

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.17.002
文章编号: 1005-8982 (2023) 17-0007-05

慢性阻塞性肺疾病专题·论著

幽门螺杆菌对慢性阻塞性肺疾病大鼠 气道黏膜炎症的影响*

张梦丽¹, 戈改真², 丁瑞峰³, 王乐乐¹, 忻晓霞¹, 王兆霞¹

(1. 包头医学院, 内蒙古 包头 014010; 包头医学院第一附属医院

2. 呼吸二科, 3. 消化科, 内蒙古 包头 014010)

摘要: **目的** 探讨幽门螺杆菌(Hp)感染对慢性阻塞性肺疾病(COPD)大鼠气道炎症因子的影响。**方法** 选取25只8周Wistar大鼠, 随机分为COPD+Hp组11只, COPD组11只, 空白对照组3只。采用NaHCO₃联合Hp复制Hp感染大鼠模型。香烟烟熏联合气管内滴注脂多糖方法复制COPD大鼠模型。模型复制后4周, 收集COPD+Hp组、COPD组大鼠的支气管肺泡灌洗液(BALF), 采用酶联免疫吸附试验测定大鼠BALF的炎症因子白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平。**结果** COPD组大鼠BALF的IL-6、IL-8、TNF- α 水平分别为(51.20 \pm 14.13)、(103.33 \pm 15.36)和(150.40 \pm 19.82) pg/mL, COPD+Hp组大鼠BALF的IL-6、IL-8、TNF- α 水平分别为(87.51 \pm 7.66)、(188.73 \pm 6.83)和(227.78 \pm 33.16) pg/mL, COPD+Hp组大鼠BALF的IL-6、IL-8、TNF- α 水平均高于COPD组($P < 0.05$)。**结论** Hp可导致COPD大鼠气道炎症因子水平升高, 加重气道炎症。

关键词: 慢性阻塞性肺疾病; 幽门螺杆菌; 炎症因子; 大鼠

中图分类号: R562.21

文献标识码: A

Effects of Helicobacter pylori on airway mucosal inflammation in COPD rats*

Zhang Meng-li¹, Ge Gai-zhen², Ding Rui-feng³, Wang Le-le¹, Xin Xiao-xia¹, Wang Zhao-xia¹

(1. Baotou Medical College, Baotou, Inner Mongolia 014010, China; 2. Department of Respiratory

Sciences, 3. Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Baotou

Medical College, Baotou, Inner Mongolia 014010, China)

Abstract: Objective To clarify the effect of Helicobacter pylori (Hp) infection on airway inflammatory factors in rats with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** Twenty-five wistar rats at 8 weeks were randomly divided into 3 groups: 1. Hp+ COPD dual model group (11 rats); 2. COPD group (11 rats); 3. blank control group (3 rats). The group of Hp infection was established by NaHCO₃ combined with Hp. The group of COPD was established by cigarette smoking combined with intratracheal infusion of lipopolysaccharide. Four weeks after the modeling, the bronchoalveolar lavage fluid (BALF) of COPD + Hp group and COPD group were collected, and the levels of inflammatory factors interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were measured with ELISA. **Results** The levels of IL-6, IL-8 and TNF- α in COPD + Hp group were (87.51 \pm 7.66) pg/mL, (188.73 \pm 6.83) pg/mL and (227.78 \pm 33.16) pg/mL, respectively, and the levels were (51.20 \pm 14.13) pg/mL, (103.33 \pm 15.36) pg/mL and (150.40 \pm 19.82) pg/mL in COPD group. The levels of IL-6, IL-8 and

收稿日期: 2023-02-11

* 基金项目: 内蒙古自治区自然科学基金(No:2020MS08069)

[通信作者] 戈改真, E-mail: ggzhgj@163.com; Tel: 15049230575

TNF- α in COPD + Hp group were higher than those in COPD group ($P < 0.05$). **Conclusion** Helicobacter pylori infection can increase the level of airway inflammatory factors and aggravate airway inflammation in COPD rats.

Keywords: pulmonary disease, chronic obstructive; Helicobacter pylori; inflammatory cytokines; rats

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种异质性肺疾病, 以慢性呼吸道症状 (呼吸困难、咳嗽、咳痰) 为特征, 是由于气道异常 (支气管炎、细支气管炎) 和/或肺泡异常 (肺气肿) 导致的持续性、通常是进行性的气流阻塞^[1]。大约全世界一半的人口均存在幽门螺杆菌 (Helicobacter pylori, Hp) 感染, 其与胃炎、胃溃疡、胃癌等消化系统疾病密切相关, 被认为是一级致癌物。目前研究表明, Hp 除与胃肠道疾病有关, 还与胃肠外多系统疾病相关, 包括呼吸系统疾病、血液系统疾病、心血管系统疾病、神经系统疾病等^[2]。Hp 感染与 COPD 疾病有关, 但是其机制并未阐明。COPD 发病机制至今未完全明确, 氧化应激、炎症反应被认为与该病的发展密切相关。本研究拟观察 Hp 对 COPD 大鼠支气管肺泡灌洗液 (bronchoalveolar lavage fluid, BALF) 炎症因子白细胞介素 -6 (Interleukin-6, IL-6)、白细胞介素 -8 (Interleukin-8, IL-8) 和肿瘤坏死因子 - α (tumour necrosis factor- α , TNF- α) 的影响, 探讨 Hp 是否会加重气道炎症, 从而影响 COPD 疾病的发生、发展, 以及 Hp 影响 COPD 的可能机制。

1 材料与方法

1.1 菌株、试剂及动物

1.1.1 Hp 菌株 采用国际统一的悉尼菌株 1 (SS1) 标准菌株 (山东大学提供)。

1.1.2 主要试剂 脂多糖 (美国 Sigma 公司, 货号: L2880), IL-6 (批号: 20221206E7)、IL-8 (批号: 20221206C2)、TNF- α (批号: 202212053V) 酶联免疫吸附试验试剂盒 (江苏宝莱生物科技有限公司), 香烟 (云烟牌, 焦油量 11 mg, 烟气烟碱量 1.1 mg), 水合氯醛 (北京伊塔生物科技有限公司, 货号: YT0533)。

1.1.3 实验动物 SPF 级雄性 Wistar 大鼠 25 只, 8 周龄, 体重 (240 \pm 10) g [北京斯贝福生物技术有限公司提供, 实验动物生产许可证号: SCXK (京) 2019-0010, 实验动物使用许可证号: SYXK (京) 2019-0030]。饲养温度为 22 ~ 24 $^{\circ}\text{C}$, 相对湿度为 35% ~ 45%, 昼夜时间均等, 自由进食水。本实验严

格参照动物实验伦理要求相关规定进行, 且获得医院伦理委员会审批同意 [批号: 包医伦审动物 2021 第 (041) 号]。

1.2 仪器与设备

C-400 大鼠烟熏箱 (上海晟廷生物科技有限公司)、AniRes2005 肺功能仪 (北京贝兰博科技有限公司)、RT-6100 酶标仪 (美国 Rayto 公司)。

1.3 实验方法

1.3.1 分组 25 只大鼠随机分为 Hp+ COPD 组 11 只, COPD 组 11 只, 空白对照组 3 只。

1.3.2 复制 COPD 大鼠模型 所有大鼠适应性喂养 1 周, 将 Hp+COPD 组与 COPD 组大鼠置于烟熏箱内, 每次 10 支烟, 上下午各 1 次, 每次烟熏 1 h。第 1、14 天用 10% 水合氯醛 (0.3 mL/100 g) 腹腔注射麻醉大鼠后, 在动物喉镜辅助下暴露声带, 可视下灌入 1 mg/mL 脂多糖溶液 200 μL , 旋转大鼠, 使 LPS 溶液均匀散布于两肺。空白对照组在第 1、14 天气管内滴注生理盐水 200 μL , 其余时间不做任何处理。

1.3.3 COPD 大鼠观察指标 模型复制后 4 周, 随机选取 COPD 组大鼠 3 只和空白对照组大鼠 3 只, 腹腔麻醉后剪开颈部皮肤, 暴露气管, 连接小动物肺功能仪检测肺功能, 记录用力肺活量 (forced vital capacity, FVC)、0.3 秒用力呼气容积 (forced expiratory volume in 0.3 second, FEV_{0.3})、0.3 秒用力呼气容积与用力肺活量比值 (FEV_{0.3}/FVC)、呼气流量峰值 (peak expiratory flow, PEF)。

1.3.4 复制 Hp 大鼠模型 将 -80 $^{\circ}\text{C}$ Hp 国际标准菌株 SS1 复苏后, 经尿素酶、脲酶、革兰染色验证后, 接种于平板培养基上, 置于 37 $^{\circ}\text{C}$ 微需氧环境培养 72 h, 每 24 h 换气 1 次。用生理盐水配置成 1×10^{11} CFU/L 的 Hp 菌液备用。Hp+COPD 组大鼠禁食水 12 h, 用 5 g/L NaHCO₃ 做灌胃预处理, 预处理后禁食不禁水 6 h, 经口灌注 1×10^{11} CFU/L 的 Hp 菌液 1.5 mL, 灌胃结束后禁食水 4 h, 隔天灌胃 1 次, 连续灌胃 5 次。COPD 组大鼠经相同预处理后灌胃同等剂量的生理盐水。

1.3.5 Hp 模型的检测 模型复制后 4 周, 随机选

取 3 只 Hp+COPD 组大鼠, 取胃窦部黏膜行细菌学涂片检测及快速尿素酶试验。

1.3.6 收集大鼠 BALF 将 Hp+COPD 组与 COPD 组各剩余 8 只大鼠麻醉后打开胸腔, 结扎右主支气管, 在 4、5 气软骨之间行一 2 mm 横切口, 将外径约 1.8 mm 的大鼠气管插管进入气道约 2 cm, 灌注 4 mL 生理盐水进入左肺, 轻揉左肺, 缓慢回抽, 重复 3 次, 收集 BALF, 回收率约为 80%, 3 000 r/min 离心 5 min, 收集上清液置于 -80 °C 冰箱冷冻保存。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件。计量资料以均数标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 空白对照组和 COPD 组大鼠的肺功能

空白对照组和 COPD 组大鼠的 PEF、FEV_{0.3} 和 FEV_{0.3}/FVC 比较, 经 t 检验, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); COPD 组 PEF、FEV_{0.3} 和 FEV_{0.3}/FVC 均降低, 提示 COPD 模型复制成功。见表 1。

表 1 空白对照组与 COPD 组大鼠肺功能比较
($n=8, \bar{x} \pm s$)

组别	PEF/(mL/min)	FEV _{0.3} /mL	FEV _{0.3} /FVC/%
空白对照组	51.45 ± 2.43	12.64 ± 0.31	78.92 ± 1.16
COPD 组	42.17 ± 2.92	3.56 ± 1.36	41.44 ± 7.64
t 值	-4.229	-11.240	-8.402
P 值	0.013	0.000	0.001

2.2 Hp+COPD 组大鼠胃黏膜组织检查结果

将 Hp+COPD 组大鼠胃窦部黏膜面分为两部分, 一部分贴于载玻片上进行涂片, 革兰染色后镜检, 可检测出红色短杆状菌体 (见图 1A); 另一部分进行快速尿素酶试验, 出现红色提示结果呈阳性 (见图 1B)。2 种结果均为阳性, 提示 Hp+COPD 组大鼠幽门螺杆菌定植模型复制成功。

2.3 Hp+COPD 组与 COPD 组大鼠炎症因子比较

Hp+COPD 组与 COPD 组大鼠 BALF 的 IL-6、IL-8、TNF- α 水平比较, 经 t 检验, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); Hp+COPD 组的 IL-6、IL-8、TNF- α 水平平均高于 COPD 组。见表 2。



图 1 幽门螺杆菌涂片及快速尿素酶试验结果

表 2 Hp+COPD 组与 COPD 组大鼠炎症因子水平比较
($n=8, \text{pg/mL}, \bar{x} \pm s$)

组别	IL-6	IL-8	TNF- α
Hp+COPD 组	87.51 ± 7.66	188.73 ± 6.83	227.78 ± 33.16
COPD 组	51.20 ± 14.13	103.33 ± 15.36	150.40 ± 19.82
t 值	6.387	14.367	5.666
P 值	0.000	0.000	0.000

3 讨论

1983 年 Hp 在胃黏膜中被首次分离发现, 并证实与胃炎、消化系统溃疡、胃癌等疾病密切相关, 越来越多的研究证明 Hp 感染与胃肠外疾病也密切相关, 也包括呼吸系统疾病。其中, Hp 和 COPD 的相关性更是引起了医务人员的重视。COPD 患者 Hp 感染率及血清抗体阳性率较对照组增高, Hp 感染可能促进稳定期 COPD 患者病情的进展^[3], 加重急性加重期 COPD 患者的肺功能和凝血功能障碍, Hp 感染与 COPD 严重程度有关^[4]。根除 Hp 可以改善肺功能, 减少 COPD 急性发作次数^[5]。但是 Hp 感染影响 COPD 的机制并不清楚。IL-6 作为一种炎症因子, 与大量肺内和肺外炎症性疾病相关, 参与 COPD 气道及肺实质的炎症反应、气流受限及气道重塑^[6]。IL-8 可趋化、激活中性粒细胞, 导致中性粒细胞变形, 释放各种蛋白酶, 生成氧自由基, 致使气道上皮细胞损伤、脱落, 进而导致气道内炎症反应, 被证明是 COPD 急性加重和进展的原因之一^[7]。TNF- α 是炎症反应中首先出现的炎症因子, 可激活淋巴细胞、中性粒细胞, 影响核因子 κ B 细胞通路, 启动、扩大炎症级联反应, 并且可通过上调基质金属蛋白酶-2 和基质金属蛋白酶-9, 导致肺气肿变化^[8]。本研究结果显示, Hp 感染使 COPD 大鼠 BALF 的炎症因子 IL-6、IL-8、TNF- α 水平升高, 加重 COPD 大鼠气道炎症, 这提示 Hp 可通过加重气道炎症而促进 COPD 疾病进展。但 Hp 加重 COPD 大鼠气道炎症的

机制并不清楚,笔者分析可能如下所述。

Hp 及其毒素误吸。SAMAREH-FEKRI 等^[9]在肺癌患者的 BALF 中检测出 Hp DNA。ARISMENDI 等^[10]对小鼠经口气管内灌注 Hp 悬液,结果显示,小鼠肺组织炎症标志物 TNF- α 、IL-8、IL-1 β 、基质金属蛋白酶-9 表达增多;病理检测提示肺结构破坏、肺纤维化,且肺纤维化随着时间逐渐加重,但是 Hp DNA 经 PCR 检测,强度逐渐减弱,至 30 d 为阴性。也有研究证明 Hp 在胃以外的很多部位包括眼睛、皮肤、胆囊定植,但是目前并没有研究直接从支气管肺组织中分离培养得到 Hp。另外, Hp 能够产生多种酶,包括尿素酶、过氧化氢酶、蛋白酶、磷脂酶等,并释放促炎症反应介质,吸入 Hp 及 Hp 外毒素能够引起支气管系统的组织损伤^[11]。Hp 空泡细胞毒素 A (VacA) 被证实存在于人肺中^[12],可能通过核因子 κ B 信号传导促进 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 和 IL-8 的产生,诱导内皮细胞凋亡,导致肺损伤^[13]。而 COPD 患者因为急性加重及呼吸科药物的使用更容易发生胃食管反流。总之,目前研究不支持 Hp 在肺组织内直接定植,但是可以解释 Hp 及其毒素通过吸入或误吸直接损伤肺组织并导致慢性炎症。

局部炎症因子或 Hp 产物进入循环。Hp 定植于胃黏膜上皮细胞,释放毒素或直接损害黏膜屏障,引起炎症与免疫反应,导致患者胃液及循环中促炎症因子 IL-1 β 、TNF- α 、IL-8 和 IL-6 水平升高,炎症因子进入循环,引起胃肠外疾病^[14]。另外 Hp 根据菌株不同分泌不同的外膜囊泡,作为携带物质黏附素、毒力因子 (CagA、VacA、脲酶、OipA)、代谢蛋白、磷脂、遗传物质等的功能载体,释放到胃环境或者通过胃黏膜易位到组织中的免疫细胞甚至循环,间接诱导全身效应^[15]。Hp 外膜囊泡在体外可以诱导 IL-1 β 、IL-6、IL-8 和 TNF- α 产生,且 Hp 外膜囊泡穿透胃上皮细胞能力高于细菌。宿主细胞在感染病原体或可溶性物质后,分泌细胞外囊泡^[16]。外泌体是直径 40 ~ 160 nm 的细胞外囊泡,相对较小的尺寸和统一的形状使外泌体能够成功地逃脱单核吞噬细胞系统的清除,保护其携带物质免受降解,并被远离其释放的细胞选择性地吸收,通过抗原呈递、免疫激活、免疫抑制、免疫耐受发挥免疫调节作用。外泌体作为 CagA 载体能够突破肠屏障进入循环,将 CagA 输送到远处的器官和组织^[17]。肠屏障功能障

碍时脂多糖阳性的细菌外膜囊泡存在于血浆中,诱导免疫激活^[18]。COPD 大鼠有肠黏膜屏障结构改变和功能障碍, Hp 又可破坏上皮屏障功能,使 Hp 相关的外膜囊泡、细胞外囊泡、炎症因子等更容易突破肠屏障进入循环。Hp 毒力因子的这种易位方式可以阐明 Hp 产物参与局部和全身炎症的进展。综上, Hp 可能通过局部炎症或者可溶性物质进入循环,导致胃肠外疾病与症状。

Hp 可能导致患者微量元素的降低。Hp 由于在消化道长期定植引起慢性感染,破坏上皮细胞,干扰胃分泌、酸化功能,而影响微量元素 (铁、锌、叶酸、维生素 B12 等) 的吸收^[19-20]。锌作为多种酶及酶的激活因子,是免疫调节的关键元素。锌可通过调节 T 细胞功能、抑制 IKK 活性和随后的核因子 κ B 信号通路及伴随的促炎细胞因子基因的表达 (如 IL-1 和 TNF- α) 而发挥抗炎作用^[21]。锌对黏膜有保护作用,锌还可以降低人体的炎症反应与氧化应激^[22]。叶酸和维生素 B12 是真核细胞一碳代谢中必不可少的辅助因子,维生素 B12 中的 Corrin 环清除氰化物离子和活性氧。叶酸和维生素 B12 缺乏与脑、脉管系统、免疫系统、肝脏和胃肠道的炎症和损伤加重有关。当叶酸和维生素 B12 缺乏时,巨噬细胞促炎症细胞因子 IL-1 β 和 TNF- α 表达明显上调,而补充叶酸和维生素 B12 则明显减少其表达,补充叶酸和维生素 B12 患者的血清 TNF- α 水平较对照组显著降低^[23]。这些研究表明 Hp 可能通过影响微量元素的吸收而影响机体局部及全身炎症水平,从而促进 COPD 病情进展。

Hp 感染导致肠道菌群失调而影响机体炎症状态。Hp 感染与根除均可引起肠道菌群失调^[24]。而肠道微生物又与机体炎症密切相关,肠道菌群可以通过 Toll 样受体、核因子 κ B 和髓系分化因子 88 等多种途径调节炎症反应^[25]。肠道菌群变化与血清炎症指标 C 反应蛋白、IL-6、TNF- α 显著相关,且与双歧杆菌、乳酸杆菌呈负相关,与大肠杆菌、肠球菌呈正相关^[26]。所以 Hp 可能通过影响肠道菌群而影响机体炎症反应。

综上所述, Hp 可以导致 COPD 大鼠气道炎症因子水平升高,从而参与 COPD 发生、进展,这可能与 Hp 及其毒素误吸、局部炎症因子或 Hp 产物进入循环、微量元素降低、菌群失调相关,根除 Hp 可能使

COPD 患者受益。

参 考 文 献 :

- [1] AGUSTÍ A, CELLI B R, CRINER G J, et al. Global initiative for chronic obstructive lung disease 2023 report: GOLD executive summary[J]. *Respirology*, 2023, 28(4): 316-338.
- [2] HE J J, LIU Y Y, OUYANG Q, et al. Helicobacter pylori and unignorable extragastric diseases: mechanism and implications[J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 972777.
- [3] 方桂桔, 吴廷文, 薛青, 等. 稳定期慢性阻塞性肺疾病患者 Hp 感染对病情的影响[J]. *中华医院感染学杂志*, 2018, 28(19): 2956-2960.
- [4] 胡承志, 孟令毅, 潘爱军, 等. 幽门螺杆菌感染 AECOPD 患者肺功能和凝血功能的变化[J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31(1): 68-72.
- [5] 张雷, 孙传忠, 王继灵, 等. 幽门螺杆菌感染与慢性阻塞性肺疾病患者炎症反应、肺功能和血气指标的关系[J]. *广西医科大学学报*, 2020, 37(8): 1525-1530.
- [6] RUWANPURA S M, MCLEOD L, DOUSHA L F, et al. Cross-talk between IL-6 trans-signaling and AIM2 inflammasome/IL-1 β axes bridge innate immunity and epithelial apoptosis to promote emphysema[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022, 119(36): e2201494119.
- [7] BU T, WANG L F, YIN Y Q. How do innate immune cells contribute to airway remodeling in COPD progression[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2020, 15: 107-116.
- [8] EURLINGS I M J, DENTENER M A, MERCKEN E M, et al. A comparative study of matrix remodeling in chronic models for COPD; mechanistic insights into the role of TNF- α [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2014, 307(7): L557-L565.
- [9] SAMAREH-FEKRI M, HASHEMI BAJGANI S M, SHAFABI A, et al. Detection of Helicobacter pylori in the bronchoalveolar lavage of patients with lung cancer using real-time PCR[J]. *Jundishapur J Microbiol*, 2016, 9(11): e32144.
- [10] ARISMENDI SOSA A C, SALINAS IBÁÑEZ A G, PÉREZ CHACA M V, et al. Study of Helicobacter pylori infection on lung using an animal model[J]. *Microb Pathog*, 2018, 123: 410-418.
- [11] SHARNDAMA H C, MBA I E. Helicobacter pylori: an up-to-date overview on the virulence and pathogenesis mechanisms[J]. *Braz J Microbiol*, 2022, 53(1): 33-50.
- [12] NAKASHIMA S, KAKUGAWA T, YURA H, et al. Identification of Helicobacter pylori VacA in human lung and its effects on lung cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 460(3): 721-726.
- [13] CHEN M Z, HUANG X P, GAO M Z, et al. Helicobacter pylori promotes inflammatory factor secretion and lung injury through VacA exotoxin-mediated activation of NF- κ B signaling[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(5): 12760-12771.
- [14] SAAED H K, CHIGGIATO L, WEBB D L, et al. Elevated gaseous luminal nitric oxide and circulating IL-8 as features of Helicobacter pylori-induced gastric inflammation[J]. *Ups J Med Sci*, 2021, 126(1): 8116.
- [15] CHMIELA M, WALCZAK N, RUDNICKA K. Helicobacter pylori outer membrane vesicles involvement in the infection development and Helicobacter pylori-related diseases[J]. *J Biomed Sci*, 2018, 25(1): 78.
- [16] ZHANG Y, LIU Y F, LIU H Y, et al. Exosomes: biogenesis, biologic function and clinical potential[J]. *Cell Biosci*, 2019, 9: 19.
- [17] QIANG L M, HU J G, TIAN M Y, et al. Extracellular vesicles from Helicobacter pylori-infected cells and Helicobacter pylori outer membrane vesicles in atherosclerosis[J]. *Helicobacter*, 2022, 27(2): e12877.
- [18] TULKENS J, VERGAUWEN G, van DEUN J, et al. Increased levels of systemic LPS-positive bacterial extracellular vesicles in patients with intestinal barrier dysfunction[J]. *Gut*, 2020, 69(1): 191-193.
- [19] SOYOC AK A, ERGUN D D, KOC G, et al. Investigation of Aryl hydrocarbon receptor, zinc, and vitamin B12 levels in chronic gastritis with Helicobacter pylori infection[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2021, 199(7): 2431-2437.
- [20] CAI X L, LI X Y, JIN Y L, et al. Vitamins and Helicobacter pylori: an updated comprehensive meta-analysis and systematic review[J]. *Front Nutr*, 2022, 8: 781333.
- [21] ASLAN A, KARAPINAR H S, KILICEL F, et al. Trace element levels in serum and gastric mucosa in patients with Helicobacter pylori positive and negative gastritis[J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2023, 75: 127108.
- [22] GAMMOH N Z, RINK L. Zinc in infection and inflammation[J]. *Nutrients*, 2017, 9(6): 624.
- [23] VACCARO J A, QASEM A, NASER S A. Folate and vitamin B₁₂ deficiency exacerbate inflammation during Mycobacterium avium paratuberculosis (MAP) Infection[J]. *Nutrients*, 2023, 15(2): 261.
- [24] 毛立祺, 胡玥, 马陈皋, 等. 幽门螺杆菌感染与胃内菌群变化研究进展[J]. *中华消化杂志*, 2021, 41(1): 64-67.
- [25] XUE J J, AJUWON K M, FANG R J. Mechanistic insight into the gut microbiome and its interaction with host immunity and inflammation[J]. *Anim Nutr*, 2020, 6(4): 421-428.
- [26] 严培玲, 罗永建, 刘海丰, 等. 老年高血压患者肠道菌群变化及其与血清炎症指标的相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(18): 3871-3874.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 张梦丽, 戈改真, 丁瑞峰, 等. 幽门螺杆菌对慢性阻塞性肺疾病大鼠气道黏膜炎症的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(17): 7-11.

Cite this article as: ZHANG M L, GE G Z, DING R F, et al. Effects of Helicobacter pylori on airway mucosal inflammation in COPD rats[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2023, 33(17): 7-11.