在调节幽门螺杆菌引起的胃黏膜炎症反应中相关细胞因子,发挥抗炎作用更突出,采用微胶囊剂型提高了虾青素的稳定性、水溶性及生物利用度,具有明显的优势。

HMGB1 与多种细菌性疾病有关,包括炎症性肺损伤、败血症和角膜炎^[12]。研究表明,HMGB1 在炎症反应中起到“警报”的作用,参与免疫炎症应答,形成具有化学因素的免疫刺激复合物,介导内毒素诱导的致死性组织损伤和全身炎症,促进白细胞迁移,激活淋巴细胞,进而增强炎症反应^[13]。HMGB1 在免疫炎症通路中可激活核因子 NF- κ B,从而刺激多种促炎细胞因子的释放^[14]。文中实验结果发现,当 Hp 感染时,小鼠血清和胃黏膜组织中促炎因子 HMGB1,IL-6,TNF- α 的质量分数增加,抑炎因子 IL-4,IL-10 的质量分数减少;ASX-MCs 干预后,小鼠血清和胃黏膜组织中促炎因子 HMGB1,IL-6,TNF- α 的质量分数减少,抑炎因子 IL-4,IL-10 的质量分数增加,这可能与 ASX-MCs 抑制炎症通路的表达有关。

治疗幽门螺杆菌的最常见疗法是基于克拉霉素的一线三联疗法或用新型抗生素替代克拉霉素的四联疗法,但由于抗生素耐药菌株的流行率增加,抗生素疗法在幽门螺杆菌的治疗中有超过 20% 的患者无效^[15]。虾青素在细菌感染性消化道疾病防控治疗中具有巨大的潜力,然而,机体内复杂的炎症通路彼此交汇,相互协调,针对 Hp 感染性胃炎的靶向治疗仍有待深入研究。

参考文献:

- [1] SENCHUKOVA M A. *Helicobacter pylori* and gastric cancer progression[J]. Current Microbiology, 2022, 79(12): 383. DOI:10. 1007/s00284-022-03089-9.
- [2] XU Wenting, XU Liming, XU Chengfu. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and gastrointestinal microecology[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 938608. DOI:10. 3389/fcimb. 2022. 938608.
- [3] SALVATORI S, MARAFINI I, LAUDISI F, et al. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: Pathogenetic mechanisms [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2023, 24(3): 2895. DOI:10. 3390/ijms24032895.
- [4] KUMAR S, KUMAR R, KUMARI A, et al. Astaxanthin: A super antioxidant from microalgae and its therapeutic potential[J]. Journal of Basic Microbiology, 2022, 62(9): 1064-1082. DOI:10. 1002/jobm. 202100391.
- [5] KIM S H, LIM J W, KIM H. Astaxanthin inhibits mitochondrial dysfunction and interleukin-8 expression in *Helicobacter pylori*-infected gastric epithelial cells[J]. Nutrients, 2018, 10(9): 1320. DOI:10. 3390/nu10091320.
- [6] KANG H, KIM H. Astaxanthin and β -carotene in *Helicobacter pylori*-induced gastric inflammation: A mini-review on action mechanisms[J]. Journal of Cancer Prevention, 2017, 22(2): 57-61. DOI:10. 15430/jcp. 2017. 22. 2. 57.
- [7] HAN H, LIM J W, KIM H. Astaxanthin inhibits *Helicobacter pylori*-induced inflammatory and oncogenic responses in gastric mucosal tissues of mice[J]. Journal of Cancer Prevention, 2020, 25(4): 244-251. DOI:10. 15430/jcp. 2020. 25. 4. 244.
- [8] NISHIZAWA T, SUZUKI H, NAKAGAWA I, et al. Early *Helicobacter pylori* eradication restores sonic hedgehog expression in the gastric mucosa of Mongolian gerbils[J]. Digestion, 2009, 79(2): 99-108. DOI:10. 1159/000209219.
- [9] DE MELO F F, MARQUES H S, PINHERIRO S L R, et al. Influence of *Helicobacter pylori* oncoprotein CagA in gastric cancer: A critical-reflective analysis[J]. World Journal of Clinical Oncology, 2022, 13(11): 866-879. DOI:10. 5306/wjco. v13. i11. 866.
- [10] NAIR A, AHIRWAR A, SINGH S, et al. Astaxanthin as a king of ketocarotenoids: Structure, synthesis, accumulation, bioavailability and antioxidant properties[J]. Marine Drugs, 2023, 21(3): 176. DOI:10. 3390/md21030176.
- [11] WANG X, WILLEN R, WADSTROM T. Astaxanthin-rich algal meal and vitamin C inhibit *Helicobacter pylori* infection in BALB/cA mice[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2000, 44(9): 2452-2457. DOI:10. 1128/aac. 44. 9. 2452-2457. 2000.
- [12] MAIUOLO J, BULOTTA R M, OPPEDISANO F, et al. Potential properties of natural nutraceuticals and antioxidants in age-related eye disorders[J]. Life (Basel), 2022, 13(1): 77. DOI:10. 3390/life13010077.
- [13] ANDERSSON U, YANG H. HMGB1 is a critical molecule in the pathogenesis of gram-negative sepsis[J]. Journal of Intensive Medicine, 2022, 2(3): 156-166. DOI:10. 1016/j. jointm. 2022. 02. 001.
- [14] LIN H J, HSU F Y, CHEN Weiwei, et al. *Helicobacter pylori* activates HMGB1 expression and recruits RAGE into lipid rafts to promote inflammation in gastric epithelial cells[J]. Frontiers in Immunology, 2016, 7: 341. DOI:10. 3389/fimmu. 2016. 00341.
- [15] ROSZCZENKO-JASIŃSKA P, WOJTY M I, JAGUSZTYN-KRYNICKA E K. *Helicobacter pylori* treatment in the post-antibiotics era-searching for new drug targets[J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2020, 104(23): 9891-9905. DOI: 10. 1007/s00253-020-10945-w.

(责任编辑: 陈志贤 英文审校: 刘源岗)