

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research基于宏基因组学探讨 HP 阳性胃溃疡患者
接受雷贝拉唑胶囊联合磷酸铝凝胶治疗后
肠道菌群变化的研究**A study on the changes of intestinal flora in patients with HP – positive gastric ulcer
after treatment with rabeprazole capsule combined with aluminum phosphate gel
based on metagenomics**

姚嫄娇

(大庆市中西医结合医院 内科, 黑龙江 大庆
163515)

YAO Man – jiao

(Department of Internal Medicine,
Daqing Hospital of Integrated Traditional
Chinese and Western Medicine, Daqing
163515, Heilongjiang Province, China)

摘要:目的 利用宏基因组学研究幽门螺杆菌(HP)阳性胃溃疡患者接受雷贝拉唑胶囊联合磷酸铝凝胶治疗后肠道菌群的变化。**方法** 选取2022年1月至2024年12月期间收治的HP阳性胃溃疡患者,随机分为联合组 and 对照组,对照组仅接受雷贝拉唑治疗,联合组则接受雷贝拉唑和磷酸铝凝胶联合治疗。用基于线性核的支持向量分类(SVC)模型与递归特征消除(RFE)检测区分不同治疗组患者的模型效能及关键生物标志物。用支持向量回归因子模型(SVR)检测微生物丰度与临床连续指标之间的关联。用京都基因和基因组数据库(KEGG)功能富集分析检测肠道菌群差异基因所富集的代谢与信号通路。比较2组患者的临床疗效,并评价安全性。**结果** 共入组130例患者,联合组和对照组各65例。联合组的肠道微生物多样性明显高于对照组($P < 0.05$)。利用RFE进一步区分2组患者,曲线下面积(AUC)为0.80。联合组患者中,有10种代谢物水平升高。通过多组学整合分析2组患者的粪便样本,发现结合特定微生物群和粪便代谢物分析的AUC为0.85,准确度高于单独使用微生物群或代谢物分析,在统计学差异上有统计学意义($P < 0.05$)。SVC和SVR分析显示,患者的肠道炎症与特定微生物群落组成相关。基于KEGG构建了代谢反应网络图。结果表明,HP阳性胃溃疡患者中精氨酸酶、蛋白磷酸酶、酪氨酸磷酸酶水平较高。溃疡愈合率在联合组和对照组分别为95.38%(62例/65例)和83.08%(54例/65例),2组比较,在统计学上差异有统计学意义($P < 0.05$)。联合组和对照组的药物不良反应发生率分别为10.77%(7例/65例)和16.92%(11例/65例),2组比较在统计学上差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 雷贝拉唑联合磷酸铝凝胶的治疗方案能够提高肠道微生物多样性,并促进微生物代谢物的分泌,有效改善肠道菌群,促进患者恢复。

关键词:雷贝拉唑胶囊;磷酸铝凝胶;宏基因组学;HP阳性胃溃疡;肠道菌群**DOI:**10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.22.004**中图分类号:**R573.1 **文献标志码:**A**文章编号:**1001-6821(2025)22-3171-07

Abstract: Objective To investigate the changes of intestinal flora in patients with *Helicobacter pylori* (HP) positive gastric ulcer treated with rabeprazole capsule combined with aluminum phosphate gel based on metagenomics. **Methods** Patients with HP – positive gastric ulcers were selected who were admitted from January 2022 to December 2024. They were randomly divided into the combined group and the control group. The control group only received rabeprazole treatment, while the

作者简介:姚嫄娇(1980 –),女,副主任医师,
主要从事内科学方面的研究和工作

通信作者:姚嫄娇

MP:13636959013

E – mail:ymjiaoY80@163cn. email

combined group received combined treatment with rabeprazole and aluminum phosphate gel. The model efficacy and key biomarkers for distinguishing patients in different treatment groups were detected using a linear kernel – based support vector classification (SVC) model and recursive feature elimination (RFE). The association between microbial abundance and clinical continuous indicators was detected using a support vector regression factor model (SVR). The Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) functional enrichment analysis was used to detect the metabolic and signaling pathways enriched by the differentially expressed genes in the intestinal microbiota. The clinical efficacy of the two groups was compared, and the safety was evaluated. **Results** A total of 130 patients were enrolled in the study, with 65 patients in each of the combined group and the control group. The intestinal microbial diversity in the combined group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). Using RFE to further distinguish between the two groups, the area under the curve (AUC) was 0.80. Among the patients in the combined group, the levels of 10 metabolites were elevated. Through multi – omics integrated analysis of the fecal samples of the two groups of patients, it was found that the AUC of combining specific microbial communities and fecal metabolites analysis was 0.85, with higher accuracy than using microbial community or metabolite analysis alone, and the statistical difference was statistically significant ($P < 0.05$). SVC and SVR analysis showed that the intestinal inflammation of patients was related to the composition of specific microbial communities. A metabolic reaction network diagram was constructed based on KEGG. The results showed that the levels of arginase, protein phosphatase, and tyrosine phosphatase were higher in patients with positive HP gastric ulcers. The ulcer healing rates in the combined group and the control group were 95.38% (62 cases/65 cases) and 83.08% (54 cases/65 cases), respectively. There was statistically significant difference between the two groups ($P < 0.05$). The incidence of adverse drug reactions was 10.77% (7 cases/65 cases) in the combined group and 16.92% (11 cases/65 cases) in the control group. There was no statistically significant difference between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** The treatment plan of rabeprazole combined with aluminum phosphate gel can enhance the diversity of intestinal microorganisms, promote the secretion of microbial metabolites, effectively improve the intestinal flora, and facilitate the recovery of patients.

Key words: rabeprazole capsule; aluminum phosphate gel; metagenomics; HP positive gastric ulcer; intestinal flora

幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, HP) 是一种定植于胃黏膜的革兰阴性微需氧菌,其感染与慢性胃炎、消化性溃疡乃至胃癌的发生发展密切相关^[1-2]。全球 HP 感染率超 50%,其中约 15% ~ 20% 感染者会发展为胃溃疡^[3-5]。HP 通过破坏胃黏膜屏障、激活炎症通路引发胃黏膜慢性炎症,长期感染可导致溃疡反复发作,甚至增加胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤、胃癌的发生风险^[6-7]。目前临床针对 HP 阳性胃溃疡的一线治疗以“抑酸剂 + 胃黏膜保护剂”为核心方案,其中雷贝拉唑^[8]通过抑制胃酸分泌,为胃黏膜修复创造中性环境;磷酸铝凝胶作为黏膜保护剂,可在溃疡面形成物理屏障,同时中和部分胃酸、促进上皮细胞再生^[9]。2 者联合应用虽能有效缓解溃疡症状、提高 HP 根除率,但该治疗方案可能通过影响胃肠道微生态平衡,间接影响治疗预后。

近年来,宏基因组学技术的发展揭示了肠道菌群在胃溃疡的发生、发展及治疗反应中可能发挥重要作用。肠道菌群的失衡,即所谓的“菌群失调”(dysbiosis)^[10],可能通过多种机制影响胃肠道健康,包括影响黏膜屏

障功能、调节炎症反应等。本研究旨在提高胃溃疡的治疗效果,还可能为预防和治疗其他与肠道菌群失调相关的疾病提供新的思路。

材料、对象与方法

1 研究设计

本研究按前瞻性、单中心、随机、开放、临床试验方法设计。

2 病例选择

选取 2022 年 1 月至 2024 年 12 月我院就诊的 HP 阳性胃溃疡患者入选为研究对象。本研究经大庆市中西医结合医院医学伦理委员会批准(伦理批号: 2021 – 0573)。所有患者均签署知情同意书。

诊断与入选标准 符合《第六次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告(非根除治疗部分)》^[11]中关于幽门螺杆菌感染及胃溃疡的诊断标准:¹³C 呼吸试验呈阳性反应,确诊为胃溃疡并伴有胃出血;对本研究使用的药物无禁忌症。

排除标准 存在恶性溃疡、消化道穿孔者;曾接受过胃部手术者;伴有恶性肿瘤或免疫系统疾病者;处于妊娠期或哺乳期的妇女。

3 药品、试剂与仪器

克拉霉素胶囊,规格:每粒 0.125 g,批号:210628C,批准文号:国药准字 H20060402,北京顺鑫祥云药业有限责任公司生产;阿莫西林胶囊,规格:每粒 0.5 g,批号:20210724A,批准文号:国药准字 H20134090,成都蓉药集团四川长威制药有限公司生产;雷贝拉唑肠溶胶囊,规格:每粒 20 mg,批号:210829LB,批准文号:国药准字 H20100706,珠海润都制药股份有限公司生产;磷酸铝凝胶,规格:每袋 20 g 含磷酸铝 2.4 g,批号:20210921LS,批准文号:国药准字 H20070340,沈阳绿洲制药有限责任公司生产。

HCBT-01 型 ^{13}C 呼气试验检测仪,深圳海得威生物科技有限公司产品;Illumina HiSeq X Ten 高通量测序仪,美国 Illumina 公司产品;Bruker Avance III HD 600 MHz 核磁共振波谱仪,德国 Bruker 公司产品。

4 分组与治疗方法

用随机数法将患者按 1:1 随机分为联合组和对照组。所有受试对象均接受常规的抗生素治疗,具体用药情况如下:克拉霉素胶囊每次口服 0.5 g, *bid*;阿莫西林胶囊每次口服 1g, *bid*。基于此,对照组患者额外服用雷贝拉唑肠溶胶囊进行治疗,每次 20 mg, *qd*。而联合组则结合使用雷贝拉唑肠溶胶囊和磷酸铝凝胶进行治疗,雷贝拉唑肠溶胶囊的用法与对照组相同,磷酸铝凝胶则每次冲服 1 袋, *tid*。所有参与者连续接受治疗 2 周,随后评估各组的疗效效果。

5 观察指标与疗效判定

血液样本收集 在治疗前采集空腹静脉血 3 mL,利用放射免疫分析法检测胃动素(motilin, MOT);应用酶联免疫吸附法测定胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、组织三叶因子 1(trefoil factors 1, TFF1)。

粪便样本收集 采集患者治疗前及治疗周期结束后 24 h 内的粪便标本,样本在采集后被立即储存在 4 °C 的冷藏条件下,并确保在 24 h 内通过冷链运输方式送至医院。到达医院后,样本被迅速分装并储存在 -80 °C 的冷冻环境中^[12]。样本运输:干冰制冷,48 h 内完成。

宏基因组测序及分析 使用全基因组霰弹枪宏基因组测序(whole genome shotgun metagenomic sequencing, MGS)^[13-14]、质子核磁共振(proton nuclear

magnetic resonance spectroscopy, ^1H -NMR)波谱分析,用 AllPrep DNA/RNA 迷你试剂盒提取样本 DNA,在 Illumina HiSeq 平台进行文库制备和测序,测定肠道微生物丰度。

肠道微生物代谢产物分析 采用 ^1H -NMR 分析肠道微生物代谢产物,样本制备遵循标准化流程。光谱分析遵循系统性质控准则。

临床疗效与评价 根据《第六次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告》^[11]及相关消化性溃疡诊疗指南,结合胃镜下溃疡愈合情况和患者临床症状改善程度,对患者的临床疗效进行综合评估。显效:胃镜检查示溃疡完全愈合(进入瘢痕期 S 期)或仅留红色瘢痕(S1 期),胃痛、反酸、腹胀等临床症状完全消失。有效:胃镜检查示溃疡愈合面积 $\geq 50\%$ (进入愈合期 H 期),临床症状明显缓解。无效:胃镜检查示溃疡愈合面积 $< 50\%$ 或无变化,临床症状无明显改善或加重。总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数 $\times 100\%$ 。

安全性评价 统计 2 组 HP 阳性胃溃疡患者治疗期间的药物不良反应的发生情况。

6 生物信息学分析

因支持向量分类(support vector classification, SVC)模型在处理高维、小样本数据时具有良好的泛化能力,故使用基于线性核的 SVC 模型^[15]建立 HP 阳性胃溃疡患者的二元分类模型。并采用递归特征消除(recursive feature elimination, RFE)(通过 10 折交叉验证确定最优特征子集)特征选择,以降低过拟合风险并提高模型可解释性。利用特征曲线(area under the curve, AUC)评分评估模型准确性^[16]。同时,采用支持向量回归因子模型(support vector regression, SVR)分析微生物丰度与临床指标间的连续关系。所有模型均经过网格搜索进行超参数调优,并通过 10 折交叉验证评估模型性能的稳定性。

利用 t-SNE^[17]降维和 k 均值聚类探索潜在亚群,通过肘形法确定最优聚类数。基于京都基因和基因组数据库(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)构建代谢反应网络图,分析微生物与代谢物的关联。

7 统计学处理

利用 SPSS 27.0 统计软件进行数据统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 的形式表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料用率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。Spearman 检验分析肠道菌群及代谢物与临床结局的相关性分析。

结 果

1 一般资料

本研究共纳 HP 患者 130 例,联合组和对照组各 65 例。2 组患者的年龄、性别、饮酒史、高血压史、吸烟史、糖尿病史、饮食偏好、婚姻状况、饮食习惯、胃溃疡直径、胃溃疡分期、临床症状、MOT 水平、PG 水平、EGF 水平、TFF1 水平、体质指数 (body mass index, BMI)、收缩压 (systolic blood pressure, SBP)、舒张压 (diastolic blood pressure, DBP)、心率 (heart rate, HR) 等指标,统计学上差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$),见表 1。

2 粪便样本测序基本数据

经过对 130 份粪便标本的测序处理,首先利用 Barcode 技术进行识别,并剔除其中的嵌合体样本。随后,对筛选后的样本进行了扩增,并经过严格的质量检测并进行测序,生成原始数据 RawData。为了获

表 1 2 组患者的一般资料 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 General Information of patients in the two groups ($\bar{x} \pm s$)

Item	Combined ($n = 65$)	Control ($n = 65$)
Age (years)	48.91 $\pm$ 7.22	50.74 $\pm$ 5.86
Sex (male/female)	32/33	34/31
Alcohol consumption history (yes/no)	36/29	33/32
Hypertension history (yes/no)	38/27	36/29
Smoking history (yes/no)	39/26	35/30
Diabetes history (yes/no)	19/46	21/44
Dietary preferences (hard/soft)	48/17	50/15
Marital status (married/unmarried)	49/16	47/18
Dietary habits (regular/irregular)	30/35	35/30
Gastric ulcer diameter (mm)	9.54 $\pm$ 1.31	9.75 $\pm$ 1.43
Gastric ulcer staging (A1/A2)	41/24	36/29
Clinical symptoms		
Gastric pain	19	21
Anorexia	20	21
Postprandial abdominal distension/ Gastric discomfort	26	23
MOT ($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)	316.49 $\pm$ 39.25	319.84 $\pm$ 38.26
PG ($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	107.38 $\pm$ 15.67	105.41 $\pm$ 15.29
EGF ($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	100.06 $\pm$ 13.57	102.29 $\pm$ 14.19
TFF1 ($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	7.91 $\pm$ 1.37	8.08 $\pm$ 1.24
BMI ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)	23.53 $\pm$ 2.03	22.44 $\pm$ 2.11
SBP (mmHg)	105.27 $\pm$ 3.30	104.76 $\pm$ 3.90
DBP (mmHg)	66.98 $\pm$ 2.86	67.56 $\pm$ 2.95
HR ($\text{time} \cdot \text{min}^{-1}$)	78.01 $\pm$ 5.14	77.03 $\pm$ 5.16

MOT: Motilin; PG: Pepsinogen; EGF: Epidermal growth factor; TFF1: Trefoil factors 1; BMI: Body mass index; SBP: Systolic blood pressure; DBP: Diastolic blood pressure; HR: Heart rate; Control group: Oral administration of rabeprazole enteric-coated capsules was used to treat HP-positive gastric ulcer; Combined group: Oral administration of rabeprazole enteric-coated capsules and aluminum phosphate gel simultaneously for the treatment of HP-positive gastric ulcer.

得更准确和可靠的测序结果,对 RawData 进行双端拼接处理、质量控制措施以及嵌合体过滤,得到了高质量 CleanData。

针对相似性度低于 99% 的操作分类单元 (operational taxonomic unit, OTU) 进行深入的生物信息学分析。本研究中总计纳入了 130 个样本。随着测序数量的不断增加,所得到的曲线呈现出逐渐平缓的趋势,并且曲线的末端表现得相当平整。这一观察结果表明,本次测序的结果已经能够较好地覆盖样本中所包含的大部分物种。

3 肠道微生物组和代谢组数据比较

联合组的肠道微生物多样性明显高于对照组 ($P < 0.05$),见表 2。

RFE 对 2 组患者进行区分, AUC 达 0.80。联合组患者中有乳酸 (Lactate)、5-氨基戊酸 (5-Aminovalerate)、三氯蔗糖 (Sucralose)、乙酸 (Acetate)、黄嘌呤 (Xanthine)、己酸 (Caproate)、戊酸 (Valerate)、甲基琥珀酸 (Methylsuccinate)、同黄嘌呤 (Homarine)、苹果酸 (Malate) 10 种代谢物水平升高,见表 2。

4 多组学整合预测 2 组患者间的差异

多组学整合分析显示最终 AUC 达 0.85,明显高于单独使用微生物群或代谢物,在统计学上差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 3。

表 2 2 组患者肠道微生物多样性比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of intestinal microbiota diversity in two groups of patients ($\bar{x} \pm s$)

Item	Combined ($n = 65$)	Control ($n = 65$)
Shannon-wiener index	3.98 $\pm$ 0.59 *	2.79 $\pm$ 0.64
Lactate ($\mu\text{mo} \cdot \text{g}^{-1}$)	4.18 $\pm$ 0.87 *	2.45 $\pm$ 0.51
5-Aminovalerate ($\mu\text{mo} \cdot \text{g}^{-1}$)	1.95 $\pm$ 0.42 *	1.08 $\pm$ 0.31
Sucralose ($\mu\text{mo} \cdot \text{g}^{-1}$)	0.72 $\pm$ 0.18 *	0.35 $\pm$ 0.11
Acetate ($\mu\text{mo} \cdot \text{g}^{-1}$)	24.67 $\pm$ 4.55 *	15.32 $\pm$ 3.21
Xanthine ($\mu\text{mo} \cdot \text{g}^{-1}$)	1.54 $\pm$ 0.33 *	0.89 $\pm$ 0.25
Caproate ($\mu\text{mo} \cdot \text{g}^{-1}$)	2.33 $\pm$ 0.51 *	1.22 $\pm$ 0.28
Valerate ($\mu\text{mo} \cdot \text{g}^{-1}$)	1.41 $\pm$ 0.29 *	0.78 $\pm$ 0.19
Methylsuccinate ($\mu\text{mo} \cdot \text{g}^{-1}$)	1.03 $\pm$ 0.24 *	0.56 $\pm$ 0.15
Homarine ($\mu\text{mo} \cdot \text{g}^{-1}$)	0.85 $\pm$ 0.21 *	0.41 $\pm$ 0.12
Malate ($\mu\text{mo} \cdot \text{g}^{-1}$)	2.88 $\pm$ 0.62 *	1.65 $\pm$ 0.38

Compared with control group, * $P < 0.05$.

表 3 多组学整合分析的曲线下面积 (AUCs) 比较

Table 3 Comparison of area under the curves (AUCs) in multi-omics integration analysis

Analytical method	AUC	95% CI
Microbiota only	0.75	0.70-0.80
Metabolites only	0.73	0.68-0.78
Microbiota + metabolites (multi-omics)	0.85	0.81-0.89

5 肠道菌群微生物聚类分析及其与临床特征的关系

聚类分析显示,肠道炎症与特定微生物群落组成密切相关。利用 t - SNE 生成肘形图,识别模式和关系,确定最佳组件数为 2。

6 肠道菌群差异功能分析

通过 KEGG 功能富集分析,治疗后 2 组患者肠道菌群的差异基因主要集中“Fatty acid biosynthesis”、“Linoleic acid metabolism”、“Citrate cycle”、“Pentosephosphate pathway”、“Folate biosynthesis”、“Chloroalkane and chloroalkene degradation”、“PI3K

- Akt signaling pathway”、“Antifolate resistance”、“IL - 17 signaling pathway”和“Longevity regulating pathway - worm”等通路上,在统计学上差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

7 构建代谢反应网络

构建代谢反应网络图:图中左侧为微生物家族,右侧为代谢物,中间为菌群基因编码的酶,可追踪右侧粪便代谢物的代谢途径。结果表明,在 HP 阳性胃溃疡患者中,精氨酸酶、蛋白磷酸酶、酪氨酸磷酸酶的水平较高,见图 1。

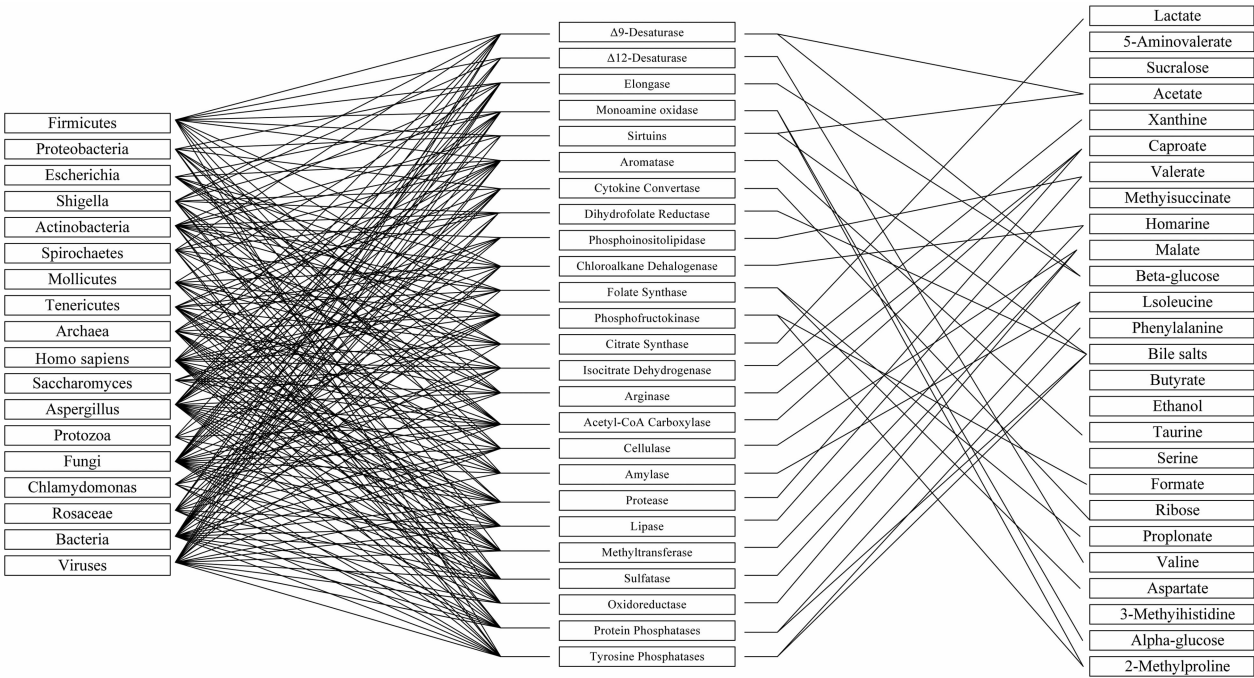


图 1 肠道微生物群代谢反应网络图
Figure 1 Metabolic reaction network diagram of the intestinal microbiota

8 肠道菌群及代谢物与临床结局的相关性分析

治疗后联合组的溃疡愈合率为 95.38% (62 例/65 例) 显著高于对照组 83.08% (54 例/65 例), ($P < 0.05$)。HP 根除率在联合组与对照组间无显著差异($P > 0.05$)。相关性分析显示,精氨酸、磷酸化蛋白等代谢物的水平与溃疡愈合率呈显著正相关($P < 0.05$),粪杆菌属与肠球菌属的丰度与患者治疗后临床症状改善评分呈显著正相关($P < 0.05$)。

9 临床疗效评价

联合组的疗效显著高于对照组,在统计学上差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

10 安全性评价

联合组共 7 例药物不良反应,包括头晕 1 例、恶

心呕吐 2 例、腹泻 4 例,总发生率 10.77% (7 例/65 例);对照组共发生 11 例药物不良反应,包括头晕 2 例、恶心呕吐 4 例、腹泻 5 例,总发生率 16.92% (11 例/65 例),2 组患者的药物不良反应总发生率比较,在统计学上差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 4 2 组患者疗效的比较($n, %$)

Table 4 Comparison of therapeutic effects between the two groups of patients($n, %$)		
Item	Combined($n = 65$)	Control($n = 65$)
Markedly effective	50 (76.92) *	35 (53.85)
Effective	12 (18.46)	19 (29.23)
Ineffective	3 (4.62)	11 (16.92)

Compared with control group, * $P < 0.05$.

讨 论

胃溃疡发病机制复杂,涉及多种因素,包括幽门螺杆菌(HP)感染、胃酸分泌过多、胃黏膜防御机制减弱等^[18]。HP阳性胃溃疡患者通常需要长期药物治疗,以促进溃疡愈合。雷贝拉唑可以减少胃酸分泌,减轻胃黏膜损害程度,纠正免疫失衡,从而促进患者的恢复。磷酸铝凝胶既能抑制胃酸分泌,还能保护胃黏膜。人体肠道的细菌能合成人体必需氨基酸,参与多种生理活动^[19],相互制约、依存,维持生态平衡^[20]。宏基因组学助力探索其奥秘。研究发现,胃溃疡治疗中胃肠道菌群组成会改变^[21]。因此,本研究对于理解胃溃疡的病理生理机制、评估治疗效果具有重要意义。

本研究结果显示,联合治疗组患者肠道微生物多样性显著高于对照组,提示联合用药可能通过多重机制改善肠道微环境:雷贝拉唑通过高效抑制胃酸分泌,降低胃内酸度,进而影响胃及上消化道菌群结构,间接调节肠道菌群组成;而磷酸铝凝胶除中和胃酸外,其黏膜保护作用可能减少炎症因子释放,改善肠道通透性,从而为有益菌的定植与增殖创造有利条件。此外,联合组中肠球菌和粪杆菌等有益菌的数量显著上升,进一步表明该治疗方案可能通过调节短链脂肪酸合成、增强肠道屏障完整性及抑制潜在病原菌生长等途径,促进微生态平衡的恢复。这一发现与以往研究中关于特定药物通过调节肠道菌群和代谢物缓解胃黏膜损伤的结论相呼应,均证实了调控肠道微生态是治疗胃黏膜损伤的重要机制^[20]。此外,本研究中的所有患者均接受了包含克拉霉素和阿莫西林在内的标准抗生素治疗,而抗生素是导致肠道菌群扰动的最主要因素,其作用可能掩盖或混淆其他药物(如雷贝拉唑和磷酸铝凝胶)对菌群的调节效应。因此,本研究中观察到的菌群变化,其主要驱动力很可能源于抗生素治疗。然而,在相同的抗生素背景下,联合组仍表现出更高的菌群多样性和特定代谢物水平的变化,提示雷贝拉唑联合磷酸铝凝胶可能在抗生素引起的菌群扰动基础上,发挥一定的微调或协同作用。

通过 RFE 与多组学整合分析,本研究构建了具有较高区分能力的预测模型(AUC=0.85),提示特定微生物群落及其代谢产物在 HP 阳性胃溃疡治疗反应中具有标志性意义。这些代谢物可能作为信号分子参与宿主—微生物互作,例如某些微生物代谢产物可通过激活 G 蛋白偶联受体或组蛋白去乙酰化酶等机制,调节肠道免疫与炎症反应。支持向量机模型进一步证实,联合治疗组患者肠道炎症水平较低,可能与特

定菌群如粪杆菌属产生的丁酸盐等抗炎代谢物有关,这些代谢物能够抑制 NF- κ B 通路,降低促炎因子的表达,从而缓解肠道炎症状态。有相关报告同样利用机器学习模型识别代谢物特征,强调了多组学整合分析在揭示疾病病理机制方面的优越性,与本研究策略一致^[15]。KEGG 通路富集分析显示,联合治疗组在多个代谢与信号通路中发生明显变化,包括脂肪酸合成、柠檬酸循环、IL-17 信号通路等。IL-17 信号通路的富集提示该联合疗法可能通过调节 Th17/Treg 免疫平衡影响肠道炎症进程。IL-17 主要由 Th17 细胞分泌,在黏膜免疫及慢性炎症中发挥关键作用;而肠道菌群可通过代谢产物如多糖 A 等诱导 Treg 分化,抑制过度炎症。联合治疗可能通过调控上述免疫细胞亚群的比例,进而影响 IL-17 等细胞因子的分泌,实现免疫稳态的重建。已有免疫学研究揭示了通过调节特定信号通路可影响 Th17/Treg 平衡,为本研究中 IL-17 信号通路的变化提供了机制层面的支持^[22]。相关性分析显示,精氨酸、磷酸化蛋白等代谢物及粪杆菌属等有益菌的丰度与溃疡愈合率和临床症状改善呈显著正相关,提示肠道微生态改善可能促进临床预后。

本研究存在局限性,虽然研究发现了肠道微生物多样性和代谢物的变化,但未能深入探讨这些变化的长期影响或因果关系。而且研究未涉及患者的生活方式、饮食习惯等可能影响肠道菌群的因素,这些因素可能对结果产生干扰。此外,由于所有患者均接受了抗生素治疗,未能完全排除抗生素对菌群结构的主导影响,未来需设置更严格的对照组(仅接受抗生素治疗)以区分不同药物的独立效应。

综上所述,雷贝拉唑联合磷酸铝凝胶的治疗方案能够提高肠道微生物多样性,并促进微生物代谢物的分泌,有效改善肠道菌群,促进患者恢复。

参考文献:

- [1] AMALIA R, PANENGGAK N S R, DOOHAN D, et al. A comprehensive evaluation of an animal model for *Helicobacter pylori* - associated stomach cancer: Fact and controversy [J/OL]. *Helicobacter*, 2023, 28(1): e12943. 2023-01-10 [2025-07-24]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36627714/>.
- [2] JAFARZADEH A, JAFARZADEH Z, NEMATI M, et al. The interplay between *helicobacter pylori* and suppressors of cytokine signaling (SOCS) molecules in the development of gastric cancer and induction of immune response [J/OL]. *Helicobacter*, 2024, 29(3): e13105. 2024-06-24 [2025-07-24]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38924222/>.
- [3] 伍鼎建,王瑞,刘恒琦,等. 川西高原藏族家庭幽门螺杆菌感染的流行病学现况和相关因素分析[J]. 中华传染病杂志, 2024, 42(01): 35-40.

- [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] 杜君彦,潘杰,周晴接,等. 2013—2020 年浙江温州地区幽门螺杆菌耐药情况分析[J]. *中国全科医学*, 2023, 26(7):825—829.
- [6] TAHARA S, TAHARA T, YAMAZAKI J, *et al.* Helicobacter pylori infection associated DNA methylation in primary gastric cancer significantly correlates with specific molecular and clinicopathological features[J]. *Mol Carcinog*, 2024, 63(2):266—274.
- [7] LU C, XIE L, QIU S, *et al.* Small extracellular vesicles derived from helicobacter pylori - infected gastric cancer cells induce lymphangiogenesis and lymphatic remodeling via transfer of miR - 1246 [J/OL]. *Small*, 2024, 20(13):e2308688. 2023 - 11 - 09 [2025 - 07 - 24]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37946695/>.
- [8] 马治娥,赵文娟,王沛. 不同质子泵抑制剂对胃溃疡患者胃肠激素及氧化应激的影响[J]. *贵州医药*, 2024, 48(1):55—56.
- [9] 王正杰,薛国敏,陈晓波,等. 莫沙必利联合雷贝拉唑和磷酸铝凝胶治疗老年反流性食管炎的疗效[J]. *中国煤炭工业医学杂志*, 2023, 26(3):267—270.
- [10] LI Z, SUN T, HE Z, *et al.* Intestinal dysbacteriosis contributes to persistent cognitive impairment after resolution of acute liver failure[J]. *Am J Pathol*, 2024, 194(11):2076—2090.
- [11] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组. 第六次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告(非根除治疗部分)[J]. *中华消化杂志*, 2022, 42(5):289—303.
- [12] 铁子慧,何培坤,李彦颐,等. 帕金森病轻度认知障碍患者脑结构网络改变与肠道菌群的关系[J]. *实用医学杂志*, 2024, 40(24):3438—3445.
- [13] 刘燕红,王银梦,张玉莹,等. 基于宏基因组测序技术研究正常与腹泻耗牛犊牛肠道菌群特征[J]. *动物营养学报*, 2023, 35(4):2641—2650.
- [14] LU S, SUN L, CAO L, *et al.* Analysis of lung microbiota in pediatric pneumonia patients using BALF metagenomic next - generation sequencing: A retrospective observational study[J/OL]. *Medicine (Baltimore)*, 2024, 103(51):e40860. 2024 - 12 - 20 [2025 - 07 - 24]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39705480/>.
- [15] TANG J, MOU M, ZHENG X, *et al.* Strategy for identifying a robust metabolomic signature reveals the altered lipid metabolism in pituitary adenoma[J]. *Anal Chem*, 2024, 96(12):4745—4755.
- [16] CHEN X, LI M, SU D. Machine learning models for differential diagnosing HER2—low breast cancer: A radiomics approach[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2024, 103(33):e39343. 2024 - 08 - 16 [2025 - 07 - 24]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39151526/>.
- [17] BINSON VA, THOMAS S, SUBRAMONIAM M, *et al.* A review of machine learning algorithms for biomedical applications[J]. *Ann Biomed Eng*, 2024, 52(5):1159—1183.
- [18] 刘海涛,方邦江,刘德喜,等. 沉香和胃丸辅助常规西医治疗胃溃疡的疗效观察及对溃疡愈合,胃运动功能的影响[J]. *时珍国医国药*, 2024, 35(6):1423—1426.
- [19] 王丹,罗纯齐,孟玲玲,等. 维生素 D3 对溃疡性结肠炎大鼠肠道微生态及血清炎症因子水平的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(2):261—265.
- [20] 艾梓黎,张娴,葛巍,等. 四物汤水提物对肥胖大鼠肠道菌群平衡的调控作用[J]. *中华中医药学刊*, 2023, 41(7):136—140.
- [21] 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.
- [22] 庞彬彬,陈震,邢怡桥. 芍药苷调节 RhoA/ROCK 信号通路对实验性自身免疫性葡萄膜炎小鼠 Th17/Treg 免疫平衡的影响[J]. *中药新药与临床药理*, 2024, 35(4):506—512.

(收稿日期 2025 - 08 - 04)

· 科学文摘 ·

基于基因特征深度学习功能表征的药物靶点预测

引自:HAO C, *et al.* Drug target prediction through deep learning functional representation of gene signatures [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1):1853.

目前生物信息学中的许多机器学习应用在分析输入基因特征时依赖于匹配基因身份,未能充分利用关于基因功能的现有知识。为了进一步实现组学数据集的比较分析,包括靶点解析和作用机制研究,我们开发了一种将基因特征投射到其生物学功能而非其身份上的方法,类似于自然语言处理中词到向量(word to vector, word2vec)技术的工作原理。我们通过训练深度学习模型开发了基因特征功能表征(functional representation of gene signatures, FRoGS)方法,并证明将其应用于布罗德研究所的 L1000 数据集,在化合物 - 靶点预测方面比仅基于基因身份的模型更有效。通过整合额外的药理活性数据源,FRoGS 相对于现有方法显著增加了高质量化合物 - 靶点预测的数量,其中许多预测得到了计算机模拟和/或实验证据的支持。这些结果强调了 FRoGS 在基于机器学习的生物信息学应用中的普遍实用性。预先配备基因功能知识的预测网络可能有助于揭示通过对化合物、细胞类型、疾病模型和患者队列进行大规模组学研究获得的基因特征之间的新关系。