

DOI:10.13350/j.cjpb.241011

• 论著 •

黄芩提取物对幽门螺杆菌形态及生理生化特性的抑制作用研究*

张建辉, 沈姝霖, 李雯慧, 王志强, 季晓飞, 赵慧琳**, 张艳丽**

(滨州医学院, 山东烟台 264003)

【摘要】 目的 明确黄芩提取物(TESB)对幽门螺杆菌(Hp)的抑制作用,为其临床上应用于Hp感染的治疗提供实验依据。**方法** 通过在琼脂平板表面混合涂布 TESB 油溶液和 Hp 并对其连续传代,建立 TESB 处理 Hp 模型,利用光学显微镜、扫描电镜对比观察 TESB 对 Hp 菌体形态结构的影响;通过测定生长曲线,分析 TESB 对 Hp 生长速率的影响;通过 RT-qPCR 检测 Hp 重要毒力因子尿素酶、CagA、VacA 的表达水平,通过尿素酶实验检测 Hp 的尿素酶活性,分析 TESB 对 Hp 毒力因子的影响;构建表达绿色荧光蛋白(GFP)的 Hp 突变菌株,并以之感染胃上皮细胞 GES-1,通过检测荧光强度,比较 TESB 处理前后 Hp 对细胞的吸附能力。**结果** 通过固体平板混合涂布并连续传代 7 代后成功建立 Hp 的 TESB 处理模型(Hp^{TESB}),光学显微镜和扫描电镜观察显示,加药组菌体出现明显球形变异,生长明显滞后,且细菌最高生长浓度远低于未处理组;RT-qPCR 结果显示,主要毒力因子表达量均下降;细胞实验显示,药物处理组的细菌对细胞吸附能力减弱,但将药物去除后,细菌的形态可逐渐恢复为螺旋状。**结论** TESB 能够将 Hp 从正常的螺旋形态转变为休眠的球状形态,抑制 Hp 的生长,下调其毒力因子的表达水平,并降低其对细胞的黏附能力。但这一抑制作用是可逆的,临床应用时需考虑与其他药物联合使用。

【关键词】 黄芩提取物;幽门螺杆菌;致病因子;抑菌

【文献标识码】 A **【文章编号】** 1673-5234(2024)10-1172-05

[Journal of Pathogen Biology. 2024 Oct.;19(10):1172-1176.]

Inhibitory effect of *Scutellaria baicalensis* Georgi on morphology, physiological and biochemical characteristics of *Helicobacter pylori*

ZHANG Jianhui, SHEN Shulin, LI Wenhui, WANG Zhiqiang, JI Xiaofei, ZHAO Huilin, ZHANG Yanli (Binzhou Medical University, Yantai, Shandong 264003, China)***

【Abstract】 Objective To clarify the effect of *Scutellaria baicalensis* Georgi (TESB) on reducing Hp physiological activities and virulence, and provide experimental foundation for the clinical application of TSB in treatment of Hp infection. **Methods** The model of Hp treated with TSB was established by coating agar plate with mixed TSB and Hp for serial passaging. The effects of TSB on the morphology and structure of Hp cells were compared by optical microscope and scanning electron microscope. The effects of TSB on the growth of Hp were compared by measuring the growth curve. The gene expression levels of Hp virulence factors, including urease, CagA and VacA, were detected by urease experiment and RT-qPCR to evaluate the influence of TSB on Hp virulence factors. Finally, an Hp mutant strain expressing green fluorescent protein (GFP) was constructed to infect gastric epithelial cells (GES-1). The adsorption capacity of Hp to cells before and after TSB treatment was compared by detecting fluorescence intensity. **Results** TSB treated Hp model (Hp^{TESB}) was successfully established after 7 generations passaging of mixed cultivation of Hp and TSB on solid plate. Observation by light microscope and Scanning Electron Microscope revealed that TSB treated bacteria showed an obvious coccoid alteration and growth lag, and the maximum bacterial concentration was much lower than that in untreated group. RT-qPCR indicated that the expression levels of major virulence factors and adsorption ability of TSB treated bacteria were decreased. However, after TSB is removed, the shape of the bacteria can gradually return to spiral. **Conclusion** TSB can transform Hp from the normal spiral shape to the dormant coccoid form, inhibit the growth of Hp, down-regulate the expression level of its virulence factors, and reduce its adhesion to cells. But this

* **【基金项目】** 国家自然科学基金项目(No. 81702054);山东省自然科学基金(No. ZR2020MH297, ZR2023MH101);山东省高校青年创新科技支持计划(No. 2020JKJ006)。

** **【通讯作者】** 赵慧琳, E-mail: zhaohuilin1984@163.com; 张艳丽, E-mail: zyl9951@hotmail.com

【作者简介】 张建辉(2000-),男,山东济宁人,在读硕士研究生,主要研究幽门螺杆菌的致病机制。E-mail: gray0414@163.com
张建辉和沈姝霖为共同第一作者

inhibitory effect is reversible, other drugs should be considered to added in combination with TESB in clinical application.

【Key words】 TESB; Hp; virulence factor; bacteriostasis

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)是引起人类胃部疾病的主要致病菌,与慢性胃炎、胃溃疡、胃腺癌以及黏膜相关性淋巴瘤等密切相关,被列为I类致癌因子,是目前已知的唯一一个有致癌作用的细菌^[1],在人群中的感染率高于50%^[2]。虽然目前Hp的多种致病因子,包括细胞毒素相关基因A蛋白(CagA)^[3]、空泡性细胞毒素A(VacA)^[4]、尿素酶^[5]等已被深入研究,但其定植过程和致病机制还不清楚^[6]。

Hp的根除治疗有诸多益处,如加速溃疡愈合、预防溃疡复发、减少并发症发生等,并且可降低胃癌的发生风险。临床常用的Hp根除治疗方案有三联疗法、含铋剂四联疗法、序贯疗法、伴同疗法等,但各方法都有其局限性,如易产生耐药性、副作用大等^[7]。黄芩是一种传统中药,为唇形科植物黄芩的干燥根,具有“清热燥湿、泻火解毒、止血安胎”的功效。现代药理学研究表明,黄芩提取物(*Scutellaria baicalensis* Georgi, TESB)在消炎、抗菌、抗病毒等方面均有效果^[8]。其在消炎方面的作用机制可能是抑制脂质过氧化物的形成和影响炎症介质的释放^[9]。但其对Hp的影响尚不清楚。

本项目拟通过将混有TESB的Hp连续传代的方式建立TESB处理Hp的模型,将其与未处理Hp对比,研究TESB对Hp的形态结构、生长繁殖、重要致病因子(尿素酶、CagA、VacA)的表达和活性以及对细胞吸附能力的影响,以及明确TESB对Hp的抑制作用,为其临床应用提供实验依据。

材料与方法

1 材料

1.1 菌株和细胞系 Hp标准菌株26695(ATCC700392),永生化胃上皮细胞GES-1均为本实验室保存。

1.2 主要试剂 Karmali培养基购自英国OXOID公司,黄芩提取物购自北京美宝高科技有限责任公司, Hp液体培养基购自青岛海博生物技术有限公司,血清购自浙江天杭生物科技有限公司,用于RNA提取的Trizol购自北京擎科生物技术有限公司,反转录和RT-qPCR试剂盒均购自北京全式金生物技术股份有限公司。

2 方法

2.1 TESB处理Hp模型(Hp^{TESB})的构建 将黄芩提取物按1 mg/mL的浓度溶于无菌芝麻油中,使其

长久保持湿润的可溶状态。取200 μ L涂布于Karmali平板,后涂布Hp,置于37 $^{\circ}$ C微需氧环境(5% O₂, 10% CO₂, 85% N₂)中倒置培养72 h,刮取菌苔用相同方法继续传代7代。

2.2 细菌形态结构观察 取培养至对数期的细菌制片,结晶紫染色1 min后置于光学显微镜(Olympus N2179000)下观察其染色结果及菌体形态;扫描电镜的样品制备步骤如下:将刮取的菌苔重悬于PBS中轻柔清洗3遍,8 000 r/min(离心半径6 cm)离心3 min,弃去上清液,加入2.5%戊二醛固定3 h, PBS清洗2遍,纯水清洗2遍,用乙醇的水溶液按30%, 50%, 70%, 80%, 90%的浓度梯度对样品进行脱水,之后在100%乙醇中脱水2次,每步15 min。滴加处理好的样品于盖玻片,冷冻干燥后使用Zeiss EVO LS15扫描电镜观察其大小、形态等特征。

2.3 生长曲线的测定 将Hp液体培养基粉末按说明书进行溶解后灭菌,添加5%的胎牛血清混匀。分别刮取固体平板上的未加药处理细菌(Hp^{WT})和TESB处理模型Hp^{TESB}制备菌悬液,并调整其细菌浓度在600 nm波长处的吸光值(A₆₀₀)为1.0,之后按1%接种量将其接种于液体培养基,并于微需氧环境中缓慢振荡培养。按一定的时间间隔取样测其细菌浓度,绘制生长曲线。

2.4 RT-qPCR 用Trizol提取Hp总RNA,按EasyScript cDNA逆转录试剂盒说明书进行逆转录,之后按TransScript[®] II Green One-Step qRT-PCR SuperMix试剂盒操作说明对尿素酶、CagA和VacA三个基因进行PCR扩增,以16S rRNA基因为内参基因。扩增结束后收集各基因的熔解曲线、扩增曲线及阈值循环数(Ct)值,分析其表达量。重复三次。

2.5 尿素酶活性检测 收集对数生长期的Hp,将其重悬于PBS缓冲液中,将A₆₀₀=1时的菌液稀释20倍后,用尿素酶活性检测试剂盒检测其尿素酶活性,并通过酶标仪检测其A₅₅₀处的吸光值。

2.6 表达GFP蛋白的Hp菌株(Hp-GFP)的构建及观察 基于前期构建的幽门螺杆菌-大肠埃希菌穿梭质粒pCHFHP^[10],构建*gfp*表达质粒,并通过自然转化的方式转入Hp菌体中^[11]。在卡那霉素的筛选作用下,阳性转化子经PCR验证后用荧光显微镜(OPTIKA B-1000FL)进行观察。

2.7 Hp对GES-1细胞的吸附检测 将 5×10^5 个GES-1细胞加入六孔板的一孔内,加入DMEM培养基(含10%胎牛血清)补足2 mL,于37 $^{\circ}$ C培养过夜。

收集对数期的 H_p -GFP 制备菌悬液,以感染复数 $MOI = 100:1$ 的比例加入细胞。1 h 后将培养基吸出,加入 PBS 轻柔吹吸,清洗细胞表面未吸附的细菌,重复三次,加入新培养基。用荧光显微镜观察细胞表面的荧光强度。

结 果

1 H_p^{TESB} 的形态观察结果

因为 H_p 的生长缓慢,在药物处理过程中需要 TESB 长期处于湿润的液体环境,因此用芝麻油代替了黄芩提取物的常用溶解介质——甲醇,将其配成 1 mg/mL 的油溶液。通过将其与 H_p 混合涂布平板的方式对 H_p 进行连续传代,使药物持续作用于细菌,每次传代前观察细菌形态变化。结果发现,未加药处理组(H_p^{WT})细菌始终呈螺杆菌状,但对于药物处理组(H_p^{TESB}),随着培养时间的延长,细菌中球形或弯曲成马蹄状的细菌逐渐增多,当传至第 7 代时,处理组细菌仅有少量还保持杆状,大部分已发生球形变异(图 1)。认为此时 TESB 处理 H_p 模型构建成功。扫描电镜的观察结果与光学显微镜相符。可以看到 H_p^{WT} 大约为长 $2\sim3\ \mu\text{m}$,宽 $0.3\ \mu\text{m}$ 的螺杆菌状,而 H_p^{TESB} 的菌体弯曲成环状或皱缩成球形(图 2)。这表明 TESB 对 H_p 具有抑制作用。但将药物去除后,在正常培养基上连续传代,到第 4 代时菌体的形状几乎又可逐渐恢复(图 3)。这说明 TESB 对 H_p 仅有抑制作用,这一作用具有可逆性,并不能将其杀灭。

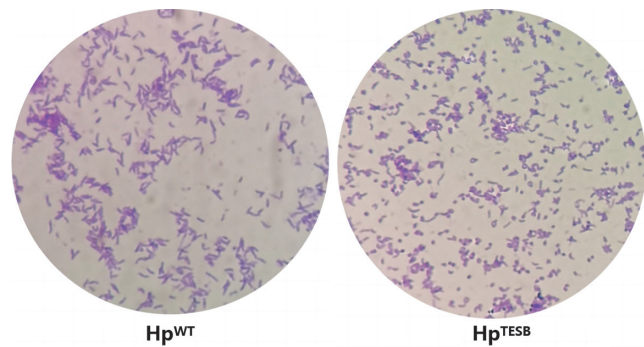
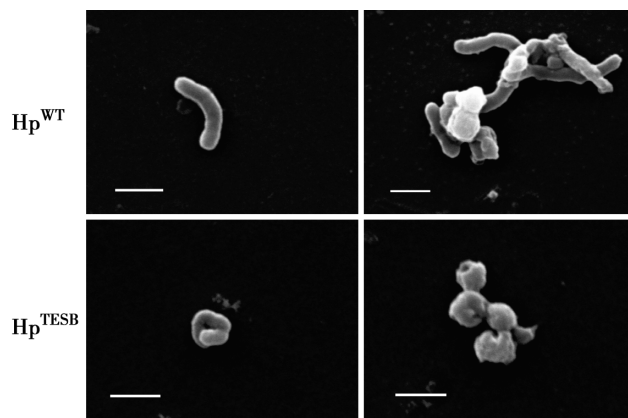


图 1 光学显微镜观察 TESB 对 H_p 形态的影响
Fig. 1 The effect of TESB on H_p morphology under optical microscope observation

2 TESB 对 H_p 生长曲线的影响

为了检测 TESB 对 H_p 生长速率的影响,从平板上分别刮取了 H_p^{WT} 和 H_p^{TESB} 的菌体,制成菌悬液后将其接种至 H_p 液体培养基(均未加 TESB),检测其生长曲线。从图 4 可以看出, H_p^{WT} 在接种 12 h 以后就开始增殖并进入对数期,50 h 基本进入稳定期。而 H_p^{TESB} 的迟缓期长达 50 h,生长明显出现延迟,而且对数生长期远远短于 H_p^{WT} ,这就导致其稳定期的最

大菌浓度只有 H_p^{WT} 的一半左右,之后迅速进入迟缓期。推测,出现这一结果的原因可能是细菌球形变异增多,导致 H_p^{TESB} 的增殖活力下降。即使从加药平板上移入正常液体培养基,其生长活力仍会出现显著下降。考虑到细菌形态观察结果中药物移除后 4 代左右细菌可恢复形态,分析 TESB 对 H_p 的抑制作用有一定的延续性。



Bar = 1 μm .
图 2 扫描电镜观察 TESB 对 H_p 形态的影响
Fig. 2 The effect of TESB on H_p morphology under SEM observation

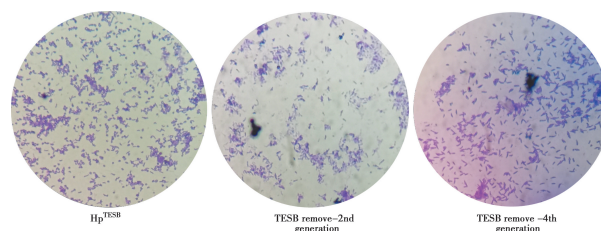


图 3 光学显微镜观察去除 TESB 对 H_p^{TESB} 形态恢复的影响
Fig. 3 The effect of removing TESB on H_p^{TESB} morphology recovery under optical microscope observation

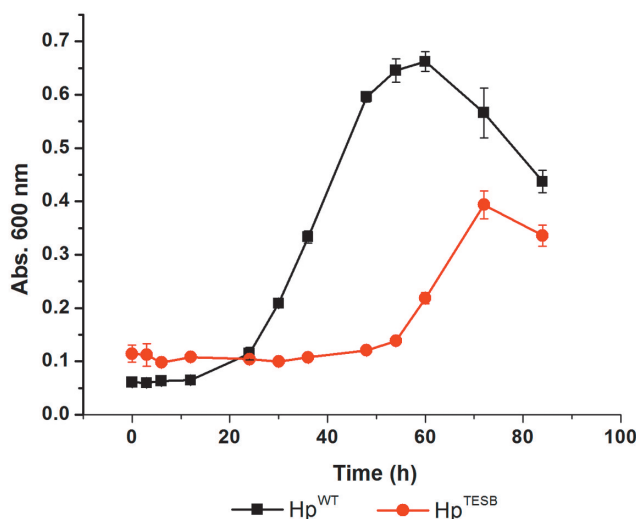
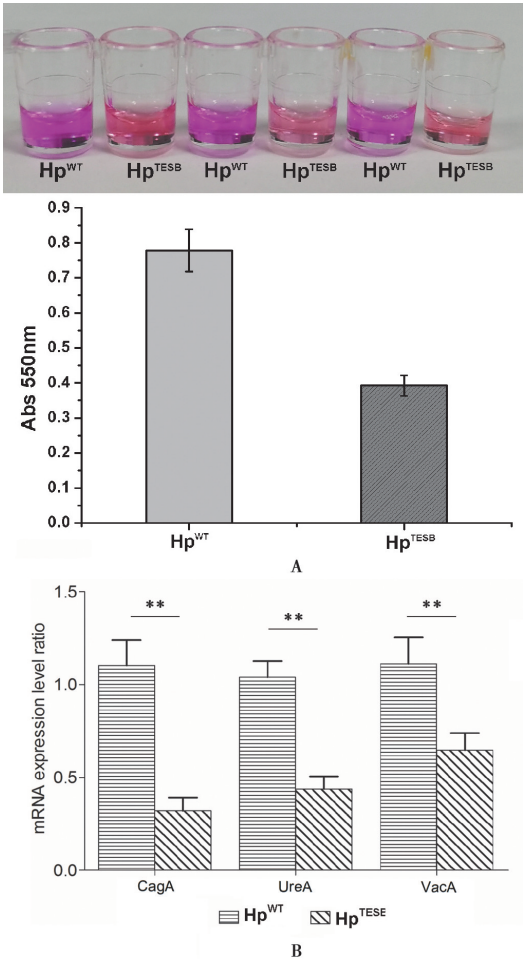


图 4 TESB 对 H_p 生长曲线的影响
Fig. 4 Effect of TESB on the growth curve of H_p

3 TESB 对 Hp 重要毒力因子表达水平的影响

尿素酶是 Hp 的重要致病因子之一。通过快速尿素酶实验我们发现,经 TESB 处理后的 Hp 尿素酶活性显著下降,只有 Hp^{WT} 的一半左右(图 5A)。为了探究 TESB 只是影响了该酶的活性还是降低了它的表达量,我们又通过 RT-qPCR 检测了其表达水平,结果发现其 mRNA 的转录量降低,且降低的幅度跟酶活降低的幅度吻合(图 5B)。这说明 TESB 能够影响 Hp 基因的转录。



A TESB 对 Hp 尿素酶活性的影响 B TESB 对 Hp 尿素酶(UreA)、CagA 及 VacA 转录水平的影响

图 5 TESB 对 Hp 重要毒力因子活性及表达水平的影响

A Effect of TESB on Hp urease activity B Effects of TESB on the transcription levels of genes *ureA*, *cagA* and *vacA*

Fig. 5 Effect of TESB on activity and expression level of Hp important virulence factors

为了进一步表征 TESB 对 Hp 毒力因子的影响,通过 RT-qPCR 检测了 Hp 另外两种重要毒力因子 CagA 和 VacA 的转录量,结果发现都出现了显著下降(图 5B)。这说明 TESB 能够引起 Hp 毒力基因转录水平的普遍下调,这可能与细菌进入球形状态有关。

4 TESB 处理 Hp 对胃上皮细胞吸附能力的影响

作者前期构建了表达绿色荧光蛋白 GFP 的 Hp

突变株,以便于示踪 Hp 的定位(Hp-GFP^{WT},图 6 左上)。将其用同样的方法构建 Hp^{TESB} 模型(Hp-GFP^{TESB},图 6 左下),结果显示与 Hp 本身的毒力因子不同,TESB 并不影响这种外源质粒基因的表达,其荧光强度与未用药组无明显差异。然后用它们去感染胃上皮细胞 GES-1,可以看到 Hp-GFP^{WT} 感染后细胞表面的荧光强度更强, Hp-GFP^{TESB} 荧光较弱,说明 TESB 的处理降低了细菌对细胞的吸附作用。

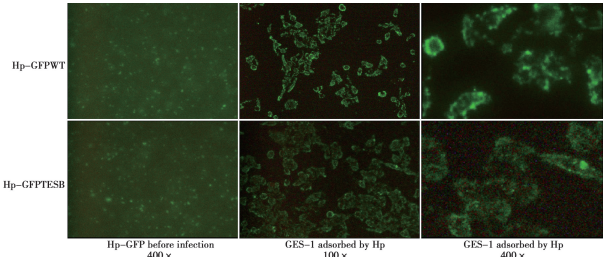


图 6 TESB 对 Hp 吸附能力的影响

Fig. 6 Effect of TESB on Adsorption capacity of Hp to GES-1 cells

讨论

由于感染率高,且与胃癌的发生密切相关,因此 Hp 感染是目前全球面临的重要公共问题。特别是对于我国这种高胃癌发生率国家,降低 Hp 感染率对于提升国民健康水平具有重要意义。国内外学者均不断致力于优化其治疗方案。在我国,从开始的“三联疗法”,到目前的“四联疗法”,Hp 的根除率得到显著提高。但随之导致的细菌耐药问题也日益严峻, Hp 的根除率仍不理想^[12]。此外,质子泵抑制剂的局限性、铋剂的安全性等也是目前 Hp 感染治疗中客观存在的问题^[13]。

近年来,通过中医药治疗 Hp 感染的研究日益增多。临床实践证实,在抗生素治疗方案中加入中药,甚至完全不含抗生素的中医药治疗方案可以有效提高 Hp 的根除率,并降低抗生素的不良反应发生率。如在传统三联方案中添加黄连素可获得更优的 Hp 根除率^[14]。在治疗 Hp 相关的浅表性胃炎的过程中,黄连温胆汤与质子泵抑制剂三联疗法对 Hp 根除率相当^[15]。可见,在确有效效的基础上,进一步挖掘能够治疗 Hp 感染的中医药,并探讨其治疗机制,对于降低我国胃癌发生具有重要意义。

在大量关于中药抑菌研究的文献中,黄芩具有较高的应用潜力。如冯倩倩等发现夫西地酸联合黄芩素在体内和体外均表现出对多株金黄色葡萄球菌的抗菌活性^[16]。唐金蓉等开展的体外抑菌试验证明黄芩联合黄连和黄柏对耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌表现出较强的抑菌作用^[17]。除了革兰阳性菌,黄芩还表现出对革兰阴性菌的抑制活性。如任明星等的研究表明,

黄芩苷能够抑制猪源肠外致病性大肠埃希菌在小鼠组织中的定殖^[18],陈兴英等发现黄芩苷能显著抑制耐碳青霉烯铜绿假单胞菌生物膜的形成和代谢活性^[19]。这些研究表明黄芩提取物具有光谱抑菌活性,但其对Hp的抑菌活性尚未被探讨过。

本研究通过体外实验检测了黄芩提取物对Hp的抑菌活性,发现持续作用的药物能改变Hp的形状,使其从致病活力活跃的螺杆菌状转变为休眠状态的球形。据报道,在生长环境不良时Hp才会发生这种圆球体样(coccoid)变化^[20]。此状态下的Hp通常是活的,但代谢活力大大降低。当环境适宜时球形体又可回复为螺杆菌状^[21]。目前对Hp这一变化的机制尚不清楚。但黄芩提取物能导致这一变化,说明其对Hp来说是一种不利因素,能够抑制细菌的生长。生长曲线测定也证实了这一点,黄芩提取物处理的细菌生长出现明显延迟,稳定期细菌浓度也大大下降。当然,研究也发现黄芩对Hp的抑制作用是可逆的,当去除药物,细菌仍可恢复至正常状态。这提示黄芩在应用于Hp感染的治疗时,还应联合抗生素或其他中药进行使用。

此外,本研究还检测了黄芩提取物对Hp致病力的影响。尿素酶是Hp在酸性胃环境中保持存活的关键因子,同时它也可以对宿主造成一些直接损伤,比如促进细胞凋亡,增强促炎细胞因子的释放等^[22],其稳定表达对Hp在人胃黏膜中的定植以及致病具有重要意义。除了尿素酶以外,CagA和VacA被认为是Hp众多致病因子中最重要的两个因子。其中CagA被认为是与胃癌关系最密切的毒力因子^[23],能被Hp注入宿主细胞内,干扰多种胞内分子的表达及活性,启动癌变进程^[24],因此被称为癌蛋白。VacA对宿主细胞有多种作用,包括细胞空泡化、线粒体膜通透性改变、抑制T淋巴细胞活化和增殖、激活细胞信号等^[25]。研究发现药物处理组细菌的这三个重要致病因子的转录水平都出现显著下降,而且细菌对细胞的吸附能力也受到抑制,这说明黄芩提取物的处理能显著降低Hp的毒力。这一影响可能是源自于球形变的细菌生理和代谢活力降低。但是也有研究表明,黄芩提取物能破坏细菌细胞膜,使菌体内蛋白质、核酸等大分子物质外漏,导致细菌死亡^[26]。对于黄芩提取物抑制Hp的机制,还需要进一步探讨。

【参考文献】

- [1] Cover TL. *Helicobacter pylori* diversity and gastric cancer risk [J]. mBio, 2016, 7(1): e01869-15.
- [2] Keilberg D, Ottemann KM. How *Helicobacter pylori* senses, targets and interacts with the gastric epithelium [J]. Environ Microbiol, 2016, 18(3): 791-806.
- [3] Takahashi-Kanemitsu A, Knight CT, Hatakeyama M. Molecular anatomy and pathogenic actions of *Helicobacter pylori* CagA that underpin gastric carcinogenesis [J]. Cell Mol Immunol, 2020, 17

- (1): 50-63.
- [4] Palframan SL, Kwok T, Gabriel K. Vacuolating cytotoxin A (VacA), a key toxin for *Helicobacter pylori* pathogenesis [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2012, 2: 92.
- [5] Stingl K, Altendorf K, Bakker EP. Acid survival of *Helicobacter pylori*: how does urease activity trigger cytoplasmic pH homeostasis? [J] Trends Microbiol, 2002, 10(2): 70-74.
- [6] Kao CY, Sheu BS, Wu JJ. *Helicobacter pylori* infection: An overview of bacterial virulence factors and pathogenesis [J]. Biomed J, 2016, 39(1): 14-23.
- [7] 毛家琪, 庄丽维. 幽门螺杆菌感染的诊疗进展 [J]. 医学综述, 2020, 21 (11): 4253-4257.
- [8] 张喜平, 李宗芳, 刘效恭. 黄芩素的药理学研究概况 [J]. 中国药理学通报, 2001, 17: 711- 713.
- [9] 高光武, 李玲. 黄芩提取物的抗炎作用及其作用机制研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 30(6): 550-552.
- [10] Ji X, Wang Y, Li J, et al. Application of FLP-FRT System to Construct Unmarked Deletion in *Helicobacter pylori* and Functional Study of Gene hp0788 in Pathogenesis [J]. Front Microbiol, 2017, 8(3): 2357-2368.
- [11] 吴豪, 陕江帆, 季晓飞, 等. 幽门螺杆菌中基因过表达体系的构建及应用 [J]. 中国病原生物学杂志, 2023, 18(2): 168-173.
- [12] Hu Y, Zhang M, Lu B, et al. *Helicobacter pylori* and antibiotic resistance, a continuing and intractable problem [J]. Helicobacter, 2016, 21(5): 349-363.
- [13] 王熙苑, 霍丽娟. 幽门螺杆菌感染的治疗新进展 [J]. 国际消化病杂志, 2020, 40(4): 243-245.
- [14] 司小北, 张旭敏, 蓝宇. “含黄连素四联方案”治疗幽门螺杆菌感染及其相关消化性溃疡的 Meta 分析 [J]. 世界华人消化杂志, 2018, 26(32): 1864-1873.
- [15] 谭其佳. 黄连温胆汤治疗脾胃湿热型幽门螺旋杆菌阳性浅表性胃炎的疗效 [J]. 中医临床研究, 2019, 11(2): 29-31.
- [16] 冯倩倩, 陈森, 何嘉丽. 夫西地酸联合黄芩素对金黄色葡萄球菌的体内外抗菌作用研究 [J]. 中国抗生素杂志, 2024, 49(01): 90-99.
- [17] 唐金蓉, 李盛, 张曼俐, 等. 黄芩、黄连和黄柏对CRKP的抑菌作用研究 [J]. 医学理论与实践, 2022, 35(14): 2469-2471.
- [18] 任明星, 肖涌, 付书林, 等. 黄芩苷对猪源肠外致病性大肠埃希菌的体内保护作用 [J]. 湖北农业科学, 2023, 62(5): 124-128.
- [19] 陈兴英, 张能华, 袁春妹, 等. 黄芩苷联合妥布霉素对耐碳青霉烯铜绿假单胞菌的生物膜抑制作用分析 [J]. 中国卫生检验杂志, 2023, 33(9): 1071-1074.
- [20] Ierardi E, Losurdo G, Mileti A, et al. The Puzzle of Coccoid Forms of *Helicobacter pylori*: Beyond Basic Science [J]. Antibiotics (Basel), 2020, 9(6): 293.
- [21] 张泽惠, 张慧芳, 肖瑶, 等. 幽门螺杆菌形态变化超微结构分析 [J]. 中国病原生物学杂志, 2023, 18(9): 1034-1038.
- [22] Baj J, Forma A, Sitarz M, et al. *Helicobacter pylori* Virulence Factors-Mechanisms of Bacterial Pathogenicity in the Gastric Microenvironment [J]. Cells, 2020, 10(1): 27.
- [23] Takahashi-Kanemitsu A, Knight CT, Hatakeyama M. Molecular anatomy and pathogenic actions of *Helicobacter pylori* CagA that underpin gastric carcinogenesis [J]. Cell Mol Immunol, 2020, 17(1): 50-63.
- [24] Li N, Feng Y, Hu Y, et al. *Helicobacter pylori* CagA promotes epithelial mesenchymal transition in gastric carcinogenesis via triggering oncogenic YAP pathway [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2018, 37(1): 280.
- [25] Chauhan N, Tay ACY, Marshall BJ, et al. *Helicobacter pylori* VacA, a distinct toxin exerts diverse functionalities in numerous cells: An overview [J]. Helicobacter, 2019, 24(1): e12544.
- [26] 刘柏杉, 李晓仪, 王秀芹. 黄芩提取物对金黄色葡萄球菌的体外抗菌活性及作用机制 [J]. 饲料研究, 2023, 12: 84-88.

【收稿日期】 2024-05-15 【修回日期】 2024-07-25