

复合益生菌减缓阿司匹林诱导小鼠胃部损伤之筛选

石仰慈¹, 蔡侑珊¹, 林诗伟¹, 吴文歆², 陈炎炼¹, 陈劲初^{3*}

¹生物工程中心, 葡萄王生技股份有限公司, 台湾 桃园

²上海葡萄王企业有限公司, 上海

³台湾大学食品科技研究所, 台湾 台北

收稿日期: 2021年11月18日; 录用日期: 2022年1月12日; 发布日期: 2022年1月21日

摘要

消化性溃疡(peptic ulcer disease)包含胃溃疡与十二指肠溃疡, 其中胃溃疡泛指胃黏膜发生溃疡病灶。造成胃溃疡的主要因素有幽门螺旋菌与非类固醇消炎止痛药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)等。益生菌长年被研究具肠胃道保健的效果, 故本研究以复合益生菌作为初次筛选具减缓NSAIDs造成胃溃疡的益生菌。试验采用8周龄ICR品系之雄性小鼠, 分为正常组、负对照组、正对照组(10 mg/kg Omeprazole)、以及8组的复合益生菌组(20.4 mg/kg/day)。除正常组外, 其余小鼠于喂食试验物29天后, 再连续10天, 每天管喂500 mg/bw Aspirin诱发胃溃疡, 并于第40天牺牲进行胃部溃疡程度分析。结果在胃部溃疡面积、溃疡指数、溃疡治愈率及病理总和评分分析中, 以复合菌*Lactobacillus plantarum* GKD7和*Pediococcus acidilactici* GKA4的组合最具显著改善现象。故未来可针对复合菌株GKD7/GKA4做单只菌株于胃部保健的深入机制研究。

关键词

消化性溃疡, 非类固醇消炎止痛药, 益生菌, 胃部保护

A Screening of Complex Probiotics for Reducing Aspirin-Induced Gastric Injury in Mice

Yang-Shih Tzu¹, You-Shan Tsai¹, Shih-Wei Lin¹, Wen-Shin Wu², Yen-Lien Chen¹, Chin-Chu Chen^{3*}

¹Bioengineering Center, Grape King Bio Ltd., Taoyuan Taiwan

²Shanghai Grape King Enterprise Co., Ltd., Shanghai

*通讯作者。

文章引用: 石仰慈, 蔡侑珊, 林诗伟, 吴文歆, 陈炎炼, 陈劲初. 复合益生菌减缓阿司匹林诱导小鼠胃部损伤之筛选[J]. 食品与营养科学, 2022, 11(1): 27-35. DOI: 10.12677/hjfn.2022.111004

Abstract

Peptic ulcer disease includes gastric ulcer (GU) and duodenal ulcer. GU generally refers to ulcer lesions in the gastric mucosa. The main factors that cause GU are *Helicobacter pylori* and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Probiotics have been studied for many years with the effects on gastrointestinal health. Therefore, we first screened complex probiotics for the effects on reducing the NSAIDs-induced GU. 8-week-old ICR male mice were divided into a normal control group, a negative control group, a positive control group (10 mg/kg Omeprazole), and 8 groups of complex lactic acid bacteria (20.4 mg/kg/day). Except for the normal control group, mice were fed with probiotics or saline for 29 days, then 10 consecutive days with addition of 500 mg/bw/day Aspirin to induce GU. On the 40th day, mice were sacrificed for GU analysis. In the analysis of GU area, ulcer index, ulcer curative ratio, and pathological score, the combination of *Lactobacillus plantarum* GKD7 and *Pediococcus acidilactici* GKA4 was the most significant improvement. Therefore, complex strains GKD7/GKA4 would be further separated as a single strain for the mechanism studying on gastric protection.

Keywords

Peptic Ulcer Disease (PUD), Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs), Probiotics, Gastric Protection

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

消化性溃疡疾病(peptic ulcer disease, PUD)是胃部或十二指肠局部黏膜损伤深度超过黏膜基层(muscularis mucosae),导致胃酸持续分泌与刺激,使黏膜损伤后出现症状如上腹部疼痛、心口烧灼、胃酸逆流等的病态[1]。若黏膜损伤严重,后期亦可能有肠胃道溃疡相关性并发肠胃道出血或穿孔,甚至死亡的现象[2] [3]。研究指出全球 PUD 盛行率约为 5%~10% [4]。目前除了胃幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*)感染导致消化性溃疡发生之外,服用阿司匹林(Aspirin)或类似的非类固醇类消炎止痛药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)亦会增加消化性溃疡疾病的发生[5] [6]。

阿司匹林为常见的 NSAIDs 之一,具有抗血小板凝集的作用,广泛用于心脑血管疾病的预防,长期使用阿司匹林的患者中,消化性溃疡、消化性出血等胃肠道不良反应发生率明显升高,已引起了临床医师的关注[7] [8] [9] [10]。阿司匹林具有解热、止痛等效果,其机制主要藉由抑制环氧化酶(cyclooxygenase, COX)的作用,以达到消炎止痛、抗血栓等效果。而阿司匹林会抑制胃黏膜前列腺素(prostaglandin, PG)合成,达到解热镇痛的功效,其中前列腺素 E1 (PGE1)具有抑制胃酸分泌及增强胃黏膜的抵抗力功用,因此阿司匹林主要藉由 PGE1 导致胃部溃疡(gastric ulcer, GU) [11] [12] [13]。

益生菌(probiotics)泛指对人体有益的菌,常见为乳酸菌(*Lactobacillus* spp.)或比菲德氏菌

(*Bifidobacterium* spp.), 亦有些像是片球菌(*Pediococcus* spp.)、芽孢杆菌(*Bacillus* spp.), 以及链球菌(*Streptococcus* spp.)等。因能长存于人体肠道中, 多半具有耐酸、耐胆盐的特性。益生菌亦多被研究具有肠胃道保护的作用, 如减缓肠道发炎、抗菌, 或调节肠道菌相影响宿主生理状态等[14] [15] [16]。这些肠道保护功效会随着菌株(strain)的不同而有不同的强弱效果[17]。过去实验室自不同的动、植物来源已分离出数株具益生菌特性的细菌, 本实验将进一步以复合菌的方式初步筛选具减缓阿司匹林诱发胃溃疡症状的潜力菌株, 以利后续益生菌的机能开发与应用。

2. 材料与方法

2.1. 益生菌来源与制备

菌株分离来源与 16S rRNA 鉴定结果如表 1, 所有试验菌株皆有取得寄存编号于台湾生物资源保存及研究中心(Bioresource Collection and Research Center, BCRC, Taiwan)。

将各菌株培养于 1 L 之 MRS 培养基(Difco, BD, USA)中, 经 16 小时 37℃培养后, 以 25℃转速 5000 rpm (Centrifuge 5804 R, Eppendorf, Germany), 离心 10 分钟取得菌泥, 再混入 20%脱脂奶粉后冷冻干燥取得活菌菌粉, 保存于-20℃备用。各试验复合菌株样品, 以各菌粉 1:1 随机两两组合(表 1)。

Table 1. Probiotics sources and grouping

表 1. 益生菌来源与复合组合

复合菌株组别 mixture	菌株 Strain	寄存编号 No.	分离来源 Source
GKJOY/GKB2 组	短乳杆菌 GKJOY (<i>Lactobacillus brevis</i> GKJOY)	BCRC 910920	酸泡菜
	两歧双歧杆菌 GKB2 (<i>Bifidobacterium bifidum</i> GKB2)	BCRC 910986	婴儿粪便
GKLR/GKC1 组	鼠李糖乳杆菌 GKLR (<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GKLR)	BCRC 910828	台湾妇女母乳
	干酪乳杆菌 GKC1 (<i>Lactobacillus casei</i> GKC1)	BCRC 910825	台湾妇女母乳
GKL7/GKA7 组	长双歧杆菌 GKL7 (<i>Bifidobacterium longum</i> GKL7)	BCRC 910988	成人粪便
	嗜酸乳杆菌 GKA7 (<i>Lactobacillus acidophilus</i> GKA7)	BCRC 910985	婴儿粪便
GKJ2/GKY7 组	约氏乳杆菌 GKJ2 (<i>Lactobacillus johnsonii</i> GKJ2)	BCRC 910999	台湾妇女母乳
	鼠李糖乳杆菌 GKY7 (<i>Lactobacillus plantarum</i> GKY7)	BCRC 910918	婴儿粪便
GKD7/GKA4 组	植物乳杆菌 GKD7 (<i>Lactobacillus plantarum</i> GKD7)	BCRC 910877	台式泡菜
	乳酸片球菌 GKA4 (<i>Pediococcus acidilactici</i> GKA4)	BCRC 910876	酸辣椒
GKM3/GKK1 组	植物乳杆菌 GKM3 (<i>Lactobacillus plantarum</i> GKM3)	BCRC 910787	芥菜
	植物乳杆菌 GKK1 (<i>Lactobacillus plantarum</i> GKK1)	BCRC 910919	酸辣椒
GKF3/GKR1 组	发酵乳杆菌 GKF3 (<i>Lactobacillus fermentum</i> GKF3)	BCRC 910824	台式泡菜
	罗伊氏乳杆菌 GKR1 (<i>Lactobacillus reuteri</i> GKR1)	BCRC 910827	婴儿粪便
GKK2/GKP4 组	乳双歧杆菌 GKK2 (<i>Lactobacillus lactis</i> GKK2)	BCRC 910826	婴儿粪便
	戊醋片球菌 GKP4 (<i>Pediococcus pentosaceus</i> GKP4)	BCRC 910879	酸辣椒

2.2. 试验动物

8 周龄 ICR 雄性小鼠购自台湾乐斯科生物科技有限公司(BioLASCO Taiwan Co. Ltd., Taiwan), 每只体重约 25 公克。动物饲养在 GLP 动物试验室, 动物房温度控制 23℃ ± 2℃, 湿度控制 55% ± 5%, 光照与黑暗

各 12 小时, 饲料及逆渗透水均任由小鼠自由取食。本试验之试验小鼠经台湾农业科技研究院(Agriculture Technology Research Institute, ATRI)之实验动物照护及使用委员会(Institutional Animal Care and Use Committee, IACUC)审查同意, 取得 IACUC 号码 109048。

2.3. 试验设计

小鼠经一周适应期后, 随机分为 11 组, 每组 6 只。分别为正常控制组(normal control, N)、负对照组(negative control, NC)、正对照组(positive control, PC)、以及 8 组复合益生菌组。复合益生菌组以 20.4 mg/kg b.w./day 连续 39 天管喂各益生菌, PC 组每日以 20 mg/kg 管喂奥美拉唑(Omeprazole), N 组与 NC 组每日则以饮用水取代之。除 N 组外, 各组于第 29 天管喂 500 mg/kg b.w./day Aspirin 连续 10 天诱发胃溃疡, 于第 40 天以肌肉注射 50 mg/mL 的舒泰 50 (Zoletil 50, Cat. No. 5TK3, Virbac Laboratories, France)牺牲老鼠后, 进行各项胃溃疡程度与病理分析。

2.4. 胃溃疡程度分析

取出并剪开小鼠胃部黏膜面拍照记录。利用 ImageJ 软件将胃部组织的溃疡灶圈出, 计算小鼠胃部位溃疡灶面积。胃溃疡面积小于 1 mm² 给予分数 1 (level 1), 胃溃疡面积介于 1~3 mm² 给予分数 2 (level 2), 胃溃疡面积大于 3 mm² 给予分数 3 (level 3)。胃溃疡程度以胃溃疡指数(Ulcer index, UI) (1)与治愈率(Curative ratio, %) (2)呈现。

$$\text{溃疡指数: Ulcer index (UI)} = \frac{(1 \times \text{level I 数量}) + (2 \times \text{level II 数量}) + (3 \times \text{level III 数量})}{\text{各组试验小鼠数量}} \quad (1)$$

$$\text{治愈率 Curative ratio (\%)} = \frac{\text{UI 测试样品组} \times 100}{\text{UI 对照组}} \quad (2)$$

2.5. 病理分析

利用中性 10%福尔马林液固定小鼠胃部组织, 将胃腺体部以横切方式修片并放入包埋盒内, 经脱水、石蜡浸润及包埋等步骤制成石蜡组织块, 以石蜡组织切片机(Leica RM 2145, Nussloch Germany)切成 4 mm 厚度组织切片, 再以 Hematoxylin & Eosin (H&E)染色, 于光学显微镜下观察各组的胃组织学变化。

以黏膜溃疡、炎症细胞浸润与黏膜上皮再生 3 项评估指标进行病理分析。病变严重度的判定是参照 Shackelford 等人(2002)、Chiu 等人(2014)、Hardbower 等人(2017), 以及 Park 等人(2018)所发表之文献判定标准为依据[18] [19] [20] [21]。详细叙述如下:

2.5.1. 黏膜溃疡

表示 Aspirin 造成胃黏膜上皮细胞发生坏死而导致溃疡病灶的严重度。等级 0 为正常组织无发生溃疡; 等级 1 为胃黏膜发生表浅层溃疡病灶约为 1/3 以内; 等级 2 为胃黏膜发生表浅层至中层溃疡约为 1/2; 等级 3 为胃黏膜发生表浅层至深层溃疡约为 2/3; 等级 4 代表胃黏膜上皮全层溃疡且病灶穿透肌肉层达到 3/3。

2.5.2. 炎症细胞浸润

表示 Aspirin 造成炎症细胞浸润于胃组织病灶区的严重度。等级 0 代表无炎症细胞浸润; 等级 1 为局部极轻微炎症细胞浸润; 等级 2 为多发局部轻微炎症细胞浸润; 等级 3 为部分区域具连续性中等程度炎症细胞浸润; 等级 4 代表严重炎症细胞浸润。

2.5.3. 黏膜上皮再生

表示 Aspirin 造成黏膜上皮伤害后之再生现象程度。等级 0 为无出现黏膜上皮再生; 等级 1 属于极轻

微程度；等级 2 为轻微程度；等级 3 为中等程度；等级 4 为严重程度。

2.6. 统计分析

实验结果以平均值(mean) $\pm$ 平均标准偏差误差(standard error of the mean, SEM)表示, 使用 Graphpad Prism 6 统计分析软件, 进行 one-way/two-way analysis of variance 统计分析。以 $p < 0.05$ 表示具显著差异。

3. 结果

图 1 为试验期间, 每周小鼠的体重变化, 结果显示各组间体重变化无显著差异($p > 0.05$)。此亦说明测试之复合菌株不影响小鼠的体重变化, 以及不会造成小鼠不适。

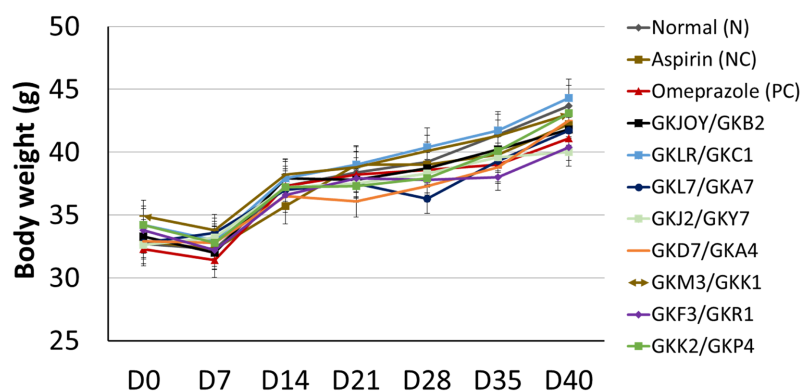


Figure 1. Change of the mice body weight during the experiment

图 1. 试验期间小鼠体重变化

3.1. 小鼠胃部溃疡程度

图 2(a)为各组小鼠胃部溃疡的面积。结果显示, NC 组的溃疡面积为 $26.01 \pm 2.98 \text{ mm}^2$ 显著高于 N 组, 且施予治疗胃溃疡的市售药物奥美拉唑(PC 组)后, 溃疡面积降为 $7.12 \pm 2.15 \text{ mm}^2$, 说明此胃溃疡动物模式相当具参考性, 可接续讨论本次筛选的复合菌株对于胃保护的效果。

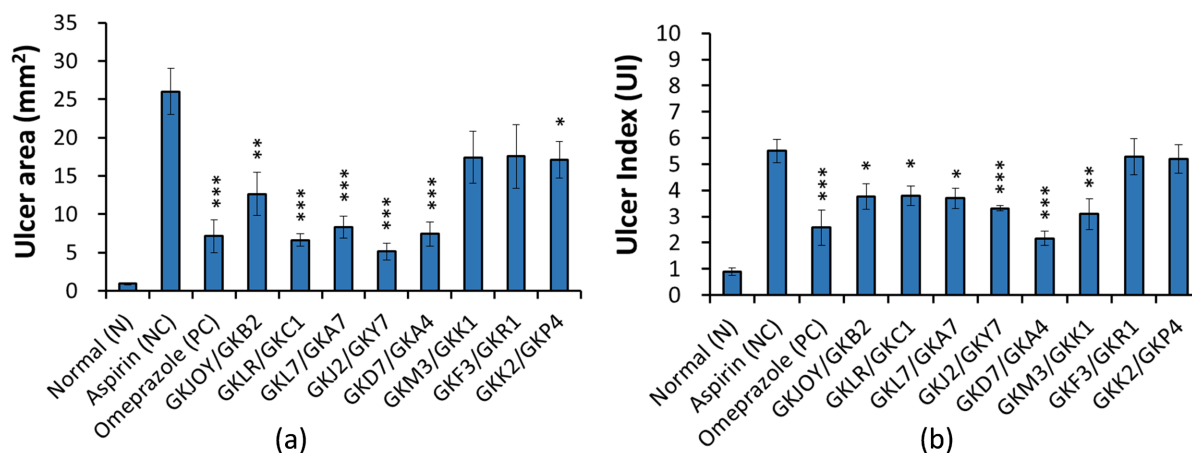


Figure 2. Ulcer area (a) and ulcer index (b) in Aspirin-induced gastric ulcer mice. Data was expressed as mean $\pm$ SEM. Significant differences when compared with the Aspirin group (NC) were marked as $*p < 0.05$, $**p < 0.01$, and $***p < 0.001$

图 2. 小鼠胃部溃疡面积(a)与溃疡指数(b)。数据以 mean $\pm$ SEM 呈现, 与 Aspirin 组(NC)比较具显著差异者表示 $*p < 0.05$, $**p < 0.01$, $***p < 0.001$

胃溃疡面积结果显示, 8 个复合益生菌组别在此次的 Aspirin 诱导胃损伤下皆具有减缓胃部溃疡面积的效果。小鼠经 Aspirin 造成胃损伤面积较少者为复合菌 GKLR/GKC1 组、GKL7/GKA7 组、GKJ2/GKY7 组和 GKD7/GKA4 组(图 2(a))。然而, 以溃疡面积加乘计算胃溃疡指数(UI)后, 以复合菌 GKJ2/GKY7 组和 GKD7/GKA4 组的胃溃疡指数最低, 其次为 GKM3/GKK1 组(图 2(b))。将 PC 组的胃溃疡指数分别与效果最好的两组复合菌组(GKJ2/GKY7、GKD7/GKA4)比较后并没有发现显著差异($p > 0.05$)。

以治愈率来看, 复合菌 GKD7/GKA4 组的治愈率最佳, 可达 60%以上的治愈率, 甚至优于 PC 组的 53%, 其次依序为 GKM3/GKK1、GKJOY/GKB2、以及 GKJ2/GKY7, 皆有接近 40%的治愈率(图 3)。

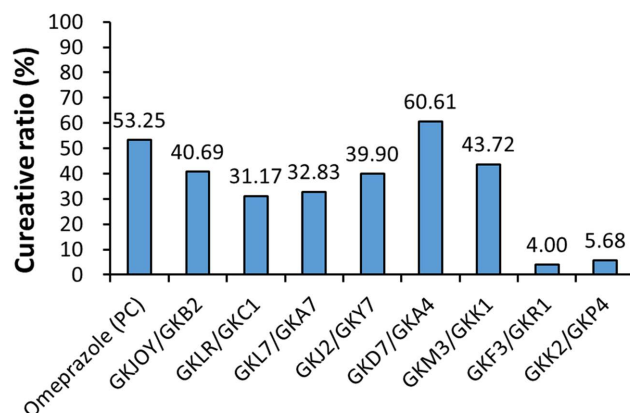


Figure 3. Ulcer cure ratio in gastric ulcer mice
图 3. 小鼠胃部溃疡治愈率

3.2. 小鼠胃部病理状况

小鼠胃部的病理切片如图 4 所示, 可见 N 组无任何黏膜溃疡、炎症、或黏膜再生的情况; 然而, NC 组有的老鼠胃部呈现严重的黏膜溃疡、发炎浸润, 以及严重的细胞病变坏死等情况。PC 组则虽有部分溃疡等情况, 但普遍比 NC 组的溃疡程度还来得低。而复合菌组别皆观察到较少的发炎或溃疡现象。

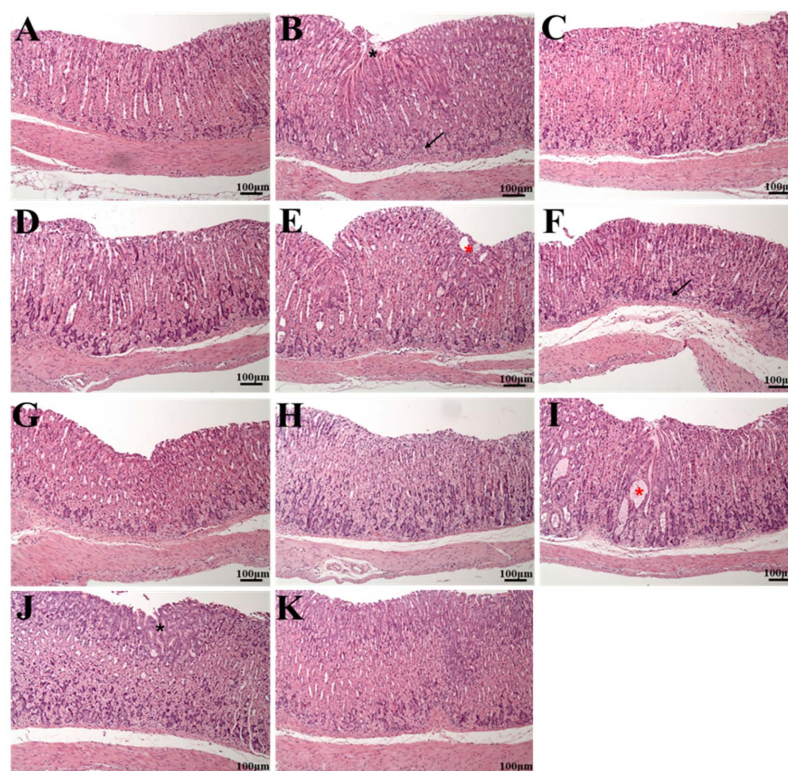
将黏膜溃疡、发炎细胞浸润及黏膜上皮再生之病理评分加总后呈现于图 5。与 Aspirin 组(NC)相比, 测试的复合菌株中, 以 GKLR/GKC1 最为显著减少胃部组织病变上的分数($p < 0.05$) (图 5)。虽然 GKD7/GKA4 组没有与 NC 组产生统计上的显著差异, 但仍然也有降低病变评分的趋势。

4. 讨论

消化系统溃疡的成因主要是黏膜的保护因子与攻击(破坏)因子失去平衡所造成的。黏膜的保护因子包含黏液、重碳酸盐分泌、细胞再生、血管新生、黏膜血流、前列腺素合成等; 而黏膜的攻击因子则包含胃酸、胃蛋白、胆酸、缺氧、压力、幽门杆菌、消炎止痛药、烟酒、咖啡等刺激物。其中, NSAIDs 药物的作用在于减少胃黏膜之厌水性(hydrophobicity), 使胃酸与胃蛋白酶可轻易穿透胃黏膜造成伤害[11]。研究指出前列腺素(prostaglandins)对胃黏膜的维持与修复扮演重要的角色, 而 NSAIDs 药物的副作用归咎于对环氧酶(COX)的抑制作用, 间接抑制前列腺素之产生而达到止痛消炎作用, 导致胃黏膜前列腺素的合成造成黏膜伤害[2] [22]。

肠胃道透过黏膜屏障包含物理屏障、化学屏障和生物屏障等, 来达到保护的作用。高等人(2012)研究指出, 益生菌在保护阿司匹林致大鼠胃黏膜损伤的作用机制其一为通过丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)中的 p38 信号通路上调胃黏膜上皮黏膜紧密连接蛋白 Occludin 的表达, 进而增强了大鼠胃黏膜的物理屏障功能[23]。另外, 肠道菌群在 NSAIDs 胃病的发生亦起重要作用,

大量的 NSAIDs 应用会改变肠道菌相，像是变形杆菌和厚壁菌等的比例增加，引起肠胃不适；因此施予益生菌，像是乳酸杆菌或双歧杆菌具一定的菌相平衡作用，提高受损黏膜的复原效果，藉由增加生物屏障达降低肠胃的不适[24]。



(A) 正常对照组(N); (B) 负对照组(NC); (C) 正对照组(PC); (D) GKJOY/GKB2 组; (E) GKLR/GKC1 组; (F) GKL7/GKA7 组; (G) GKJ2/GKY7 组; (H) GKD7/GKA4 组; (I) GKM3/GKK1 组; (J) GKF3/GKR1 组; (K) GKK2/GKP4 组。放大倍率 100 倍。(黑色星号：黏膜上皮再生区域；黑色箭头：炎症细胞浸润；红色星号：细胞变性坏死区域)。

Figure 4. H&E staining in mice stomach

图 4. 小鼠胃组织 H&E 染色

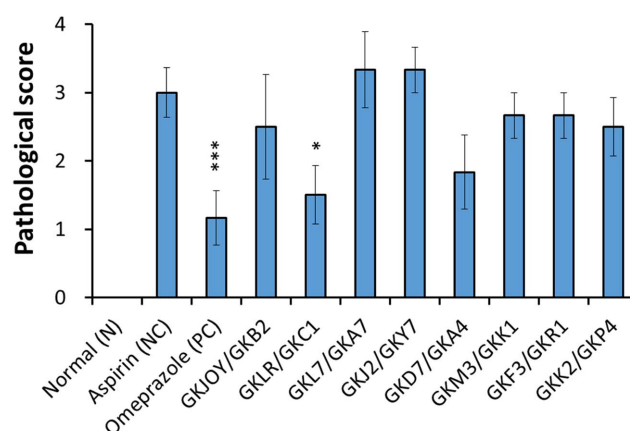


Figure 5. Pathological scoring in mice stomach. Data was expressed as mean ± SEM. Significant differences when compared with the Aspirin group (NC) were marked as * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, and *** $p < 0.001$

图 5. 小鼠胃部病理评分。数据以 mean ± SEM 呈现，与 Aspirin 组(NC)比较具显著差异者表示 * $p < 0.05$ 、** $p < 0.01$ 、*** $p < 0.001$

在本次的筛选中,可见不同菌株在影响胃保护作用上的差异性,像是减少溃疡面积(图2)、病变程度(图4)。后续会针对菌株 *Lactobacillus plantarum* GKD7 和 *Pediococcus acidilactici* GKA4 再做一次胃保护的试验,分别出最有胃保护效果的菌株,以及其相关的机制探讨。

5. 结论

本试验利用复合菌株提高筛选基数,作为初步筛选具胃部保护潜力的益生菌。实验分别以胃部溃疡程度及病理切片讨论复合菌摄入4周后于Aspirin诱导下的小鼠之胃部保护效果。结果复合菌GKJ2/GKY7和GKD7/GKA4显著减缓胃溃疡指数;以治愈率而言,又以GKD7/GKA4组改善效果最佳。病理评分上,则以复合菌GKLR/GKC1改善最为显著,其次为复合菌GKD7/GKA4。综观上述实验结果,本筛选以复合菌GKD7/GKA4组为佳。后续将分别以 *Lactobacillus plantarum* GKD7 和 *Pediococcus acidilactici* GKA4 进行关于胃部保护的深入研究。

参考文献

- [1] Aro, P., Storskrubb, T., Ronkainen, J., Bolling-Sternevald, E., Engstrand, L., Vieth, M., Stolte, M., Talley, N.J. and Agr us, L. (2006) Peptic Ulcer Disease in a General Adult Population: The Kalixanda Study: A Random Population-Based Study. *American Journal of Epidemiology*, 163(11), 1025-1034. <https://doi.org/10.1093/aje/kwj129>
- [2] Lan s, A. and Chan, F. (2017) Peptic Ulcer Disease. *The Lancet (London, England)*, 390, 613-624. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32404-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32404-7)
- [3] Peery, A.F., Dellon, E.S., Lund, J., Crockett, S.D., McGowan, C.E., Bulsiewicz, W.J., Gangarosa, L.M., Thiny, M.T., Stizenberg, K., Morgan, D.R., Ringel, Y., Kim, H.P., DiBonaventura, M.D., Carroll, C.F., Allen, J.K., Cook, S.F., Sandler, R.S., Kappelman, M.D. and Shaheen, N.J. (2012) Burden of Gastrointestinal Disease in the United States: 2012 Update. *Gastroenterology*, 143, 1179-1187.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.08.002>
- [4] Rosenstock, S.J. and J rgensen, T. (1995) Prevalence and Incidence of Peptic Ulcer Disease in a Danish County—A Prospective Cohort Study. *Gut*, 36, 819-824. <https://doi.org/10.1136/gut.36.6.819>
- [5] Ong, T.Z., Hawkey, C.J. and Ho, K.Y. (2006) Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Use Is a Significant Cause of Peptic Ulcer Disease in a Tertiary Hospital in Singapore: A Prospective Study. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 40, 795-800. <https://doi.org/10.1097/01.mcg.0000225610.41105.7f>
- [6] Quach, D.T., Vilaichone, R.K., Vu, K.V., Yamaoka, Y., Sugano, K. and Mahachai, V. (2018) *Helicobacter pylori* Infection and Related Gastrointestinal Diseases in Southeast Asian Countries: An Expert Opinion Survey. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, 19, 3565-3569. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2018.19.12.3565>
- [7] Lan s, A., García-Rodríguez, L.A., Arroyo, M.T., Gomoll n, F., Feu, F., González-Pérez, A., Zapata, E., B stida, G., Rodrigo, L., Santolaria, S., G  ll, M., de Argila, C.M., Quintero, E., Borda, F., Piqu , J.M. and Asociación Española de Gastroenterolog a (2006) Risk of Upper Gastrointestinal Ulcer Bleeding Associated with Selective Cyclo-Oxygenase-2 Inhibitors, Traditional Non-Aspirin Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, Aspirin and Combinations. *Gut*, 55, 1731-1738. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.080754>
- [8] de Abajo, F.J. and García Rodríguez, L.A. (2001) Risk of Upper Gastrointestinal Bleeding and Perforation Associated with Low-Dose Aspirin as Plain and Enteric-Coated Formulations. *BMC Clinical Pharmacology*, 1, 1. <https://doi.org/10.1186/1472-6904-1-1>
- [9] Taha, A.S., Angerson, W.J., Prasad, R., McCloskey, C., Gilmour, D. and Morran, C.G. (2008) Clinical Trial: The Incidence and Early Mortality after Peptic Ulcer Perforation, and the Use of Low-Dose Aspirin and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 28, 878-885.
- [10] Erma, S. and Kumar, V.L. (2018) Artesunate Affords Protection against Aspirin-Induced Gastric Injury by Targeting Oxidative Stress and Proinflammatory Signaling. *Pharmacological Reports: PR*, 70, 390-397. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2017.06.003>
- [11] Allen, A. and Flemstr m, G. (2005) Gastroduodenal Mucus Bicarbonate Barrier: Protection against Acid and Pepsin. *American Journal of Physiology. Cell Physiology*, 288, C1-C19. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00102.2004>
- [12] Wolfe, M.M., Lichtenstein, D.R. and Singh, G. (1999) Gastrointestinal Toxicity of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. *The New England Journal of Medicine*, 340, 1888-1899. <https://doi.org/10.1056/NEJM199906173402407>
- [13] Cryer, B. (2001) Mucosal Defense and Repair. Role of Prostaglandins in the Stomach and Duodenum. *Gastroenterology Clinics of North America*, 30, 877-894. [https://doi.org/10.1016/S0889-8553\(05\)70218-1](https://doi.org/10.1016/S0889-8553(05)70218-1)

- [14] Yoon, S.S. and Sun, J. (2011) Probiotics, Nuclear Receptor Signaling, and Anti-Inflammatory Pathways. *Gastroenterology Research and Practice*, **2011**, Article ID: 971938. <https://doi.org/10.1155/2011/971938>
- [15] Lionetti, E., Indrio, F., Pavone, L., Borrelli, G., Cavallo, L. and Francavilla, R. (2010) Role of Probiotics in Pediatric Patients with *Helicobacter pylori* Infection: A Comprehensive Review of the Literature. *Helicobacter*, **15**, 79-87. <https://doi.org/10.1111/j.1523-5378.2009.00743.x>
- [16] Liu, X., Cao, S. and Zhang, X. (2015) Modulation of Gut Microbiota-Brain Axis by Probiotics, Prebiotics, and Diet. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **63**, 7885-7895. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5b02404>
- [17] Craft, K.M., Gaddy, J.A. and Townsend, S.D. (2018) Human Milk Oligosaccharides (HMOs) Sensitize Group B Streptococcus to Clindamycin, Erythromycin, Gentamicin, and Minocycline on a Strain Specific Basis. *ACS Chemical Biology*, **13**, 2020-2026. <https://doi.org/10.1021/acscchembio.8b00661>
- [18] Shackelford, C., Long, G., Wolf, J., Okerberg, C. and Herbert, R. (2002) Qualitative and Quantitative Analysis of Non-neoplastic Lesions in Toxicology Studies. *Toxicologic Pathology*, **30**, 93-96. <https://doi.org/10.1080/01926230252824761>
- [19] Chiu, P.W., Ng, E.K., To, K.F., Teoh, A.Y., Lam, C.C., Chan, F.K., Sung, J.J. and Lau, J.Y. (2014) Recognition of Goblet Cells upon Endoscopy Indicates the Presence of Gastric Intestinal Metaplasia. *Digestive Endoscopy*, **26**, 52-56. <https://doi.org/10.1111/den.12050>
- [20] Hardbower, D.M., Asim, M., Luis, P.B., Singh, K., Barry, D.P., Yang, C., Steeves, M.A., Cleveland, J.L., Schneider, C., Piazzuelo, M.B., Gobert, A.P. and Wilson, K.T. (2017) Ornithine Decarboxylase Regulates M1 Macrophage Activation and Mucosal Inflammation via Histone Modifications. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **114**, E751-E760. <https://doi.org/10.1073/pnas.1614958114>
- [21] Do Youn Park (2020) Histopathologic Diagnosis of Atrophic Gastritis and Intestinal Metaplasia. *Korean Journal of Helicobacter Upper Gastrointestinal Research*, **20**, 96-100. <https://doi.org/10.7704/kjihugr.2020.0011>
- [22] Laine, L., Takeuchi, K. and Tarnawski, A. (2008) Gastric Mucosal Defense and Cytoprotection: Bench to Bedside. *Gastroenterology*, **135**, 41-60. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.05.030>
- [23] 高欣, 张振玉, 吴海露, 陈菲菲, 杨小兵, 王劲松. 益生菌对阿司匹林致大鼠急性胃黏膜损伤的作用机制[J]. 世界华人消化杂志, 2012, 20(30): 2882-2887.
- [24] Montalto, M., Gallo, A., Gasbarrini, A. and Landolfi, R. (2013) NSAID Enteropathy: Could Probiotics Prevent It? *Journal of Gastroenterology*, **48**, 689-697. <https://doi.org/10.1007/s00535-012-0648-2>