

探讨鼠李糖乳酸杆菌 GKLC1 (*Lacticaseibacillus rhamnosus* GKLC1) 对胃部保护的作用

邱婕宁¹, 蔡侑珊¹, 林珊¹, 陈嘉琪², 林诗伟¹, 林静敏³, 陈炎炼¹, 陈劲初^{4,5,6*}

¹葡萄王生技股份有限公司, 台湾 桃园

²动物科技研究所, 农业科技研究院, 台湾 苗栗

³上海葡萄王企业有限公司, 上海

⁴台湾大学食品科技研究所, 台湾 台北

⁵实践大学食品营养与保健生技系, 台湾 台北

⁶中原大学生物科技学系, 台湾 桃园

收稿日期: 2023年11月17日; 录用日期: 2024年4月11日; 发布日期: 2024年4月19日

摘要

过去研究团队于酒精引起之肝损伤动物试验中, 观察到益生菌(probiotics)鼠李糖乳酸杆菌GKLC1 (*Lacticaseibacillus rhamnosus* GKLC1)不仅具护肝效果, 同时在该模式下观察到受酒精影响损伤的胃部组织获保护的效果。因此进一步地, 本研究探讨益生菌GKLC1对胃部的保健功效。针对幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*)引起的胃溃疡(gastric ulcer), 以体外试验琼脂纸锭扩散法(agar disk diffusion test)测试益生菌GKLC1对于三种不同株*H. pylori*的抑制效果。针对非类固醇消炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)引起的胃溃疡, 则以ICR小鼠连续摄入10天阿斯匹林(500 mg/kg/day Aspirin)诱发胃损伤, 评估益生菌GKLC1 (高剂量: 20.4 mg/kg/day; 低剂量: 5.12 mg/kg/day)预先补充对胃保护的效果。结果益生菌GKLC1对于标准病原株*H. pylori* 26695或临床分离的抗药病原株*H. pylori* v633、*H. pylori* v1354皆无抑制表现; 然而经Aspirin诱导的胃溃疡, 益生菌GKLC1则可显著减少胃溃疡的面积、胃黏膜溃疡深度、以及增加胃溃疡治愈力。综合以上结果, *L. rhamnosus* GKLC1对于胃部机能具保护功效, 特别是饮食、药物引起的伤胃保护, 对于微生物引起的胃病则较无效果。

关键词

胃溃疡, 幽门螺旋杆菌, 非类固醇消炎药, 益生菌, 胃保护

*通讯作者。

To Explore the Protective Effects of *Lacticaseibacillus rhamnosus* GKLC1 on the Stomach

Chieh-Ning Chiu¹, You-Shan Tsai¹, Shan Lin¹, Chia-Chi Chen², Shih-Wen Lin¹,
Jing-Min Lin³, Yen-Lien Chen¹, Chin-Chu Chen^{4,5,6*}

¹Grape King Bio Co. Ltd., Taoyuan Taiwan

²Animal Technology Research Center, Agricultural Technology Research Institute, Miaoli Taiwan

³Shanghai Grape King Enterprise Co. Ltd., Shanghai

⁴Institute of Food Science and Technology, National Taiwan University, Taipei Taiwan

⁵Department of Food Science, Nutrition and Nutraceutical Biotechnology, Shih Chien University, Taipei Taiwan

⁶Department of Bioscience Technology, Chung Yuan Christian University, Taoyuan Taiwan

Received: Nov. 17th, 2023; accepted: Apr. 11th, 2024; published: Apr. 19th, 2024

Abstract

In the past, the research team observed in animal experiments on alcohol-induced liver damage that the probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GKLC1 (*Lacticaseibacillus rhamnosus* GKLC1) not only had a liver-protective effect, but also observed less gastric damage caused by alcohol in this model. Therefore, this study further explores the protective effect of probiotic GKLC1 on the stomach. For gastric ulcers caused by *Helicobacter pylori*, the *in vitro* agar disk diffusion test was used to test the inhibitory effect of probiotic GKLC1 on three different strains of *H. pylori*. For gastric ulcers caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), ICR mice were used to continuously ingest aspirin (500 mg/kg/day) for 10 days to induce gastric damage and evaluate the gastro protective effect of pre-supplementation of probiotics GKLC1 (high dose: 20.4 mg/kg/day; low dose: 5.12 mg/kg/day). Results showed that probiotics GKLC1 had no inhibitory effect on the standard pathogen strain *H. pylori* 26695 or the clinically isolated drug-resistant pathogen strains *H. pylori* v633 and *H. pylori* v1354. However, probiotic GKLC1 could significantly reduce gastric ulcer induced by Aspirin including reducing area of ulcers, the depth of gastric mucosal ulcers, and improving the healing ability of gastric ulcers. Based on the above results, *L. rhamnosus* GKLC1 has a protective effect on gastric function, especially on gastric injuries caused by diet and drugs, but is less effective on gastric diseases caused by microorganisms.

Keywords

Gastric Ulcer (GU), *Helicobacter pylori*, Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs), Probiotics, Gastric Protection

Copyright © 2024 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

胃溃疡(gastric ulcer, GU)是消化性溃疡(peptic ulcer disease, PUD)的一种,是由于胃黏膜间的平衡失常,使胃酸侵蚀胃部的黏膜肌层(muscularis mucosae),造成发炎、出血、穿孔(perforation)的状况[1]。常见 GU 症状为上腹闷痛(epigastric pain)、心口烧灼感(heart burn)、及钝痛(dull pain)等。胃酸的功用除了帮助蛋白酶分解与吸收矿物质外,亦可抵抗肠胃道受细菌感染;然而过多胃酸分泌会使胃部黏膜屏障失衡,引发 GU [2]。造成胃溃疡的原因,主因多为胃幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*)感染与非类固醇消炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)过度使用,次要因素还有不良饮食习惯及心理压力等刺激引起[3]。*H. pylori* 会分泌尿素酶(urease),造成胃部 pH 值上升,因而使胃部细胞增加胃泌素(gastrin)分泌,过多胃酸进而破坏保护胃与十二指肠的黏膜层,引起胃炎反复发作[4] [5] [6]; NSAIDs 具止痛、解热、抗发炎效果,以阿司匹林(Aspirin)、伊布洛芬(Ibuprofen)、萘普生(Naproxen)最为常见非处方止痛用药[7]。NSAIDs 的止痛作用机制是通过抑制两种环氧合酶 COX-1 及 COX-2,减少促发炎的前列腺素(prostaglandin, PG)合成,达到缓解疼痛之效果[8] [9]; 然而 PG 又可分为前列腺素 E1 (PGE1)和前列腺素 E2 (PGE2),其中 PEG1 为胃黏膜保护因子,可抑制胃酸分泌、增加黏膜耐受性及屏障完整性,因此当 PGE1 受到抑制则使胃壁保护及血液凝集等功能减弱,胃酸增多造成胃不适的副作用严重则引起胃溃疡[10]。

鼠李糖乳酸杆菌 GKLC1 (*Lactocaseibacillus rhamnosus*, 旧名 *Lactobacillus rhamnosus*)在胃酸耐受性试验中具有 80% 以上的存活率[11],且已经证实益生菌(probiotics)的潜力,对人体的机能性功效包含肾脏保护、肝脏保护等[12] [13]。在先前的一项研究指出,菌株 GKLC1 可缓解酒精诱发酒精性脂肪肝疾病(alcoholic fatty liver)小鼠的肠胃道损伤[13];因此本研究将进一步探讨鼠李糖乳酸杆菌 GKLC1 对于胃部保护的作用。分别以临床常见的病原微生物以及 NSAIDs 引起的胃溃疡探讨益生菌菌株 GKLC1 的保护效果。

2. 材料与方法

2.1. 鼠李糖乳酸杆菌 GKLC1 来源与培养

鼠李糖乳酸杆菌(*Lactocaseibacillus rhamnosus*)菌株 GKLC1 分离自台湾妇女母乳,并寄存于台湾食品工业发展研究所生物资源中心(Bioresource Collection and Research Center, BCRC, Taiwan),寄存编号为 BCRC 910988。试验用菌株 GKLC1 的制备来自挑取单一菌落培养于 MRS 肉汤培养基(BD, USA)中,经 37°C、16 小时活化培养 2 次后,接种 3 ml 于 5 L 发酵槽(发酵体积 3 L)中,以 37°C、16 小时培养。量化培养后之发酵液以 13,000 rpm 于 4°C 离心 10 分钟,收取上清液以 121°C 热处理 3 分钟,供体外试验用。另外收取上述离心之菌泥(pellet),并混入 5% 脱脂奶粉,经冷冻干燥后取得菌株 GKLC1 粉末样品。每克粉末含有活菌数 1×10^{11} CFU (conloy forming unit),并保存于 4°C 供动物试验使用。

2.2. 胃幽门螺旋杆菌来源与培养

胃幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*)菌株 26695 (ATCC 700392)、v633、v1354 皆由台湾长庚大学(Chang Gung University, Taiwan)赖志河老师提供。其中抗药菌株 v633、v1354 为临床分离株,经证实皆对抗生素甲硝唑(metronidazole)和克拉霉素(clarithromycin)具抗药性[14]。*H. pylori* 于 37°C、5% CO₂ 与 10% O₂ 供给下,48 小时培养于含 10% 羊血之布鲁氏琼脂(Brucella blood agar)平板中。

2.3. 琼脂纸锭扩散试验(Disk Diffusion Test)

将 *H. pylori* 悬浮液(1×10^8 CFU/ml)涂抹于 10% 羊血的 M-H 培养基平板(Mueller Hinton agar plates,

BBL, Sparks, Maryland, USA)上, 并于平板中央放上灭菌纸锭, 随后于纸锭上加入测试之菌株 GKLC1 发酵上清液。平板于 37℃、微需氧环境下, 培养 72 小时后, 观察抑制圈(inhibition zone)大小, 并以直径(mm)纪录之。试验以未接菌的 MRS 肉汤培养基为空白对照组(control); *L. rhamnosus* GG (ATCC 53103)为阳性对照组(positive control)。

2.4. 试验动物

试验动物使用 8 周龄 SPF 级 ICR 雄鼠共 25 只, 购自乐斯科生物科技股份有限公司(BioLASCO Taiwan Co. Ltd., Taiwan), 小鼠进驻后皆先行观察 5 天, 确认无任何异状后, 才进行试验分组与试验执行。动物房条件控制在温度 23℃ ± 2℃、湿度 55% ± 5%、以及光/暗周期 12 h/12h。饲料及逆渗透水均任由小鼠自由取用。本试验之试验小鼠经台湾农业科技研究院(Agriculture Technology Research Institute, ATRI)之实验动物照顾及使用委员会(Institutional Animal Care and Use Committee, IACUC)审查同意, 取得 IACUC 号码 110075。

2.5. NSAIDs 引起 GU 之试验设计

以随机方式分为 5 组, 每组 5 只小鼠, 分别为正常对照组(Normal control, Normal)、负对照组(Gastric ulcer, GU)、奥美拉唑组(Omeprazole)及 2 组益生菌实验组 GKLC1-L、GKLC1-H 组。试验时, Normal 组、GU 组每日管喂授予饮用水; Omeprazole 组每日管喂授予 10 mg/kg 胃溃疡临床治疗用药奥美拉唑(Omeprazole); 实验组 GKLC1-L、GKLC1-H 组每日管喂授予益生菌 GKLC1 粉末, 授予剂量分别为 5.12 mg/kg/day 及 20.4 mg/kg/day。给予 Omeprazole 或益生菌 28 天后, 除 Normal 组外, 各组皆于第 29 天连续 10 天每日管喂阿司匹林(Aspirin) 500 mg/kg 诱发胃溃疡, 于第 40 天牺牲, 观察小鼠的胃部溃疡情形及组织病理变化。

2.6. GU 胃部状态分析

利用 Image J 软件圈选胃部组织的溃疡病灶, 以计算每只小鼠的胃部溃疡灶面积(mm²)。另外, 依据溃疡面积的分级加成分数(表 1), 计算溃疡指数(Ulcer index, UI) (1)及治愈率(Curative ratio) (2)。

Table 1. Ulcer area score

表 1. 溃疡面积评分

Level	I	II	III
Area	<1 mm ²	1~3 mm ²	>3 mm ²
Score	1	2	3

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

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

2.7. GU 组织病理分析

小鼠胃部组织以 Hematoxylin & Eosin (H & E)染色, 于光学显微镜下观察黏膜溃疡深度、黏膜溃疡区域、炎症细胞浸润、以及黏膜上皮再生情形。病理程度分级判定标准如表 2, 参考 Shackleford 等人(2002)与 Schafer 等人(2018)发表文献内的判定标准[15] [16]。

Table 2. Grading of gastric ulcer tissue lesions
表 2. 胃溃疡组织病变程度分级

評估指標	0 级	1 级	2 级	3 级	4 级
潰瘍深度	無	表淺層 潰瘍約<1/3	表淺層至中層 潰瘍約 1/2	表淺層至深層 潰瘍約 2/3	上皮全層潰瘍且穿透 肌肉層達 3/3
潰瘍區域	無	局部性	多發局部性	部分連續性	全面連續性
炎症細胞浸潤	無	局部極輕微	多發局部輕微	部分區域具中等程度	嚴重炎症
黏膜上皮再生	無	極輕微程度	輕微程度	中等程度	嚴重程度

2.8. 统计分析

本试验所得数据以平均值 \pm 标准偏差(mean \pm SD)表示, 使用 Graphpad Prism 6 统计分析软件, 进行 one-way analysis of variance (one-way ANOVA)分析, 以 $p < 0.05$ 具有统计上的显著性差异。在病理结果统计上, 比较各组别间组织病变严重程度则以 Kruskal-Wallis test 的 Uncorrected Dunn's 事后检定。

3. 结果

3.1. 菌株 GKLC1 对于 *H. pylori* 的抑制效果

L. rhamnosus GG 不论是对标准病原株 *H. pylori* 26695, 抑或是抗药菌株 v633、v1354, 皆可观察到明显的抑制圈, 抑制效果分别为 8.0 ± 0.0 mm、 9.5 ± 0.7 mm、以及 8.3 ± 1.1 mm (表 3); 而空白对照组(MRS)在三种不同的 *H. pylori* 抗菌测试上均无观察到抑制圈(1.0 ± 0.0 mm)。益生菌菌株 GKLC1 的对标准病原株 *H. pylori* 26695 并无抑制效果, 另外测试抗药菌株 v633、v1354 也无明显抑制圈(图 1)。

Table 3. Inhibition zone (mm) of *L. rhamnosus* against different *H. pylori* strains
表 3. *L. rhamnosus* 对不同 *H. pylori* 菌株的抑制圈(mm)

Sample	<i>H. pylori</i> 26695	<i>H. pylori</i> v633	<i>H. pylori</i> v1354
MRS (blank)	-	-	-
<i>L. rhamnosus</i> GG	8.0 ± 0.0	9.5 ± 0.7	8.3 ± 1.1
<i>L. rhamnosus</i> GKLC1	-	-	-

数据(n = 3)以 mean \pm SD 呈现。

Negative Control
(MRS broth)

Positive Control
(*L. rhamnosus* GG)

***L. rhamnosus* GKLC1**

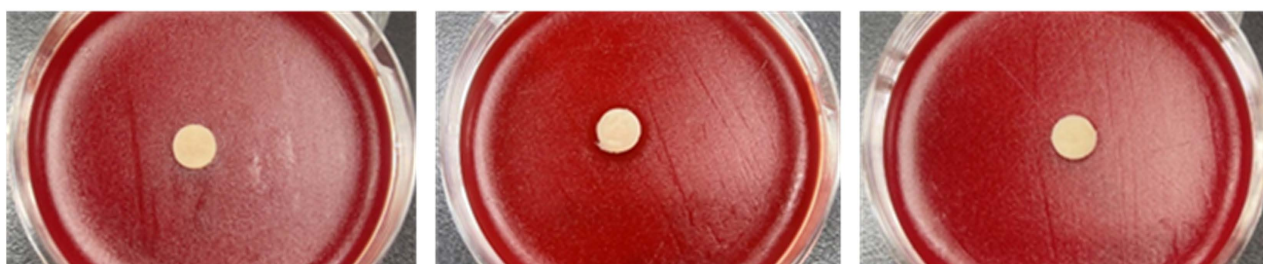
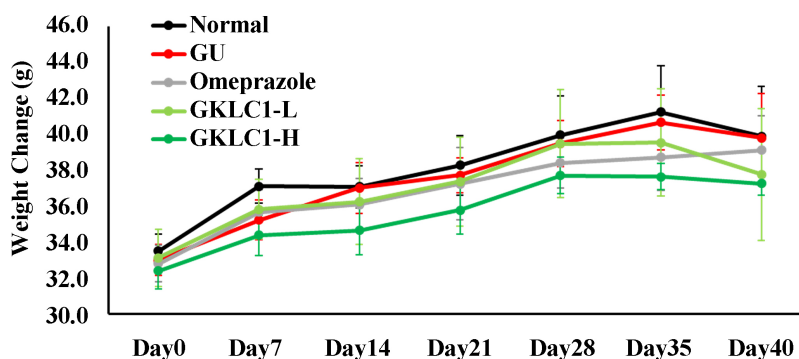


Figure 1. The inhibition effect of strain GKLC1 on *H. pylori* 26695
图 1. 菌株 GKLC1 对 *H. pylori* 26695 的抑制效果

3.2. 菌株 GKLC1 对 NSAIDs 引起的 GU

3.2.1. GU 小鼠胃溃疡面积

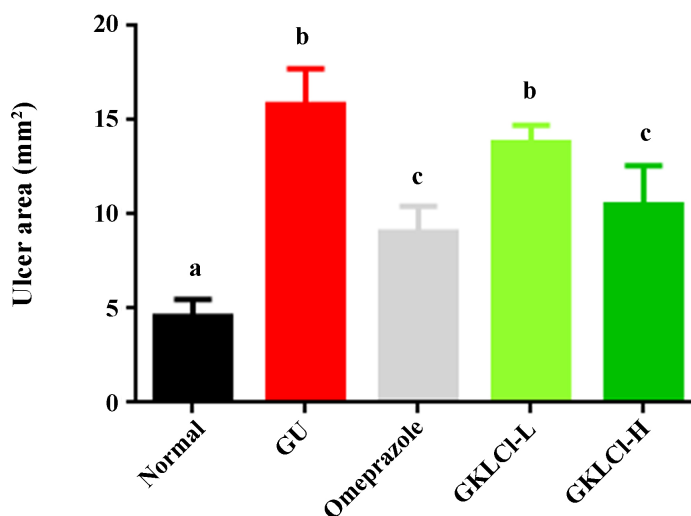
试验期间, 所有小鼠体重变化皆无组间统计差异(图 2)。投予阿司匹林 10 天之 GU 组胃部观测到溃疡面积为 $15.83 \pm 1.91 \text{ mm}^2$; 而预先喂食 28 天之 Omeprazole 组可观测到 GU 的面积为 $9.05 \pm 1.37 \text{ mm}^2$ 。菌株 GKLC1 亦有减少胃溃疡面积的趋势, 其中以高剂量效果显著改善($p < 0.01$), 观测到 GU 面积为 $10.51 \pm 2.07 \text{ mm}^2$ (图 3)。



数据(n = 5)以 mean \pm SD 呈现。

Figure 2. Body weight change (g) in GU mice model

图 2. GU 小鼠模式中的体重变化(g)



数据(n = 5)以 mean \pm SD 呈现。不同字母表示具显著差异。

Figure 3. Area of gastric ulcer (mm²) in mice

图 3. 小鼠胃溃疡面积(mm²)

3.2.2. GU 小鼠胃溃疡指数与治愈率

表 4 为依据溃疡面积的分级所计算出的胃部溃疡指数与治愈率。菌株 GKLC1 随介入的剂量提高, 胃部溃疡指数显著降低, 尤其高剂量的菌株 GKLC1 以 20.4 mg/kg/day 摄入对胃部保护的效果接近于摄入 10 mg/kg/day 的 Omeprazole。以治愈率来分析, 菌株 GKLC1 高剂量(20.4 mg/kg/day)下的治愈率比低剂量(5.12 mg/kg/day)的菌株 GKLC1 治愈效果约多 3 倍, 可达 49%以上。

Table 4. Ulcer index and curative ratio**表 4.** 胃部溃疡指数(UI)与治愈率

Group	UI	Curative ratio
Normal	3.8 ± 0.8 ^a	100%
GU	32.9 ± 6.8 ^b	0%
Omeprazole	16.0 ± 4.0 ^c	51.26%
GKLC1-L	27.3 ± 3.7 ^b	16.90%
GKLC1-H	16.6 ± 5.3 ^c	49.53%

数据(n = 5)以 mean ± SD 呈现。不同字母表示具显著差异。

3.3. NSAIDs 引起的 GU 胃部病理分析

GU 小鼠胃组织病理切片结果如图 4 所示。Normal 组的小鼠胃黏膜上皮完整，腺体紧密排列，形状大小正常，无发生胃黏膜溃疡、炎症细胞浸润与黏膜上皮再生等病变现象；而 GU 组在黏膜上皮细胞结构紊乱且有坏死情形(图 4 红色星号处)，胃组织病变程度最严重；在 GKLC1-L 组中，仍有观察到腺体排列紊乱及炎症细胞浸润情形；Omeprazole 组、GKLC1-H 组的腺体排列则与 Normal 组相近，且可观察到 GKLC1-H 组的胃部切片仍维持胃黏膜上皮完整性，Omeprazole 组则在黏膜下层偏薄稍不平整。

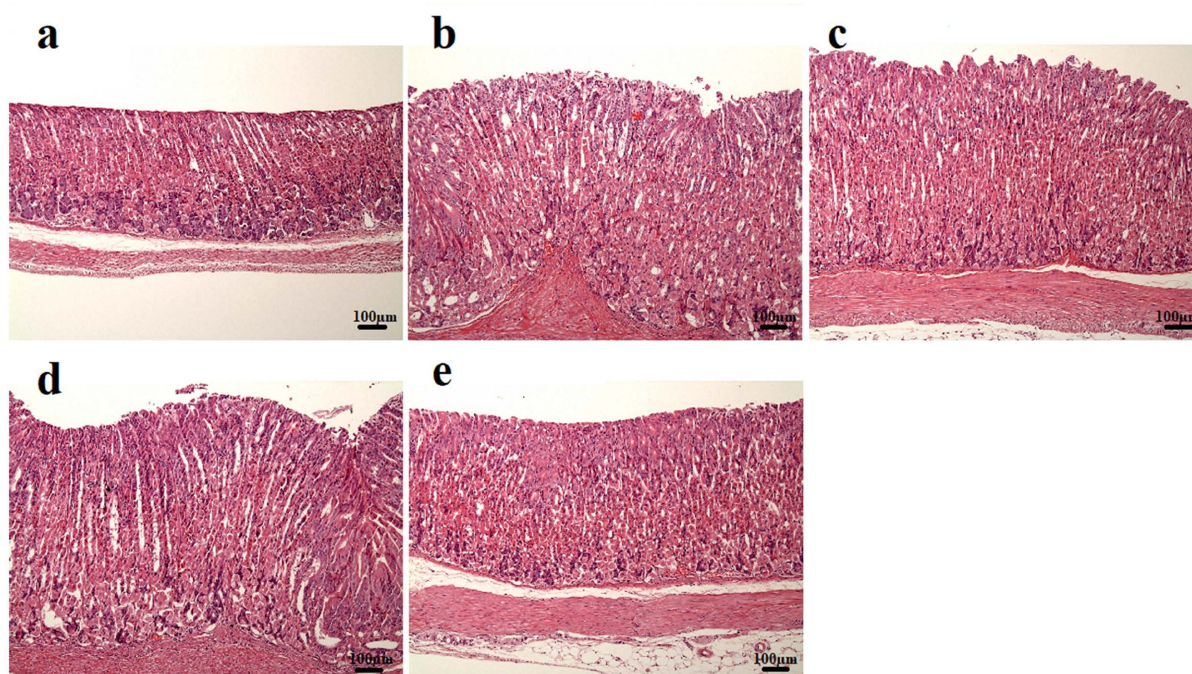


Figure 4. Morphological changes in gastric tissue of GU mice; (a) Normal; (b) Gastric ulcer (GU); (c) Omeprazole; (d) Low dose of strain GKLC1 (GKLC1-L); (e) High dose of strain GKLC1 (GKLC1-H). H & E staining, 100× magnification. (Red asterisk: area of degeneration and necrosis of mucosal epithelial cells)

图 4. GU 小鼠的胃组织形态学变化；(a) 正常对照组(Normal)；(b) 胃溃疡组(GU)；(c) 奥拉美挫组(Omeprazole)；(d) GKLC1-L 组；(e) GKLC1-H 组。H & E 染色，放大倍率 100 倍。(红色星号：黏膜上皮细胞变性坏死区域)

依小鼠的黏膜溃疡深度、黏膜溃疡区域、炎症细胞浸润、以及黏膜上皮再生共四项指标进行评分，结果如表 5 所示。相较于 GU 组，Omeprazole 与菌株 GKLC1 皆可显著降低黏膜溃疡深($p < 0.001$)，且低

剂量(5.12 mg/kg/day)的菌株 GKLC1 即可有效减少胃黏膜溃疡的组织面积($p < 0.001$)。针对胃组织炎症细胞浸润、以及黏膜上皮细胞再生的状况, 菌株 GKLC1 亦有减缓的趋势, 即使尚未有统计显差。

Table 5. Histopathological Score
表 5. 组织病理评分

Group	Ulcer depth	Ulcer area	Inflammation	Regeneration
Normal	0.0 ± 0.0 ^a	0.0 ± 0.0 ^a	0.0 ± 0.0 ^a	0.0 ± 0.0 ^a
GU	1.8 ± 0.5 ^b	2.5 ± 0.6 ^b	2.0 ± 0.8 ^{bc}	2.0 ± 0.0 ^b
Omeprazole	1.0 ± 0.0 ^c	1.3 ± 0.5 ^c	0.5 ± 0.6 ^a	1.3 ± 0.5 ^c
GKLC1-L	1.0 ± 0.0 ^c	1.0 ± 0.0 ^c	2.0 ± 0.0 ^b	2.0 ± 0.0 ^b
GKLC1-H	1.0 ± 0.0 ^c	1.0 ± 0.0 ^c	1.3 ± 0.5 ^c	1.8 ± 0.5 ^{bc}

数据(n = 4)以 mean ± SD 呈现。不同字母表示具显著差异。

4. 讨论

排除消化道病变严重需要施行手术之外, 消化性溃疡大多系经由药物治疗, 透过减少或中和胃酸分泌、增加消化道屏障以达治愈目的[17]。Omeprazole 为氢离子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs), 可在胃的壁细胞转变成活化态, 绑定氢/钾三磷酸腺苷酶($H^+/K^+-ATPase$), 减少胃酸分泌, 进而减少溃疡发生、加速胃壁愈合, 因此已广泛使用在治疗胃食道逆流(gastroesophageal reflux)、PUD 等胃部疾病[18]。然而其缺点除了药价贵以外, 长期使用可能造成无胃酸症(hypochlorhydria)的副作用, 当无胃酸屏障时, 胃部受感染的机会提升; 此外 PPI 经肝脏代谢, 对于合并肝病的患者是一负担; 近期亦有其他研究指出 PPIs 可增加骨折、低血镁症(hypomagnesemia)、以及肾损伤等风险[19]。

益生菌可藉由不同方式保护肠胃道, 因此不像 PPIs 仅针对胃酸分泌做调控, 更是以生理系统性调控的方式改善胃部机能[20]。例如嗜酸乳杆菌(*L. acidophilus*)能透过减少发炎物质 COX-2 与 TNF- α , 并抑制 NF- κ B 讯息传递, 改善胃炎[21]; 植物乳杆菌(*L. plantarum*) 299v 可刺激 MUC3 基因分泌黏液素, 保护胃黏膜并减少病原菌附着[22]; *L. rhamnosus* GG 对胃黏膜及肠道定殖力佳, 可透过调控表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)及血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF), 减弱细胞凋亡与细胞增值比率、增加血管生成提升胃壁愈合能力, 减少溃疡复发率[23]。

本试验以常见 *H. pylori* 感染以及 NSAIDs 诱因胃胃溃疡探讨 *L. rhamnosus* GKLC1 对于胃部保护的效果。针对 *H. pylori* 感染诱因, 主要根治方式是抑制 *H. pylori* 的过度繁殖, 以及强化胃部结构。然而, 菌株 GKLC1 的分泌物对于常见 *H. pylori* 标准病原菌株并无抑制效果(图 1)。另外, 若是因 *H. pylori* 感染, 临床上通常藉由合并使用特定抗生素来做治疗, 而过度依赖抗生素使 *H. pylori* 抗药性产生, 杀菌不完全又使 *H. pylori* 处于潜伏状态, 以致治疗失败率增加[24]。因此我们亦测试菌株 GKLC1 对于临床 *H. pylori* 抗药性分离株的抗菌效果, 结果亦无观测到抑菌圈(表 3), 说明菌株针对微生物感染引起之 GU 较无效果。

胃溃疡诱因比例以 NSAIDs 诱因较 *H. pylori* 感染诱因高, 尤其在已开发国家中[25] [26]。我们透过 Aspirin 的慢性给予方式促使胃溃疡在小鼠模式中发生。在胃溃疡最直观的指标中, 观察到菌株 GKLC1 对于减缓溃疡面积有显著效果(图 3、表 4)。进一步地, 针对菌株 GKLC1 对胃组织保护作用以减少溃疡深度、降低炎症细胞浸润为主(表 5), 因此推估菌株 GKLC1 在 NSAIDs 诱因下的胃溃疡具抗炎、降低细胞凋亡的机制。此抗炎机制可能与前述文献提到的 *L. acidophilus* 抑制 NF- κ B 讯息传递类似, 而预防胃细胞凋亡可能与 Bax/Caspase-3 讯息传递有关, 尚须更进一步的实验验证[12] [21]。

5. 结论

本试验以常见胃溃疡诱因探讨 *Lactobacillus rhamnosus* GKLC1 对于胃部保护的效果。结果显示菌株 GKLC1 对胃幽门螺旋杆菌引起的胃溃疡较无保护的效果, 然而针对非类固醇消炎药引起的胃溃疡则有显著护胃的功效。此外, 在小鼠施予益生菌 GKLC1 高剂量(20.4 mg/kg/day)下, 其 NSAIDs 的胃溃疡治愈效果相当于市售常见胃药 Omeprazole (10 mg/kg/day)。本篇经实验证实护胃的机能益生菌与其适应症, 未来可考虑应用菌株 GKLC1 以保健预防方式, 减少因 NSAIDs 引起胃溃疡的族群, 或以合并治疗方式针对 NSAIDs 引起的胃溃疡做处置, 进而降低常见胃药使用所带来的副作用。

参考文献

- [1] Khan, A.H., Dar, M.A. and Mir, M.A. (2023) Gastric Ulcer: An Overview. *International Journal of Current Research in Physiology and Pharmacology*, **7**, 1-7.
- [2] Martinsen, T.C., Fossmark, R. and Waldum, H.L. (2019) The Phylogeny and Biological Function of Gastric Juice—Microbiological Consequences of Removing Gastric Acid. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article 6031. <https://doi.org/10.3390/ijms20236031>
- [3] Sadiq, K., Rizwan, B., Noreen, S., Fatima, A., Sheraz, M., Shafqat, M. and Rashid, H.M. (2020) Determinants of Peptic Ulcer Disease: A Systematic Review. *EAS Journal of Nutrition and Food Sciences*, **2**, 257-264. <https://doi.org/10.36349/easjns.2020.v02i05.003>
- [4] Keikha, M. (2020) Is There a Relationship between *Helicobacter pylori vacA i1* or *i2* Alleles and Development into Peptic Ulcer and Gastric Cancer? A Meta-Analysis Study on an Iranian Population. *New Microbes and New Infections*, **36**, Article ID: 100726. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100726>
- [5] Youssefi, M., Tafaghodi, M., Farsiani, H., Ghazvini, K. and Keikha, M. (2021) Helicobacter Pylori Infection and Autoimmune Diseases; Is There an Association with Systemic Lupus Erythematosus, Rheumatoid Arthritis, Autoimmune Atrophy Gastritis and Autoimmune Pancreatitis? A Systematic Review and Meta-Analysis Study. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, **54**, 359-369. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.08.011>
- [6] Gravina, A.G., Zagari, R.M., De Musis, C., Romano, L., Loguercio, C. and Romano, M. (2018) *Helicobacter pylori* and Extragastric Diseases: A Review. *World Journal of Gastroenterology*, **24**, 3204-3221. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i29.3204>
- [7] Atkinson, T.J. and Fudin, J. (2020) Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs for Acute and Chronic Pain. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics*, **31**, 219-231. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2020.01.002>
- [8] Zakiyah, W., Wibowo, S.P.S., Elyyana, N., Darmawan, S.A.N., Lestari, S.A., Sa'diyah, N., Mulki, M.A. and Malau, J. (2022) Literature Review: Study of Molecular Mechanism Level of NSAID Class of Drugs as COX-2 Inhibitors. *Jurnal EduHealth*, **13**, 572-580.
- [9] Ruan, K.H. and Lu, R. (2023) Latest Advancements in the Study of the Relationship between NSAIDs and Three Prostaglandin E2 Synthases. *Future Medicinal Chemistry*, **15**, 1549-1552. <https://doi.org/10.4155/fmc-2023-0172>
- [10] Takeuchi, K. and Amagase, K. (2018) Roles of Cyclooxygenase, Prostaglandin E2 and EP Receptors in Mucosal Protection and Ulcer Healing in the Gastrointestinal Tract. *Current Pharmaceutical Design*, **24**, 2002-2011. <https://doi.org/10.2174/1381612824666180629111227>
- [11] Tsai, Y.S., Lin, S.W., Wu, W.S., Chen, Y.L. and Chen, C.C. (2021) A Screening of Probiotics for Renal Protection in the Cisplatin-Induced Acute Kidney Injury Animal Model. *Hans Journal of Food and Nutrition Science*, **10**, 330-339. <https://doi.org/10.12677/HJFNS.2021.104037>
- [12] Tsai, Y.S., Chen, Y.P., Lin, S.W., Chen, Y.L., Chen, C.C. and Huang, G.J. (2022) *Lactobacillus rhamnosus* GKLC1 Ameliorates Cisplatin-Induced Chronic Nephrotoxicity by Inhibiting Cell Inflammation and Apoptosis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **147**, Article ID: 112701. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112701>
- [13] Tsai, Y.S., Lin, S.W., Chen, Y.L. and Chen, C.C. (2020) Effect of Probiotics *Lactobacillus paracasei* GKS6, *L. Plantarum* GKM3, and *L. Rhamnosus* GKLC1 on Alleviating Alcohol-Induced Alcoholic Liver Disease in a Mouse Model. *Nutrition Research and Practice*, **14**, 299-308. <https://doi.org/10.4162/nrp.2020.14.4.299>
- [14] Lai, C.H., Kuo, C.H., Chen, P.Y., Poon, S.K., Chang, C.S. and Wang, W.C. (2006) Association of Antibiotic Resistance and Higher Internalization Activity in Resistant *Helicobacter pylori* Isolates. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **57**, 466-471. <https://doi.org/10.1093/jac/dki479>
- [15] 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>
- [16] Schafer, K.A., Eighmy, J., Fikes, J.D., Halpern, W.G., Hukkanen, R.R., Long, G.G., Meseck, E.K., Patrick, D.J., Thibodeau, M.S., Wood, C.E. and Francke, S. (2018) Use of Severity Grades to Characterize Histopathologic Changes. *Toxicologic Pathology*, **46**, 256-265. <https://doi.org/10.1177/0192623318761348>
- [17] Bereda, G. (2022) Peptic Ulcer Disease: Definition, Pathophysiology, and Treatment. *Journal of Biomedical and Biological Sciences*, **1**, 1-10.
- [18] Sachs, G. and Wallmark, B. (1989) The Gastric H⁺, K⁺-ATPase: The Site of Action of Omeprazole. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, **24**, 3-11. <https://doi.org/10.3109/003655289091236>
- [19] Yibirin, M., De Oliveira, D., Valera, R., Plitt, A.E. and Lutgen, S. (2021) Adverse Effects Associated with Proton Pump Inhibitor Use. *Cureus*, **13**, e12759. <https://doi.org/10.7759/cureus.12759>
- [20] Yang, R., Zhao, X., Wu, W. and Shi, J. (2021) Potential of Probiotics for Use as Functional Foods in Patients with Non-Infectious Gastric Ulcer. *Trends in Food Science & Technology*, **111**, 463-474. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2021.02.070>
- [21] Li, S.C., Hsu, W.F., Chang, J.S. and Shih, C.K. (2019) Combination of *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium animalis* Subsp. *Lactis* Shows a Stronger Anti-Inflammatory Effect than Individual Strains in HT-29 Cells. *Nutrients*, **11**, Article 969. <https://doi.org/10.3390/nu11050969>
- [22] Dykstra, N.S., Hyde, L., Adawi, D., Kulik, D., Ahrne, S.I.V., Molin, G. and Mack, D.R. (2011) Pulse Probiotic Administration Induces Repeated Small Intestinal Muc3 Expression in Rats. *Pediatric Research*, **69**, 206-211. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e3182096ff0>
- [23] Lam, E.K.Y., Yu, L., Wong, H.P.S., Wu, W.K.K., Shin, V.Y., Tai, E.K.K., So, W.H.L., Woo, P.C.Y. and Cho, C.H. (2007) Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG Enhances Gastric Ulcer Healing in Rats. *European Journal of Pharmacology*, **565**, 171-179. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2007.02.050>
- [24] Hu, Y., Zhang, M., Lu, B. and Dai, J. (2016) *Helicobacter pylori* and Antibiotic Resistance, a Continuing and Intractable Problem. *Helicobacter*, **21**, 349-363. <https://doi.org/10.1111/hel.12299>
- [25] Kubosawa, Y., Mori, H., Kinoshita, S., Nakazato, Y., Fujimoto, A., Kikuchi, M., Nishizawa, T., Suzuki, M. and Suzuki, H. (2019) Changes of Gastric Ulcer Bleeding in the Metropolitan Area of Japan. *World Journal of Gastroenterology*, **25**, 6342-6353. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i42.6342>
- [26] Rasheed, W., Dharmarandi, G., Anil, M., Ishfaq, S., Anees, M. and Qureshi, S.N. (2023) S819 Peptic Ulcer Disease Secondary to the Rare Etiologies Carries the Highest Mortality: A National Population-Based Study. *The American Journal of Gastroenterology*, **118**, S604-S605. <https://doi.org/10.14309/01.ajg.0000952916.56970.14>