

基于“脾开窍于口”探讨口周炎微环境与幽门螺杆菌相关性

夏习林, 张平*

湖北中医药大学中医临床学院, 湖北 武汉

收稿日期: 2023年7月17日; 录用日期: 2023年8月12日; 发布日期: 2023年8月25日

摘要

目的: 基于“脾开窍于口”探讨口周炎微环境与幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)的相关性。方法: 32只SPF级SD大鼠随机分为2组, 空白组16只、模型组16只, 模型组予以Hp菌液灌胃, 造模4周。ELISA法检测Toll样受体4 (Toll-Like Receptor 4, TLR4)和NOD样受体蛋白3 (NOD-Like Receptor thermal Protein domain associated protein 3, NLRP3)在口周皮肤、口腔黏膜及胃组织中的表达水平, 口周皮肤和口腔黏膜、胃组织中蛋白表达的相关性采用Pearson相关性分析。结果: 与空白组相比, 模型组小鼠口周皮肤、口腔黏膜、胃组织中TLR4和NLRP3表达水平均升高, 差异有统计学意义($P < 0.001$)。模型组口周皮肤TLR4和NLRP3表达水平与其在胃组织中含量呈正相关($r = 0.820$, $P < 0.001$; $r = 0.907$, $P < 0.001$), 模型组口腔黏膜TLR4和NLRP3表达水平与其在胃组织中含量呈正相关($r = 0.546$, $P < 0.01$; $r = 0.641$, $P < 0.01$), 差异均有统计学意义。结论: 口周炎微环境与幽门螺杆菌有相关性, 幽门螺杆菌感染会导致大鼠口周炎微环境改变。

关键词

脾开窍于口, 幽门螺杆菌, 口周炎微环境, 相关性

Exploring the Correlation between Inflammatory Microenvironment of Perioral and *Helicobacter pylori* Based on “Spleen Opening at Mouth”

Xilin Xia, Ping Zhang*

Clinical School of Chinese Medicine, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan Hubei

Received: Jul. 17th, 2023; accepted: Aug. 12th, 2023; published: Aug. 25th, 2023

*通讯作者。

文章引用: 夏习林, 张平. 基于“脾开窍于口”探讨口周炎微环境与幽门螺杆菌相关性[J]. 中医学, 2023, 12(8): 2372-2380. DOI: 10.12677/tcm.2023.128356

Abstract

Objective: To explore the correlation between inflammatory microenvironment of perioral and *Helicobacter pylori* based on the theory of “spleen opening at mouth”. **Method:** 32 SPF grade SD rats were randomly divided into two groups: a normal group of 16 rats and a model group of 16 rats. The model group was given Hp bacterial solution by gavage for 4 weeks. ELISA was used to detect the expression levels of Toll like receptor 4 (Toll-Like Receptor 4, TLR4) and NOD like receptor protein 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3) in the perioral skin, oral mucosa, and gastric tissue. *Pearson* correlation analysis was used to investigate the correlation between protein expression in the perioral skin, oral mucosa, and gastric tissue. **Results:** Compared with the normal group, the expression levels of TLR4 and NLRP3 in the perioral skin, oral mucosa, and gastric tissue of the model group mice increased, the difference was statistically significant ($P < 0.001$). The expression level of TLR4 and NLRP3 in the perioral skin of the model group was positively correlated with its content in gastric tissue ($r = 0.820, P < 0.001$; $r = 0.907, P < 0.001$), and the expression level of TLR4 and in the oral mucosa of the model group were positively correlated with its content in gastric tissue ($r = 0.546, P < 0.01$; $r = 0.641, P < 0.01$), the differences were statistically significant. **Conclusion:** *Helicobacter pylori* infection is associated with the microenvironment of perioral inflammation. *Helicobacter pylori* infection can lead to changes in the microenvironment of perioral inflammation in rats.

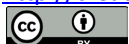
Keywords

Spleen Opening at Mouth, *Helicobacter pylori*, Inflammatory Microenvironment of Perioral, Correlation

Copyright © 2023 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

口周炎性皮肤病例如口周皮炎、口周玫瑰痤疮等病因病机复杂, 临床表现多样, 病程日久迁延, 给患者的生理及心理状态都造成了极大的影响。临床上我们发现, 许多患有口周炎性皮肤病的患者都伴有不同的消化道症状, 如反酸、食欲不振、纳差、间歇性胃痛、腹泻等。有学者研究发现口周皮炎患者 Hp 阳性率为 85.7%, 健康人 Hp 阳性率仅为 13.3%; 玫瑰痤疮患者 Hp 阳性率为 88%, 而健康对照组为 65%, 口周皮炎和玫瑰痤疮患者 Hp 阳性检出率显著高于正常人, 推测口周炎症性皮肤病可能 Hp 感染具有相关性[1] [2]。中医藏窍理论认为“脾开窍于口”, 《灵枢·脉度》[3]言: “脾气通于口, 脾和则口能知五谷矣”, 《诸病源候论·口舌疮候》[4]曰: “足太阴, 脾之经也, 脾气通于口”。根据“有诸形于内, 必形于外”的整体生理病理辨证观, 脾胃的病变在口唇也有相应的表现。基于这一理论, 本文探究口周炎微环境与 Hp 感染之间的相关性, 进一步探究 Hp 感染是否会引起口周炎微环境改变。

2. 材料与方法

2.1. 实验动物

SPF 级雄性 SD 大鼠 32 只, 8 周龄, 体质量 $200 \text{ g} \pm 20 \text{ g}$, 购于苏州西山生物技术有限公司, 合格证

号 SCXK (辽) 2020-0001。饲养于湖北中医药大学 SPF 级动物饲养中心, 室温保持在 $22^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, 相对湿度为 55%~60%, 按照正常昼夜节律调整光照的时间。实验过程中对实验动物的处置均遵从《湖北省实验动物管理条例》《关于善待实验动物的指导性意见》等法规规定, 本实验经湖北中医药大学实验动物伦理委员会批准(动物实验伦理审批号: HUCMS202107003)。32 只大鼠适应性喂养 7 天后, 随机分为空白组和模型组各 16 只。模型组禁食 12 h, 予以配置好的抗生素溶液(阿莫西林 $100\text{ mg/kg} +$ 甲硝唑 40 mg/kg) $10\text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 连续灌胃 3 天清除胃内杂菌, 第 4 天禁食 16 h 禁水 4 h 后, 先以 5% NaHCO_3 2 ml 灌胃, 1 h 后予以 Hp 菌液 1.5 mL 灌胃, 再禁食禁水 4 h; 第 2 天正常饮食饮水; 2 天为 1 次循环, 共 6 次[5]。空白组以等量生理盐水代替 Hp 菌液灌胃, 正常饮食水。此后 14 天模型组不予灌胃操作, 予以正常饮食水, 以助于 Hp 定植。14 天后, 大鼠禁食水 24 h, 2% 苯巴比妥钠麻醉大鼠, 心尖取血, 离心留取血清保存备用, 在冰袋上切取大鼠全胃、口周皮肤和口腔内两颊黏膜备用。取下的口周皮肤和口腔黏膜一分为二, 1 块用于组织形态学观察, 1 块用于 ELISA 检测。全胃沿着胃小弯直至幽门处剪开, 取下全肌壁 2 块, 1 块投入尿素酶试剂中, 1 块用于组织形态学观察; 再取 1 块胃窦黏膜组织, 保存于 -80°C 冰箱, 用于 ELISA 的检测。

2.2. 仪器与试剂

大鼠 Toll 样受体 4 (TLR4)、大鼠隐热蛋白(NLRP3)、大鼠幽门螺杆菌(Hp)酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒(江苏酶免实业有限公司, 货号 MM-0221R1、MM-1028R1、MM-71474R1)。Hp 菌株为悉尼标准菌株(Sydney Strain 1, SS1), 含有细胞毒素相关蛋白(Cytotoxin-associated gene A, CagA)基因和空泡毒素 (Vaculating toxin-associated gene A, VacA)基因。生物显微镜(日本 Olympus 公司, 型号 BX53); 电热恒温培养箱(日本 ASONE 公司, 型号 ICV-450); 离心机(湘仪公司, 型号 H1650-W); Flexstation 3 多功能酶标仪(Molecular Devices 公司, 型号 FlexStation 3)。

2.3. 方法

2.3.1. 一般情况

在造模阶段对两组大鼠的口周皮肤、口腔黏膜、皮毛、活动量、进食量、体重、粪便性状等一般情况进行动态观察。

2.3.2. Hp 定植情况

快速尿素酶实验检测: 将胃组织投入尿素酶试剂中, 室温下 1 min 后观察试剂颜色, 若试剂由黄色变为红色或者紫红色, 提示造模成功。ELISA 检测: 检测血清是否含有幽门螺旋杆菌 IgG 抗体, 阳性代表造模成功。

2.3.3. HE 染色

将大鼠口周皮肤、口腔黏膜及胃组织用 4% 多聚甲醛溶液固定之后进行脱水、包埋、石蜡切片, 常规苏木精 - 伊红(Hematoxylin-Eosin, HE)染色, 显微镜下观察病理学改变。

2.3.4. ELISA 检测口周皮肤、口腔黏膜及胃组织匀浆上清液中的 TLR4 和 NLRP3 含量

提取口周皮肤、口腔黏膜及胃组织块匀浆上清液, 用 BCA 蛋白浓度测定法检测蛋白浓度; 准备 TLR4 和 NLRP3 ELISA 试剂盒, 用纯化的抗体包被微孔板, 制成固相抗体, 往包被抗的微孔中依次加标本或标准品、生物素化抗体、HRP 标记的亲和素。向每个孔中加入 $90\text{ }\mu\text{L}$ TMB 显色, TMB 在 HRP 的催化下转化成蓝色, 并在酸的作用下转化成黄色。用酶标仪在 450 nm 波长下测定吸光度, 通过标准曲线计算标本中 TLR4 和 NLRP3 含量。

2.4. 统计学分析

采用 SPSS 26.0 统计软件分析数据, 计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 若满足正态分布和方差齐性, 采用独立样本 t 检验, 若不满足则采用 Wilcoxon 两样本秩和检验; 口周皮肤和口腔黏膜与胃组织中蛋白表达的相关性采用 Pearson 相关性分析, 如资料不符合正态分布, 用 Spearman 秩相关分析评估两组数据的相关性。其中 $P < 0.05$ 具有统计学意义。

3. 结果

3.1. 一般情况改变

空白组的大鼠毛发光泽度好, 饮水和饮食正常, 体重增长正常, 粪便正常, 无明显异味; 模型组大鼠口周皮肤和口腔黏膜外观未见明显改变, 毛发光泽度较差, 稀疏易脱落, 反应较迟钝, 精神不济, 不喜活动, 身体常呈蜷缩状, 饮水和饮食减少, 大便质稀臭秽。

3.2. Hp 定植情况

空白组和模型组随机各抽取 4 只大鼠胃组织进行快速尿素酶实验, 结果显示空白组 4 只为阴性, 模型组 4 只为阳性, 见图 1。模型组 16 只大鼠 ELISA 检测血清含有幽门螺旋杆菌 IgG 抗体, 判定造模成功。

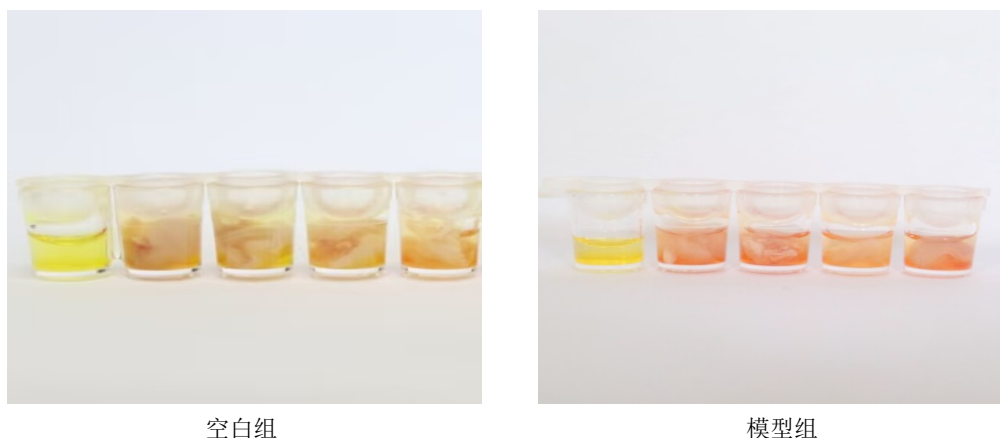


Figure 1. Rapid urease test
图 1. 快速尿素酶实验

3.3. 口周皮肤、口腔黏膜及胃黏膜组织病理学情况

空白组大鼠口周皮肤组织结构良好, 无炎性细胞浸润; 模型组大鼠皮肤组织增厚, 棘层肥厚, 毛细血管增生, 可见轻度炎性细胞浸润, 见图 2。空白组大鼠口腔黏膜上皮形态正常, 结构完整、清晰; 模型组大鼠口腔黏膜上皮破损、脱落, 棘层增厚, 棘细胞水肿, 基底层有少量炎细胞浸润, 见图 3。空白组大鼠胃组织结构正常, 胃黏膜上皮细胞排列整齐, 固有层腺体排列规律, 无炎细胞浸润; 模型组大鼠胃窦部有炎症表现, 胃黏膜上皮排列紊乱, 坏死脱落, 固有层腺体排列紊乱, 内可见淋巴细胞和中性粒细胞浸润, 见图 4。

3.4. 两组大鼠口周皮肤、口腔黏膜及胃组织 TLR4 和 NLRP3 表达水平比较

与空白组相比, 模型组大鼠口周皮肤、口腔黏膜及胃组织 TLR4 和 NLRP3 表达水平均升高, 差异有统计学意义($P < 0.001$), 见表 1, 表 2。

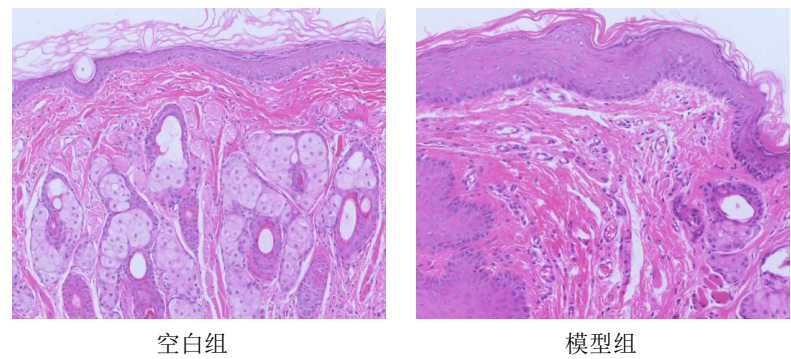


Figure 2. Pathological changes of rat perioral skin in two group (HE staining, $\times 200$)
图 2. 两组大鼠口周皮肤组织病理学比较(HE, $\times 100$)

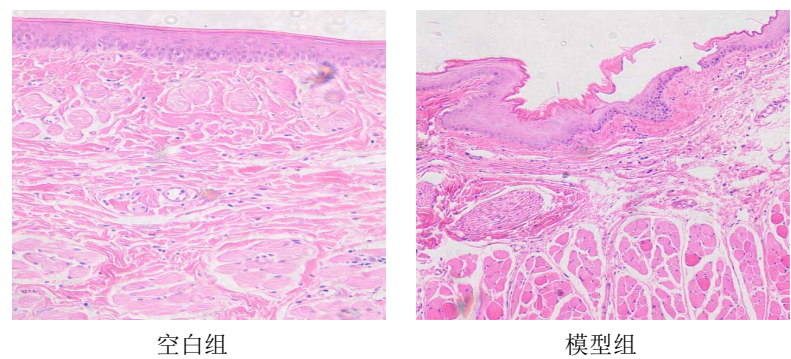


Figure 3. Pathological changes of rat oral mucosa in two group (HE staining, $\times 200$)
图 3. 两组大鼠口腔黏膜组织病理学比较(HE, $\times 100$)

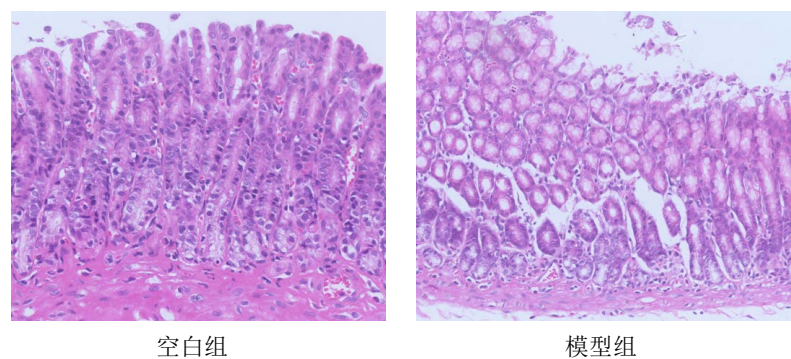


Figure 4. Pathological changes of rat gastric mucosa in two group (HE staining, $\times 200$)
图 4. 两组大鼠胃黏膜组织病理学比较(HE, $\times 200$)

Table 1. Comparison of TLR4 expression levels in different parts of two groups of rats ($n = 16$, $\bar{x} \pm s$, ng/mL)
表 1. 两组大鼠不同部位 TLR4 表达水平比较($n = 16$, $\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	口周皮肤	口腔黏膜	胃组织
空白组	36.62 ± 0.39	34.89 ± 0.43	35.77 ± 0.30
模型组	42.56 ± 0.55	41.23 ± 0.51	43.74 ± 0.60
t	8.798	9.599	11.905
P	<0.001	<0.001	<0.001

Table 2. Comparison of NLRP3 expression levels in different parts of two groups of rats (n = 16, $\bar{x} \pm s$, M (P25~P75), pg/mL)

表 2. 两组大鼠不同部位 NLRP3 表达水平比较(n = 16, $\bar{x} \pm s$, M (P25~P75), pg/mL)

组别	口周皮肤	口腔黏膜	胃组织
空白组	47.73 (46.36, 48.88)	34.89 ± 0.43	48.79 (48.27, 50.36)
模型组	56.65 (54.07, 57.79)	41.23 ± 0.51	56.39 (54.26, 57.93)
t (Z)	4.542	8.506	4.501
P	<0.001	<0.001	<0.001

3.5. 口周皮肤和口腔黏膜与胃组织中蛋白表达相关性采用 Pearson 相关性分析

3.5.1. 口周皮肤和口腔黏膜与胃组织中 TLR4 蛋白表达水平的相关性分析

空白组口周皮肤和口腔黏膜 TLR4 表达水平与胃组织 TLR4 表达水平无相关性($r = -0.036$, $P = 0.898$; $r = 0.282$, $P = 0.308$), 模型组口周皮肤和胃组织的 TLR4 表达水平呈正相关, 模型组口腔黏膜和胃组织的 TLR4 表达水平呈正相关, 差异均有统计学意义($P < 0.01$), 详见表 3、图 5。

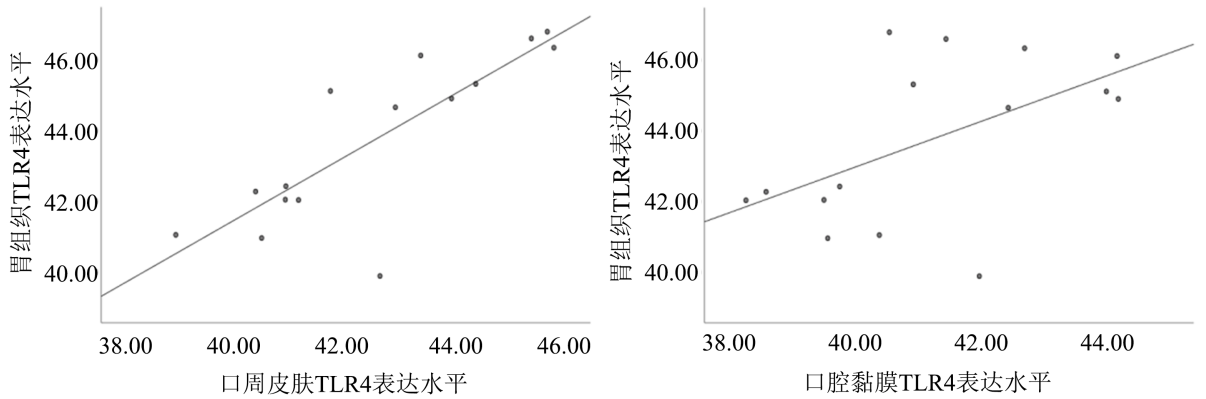


Figure 5. Correlation between TLR4 protein expression levels in perioral skin, oral mucosa, and gastric tissue

图 5. 口周皮肤和口腔黏膜与胃组织中 TLR4 蛋白表达水平的相关性

Table 3. Correlation between TLR4 and NLRP3 expression in the perioral skin, oral mucosa, and gastric tissue of the model group (n = 16)

表 3. 模型组口周皮肤和口腔黏膜与胃组织中 TLR4 和 NLRP3 表达相关性(n = 16)

组别	胃与口周皮肤	胃与口腔黏膜
TLR4	0.820 [#]	0.546 [#]
NLRP3	0.907 [#]	0.641 [#]

注: 相关系数 r , [#]; P 值, ^{*}。

3.5.2. 口周皮肤和口腔黏膜与胃组织中 NLRP3 蛋白表达水平相关性分析

空白组口周皮肤和口腔黏膜 NLRP3 表达水平与胃组织 NLRP3 表达水平无相关性($r = -0.198$, $P = 0.480$; $r = -0.044$, $P = 0.875$)。模型组口周皮肤和胃组织的 NLRP3 表达水平呈正相关, 模型组口腔黏膜和胃组织的 NLRP3 表达水平呈正相关, 差异均有统计学意义($P < 0.01$), 详见表 3、图 6。

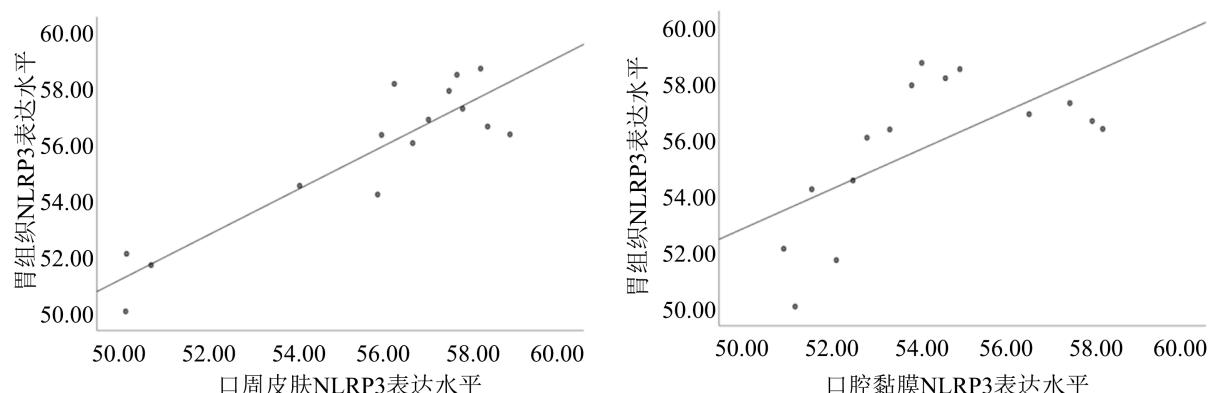


Figure 6. Correlation between NLRP3 protein expression levels in perioral skin, oral mucosa, and gastric tissue

图 6. 口周皮肤和口腔黏膜与胃组织中 NLRP3 蛋白表达水平的相关性

4. 讨论

Hp 是 1983 年 Robin Warren 和 Barry Marshall 在慢性胃炎患者的胃黏膜中发现的一种革兰氏阴性细菌, 是胃炎与消化性溃疡的主要致病原因, 长期感染还会引起胃黏膜萎缩和肠上皮化生, 导致胃癌、胃相关性淋巴瘤等恶性病变[6] [7], 全世界有超过 50% 的人正在遭受其感染[8], 我国 Hp 感染的总体患病率为 44.2% [9], 除了胃肠道的疾病以外, 近年来有许多国内外研究表明, Hp 还与口周炎性皮肤病如口周皮炎、口周痤疮、口周玫瑰痤疮等有相关性, 患有口周炎性皮肤病的患者伴有更高的 Hp 感染率[1] [10] [11]。盛文婷等[12]对 152 例口周皮炎患者和 30 例正常人进行 ^{14}C 尿素呼气试验, 其中口周皮炎患者组 Hp 阳性率为 86.18%, 空白组 Hp 阳性率为 46.67%, 口周皮炎患者组和空白组 Hp 阳性率比较有显著性差异, 差异有统计学意义, 这提示口周皮炎的发生发展与 Hp 感染可能有关联性。Szlachcic 等[13]用尿素酶实验和 ^{13}C 尿素呼气试验检测实验组 60 例玫瑰痤疮患者以及对照组 60 例无玫瑰痤疮但有类似实验组患者胃肠道疾病患者感染 Hp 情况, 发现玫瑰痤疮患者中 Hp 阳性率占比 88%, 而对照组为 65%, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 在对 53 例玫瑰痤疮患者进行了 1 周的 Hp 根除治疗后, 51 例患者玫瑰痤疮症状消失, 提示玫瑰痤疮的发病可能与 Hp 感染相关。有学者认为口周炎症的产生可能跟 Hp 在口腔和消化道中移行对口腔及皮肤的损伤和破坏有关[14]; 还有学者认为口周皮炎的发生可能与 Hp 释放的一些血管活性毒素物质有关, 这些物质进入周围循环系统, 损害血管内皮, 并刺激机体产生大量炎性介质, 引起皮肤红斑和毛细血管扩张[15]; 有学者认为 Hp 毒力决定簇中的 CagA 蛋白是一种免疫原, 可刺激胃黏膜上皮细胞分泌大量的 IL-8, IL-8 诱导中性粒细胞活化, 黏附在血管内皮导致血管损伤[16]。

NLRP3 炎症小体由 NLRP3、接头蛋白凋亡相关斑点样蛋白(Apoptosis-associated Speck-like protein containing a CARD, ASC)和前半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶 1 (Pro-cysteine-requiring aspartate protease-1, pro-caspase-1)组成。ASC 是一种连接 NLRP3 和 pro-caspase-1 的接头蛋白, 上游信号刺激 ASC 后, ASC 会招募 pro-caspase-1 自身剪切活化, 激活半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶 1 (Cysteine-requiring aspartate protease-1, caspase-1), 活化后的 Caspase-1 切割白细胞介素- 1β 前体和白细胞介素-18 前体, 裂解成白细胞介素- 1β (Interleukin- 1β , IL- 1β)和白细胞介素-18 (Interleukin-18, IL-18)释放到细胞外, 快速激活固有免疫[17] [18]。TLR4 是 TLRs (Toll Like Receptors)家族的关键成员之一, 主要分布在 B 淋巴细胞、单核/巨噬细胞、树突状细胞等细胞表面, 可与内源性配体和外源性配体特异性结合[19]。TLR4 的典型外源性配体脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)能够和细胞膜表面蛋白共表达形成 LPS-TLR4/NF- κ B/NLRP3 信号通路, 其胞外域介导 LPS 的识别和受体二聚化, 再与髓样分化因子 88 结合, 使 IL-1 受体相关激酶磷酸化激活核因子 κ B (Nuclear factor kappa-B, NF- κ B), 释放 TNF- α 、IL- 1β 、白细胞介素-10、白细胞介素-6 (Interleukin-6,

IL-6)等一系列炎症因子进入外周循环血中, 诱发全身炎症反应[20]; NF- κ B 还能够促进 NLRP3 炎性小体的组装与 Caspase-1 的活化, 活化后的 Caspase-1 通过切割人 D 蛋白其 N 端片段, 在胞质膜中形成跨膜孔隙, 使炎症细胞内容物渗出, 产生大量 IL-1 β 和 IL-18, 进一步促进 IL-6、IL-2、IL-8 等细胞因子与趋化因子的活化释放, 引起级联“瀑布效应”, 从而导致一种失控的炎症反应[21]对皮肤造成损伤。黄俐妍等[22]发现 Hp 阳性组 NF- κ B、TLR4、MyD88 蛋白表达均高于 Hp 阴性组, 提示 Hp 感染可能通过激活患者 TLR4/NF- κ B 信号通路, 引起 IL-6、IL-8、TNF- α 等细胞因子水平的升高。

本次实验结果显示, 与空白组相比, 模型组小鼠口周皮肤、口腔黏膜、胃组织中 TLR4、NLRP3 表达水平均升高, 模型组口周皮肤和口腔黏膜 TLR4 和 NLRP3 表达水平与其在胃组织中的含量呈正相关, 而空白组口周皮肤和口腔黏膜 TLR4 和 NLRP3 表达水平与胃组织中的含量没有这种相关性, 提示 Hp 感染可能激活 LPS-TLR4/NF- κ B/NLRP3 信号通路, 诱发了口周炎症反应, 这也印证了中医“脾开窍于口”这一理论, 虽然 Hp 定植在胃, 但除了消化系统疾病外, 它还会引起口周炎微环境的改变, 进而可能导致口周炎症性皮肤病的产生。因此在治疗口周皮炎、口周玫瑰痤疮等皮肤病时, 可以推荐患者进行 Hp 检测, 若 Hp 为阳性, 在治疗过程中可结合抗 Hp 三联疗法, 可以收获较好疗效。

综上所述, 本研究初步证实 Hp 感染会导致大鼠口周炎微环境改变, 但本实验为前期预实验, 样本量较小, 信号通路检测指标较少, 下一步计划增加样本量, 完善相关检测指标, 进一步探究 Hp 感染引起口周炎微环境改变的作用机制。

参考文献

- [1] Guarneri, C., Ceccarelli, M., Rinaldi, L., et al. (2020) *Helicobacter pylori* and Skin Disorders: A Comprehensive Review of the Available Literature. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **24**, 12267-12287.
- [2] 雷振春, 林京晶, 陈亮, 等. Hp 感染与口周皮炎的相关性分析及抗 Hp 三联疗法疗效分析[J]. 中华全科医学, 2014, 12(4): 540-542.
- [3] 战国. 黄帝内经[M]. 天津: 天津科学技术出版社, 2016.
- [4] 巢元方. 诸病源候论[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1995.
- [5] 李慧臻, 王天麟, 马佳乐, 等. 半夏泻心汤对 Hp 阳性慢性萎缩性胃炎小鼠趋化因子 CXCL9、CXCL10 及炎症因子的影响[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(10): 2316-2320.
- [6] O'Brien, V.P., Koehne, A.L., Dubrulle, J., et al. (2020) Sustained *Helicobacter pylori* Infection Accelerates Gastric Dysplasia in a Mouse Model. *Life Science Alliance*, **4**, e202000967. <https://doi.org/10.26508/lsa.202000967>
- [7] Cho, J., Prashar, A., Jones, N.L., et al. (2021) *Helicobacter pylori* Infection. *Gastroenterology Clinics of North America*, **50**, 261-282. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2021.02.001>
- [8] Hooi, J.K.Y., Lai, W.Y., Ng, W.K., et al. (2017) Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*, **153**, 420-429. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.04.022>
- [9] Ren, S., Cai, P., Liu, Y., et al. (2022) Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection in China: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology & Hepatology*, **37**, 464-470. <https://doi.org/10.1111/jgh.15751>
- [10] 史飞, 蔡瑞, 康蔡庆, 等. 口周皮炎患者唾液中幽门螺杆菌检测[J]. 临床皮肤科杂志, 2005, 34(4): 222-223.
- [11] Yang, X. (2018) Relationship between *Helicobacter pylori* and Rosacea: Review and Discussion. *BMC Infectious Diseases*, **18**, Article No. 318. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3232-4>
- [12] 盛文婷, 李其林. 幽门螺杆菌感染与口周皮炎的临床相关性探讨[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2008, 2(4): 427-432.
- [13] Szlachcic, A., Sliwowski, Z., Karczewska, E., et al. (1999) *Helicobacter pylori* and Its Eradication in Rosacea. *Journal of Physiology and Pharmacology*, **50**, 777-786.
- [14] Bhattarai, S., Agrawal, A., Rijal, A., et al. (2012) The Study of Prevalence of *Helicobacter pylori* in Patients with Acne Rosacea. *Kathmandu University Medical Journal (KUMJ)*, **10**, 49-52. <https://doi.org/10.3126/kumj.v10i4.10995>
- [15] Daou, H., Paradiso, M., Hennessy, K., et al. (2021) Rosacea and the Microbiome: A Systematic Review. *Dermatology and Therapy*, **11**, 1-12. <https://doi.org/10.1007/s13555-020-00460-1>

-
- [16] 陈琳, 曹宇, 张虹亚, 等. 幽门螺杆菌和酒渣鼻发病相关性研究进展[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2011, 10(4): 263-264.
 - [17] 刘殿龙, 胡素芹, 许亚辉, 等. NLRP3 信号通路介导的睾丸固有免疫研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2023, 39(3): 646-652.
 - [18] 张思依, 吕文亮, 徐婧, 等. 基于 NLRP3 炎症小体通路探讨连朴饮对幽门螺杆菌感染大鼠胃黏膜损伤的保护机制[J]. 时珍国医国药, 2023, 34(1): 81-84.
 - [19] 张玉齐, 李欢欢, 吕海宏. Toll 样受体 4 基因多态性与糖尿病微血管并发症相关性的研究进展[J]. 宁夏医科大学学报, 2022, 44(12): 1287-1291.
 - [20] 李伟慷, 崔清卓, 郑玉光, 等. 基于 TLR4/NF- κ B/NLRP3 通路的羟基红花黄色素 A 抑制血管紧张素 II 诱导的血管外膜成纤维细胞迁移研究[J]. 中草药, 2023, 54(5): 1478-1486.
 - [21] 徐颖, 王爽, 秦婷婷, 等. 复方银花解毒颗粒对脂多糖致幼龄大鼠急性肺炎模型的抗炎作用及 TLR4/NF- κ B/NLRP3 信号通路的影响[J]. 中草药, 2021, 52(1): 203-210.
 - [22] 黄俐妍, 姜波, 宁永婷, 等. Hp 感染对高脂血症患者 TLR4/NF- κ B 信号通路和颈动脉粥样硬化进程的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(21): 3259-3262.