

幽门螺杆菌的中西医治疗进展

赵永芳¹, 曹生海^{2*}

¹青海大学医学院, 青海 西宁

²青海省中医院脾胃病科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年7月13日; 录用日期: 2023年8月3日; 发布日期: 2023年8月10日

摘要

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, 以下简称Hp)是一种存在于人胃内的微厌氧菌。其作为一种致病微生物, 可引起多种消化系统疾病, 西医在根除Hp上取得了明显效果, 但仍存在Hp耐药性增加, 根除率下降等问题, 中医治疗Hp亦有显著优势。现结合近年中西医治疗Hp的方案, 对Hp病因病机及治疗进行综述。

关键词

幽门螺杆菌, 西医, 耐药性, 中医

Progress in Traditional Chinese and Western Medicine Treatment of *Helicobacter pylori*

Yongfang Zhao¹, Shenghai Cao^{2*}

¹Medical School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Spleen and Gastroenterology, Qinghai Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xining Qinghai

Received: Jul. 13th, 2023; accepted: Aug. 3rd, 2023; published: Aug. 10th, 2023

Abstract

Helicobacter pylori (hereinafter referred to as Hp) is a micro-anaerobic bacterium found in the human stomach. As a pathogenic microorganism, it can cause a variety of digestive diseases, western medicine has achieved obvious results in eradicating Hp, but there are still problems such

*通讯作者。

as increased Hp drug resistance and a decrease in eradication rate, and traditional Chinese medicine also has significant advantages in treating Hp. Combined with the treatment of Hp by traditional Chinese and western medicine in recent years, the etiology, pathogenesis and treatment of Hp are reviewed.

Keywords

Helicobacter pylori, Western Medicine, Drug Resistance, Traditional Chinese Medicine

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

幽门螺杆菌是迄今发现唯一能在人体胃内强酸环境下生存的细菌[1]。Hp 常导致各种消化系统病变, 如胃溃疡(gastric ulcer)、十二指肠溃疡(Duodenal ulcer)、胃部肿瘤(Tail tumors)和胃癌(gastric cancer)。这种微生物感染了全球超过 60% 的自然人群[2]。2017 年, 世界卫生组织(IARC)将其列为 I 类致癌物。

2. 病因病机认识

现代医学认为, 当机体受到 Hp 感染后, 人体的免疫系统无法杀灭 Hp, Hp 能够生成适应胃内酸性环境的酶和蛋白, 所以可长期生存在胃酸环境中。Hp 是一种非常复杂的疾病, Hp 的发病机理及其与机体的病理变化规律和相互联系还没有得到很好的解释。能够在宿主的胃部进行定殖是 Hp 的先决条件。幽门螺旋杆菌的繁殖可以归纳为 4 个步骤: 1) 在胃部酸性条件下生存; 2) 在鞭毛的引导下, 向胃上皮细胞的方向运动; 3) 与寄生体的结合蛋白/受体的作用; 4) 毒素的释放造成组织的损害。幽门螺旋杆菌之所以能在胃酸性条件下生存, 主要是因为它具有特殊的酸性适应性。Hp 的发病机理主要有 Hp 在胃内的定植、细菌毒素导致的胃粘膜损害、机体的免疫反应、Hp 感染患者胃泌素及生长抑制不平衡引起的胃酸分泌紊乱[3]。

传统医学中, “胃脘痛”、“痞满”、“噎膈”、“嘈杂”、“呃逆”、“反酸”、“腹胀”等均属此病证。Hp 感染的病位在胃, 涉及肝、脾, 先天禀赋不足, 后天脾胃失养是感染 Hp 的重要因素。外感风、寒、热、暑秽浊之邪, 邪客于胃, 因寒邪易伤中阳正气, 阻滞气机, 客扰脾胃, 故外感以寒邪致病为多; 《医学正传胃脘痛》曰: “致病之由, 多由纵恣口腹, 喜好辛酸……故胃脘疼痛。”饮食不净, 或饥或饱, 过食五味, 纵食生寒, 贪酒嗜饮, 膏粱厚味。故湿蕴化热, 伤胃碍脾, 壅滞胃气; 《景岳全书杂病痞满》言: “怒气暴伤, 肝气未平而痞”, 情志不舒, 或忧虑损伤脾脏, 肝气郁结, 失于疏泄; 胃气阻滞, 脾失健运。

3. Hp 感染的西医治疗

3.1. 含铋剂四联疗法

我国第五次 Hp 共识正式确定了 14 d 含铋剂四联疗法作为一线抗菌方案[4]: 质子泵抑制剂 + 胃黏膜保护剂 + 两种抗生素, 即“PPI + 铋剂 + 2 种抗生素”的方案。临床推荐选择 7 种抗生素组合模式: 阿莫西林 + 左氧氟沙星/克拉霉素/呋喃唑酮/甲硝唑/四环素, 四环素 + 甲硝唑/呋喃唑酮。首次治疗可选

择不含左氧氟沙星的方案; 首次治疗失败后, 补救疗法要排除已用过的方案。

3.2. 标准三联方案

即质子泵抑制剂(PPI) + 克拉霉素、阿莫西林。PPI 可选奥美拉唑、雷贝拉唑、泮托拉唑等其中一种, 加两种抗生素规律服用 14 d。三联疗法相对于单一抗生素或二联疗法, 具有根除率高的优势, 缺点是 Hp 抗药等问题, 使三联治疗的效果受到很大限制。

3.3. 新二联疗法

即采用 PPI + 阿莫西林的方法, PPI qid + 阿莫西林 qid, 阿莫西林 ≥ 2.0 g/天, 也称为高剂量双联疗法(HDDT)。该方案通过增加 PPI 给药频次, 进一步提高胃内 PH, 促进 Hp 繁殖, 阿莫西林属于繁殖期杀菌药物, 也是时间依赖性抗菌药物, 增加阿莫西林给药频次, 杀菌效果越好。

3.4. 伴同疗法

即无铋剂的四联疗法: PPI + 3 种抗生素: (PPI + 阿莫西林 + 克拉霉素 + 甲硝唑)。国外铋剂难以获取多用此法, 国内铋剂易获取, 且该方案中 3 种抗生素需同时服用, 易致毒副作用发生, 并增加 Hp 耐药性, 患者也可能出现重复感染, 故整体治疗效果欠佳。该疗法主要适用于我国初次治疗 Hp 失败的二线治疗手段。

3.5. 序贯疗法

此疗法将用药划分为两个阶段: 前 5 d 的诱导期用 PPI 辅以阿莫西林口服, 利用阿莫西林的强效杀菌作用杀灭 Hp, 减少胃内细菌负荷量, 从而提高 Hp 对克拉霉素的敏感性[5]。后 5 d 将阿莫西林更换为克拉霉素和替硝唑, 提高 Hp 根除率、降低耐药性, 这比三联疗法单纯延长用药时间有很大优势。

3.6. 混合疗法

即序贯疗法和四联疗法相结合治疗 Hp 的方法。此治疗方案在前 7 d 给予 PPI + 阿莫西林, 后 7 d 给予 PPI 及 3 种抗生素: 阿莫西林、克拉霉素和甲硝唑(替硝唑)。混合疗法用药较繁琐, 多种抗生素同时服用在临床上难以达到良好的患者依从性。

3.7. 辅助治疗

噬菌体疗法: 即用噬菌体治疗细菌感染的方法[6]。噬菌体为根除 Hp 感染带来新希望。如果使用 Hp 毒性噬菌体进行 Hp 根除治疗, 不但可以破坏并消灭患者自身感染的 Hp 消灭, 还可使患者周边的人自然受到 Hp 噬菌体的感染, 从而彻底消灭 Hp。

益生菌抗 Hp: 益生菌作为抗 Hp 感染的辅助手段, 有很大应用前景。益生菌可维持胃肠道菌群稳态, 产生抑制 Hp 的物质, 减少 Hp 在胃内的黏附、定植, 减弱炎症反应。双歧杆菌、乳酸菌等为现临床常用辅助抗 Hp 益生菌。

抗幽门螺旋杆菌疫苗: Hp 疫苗主要分为全菌疫苗, 亚单位疫苗, 活载体疫苗和 DNA 疫苗。Hp 根除率随着 Hp 耐药性的增加而下降, 且伴随治疗费用的限制, 抗幽门螺旋杆菌疫苗或许是一种潜在的有效治疗手段, 可以减少根除失败患者的数量, 降低 Hp 感染率, 目前仍需要更多的实验研究来证实。

N-乙酰半胱氨酸: NAC 是一种氨基酸, 为人体内主要的抗氧化剂, 可提高人体免疫力, 具有抗病毒、抗炎等功效。幽门螺杆菌因藏匿在保护它们的生物膜中, 故可抵抗抗生素, 然而 NAC 具有抗生物膜特性, 因此将 NAC 与抗生素一起使用治疗 Hp 感染可明显提高 Hp 清除率。

维生素 D: 研究发现维生素 D3 分解产物 1 (VDPI) 只对幽门螺杆菌有抑制作用, 而不作用于其他细菌[7]。VDPI 可破坏 Hp 的细胞膜结构, 从而裂解 Hp 细胞起到根除效果。VD3 被证实可以帮助杀死胃上皮细胞内潜伏的 Hp。在 Hp 入侵人体胃黏膜, 导致胃部炎症发生和激活机体免疫活性时, 维生素 D 可以调节机体细胞内的化学、机械和生物屏障, 从而降低病毒的入侵和繁殖。维生素 D 产物还能通过 Hp 细胞膜上相对特异的膜脂成分对 Hp 进行杀灭[8]。

钾离子竞争性酸阻滞剂(potassium-competitive acid blocker, P-CAB): 伏诺拉生是一种新型 P-CAB。伏诺拉生为 Hp 的有效清除提供了更有益的胃内环境, 长时间停留在胃壁细胞部位, 具有的酸稳定性能产生持久的抑酸作用, 从而高效利用抗生素杀菌、抑菌作用, 使其更好的达到根除 Hp 的目的。目前, 伏诺拉生与 PPI 相比, 具有更强的抑酸作用, 并与其他抗菌药物联合更好的根除 Hp。

植物药: 抑制尿素酶活性的天然提取物: 萝卜硫素(SFN), 是强大的天然抗癌抗衰解毒化合物, 美国一项研究证明: 作为公认的尿素酶抑制剂, SFN 能灭杀 Hp 并且抑制尿素酶[9], 通过增强 SFN 诱导的胃粘膜细胞中 Nrf2 依赖性抗氧化酶活性, 抑制炎症介质的释放, 降低炎症反应, 以削弱 HP 对胃黏膜的损害。**抗炎抗氧化的天然提取物:** 大黄素、维生素 C、白藜芦醇均具有抑制 Hp 生长的作用[10]。

抗黏附剂: 细菌感染最重要的阶段是其对宿主细胞的黏附, Hp 通过黏附素附着在胃黏膜, 有些黏附素通过参与免疫介导, 造成炎症反应, 损伤胃黏膜。许多实验表明, 作为抗黏附剂的多糖类化合物, 可抑制 Hp 黏附, 破坏生物膜, 进而起到预防及根除 Hp 感染的目的[11]。

光疗: 蓝光照射可以杀死导致胃溃疡和大部分胃癌的幽门螺杆菌。美国一项光疗研究, 使用蓝光照射 7 个 Hp 菌株, 杀菌率高达 99.9% [12]。

4. Hp 感染的中医治疗

Hp 感染导致的脾胃病的发病基础分为本虚与标实, 脾胃虚弱为本虚, 脾胃湿热之邪侵袭为标实。遵照本虚标实的特征, 在 Hp 感染的治疗上要不限于“见菌治菌”的方案, 应注重整体观念和辨证论治, 《素问·至真要大论篇》云: “必伏其所主, 而先其所因”。以扶正祛邪为治疗原则。实证湿热居多, 祛邪重在清热祛湿; 虚证脾虚居多, 扶正强调和胃健脾, 补中益气。中医在治疗 Hp 感染方面疗效明显, 手段多样, 主要有以下几种治疗方案。

4.1. 单味中药

大量试验和临床应用证明: 许多中药具有抑制、杀灭 Hp, 抗 Hp 感染的作用。有关研究表明[13]: 黄芩、黄连、黄柏等清热解毒药具有显著抗 Hp 感染作用, 桂枝、玫瑰花、大黄、高良姜、地丁、山楂、土茯苓、乌梅等中药抗 Hp 疗效位居前列。具有化湿、行气功效的中药亦能有效杀灭、清除 Hp, 常见药物包括大黄、黄连、丹参、藿香、苍术、厚朴、木香、沉香等。吴茱萸、乌贼骨、煅瓦楞等中药还具备制酸止痛的功效。

4.2. 中药复方

中药复合制剂抗 Hp 感染具有三个显著特征: 一是对 Hp 有明显抑制作用; 二是降低 Hp 的毒力; 三是提高远期疗效, 减少复发。方剂配伍的规律总体上体现了中医辨证论治, 清热解毒化湿以祛邪, 健脾和胃养中以扶正。临床上, 半夏泻心汤、黄芪建中汤、连朴饮、柴胡疏肝散、左金丸、四君子汤、三黄泻心汤使用频次及疗效均居前位。

4.3. 中成药

临床通常使用清热解毒的中成药来抑制 Hp 感染, 例如荆花胃康胶囊、养胃舒、黄连清胃丸、清热

益胃口服液、康胃颗粒、胃痛宁片、小建中胶囊、摩罗丹、康复新液等。中成药不仅在局部对 Hp 有直接抑杀作用, 并且加强了人体的整体调节作用, 注重正气维护, 增强胃黏膜的保护机能从而根除 Hp。

4.4. 专家经验自拟方

越来越多的专家采用自拟方治疗 Hp 阳性相关性胃炎患者, 以经典中医方剂为基础的自拟方, 具有随证组方、随症加减的优势, 在临床治疗 Hp 感染疗效显著。例如王道坤教授自拟养胃消痞汤, 王敏教授自拟健脾杀菌汤, 蓝青强教授自拟益气活血清幽养胃方等均能显著降低 Hp 复发率, 提高 Hp 根除率。

4.5. 针刺治疗

针刺治疗 Hp 感染经验选择主穴有胃俞、内关、合谷、中脘、足三里等, 配穴有脾俞、肝俞、太冲、阳陵泉、关元、章门等穴位, 通过刺激人体腧穴, 振奋脾胃正气, 提高机体抵抗力, 抑制胃酸分泌, 有益于辅助灭杀、抑制幽门螺杆菌。中脘、内关、足三里等穴位均为补正驱邪, 提高免疫力之要穴, 从而确保了疗效。

4.6. 艾灸

临床上, 也利用隔姜灸或中药贴敷在脾俞、肝俞、阴陵泉、气海、关元、太冲等穴位, 补火助阳、散寒止痛, 改善患者免疫功能, 但单纯使用艾灸治疗 Hp 感染效果不佳。

4.7. 穴位埋线治疗

王坤等 Meta 分析表明: 经穴位埋线法治疗 Hp 感染的萎缩性胃炎, 能有效地清除 Hp 感染并改善临床表现[14]。选脾俞、胃俞, 中脘, 足三里, 针灸取穴及配穴原则进行穴位埋线, 补虚扶正, 提高机体免疫功能, 高效治疗 Hp 感染的慢性萎缩性胃炎。

4.8. 中西医结合疗法

针对 Hp 感染, 现西医临床以 2017 年第五次幽门螺旋杆菌共识确立的“14 d 含铋剂四联疗法作为一线抗菌方案”为常规治疗手段。传统医学在近年治疗 Hp 感染上也有明显的进步, 结合整体观念与辨证施治, 充分运用中药汤剂、穴位埋线、针刺等疗法, 有效改善临床症状, 降低 Hp 再感染率, 促进机体整体调节, 提升人体正气。

中西医结合治疗 Hp, 综合病因和临床症状, 充分利用西医简便、速效的优点, 同时发挥中医个性化的治疗方案, 减少副作用; 将辨证和辨病巧妙结合, 是当前比较推崇的一种治疗手段。

参考文献

- [1] 高慧芳. PPI 铋剂 4 联疗法联合肠道益生菌抗幽门螺杆菌疗效观察[J]. 名医, 2018(10): 223.
- [2] 缙琼英. 幽门螺旋杆菌一线治疗方案疗效和安全性: 系统评价和网状 meta 分析[D]: [博士学位论文]. 南京: 南京医科大学, 2017.
- [3] 王佳静, 邵州杰, 叶鸿雁. 幽门螺杆菌传播和定植机制研究进展[J]. 检验医学, 2020, 35(3): 282-286.
- [4] 刘文忠, 谢勇, 陆红, 等. 第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(7): 532-545.
- [5] Murakami, K., Fujioka, T., Okimoto, T., Sato, R., Kodama, M. and Nasu, M. (2002) Drug Combinations with Amoxicillin Reduce Selection of Clarithromycin Resistance during *Helicobacter pylori* Eradication Therapy. *International Journal of Antimicrobial Agents*, **19**, 67-70. [https://doi.org/10.1016/S0924-8579\(01\)00456-3](https://doi.org/10.1016/S0924-8579(01)00456-3)
- [6] 万学勤, 李宏鸣, 白杨. 噬菌体用于治疗幽门螺杆菌感染的研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2009, 17(35): 3623-3626.
- [7] 申洋, 李昌平. 维生素 D 在幽门螺杆菌感染及根除中的研究进展[J]. 临床内科杂志, 2021, 38(5): 358-360.

- [8] 王颖, 朱莉. 维生素 D 抑制幽门螺杆菌感染作用机制的研究进展[J]. 山东医药, 2021, 61(11): 104-107.
- [9] Fahey, J.W., Stephenson, K.K., *et al.* (2013) Urease from *Helicobacter pylori* Is Inactivated by Sulforaphane and Other Isothiocyanates. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **435**, 1-7.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2013.03.126>
- [10] 彭如洁. 维生素 C、白藜芦醇和大黄素对幽门螺杆菌体外抗菌作用的研究[D]: [硕士学位论文]. 福州: 福建医科大学, 2007.
- [11] 王敏, 盛小燕, Steven C. Ackroyd, 荆青, 杨柳, 饶亮明, 张春阳, 刘娟, 杨明祖. 幽门螺杆菌致病机制和治疗方法的研究进展[J]. 胃肠病学, 2021, 26(9): 569-573.
- [12] Hamblin, M.R., Viveiro, S.J., Yan, G.C., *et al.* (2005) *Helicobacter pylori* Accumulates Photoactive Porphyrins and Is Killed by Visible Light. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, **49**, 2822-2877.
<https://doi.org/10.1128/AAC.49.7.2822-2827.2005>
- [13] 王绪霖, 缴稳玲, 吕宗舜, 等. 抑制幽门螺旋菌中药的初步筛选[J]. 中国中西医结合杂志, 1994(9): 534-536.
- [14] 王坤, 黄德裕, 马林, 等. 穴位埋线治疗慢性萎缩性胃炎的累积 Meta 分析[J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(6): 802-805+813.