

人胃粘膜乳酸杆菌与幽门螺杆菌感染的相关性

王传芳^{1,2} 苏艳华^{1,2} 杨南² 董全江² 王莉莉² 姜曼² 战淑慧^{2△}

(1 青岛大学医学院 山东 青岛 266071 2 青岛市立医院中心实验室和消化科 山东 青岛 266071)

摘要 目的 探讨胃内正常菌群乳酸杆菌对幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, HP)的影响。方法 51例胃粘膜活检标本均取自于行胃镜检查的胃炎患者,分离培养乳酸杆菌,通过扩增其 16S rRNA 基因并测序来鉴定乳酸杆菌的种类;胃炎程度及活动度的分类依据悉尼分类系统,运用改良 Gimesa 染色鉴定 HP 感染。结果 胃粘膜中共分离出 9 种乳酸杆菌,分离阳性率为 49.0%;乳酸杆菌阳性病人与阴性病人的 HP 感染率、胃炎程度的差异及胃炎活动度的差异均无统计学意义($P>0.05$);HP 阳性病人的胃炎程度较 HP 阴性病人更严重($P<0.05$);有益生菌作用的乳酸杆菌与非益生菌类乳酸杆菌的 HP 感染率差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 胃内乳酸杆菌的存在对 HP 感染无影响。

关键词 乳酸杆菌;幽门螺杆菌;益生菌

中图分类号:R573.3 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2012)15-2937-03

Association of *Lactobacilli* in Human Gastric Mucosa with the *Helicobacter Pylori* infectionWANG Chuan-fang^{1,2}, SU Yan-hua^{1,2}, YANG Nan², DONG Quan-jiang², WANG Li-li², JIANG Man², ZHAN Shu-hui^{2△}

(1 Qingdao University Medical College, Shandong Qingdao 266071, China;

2 Qingdao Municipal Hospital Central Lab and Gastroenterology, Shandong Qingdao 266071, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the influence of *Lactobacilli* of the normal microbiota in the human stomach on the infection of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). **Methods:** A total of 51 specimens of gastric mucous were collected from gastritis patients undergoing routine endoscopy. *Lactobacilli* were isolated using Rogosa Agra plates. The identification of species of the bacterium was conducted using 16S rRNA gene sequencing. The degree and activity of gastritis were evaluated according to Sydney System. *H. pylori* detected with Gimesa staining. **Results:** A total of 9 species of *Lactobacilli* were isolated from the stomach. The prevalence of *Lactobacilli* was 49.0%. There were no significant differences in the *H. pylori* infection rate, the degree and activity of the inflammation between the *Lactobacillus* positive patients and *Lactobacillus* negative patients ($P>0.05$), however, *H. pylori* positive patients had a more severe inflammation compared to HP-negative patients ($P<0.05$). There were no differences in the prevalence of *H. Pylori* infection between the probiotic species of *Lactobacilli* positive and negative patients ($P>0.05$). **Conclusion:** It appeared that the presence of species of *Lactobacilli* in the stomach had no influence on the *H. pylori* infection.

Key words: *Lactobacillus*; *Helicobacter pylori*; Probiotic

Chinese Library Classification (CLC): R573.3 Document Code: A

Article ID:1673-6273(2012)15-2937-03

前言

正常胃粘膜表面存在有大量细菌,构成了对于维持胃生理功能具有重要意义的胃粘膜菌群。目前的研究表明胃粘膜菌群主要由乳酸杆菌、梭菌、放线菌、厚壁菌和链球菌等组成^[1,2,3]。乳酸杆菌是一种革兰氏阳性菌,触酶实验阴性,兼性厌氧,部分绝对厌氧,部分可需氧生长,耐酸力强,是公认的益生菌,也是人和动物口腔、消化道和阴道的正常菌群的重要组成成员^[4,5,6]。它具有多种生理功能,可用于治疗多种临床疾病^[7]。近年来的研究发现乳酸杆菌具有一定的抗幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, HP)的作用^[8,9,10]。本研究拟通过从人胃粘膜组织中分离乳酸杆菌,观察胃内自然存在的乳酸杆菌与 HP 感染的关系,探讨乳

酸杆菌的抗 HP 作用。

1 材料与方法

1.1 标本来源

51例胃粘膜活检标本均取自青岛市立医院胃镜室行胃镜检查的胃炎患者,女性 27 例,男性 24 例,最小年龄 21 岁,最大年龄 84 岁,检查前 2 周内未服用任何抗生素和益生菌制剂。取 2 块胃窦粘膜组织活检标本,1 块放入 BHI 液体培养基中, -80℃ 保存,用于分离乳酸杆菌;另外 1 块用于常规 H-E 染色检测组织病理学改变和改良 Giemsa 染色检测 HP 感染。

1.2 乳酸杆菌分离

胃窦粘膜活检组织的粘膜面在 Rogosa 琼脂糖培养基平板(Oxoid, 英国)上划痕接种。置于 37℃ 厌氧环境培养 3 天。挑取单个菌落传代培养 2 天后收集细菌进行鉴定。

1.3 乳酸杆菌鉴定

应用细菌基因组 DNA 提取试剂盒(北京天根, DP302-02)按照说明书提取乳酸杆菌 DNA。采用细菌通用引物 8F(5'-A-

作者简介:王传芳(1986-),女,硕士,研究方向:幽门螺杆菌,

E-mail: jnwangchuanfang@126.com

△通讯作者:战淑慧, E-mail: zhandoctor@126.com

(收稿日期:2012-02-24 接受日期:2012-03-20)

GAGTTTGATCCTGGCTCAG-3') 和 1391R (5'-GACGGGC GGTGWGTRCA-3') 扩增细菌 16S rRNA 基因。PCR 反应体系为 25 μ L, 其中 2xTaq Mix 12.5 μ L (北京天根公司), 引物各 1 μ L (由北京六合华大基因科技股份有限公司合成), 模板 1 μ L, ddH₂O 9.5 μ L。反应条件: 94 $^{\circ}$ C 5 min, 94 $^{\circ}$ C 45 s, 55 $^{\circ}$ C 45 s, 72 $^{\circ}$ C 1 min 30 s 循环 30 次, 72 $^{\circ}$ C 7 min。应用 1% 琼脂糖凝胶电泳检测目的条带。16S rRNA 基因扩增产物的双向测序由北京六合华大基因科技股份有限公司完成。测序结果应用 Blast 程序 (<http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>) 进行分析, 核苷酸序列同源性大于 97% 认为是同一种细菌。

1.4 幽门螺杆菌感染的检测

胃粘膜活检组织常规石蜡包埋、切片、改良 Giemsa 染色, 检测 HP 感染^[14]。

1.5 胃炎活动度和程度

胃粘膜活检组织常规石蜡包埋、切片、H-E 染色, 按照悉尼胃炎分类系统的标准, 根据患者胃粘膜炎症细胞浸润程度分为轻度胃炎、中度胃炎和重度胃炎, 根据是否有中性粒细胞浸润分为活动性胃炎和非活动性胃炎。

1.6 统计学分析

所有数据统计学分析均采用 SPSS17.0 统计学软件进行整理和计算, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胃粘膜中存在多种乳酸杆菌

在总计 51 例胃炎患者中, 有 25 例患者的胃粘膜中分离出乳酸杆菌, 检出率为 49.0%。提取所有乳酸杆菌的基因组 DNA, 扩增 16S rRNA 基因 (扩增产物大小约 1300 bp, 见图 1), 测序及 Blast 分析。结果发现共有 9 种乳酸杆菌, 分别为唾液乳酸杆菌 (*Lactobacillus salivarius*) 11 例, 格氏乳酸杆菌 (*Lactobacillus gasseri*) 4 例, 发酵乳酸杆菌 (*Lactobacillus fermentum*) 3 例, 口乳酸杆菌 (*Lactobacillus oris strain*) 2 例, 罗伊氏乳酸杆菌 (*Lactobacillus reuteris*)、粘膜乳酸杆菌 (*Lactobacillus mucosae*)、鼠李糖乳酸杆菌 (*Lactobacillus rhamnosus*)、阴道乳酸杆菌 (*Lactobacillus vaginalis*)、干酪乳酸杆菌 (*Lactobacillus casei*) 各 1 例。其中口乳酸杆菌、干酪乳酸杆菌、鼠李糖乳酸杆菌和粘膜乳酸杆菌是首次从人胃粘膜中分离出来。

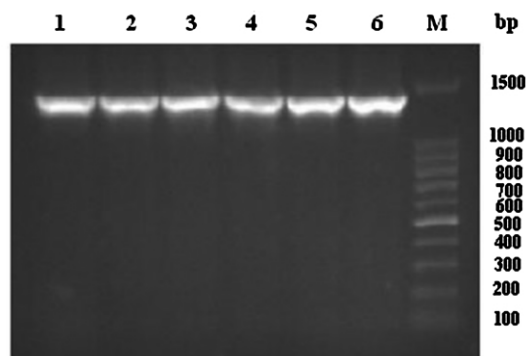


图 1 16S rRNA 基因扩增产物

Fig. 1 Amplification product of the 16S rRNA gene

注 1-6 16S rRNA 基因扩增阳性条带 M: Marker

Note 1-6: 16S rRNA gene amplification positive bands

2.2 胃粘膜乳酸杆菌对 HP 感染的影响

乳酸杆菌阳性胃炎患者 HP 感染率为 13/25 (52.0%), 而阴性患者的 HP 感染率为 17/26 (65.4%)。卡方分析表明 HP 感染率在乳酸杆菌阳性患者与乳酸杆菌阴性患者之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 提示乳酸杆菌的存在对 HP 感染无明显影响。乳酸杆菌阳性患者中轻度胃炎的比例为 4/25 (16.0%), 中度胃炎为 14/56 (56.0%), 重度胃炎为 7/25 (28.0%)。乳酸杆菌阴性患者中轻度胃炎、中度胃炎、重度胃炎的比例分别为 6/26 (23.1%)、12/26 (46.2%)、8/26 (30.8%)。统计学分析表明乳酸杆菌阳性患者与阴性患者中不同程度胃炎比例差异无显著统计学差异 ($P > 0.05$)。此外, 乳酸杆菌阳性患者中活动性胃炎的比例为 21/25 (84.0%), 而阴性患者中活动性胃炎的比例为 21/26 (80.8%)。经卡方分析, 在乳酸杆菌阳性患者与阴性患者中活动性胃炎的比例差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (图 2)。这些结果提示胃粘膜中的乳酸杆菌对胃炎的程度和活动度无明显影响。

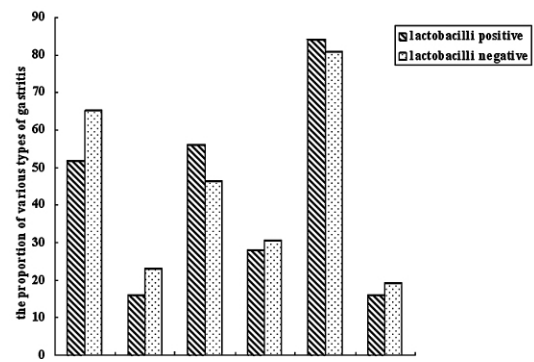


图 2 乳酸杆菌与 HP 和不同胃炎的关系

Fig. 2 The relationship of the presence of *Lactobacilli* in the gastric mucosa and HP or gastritis

注: 1 为 HP 感染率, 2 为轻度胃炎, 3 为中度胃炎, 4 为重度胃炎, 5 为活动性胃炎, 6 为非活动性胃炎, 各类胃炎两两比较 $P > 0.05$

Note: 1 the HP infection rate in lactobacilli positive and negative groups; 2-6 represented the proportion of mild gastritis, moderate gastritis, severe gastritis, non-active gastritis and active gastritis in lactobacilli positive and negative groups respectively; the comparison between the two groups, $P > 0.05$.

HP 阳性组和 HP 阴性组分别计算其轻度胃炎、中度胃炎和重度胃炎以及活动性胃炎与非活动性胃炎所占的比例。其中 HP 阳性组中轻度胃炎比例 3/30 (10.0%), 中度胃炎比例 15/30 (50.0%), 重度胃炎为 12/30 (40.0%)。HP 阴性组中轻度胃炎、中度胃炎、重度胃炎的比例分别为 7/21 (33.3%)、11/21 (52.4%)、3/21 (14.3%)。HP 阳性组活动性胃炎比例为 26/30 (86.7%), 非活动性胃炎的比例为 4/30 (13.3%)。HP 阴性组活动性胃炎比例为 16/21 (76.2%), 非活动性胃炎的比例为 5/21 (23.8%) (图 3)。经卡方分析, HP 阳性组与 HP 阴性组中不同程度胃炎比例的差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。HP 阳性组重度胃炎比例明显高于 HP 阴性组; 而活动性胃炎的比例差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。这些结果提示 HP 感染可与胃炎的严重程度相关。

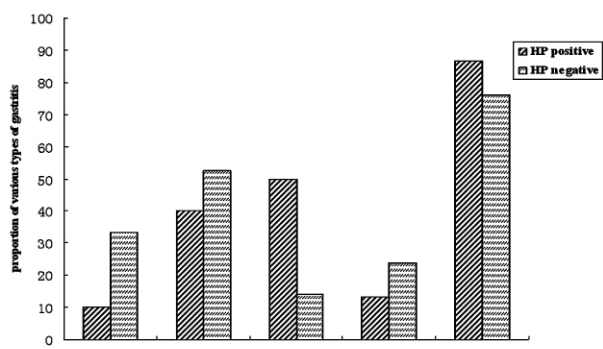


图3 HP感染与胃炎程度和活动度的关系

Fig. 3 The association of the HP infection and degree and activity of the inflammation of gastric mucosa

注: A: 轻度胃炎组; B: 中度胃炎组; C: 重度胃炎组; D: 非活动性胃炎组; E: 活动性胃炎组。HP阳性组和HP阴性组中, 轻、中、重度胃炎比例 $P < 0.05$; 非活动和活动胃炎比例 $P > 0.05$

Note: A: mild gastritis group; B: moderate gastritis group; C: severe gastritis group; D: non-active gastritis group; E: active gastritis group.

We compared the proportion of mild, moderate and severe gastritis between HP positive and negative groups, $P < 0.05$; compared the proportion of non-active and active gastritis, $P > 0.05$

2.3 益生菌类乳酸杆菌与HP感染的关系

唾液乳酸杆菌、发酵乳酸杆菌、格氏乳酸杆菌和罗伊氏乳酸杆菌为临床应用的有益菌作用的乳酸杆菌^[12]。本研究从19例患者中分离出有益菌作用的乳酸杆菌, 这些患者的HP感染率为9/19(47.37%), 而非益生菌类乳酸杆菌的HP感染率为4/6(66.67%)。益生菌类乳酸杆菌与非益生菌类乳酸杆菌HP感染率差异无统计学意义($P > 0.05$), 提示益生菌类乳酸杆菌与HP感染无明显相关性。

3 讨论

正常胃内pH值约1.5~2.0, 酸性环境可以抑制多数细菌的生长, 仅有少数耐酸性细菌可在胃内定植, 例如乳酸杆菌。乳酸杆菌是一种耐酸性强的细菌, 可在酸性环境下正常生长, 它也是正常胃菌群的主要组成成员之一^[13]。2005年Roos等人^[14]成功的从健康人胃活检组织中分离出4种新的乳酸杆菌, 分别为L. gastricus, L. antri, L. kalixensis and L. ultunensis, 但是这些细菌的生理学功能尚未进一步研究。2008年Ryan等人^[15]成功的从胃活检组织中分离出5种乳酸杆菌: 格氏乳酸杆菌、发酵乳酸杆菌、阴道乳酸杆菌、罗伊氏乳酸杆菌和唾液乳酸杆菌, 并证实了唾液乳酸杆菌和发酵乳酸杆菌中的某些特定菌株(如发酵乳酸杆菌SR2和唾液乳酸杆菌SR16)可以在体外拮抗HP的生长。本实验从51例胃炎患者中分离并鉴定出9种乳酸杆菌, 包括了Ryan等人分离鉴定出的5种, 而国内外文献均未见报道可从胃粘膜中分离出口乳酸杆菌、粘膜乳酸杆菌、鼠李糖乳酸杆菌和干酪乳酸杆菌, 本研究尚属首次。乳酸杆菌作为胃内的正常菌群, 可以从胃粘膜组织中分离出多种乳酸杆菌, 并且每个患者中只分离出一种, 即体内乳酸杆菌的种类存在个体差异。

近年来, 乳酸杆菌的生物学功能也是国内外学者研究的热点,

有些研究发现乳酸杆菌在体外可以抑制HP的生长^[16,17,18]; Bhatia^[19]等人首次发现乳酸杆菌可以抑制HP的生长; 有些研究发现人嗜酸乳杆菌培养上清液可以拮抗HP的生长; 伊翠^[20]等人指出嗜酸乳杆菌和发酵乳杆菌可用于根除小鼠体内HP的治疗。本研究结果提示: 胃粘膜中的乳酸杆菌对HP感染、胃炎的程度和活动度均无明显影响, HP感染可加重胃炎的严重程度而对胃炎的活动度没有明显影响; 益生菌类乳酸杆菌与HP感染无明显相关性。综合以上几点, 我们可以更有利的说明胃内自然存在的乳酸杆菌对体内HP感染无明显影响。分析可能的原因为: 胃内自然存在的乳酸杆菌数量较少, 其分泌的乳酸及抑制性物质不足以拮抗HP在体内的生长^[20,21]。此外, 体内虽然存在乳酸杆菌, 但并非所有的乳酸杆菌种类和所有的菌株都可以抑制HP的生长。目前, 对胃内自然存在的乳酸杆菌对HP感染的影响的研究并不多, 仍需进一步的研究证实体内自然存在的乳酸杆菌对HP感染的影响。

人胃活检组织中可以分离出多种乳酸杆菌, 且每个患者胃内乳酸杆菌种类存在个体差异, 我们首次从胃活检组织中首次分离出口乳酸杆菌、干酪乳酸杆菌、鼠李糖乳酸杆菌和粘膜乳酸杆菌, 胃内自然存在的乳酸杆菌对HP感染无影响。

参考文献(References)

- [1] 余彦. 乳酸杆菌与胃内微生态 [J]. 国外医学. 消化系统疾病分册, 2005,25(3):157-159
She Yan. Lactobacilli and microecology of the stomach [J]. Foreign medical sciences, 2005,25(3):157-159
- [2] Johan Dicksved, Mathilda Lindberg, Magnus Rosenquist, et al. Molecular characterization of the stomach microbiota in patients with gastric cancer and in controls [J]. Journal of Medical Microbiology, 2009, 58:509-516
- [3] Elisabeth M. Bik, Paul B. Eckburg, Steven R. Gill, et al. Molecular analysis of the bacterial microbiota in the human stomach [J]. PNAS 2006,103:3732-737
- [4] 吕琼. 乳酸杆菌免疫作用的研究进展 [J]. 国际检验医学杂志, 2009,30(1):54-56
Lv Qiong. Study progress on Lactobacillus immune function [J]. Int J Med, 2009,30(1):54-56
- [5] Lauren E. Ritchie, Jorg M. Steiner, Jan S. Suchodolski. Assessment of microbial diversity along the feline intestinal tract using 16S rRNA gene analysis [J]. Federation of European Microbiological societies, 2008,66:590-598
- [6] 蒲瑞雪, 郭红, 廖亚玲, 等. 幽门螺杆菌对胃内正常菌群结构的影响 [J]. 第三军医大学学报, 2010,32(5):450-453
Pu Rui-xue, Guo Hong, Liao Ya-ling, et al. Correlation of normal flora in human stomach with Helicobacter pylori pathogenicity [J]. Journal of Third Military University, 2010,32(5):450-453
- [7] 刘墨, 王长文, 周海柱, 等. 乳酸杆菌的研究进展 [J]. 吉林医药学院学报, 2010,31(4):236-238
Liu Mo, Wang Chang-wen, Zhou Hai-zhu, et al. Study progress on lactobacilli [J]. Journal of Jilin Medical college, 2010,31(4):236-238
- [8] 余颖聪, 似健敏. 乳酸杆菌对幽门螺杆菌抑制机制的研究 [J]. 临床荟萃, 2003,18(20):1194-1195

(下转第2900页)

- [5] Junik R, Kozinski M, Debska-Kozinska K. Thyroid ultrasound in diabetic patients without overt thyroid disease [J]. *Acta Radiol*, 2006, 47:687-691
- [6] 于晓会, 单忠艳. 甲状腺结节的病因与流行病学趋势[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2011, 18:800-802
Yu Xiao-hui, Shan Zhong-yan. Etiology and epidemiological trend of thyroid nodule[J]. *Chin J Basic Clin General Surg*, 2011, 8:800-802
- [7] Lambadiari V, Mitrou P, Maratou E, et al. Thyroid hormones are positively associated with insulin resistance early in the development of type 2 diabetes[J]. *Endocrine*, 2011, 39:28-32
- [8] Sponziello ML, Bruno R, Durante C, et al. Growth factor receptors gene expression and Akt phosphorylation in benign human thyroid nodules are unaffected by chronic thyrotropin suppression[J]. *Horm Metab Res*, 2011, 43:22-25
- [9] Guth S, Theune U, Aberle J, et al. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination [J]. *Eur J Clin Invest*, 2009, 39:699-706
- [10] Ayturk S, Gursoy A, Kut A, et al. Metabolic syndrome and its components are associated with increased thyroid volume and nodule prevalence in a mild-to-moderate iodine-deficient area [J]. *Eur J Endocrinol*, 2009, 161:599-605
- [11] Cappelli C, Pirola I, Mitterpergher F, et al. Morbid Obesity in Women is Associated to a Lower Prevalence of Thyroid Nodules[J]. *Obes Surg*, 2012, 22:460-464
- [12] Rezzó nico J, Rezzó nico M, Pusiol E, et al. Metformin treatment for small benign thyroid nodules in patients with insulin resistance[J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2011, 9:69-75
- [13] Völzke H, Krohn U, Wallaschofski H, et al. The spectrum of thyroid disorders in adult type 1 diabetes mellitus [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2007, 23:227-233
- [14] Müller K, Weidinger C, Führer D. Insulin glargine and insulin have identical effects on proliferation and phosphatidylinositol 3-kinase/AKT signalling in rat thyrocytes and human follicular thyroid cancer cells[J]. *Diabetologia*, 2010, 53:1001-1003
- [15] Noto H, Osame K, Sasazuki T, et al. Substantially increased risk of cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of epidemiologic evidence in Japan [J]. *J Diabetes Complications*, 2010, 24:345-353
- [16] Lam EK, Batty GD, Huxley RR, et al. Associations of diabetes mellitus with site-specific cancer mortality in the Asia-Pacific region [J]. *Ann Oncol*, 2011, 22:730-738
- [17] Atchison EA, Gridley G, Carreon JD, et al. Risk of cancer in a large cohort of U. S. veterans with diabetes [J]. *Int J Cancer*, 2011, 128:635-643
- [18] Aschebrook-Kilfoy B, Sabra MM, Brenner A, et al. Diabetes and thyroid cancer risk in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study[J]. *Thyroid*, 2011, 21:957-963
- [19] Kitahara CM, Platz EA, Beane Freeman LE, et al. Physical activity, diabetes, and thyroid cancer risk: a pooled analysis of five prospective studies[J]. *Cancer Causes Control*, 2012, 23:463-471

(上接第 2939 页)

- Yu Ying-cong, Shi Jian-min. The research of inhibitory mechanism of the lactobacilli on *Helicobacter pylori* [J]. *Clinical Focus*, 2003, 18(20):1194-1195
- [9] 龙敏, 龙北国, 别平华, 等. 人嗜酸乳杆菌对幽门螺杆菌的体外拮抗作用[J]. *世界华人消化杂志*, 2000, 8(9):1061-1062
Long Min, Long Bei-guo, Bie ping-hua, et al. The Antagonistic effect of The man *Lactobacillus acidophilus* on *Helicobacter pylori* in vitro [J]. *World Chinese Journal of Digestology*, 2000, 8(9):1061-1062
- [10] Yi cui, Chun-Lian Wang, Xiao-Wei Liu, et al. Two stomach-originated lactobacillus strains improve *Helicobacter pylori* infected murine gastritis [J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2010, 16(4):445-452
- [11] 王玉兰, 吴燕川, 沙中芬. 幽门螺杆菌临床检测方法的比较[J]. *首都医科大学学报*, 2006, 3:408-409
Wang Yu-lan, Wu Yan-chuan, Sha Zhong-fen. Comparison of commonly used clinical methods for the detection of *H. pylori* [J]. *Journal of Capital University of Medical Sciences*, 2006, 3:408-409
- [12] Valeur N, Engel P, Carbajal N, et al. Colonization and immunomodulation by *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 in the human gastrointestinal tract [J]. *Appl Environ Microbiol*, 2004, 70(2):1176-1181
- [13] Coconnier MH, Lievin V, Bernet-Camard M F, et al. Antimicrob Agents Chemother [J]. 1997, 41:1046-1052
- [14] Roos S, Engstrand, L, Jonsson H, et al. *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, 55:77-82
- [15] K.A Ryan, T. Jayaraman, P. Daly, et al. Isolation of lactobacilli with probiotic properties from the human stomach [J]. *The Society for Applied Microbiology*, 2008, 47:269-274
- [16] Aiba Y, Suzuki N, Kabir AM, Takagi A, Koga Y. Lactic acid-mediated suppression of *Helicobacter pylori* by the oral administration of *Lactobacillus salivarius* as a probiotic in a gnotobiotic model [J]. *Am J Gastroenterol*, 1998, 93:2097-2101
- [17] 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
- [18] Johnson-Henry KC, Mitchell DJ, Avistzur Y, Galindo-Mata E, Jones NL, Sherman PM. Probiotics reduce bacterial colonization and gastric inflammation in *H. pylori*-infected mice [J]. *Dig Dis Sci*, 2004, 49:1095-1102
- [19] Bhatia S, Kochar N, Abraham p, et al. *Lactobacillus acidophilus* inhibits growth of *campylobacter pylori* in vitro [J]. *J clin microbial*, 1989, 27:2328-2330
- [20] Lorca GL, Wadstrom T, Valdez GF, Ljungh A. *Lactobacillus acidophilus* autolysins inhibit *Helicobacter pylori* in vitro [J]. *Curr Microbiol*, 2001, 42:39-44
- [21] Michetti P, Dorta G, Wiesel PH, et al. Effect of whey-based culture supernatant of *Lactobacillus acidophilus* (johnsonii) La1 on *Helicobacter pylori* infection in humans [J]. *Digestion* 1999, 60:203-209