

基于宏基因组学探讨 HP 阳性胃溃疡伴胃出血患者 奥美拉唑联合凝血酶治疗后肠道菌群的变化^{*}

韩璟¹ 王黎² 刘银³

[摘要] 目的:基于宏基因组学探讨幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, HP)阳性胃溃疡伴胃出血患者用奥美拉唑联合凝血酶治疗后肠道菌群的变化。方法:选取 2022 年 1 月—2023 年 10 月收治的 106 例 HP 阳性胃溃疡伴胃出血患者为研究对象,随机分为奥美拉唑组($n=53$)和联合组($n=53$)。比较两组患者的临床资料,收集患者肠道粪便标本,进行宏基因组检测,分析两组患者肠道菌群变化情况。结果:治疗前,两组患者肠道菌群中普雷沃菌属(*Alloprevotella*)占比最大(分别为 14.86% 和 15.03%),其次为螺杆菌属(*Helicobacter*),两组患者肠道菌群均差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者肠道菌群中 *Alloprevotella*、布劳特菌属(*Blautia*)、普氏菌属(*Prevotella*)、罗氏菌属(*Roseburia*)、罗斯菌属(*Rothia*)占比均提高,且联合组患者的 *Alloprevotella*、*Blautia*、*Prevotella* 和 *Rothia* 均高于奥美拉唑组, *Helicobacter* 低于奥美拉唑组,均差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗前,两组患者肠道菌群多样性均差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,联合组肠道菌群 α 多样性及 β 多样性均小于奥美拉唑组,两组之间差异有统计学意义($P<0.05$)。Lefse 法分析两组患者的肠道优势菌显示,治疗前两组患者的肠道优势菌群均为 *Alloprevotella*、*Helicobacter* 和 *Veillonella*;治疗后奥美拉唑组患者的肠道优势菌群为 *Alloprevotella* 和 *Helicobacter*,联合组为 *Alloprevotella*、*Blautia*、*Prevotella* 和 *Rothia*。功能富集差异分析结果显示,两组患者肠道菌群的 KEGG 功能主要富集在氨基酸代谢、碳水化合物代谢、细胞的生殖过程和信号传导以及能量代谢等 26 个功能类别上,治疗前两组患者各功能类别均差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,相较于联合组,奥美拉唑组患者肠道菌群上述 26 个 KEGG 功能异常,两组间差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:HP 阳性胃溃疡患者经奥美拉唑联合凝血酶治疗后,肠道菌群发生变化,治疗后肠道菌群多样性降低, *Alloprevotella*、*Blautia*、*Prevotella* 和 *Rothia* 为肠道优势菌群,且菌群功能有所好转。

[关键词] 胃溃疡;胃出血;宏基因组测序;肠道菌群;幽门螺杆菌

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2024.11.10

[中图分类号] R256.3 [文献标志码] A

Study on *Helicobacter pylori*-positive gastric ulcer with gastric bleeding based on metagenomics changes of intestinal flora after omeprazole combined with thrombin treatment

HAN Jing¹ WANG Li² LIU Yin³

(¹Department of Clinical Laboratory, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing, 210006, China; ²Department of Gastroenterology, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University; ³Department of Pharmacy, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University)

Corresponding author: LIU Yin, E-mail: 1076546145@qq.com

Abstract Objective: To investigate the changes of intestinal flora in *Helicobacter pylori* (HP)-positive gastric ulcer patients with gastric bleeding after omeprazole combined with thrombin treatment based on metagenomics. **Methods:** A total of 106 patients with HP-positive gastric ulcer accompanied by gastric bleeding admitted to our hospital from January 2022 to October 2023 were selected as the study objects. They were randomly divided into omeprazole group ($n=53$) and combined group ($n=53$). Clinical data of the two groups were compared, intestinal stool samples were collected, and metagenomic detection was performed to analyze the changes of intestinal flora of the two groups. **Results:** Before treatment, *Alloprevotella* accounted for the largest proportion of intestinal flora in the two groups (14.86% and 15.03%, respectively), followed by *Helicobacter*, and there were no statistically significant differences in intestinal flora between the two groups ($P>0.05$). After treatment, the pro-

^{*}基金项目:江苏省医学重点学科建设单位(No:JSDW202239)

¹南京市第一医院(南京医科大学附属南京医院)医学检验科(南京,210006)

²南京市第一医院(南京医科大学附属南京医院)消化科

³南京市第一医院(南京医科大学附属南京医院)药学科

通信作者:刘银, E-mail:1076546145@qq.com

引用本文:韩璟,王黎,刘银.基于宏基因组学探讨 HP 阳性胃溃疡伴胃出血患者奥美拉唑联合凝血酶治疗后肠道菌群的变化[J].中国中西医结合消化杂志,2024,32(11):993-1000. DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2024.11.10.

portion of *Alloprevotella*, *Blautia*, *Prevotella*, *Roseburia* and *Rothia* in intestinal flora of patients in both groups increased. *Alloprevotella*, *Blautia*, *Prevotella* and *Rothia* in combination group were higher than omeprazole group, while *Helicobacter* was lower than omeprazole group, statistically significant ($P < 0.05$). Before treatment, there was no significant difference in intestinal flora diversity between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, α diversity and β diversity of intestinal flora in combination group were lower than those in omeprazole group, and the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). Lefse analysis of intestinal dominant bacteria in the two groups showed that the intestinal dominant bacteria in the two groups before treatment were *Alloprevotella*, *Helicobacter* and *Veillonella*. After treatment, the dominant bacterial groups of omeprazole group were *Alloprevotella* and *Helicobacter*, and the combined group were *Alloprevotella*, *Blautia*, *Prevotella* and *Rothia*. The results of functional enrichment difference analysis showed that the KEGG function of intestinal flora between the two groups was mainly concentrated in 26 functional categories, including amino acid metabolism, carbohydrate metabolism, cell reproductive process and signal transduction, and energy metabolism, and there was no statistical significance in all functional categories between the two groups before treatment ($P > 0.05$). After treatment, compared with the combined group, the intestinal flora of omeprazole group was abnormal with the above 26 KEGG functions, and the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** After treatment with omeprazole combined with thrombin, intestinal flora of HP-positive gastric ulcer patients changed, and the diversity of intestinal flora decreased. *Alloprevotella*, *Blautia*, *Prevotella* and *Rothia* were the dominant intestinal flora, and the flora function was improved.

Key words gastric ulcer; stomach bleeding; macrogene sequencing; intestinal flora; *Helicobacter pylori*

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, HP)属于革兰阴性菌,因独特的耐酸特性而能在胃酸环境下生存,并在胃黏膜上皮中占据主导地位,能够分泌多种毒素,对胃部造成损伤^[1-2]。根据全球范围内的统计数据,超过 50% 的人口受到 HP 感染,而在国内有 19 个省市的人群 HP 感染率更是超过了 50%^[3-5]。由 HP 引起的胃溃疡是一种无法自我恢复的疾病,病情严重时还可能引发胃出血,甚至可能进展为胃癌^[6-7]。其典型症状包括胃痛、食欲不振、餐后腹胀或胃部不适、体重减轻等。有些患者可能首先出现胃出血、胃穿孔等并发症,也有部分患者可能没有任何症状^[8]。胃出血是急诊科和消化科临床常见症状,且多是由于胃溃疡所致,轻者无任何症状或发生呕血、黑便、血便等,严重者则有可能由于出血过快、过多而引发休克,危及生命。奥美拉唑作为一种有效的抑酸药物,能够显著抑制胃酸的分泌,从而减轻胃酸对胃黏膜的损害,促进胃黏膜溃疡和糜烂的愈合,为胃出血患者的治疗提供了有利的止血条件。然而,其疗效并非万能,多数情况下需要与其他药物联合使用,以进一步提升治疗效果^[9-10]。作为临床常用的止血药物,凝血酶在血液凝固的最后阶段发挥直接作用,可迅速止血。近年来,凝血酶也逐渐应用于消化系统的止血治疗,为患者提供了更多治疗选择^[11]。

肠道菌群在疾病中的作用已成了目前的研究热点。人体肠道内栖息着约 10 万亿个细菌,这些细菌能够合成人体必需的氨基酸,参与人体多种生理活动^[12-13]。它们之间互相制约、相互依存,共同维持着人体内复杂而微妙的生态平衡^[14]。随着科技的进步,宏基因组学为我们提供了一种全新的视角来探索这些微生物的奥秘。它以特定环境中所

有微生物的基因为研究对象,为我们更清晰地认识微生物的结构和功能提供了可能。有研究表明,在治疗胃溃疡过程中,会改变胃肠道的菌群组成^[15],但目前相关报道较少,基于此,本研究采用宏基因组学探讨 HP 阳性胃溃疡伴胃出血患者奥美拉唑联合凝血酶治疗后肠道菌群的变化。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2022 年 1 月—2023 年 10 月我院收治的 106 例 HP 阳性胃溃疡伴胃出血患者为研究对象,随机分为奥美拉唑组($n = 53$)和联合组($n = 53$)。两组患者临床资料比较均差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表 1。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:符合胃溃疡的诊断标准^[16]并伴有胃出血;¹³C 呼吸试验结果为阳性;对本研究所用药物无禁忌。

排除标准:有胃部手术史;合并恶性溃疡,消化道穿孔;合并恶性肿瘤或免疫系统疾病;妊娠期或哺乳期妇女。

1.3 治疗方法

患者入院后首先接受全面的病情评估,基于具体临床症状实施相应的治疗方案,包括纠正水电解质失衡和扩充血容量等对症治疗。奥美拉唑组患者使用奥美拉唑肠溶胶囊(国药准字:H20143204,规格:20 mg/粒),每日晨起空腹服用,1 粒/次,1 次/d,连续治疗 7~14 d。

联合组患者采用奥美拉唑与凝血酶联合治疗。奥美拉唑的用法和剂量与奥美拉唑组相同,凝血酶(国药准字:S20083057)溶于生理盐水中并通过胃管注入治疗,起始剂量为 2 000 U,之后根据患者的

具体病情,酌情将剂量减至 1 000 U,2 次/d。

1.4 临床资料收集

收集患者的基线资料,包括性别、年龄、疾病史、婚姻状况、饮食偏好、饮食习惯、胃溃疡分期及直径等。所有患者分别于治疗前及治疗后 7 d,空腹采静脉血 3 mL,应用全自动凝血分析仪检测凝血酶原时间(prothrombin time,PT)、凝血酶时间(thrombin time,TT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial prothrombin time,APTT)、D-二聚体、血浆纤维蛋白原(fibrinogen,FIB);应用酶联免疫吸附法测定胃泌素(gastrin,GAS)、生长抑素(somatostatin,SS)、胃蛋白酶原(pepsinogen,PG)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)、组织三叶因子 1(trefoil factors 1,TFF1)、表皮生长因子(epidermal growth factor,EGF)水平;放射免疫分析法检测胃动素(motilin,MOT)水平。

1.5 生物信息分析

1.5.1 样本收集 治疗前后取患者的新鲜自然排出粪便 3~5 g,置冻存管中-80 °C 保存待测。

1.5.2 微生物多样性测序 根据 DNA 抽提试剂盒说明书精确抽提粪便标本中的肠道菌群总 DNA。采用凝胶电泳检测提取质量,设计合成引物接头,使用设计好的引物接头进行 PCR 扩增,以获取足够的 DNA 片段。随后,对 PCR 产物进行纯化,以确保后续实验的准确性。为了确保测序的效率和准确性,对 PCR 产物进行精确的定量和均一化处理,构建 PE 文库,利用 Illumina Miseq PE300 平台进行测序,将得到的原始测序序列导入 Trimmomatic 质控及 Flash 软件拼接,实现序列优化。

1.5.3 菌群多样性及功能分析 在探讨肠道菌群多样性时利用 R 语言中的 Vegan 包来计算 Shannon 指数和 Simpson 指数,这两个指标能够有效衡量肠道菌群的 α 多样性水平。两组间的菌群多样性是否存在差异,用 Wilcoxon 秩和检验进行分析。

此外,为了评估两组间的 β 多样性差异,即不同群落之间物种组成的相似性或差异性,计算 Bray-Curtis 距离,借助主坐标分析(PCoA)技术,将这一距离矩阵进行可视化处理,以便更直观地展示两组间菌群结构的差异。为了验证这些差异是否有统计学意义,进一步采用多元方差分析(MANOVA)进行评估。

1.5.4 菌群功能分析 采用京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of gene and genomes,KEGG)功能富集差异分析,使用 DIAMOND 软件将 Unigenes 与 KEGG 数据库进行比对并进行功能注释。

1.6 统计学方法

运用 SPSS 22.0 软件对收集到的数据进行分

析。计数数据用例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量数据用 $\bar{X} \pm S$ 表示,组间比较用 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 粪便样本测序基本信息

经过严格的数据处理流程,收集到的所有样品原始序列数据量与处理后的样本序列数据量之比均维持在 90% 以上的高水平,充分满足了后续数据分析的要求。

在评估测序数据量时,稀释曲线的走势提供了直观的参考。当稀释曲线趋于平坦时,标志着测序数据量已经达到合理水平。如图 1 所示,无论是患者的 Shannon 指数稀释曲线还是 Simpson 指数稀释曲线,都清晰显示出随着随机抽取的序列数量逐渐增多,研究对象菌群的多样性指数稀释曲线逐渐趋于稳定,表明此次测序的深度已经足够,基本上覆盖了样本中所有的物种,确保了数据量的充足和合理性。

2.2 治疗前后肠道菌群组成特征

两组患者治疗前后各菌群构成比存在差异。治疗前,奥美拉唑组和联合组患者肠道菌群中占比最大的为普雷沃菌属(*Alloprevotella*),分别为 14.86% 和 15.03%;其次为螺杆菌属(*Helicobacter*),占比分别为 12.69% 和 11.25%。治疗前,两组患者的肠道菌群均差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,奥美拉唑组和联合组患者肠道菌群中 *Alloprevotella*、布劳特菌属(*Blautia*)、普氏菌属(*Prevotella*)、罗氏菌属(*Roseburia*)、罗斯菌属(*Rothia*)占比均提高,且联合组患者的 *Alloprevotella*、*Blautia*、*Prevotella* 和 *Rothia* 均高于奥美拉唑组,*Helicobacter* 低于奥美拉唑组,两组比较均差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2、图 2。

2.3 治疗前后肠道菌群多样性分析

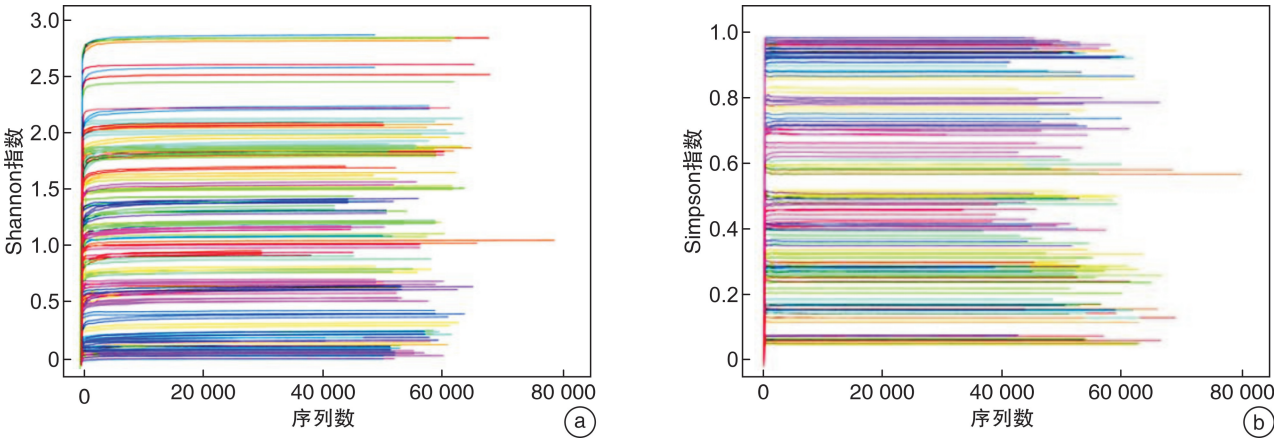
治疗前,两组患者的 Shannon 指数和 Simpson 指数计算结果相近,组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,联合组的 Shannon 指数与 Simpson 指数均低于奥美拉唑组,差异有统计学意义($P < 0.05$),提示联合治疗方案可能对肠道菌群的多样性产生了更为显著的影响。见图 3。

Bray-Curtis 距离分析显示,治疗前,两组间肠道微生物菌群组成差异无统计学意义($P = 0.307$),进一步印证了 α 多样性分析的结果。PCoA 分析显示,两组间的群落分布相对集中,差异无统计学意义($P = 0.112$)。治疗后,两组间肠道微生物菌群组成差异有统计学意义($P = 0.005$),PCoA 分析也显示了相似的结果,治疗后两组间个体肠道微生物组成群落分布在 PCoA 图上明显分开。见图 4。

表 1 两组患者的临床资料比较

例(%), $\bar{X} \pm S$

临床资料	奥美拉唑组($n=53$)	联合组($n=53$)	t/χ^2	P
性别			1.140	0.286
男	21(39.62)	26(49.06)		
女	32(60.38)	27(60.94)		
年龄/岁			0.729	0.393
<45	30(56.60)	34(64.15)		
≥ 45	23(43.40)	19(35.85)		
BMI	21.30 $\pm$ 3.57	21.86 $\pm$ 3.44	0.822	0.413
病程/月	17.34 $\pm$ 4.11	17.19 $\pm$ 3.86	0.194	0.847
吸烟史			0.182	0.669
是	29(54.72)	31(58.49)		
否	24(45.28)	22(41.51)		
饮酒史			2.234	0.135
是	25(47.17)	32(60.38)		
否	28(52.83)	21(39.62)		
高血压			0.410	0.522
是	20(37.74)	17(32.08)		
否	33(62.26)	36(67.92)		
糖尿病			0.729	0.393
是	16(30.19)	12(22.64)		
否	37(69.81)	41(77.36)		
婚姻状况			1.641	0.200
已婚	33(62.26)	27(60.94)		
未婚	20(37.74)	26(49.06)		
饮食偏好			2.234	0.135
硬	36(67.92)	31(58.49)		
软	17(32.08)	22(41.51)		
饮食习惯			2.918	0.088
规律	22(41.51)	30(56.60)		
不规律	31(58.49)	23(43.40)		
胃溃疡分期			1.641	0.200
A1	33(62.26)	39(73.58)		
A2	20(37.74)	14(26.42)		
胃溃疡直径/mm	9.86 $\pm$ 1.33	9.52 $\pm$ 1.46	1.253	0.213
临床症状			1.031	0.597
胃部疼痛	13(24.53)	16(30.19)		
食欲不振	16(30.19)	19(35.85)		
餐后腹胀/胃部不适	23(43.40)	18(33.96)		
实验室指标				
PT/s	13.86 $\pm$ 3.55	14.03 $\pm$ 2.98	0.267	0.790
TT/s	23.05 $\pm$ 1.67	22.76 $\pm$ 1.71	0.883	0.379
APTT/s	46.43 $\pm$ 5.30	45.82 $\pm$ 5.24	0.596	0.553
GAS/(ng/L)	138.54 $\pm$ 20.11	134.69 $\pm$ 21.73	0.947	0.346
SS/(ng/L)	32.36 $\pm$ 5.25	31.08 $\pm$ 4.96	1.290	0.200
FIB/(g/L)	2.51 $\pm$ 0.64	2.55 $\pm$ 0.47	0.367	0.715
D-二聚体/(μ g/L)	2.10 $\pm$ 0.28	2.07 $\pm$ 0.32	0.514	0.609
MOT/(ng/L)	313.42 $\pm$ 40.17	316.58 $\pm$ 39.18	0.410	0.683
PG/(μ g/L)	105.35 $\pm$ 16.64	107.40 $\pm$ 15.75	0.651	0.516
VEGF/(pg/mL)	208.66 $\pm$ 23.57	211.45 $\pm$ 24.08	0.603	0.548
TFF1/(ng/mL)	7.84 $\pm$ 1.05	7.90 $\pm$ 1.22	0.271	0.787
EGF/(pg/mL)	103.37 $\pm$ 14.16	100.08 $\pm$ 13.35	1.231	0.221



a:Shannon 指数稀释曲线;b:Simpson 指数稀释曲线。

图 1 粪便样本菌群测序基本信息

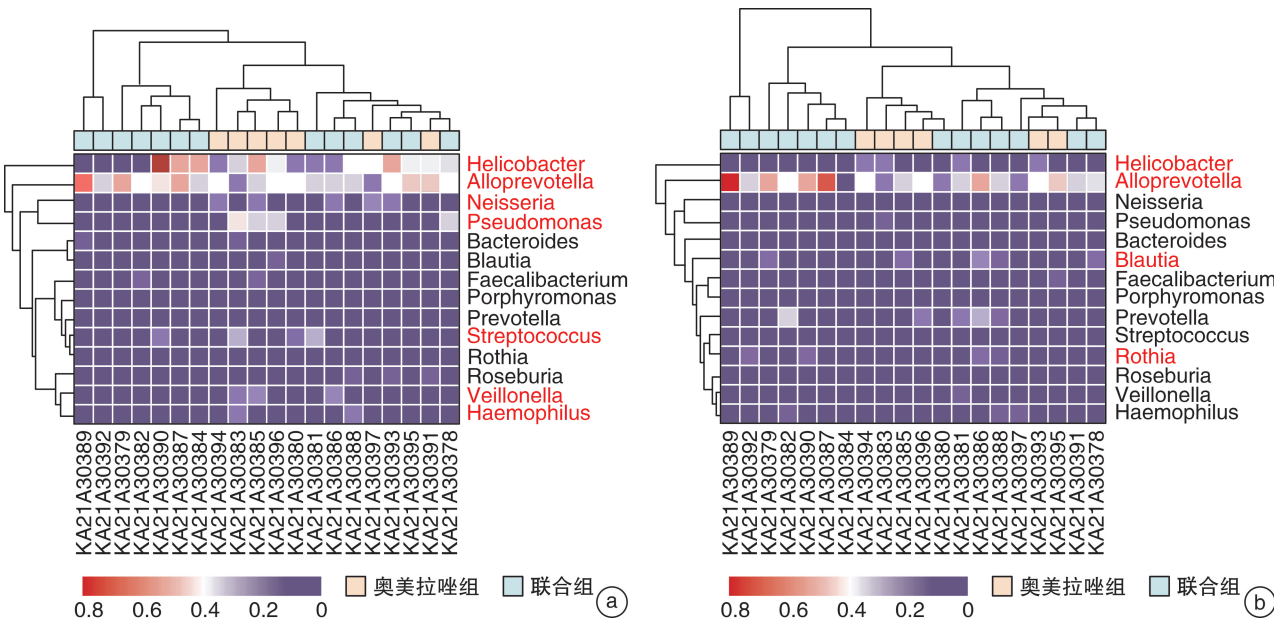
菌群种类	治疗前		治疗后	
	奥美拉唑组	联合组	奥美拉唑组	联合组
Alloprevotella	14.86	15.03	19.22	29.31
Bacteroides	1.89	1.77	1.65	1.43
Blautia	1.36	1.47	4.84	6.06
Faecalibacterium	2.57	2.46	2.32	1.98
Haemophilus	6.21	6.03	3.46	2.07
Helicobacter	12.69	11.25	6.37	4.10
Neisseria	7.52	7.14	3.22	3.05
Porphyromonas	1.12	1.03	1.01	0.98
Prevotella	1.35	1.69	4.57	8.98
Pseudomonas	8.87	8.12	3.50	3.26
Roseburia	1.07	1.35	1.28	1.79
Rothia	1.28	1.30	4.32	9.30
Streptococcus	7.84	6.31	4.18	3.74
Veillonella	10.39	9.20	4.91	4.63

2.4 治疗前后肠道优势菌群比较分析

采用 Lefse 法分析两组患者的肠道优势菌群。治疗前,两组患者的肠道优势菌群均为 Alloprevotella、Helicobacter 和 Veillonella;治疗后,奥美拉唑组患者的肠道优势菌群为 Alloprevotella 和 Helicobacter,联合组患者为 Alloprevotella、Blautia、Prevotella 和 Rothia。见图 5。

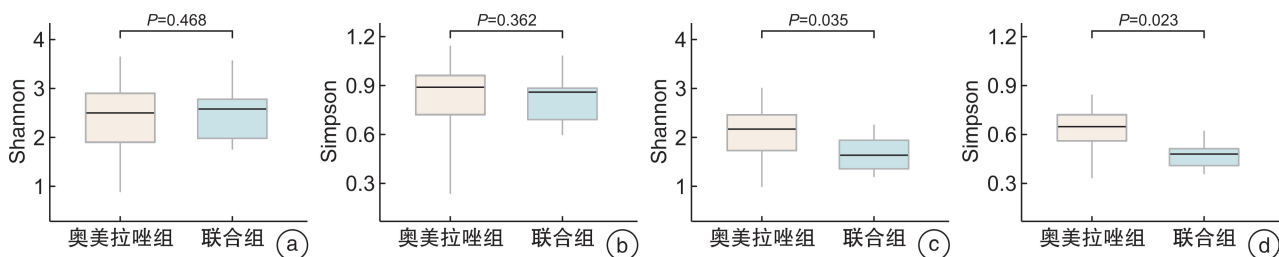
2.5 肠道菌群功能分析

对两组患者的肠道菌群进行功能富集差异分析。结果显示,两组患者的肠道菌群 KEGG 功能主要富集在氨基酸代谢、碳水化合物代谢、细胞的生殖过程和信号传导以及能量代谢等 26 个功能类别上。治疗前,两组患者各功能类别均差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组间的功能类别差异有统计学意义($P<0.05$)。见图 6。



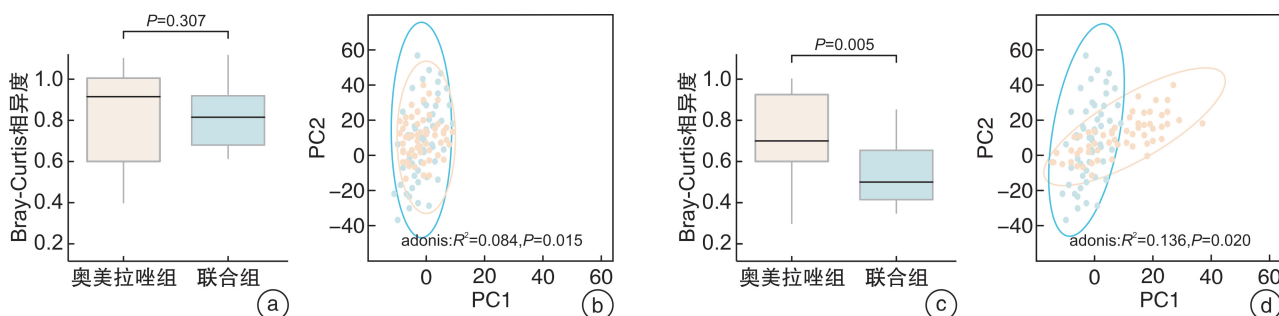
a:治疗前肠道菌群组成特征;b:治疗后肠道菌群组成特征。

图 2 患者治疗前后肠道菌群组成特征



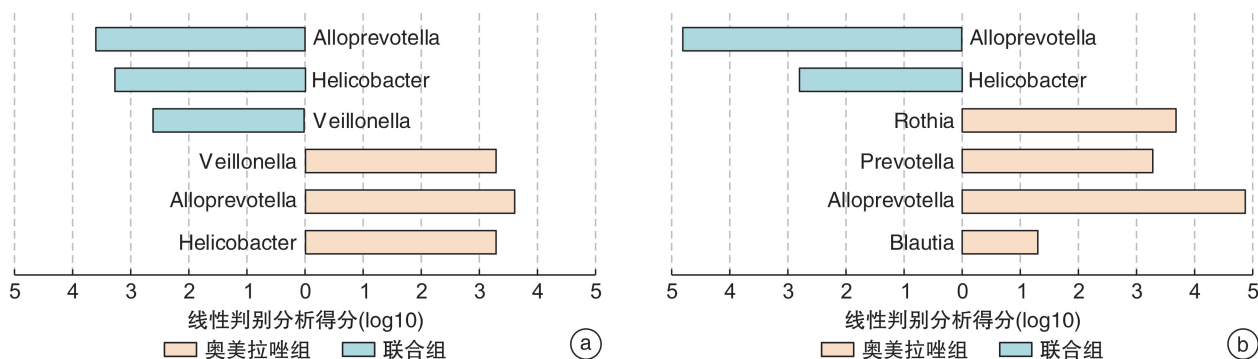
a: 治疗前的肠道菌群 Shannon 指数; b: 治疗前的肠道菌群 Simpson 指数; c: 治疗后的肠道菌群 Shannon 指数; d: 治疗后的肠道菌群 Simpson 指数。

图 3 治疗前后两组患者的肠道菌群 α 多样性分析



a: 治疗前的肠道菌群 Bray-Curtis 距离分析; b: 治疗前的肠道菌群 PCoA 分析; c: 治疗后的肠道菌群 Bray-Curtis 距离分析; d: 治疗后的肠道菌群 PCoA 分析。

图 4 治疗前后两组患者的肠道菌群 β 多样性分析



a: 治疗前肠道优势菌群; b: 治疗后肠道优势菌群。

图 5 患者治疗前后肠道优势菌群比较分析

3 讨论

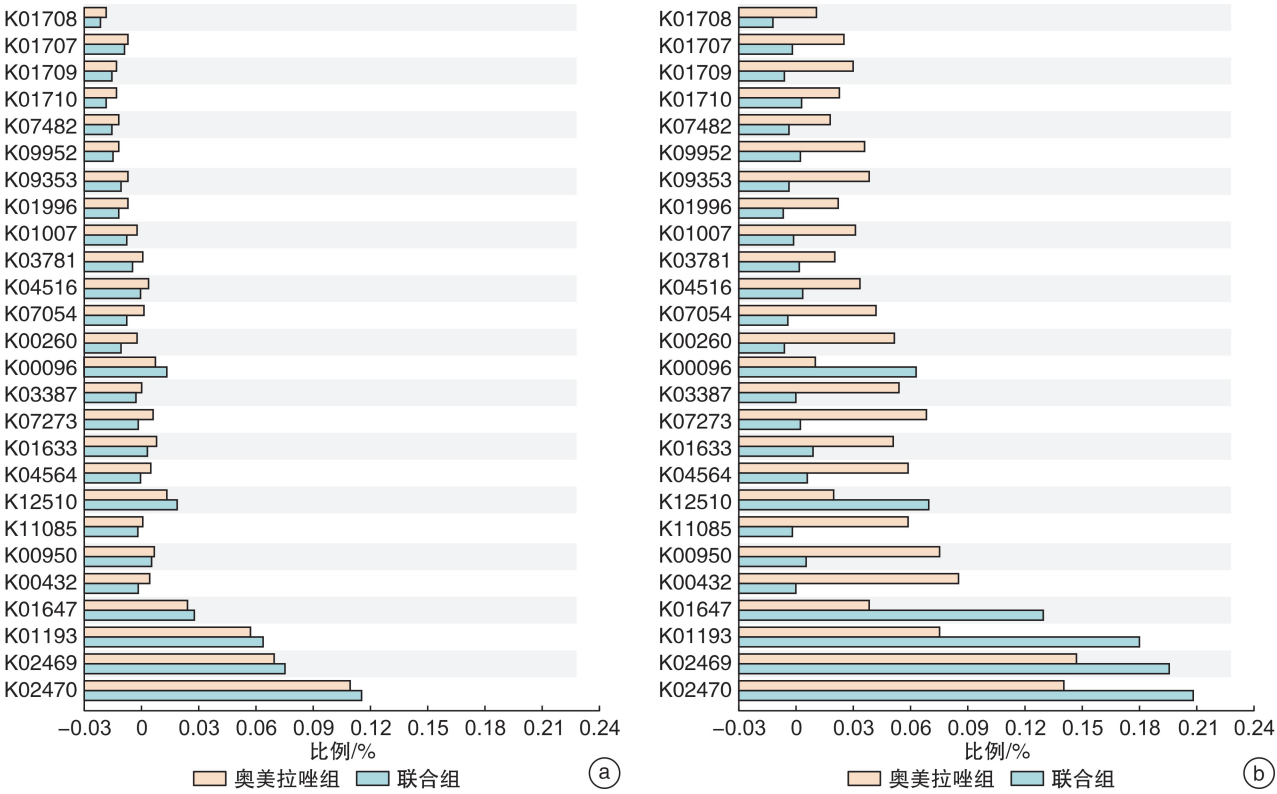
溃疡会导致胃周围血管长时间受到刺激和充血,最后不断侵蚀破坏血管,导致血管破裂出血,形成胃出血,需及时采取相应的止血措施^[17]。奥美拉唑是一种脂溶性弱碱性药物,可以阻断胃酸分泌,降低胃液中酸含量,从而起到止血作用,但疗效单一,对于部分出血量较大的患者疗效欠佳^[18-20]。

本研究结果显示,患者治疗前后各菌群构成比存在差异。治疗前,奥美拉唑组和联合组患者肠道菌群中占比最大的为 *Alloprevotella* 和 *Helicobacter*,两组患者肠道菌群均差异无统计学意义;治疗后,奥美拉唑组和联合组患者肠道菌群中 *Alloprevotella*、*Blautia*、*Prevotella*、*Rothia* 占比均提高,且联合组的 *Alloprevotella*、*Blautia*、

Prevotella 和 *Rothia* 均高于奥美拉唑组, *Helicobacter* 低于奥美拉唑组;奥美拉唑组患者肠道优势菌群为 *Alloprevotella* 和 *Helicobacter*,联合组患者肠道优势菌群为 *Alloprevotella*、*Blautia*、*Prevotella* 和 *Rothia*。*Prevotella* 作为肠道菌群中的一种关键成员,主要负责分解和代谢宿主摄入的复杂饮食多糖。在正常的生理状态下, *Prevotella* 的数量和结构维持着一种动态的平衡,这种平衡对宿主的整体代谢健康具有不可忽视的重要性。*Prevotella* 的活跃作用确保了宿主能够充分利用食物中的多糖,为身体提供必要的能量和营养,进而维持宿主的正常生理功能,为胃溃疡伴胃出血患者的治疗提供了良好的恢复环境。*Alloprevotella* 是人体肠道中的优势菌种,能维持肠道的菌群平衡状态,对于维持消

化道的正常生理功能具有重要作用。有研究表明, *Alloprevotella* 能有效调节患病人群的肠道菌群, 恢复正常状态下的肠道菌群平衡。本研究中联合组 *Alloprevotella* 高于奥美拉唑组, 表明其菌群平衡状态良好, 有利于患者的恢复^[21]。Prevotella 是肠道内一种重要的微生物, 主要负责参与碳水化合物和植物蛋白质的分解代谢过程。通过其独特的代谢途径, Prevotella 将这些复杂的食物分解为多种简单分子, 其中主要包括乙酸和氢气等代谢产物^[22]。这些分解产物不仅为宿主提供了能量来源, 而且产生的短链脂肪酸还具有重要的生理作用。有研究指出, Prevotella 产生的短链脂肪酸在肠道内能够发挥显著的抗炎作用, 有助于维护肠道

的健康状态, 减少炎症相关疾病的风险, 从而减轻患者的疾病程度。Blautia 包括一些已知的产乙酸的细菌物种, 它们具有利用二氧化碳和氢或甲酸产生乙酸的非凡能力^[23]。在肠道中, 可以产生乙酸菌, 比如氢养布劳特菌 (*Blautia hydrogenotrophica*), 可以在利用其他能量来源的同时, 通过这种方式产生额外的乙酸, 因此, 较少的氢和甲酸在系统中积累, 并且可以从二氧化碳中获得额外的碳净收益。一些 Blautia 细菌物种还可以利用宿主来源的黏蛋白作为生长的能量来源。Rothia 主要用于发酵碳水化合物, 产生或只产生丁酸, 具有保持结肠细胞稳定、防止或抑制癌变、调节肠道菌群失调的作用, 对胃溃疡及胃出血的愈合具有促进作用。



a: 治疗前肠道菌群功能分析; b: 治疗后肠道菌群功能分析。

图 6 肠道菌群功能分析

人类肠道内栖居着一个庞大的微生物群落, 这个群落由多种多样的微生物种类组成, 它们各自拥有独特的降解功能。例如, 拟杆菌科、双歧杆菌科和瘤胃球菌科等微生物具备纤维降解能力, 能够有效分解食物中的纤维成分; 肠球菌科则擅长糖酵解, 参与糖类物质的代谢过程; 而拟杆菌科还具备黏液降解功能, 对肠道黏膜的维护起着重要作用。此外, 拟杆菌科还展现了蛋白降解功能, 能够分解并吸收蛋白质中的营养成分。为了深入理解这些微生物的功能, 学者们通过分析基因功能并结合基因组信息, 建立了微生物群落与营养代谢之间的关

联。本研究结果显示, 两组患者肠道菌群的 KEGG 功能主要富集在氨基酸代谢、碳水化合物代谢、细胞的生殖过程和信号传导以及能量代谢等 26 个功能类别上。治疗前, 两组患者各功能类别均差异无统计学意义; 治疗后, 两组间的功能差异有统计学意义, 表明胃溃疡患者经过不同方法治疗后, 相较于联合组, 奥美拉唑组患者肠道菌群上述 26 个 KEGG 功能异常。这些结果提示, 疾病状态或药物干预可能显著影响肠道菌群的组成及其功能特性。微生物群落的变动不仅体现了宿主生理状态的改变, 而且与免疫系统的响应和肠道稳态的维护密切

相关^[24-25]。

但本研究样本量较小,且患者均来自同一家医院,存在选择偏倚,可能导致结果存在偏差;此外,本研究尚缺乏药物对菌群改变的作用机制探讨,后续将进一步展开研究。

4 结论

综上所述,HP 阳性胃溃疡患者经奥美拉唑联合凝血酶治疗后,肠道菌群发生变化,治疗后肠道菌群多样性降低,Alloprevotella、Blautia、Prevotella 和 Rothia 为肠道优势菌群,且菌群功能有所好转。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Agawa H, Tsukadaira T, Kobayashi N, et al. Four cases of non-*Helicobacter pylori* *Helicobacter*-infected gastritis with duodenal spiral bacilli[J]. *Helicobacter*, 2024, 29(2):e13083.
- [2] Khadka S, Dziadowicz SA, Xu X, et al. Endogenous glucocorticoids are required for normal macrophage activation and gastric *Helicobacter pylori* immunity[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2024, 327(4):G531-G544.
- [3] 唐源淋, 陈烨. 定量分析幽门螺杆菌根除前后部分肠道菌群的改变[J]. *胃肠病学*, 2020, 25(1):18-22.
- [4] Cen C, Du Q, Luo B, et al. *Helicobacter pylori* causes gastric dysbacteriosis in chronic gastritis patients[J]. *Open Life Sci*, 2024, 19(1):20220839.
- [5] 鲁艳妮, 周清文. Hp 阳性胃溃疡患者 Hp 根除前后的肠道菌群特征研究[J]. *海南医学*, 2022, 33(7):860-863.
- [6] Chen YA, Tsai HL, Liang PI, et al. A rare case of Menetrier's disease-induced gastric outlet obstruction[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2023, 39(10):1054-1055.
- [7] Retnakumar RJ, Nath AN, Nair GB, et al. Gastrointestinal microbiome in the context of *Helicobacter pylori* infection in stomach and gastroduodenal diseases[J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2022, 192(1):53.
- [8] 宋利华, 左罗, 黄美云, 等. 艾司奥美拉唑四联疗法联合双歧杆菌三联活菌对幽门螺杆菌阳性胃溃疡的疗效[J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2024, 59(3):390-394.
- [9] Gisbert JP, Alcedo J, Amador J, et al. V Spanish Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection treatment[J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2022, 45(5):392.
- [10] 任树冬, 梁文燕, 王燕斌. 凝血酶冻干粉联合奥美拉唑治疗消化性溃疡出血的临床研究[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2021, 21(6):663-666.
- [11] 高显奎, 赵太云, 陆兴俊, 等. 奥美拉唑联合凝血酶治疗上消化道非静脉曲张出血患者的临床研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(15):2140-2144.
- [12] 司博林, 程慧栋, 华琴, 等. 费瑞卡对腹膜透析患者肠道菌群和营养状况的调节作用[J]. *中国中西医结合肾病学杂志*, 2021, 22(6):531-533.
- [13] 张珊珊, 马微芬. 老年慢性阻塞性肺疾病患者肺部感染病原菌与肠道定植菌的关系[J]. *中国微生态学杂志*, 2021, 33(4):432-435.
- [14] 吴婧, 高宗跃, 周晓丽, 等. 中医药调节肠道菌群防治溃疡性结肠炎的研究进展[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2024, 32(3):260-264.
- [15] Li L, Du Y, Wang Y, et al. Atractylone alleviates ethanol-induced gastric ulcer in rat with altered gut microbiota and metabolites[J]. *J Inflamm Res*, 2022, 15(5):4709-4723.
- [16] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌和消化性溃疡学组. 全国幽门螺杆菌研究协作组第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告[J]. *胃肠病学*, 2017, 22(6):346-360.
- [17] 宋思宇, 邓丽娟, 陈玉, 等. 奥美拉唑, 铝碳酸镁及蒙脱石散三联治疗对胃溃疡合并胃出血患者血小板和凝血功能的影响[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2022, 27(8):1013-1016.
- [18] Vasave VS. A Review On: Floating Drug Delivery System[J]. *World J Pharmaceut Res*, 2023, 12(2):641-669.
- [19] Gao N, Yan S, Chen B. Effects of lansoprazole and omeprazole Combined With Antimicrobial Agents on Gastric Juice pH and Inflammatory Factors in Elderly Patients With Hp Positive Gastric Ulcer[J]. *Altern Ther Health Med*, 2023, 29(2):213.
- [20] 张秋芳, 金玲玲. 凝血酶联合奥美拉唑对胃溃疡伴胃出血患者临床症状的影响及用药安全性分析[J]. *现代医学与健康研究电子杂志*, 2023, 7(21):38-40.
- [21] Grabner E, Stare E, Fanedl L, et al. Expanding the rumen Prevotella collection: The description of Prevotella communis, sp. nov. of ovine origin[J]. *Syst Appl Microbiol*, 2023, 46(4):126437.
- [22] Li H, Meier-Kolthoff JP, Hu C, et al. Panoramic insights into microevolution and macroevolution of a prevotella copri-containing lineage in primate guts[J]. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2022, 20(2):334-349.
- [23] Zhang X, Zhang C, Xiao L, et al. Digestive characteristics of extracellular polysaccharide from Lactiplantibacillus plantarum T1 and its regulation of intestinal microbiota[J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 259(2):129112.
- [24] Zagari RM, Frazzoni L, Marasco G, et al. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: a clinical practice update[J]. *Minerva Med*, 2021, 112(2):281-287.
- [25] Mao LQ, Zhou YL, Wang SS, et al. Impact of *Helicobacter pylori* eradication on the gastric microbiome[J]. *Gut Pathog*, 2021, 13(1):60.

(收稿日期:2024-05-19)