

从正邪两端浅析中医药防治 幽门螺杆菌感染的机制※

● 易惺钱¹ 敖梅英² 陈晓凡² 王立³ 乐毅敏^{2▲}

摘要 幽门螺杆菌感染是胃肠疾病的重要诱因,严重影响居民健康。随着三联、四联疗法的普遍应用,其不良反应及耐药菌株明显增加,幽门螺杆菌感染的治疗面临诸多瓶颈。临床研究及药理实验表明,中医药治疗幽门螺杆菌感染具有一定的优势。本文拟从中医对幽门螺杆菌的认识入手,分析其感染的病因病机,结合文献研究结果探讨中医药扶正祛邪防治幽门螺杆菌的机理机制,为中医药及中西医结合治疗幽门螺杆菌感染提供理论依据。

关键词 幽门螺杆菌;扶正;祛邪;中医药

幽门螺杆菌(*Helicobacter Pylori*, HP)是一种微需氧的革兰阴性杆菌,能在低pH环境的胃部定殖^[1],产生的脲酶中和胃酸,表现出毒性作用。同时,HP感染可引起胃黏膜急性炎症反应,加速胃黏膜上皮细胞凋亡,出现胃黏膜糜烂及萎缩,表现为腹痛、消化不良和高胃泌素血症等临床症候。目前普遍认为HP感染是众多疾病的诱因,如慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌、胃黏膜组织相关淋巴瘤等。

近年流行病学数据显示,全球约一半的人感染HP,而中国部分地区高达84%^[2],并且几乎所有HP感染者都存在慢性活动性胃炎^[3-4]。目前,HP治疗多采用质子泵抑制剂联合2种抗生素的三联或四联疗法。随着抗生素治疗的广泛开展,其耐药性日益增加,对HP感染的有效防治面临着挑战^[5]。

中医药是华夏祖先留给人类的瑰宝,利用中医药治疗HP感染已被列入诊治共识^[6]。大量临床研究表明:中医药可抑杀HP,不易耐药,不良反应少;体内外实验也证实中药单药或组方具有防治HP感染的作用。不少研究从现代生物医学的角度揭示了中药抗HP感染的作用机制,但从中医理论角度揭示其机理的研究报道较缺乏^[7]。为此,本文将从中医理论出发,分析HP感染的病因、病机,并探讨中医药防治HP感染的理论机制。

1 HP感染的病因病机

1.1 “湿热”为始动因素 HP是一种病原微生物,中医古籍中无相关记载,多将其归属于“邪气”范畴。目前,中医界对HP的认识基本达成一致,认为HP属于“湿热毒邪”,且多具有“热”“毒”性质。HP致病具有传染性、顽固性、特异性,与中医毒邪致病相似;而HP发病的激惹性、渐进性、反复性^[8],符合中医湿热邪气的致病特点。HP感染后在胃黏膜定殖,胃镜下黏膜充血水肿、甚则糜烂、溃疡等表现与“热为阳邪”“热盛则肉腐,肉腐则为脓”而致疮疡相似。

“HP毒邪”作为一种致病因素,侵入人体后,停聚于胃脘,可阻滞气机,化生痰浊、瘀血等病理产物,耗伤人体正气,破坏阴阳平衡而致病;HP亦可作为“伏

※基金项目 江西省研究生创新专项资金项目(No. YC2019-B115);江西中医药大学1050青年人才工程项目(No. 5141900102)

▲通讯作者 乐毅敏,男,教授,博士研究生导师。研究方向:中医证的循证医学研究。E-mail:10072416027@qq.com

• 作者单位 1.江西中医药大学附属医院儿科(江西 南昌 330006); 2.江西中医药大学(江西 南昌 330004); 3.南昌医学院(江西 南昌 330004)

毒”潜伏于人体,虽有感染但暂不发病,而当湿热等六淫之邪超出一定范围时才被诱发。

1.2 脾胃虚弱是发病之本 《黄帝内经》云:“正气存内,邪不可干。”又云:“邪之所凑,其气必虚。”HP 侵犯人体,必定与人体的正气不足有关,而脾胃虚弱是发病之本^[8]。HP 作为湿热毒邪,侵袭脾胃,脾胃气旺则不受邪;正气不足以驱邪外出时,则 HP 伏着脾胃,待脾胃虚衰时而发病,故脾胃虚弱是 HP 致病的病理基础。叶天士指出:“痛而屡发,必有凝痰聚瘀。”脾胃虚弱,水湿不化,痰湿阻滞,为 HP 的粘附、定殖提供了客观条件。“百病皆由脾胃衰而生”,HP 感染后进一步损伤脾胃,可加重脾胃虚弱的程度,使机体无力驱邪,而 HP 则更加难以清除。

1.3 饮食、情志等其它因素 饮食不节可导致脾胃损伤、气血化生不足,饮食不洁则是 HP 外邪入侵的途径。若长期嗜食辛辣之物,易滋生湿热内毒,使内外毒邪相兼为患。若七情不调,如忧思过度则伤脾,郁怒过极则伤肝,若肝气横逆犯脾,则脾胃失和。此外,劳力过度易耗伤脾气,劳神过度易耗伤心脾。反之,过度安逸而气机不畅亦会影响脾胃等脏腑功能,导致脏腑功能紊乱,为湿热毒邪乘虚而入提供可能。

综合众多医家的观点并结合相关文献研究,笔者认为邪毒内犯、正虚邪实为 HP 感染的基本病机。其中正气不足、脾胃虚弱为病之本,邪毒、湿热、气滞、血瘀为病之标,终成本虚标实。

2 中医药防治 HP 感染的机制

2.1 扶助正气以抗 HP 感染

2.1.1 培补正气以愈 HP 中医药治疗 HP 感染多以温中健脾或健脾益气等法顾护脾胃,通过调节胃肠道、保护胃黏膜来抑制 HP 及耐药菌株的生长,即扶正以祛邪。临床研究证实,补益剂能用于治疗 HP 感染,陈新怡^[10]等发现与常规西药相比,联用黄芪建中汤能提高消化性溃疡患者的有效率和 HP 根除率,降低不良反应;该方单独或与常规西药联合使用可改善慢性萎缩性胃炎患者的胃镜检查结果、HP 的清除率和中医证候^[11-12]。四君子汤^[13]、补中益气汤^[14]、小建中汤^[15]等临床研究及体外实验均证实对 HP 敏感,可用于 HP 感染相关性疾病的治疗;小样本的临床研究结果还提示,中药复方制剂如胃康颗粒可改善体质、增强免疫力,配合西药亦可达到治疗 HP 感染的目的^[16],且不易耐药,彰显了中药复方抗 HP 的独特优势和广阔前景。

2.1.2 扶正寓祛 HP 毒邪 HP 感染的不同人群在不

同阶段有不同的特点,故诊治指南对不同人群的检测、治疗决策均不同。中医认为只有正气恢复,才有御邪之力,通过调节个体宿主及胃黏膜的免疫反应状态^[17],抑制黏膜损伤促进局部组织修复,改善肠道能量代谢失衡及肠黏膜微循环状态,调节胃肠道微生态^[18],从而发挥抗 HP 的作用。如中成药戊己丸^[19]能显著增加 HP 感染小鼠胃内益生菌数量,尤其以双歧杆菌、乳酸杆菌的增加最为显著,发挥间接的抗 HP 作用;六君子汤通过扶持胃内正常菌群、改变胃内微生态环境来有效阻止 HP 在胃黏膜的定殖^[20-24]。

此外,单味中药的实验也证实,补益类中药具有抗 HP 的作用。如党参、黄芪可通过增强机体免疫功能提高机体对 HP 的清除能力^[25];炒白术、炙甘草可通过抑制胃酸分泌降低胃酸浓度、促进受损黏膜的修复,最终实现对胃黏膜的强效保护作用^[26];实验研究还发现,补气类中药不仅能抑菌、促进有益菌群的增长,还能增加共生菌数量^[27],从而达到“以菌治菌”的目的。

2.2 清热祛湿抗 HP 理论

2.2.1 清热解毒以祛 HP 对 HP 感染的治疗,中医注重清热解毒,大量临床研究及实验研究表明清热解毒法治疗 HP 疗效确切。左金方^[28]、半夏泻心汤^[29]、乳鹿方^[30]等中药复方对 HP 的体外抑制作用效果显著;半夏泻心汤不仅能直接抑杀 HP,还能抑制 VagA、VacA 等毒力因子的表达,从而发挥间接抗 HP 作用^[31]。

清热祛湿药如大黄、黄连、黄芩等,其中药提取物对耐药的 HP 菌株也有较强的抑杀作用。大黄中蒽醌类化合物有抑酸、降低相关物质活性的作用,可通过改变 HP 的生长环境来达到抑杀 HP、消除炎症反应、改善循环加速溃疡愈合的目的^[32];黄芩苷通过抑制 HP 的增殖^[33]、抑制转录因子(NF-κB)的活化和表达、增强对胃黏膜的保护能力^[34]等而发挥抑菌作用;黄连被认为是抗 HP 作用最强的中药^[35],可通过抑制 HP 生物膜的合成、降低 HP 的粘附力、抑制细菌生长和呼吸等发挥抗 HP 的作用。

2.2.2 清热化湿以抗 HP 黏附 黏附是 HP 感染的始动环节,是 HP 致病的先决条件^[36]。频繁的胃蠕动和胃液的更新难以排出紧密黏附的 HP,导致 HP 持久定植、损伤胃黏膜。药理实验表明清热化湿类中药可通过降低 HP 黏附力而发挥抗 HP 作用。头花蓼(苗药)提取物通过下调某些黏附素的转录水平来减少 HP 在小鼠胃黏膜的定植密度^[37];姜黄、紫草、香菜等中药水提液可通过促进胃黏膜细胞分泌 Lewis a 或 b 抗原与

HP黏附素结合而降低HP对胃黏膜的黏附力^[38]。黄秋月团队发现其院内制剂清热化湿方可通过降低HP在胃黏膜的定殖密度,提示该方具有抑制HP黏附和定殖的潜在作用,中医药抗HP黏附的机理机制研究也有望成为HP感染防治领域的新突破^[36]。

2.3 扶正与祛邪并施以根除HP 目前中医界普遍认为脾胃虚弱、湿热中阻为HP感染相关胃病的基本病机,“补不足、损有余”是治疗大法。临床实践证实,以扶正(如健脾和胃)祛邪(如清热解毒)为主要目标的方药可调理脾胃,提高机体免疫力,与西药联用,形成保护屏障,减少HP生长和定殖,最终根除HP^[39]。

中药成分可破坏HP细胞结构的完整性,抑制其

尿素酶及粘附素的释放,控制HP细胞生长、增殖、粘附,从而达到抑制HP的作用,消除病邪以愈病,即祛邪;通过调节HP免疫反应及胃内微生态,提高机体免疫力、保护胃黏膜等,增强体质、提高机体抗病能力,从而间接发挥抗HP的作用,即扶正。主要治则或扶正以祛邪,改变体内HP与正气的势力,健脾、滋阴、温阳以祛邪,正盛邪自退;或祛邪以安正,清热解毒、清热化湿、行气解郁、活血化瘀以抗HP,邪去正自安;或攻补兼施,双管齐下,发挥抗HP作用的同时,维持肠道正常菌群,修复受损胃黏膜,提高机体免疫力,扶正以祛邪,祛邪而不伤正,为治疗HP提供了新的路径与选择(见图1)。

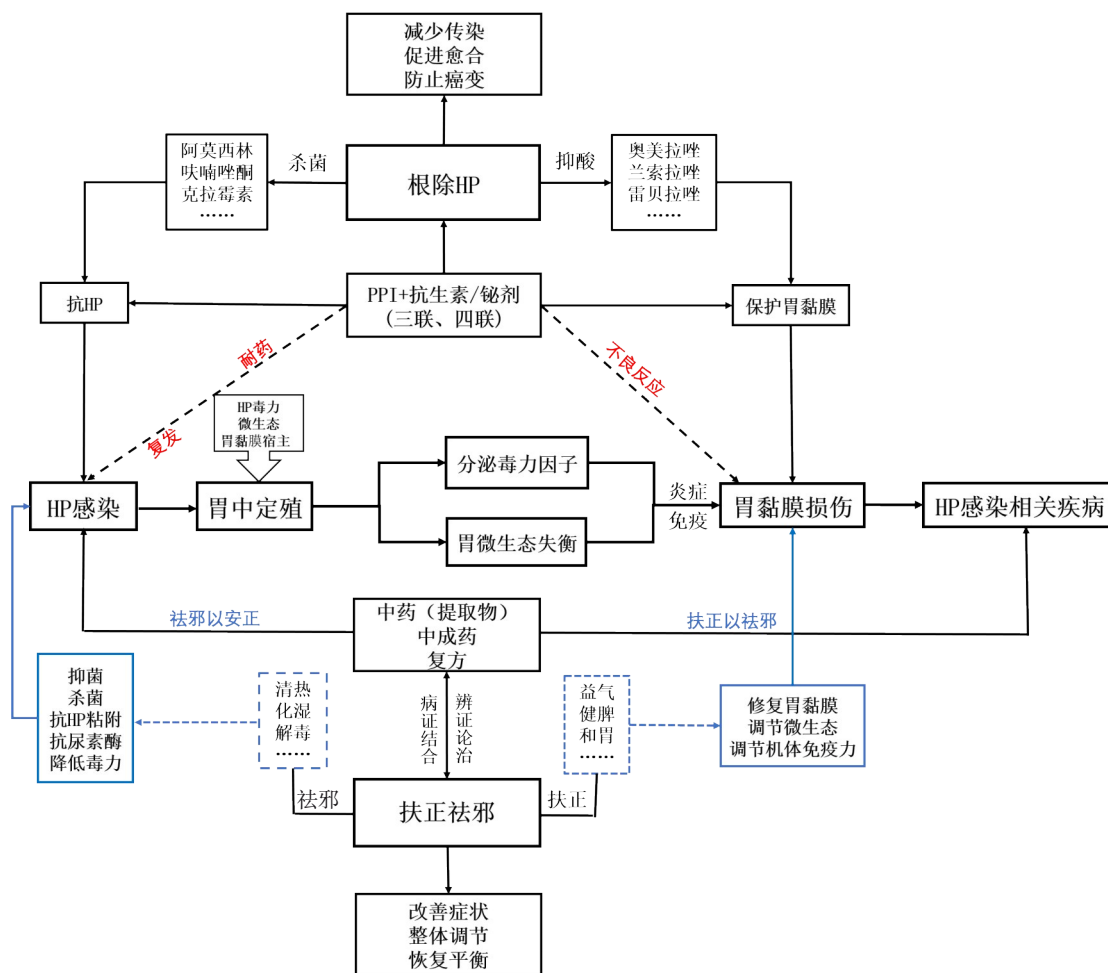


图1 中医药扶正祛邪抗HP的治疗思路

3 扶正祛邪抗HP感染之实践研究

通过梳理国内已发表的中医药治疗HP感染相关疾病的文献证实,目前临床常用的、确有疗效的抗HP中药复方制剂,多具有健脾和胃、清热解毒等作用,代

表方如黄芪建中汤、半夏泻心汤、连朴饮、左金方、柴胡疏肝散等。健脾益气,则正气充足,抗邪能力增强;健脾化湿,破坏HP赖以生存的胃内环境;调和肝胃,斡旋枢机,引邪外出;清热祛湿,削弱HP毒力,抑制HP黏附,修复损伤胃黏膜以达到直接或间接抑杀HP

的目的。常用方及作用机制见图 2。

| 治疗思路 | 作用机制 | 常用方剂 |
|-------|----------------------------|---|
| 祛邪以安正 | 抑菌（降低活性、改变通透性、降低毒力、抑制炎症反应） | 半夏泻心汤、黄芪建中汤、苓连合剂、清幽益胃灵、胃复散、三九胃泰、荆花胃康胶、乳鹿颗粒丸、蒿芩清胆汤、灭幽汤、健脾解毒方、三黄泻心汤、灭幽汤 |
| | 杀菌（改变粘附、抑制HP及耐药菌生长、生物膜合成） | 四黄调胃汤、半夏泻心汤 |
| 扶正以祛邪 | 保护胃黏膜 | 健胃愈疡颗粒、益气清热方、复方清幽益胃灵、清热化湿益气活血方、半夏泻心汤、枳实消痞丸、益气清热方、三九胃泰、养胃舒胶囊 |
| | 调节机体免疫力 | 黄芪建中汤、补中益气汤、胃康颗粒、清幽益胃灵、半夏泻心汤 |
| | 调节微生态 | 戊己丸、六君子汤 |

图 2 文献报道的具有抗 HP 作用的复方及作用机制

4 小结

随着中医药对 HP 感染相关性疾病干预的增加，对 HP 的特性与中医的湿热邪气相关性认识的不断深入，中药抗菌作用机理及机制逐渐明确。中药可从 HP 致病的多个环节进行干预，其在改善 HP 感染患者的临床症状、减轻胃黏膜的炎症反应方面的优势也逐渐凸显，这在一定程度上与其兼顾正邪二气有关。大量治疗 HP 感染相关性疾病的中药和组方研究为降低 HP 的耐药及复发、提高 HP 的根除率、减轻西药的不良反应等方面提供了极大的可能性^[40]，故有学者提出，中医药治疗有望成为根除 HP 的新选择^[14]。但如何运用中医学理论、结合中医药的特点，将药理研究的成果与辨证论治相结合，不断发挥中医药优势，实现中医药现代化等仍是我们后期研究的重点和出路。

参考文献

[1]熊 杰.幽门螺杆菌的研究现状[J].微生物学免疫学进展,2002,29(1):71-74.
[2]张万岱,胡伏莲,萧树东,等.中国自然人群幽门螺杆菌感染的流行病学调查[J].现代消化及介入诊疗,2010,15(5):265-270.
[3]SONNENBERG A, LASH R H, GENTA R M.A.National study of helicobacter pylori infection in gastric biopsy specimens[J].Gastroenterology, 2010, 139(6):230-235.
[4]WARREN J R.Gastric pathology associated with helicobacter pylori[J].Gastroenterology Clinics of North America, 2000, 29(3):112-116.
[5]江 锋,刘慧敏,薛 婧.中医药治疗幽门螺杆菌感染的现状分析与思考[J].中医杂志,2020,62(7):577-580,598.
[6]刘文忠,谢 勇,成 虹,等.第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告[J].中华消化杂志,2012,32(10):655-661.
[7]张可欣,李慧臻.中医药治疗幽门螺杆菌相关性胃炎研究进展[J].云南中医中药杂志,2019,40(11):83-85.
[8]汤佳峻,单兆伟.单兆伟教授对幽门螺旋杆菌感染相关胃病治疗经

验研究[J].河北中医学报,2018,33(1):57-59.
[9]马晓兰,陶可胜.幽门螺杆菌感染的中医研究现状与进展[J].中国社区医师(医学专业),2010,12(33):8-9.
[10]陈新怡,曾梅艳,宋厚盼,等.黄芪建中汤联用常规西药治疗幽门螺杆菌相关性消化性溃疡有效性及安全性的 Meta 分析[J].时珍国医国药,2019,30(4):993-998.
[11]WEI Y, MA L, YIN S, et al.Huangqi jianzhong tang for treatment of chronic gastritis: a systematic review of randomized clinical trials[J].Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2015, 20(1): 115-119.
[12]郭红梅,曾韦苹,曾斌芳.黄芪建中汤治疗 CAG 患者临床疗效的 Meta 分析[J].云南中医中药杂志,2015,36(1): 27-32.
[13]张 彧,吴东升,徐 寅,等.基于文献研究的中西医结合治疗幽门螺杆菌相关性胃病中中药用药规律分析[J].中国中药杂志,2019,44(22):4985-4991.
[14]马继征,冯 硕,刘绍能,等.中医药抗幽门螺杆菌作用的机制研究进展[J].中国中西医结合杂志,2018,38(7):888-892.
[15]陈光兰,陈成龙,汪望月,等.基于聚类分析和主成分分析探讨治疗幽门螺杆菌感染的中药方剂的用药规律[J].医学研究杂志,2013,42(6):108-111.
[16]梁 雪,宾金秀,黄祖美,等.胃复康颗粒对 Hp VG 湿热证患者胃黏膜 p38MAPK 及 ATF_2 蛋白表达的影响[J].西部中医药,2019,32(5): 4-8.
[17]白宇宁,刘 震,白 煜,等.从“菌-炎-宿主”关系探讨中医药治疗幽门螺杆菌胃炎思路[J].中华中医药杂志,2020,35(3):1351-1355.
[18]WUWEN F, HUI A, CHENG P, et al.Gut microbiota, a new frontier to understand traditional Chinese medicines. [J]. Pharmacological Research, 2019, 21(8):142-147.
[19]蔡 锐,肖新云,尹抗抗,等.戊己丸对幽门螺杆菌感染胃炎小鼠胃内微生物及酶的影响[J].中国微生态学杂志,2015,27(3):249-252.
[20]M G, O B, S C.Systematic review: are probiotics useful in controlling gastric colonization by Helicobacter pylori?[J].Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2006, 23(8):289-290.
[21]S P, A M K, S A K, et al.Probiotics and their fermented food products are beneficial for health.[J].Journal of Applied Microbiology, 2006, 100(6): 111-117.
(下转第 34 页)