

中药抗幽门螺杆菌作用机制研究进展

万慧颖¹, 李超¹, 李薇^{1*}, 宋新波^{1,2,3}, 张丽娟¹, 边育红¹

(1. 天津中医药大学, 天津 301617;

2. 天津中一制药有限公司, 天津 301617;

3. 天津现代创新中药科技有限公司, 天津 300191)

[摘要] 幽门螺杆菌(Hp)是一种螺旋形、微需氧革兰氏阴性菌,已被世界卫生组织列为I类致癌物,与多种消化系统疾病密切相关。随着抗生素治疗的普遍化,Hp耐药成为Hp根除治疗失败的主要原因。目前已发现多种中药具有抗Hp的作用,有望成为根除Hp的新选择。结合近年来国内外相关文献,总结归纳中医对Hp感染的认识,从直接杀灭和间接抑杀两个方面阐述中药抗Hp作用机制。通过抑制Hp生长、呼吸及代谢过程,破坏Hp形态结构,抑制Hp生物膜形成直接杀灭Hp;通过降低Hp黏附与定植,调节Hp相关免疫反应,抑制Hp相关炎症作用,抑制Hp氧化应激与胃黏膜损伤间接抑杀Hp。其中,间接抑杀Hp通过降低Hp运动活力,抑制脲酶活性及相关基因的表达,抑制黏附蛋白生成从而降低Hp黏附与定植;通过增强机体产生的免疫保护反应,调节溶酶体功能,调节免疫细胞因子,避免Hp引起的免疫逃避机制及调节免疫与炎症之间的平衡调节Hp相关免疫反应;通过抑制炎症细胞因子释放,抑制毒力因子表达,调节炎症治疗靶点与信号通路而抑制Hp相关炎症反应;通过诱导抗氧化酶和氧化酶活性,调节活性氧和活性氮的生成,抑制炎症介质途径避免机体氧化损伤。文章系统整理中药抗Hp的作用机制,旨在为中医药抗Hp研究及临床合理应用提供理论基础和科学依据。

[关键词] 中药; 幽门螺杆菌; 黏附定植; 免疫; 炎症; 抗氧化; 机制

[中图分类号] R2-0;R33;G353.11 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)03-0203-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20222336

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20221013.1002.001.html>

[网络出版日期] 2022-10-13 16:08:01

Anti-*Helicobacter pylori* Mechanism of Chinese Medicine: A Review

WAN Huiying¹, LI Chao¹, LI Wei^{1*}, SONG Xinbo^{1,2,3}, ZHANG Lijuan¹, BIAN Yuhong¹

(1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Tianjin 301617, China;

2. Tianjin Zhongyi Pharmaceutical Co. Ltd., Tianjin 301617, China;

3. Tianjin Modern Innovative TCM Technology Co. Ltd., Tianjin 300191, China)

[Abstract] *Helicobacter pylori* (Hp), a spiral-shaped microaerophilic Gram-negative bacterium that has been classified as a class I carcinogen by the World Health Organization, is associated with a variety of digestive system diseases. With the popularization of antibiotic therapy, Hp resistance has become the main reason for the failure of the eradication treatment of Hp. A variety of Chinese medicines have been proved to have anti-Hp effects, which are expected to serve as new options for the eradication of Hp. By reviewing the recent literature in China and abroad, we summarized the understanding of Chinese medicines in the treatment of Hp infection and elaborated on the mechanisms from two aspects: direct killing and indirect inhibition. On the one hand, Chinese medicines can directly kill Hp by inhibiting the growth, respiration, and metabolism of Hp, destroying the morphological structure of Hp, and inhibiting the formation of Hp biofilm. On the other hand,

[收稿日期] 2022-06-06

[基金项目] 国家重点研发计划项目(2018YFC1706500)

[第一作者] 万慧颖,在读硕士,从事中药学研究,E-mail:hywan1015@163.com

[通信作者] *李薇,硕士,助理研究员,从事中药学研究,E-mail:cheercathy@163.com

Chinese medicines can inhibit Hp by reducing Hp adhesion and colonization, regulating Hp-caused immune response, inhibiting Hp-caused inflammation, and alleviating the Hp-caused oxidative stress and gastric mucosal injury. Specifically, the indirect inhibition of Hp can be achieved via the following ways. Chinese medicines can reduce Hp adhesion and colonization by reducing Hp motility, inhibiting urease activity and the expression of related genes, and decreasing the production of adhesion proteins. They can regulate the Hp-caused immune responses by enhancing the immune protective response, modulating lysosomal function and immune cytokines, avoiding the immune evasion of Hp, and maintaining the balance between immunity and inflammation. Chinese medicines can inhibit Hp-caused inflammatory responses by inhibiting the release of inflammatory cytokines, down-regulating the expression of virulence factors, and regulating the targets and signaling pathways in the treatment of inflammation. In addition, Chinese medicines can alleviate the Hp-caused oxidative stress and gastric mucosal injury by improving the activities of antioxidant enzymes and oxidases, regulating the generation of reactive oxygen species and reactive nitrogen, and inhibiting inflammatory mediators. This article systematically introduces the mechanisms of Chinese medicines against Hp, aiming to provide a theoretical and scientific basis for the research and clinical application of Chinese medicines against Hp.

[Keywords] Chinese medicines; *Helicobacter pylori*; adhesion and colonization; immunity; inflammation; anti-oxidation; mechanism

幽门螺杆菌(Hp)是一种微需氧的革兰氏阴性菌,一般定植于胃黏液层和胃窦黏膜上皮细胞之间,因其生存于胃部及十二指肠而获名^[1]。Hp感染与慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌等多种消化系统疾病的发生有密切关系^[2]。全球开展的Hp感染流行病学调查发现,世界超过50%人口罹患Hp感染,美国卫生及公共服务部发布的第15版《致癌物报告》显示,Hp首次被列为明确致癌物^[3-4]。目前,根除Hp为有效治疗手段,西医临床常以抗生素为主的三联或四联疗法为一线治疗方案^[5]。但是随着标准抗菌方案应用的普及,西药治疗的耐药性升高、肠道菌群紊乱、复发率升高等问题逐渐显现^[6]。近年来,中药关于Hp的研究表明,中药复方、中药提取物及中药有效成分均能有效抑制和杀灭Hp,对改善病理和症状有较好的疗效^[7]。因此,中药抑杀Hp并探讨其机制已经成为近几年医学界的研究热点。文章从中医对Hp感染的认识,中药直接杀灭和间接抑杀Hp的作用机制进行综述。

1 中医对Hp感染的认识

中医学中没有关于Hp感染的直接论述,常根据其临床表现归为“胃痛”“痞满”“吐酸”“呃逆”“嘈杂”等^[8]。Hp感染的临床症状繁杂,病因病机也相对复杂,但总的来说可归纳为外邪侵袭、湿热蕴结、中焦气化不利,瘀血阻滞、情志失调、饮食不节、脾胃虚弱等方面^[9-10]。多数学者认为脾胃虚弱是Hp感染的病理基础,随着病情发展,形成一系列“实”的病理变化^[11]。因此,立足中医理论体系,固护

正气、祛除病邪是Hp感染的治疗原则,根据其虚实分治,实则泻之,虚则补之。实者以湿热为主,重在清热祛湿;虚者以脾虚为主,重在健脾和胃,补中益气^[12]。目前,关于Hp感染中医证型分类尚未统一标准,究其原因无论是中医还是西医Hp感染均不能确定为某一疾病名^[13]。但是现代医学认为“慢性浅表性胃炎-萎缩性胃炎-肠上皮化生-非典型增生-胃癌”已成为公认的Hp感染发展进程^[14]。传统医学则根据发病及临床表现进行辨证分型,可分为脾胃虚弱证、肝胃不和证、脾胃湿热证、肝胃郁热证等^[15]。临床多据Hp感染后的症状和证候进行复方用药,如肝胃不和型宜疏肝解郁、理气止痛,方以疏肝理气活血汤;脾胃虚弱型宜健脾和胃,补中益气,方以补中益气汤;脾胃湿热型,宜清热除湿、理气和中,方以芩连温胆汤;肝胃郁热型宜疏肝理气、清胃泻热,方以清肝敛疡汤。中医也常采用针灸等外治方法进行辅助治疗。临床研究发现,针灸联合温胃汤、益气活血解毒方、加减半夏泻心汤治疗Hp相关性胃病,与单用复方或西药相比,均能提高临床疗效和Hp根除率^[15-17]。

2 中药直接杀灭Hp作用机制

中药可直接作用于细菌等病原微生物,抑制其生长、呼吸及代谢过程,破坏细菌形态结构,抑制细菌生物膜形成。

黄连中的盐酸小檗碱通过抑制Hp的生长与呼吸,抑制Hp的葡萄糖及糖代谢中间产物的氧化过程,特别是脱氧反应来直接杀灭Hp^[18]。青果水提物

和乙酸乙酯提取物使Hp由螺旋形转变为球形,细胞膜与细胞壁分离,形成空泡细胞,导致Hp形态和外膜结构改变^[19]。Hp除了在自由漂浮、无附着的生长模式生长外,也可以在表面附着的生物膜模式下生长^[20]。细菌生物膜由依靠细胞外聚合物(EPS)而吸附于固体表面的微生物集落构成,EPS不仅可以防止抗菌剂渗透到生物膜内部,还可以阻止营养物质和氧气进入生物膜^[21]。姜黄素是姜黄的活性成分,具有抗Hp的活性,同时具有胃保护作用,有研究发现,当Hp暴露于姜黄素时,尿素酶活性降低,Hp聚集运动受到抑制,与蓝色发光二极管联用后尿素酶抑制率是单用的四倍,此外,使用光活化姜黄素来破坏Hp生物膜,即使在最低浓度的姜黄素作用下,蓝光照射组的成熟生物膜破坏率也有77%,而单独使用姜黄素仅有18%^[22]。柚皮素通过抑制细菌的运动,调节细菌细胞与细胞之间的通讯活动,从而抑制Hp生物膜形成^[23]。小檗碱衍生物(BDs)和鼠李糖脂(RHL)组成的自组装纳米颗粒(BD/RHL NDs)中RHL可以通过去除EPS成分来破坏生物膜的整合,BD/RHL NDs能够去除EPS基质,从而降低Hp生物膜生物量^[24]。

3 中药间接抑杀Hp作用机制

中药通过降低Hp黏附与定植,调节Hp相关免疫反应,抑制Hp相关炎症作用,抑制Hp氧化应激与胃黏膜损伤,进而阻断相关致病机制,间接实现抑杀Hp作用。

3.1 降低Hp黏附与定植 胃内定植是引起Hp感染的先决条件。中药通过降低Hp运动活力,抑制脲酶活性及相关基因的表达,抑制黏附蛋白生成等途径降低Hp黏附与定植。

3.1.1 靶向脲酶活性位点 金属酶对镍(Ni)的摄取和掺入之间的最佳平衡对Hp胃部定植起到至关重要的作用^[25]。此外,定植感染的主要因素还包括Hp脲酶(HPU)的产生,其尿素溶解活性导致氨的生成,提高局部pH值使胃酸介质中和,进而让细菌在胃中生存^[26]。黄连、含有黄连的复方及黄连的活性成分治疗Hp感染均有较好的效果,谈丽华^[27]研究黄连中的生物碱发现,表小檗碱为可逆的、作用于脲酶巯基活性基团的反竞争性HPU抑制剂;黄连碱为可逆的、作用于脲酶Ni²⁺及巯基基团的混合性HPU抑制剂,二者均通过靶向脲酶活性位点以抑制脲酶活性。此外,巴马汀和两面针水提物也是通过此途径来抑制脲酶活性^[28-29]。

3.1.2 抑制脲酶基因表达 黄芪甲苷又称黄芪

皂苷IV,是中药黄芪的主要活性成分之一^[30]。王平等^[31]采用高、中、低3个浓度的黄芪甲苷与Hp共同培养进行黄芪甲苷对Hp定植相关因子的影响实验,结果发现高浓度组黄芪甲苷可以下调脲酶基因ureA和ureB表达水平,黄芪甲苷降低Hp定植能力主要通过抑制脲酶活性及相关基因表达。广藜香醇通过抑制脲酶基因ureA、ureB、ureE、ureH、ureI和nixA表达来降低Hp的黏附作用^[32]。黄连素通过抑制脲酶辅助蛋白UreG的活性和UreG二聚体的形成,同时促进Ni从UreG二聚体中解离来干扰脲酶成熟^[33]。

3.1.3 抑制黏附蛋白生成 现有研究表明,毒力因子包括细菌定植因子和效应蛋白,其中细菌定植因子包括血型抗原结合黏附素(BabA)、唾液酸结合黏附素(SabA)、前炎性外膜蛋白A(OipA)和Hp外膜蛋白Q(HopQ),他们作为外膜蛋白中的黏附蛋白提高了Hp的黏附力^[34]。瑞香素是一种香豆素衍生物,其抑制babA和ureI基因的转录,从而降低Hp对人胃黏膜上皮细胞(GES-1)的黏附并抑制Hp在人胃内定植^[35]。白藜芦醇和橙皮素通过下调外膜蛋白影响Hp的黏附定植和营养吸收^[36-37]。E-钙黏蛋白(E-cadherin)和 β -链蛋白(β -catenin)是一种重要的黏附因子,主要介导细胞间的黏附作用^[38-39]。胡椒碱抑制Hp的机制可能是Hp运动减弱,削弱细胞间黏附作用,从而抑制白细胞介素-8(IL-8)的分泌,并抑制Hp蛋白酶,降低E-Cadherin裂解和 β -catenin表达,从而减少 β -catenin转位到细胞核内,降低肿瘤发生的风险^[40]。

3.2 调节Hp相关免疫反应 Hp定植于胃黏膜上皮细胞后,会逃避宿主免疫系统的攻击,使得机体产生的免疫反应无法将其清除^[41]。中药通过增强机体产生的免疫保护反应,调节溶酶体功能,调节免疫细胞因子,避免或减弱Hp引起的免疫逃避机制及调节免疫与炎症之间的平衡等手段保护机体免疫功能正常,有效抗Hp感染。

3.2.1 调节溶酶体功能 Hp在进入人体后,特异性免疫反应和非特异性免疫反应系统会导致固有免疫细胞、T细胞和特定抗体的激活,这些免疫反应具有一定的保护作用,而Hp为了达到长期持续感染,会采取相应的免疫逃避策略,调控固有免疫细胞和T细胞的免疫应答,来逃避免疫系统的识别和清除,使其在宿主体内存活^[41-42]。固有免疫激活后,巨噬细胞会被招募至感染部位,吞噬微生物并与细胞内的溶酶体结合,发生降解从而清除外来微生物^[43]。

从增加机体自身免疫方面研究广藿香醇抗菌机制,广藿香醇抑制脲酶活性使巨噬细胞形成的吞噬体能顺利与溶酶体结合,阻断Hp逃逸溶酶体结合过程,最终发生降解并清除Hp,同时表现出抗炎和抗氧化应激的作用^[44]。此外,有研究表明调节异体吞噬有利于细菌的清除,抑制肿瘤的发生^[45]。广藿香醇下调 miR-30c-3p/5p 和 miR-30b-5p 表达,从而上调异体吞噬相关基因 unc-51 样自噬激活激酶 1 (ULK1)、自噬相关基因 5(ATG5)、ATG12 和 ATG14 表达,增强异体吞噬作用,还抑制 Hp 诱导的 miR-30b-5p 的核转染,从而增强 T 淋巴细胞转录调节因子(TFEB)功能,提高溶酶体活性,广藿香醇对细胞内 Hp 杀菌作用是通过改善 miR-30b/c 介导的异体吞噬和 TFEB 相关溶酶体功能产生的^[46]。

3.2.2 调节免疫细胞因子 适应性免疫应答中原始的 CD4⁺辅助 T 细胞(Th)可以根据局部细胞因子环境诱导分化为 Th1、Th2、Th17 和调节性 T 细胞(Treg),有研究发现, Th1 和 Th17 细胞可能具有保护性或致病性,而 Treg 和 Th2 细胞在 Hp 感染期间发挥抗炎作用^[47-48]。黄藤素即巴马汀,最初从黄连中分离制得, CHEN 等^[49]首次证实黄藤素降低了血清中 Hp 诱导的基质金属蛋白酶-10(MMP-10)mRNA 和 IL-8 含量,有效抑制表皮生长因子受体(EGFR)激活的上游信号,并且去整合素-金属蛋白酶 17(ADAM17)mRNA 和 ADAM17 蛋白的表达以剂量依赖的方式呈现出明显的抑制作用,即黄藤素可以通过抑制 ADAM17/EGFR 信号来下调 MMP-10 蛋白的表达。另有研究表明,在 Hp 感染过程中, MMP-10-CXC 型趋化因子配体 16(CXCL16)轴参与了 CD8⁺T 细胞在胃黏膜内的积聚^[50]。黄藤素促进再生基因蛋白 3a(Reg3a)蛋白表达,下调 CXCL16 水平,减少 CD8⁺T 细胞在胃黏膜的积聚,从而减轻病理损伤,增强宿主防御能力^[49]。MMP-10 蛋白参与两个信号轴的表达,使两种途径相互关联。此外,小檗碱和化浊解毒汤通过调节免疫细胞因子治疗 Hp 感染慢性萎缩性胃炎(CAG)患者^[51-52]。

3.2.3 调节免疫与炎症之间的平衡 BITTENCOURT 等^[53]检测水飞蓟宾对 Hp 感染细胞因子含量发现,其抑制率肿瘤坏死因子- α (TNF- α)为 100%,白细胞介素(IL)-6 为 56.83%, IL-10 为 70.29%。值得关注的是, IL-10 是一种抑炎因子,然而在 Hp 感染患者中 IL-10 可能导致 Hp 增多,部分研究认为某些微生物可能通过上调细胞因子来降低对病原体的免疫应答,从而有利于病原体的存

活^[54-55]。姜黄素通过诱导吡啶胺 2, 3-双加氧酶(IDO)来下调 IL-17 的产生,抑制 Hp 诱导的免疫介导性炎症改变^[56]。

3.3 抑制 Hp 相关炎症作用 Hp 在胃黏膜内进一步产生炎症的侵袭和刺激^[57]。中药通过抑制毒力因子表达,抑制炎症细胞因子释放,调节炎症信号通路靶点,调节免疫与炎症之间的平衡,从而抑制 Hp 炎症作用。

3.3.1 抑制 Hp 毒力因子 细胞毒素相关蛋白 A(CagA)的存在通常与较高的炎症反应发生率和胃黏膜严重损伤有关, CagA 阳性 Hp 菌株刺激感染者血清发现,炎症因子 IL-8 和 IL-12 水平升高^[58]。IV 型分泌系统(T4SS)负责将 CagA 转位到宿主细胞中,并诱导促炎和致癌信号级联反应^[59]。空泡毒素相关蛋白 A(VacA)是 V 型分泌系统(T5SS)分泌的一种毒素,可诱导胞浆空泡形成,产生线粒体功能障碍、内质网应激等表现,从而导致炎症发生^[60]。CagA 和 VacA 除了发挥各自相应的作用外,他们之间还存在协同关系,已有研究证明 CagA 可能在 VacA 诱导的受损自噬体内积聚,显著恶化炎症反应^[61]。YANG 等^[62]检测经吴茱萸碱处理的 Hp 中 CagA、VacA 含量和每个分泌系统的 mRNA 和蛋白表达水平,结果发现吴茱萸碱不仅抑制 Hp 中 CagA、VacA 表达,下调 T4SS 和分泌系统亚单位蛋白 A(SecA),减少 CagA 和 VacA 在宿主细胞内的转位,还可抑制核转录因子- κ B(NF- κ B)和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路等信号蛋白的激活,减少人胃癌细胞(AGS)中 IL-8 的产生。此外,山奈酚、 β -石竹烯和橙皮素减少 CagA、VacA 蛋白在 AGS 细胞内的转位可能与 T4SS 和 T5SS 的表达减少有关^[36, 63-64]。

3.3.2 抑制 Hp 相关炎症因子 NF- κ B 和 MAPK 是两种最常见的炎症信号通路, TNF、IL-1、IL-6 等促炎介质刺激细胞内激酶的磷酸化,从而诱导转录因子 NF- κ B^[65]。芪连温胆汤和金雀异黄素通过降低促炎介质表达,抑制 NF- κ B 活性,从而发挥抗炎的作用^[66-68]。MAPK 不仅在细胞外调节蛋白激酶 1/2(ERK1/2)的激活过程中起着重要作用,还可以介导 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)和 p38 表达^[69-70]。目前已证实来自高良姜的几种二芳基庚烷类化合物已显示出抗 Hp 的作用, MA 等^[71]采用网络药理学预测后验证发现,高良姜乙酸乙酯提取物显著抑制 Hp 感染相关性胃炎(HAG)小鼠胃组织 MAPK 信号通路成员细胞外调节蛋白激酶 1/2(ERK1/2)、JNK 和 p38 的磷酸化,并降低 IL-17、TNF- α 、IL-1 β 表达和 IL-8

分泌。南蛇藤乙酸乙酯提取物通过调节 miR-21/程序性细胞死亡蛋白4(PDCD4)信号通路,复方胃炎合剂通过抑制 Janus 激酶1(JAK1)/信号转导与转录激活因子3(STAT3)信号通路,中药复方瓜蒌薤白半夏汤加味(瓜蒌、薤白、法半夏、黄连、枳壳和玄胡)通过抑制 JAK2/STAT3 通路,促进刺猬(Hh)信号通路,从而调控 Hp 中炎性细胞因子释放,增强抗炎作用,以上信号通路均被认为是预防或治疗 Hp 感染的潜在靶点^[72-74]。

3.4 抑制 Hp 氧化应激与胃黏膜损伤 Hp 感染过程中经常出现的组织损伤可归因于持续的氧化应激,这种慢性炎症状态是胃癌最常见的危险因素^[75]。中药通过诱导抗氧化酶和氧化酶活性,调节活性氧和活性氮的生成,抑制炎性介质,从而维持氧化还原稳态,降低机体氧化损伤。

在炎症过程中,机体会产生活性氧和氮来对抗病原体,但这些化学物质也可能造成 DNA 损伤, DNA 反过来引发并促进癌症突变^[76]。核因子 E₂相

关因子 2(Nrf2)是一种转录因子,调节抗氧化剂和其他细胞保护因子的表达,同时介导氧化应激反应,Nrf2 的靶基因包括谷胱甘肽 S-转移酶(GST)、NADPH-醌氧化还原酶 1(NQO1)和超氧化物歧化酶(SOD)^[76]。Nrf2 和 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1(Keap1)基因在诱导抗氧化酶对抗氧化应激中起重要作用。有研究表明,萝卜硫素刺激 Nrf2 基因依赖的抗氧化酶活性,从而保护细胞免受 Hp 氧化应激损伤^[77]。然而,受到致癌物刺激后,机体抗氧化过度,可能发生慢性萎缩性胃炎。半夏泻心汤可以降低 Nrf2 的转录活性,下调 NQO1、GST 表达,从而抑制 Keap1/Nrf2/抗氧化响应元件(ARE)信号通路,恢复机体正常的氧化-抗氧化平衡状态,避免癌前病变发生^[78]。广藜香醇、β-胡萝卜素、青蒿素及其衍生物通过降低 Hp 细胞内内源性活性氧(ROS)含量,减轻氧化应激与氧化损伤^[79-80]。以下从中药有效成分、中药提取物、中药复方的角度进行了系统整理,并对前文略写的作用机制进行补充,见表 1-表 3。

表 1 中药提取物抗 Hp 作用机制

Table 1 Anti-*Helicobacter pylori* mechanism of Chinese medicine extracts

中药提取物	作用机制	参考文献
青果水提取物和乙酸乙酯提取物	诱导 Hp 的形态和外膜结构发生改变;抑制脲酶活性	[19]
两面针水提取物	靶向脲酶活性位点 Ni ²⁺ 及巯基来抑制脲酶活性,可逆的混合性抑制	[29]
高良姜乙酸乙酯提取物	下调主要 MAPK 信号通路成员 ERK1/2、JNK 和 p38 的磷酸化,减少促炎细胞因子的产生并抑制 IL-8 分泌	[71]
南蛇藤乙酸乙酯提取物	抑制 GES-1 细胞中 IL-6、IL-8 和 TNF-α 的释放,抑制 PDCD4 启动子的甲基化水平和 microRNA-21 的表达,使 PDCD4 的表达增强	[72]

表 2 中药复方抗 Hp 作用机制

Table 2 Anti-*Helicobacter pylori* mechanism of Chinese medicine compoud

中药复方	作用机制	参考文献
化浊解毒汤	调节血清 Th1/Th2 免疫平衡,增加胃蛋白酶原 I (PG I)、胃泌素-17(G-17)表达和下调表皮生长因子(EGF)、内皮素-1(ET-1)水平	[52]
芪连温胆汤	下调 CagA、COX-2 蛋白表达,上调 IκBα 表达,从而抑制因 Hp 感染而导致的 NF-κB p65 的激活,减少炎症损伤	[67-68]
复方胃炎合剂	抑制 JAK1/STAT3 信号通路来调控炎性细胞因子 TNF-α、IL-6、IL-8、IL-10 的释放,从而降低炎症持续刺激	[73]
瓜蒌薤白半夏汤加味	抑制 JAK2/STAT3 通路,增强抗炎作用,促进 Hh 信号通路	[74]
半夏泻心汤	降低 Nrf2 的转录活性,下调 NQO1、GST 表达,从而抑制 Keap1/Nrf2/ARE 信号通路	[78]

4 小结与展望

Hp 在感染初期就应及时控制,避免病情恶化,因此根除 Hp 为最重要的治疗措施。西医根除 Hp 的常见措施为三联或四联疗法,具有用量少,药效明确,易于操作的优点,但是由于 Hp 致病机制复杂,西药单一靶点治疗存在一定短板,长期不合理使用抗生素会导致耐药株的出现。中医药治疗方法灵

活多样,不局限于“见菌治菌”的思路,祛邪与扶正并重,诊疗注重个体化,阻断疾病加重或恶化的同时提高 Hp 根除率。虽然单味中药无法满足组方需要,但单味药的抗 Hp 作用研究能够为中医组方提供思路,某些有效成分可能是潜在的西药替代药物。目前有关作用机制的研究表明,无论是西药还是中药,抗 Hp 方法无外乎直接杀灭和间接抑杀两

表3 中药有效成分抗Hp作用机制

Table 3 Anti-*Helicobacter pylori* mechanism of active ingredients of Chinese medicine

中药有效成分	作用机制	参考文献
表小檗碱	靶向脲酶活性位点巯基来抑制脲酶活性,可逆的反竞争性抑制	[27]
黄连碱	靶向脲酶活性位点 Ni ²⁺ 及巯基来抑制脲酶活性,可逆的混合性抑制	[27]
黄连素	抑制脲酶辅助蛋白 UreG 的活性和 UreG 二聚体的形成;促进 Ni 从 UreG 二聚体中解离来干扰脲酶的成熟	[33]
黄芪甲苷	下调脲酶基因 ureA、ureB 表达水平	[31]
广藿香醇	抑制脲酶基因 ureA、ureB、ureE、ureH、ureI 和 nixA 表达	[32]
	巨噬细胞形成的吞噬体与溶酶体结合,阻断细菌逃逸溶酶体结合过程	[44]
	改善 miR-30b/c 介导的异体吞噬和 TFEB 相关溶酶体功能	[46]
	改善 HPU 诱导的线粒体膜损伤,降低细胞内 ROS 和丙二醛(MDA)含量,提高 SOD 和过氧化氢酶(CAT)活性,减轻氧化应激	[79]
胡椒碱	运动减弱,削弱 Hp 与胃上皮细胞的黏附,从而抑制 IL-8 的分泌;抑制 Hp 蛋白酶导致 E-cadherin 裂解和 β -catenin 表达减少,从而减少 β -catenin 转位到细胞核内	[40]
瑞香素	抑制 babA 和 ureI 基因的转录;外膜结构改变	[35]
蓝色发光二极管与姜黄素的光敏剂组合	抑制脲酶活性和 Hp 聚集运动;破坏 Hp 生物膜,抑制 Hp 在生物膜模式下生长	[22]
姜黄素	诱导IDO表达,下调IL-17的产生,抑制Hp诱导的免疫介导性炎症改变	[56]
小檗碱衍生物和鼠李糖脂组成的自组装纳米颗粒	破坏Hp成熟生物膜结构,降低生物膜生物量	[24]
小檗碱	抑制 γ 干扰素 (IFN- γ)、干扰素调节因子 8 (IRF8) 及其相关下游基因三角形四肽重复干扰素诱导蛋白 3 (Ift3)、鸟苷磷酸化酶 1 (Upp1)、泛素特异性蛋白酶 18 (USP18)、核苷酸结合结构域受体家族含 CARD 结构域-5 (Nlr5) 的表达,降低促炎基因 NF- κ B、TNF- α 释放,下调 IRF8-IFN- γ 信号轴的进程,将 CD ⁴⁺ T 细胞分化为 Th1 改变对 Hp 的适应性免疫反应	[51]
巴马汀	靶向脲酶活性位点巯基来抑制脲酶活性,可逆的非竞争性抑制	[28]
	通过抑制 ADAM17/EGFR 信号来下调 MMP-10 蛋白的表达;促进 Reg3a 蛋白表达,下调趋化因子 CXCL16 水平,减少 MMP-10-CXCL16 轴参与 CD ⁸⁺ T 细胞在胃黏膜的积聚,增强宿主防御能力	[49]
	MMP-10-CXCL16 轴参与了 CD ⁸⁺ T 细胞在胃黏膜内的积聚	[50]
白藜芦醇	下调外膜蛋白表达	[37]
橙皮素	抑制与 Hp 运动 (flhA、flaA、flgE) 和黏附 (sabA、alpA、alpB、hpaA、hopZ) 相关的基因的表达;抑制脲酶的表达;抑制 Hp 复制 (dnaE、dnaN、dnaQ、holB) 和转录 (rpoA、rpoB、rpoD、rpoN) 机制中基因的表达;下调 CagA、VacA 毒力因子表达,减少 CagA 和 VacA 蛋白在 AGS 内的易位	[36]
柚皮素	抑制细菌的运动,调节细菌细胞与细胞之间的通讯活动,从而抑制 Hp 生物膜形成	[23]
水飞蓟宾	抑制 TNF- α 和 IL-6 炎症因子,抑制 IL-10 细胞因子调节相关免疫应答	[53]
吴茱萸碱	下调 T4SS 组分和 SecA 蛋白,减少 CagA 和 VacA 在宿主细胞内的转位,抑制 NF- κ B 和 MAPK 通路等信号蛋白的激活,减少 AGS 细胞中 IL-8 的产生	[62]
山奈酚	降低促炎症细胞因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-8 表达;抑制 CagA、VacA 转位	[63]
β -石竹烯	下调 dnaE、dnaN、holB 和 gyrA 基因阻断细菌复制,下调 CagA、VacA、SecA 蛋白质水平,T4SS 组分中 virB2、virB4、virB8 蛋白 mRNA 表达水平以剂量依赖性方式降低	[64]
金雀异黄素	下调促炎介质 TNF- α 、大鼠中性粒细胞趋化因子-1 (CINC-1) 表达,下调 NF- κ B 表达及凋亡细胞水平	[66]
β -胡萝卜素	减少 NADPH 氧化酶介导的 ROS 的产生	[80]
青蒿素及其衍生物	激活 Nrf2 信号,降低 ROS 的产生,抑制 HO-1 和 NQO-1 的蛋白水平	[81]
萝卜硫素	刺激 Nrf2 基因依赖的抗氧化酶活性	[77]

个途径。直接杀灭主要通过抑制 Hp 生长、呼吸及代谢过程,破坏细菌形态结构,抑制细菌生物膜形成等途径实现。间接抑杀主要通过降低 Hp 黏附与

定植,调节 Hp 相关免疫与炎症作用,抑制 Hp 氧化应激与胃黏膜损伤,进而阻断相关致病机制。

中药抗 Hp 研究从实验室到临床仍存在许多问

题亟待解决。首先临床试验存在样本量小、代表性差、评价指标较为局限等问题。未来应开展多中心、大样本的系统临床研究,获得更多数据支持,只有更严谨更规范化的研究,才能让中医药治疗更具有说服力。其次基础实验室研究多停留在治疗有效性层面,对于更深层次的作用机制研究仍处在初步阶段。此外,中药具有多成分、多靶点、多通路,各部分之间协同相加的特点,若仅依靠单一作用机制,无法充分说明中药之间的协同作用关系。因此,开发高通量、高精度的技术给予中医药机制研究数据支持,进一步研究其协同作用机制,充分体现中药治疗的独特优势。虽然Hp对抗生素的耐药性已经成为全球普遍的问题,但是完全停止使用抗生素是不现实的,而且目前的临床研究表明使用单纯的中药或复方根治Hp感染的效果并不特别理想。此外,传统医学中针灸等外治的方法辅助治疗Hp感染已显示良好的治疗效果,但是临床应用并不普及,具体的作用机制研究仍不明确。因此,开发对三联或四联方案起增敏、减毒作用的中药制剂,探索更好的中西医结合治疗方案,积极开展中医外治与内治相结合的治疗方法,深入研究其联合应用的作用机制是今后应努力的方向。当中医药治疗逐渐成熟以后,最终可以向单纯中医药个体化治疗迈进。

[参考文献]

[1] VEIGA N, PEREIRA C, RESENDE C, et al. Oral and gastric *Helicobacter pylori*: Effects and associations [J]. PLoS One, 2015, 10(5): e0126923.

[2] 杨小飞, 张鹏飞, 刘琦, 等. 不同人群中血清胃泌素-17和胃蛋白酶原的水平变化及在胃癌癌前病变诊断中的价值[J]. 临床医学研究与实践, 2018, 3(29): 1-3, 6.

[3] PARK J S, JUN J S, SEO J H, et al. Changing prevalence of *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents [J]. Clin Exp Pediatr, 2021, 64(1): 21-25.

[4] 邵欣欣, 田艳涛. 深入研究幽门螺杆菌感染, 科学提升我国胃癌防治水平[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2022, 8(2): 11-15.

[5] 丛美洁, 高孝忠. 根除幽门螺杆菌方案的研究进展[J]. 医学食疗与健康, 2022, 20(1): 172-174, 184.

[6] 史彬, 刘楠洋, 毕红岩, 等. 中医药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.

[7] 鲁强, 马润芳, 谢建辉, 等. 中药治疗幽门螺杆菌相关性胃炎的系统评价[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(2):

481-486.

[8] 许永攀, 王捷虹, 雷根平. 沈舒文教授治疗慢性萎缩性胃炎用药经验诠释[J]. 陕西中医药大学学报, 2020, 43(5): 18-21.

[9] ZHOU L Y, SONG Z Q, XUE Y, et al. Recurrence of *Helicobacter pylori* infection and the affecting factors: A follow-up study [J]. J Dig Dis, 2017, 18(1): 47-55.

[10] 张强, 吕文良, 张小平. 姚乃礼治疗幽门螺杆菌相关性胃炎用药规律与经验探讨[J]. 广州中医药大学学报, 2021, 38(7): 1486-1491.

[11] 胡伏莲, 张声生. 全国中西医整合治疗幽门螺杆菌相关"病-证"共识[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2018, 27(9): 1008-1016.

[12] 房静远, 杜奕奇, 刘文忠, 等. 中国慢性胃炎共识意见 [J]. 胃肠病学, 2017, 22(11): 670-687.

[13] 柯友兰. 幽门螺杆菌感染的中医证型分布规律与抗生素耐药情况分析[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2020.

[14] 张可欣, 李慧臻. 中医药治疗幽门螺杆菌感染慢性萎缩性胃炎研究进展[J]. 四川中医, 2020, 38(11): 218-220.

[15] 吴新颜, 徐磊. 温胃汤联合温针灸治疗慢性萎缩性胃炎临床研究[J]. 新中医, 2019, 51(4): 218-220.

[16] 鄢雪辉, 郭婷婷, 邓志燕, 等. 益气活血解毒方联合针灸治疗幽门螺杆菌相关性胃病临床观察[J]. 新中医, 2018, 50(12): 97-100.

[17] 谢金晖, 赖瑜. 针灸联合半夏泻心汤加减治疗幽门螺杆菌相关性胃病患者效果观察[J]. 包头医学院学报, 2021, 37(6): 84-86.

[18] CHANG C H, HUANG W Y, LAI C H, et al. Development of novel nanoparticles shelled with heparin for berberine delivery to treat *Helicobacter pylori* [J]. Acta Biomater, 2011, 7(2): 593-603.

[19] YAN J, PENG C, CHEN P, et al. *In vitro* anti-*Helicobacter pylori* activity and preliminary mechanism of action of *Canarium album* Raeusch. fruit extracts [J]. J Ethnopharmacol, 2022, 283: 114578.

[20] HATHROUBI S, SERVETAS S L, WINDHAM I, et al. *Helicobacter pylori* biofilm formation and its potential role in pathogenesis [J]. Microbiol Mol Biol Rev, 2018, 82(2): e1-e18.

[21] CRABBÉ A, JENSEN P Ø, BJARNSHOLT T, et al. Antimicrobial tolerance and metabolic adaptations in microbial biofilms [J]. Trends Microbiol, 2019, 27(10): 850-863.

[22] DARMANI H, SMADI E, BATAINEH S. Blue light emitting diodes enhance the antivirulence effects of Curcumin against *Helicobacter pylori* [J]. J Med Microbiol, 2020, 69(4): 617-624.

- [23] TRAN T H, TRUONG T, NGUYEN T, et al. Growth-inhibiting, bactericidal, antibiofilm, and urease inhibitory activities of *Hibiscus rosa sinensis* L. flower constituents toward antibiotic sensitive-and resistant-strains of *Helicobacter pylori*[J]. ACS Omega, 2020, 5(32):20080-20089.
- [24] SHEN Y, ZOU Y, CHEN X, et al. Antibacterial self-assembled nanodrugs composed of berberine derivatives and rhamnolipids against *Helicobacter pylori*[J]. J Control Release, 2020, 328:575-586.
- [25] HU H Q, JOHNSON R C, MERRELL D S, et al. Nickel ligation of the N-terminal amine of HypA is required for urease maturation in *Helicobacter pylori* [J]. Biochemistry-U S, 2017, 56(8):1105-1116.
- [26] SCHMALSTIG A A, BENOIT S L, MISRA S K, et al. Noncatalytic antioxidant role for *Helicobacter pylori* urease[J]. J Bacteriol, 2018, 200(17):e118-e124.
- [27] 谈丽华. 黄连中黄连碱及表小檗碱抗幽门螺杆菌作用机制研究[D]. 广州:广州中医药大学, 2019.
- [28] ZHOU J, LI C, TAN L, et al. Inhibition of *Helicobacter pylori* and its associated urease by palmitate: Investigation on the potential mechanism [J]. Plos One, 2017, 12(1):e168944.
- [29] LU Q, LI C, WU G. Insight into the inhibitory effects of *Zanthoxylum nitidum* against *Helicobacter pylori* urease and jack bean urease: Kinetics and mechanism [J]. J Ethnopharmacol, 2020, 249:112419.
- [30] 赵灵改, 吕学泽, 刘毅, 等. 黄芪中皂苷类成分的研究进展[J]. 食品安全质量检测学报, 2021, 12(12):4937-4946.
- [31] 王平, 赵澄, 吴涛, 等. 黄芪甲苷对幽门螺杆菌定植相关因子的影响[J]. 中医学报, 2021, 36(7):1480-1485.
- [32] LIAN D W, XU Y F, DENG Q H, et al. Effect of patchouli alcohol on macrophage mediated *Helicobacter pylori* digestion based on intracellular urease inhibition [J]. Phytomedicine, 2019, 65:153097.
- [33] LI C, HUANG P, WONG K, et al. Coptisine-induced inhibition of *Helicobacter pylori*: Elucidation of specific mechanisms by probing urease active site and its maturation process[J]. J Enzyme Inhib Med Chem, 2018, 33(1):1362-1375.
- [34] ANSARI S, YAMAOKA Y. *Helicobacter pylori* virulence factors exploiting gastric colonization and its pathogenicity[J]. Toxins (Basel), 2019, 11(11):677.
- [35] WANG G, PANG J, HU X, et al. Daphnetin: A novel anti-*Helicobacter pylori* agent[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(4):850.
- [36] KIM H W, WOO H J, YANG J Y, et al. Hesperetin inhibits expression of virulence factors and growth of *Helicobacter pylori*[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(18):10035.
- [37] XIA M, CHEN H, LIU S. The synergy of resveratrol and alcohol against *Helicobacter pylori* and underlying anti-*Helicobacter pylori* mechanism of resveratrol [J]. J Appl Microbiol, 2020, 128(4):1179-1190.
- [38] ZHANG Y, LI D, DAI Y, et al. The role of E-cadherin in *Helicobacter pylori*-related gastric diseases[J]. Curr Drug Metab, 2019, 20(1):23-28.
- [39] 崔轶凡, 孙瑞英, 王志平, 等. 温经汤加味对EM肾虚血瘀证大鼠局部微环境 Caspase-8, MMP-9, E-cadherin, N-cadherin 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(11):42-51.
- [40] THARMALINGAM N, PARK M, LEE M H, et al. Piperine treatment suppresses *Helicobacter pylori* toxin entry in to gastric epithelium and minimizes β -catenin mediated oncogenesis and IL-8 secretion *in vitro*[J]. Am J Transl Res, 2016, 8(2):885-898.
- [41] 张鑫, 刘纯杰. 幽门螺杆菌感染引起的免疫应答与免疫逃逸机制研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2018, 26(31):1832-1842.
- [42] GUPTA N, MAURYA S, VERMA H, et al. Unraveling the factors and mechanism involved in persistence: Host-pathogen interactions in *Helicobacter pylori*[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(11):18572-18587.
- [43] LARABI A, BARNICH N, NGUYEN H. New insights into the interplay between autophagy, gut microbiota and inflammatory responses in IBD [J]. Autophagy, 2020, 16(1):38-51.
- [44] 林晓敏, 吴泽鑫, 赖洁青, 等. 基于溶酶体介导巨噬细胞清除活力研究广藿香醇特异性抗幽门螺杆菌作用及其机制[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(15):3171-3175.
- [45] SUI X, LIANG X, CHEN L, et al. Bacterial xenophagy and its possible role in cancer: A potential antimicrobial strategy for cancer prevention and treatment[J]. Autophagy, 2017, 13(2):237-247.
- [46] XU Y, DENG Q, ZHONG Y, et al. Clinical strains of *Helicobacter pylori* with strong cell invasiveness and the protective effect of patchouli alcohol by improving miR-30b/C mediated xenophagy[J]. Front Pharmacol, 2021, 12:666903.
- [47] LUPFER C R, RIPPEE-BROOKS M D, ANAND P K. Common differences: The ability of inflammasomes to distinguish between self and pathogen nucleic acids during infection[J]. Int Rev Cell Mol Biol, 2019, 344:139-172.
- [48] JAFARZADEH A, LARUSSA T, NEMATI M, et al. T cell subsets play an important role in the determination

- of the clinical outcome of *Helicobacter pylori* infection [J]. *Microb Pathog*, 2018, 116: 227-236.
- [49] CHEN X, WANG R, BAO C, et al. Palmatine ameliorates *Helicobacter pylori*-induced chronic atrophic gastritis by inhibiting MMP-10 through ADAM17/EGFR [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 882: 173267.
- [50] 吴嘉思, 黄文戈, 罗煜, 等. 黄连异喹啉生物碱盐酸巴马汀对NLRP3炎症小体通路调控机制研究[J]. *中药药理与临床*, 2018, 34(5): 26-29.
- [51] YANG T, WANG R, ZHANG J, et al. Mechanism of berberine in treating *Helicobacter pylori* induced chronic atrophic gastritis through IRF8-IFN- γ signaling axis suppressing [J]. *Life Sci*, 2020, 248: 117456.
- [52] 周健, 曹刚. 化浊解毒汤治疗慢性萎缩性胃炎的临床疗效及作用机制[J]. *中药材*, 2021, 44(8): 1986-1989.
- [53] BITTENCOURT M, RODRIGUES R P, KITAGAWA R R, et al. The gastroprotective potential of silibinin against *Helicobacter pylori* infection and gastric tumor cells[J]. *Life Sci*, 2020, 256: 117977.
- [54] ASSIS S, MARQUES C R, SILVA T M, et al. IL10 single nucleotide polymorphisms are related to upregulation of constitutive IL-10 production and susceptibility to *Helicobacter pylori* infection [J]. *Helicobacter*, 2014, 19(3): 168-173.
- [55] SIREGAR G, HALIM S, SITEPU R. Serum IL-10, MMP-7, MMP-9 levels in *Helicobacter pylori* infection and correlation with degree of gastritis [J]. *Open Access Maced J Med Sci*, 2016, 4(3): 359-363.
- [56] LARUSSA T, GERVASI S, LIPAROTI R, et al. Downregulation of interleukin- (IL-) 17 through enhanced indoleamine 2, 3-Dioxygenase (IDO) induction by curcumin: A potential mechanism of tolerance towards *Helicobacter pylori* [J]. *J Immunol Res*, 2018, 2018: 3739593.
- [57] BAJ J, FORMA A, SITARZ M, et al. *Helicobacter pylori* virulence factors—mechanisms of bacterial pathogenicity in the gastric microenvironment [J]. *Cells-Basel*, 2021, 10(1): 27.
- [58] BRIDGE D R, BLUM F C, JANG S, et al. Creation and initial characterization of isogenic *Helicobacter pylori* CagA EPIYA variants reveals differential activation of host cell signaling pathways[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 11057.
- [59] LU J, HALEY K P, FRANCIS J D, et al. The innate immune glycoprotein lactoferrin represses the *Helicobacter pylori* cag type IV secretion system [J]. *ChemBiochem*, 2021, 22(18): 2783-2790.
- [60] SALAMA N R, HARTUNG M L, MÜLLER A. Life in the human stomach: Persistence strategies of the bacterial pathogen *Helicobacter pylori* [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2013, 11(6): 385-399.
- [61] ABDULLAH M, GREENFIELD L K, BRONTE-TINKEW D, et al. VacA promotes CagA accumulation in gastric epithelial cells during *Helicobacter pylori* infection[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 38.
- [62] YANG J Y, KIM J, LEE P, et al. Evodiamine inhibits *Helicobacter pylori* growth and *Helicobacter pylori*-induced inflammation[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(7): 3385.
- [63] YEON M J, LEE M H, KIM D H, et al. Anti-inflammatory effects of Kaempferol on *Helicobacter pylori*-induced inflammation [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2019, 83(1): 166-173.
- [64] WOO H J, YANG J Y, LEE M H, et al. Inhibitory effects of β -Caryophyllene on *Helicobacter pylori* infection *in vitro* and *in vivo* [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(3): 1008.
- [65] FUJIKI H, SUEOKA E, SUGANUMA M. Tumor promoters: From chemicals to inflammatory proteins [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2013, 139(10): 1603-1614.
- [66] SIRIVIRIYAKUL P, WERAWATGANON D, PHETNOO N, et al. Genistein attenuated gastric inflammation and apoptosis in *Helicobacter pylori*-induced gastropathy in rats [J]. *BMC Gastroenterol*, 2020, 20(1): 410.
- [67] 王见文. 芪连温胆汤对 *H. pylori* 相关性胃炎(脾虚湿热证)小鼠胃黏膜 Cox-2、CagA 蛋白水平的影响 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2018.
- [68] 郑育卿. 芪连温胆汤对 *H. pylori* 相关性胃炎(脾虚湿热证)小鼠胃黏膜 NF- κ B p65、I κ B α 水平的影响 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2018.
- [69] MAGNELLI L, SCHIAVONE N, STADERINI F, et al. MAP kinases pathways in gastric cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(8): 2893.
- [70] 李亚兰, 刘佳静, 马沛广, 等. 葛根苓连汤调控 MMP-9/p38 MARK 途径修复溃疡性结肠炎小鼠肠黏膜上皮屏障功能 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(4): 8-15.
- [71] MA X, YOU P, XU Y, et al. Anti-*Helicobacter pylori*-associated gastritis effect of the ethyl acetate extract of *alpinia officinarum* hance through MAPK signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 260: 113100.
- [72] ZHU Y, LIU L, HU L, et al. Effect of *Celastrus orbiculatus* in inhibiting *Helicobacter pylori* induced inflammatory response by regulating epithelial mesenchymal transition and targeting miR-21/PDCD4

- signaling pathway in gastric epithelial cells[J]. BMC Complement Altern Med, 2019, 19(1):91.
- [73] 田琳, 黄铭涵, 李思汉, 等. 从 JAK1/STAT3 信号通路探讨复方胃炎合剂抑制慢性萎缩性胃炎进展的分子机制[J]. 实用中医内科杂志, 2021, 35(9):37-40, 中插 11.
- [74] 李一芳, 查安生, 胡建鹏, 等. 瓜蒌薤白半夏汤加味对慢性萎缩性胃炎大鼠的作用机制研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(16):2201-2205.
- [75] BUTCHER L D, DEN HARTOG G, ERNST P B, et al. Oxidative stress resulting from *Helicobacter pylori* infection contributes to gastric carcinogenesis[J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2017, 3(3):316-322.
- [76] KAY J, THADHANI E, SAMSON L, et al. Inflammation-induced DNA damage, mutations and cancer[J]. DNA Repair (Amst), 2019, 83:102673.
- [77] YANAKA A. Role of sulforaphane in protection of gastrointestinal tract against *H. pylori* and NSAID-induced oxidative stress[J]. Curr Pharm Design, 2017, 23(27):4066.
- [78] 石铨, 王茜, 刘宇, 等. 基于 Keap1/Nrf2/ARE 信号通路探讨半夏泻心汤对慢性萎缩性胃炎大鼠的影响及作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(20):31-37.
- [79] XIE J, LIN Z, XIAN Y, et al. (-)-Patchouli alcohol protects against *Helicobacter pylori* urease-induced apoptosis, oxidative stress and inflammatory response in human gastric epithelial cells [J]. Int Immunopharmacol, 2016, 35:43-52.
- [80] SU T, LI F, GUAN J, et al. Artemisinin and its derivatives prevent *Helicobacter pylori*-induced gastric carcinogenesis via inhibition of NF- κ B signaling [J]. Phytomedicine, 2019, 63:152968.
- [责任编辑 孙丛丛]

·书讯·

DoseRight 技术条件选择对儿童腹部 CT 辐射剂量及图像质量的影响 ——评《医用 CT 技术及设备》

儿童是一个特殊群体,细胞分裂旺盛,易受 X 射线辐射的影响,且儿童活泼好动,胸腹部易受伤害,就医时常不能准确表述受伤情况,因此需要借助一些辅助检查来明确诊断。儿童胸部外伤常用辅助检查是普通 X 射线检查,但由于其是二维图像,且密度分辨率较低,常不能发现细微的胸部骨折及肺挫伤。腹部外伤常用 B 超作为首选检查, B 超对实质性脏器的损伤较敏感,但对腹部的非实质性脏器损伤作用有限。因此,CT 成为了胸腹部外伤儿童重要的辅助检查手段,对于明确损伤部位及严重情况有重要的诊断价值,但 CT 会带来辐射损伤,如何在获得满足诊断需求图像的前提下最大限度的降低患儿的辐射剂量成为当前业内人士关注的重要课题。DoseRight 技术是一种常见的自动剂量控制技术(AEC),能通过病人的定位像信息来实现实时动态的剂量调节。

《医用 CT 技术及设备》姚旭峰,李占峰主编,由上海复旦大学出版社 2018 年 8 月出版。医用 CT 设备是临床诊疗中常用的影像学检查设备之一,由于能够断层成像,且能够清晰显示组织结构信息,在临床中发挥了重大的作用。CT 得到如此快速的发展,是因为他具有良好的成像性能。与常规的影像学检查手段相比,CT 技术的特点有真正的断面图像 CT 通过准直系统的准直,可得到不受层面上下组织结构干扰的横断面图像。CT 扫描得到的横断面图像可通过计算机处理进行图像重建,依据诊断的需要获得任意方位的断面图像(如冠状面、矢状面及斜面),同时重建图像的层厚也可按要求设置。CT 采用了高灵敏度、高效率的探测器;CT 利用计算机软件控制图像的灰阶,可根据诊断需要随意调节以适合人眼视觉的观察范围,扩大影像诊断范围。可做定量分析 CT 能够准确地测量各组织的 X 射线吸收衰减系数,空间分辨力好,通过各种计算,可做定量分析。利用 CT 自带软件提供的标尺和距离测量等工具,CT 还可用于人体多个部位的穿刺活检,其准确性也优于常规 X 射线透视下的定位穿刺。CT 还有助于放射治疗计划的制订和治疗效果的评价。利用病变组织的 X 射线吸收衰减系数和计算软件,能将放射线集中至病变部位并使靶区剂量达到一致,避免周围正常组织受到照射。根据人体组织 X 射线衰减系数的不同,利用 CT 值对老年骨质疏松症患者进行 X 射线衰减计算,CT 能精确地测定人体四肢骨骼中骨矿物质的含量。通过对心脏冠状动脉钙化的测量,有助于冠心病的诊断。腹部疾病常首选超声检查,超声对肝脾肾等实质性脏器的病变较敏感,但对腹部胃肠道等空腔脏器及骨质损伤作用有限。CT 成为儿童腹部重要的辅助检查手段,对于明确损伤部位及严重情况有重要的参考价值,对儿童外伤占位及发育异常等都具有良好的显示能力,但 CT 是以 X 射线作为信息载体,在扫描中会产生大量的电离辐射,会对人体产生伤害,而且少年儿童细胞分裂活跃,更易受 X 射线辐射损伤影响。飞利浦公司的 DoseRight 技术属于 AEC 的一种,DoseRight 的自动毫安调节功能能够依据 CT 扫描定位像所确定的病人体型、受检部位和 X 射线的衰减情况实时进行相关计算,依据参考管电流的设置情况采用上下浮动的方式提前给出每一层 CT 图像适当的曝光量,因此 DoseRight 技术能优化扫描条件,在降低输出剂量的前提下保证满足诊断的图像质量。在儿童腹部 CT 检查时定位像的选取会对 CT 扫描仪的输出剂量产生影响并间接影响图像质量和辐射剂量。在辐射剂量方面,双定位像结合 DoseRight 技术进行儿童腹部 CT 检查时能够更精确控制扫描范围并降低辐射剂量同时保证图像质量,有一定的实用价值。

《医用 CT 技术及设备》医用 CT 设备是临床诊疗中常用的影像学检查设备之一,由于能够断层成像,且能够清晰地显示组织结构信息,在临床诊疗中发挥了重要的作用。与其相关的设备结构认知、临床操作、图像重建与后处理、质量控制、故障分析等内容在实际工作中尤为重要,也是理论与实践教学的核心内容。

(作者方军平,淳安县中医院,浙江 淳安 311700)