

中药抗幽门螺杆菌感染的研究进展

覃俊媛, 彭成, 孙晨, 陈冠儒, 余蕾, 谢晓芳* (成都中医药大学, 西南特色中药资源国家重点实验室, 成都 611137)

摘要: 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)是一种常见的染病菌株, 随着抗菌药物的广泛使用和滥用, 耐药性逐年上升, 目前西医临床治疗方案存在复发率高、不良反应多或严重以及易产生耐药性的风险。相对于抗菌类药物的局限性, 现代研究显示中药有良好的抗 Hp 作用, 且不易产生耐药性。本文对中药抗 HP 相关研究进展进行论述, 为中药抗 Hp 的进一步研究和产品开发提供思路。

关键词: 中药; 幽门螺杆菌; 耐药性; 研究进展

中图分类号: R285.6

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2022)05-0710-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.05.024

引用本文: 覃俊媛, 彭成, 孙晨, 等. 中药抗幽门螺杆菌感染的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(5): 710-716.

Research Progress of Traditional Chinese Medicine on Anti-*Helicobacter Pylori*

QIN Junyuan, PENG Cheng, SUN Chen, CHEN Guanru, YU Lei, XIE Xiaofang* (Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, State Key Laboratory of Characteristic Chinese Medicine Resources in Southwest China, Chengdu 611137, China)

ABSTRACT: *Helicobacter pylori*(Hp), a common infected strain, has increased drug resistance year by year with the widespread use and abuse of antibiotics. At present, the clinical treatment programs of western medicine have certain risks including high recurrence rate, large adverse reactions and easy development of drug resistance. Antibiotic drugs have certain limitations, while modern research shows that Chinese medicine has a good effect on anti-Hp, and it is not easy to produce drug resistance. In this paper, the relevant research progress of Chinese medicine against Hp is discussed, which provides ideas for the further research and product development of Chinese medicine against Hp.

KEYWORDS: traditional Chinese medicine; *Helicobacter pylori*; drug resistance; research progress

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)最早由澳大利亚学者 Warren 和 Mashall 于 1983 年从胃黏膜中分离得到, 是一种微需氧的革兰氏阴性菌。研究发现, Hp 与多种消化系统疾病的发生有紧密的关系, 例如消化道溃疡, 且可导致胃癌、胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤等^[1], 因此世界卫生组织在 1994 年将其认定为 I 类致癌原。此外研究报道 Hp 还与糖尿病、肥胖、抑郁症等疾病相关^[2-4]。Hp 具有传染性, 《幽门螺旋杆菌感染基层诊疗指南(2019 年)》指出 Hp 在人群主要是通过口-口途径传播, 我国多个中心的大规模自然人群调查显示 Hp 感染率为 40%~90%, 平均为 59%^[5]。西医常用三联(奥美拉唑+阿莫西林+克拉霉素)或四联疗法(质子泵抑制剂+阿莫西林+克拉霉素+甲硝唑)治疗 Hp 感染, 近年来 Hp 对克拉霉素、甲硝唑和左氧氟沙星的耐药率不断上升, 且出现多重耐药性, 临床改进的铋剂四联方案(标准剂量质子泵抑制剂+标

准剂量铋剂+2 种抗菌药物), 虽然对 Hp 根除率较高, 但存在易发生不良反应、易耐药性的风险^[6]。

中药抗 Hp 研究最早见于 1991 年徐健国等^[7]观察 21 味治疗胃病常用中药的煎剂对 Hp 的体外敏感试验, 研究和关注不断增加。尤其是 Hp 感染致消化性溃疡患者人数居高不下, 和西药标准化治疗带来的不良反应和耐药性所致的临床疗效欠佳问题, 使中药逐渐发展成为治疗此类疾病的重要手段之一。近年来, 中药抗 Hp 的研究主要包括基础研究和临床研究, 研究对象包括中药复方、单味中药及中药不同提取物、中药成分等。从研究报道看, 中药具有直接抗 Hp 感染作用, 治疗 Hp 感染的效果上相对化学药物具有根除率高、复发率低、不良反应少等特点^[7]。本文对近年来有关中药抗 Hp 的基础研究和临床研究文献进行整理, 对中药对 Hp 的作用研究进展进行综述, 以为临床用药提供参考。

基金项目: “重大新药创制” 国家科技重大专项(2019ZX09721001-008)

作者简介: 覃俊媛, 女, 硕士生 E-mail: junyuanqin@qq.com
xxfl4544@163.com

*通信作者: 谢晓芳, 女, 博士, 副研究员, 硕导 E-mail:

1 Hp 致病机制以及中医认识

Hp 通过鞭毛或黏附素(如 Hsp6、Hopz、BabB、OipA 等)定植在胃黏膜上,其尿素酶通过分解尿素生成氨气,中和胃内过酸环境使菌体存活,造成感染。Hp 本身或分泌的毒力因子诱发宿主释放炎症因子引起炎症反应,损伤胃黏膜并阻碍胃黏膜修复。在免疫方面, Hp 可以影响免疫细胞的细胞周期,抑制免疫细胞增殖及诱导其凋亡,抑制免疫应答,且通过对菌体脂多糖结构进行修饰,使得其躲避免疫细胞识别,减少免疫攻击。此外, Hp 破坏胃细胞周期的平衡状态,导致细胞异常增殖、凋亡以及延长细胞周期而致病^[8-9]。

根据 Hp 感染所致的临床症状,如口苦、口气秽浊、食欲不振、胃脘胀满或疼痛、嗝气、泛酸、恶心呕吐等,中医将其归纳于“胃脘痛”“痞满”“呃逆”等疾病范畴^[10]。Hp 感染属中医“外邪”^[11],多从皮毛、口鼻等侵入人体。咽喉为胃之门户,外邪从口入侵胃。Hp 感染所致疾病病位在胃,与肝脾密切相关。本病临床常见中医证型包括脾胃湿热证、肝胃不和证、脾胃虚弱证、肝胃郁热证等^[12]。《素问·刺法论》有云:“正气存内,邪不可干”,当机体的正气相对虚弱时,邪气乘虚而入,又如《素问·评热病论篇》所言:“邪之所凑,其气必虚”。情志失调、饮食不节、劳逸过度、先天禀赋不足等因素致使人体正气损伤,外邪因而乘之,损伤脾胃。胃居膈下,上接食管,与脾以膜相连,同在中焦,并与脾互为表里关系。李东垣认为“内伤脾胃,百病由生,脾气主升,胃气主降,外感内伤所致脾胃升降失调则产生胃脘胀痛、呕比呃逆等病证”(《脾胃论》),因此胃失通降,则出现胃脘胀痛、嗝腐吞酸等症;胃气上逆,则出现恶心、嗝气、呃逆等症。肝位于横膈之下,肝主疏泄,对脾胃运化功能具有促进作用,肝失疏泄下乘脾土,则脾气不升,胃失和降,则出现痞满、呃逆、胃痛等症。

2 中药抗 Hp 的主要活性物质与作用

随着对中药抗 Hp 的研究深入,越来越多的抗 Hp 活性成分被发现,包括挥发油、黄酮类、生物碱、鞣质等。

2.1 挥发油成分

挥发油又称为精油,常见于具有芳香性气味的中药,如枳实、苍术、木香、广藿香、厚朴、生姜等。Bonamin 等^[13]采用微量稀释法测定枳实中的β-

月桂烯对 Hp 的作用,其半抑制浓度(half maximal inhibitory concentration, IC₅₀)为 500 μg·mL⁻¹。苍术挥发油对 Hp 的最低抑制浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)为 7.5 mg·mL⁻¹, IC₅₀ 为 2.181 mg·mL⁻¹,还可降低 GES-1 细胞中 Cag A 蛋白易位和减少细胞因子 IL-8 的表达,提示苍术挥发油可能是潜在的抗 Hp 药物^[14]。香芹酚对 Hp 的 MIC 为 128 μg·mL⁻¹、最低杀菌浓度(minimum bactericidal concentration, MBC)为 256 μg·mL⁻¹,具有良好的抗 Hp 作用^[15]。在体外抗 Hp 试验中,夏季香薄荷和牛至挥发油的 MIC 均为 2 μL·mL⁻¹,两者混合物的 MIC<2 μL·mL⁻¹,当比例为 2:1 时, MIC 仅为 0.5 μL·mL⁻¹,具有显著的抗菌作用;在体内试验中,用夏季香薄荷和牛至挥发油 2:1 混合物治疗 Hp 感染小鼠 2 周,结果 30% 的小鼠检测出血样或胃组织中 Hp 呈阳性,且降低了 HO-1 mRNA 的表达^[16-17]。此外, Hp 对 6-姜酚也具有敏感性^[18]。

2.2 黄酮类成分

黄酮类是具有光谱生物活性的天然多酚类化合物,不仅分布广泛,且种类繁多,具有许多生物活性,其中包括抗菌作用,如黄芩苷、黄芩素、富马酸、没食子酸、槲皮素等^[19]。黄芩苷可以非竞争性抑制幽门螺杆菌脲酶(*Helicobacter pylori* urease, HPU)的活性,HPU 在 Hp 定植以及损伤胃黏膜发挥着重要的作用,其作用主要位点是 HPU 巯基,特别是巯基基团 Cys321^[20]。黄芩素也具有同样的作用^[21]。Zhang 等^[22]发现头花蓼中的槲皮素通过降低 p38MAPK 和 Bax 的表达,升高 Bcl-2 的表达,减少胃上皮细胞凋亡,保护胃黏膜,从而降低由 Hp 感染引起的炎症和胃细胞损伤。

2.3 生物碱类成分

生物碱是一种呈碱性含氮类化合物,具有较强的生物学活性。Tominaga 等^[23]从吴茱萸中提取出新型烷基甲基喹诺酮类生物碱治疗 Hp 感染的蒙古沙鼠,结果显示喹诺酮类生物碱能够改善 Hp 所致小鼠呼吸异常,减少胃组织中 Hp 的数量和抑制髓过氧化物酶活性,体外试验显示其对临床分离的 Hp 的 MIC 为 0.02~0.05 mg·L⁻¹。高承霞等^[24]研究发现苦豆子总碱对 42 株 Hp 耐药菌临床分离株的 MIC 为 12~32 mg·mL⁻¹。黄连素对 Hp 耐药菌株的 MIC 为 12.50 mg·mL⁻¹^[25],并可显著降低 Hp 诱导的胃炎大鼠胃黏膜中 NOX2、NOX4、INOS、ERK1/2 蛋白含量,增加 SOD 的活性^[26]。

2.4 鞣质类成分

鞣质是广泛存在于中草药中的物质,具有多方面的生物活性,如抗病毒、抗肿瘤、抗脂质氧化等。Funatogawa 等^[27]发现老鹳草中的老鹳草素对 Hp 的 MIC 仅为 6.25 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。老鹳草中的柯里拉京同样具有较强的抑菌作用(MIC 为 8 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)^[28]。此外,木麻黄鞣亭、木麻黄素、仙鹤草素等鞣质在体外试验中均对 Hp 有良好的抑菌作用^[29]。

2.5 其他成分

部分苷类化合物和蒽醌类化合物也有抗 Hp 作用。何峰等^[30]采用 Hp 脂多糖诱导大鼠胃黏膜损伤,并以虎杖苷(120 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)预防给药 3 d,结果可以显著减少大鼠胃黏膜损伤,降低血清 TNF- α 、IL-8 水平,胃黏膜中 MDA 含量明显下降而 SOD 活性升高,且胃黏膜细胞 Cleaved Caspase-3、Cleaved Caspase-9 蛋白表达明显降低,表明虎杖苷可以减轻胃黏膜炎症反应和氧化损伤,抑制黏膜细胞凋亡。大黄素可竞争性抑制 Hp β -羟酰基 ACP 脱水酶活性从而抑制 Hp^[31]。

3 单味中药抗 Hp 感染的药理作用

Hp 感染具有起病隐匿、病情渐进、病势缠绵等特点,与中医湿热邪气致病特点相似。“湿热”环境有利于 Hp 的生长、繁殖。Hp 感染损伤脾胃,使脾胃升降失调,水液输布异常而化为湿浊,蕴于体内日久而形成湿热,而脾胃湿热又为 Hp 侵入致病提供了有利环境,二者互为因果^[32]。因此,许多清热药多有抗 Hp 作用,如黄连、大黄、黄芩、虎杖、金果榄、金银花、青果、头花蓼、酸浆、马鞭草等。实验研究还发现,除了清热药,传统中药学分类中的解表药、化湿药、化痰药、温里药、行气药、补虚药、收涩药等也具有抗 Hp 活性的中药,具体见表 1。从研究可见,有中药体外抗 Hp 的 MIC 值分布较广,其中黄连、黄芩和大黄报道对耐药菌株有效。体内试验显示具有减轻炎症反应和促进胃黏膜修复的作用,但相对而言体内抗感染研究不足。

4 方剂抗 Hp 感染的药理作用

方剂则是在治法的指导下,按照组方原则配伍而成的药物有序组合,即“法随证立”“方从法出”。根据 Hp 感染后的常见症状和证候,多用清热剂、和解剂、温里剂、祛湿剂、祛痰剂等,方如芩连温胆汤、蒿芩清胆汤、小建中汤、半夏泻心汤等,多有体内 Hp 感染研究,相关研究结果见表 2。从

表 1 单味中药抗 Hp 感染强度汇总

Tab. 1 Summary of anti-Hp infection intensity of single Chinese medicine

中药分类	中药	MIC 值/ $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$	抑菌圈/mm	临床耐药菌株敏感性
清热药	¹ 黄连 ^[33-35]	1.56	32.32	敏感
	¹ 大黄 ^[34-37]	16~64	22	敏感
	¹ 黄芩 ^[34-37]	64~512	22	敏感
	黄柏 ^[37]	25	29	/
	虎杖 ^[37]	50	18	/
	地丁 ^[38]	/	23	/
	土茯苓 ^[38]	/	23	/
	金果榄 ^[33]	12.50	21.22	/
	金银花 ^[33]	12.50	24.90	/
	青果 ^[33]	3.12	35.50	/
	鱼腥草 ^[39]	1 : 512	/	/
	生姜 ^[40]	/	19.09	/
	板蓝根 ^[41]	3.9~7.8	/	/
	青黛 ^[41]	3.9~7.8	/	/
	秦皮 ^[41]	15.6	/	/
	² 头花蓼 ^[42-44]	/	/	/
	酸浆 ^[45]	0.5	/	/
	马鞭草 ^[46]	1 : 80	/	/
	解表药 桂枝 ^[38]	/	23	/
	化湿药 ³ 草果 ^[47]	32	/	/
化痰药	厚朴 ^[38]	/	20	/
	半夏 ^[48]	2~128	/	/
温里药	丁香 ^[39]	1 : 256	/	/
	高良姜 ^[38]	/	22	/
行气药	枳实 ^[39]	/	19	/
	山楂 ^[39]	/	19	/
补虚药	人参 ^[48]	16~128	/	/
	甘草 ^[48]	32~128	/	/
收涩药	白芍 ^[38]	/	19	/
	五倍子 ^[39]	<1 : 512	/	/
止血药	乌梅 ^[38]	25	21	/
	仙鹤草 ^[38]	1 : 256	/	/
其他	地榆 ^[46]	1 : 160	/	/
	玫瑰花 ^[38]	/	23	/

注: 1-药物可减轻 Hp 感染小鼠胃黏膜轻度充血和减少浅表溃疡形成; 2-药物可降低 Hp 感染大鼠 IL-17 和 IL-23 的含量, 减少 Gas 的含量, 减轻胃黏膜的炎症反应和促进胃黏膜的修复; 3-在体内试验中可抑制尿素酶活性; 4-分类参照张廷模《临床中药学》第 2 版, 2012 年出版; “/”表示未做相关研究。

Note: 1-The drug can alleviate mild hyperemia of the gastric mucosa of Hp-infected mice and reduce the formation of superficial ulcers; 2-the drug can reduce the content of IL-17, IL-23 and Gas, inhibit the inflammatory response of the gastric mucosa and promote the repair of the gastric mucosa in Hp-infected rats; 3-the drug can inhibit urease activity in vivo tests; 4-the classification was referred to Zhang Tingmo's Clinical Chinese Pharmacy(2nd Edition), published in 2012; “/” indicated that no relevant research has been done.

研究结果可见, 中药方剂抗 Hp 感染的机制主要有: ①抑制 Hp 生长繁殖, 降低 Hp 定植; ②抑制炎症反应, 可减少 NO 的分泌和炎症因子分泌, 抑制 NF- κ B p65 炎症通路, 从而保护胃黏膜; ③调控 TGF- β /Smad 信号通路; ④调节胃黏膜免疫微环境。

表 2 中药方剂抗 Hp 感染的药理作用汇总

Tab. 2 Summary of pharmacological action of Chinese medicine prescription against Hp infection

方名	组方	模型或方法	作用
芪连温胆汤 ^[49]	黄芪、黄连、枳壳、竹茹、姜半夏、陈皮、茯苓、蒲公英、生甘草等	Hp 感染胃炎小鼠	上调胃黏膜 IkB α 的表达和 NF- κ B p65 的激活
健脾解毒活血汤 ^[50]	党参、白术、茯苓、陈皮、山药、败酱草、蒲公英、佩兰、黄连、砂仁等	HP 相关性胃炎小鼠模型	明显降低小鼠血清 IL-1 β 水平, 降低感染率
蒿芩清胆汤 ^[51]	青蒿、黄芩、法半夏、竹茹、茯苓、陈皮、枳壳、滑石、青黛、生甘草	Hp 感染小鼠胃黏膜损伤模型	抑制 NF- κ B p65 炎症通路激活, 下调 IL-8 INOS 表达
胃疡宁丸 ^[52]	白术、乌药、山药、白及、青皮、高良姜、赤芍、仙鹤草、甘草、珍珠层粉、香附、五指毛桃等	液体稀释法测; 小鼠 HP 感染模型	抗 Hp 的 MIC 为 0.041 6 g·mL ⁻¹ , 降低小鼠 Hp 感染率
小建中汤 ^[53]	桂枝、炙甘草、大枣、芍药、生姜、胶饴	Hp 感染小鼠	改善胃黏膜病理状态, 减轻炎症反应
抑阳清幽颗粒 ^[54]	蒲公英、夏枯草、柴胡、白芍、枳实、乌贼骨、浙贝、厚朴、救必应、元胡、厚朴、甘草	HP 相关性胃炎模型及胃黏膜损伤模型大鼠	减轻 Hp 感染大鼠胃黏膜炎症反应
半夏泻心汤 ^[55-56]	半夏、黄芩、人参、炙甘草、大枣、干姜、黄连	收集治疗 7 d Hp 相关消化性溃疡患者的血清; Hp 感染小鼠	抑制 TGF- β 1 含量和 Smad3 蛋白的表达, 增加 Smad7 蛋白表达, 调节胃黏膜免疫微环境
茯苓甘草汤 ^[40]	茯苓甘草汤: 炙甘草片、茯苓、生姜、桂枝 茯苓甘草肉桂汤: 炙甘草片、茯苓、生姜、肉桂	药敏纸片琼脂扩散法、打孔法测抑菌圈	茯苓甘草汤含药血清(5.0 g·mL ⁻¹)体外抗 Hp 的抑菌圈为(13.37 $\pm$ 0.43)mm, 茯苓甘草肉桂汤含药血清(5.0 g·mL ⁻¹)体外抗 Hp 的抑菌圈为(12.46 $\pm$ 0.66)mm
戊己丸 ^[57]	黄连、吴茱萸、白芍	Hp 感染胃炎小鼠模型	调节胃内真菌数和细菌数失常, 促进双歧杆菌、乳酸菌的生长, 降低胃内蛋白酶的活性和恢复淀粉酶的活性
清热化湿舒胃方 ^[58]	姜厚朴、佩兰、蒲公英、广藿香、紫苏梗、枳壳、茯苓、白术、熟党参、黄芩、甘草	Hp 感染小鼠	减少 Hp 定植, 减轻胃黏膜炎症反应, 明显降低血清中 NO 含量和 INOS 的表达
三黄泻心汤 ^[59]	黄连、大黄、黄芩	Hp 感染人胃上皮 AGS 细胞	抑制 COX-2 增加和 IkB α 降解, 减少 NO 和 IL-8 的产生, 抑制细胞 NF- κ B p50 亚单位的核移位

5 中药治疗 Hp 感染性疾病的临床应用

中药抗 Hp 感染临床应用上, 以中西药联合为主, 中药以复方和中成药居多。临床上针对 Hp 感染出现的不同证候, 其治疗方案也有所不同。脾胃湿热证型常因食偏肥甘, 而致脾胃失运化, 积湿化热, 加之感受邪气, 故湿热内蕴中焦。治疗以清热利湿、健脾为主。郑徽^[60]以胃炎汤(干姜 8 g, 白花蛇舌草 30 g, 蒲公英 30 g, 半夏 10 g, 黄芩 10 g 等)治疗 Hp 阳性浅表性胃炎 55 例, 治疗 1 个月和 3 个月后 Hp 根除例数为 50 例、53 例, Hp 根除率和临床症状消除时间均优于对照组(奥美拉唑、阿莫西林、克拉霉素)。敦泽^[61]等运用清中益胃汤(黄连 15 g、栀子 15 g、石菖蒲 15 g、茯苓 15 g、白术 12 g 等)结合四联药物(阿莫西林克拉维酸钾、盐酸左氧氟沙星胶囊、兰索拉唑肠溶胶囊、胶体果胶铋)治疗 Hp 相关性慢性胃炎脾胃湿热证患者, 取得了较好的疗效。王金会^[62]采用四妙丸联合四联药物治疗 Hp 感染脾胃湿热证患者, 可提高 Hp 根除率, 显著改善中医证候。针对脾胃虚弱证患者, 李文红^[63]治疗 Hp 阳性胃溃疡 70 例, 对照组采用奥

美拉唑、阿莫西林和克拉霉素治疗, 观察组以黄芪建中汤(灶心土 30 g, 侧柏炭 20 g, 黄芪 20 g, 白芍 15 g, 延胡索 15 g 等)治疗, 治疗 8 周后观察组总有效率 97.14%, 对照组总有效率 80.00%, 治疗 3 个月后, 观察组 Hp 根除率为 97.18%, 优于对照组为 82.86%。陈春妃^[64]以六君子丸联合四联药物(奥美拉唑肠溶片、阿莫西林胶囊、克拉霉素片、枸橼酸铋钾片)治疗脾胃虚弱型 Hp 感染患者, 治疗后与观察组相比, 治疗组患者中医症状积分显著下降且 Hp 阳性率降至 3.45%。除幽颗粒与三联合用提高疗效的同时, 减少了不良反应的发生^[65]。因胃不和而致肝胃不和证和肝胃郁热证, 多见使用疏肝理气及调和肝脾等方。魏巍等^[66]以柴胡疏肝散(柴胡 15 g, 枳壳 12 g, 甘草 5 g, 川芎 10 g, 香附 10 g, 白芍 12 g)治疗 Hp 感染所致胃脘痛 92 例, 对照组以阿莫西林、奥美拉唑和果胶铋治疗, 治疗 1 个月后, 治疗组治愈 42 例、无效 2 例, 总有效率 97.82%, 半年后随访的 31 例中有 5 例复发, 对照组总有效率 84.27%, 16 例中有 8 例复发, 2 组具有显著差异性($P<0.01$)。吉英等^[67]以半夏泻心

汤(法半夏 12 g, 人参 9 g, 黄芩 9 g, 干姜 9 g, 炙甘草 6 g 等)联合克拉霉素、阿莫西林、奥美拉唑治疗胃溃疡合并 Hp 感染患者 55 例, 对照组只予以西药治疗, 治疗 4 周后, 观察组总有效率为 98.18%, Hp 根除率为 94.55%, 显著提高患者血清中的 IL-2 水平, 降低 IL-6 水平; 对照组总有效率和根除率分别为 85.45%, 76.36%, 观察组在临床症状改善上优于对照组。此外, 吴茱萸生物碱联合奥美拉唑治疗 Hp 感染的效果与经典四联疗法相近^[68]。

6 总结与展望

中药对 Hp 感染有抑制 Hp 增殖和降低 Hp 在胃中的存活, 减轻炎症反应和抗氧化应激作用, 机制与抑制 NF- κ B p65 炎症通路、逆转 ERK1/2 通路的激活、减少 Cleaved Caspase-3、Cleaved Caspase-9 蛋白表达而抑制胃黏膜细胞凋亡、抑制 TGF- β /Smad 信号通路、调节胃黏膜免疫微环境等有关。中药活性成分、单味中药以及中药复方在体内外研究中都表现出良好的抗 Hp 感染作用, 中药复方及中西药联用治疗 Hp 感染相关胃炎、胃病等, 均取得良好疗效, 且较单用西药组可提高总体有效率和根除率, 并能降低复发率和不良反应发生率, 表明中药治疗 Hp 感染性疾病具有巨大的临床应用前景。然而, 已报道的中药抗 Hp 感染的研究多为较浅的基础研究, 鲜有涉及机制研究, 且少有对 Hp 的针对性研究, 因此今后需加强中药抗 Hp 的机制研究, 明确其作用特点。其次, 中药复方以及中西药联用在治疗 Hp 感染虽具较好的疗效, 但未纳入 Hp 感染性疾病的治疗指南, 今后应进一步规范该类疾病的诊疗、明确不同中药的作用特点, 争取能进入相关治疗指南, 使中药治疗 Hp 感染的临床用药更规范、有效。

REFERENCES

- [1] CHI Z C. Update on prevention and treatment of *Helicobacter pylori* infection[J]. World Chin J Dig(世界华人消化杂志), 2016, 24(16): 2454-2462.
- [2] WAN Z, SONG L, HU L, et al. *Helicobacter pylori* infection is associated with diabetes among Chinese adults[J]. J Diabetes Investig, 2020, 11(1): 199-205.
- [3] XU X, LI W, QIN L, et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and obesity in Chinese adults: A systematic review with meta-analysis[J]. PLoS One, 2019, 14(9): e0221076.
- [4] GU Y, ZHENG L, KUMARI S, et al. The relationship between *Helicobacter pylori* infection and depressive symptoms in the general population in China: The TCLSIH cohort study[J]. Helicobacter, 2019, 24(5): e12632.
- [5] 中华医学会, 中华医学学会杂志社, 中华医学学会全科医学分会, 等. 幽门螺杆菌感染基层诊疗指南(实践版·2019)[J]. 中华全科医师杂志, 2020, 19(5): 403-407.
- [6] LIU W Z, XIE Y, LU H, et al. Fifth Chinese national consensus report on the management of *Helicobacter pylori* infection[J]. Chin J Pract Intern Med(中国实用内科杂志), 2017, 37(6): 509-524.
- [7] 徐健国, 张梅润. 幽门弯曲菌的中药药敏试验[J]. 北京中医, 1991, 10(5): 35-36.
- [8] NAUMANN M, SOKOLOVA O, TEGTMEYER N, et al. *Helicobacter pylori*: A paradigm pathogen for subverting host cell signal transmission[J]. Trends Microbiol, 2017, 25(4): 316-328.
- [9] 敦泽, 郭立芳. 幽门螺杆菌致病机制的研究进展[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2020, 28(8): 645-648.
- [10] 楚振荣. 中医药治疗幽门螺旋杆菌感染相关疾病的研究进展[J]. 中国临床研究, 2019, 32(12): 1731-1734.
- [11] 由立忠. 幽门螺旋杆菌感染的中医认识[J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(19): 156-157.
- [12] KE Y L. Analysis of TCM syndrome type distribution and antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* (Hp) infection[D]. Wuhan: Hubei University of Chinese Medicine, 2020.
- [13] BONAMIN F, MORAES T M, DOS SANTOS R C, et al. The effect of a minor constituent of essential oil from *Citrus aurantium*: The role of β -myrcene in preventing peptic ulcer disease[J]. Chem Biol Interact, 2014(212): 11-19.
- [14] YU M, WANG X, LING F, et al. *Atractylodes lancea* volatile oils attenuated *Helicobacter pylori* NCTC11637 growth and biofilm[J]. Microb Pathog, 2019(135): 103641.
- [15] 唐金福. 香芹酚对幽门螺杆菌抗菌效果的实验研究[D]. 延吉: 延边大学, 2013.
- [16] LESJAK M, SIMIN N, ORCIC D, et al. Binary and tertiary mixtures of *Satureja hortensis* and *Origanum vulgare* essential oils as potent antimicrobial agents against *Helicobacter pylori*[J]. Phytother Res, 2016, 30(3): 476-484.
- [17] HARMATI M, GYUKITY-SEBESTYEN E, DOBRA G, et al. Binary mixture of *Satureja hortensis* and *Origanum vulgare* subsp.hirtum essential oils: *In vivo* therapeutic efficiency against *Helicobacter pylori* infection[J]. Helicobacter, 2017, 22(2): e12350. Doi: 10.1111/hel.12350.
- [18] ZHANG Y L, ZHENG Y M, HU S N, et al. Anti- *Helicobacter pylori* effect of 6-gingerol *in vitro*[J]. Mod Food Sci Technol(现代食品科技), 2013, 29(6): 1259-1261, 1305.
- [19] 林真亭, 隋华秀, 王皇斌. 中药抗菌活性的研究进展[J]. 海峡药学, 2019, 31(10): 57-60.
- [20] YU X D. Biological evaluation and molecular docking of baicalin and scutellarin as *Helicobacter pylori* urease inhibitors[D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2015.
- [21] YU X D, ZHENG R B, XIE J H, et al. Biological evaluation and molecular docking of baicalin and scutellarin as *Helicobacter pylori* urease inhibitors[J]. J Ethnopharmacol, 2015(162): 69-78.
- [22] ZHANG S, HUANG J, XIE X Q, et al. Quercetin from *Polygonum capitatum* protects against gastric inflammation and apoptosis associated with *Helicobacter pylori* infection by

- affecting the levels of p38MAPK, BCL-2 and BAX[J]. *Molecules*, 2017, 22(5): 744.
- [23] TOMINAGA K, HIGUCHI K, HAMASAKI N, et al. *In vivo* action of novel alkyl methyl quinolone alkaloids against *Helicobacter pylori*[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2002, 50(4): 547-552.
- [24] 高承霞, 严祥, 韩俭, 等. 苦豆子生物碱对幽门螺杆菌耐药株的体外抑菌研究[J]. *第三军医大学学报*, 2012, 34(11): 1126-1127.
- [25] WU M H, HUANG Y Q, HUANG Z S, et al. *In vitro* bacteriostatic effect of berberine, emodin, schisandra, and baicalin on multidrug resistant strains of *Helicobacter pylori*[J]. *World Chin J Dig*(世界华人消化杂志), 2013, 21(30): 3247-3251.
- [26] 田华, 闫平慧, 张锋利. 黄连素通过 ROS/ERK1/2 通路抗幽门螺杆菌相关性胃炎的实验研究[J]. *中医药通报*, 2017, 16(6): 66-69, 60.
- [27] FUNATOGAWA K, HAYASHI S, SHIMOMURA H, et al. Antibacterial activity of hydrolyzable tannins derived from medicinal plants against *Helicobacter pylori*[J]. *Microbiol Immunol*, 2004, 48(4): 251-261.
- [28] ZHANG X Q, GU H M, LI X Z, et al. Anti-*Helicobacter pylori* compounds from the ethanol extracts of *Geranium wilfordii*[J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 147(1): 204-207.
- [29] DE JESUS N Z T, DE SOUZA FALCÃO H, GOMES I F, et al. Tannins, peptic ulcers and related mechanisms[J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(3): 3203-3228.
- [30] HE F, QIN L, WEN X C. Effects of polydatin on apoptosis and TNF- α level of gastric mucosa in rats with *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide induced gastric mucosal injury[J]. *Glob Tradit Chin Med*(环球中医药), 2018, 11(9): 1347-1351.
- [31] CHEN J, ZHANG L, ZHANG Y, et al. Emodin targets the β -hydroxyacyl-acyl carrier protein dehydratase from *Helicobacter pylori*: Enzymatic inhibition assay with crystal structural and thermodynamic characterization[J]. *BMC Microbiol*, 2009, 9(1): 1-12.
- [32] 吴耀南, 陈丽凤, 涂福音. 慢性浅表性胃炎证型分布及与 HP、病理分级关系的研究[C]//中华中医药学会脾胃病分会第二十三次全国脾胃病学术交流会论文集. 海口, 2011: 176-180.
- [33] RONG Q, DAI P F, DENG L, et al. Effects of twenty-five traditional antipyretic and antidote medicine extracts against *Helicobacter pylori* from swine *in vitro*[J]. *Acta Agric Zhejiangensis*(浙江农业学报), 2016, 28(1): 38-43.
- [34] WANG J P. Inhibition effects of single Chinese herbs on *Helicobacter pylori* in mice[D]. Fuzhou: Fujian Medical University, 2010.
- [35] CHI Z F, GENG Q Y, XI J L. Drug susceptibility experiment of three common herbal medicines for *Helicobacter pylori* in the region of Shanxi Province[J]. *World J Integr Tradit West Med*(世界中西医结合杂志), 2012, 7(9): 760-761.
- [36] LI J, CHENG H, GAO W, et al. Antibacterial activity of traditional Chinese herbal medicine extracts on antibiotic-resistant *Helicobacter pylori* strains *in vitro*[J]. *Mod Chin Clin Med*(现代中医临床), 2015, 22(2): 21-23, 28.
- [37] JIANG C, YAN C J, LIU W W, et al. Experiment of 15 kinds of Chinese herbs in inhibiting *Helicobacter pylori* *in vitro*[J]. *J Fujian Coll Tradit Chin Med*(福建中医学院学报), 2003, 13(6): 30-32.
- [38] WANG X L, JIAO W L, LU Z S, et al. Preliminary screening of Chinese herbal medicine in inhibiting *Helicobacter pylori*[J]. *Chin J Integr Tradit West Med*(中国中西医结合杂志), 1994, 14(9): 534-536.
- [39] LI M Y, ZHU C L, LIU Z. Screening of Chinese herbs for anti-*Helicobacter pylori* activity[J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药理学), 2004, 21(S2): 33-35.
- [40] ZHOU R, CAO F, LIU Y, et al. Experimental study on bacteriostasis of *Helicobacter pylori* *in vitro* by poring liquorice decoction and single herb[J]. *Asia - Pac Tradit Med*(亚太传统医药), 2020, 16(2): 17-20.
- [41] 王雨玲. 中药材黄芩、双花、秦皮等对幽门螺旋杆菌体外抗菌活性的研究[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2010, 18(5): 605.
- [42] JIAN D, WEN L N, SUN C Q, et al. Effects of *Polygonum capitatum* on IL-17 and IL-23 levels in serum and gastric mucosa of rats with *Helicobacter pylori*-induced gastritis[J]. *J Guizhou Med Univ*(贵州医科大学学报), 2017, 42(4): 421-425, 430.
- [43] JIAN D, WEN L N, SUN C Q, et al. Effects of *Polygonum capitatum* on gastrin and somatostatin in *Helicobacter pylori*-infected gastritis[J]. *J Guizhou Med Univ*(贵州医科大学学报), 2016, 41(12): 1402-1407.
- [44] WEN L N, LUO Z X, MO F, et al. Effect of *Polygonum capitatum* to cell gap junction communication function on *Helicobacter pylori* associated gastritis[J]. *Guizhou Med J*(贵州医药), 2015, 39(3): 198-202.
- [45] WANG Y, WANG S L, ZHANG J Y, et al. Anti-ulcer and anti-*Helicobacter pylori* potentials of the ethyl acetate fraction of *Physalis alkekengi* L. var. *franchetii* (Solanaceae) in rodent[J]. *J Ethnopharmacol*, 2018(211): 197-206.
- [46] 陈芝芸, 项柏康, 朱林喜, 等. 100 味中药对幽门螺旋杆菌作用的实验研究[J]. *时珍国药研究*, 1996, 7(1): 25-26.
- [47] 吴怡, 张康宁, 李文学. 草果提取物对幽门螺旋杆菌抑制作用及对胃溃疡防治作用的试验研究[J]. *现代医学与健康研究电子杂志*, 2018, 2(5): 14-15.
- [48] QU Z W, YU M J, ZHANG A R, et al. An experimental bacteriostasis of the banxiaxiexin decoction and 7 kinds of single taste traditional Chinese medicine on *Helicobacter pylori* resistant strains *in vitro*[J]. *Am J Intern Med*, 2020, 8(3): 138.
- [49] ZHENG Y Q. Effect of Qi Lian Wendan decoction on NF- κ B p65 and I κ B α in gastric mucosa of H.pylori-related gastritis(spleen deficiency dampness-heat syndrome) model mice[D]. Chengdu: Chengdu University of TCM, 2018.
- [50] HU J Y, JIANG S S, XIAO M Y, et al. Effect of Jianpi Jiedu Huoxue decoction on interleukin-1 β and gastrin in mice with *Helicobacter pylori*-associated gastritis with spleen-stomach damp-heat syndrome[J]. *Hunan J Tradit Chin Med*(湖南中医杂志), 2019, 35(10): 144-146.
- [51] 杨馥语, 屈杰, 李龙, 等. 蒿芩清胆汤对幽门螺杆菌感染小鼠胃黏膜 NF- κ Bp6、IL-8、iNOS 表达影响研究[J]. *亚太传统医药*, 2015, 11(4): 16-18.
- [52] XU Y F, JIANG W W, KUANG Z J, et al. Antimicrobial activities of weiyangning pills against *Helicobacter pylori* *in vivo* and *in vitro*[J]. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol*(中

- 药新药与临床药理), 2014, 25(5): 572-576.
- [53] ZHAO H, YANG Q, SUN R. Therapeutic effect of water extract from Xiao-Jian-Zhong-Tang on injury of gastric mucosa caused by *Helicobacter pylori* infection in mice[J]. Suzhou Univ J Med Sci(苏州大学学报: 医学版), 2010, 30(2): 277-279.
- [54] 饶梅冰, 曾小会, 周瑞玲. 抑阳清幽颗粒抗幽门螺旋杆菌相关性胃炎的实验研究[J]. 现代医药卫生, 2010, 26(7): 962-964.
- [55] CHEN S, HUANG Y, WAN S, et al. Effect of Banxia Xiexin decoction on *Helicobacter pylori*-related peptic ulcers and its possible mechanism via the TGF- β /Smad signaling pathway[J]. J Tradit Chin Med, 2018, 38(3): 419-426.
- [56] JIANG H X. The effect of the Banxia Xiexin decoction regulation precancerous lesions of gastric based on treg/Th17[D]. Tianjin: Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, 2020.
- [57] CAI R, XIAO X Y, YIN K K, et al. Effect of Wuji Wan on the gastrointestinal microbiota and enzyme activities in mice with *Helicobacter pylori* correlated gastritis[J]. Chin J Microecol(中国微生物学杂志), 2015, 27(3): 249-252.
- [58] CHEN Z L, LYV Y H, WANG D, et al. Effects of Qingre Huashi Shuwei Fang on serum nitric oxide and expression of inducible nitric oxide synthase in gastric tissue in mice with *Helicobacter pylori* infection[J]. World Chin J Dig(世界华人消化杂志), 2015, 23(5): 711-718.
- [59] SHIH Y T, WU D C, LIU C M, et al. San-Huang-Xie-Xin-Tang inhibits *Helicobacter pylori*-induced inflammation in human gastric epithelial AGS cells[J]. J Ethnopharmacol, 2007, 112(3): 537-544.
- [60] 郑徽. 胃炎汤治疗幽门螺旋杆菌阳性浅表性胃炎临床分析[J]. 双足与保健, 2018, 27(3): 175,177.
- [61] DUN Z, LIU Y L, ZHANG Y M, et al. Clinical observation of Qingzhong Yiwei Decoction combined with quadruple therapy in the treatment of Hp related chronic gastritis[J]. Tianjin J Tradit Chin Med(天津中医药), 2020, 37(6): 666-670.
- [62] 王金会. 四妙丸联合四联疗法治疗幽门螺旋杆菌感染(脾胃湿热证)的临床研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2017.
- [63] 李文红. 黄芩建中汤治疗幽门螺旋杆菌阳性胃溃疡35例[J]. 光明中医, 2019, 34(19): 2988-2990.
- [64] CHEN C F. Efficacy of Liujunzi Wan plus quadruple chemotherapy on *Helicobacter pylori* infection of the Piwei Xuruo type[J]. Clin J Chin Med(中医临床研究), 2019, 11(13): 48-50.
- [65] WANG Z D, CUI X, WANG F, et al. Chuyou granules combined triple therapy in treatment of *Helicobacter pylori*-related peptic ulcer(deficiency of spleen and stomach)[J]. Chin Arch Tradit Chin Med(中华中医药学刊), 2016, 34(7): 1656-1659.
- [66] 魏巍, 王磊. 柴胡疏肝散治疗幽门螺旋杆菌感染所致胃脘痛疗效观察[J]. 中国民间疗法, 2014, 22(8): 46.
- [67] JI Y, LIU M J, YANG M M. Effect of Banxia Xiexin decoction on hp clearance rate and serum IL-2 and IL-6 in patients with gastric ulcer[J]. Guangming J Chin Med(光明中医), 2020, 35(12): 1799-1801.
- [68] 王丽丽, 刘洋, 宰坤. 吴茱萸生物碱联合奥美拉唑治疗幽门螺旋杆菌感染的研究[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2020, 8(14): 90-91.

收稿日期: 2020-11-18

(本文责编: 曹粤锋)