

幽门螺杆菌致病机制的中西医研究进展

王伟¹, 张倩¹, 曹志群², 周晓凤², 陈婷²

(1. 山东中医药大学附属医院, 山东 济南, 250011;

2. 山东中医药大学, 山东 济南, 250014)

[关键词] 幽门螺杆菌; 致病机制; 中西医研究; 综述; 学术性

[中图分类号] R259.73

[文献标识码] A

DOI: 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2019.01.065

自幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*) 被发现以来, 从消化系统疾病到呼吸、循环、免疫、内分泌、泌尿等多个系统的疾病研究, 均通过 HP 桥梁的连接对疾病有了更加深入的认识, 展开了一场前所未有的 HP 相关性疾病的研究热潮。现将 HP 致病机制的中西医研究进展概述如下。

1 中医学研究进展

1.1 HP 属性及与中医证型相关性研究 中医学认为, 疾病虽纷繁复杂, 但病因无外乎外感 (六淫、疠气)、七情内伤 (喜、怒、忧、思、恐、悲、惊)、饮食所伤 (饮食不洁、饮食不节、饮食偏嗜)、劳逸失度 (劳力、劳神、房劳、过分安逸)、继发病因 (痰饮、瘀血、结石)、其他 (外伤、烧烫伤、冻伤、虫兽伤) 等。研究认为, HP 应归属于“邪气”“毒邪”等范畴, 且多具“热”“毒”“湿”的性质^[1]。在湿热证较盛时, HP 检出率 (数值) 较高。而采用清热解毒、燥湿健脾、活血化瘀等法治疗后, HP 则多数转阴或数值明显降低。这也证实了此菌多“热”“多”“湿”“多”“毒”的属性^[2]。另有学者认为, HP 与阴虚密切相关, 亦具有易伤阴液的致病特点^[3]。

HP 相关性胃炎以脾胃湿热证最多见, 其次为胃络瘀阻证、肝胃不和证^[4]; HP 相关性非萎缩性胃炎以湿热中阻证占多数, 其次为脾胃虚弱证^[5]; HP 相关性功能性消化不良以湿热壅滞证、肝胃郁热证多见^[6]; HP 相关性慢性糜烂性胃炎, 以脾胃虚弱证、胃络瘀血症、胃阴不足证为多, 虚证感染率明显高于实证^[7]; HP 相关性胃溃疡、十二指肠溃疡则以湿热证、瘀血症、肝胃不和证占多数; HP 相关性胃癌中, 瘀毒内蕴证、脾胃虚寒证、痰湿阻胃证居多; 胃食管反流病中, 肝胃郁热证 HP 检出率较高, 中虚气逆证则检出率较低^[8]。

1.2 HP 感染致病的病机研究 黄志昂^[9]认为, 由于情志不畅, 或肝气郁结, 或疏泄太过, 致肝胃不和, 木土相克, 气机失调; 饮食不节, 外感邪气, 病后体虚, 劳倦过度, 损伤脾胃, 使中焦虚损, 气机不利, 升降失职; “气乱”“气虚”导致 HP 乘虚而入发病。脾胃虚弱型胃病患者 HP 检出率较

高, 也证实了“邪之所凑, 其气必虚”的发病基础。向志平^[10]认为 HP (湿热邪气)、脾胃气虚、气滞血瘀三者相互作用, 互为因果, 共同参与疾病的发生发展。周正华等^[11]认为 HP 相关性胃病虚实夹杂, 以脾虚为本, 以湿阻为标。脾失健运, 湿浊内生, 郁阻气机; 郁久化热, 耗伤胃阴; 气滞血瘀, 脉络不通, 胃络瘀血。气滞、郁热、血瘀, 既为致病因素, 又为病理变化的中心环节, 为 HP 的黏附、定殖、致病提供了客观条件。

人体是一个有机整体, 五脏一体, 五脏互藏, 形神一体。人体以五脏为中心, 以六腑相配合, 以气血津液为物质基础, 通过经络使脏与脏、脏与腑、腑与腑密切联系, 外连五官九窍、四肢百骸。五脏的生克制化, 亢害承制使“内伤脾胃, 百病由生”。正气不足, 脾胃虚弱, HP 乘虚而入, 定植胃腑, 导致中焦气机不利, 脾胃升降失职, 引起脾胃系疾病的发生。通过脏腑间五行生克, 气血津液代谢、阴阳失调等互相影响, 波及他脏腑, 则导致相关系统疾病。

2 西医学研究进展

HP 早在 20 多年前即被国际癌症研究中心 (IARC) 列为第一类致癌原, 通过导致机体炎症、免疫、泌酸、氧化等异常的复杂机制, 引起多系统疾病的产生。HP 的 IV 型分泌系统可介导 CagA 蛋白进入细胞内, 在空泡毒素、细胞毒素相关蛋白、血型抗原结合黏附素、脂多糖、肽聚糖等协同作用下, 通过与细胞内多种相关蛋白的结合, 扰乱细胞正常的信号通路, 影响细胞形态、骨架、连接、增殖和凋亡, 促进上皮细胞的恶性转化^[12-13]。

2.1 HP 与消化系统疾病 HP 通过直接破坏胃黏膜、削弱黏膜防御、破坏黏膜屏障, 导致炎症反应和免疫反应诱发胃炎, 其感染程度与黏膜损害成正比; 而根除 HP 可以减慢或停止胃黏膜萎缩进展, 使部分萎缩逆转^[14]。HP 可通过 CagA、VacA、脂多糖、尿素酶、热休克蛋白等, 导致 CD4⁺T 降低, CD8⁺T 升高, 两者比值降低, 血清 NO、IL-8 显著升高, 胃黏膜 SOD 降低、MDA 升高; 导致大量炎性介质/细菌产物

基金项目: 山东省中医药科技发展计划项目 (编号: 2017-046); 山东省济南市临床医学科技创新计划项目 (编号: 201602179); 中华医学会医学教育分会医学教育研究课题 (编号: 2016B-YJS035)

第一作者: 王伟, 女, 医学博士, 主治医师, 研究方向: 消化系统疾病的临床和实验研究

通讯作者: 曹志群, 男, 医学博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 消化系统疾病的临床及实验研究, E-mail: 303558070@qq.com

释放、削弱黏膜屏障、引起局部免疫损伤等导致溃疡发生。HP引起胃黏膜的特异性免疫反应,产生各种细胞因子,形成淋巴滤泡;B细胞增殖引起MALT在局部聚积,进而导致胃MALT淋巴瘤,而根除HP可治愈早期本病^[15]。HP通过破坏正常胃内微环境、加速胃黏膜损伤、协同其他致癌因素等,上调胃癌MKN45细胞COX-2基因的表达导致胃癌^[16]。HP感染使胃内PH值降低,反流物酸性减弱,间接减轻了对食管黏膜的损伤;HP促进胃泌素的释放,使食管下括约肌的压力上升,减少反流的症状;因此,HP感染与GERD呈负相关。而FD与HP感染有无相关性尚存争议,因为根除HP可改善患者症状,但缓解率无统计学意义;HP感染与FD患者的高敏感相关,并不影响胃的容受性^[17]。肝癌患者中HP感染率明显升高,根除HP有助于预防和治疗肝癌患者的高氨血症^[18-19]。胆石症患者胆汁中HP感染率明显高于非胆结石者。HP使缩胆囊素受体相对表达量降低,直接影响胆囊排空,导致胆汁淤积,结石形成^[20]。

2.2 HP与其他系统疾病

2.2.1 呼吸系统疾病 HP进入呼吸道定植后,释放的大量致炎因子通过局部血液循环,播散于气管、支气管、肺内,引起气道炎症反应。而在其他肺部疾病基础上,进一步影响肺的通/换气、呼吸调节及肺循环等,形成气道阻塞,导致慢性阻塞性肺疾病的发生。支气管肺泡上皮细胞在胃泌素等刺激下,可出现增生、萎缩、COX的合成增加等病理改变,增加致癌的可能。HP在肺癌人群中检出率也显著高于非肺癌人群^[21]。

2.2.2 心脑血管疾病 HP是颈动脉斑块、脑血管病的重要病因之一,HP-IgG抗体与冠心病发病密切相关,根除HP可降低缺血性脑病的发病率。HP可增加ACS发病率及死亡率;其通过影响VitB₆、VitB₁₂、叶酸等吸收,增加Hcy水平,激活炎症反应、影响脂代谢等途径,加速心脑血管粥样硬化;通过导致多巴胺合成减少,左旋多巴的吸收障碍,导致细胞变性死亡,影响帕金森患者的运动^[22-23]。

2.2.3 内分泌系统疾病 HP感染与胰岛素抵抗、代谢综合征、甲状腺疾病、糖尿病及其并发症等密切相关。HP感染可通过炎症、免疫、氧化等环节,激活NF- κ B等途径,引起胰岛素抵抗,血ET升高,血脂代谢异常,增加心/脑血管病、肾病、眼底病、糖尿病足等并发症的发病率^[24]。根除HP可显著降低TGA_B、TPOA_B的含量,对治疗自身免疫性甲状腺炎有积极的作用。而甲状腺功能减退症患者的HP阳性率与TSH正相关,与FT₃、FT₄呈负相关^[25]。

2.2.4 血液系统疾病 HP能使血清TNF- α 增高、铁元素的生物利用率降低,导致铁和含铁蛋白的流失,引起、加重缺铁性贫血。Cag A蛋白可导致ITP患者PAIg水平升高,血小板破坏加速、寿命缩短,巨核细胞成熟障碍;联合抗HP治疗的特发性血小板减少性紫癜,总有效率高(明显优于单独应用皮质醇)、复发率低^[26]。HP通过产生免疫复合物,诱导自身抗体产生等途径,参与过敏性紫癜的发病过程^[27]。

2.2.5 泌尿系统疾病 HP是IgA肾病、膜性肾病的重要致

病抗原,HP感染组的膜性肾病患者,血清PLA₂R定性、定量均明显高于非感染组,清除HP对治疗有着积极的作用。HP通过诱导免疫、炎症等反应,导致膜性肾病患者肾小球硬化、系膜细胞增殖等,使肌酐及尿蛋白定量升高,加剧疾病的发展^[28]。其强力致病因子Cag A可刺激B细胞增生,分泌低糖基化IgA1,增加肾组织中HP抗原及Cag A的沉积,通过复杂的致病机制介导肾小管损伤^[29]。

2.2.6 口腔疾病 HP与多种口腔疾病发病及严重程度正相关。调查显示,某口腔科住院患者HP感染率为76.66%,远高于我国人群中的HP阳性率^[30]。HP可以在口腔中长期存活,并定植在牙菌斑、唾液、舌背、颊、腭黏膜等处,通过大量的毒素代谢产物,引起慢性炎症,破坏口腔黏膜和牙周组织。HP可打破口腔微生态平衡,与其他致龋菌协同参与龋齿的发病。尿素经HP分解后产生氨,经肝肺代谢外,可有少量经胃反流进入口腔,导致口腔异味的产生^[31]。

2.2.7 皮肤疾病 HP可导致血管通透性增加,增加了与过敏原接触的机率;其形成大量免疫复合物,使宿主产生特异性Ag-IgE,并不断释放抗原导致荨麻疹的发作。根除HP可明显减轻慢性荨麻疹、酒渣鼻、红斑、痤疮的皮肤损伤。此外,HP感染与痤疮、白癜风、斑秃、银屑病等的相关性虽得到证实,但其具体致病机制仍在研究中^[32]。

3 小结

脾胃虚损,外感邪气(HP),加之饮食不节、情志不畅等因素,致中焦失职,升降失调,则见脾胃系病证;累及其他脏腑,则见相应病证。西医学认为,菌体的定植因子和毒力因子等对胃黏膜产生损害,引起黏膜损伤、酸分泌异常、内环境紊乱、微生态失衡等,导致消化系统疾病的产生。而感染HP后,继发诱导炎症反应和免疫反应,又可导致消化系统外的多系统疾病的产生。虽然某些具体的致病机制、关键环节尚不明确,但HP感染与机体多个系统疾病均密切相关,HP是一个重要的致病因子,在发病中的重要性应引起重视。根除HP为临床治疗HP相关性疾病提供了新的思路与方法,值得进一步深入研究。

参考文献

- [1] 沈丽莲. 幽门螺杆菌感染相关性胃病中医药研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 15(7): 257-259.
- [2] 吴琼, 周宁, 李琦. 中医药治疗幽门螺杆菌相关性胃病研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(1): 152-155.
- [3] 陈润花, 张厂, 苏泽琦, 等. 幽门螺杆菌相关性慢性胃炎中医证候分类研究[J]. 北京中医药大学学报, 2014, 37(3): 156-159.
- [4] 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. 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汇编. 海南: 2011.
- [5] 郑惠红. 慢性胃炎中医分型与HP感染的关系[J]. 福建中医药, 2011, 42(37): 10-11.
- [6] 谢迪. 功能性消化不良的临床特点及其中医证候与Hp相关性的临床研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2011.

三七总皂苷的药理研究进展

陈红艳,陈 安,卢芳国,林检生,何 倩,李智雄
(湖南中医药大学,湖南 长沙,410208)

[关键词] 三七总皂苷;药理作用;综述;学术性

[中图分类号] R258.5 [文献标识码] A DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2019.01.066

三七是五加科人参属植物三七 [Panax notoginseng (Burk.) F. H. Chen] 的干燥根及根茎,具有化瘀止血、消肿止痛等功效,在传统中药中作为一种活血化瘀类药品而被广泛应用。三七总皂苷 (panax notoginseng saponins, PNS) 是三七的有效提取成分,其主要成分包括多种皂苷单体 Rb1、

Rg1、Re、Rd 及三七皂苷 R1 等^[1-2]。PNS 在心脑血管系统疾病、肿瘤、器官间质性疾病等方面有广泛的应用。它的临床使用制剂主要有血塞通、血栓通注射液及冻干粉针剂、路路通注射液、络泰粉针剂,还有口服制剂、水凝胶透皮贴剂、鼻腔粉雾剂和混悬凝胶剂等^[3]。近年药理研究表明,

基金项目:国家自然科学基金青年基金项目(编号:81102726);湖南省中医药科研计划项目(编号:201493)

第一作者:陈红艳,女,讲师,硕士研究生在读,研究方向:感染性疾病的中西医结合防治

通讯作者:卢芳国,女,教授,博士研究生导师,研究方向:感染性疾病的中西医结合防治, E-mail:1925289120@qq.com

- [7] 郑昱,谢建群,李萍,等. 慢性糜烂性胃炎中医辨证与幽门螺杆菌感染相关性分析[J]. 中华中医药学刊,2007,25(6):1210-1211.
- [8] 史彬,刘楠洋,毕红岩,等. 中医治疗幽门螺杆菌感染研究进展[J]. 中国中西医结合杂志,2017,37(4):507-511.
- [9] 黄志昂. 疏肝运脾汤合三联疗法治疗慢性胃炎 76 例临床观察[J]. 中医中药,2010,17(12):80-81.
- [10] 向志平. 中医治疗 HP 感染性慢性胃炎组方初探[J]. 四川中医,2010,28(5):29-30.
- [11] 周正华,杨强,陈大权. 清胃合剂治疗幽门螺杆菌感染相关胃病湿热壅滞型的临床研究[J]. 中华中医药杂志,2006,21(8):504-505.
- [12] 杨成,崔梅花. 幽门螺杆菌致病因子及其致病机制研究进展[J]. 世界华人消化杂志,2017,25(10):857-864.
- [13] 常爱英,丁淑妍,丛培霞. 幽门螺杆菌 IV 型分泌系统(T4SS)研究进展[J]. 中国微生态学杂志,2017,29(8):958-961,965.
- [14] 燕东. 姚乃礼教授治疗脾胃病学术思想及慢性胃炎辨治经验的临床研究[D]. 北京:中国中医科学院,2016.
- [15] 吴娟,金小晶. 幽门螺杆菌相关性疾病的中医药治疗进展[J]. 河南中医,2014,34(7):1433-1434.
- [16] 郑晶晶,胡平,邵初晓. 胃癌患者幽门螺杆菌感染对预后的影响研究[J]. 中华医院感染学杂志,2013,23(24):5958-5959,5965.
- [17] 张望. 四君子汤加味治疗脾虚型 FD 的临床观察及 MLCK 机制探讨[D]. 广州:广州中医药大学,2014.
- [18] 郑盛,肖琼怡,殷芳,等. 幽门螺杆菌感染与原发肝癌的相关性研究[J]. 中国临床实用医学,2010,4(1):83-84.
- [19] 任永强,陈力强,范公忍,等. 乙型肝炎肝硬化患者幽门螺杆菌感染与血氨水平的关系[J]. 实用医学杂志,2011,27(21):3866-3868.
- [20] 吴懿,单毓强,金慧成,等. 胆道结石患者胆道感染的病原学分析及临床诊治[J]. 中华医院感染学杂志,2014,24(16):4059-4060.
- [21] 缪丹,张鹏,全金梅,等. 幽门螺杆菌与上呼吸道疾病之间关系的研究进展[J]. 大连医科大学学报,2017,39(5):495-498.
- [22] 刘晨晨,李稳,汲书生. 幽门螺杆菌感染与冠心病关系的研究进展[J]. 山东医药,2017,57(24):106-108.
- [23] 任红霞,薛顺和,惠起源. 幽门螺杆菌感染与相关疾病的研究进展[J]. 疑难病杂志,2015,14(10):1096-1099.
- [24] Shen Z, Qin Y. Helicobacter pylori infection is associated with the presence of thyroid nodules in the euthyroid population [J]. PLoS One,2013,8(11):e80042.
- [25] 田贺暖,谌剑飞,严颂琴,等. 甲状腺功能减退症、甲状腺功能亢进症与幽门螺杆菌感染的关系研究[J]. 现代中西医结合杂志,2013,22(7):755-756.
- [26] 张燕,乐嘉芳,周长宏. 幽门螺杆菌与胃肠外疾病相关性的研究进展[J]. 胃肠病学和肝病学杂志,2016,25(9):1066-1070.
- [27] 刘安生,庞菊萍,王华,等. 儿童过敏性紫癜与幽门螺杆菌感染关系的探讨[J]. 陕西医学杂志,2013,42(5):532-534,605.
- [28] 薛明伟. 特发性膜性肾病血清抗 M 型磷脂酶 A2 受体抗体 (PLA2R-Abs) 与幽门螺杆菌感染关系的研究[D]. 石家庄:河北医科大学,2017.
- [29] 邵枫,魏日胞,白雪源,等. 幽门螺杆菌感染与膜性肾病的相关性研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2013,14(5):413-415.
- [30] 李茂倩. 口腔科住院患者幽门螺杆菌感染现状调查及临床分析[D]. 大连:大连医科大学,2017.
- [31] 孙佳,法永红,杨永进,等. 幽门螺杆菌与口腔疾病的相关性研究进展[J]. 国际口腔医学杂志,2015,42(1):93-96.
- [32] 栗春林. 幽门螺杆菌感染与皮肤疾病的研究进展[J]. 中国现代药物应用,2017,11(8):188-190.
- (收稿日期:2018-02-02)