

理论探讨

对中医药治疗幽门螺杆菌感染相关性胃肠病的思考

戴 高 中*

摘要 对中医药治疗幽门螺杆菌(Hp)相关性胃病的现状和发展提出以下看法:(1)中药体外抑杀 Hp 实验存在局限性,应借助动物模型进行体内抗 Hp 的研究。(2)Hp 感染临床辨证分型存在多态性,应努力寻求反映本病中医证的金标准的特异性指标。(3)应进一步提高本病疗效判定的规范性。(4)应努力发挥中医药治疗的优势。

主题词 胃肠疾病/中医药疗法 胃肠疾病/微生物学 螺杆菌感染/中医药疗法

Thinking about Treatment of Helicobacter Pylorum Infection Related Gastrointestinal Diseases with TCM

Dai Gaozhong

(Wuxi City TCM Hospital, Jiangsu 214001)

Abstract The following are views about present situation and development of TCM treatment of Helicobacter Pylorum (Hp) infection related gastrointestinal diseases: (1) In vitro Chinese drugs inhibiting and killing Hp experiments have limitations, and animal models should be used for in vivo anti-Hp study. (2) Clinical TCM syndrome typing of Hp infection has polymorphism. Great effort must be made to search for special indexes reflecting golden criteria of TCM syndromes of this disease. (3) The standardization of assessing therapeutic effects of this disease should be further raised. (4) Must make great effort to give full play to superiority of TCM treatment.

Key Words Gastrointestinal disease/TCM therapy; Gastrointestinal disease/microbiology; Hp infection/TCM therapy

近 10 余年来在中医理论的指导下,结合现代医学的新成果,对幽门螺杆菌(Hp)感染性胃病的中医病因病机、辨证诊断、治则方药、基础实验等方面进行了广泛而卓有成效的研究,取得了可喜的成果,但现代医学治疗 Hp 的标准已摒弃了清除的概念,要求达到根治,且现代医学“三联”、“四联”疗效的高根除率均对中医药治疗 Hp 带来新的挑战,同时也带来了机遇。本文就近 10 余年来中医药治疗 Hp 相关性胃病存在的问题和今后的发展提出几点不成熟的看法。

1 中药体外抑杀 Hp 实验的局限性

国内外学者运用细菌培养的方法对具有抑制或杀灭 Hp 作用的中药进行了筛选。采用单味中药如黄连、黄芩、大黄、大蒜、鸦胆子等进行抗 Hp 的实验,结果显示单味中药对 Hp 有明显的抑制作用^[1]。复方中药体外实验显示,猴头菇口服液能抑制 Hp 刺激 TNF- α 产生,对该菌所致的脂质过氧化具有抗氧化能力,从而起到保护胃上皮细胞,促进胃炎愈合的作用。此外,该口服液也具有一定的刺激淋巴细胞的作用,从而在某种程度上增强人体免疫功能,最终起到抗 Hp 感染的作用^[2]。徐艺等^[3]对脾胃常用方剂及清幽养胃方做抑菌试验,显示高度敏感为左金丸,其最小抑菌浓度(MIC)

是 1:320,中度敏感为香连丸和清幽养胃方, MIC 分别为 1:80 和 1:20。韩玉山、张淑琴等^[4,5]对龙黄合剂进行抑菌试验,表明此方有较好的抑 Hp 的作用。

综上所述,虽然中药的单味药和复方对 Hp 的体外抑菌试验取得了可喜的进展,表明其对 Hp 体外有良好的抑杀作用,但其局限性显而易见, Hp 借助细菌动力、尿素酶活性及黏附机制等,使其定植于胃内胃型黏膜上皮表面和黏液底层,体外的抑菌试验和胃内的环境有着很大的差别,其体外作用的中药有效成分,能在体内发挥作用,必须在胃的酸环境下稳定不被胃酸破坏或很少被破坏,且能透过胃黏液屏障在胃黏液下层和胃黏膜上皮表面达到有效的抑杀浓度。另外,体外的抑菌试验忽视了中药制剂经肠胃吸收后所起的通过调节机体的整体功效达到抗 Hp 的作用。由于体外抑菌试验受多方面因素影响,无法从本质上来解释中药抗 Hp 真正的疗效机制。借助动物模型进行体内抗 Hp 的研究是以后发展的方向,从细胞动力学、分子生物学角度研究 Hp 对胃黏膜的作用机制已成为热点。

2 Hp 感染临床辨证分型的多态性

许多学者进行了幽门螺杆菌感染与中医证型关系的研究,结果却见仁见智。 Hp 相关性胃病属中医“胃脘痛”范畴,对其辨证分型与 Hp 感染的关系,中医临床工作者作了大量尝试。如王立等^[6]对 1366 例慢性胃炎、消化性溃疡患者进行胃黏膜和 Hp 检测与中医证

* 无锡市中医医院消化科,江苏省无锡市后西溪 33 号

(214001)

收稿日期:2004-08-13

型关系分析, Hp 阳性者以实证多见, Hp 阳性率在不同中医证型中依次为脾胃湿热>胃络瘀血>肝胃不和>脾胃虚弱, 胃黏膜病理活检显示, 其炎症程度越重, Hp 阳性率越高; 湿热、瘀血明显的 Hp 检出率高于单纯脾虚证。冯莲君等^[7]对 210 例胃脘痛的不同中医证型与 Hp 感染及胃黏膜的组织病理变化进行了观察, 结果表明, 中性白细胞浸润及渗出坏死越明显, Hp 阳性率越高, 脾胃湿热型 Hp 阳性率(87.14%)明显高于肝胃不和型(42.85%)及胃阴亏虚型(54.05%)。脾胃湿热型 61.43% 表现为慢性活动性胃炎, 肝胃不和型 64.29% 表现为浅表性胃炎, 脾胃虚寒型 60.78% 表现为消化性溃疡, 提示 Hp 感染继而引起的胃黏膜组织病理改变与中医分型有一定关系。通过以上中医分型可以看出, Hp 的感染与中医分型之间的关系, 各家报道存在一定的差异。其一, 与各自选择的病种的不同有关, 因为 Hp 相关性胃病包括慢性胃炎、胃、十二指肠溃疡、MALT 淋巴瘤、胃癌等, 尚与胃炎与溃疡是否是活动期有关。其二, 笔者推测可能与各自感染的 Hp 的菌株的不同血清型是否含 *cagA* 基因和是否表达 *cagA* 及 *vacA* 蛋白有关。再者还可能跟各自的证型分类标准和各自的辨证经验有关。但不管怎样, Hp 阳性者以实证多见, 其中湿热(毒)明显高于脾胃虚寒者和其它证型。Hp 属中医“邪气”的范畴, 且多具“热毒”的性质, 这是多年来中医在该领域研究中所达成的共识。中医对疾病的认识是一种整体的概念, 但仅限于“邪”、“毒”的狭隘范围而径投清热解毒药, 常致苦寒败胃而损伤脾胃。我们通过多年的研究认为, Hp 感染, 邪气侵袭, 正邪相争, 终致正虚邪实, 所以当活动期后往往表现为正虚邪实、虚实夹杂证, 这也是有人报道 Hp 相关性胃病中医分型以脾胃虚弱为多的原因。鉴于本病的中医病证诊断标准不一, 临床辨证往往因个人经验水平的不同而辨证结果各异, 主观随意性大, 难以准确定性、定位、定量, 这是当前探索临床证治规律, 科学评价疗效, 并提高可重复性的障碍。据不完全统计, 国内文献见诸报道的分型有 10 余种, 因此, 采取多中心、多因素、大样本 Hp 流行病学调查, 用 Fox Base⁺ 建立数据库, 用 SAS 统计软件对临床资料进行描述性分析, 对所调查相关症状进行单因素条件 logistic 回归分析, 筛选有意义的变量, 再对有意义的变量进行多因素逐步 logistic 回归分析, 寻求本病中医证的金标准特异性指标或关键指标, 使其对证的定位、定性及定量更加规范化和科学化是解决中医分型多态性的有效方法。

3 疗效判定的规范性和敏感性

目前存在着 Hp 清除和 Hp 根除两个概念, 前者系

指治疗结束时复查 Hp 阴性, 后者是指停止治疗 4 周之后复查 Hp 阴性。清除只是抑制, 停药之后 Hp 很快再现, 根除是 Hp 感染治愈, 停药后不易复发。目前现代医学在评价治疗 Hp 的疗效时已摒弃了“清除”的概念, 而以根除作为评判的标准。迄今为止的中医药治疗 Hp 的疗效报道, 大部分只提供清除率的数据, 根除率资料很少, 同时大多数的临床试验样本含量少, 且未采取随机双盲的分组方法, 缺乏大样本多中心的前瞻性研究, 降低了其疗效的可信性。同时各家的 Hp 感染的诊断标准和疗效的判定标准不统一也影响了中药治疗 Hp 研究的进展, 大多数普遍采用快速尿素酶试验来判断 Hp 感染与否, 但胃内产生尿素酶的细菌并非只有 Hp, 此外胃内 Hp 少时可使尿素酶试验呈假阴性。组织切片染色的病理组织学检查固然可靠, 但 Hp 在胃内并非弥散性分布, 因此, 有可能取到的某块胃黏膜活组织不含 Hp, 所以在判定疗效时, 必须采取组织切片染色的病理组织学检查的方法, 在胃窦和胃体同时取胃黏膜活组织进行检查, 培养和组织切片染色要求在胃体和胃窦各取 2 块, 只有两处 Hp 检查均阴性才能认为被真正根除。这是由于 Hp 治疗时, 胃内环境发生了改变, 细菌可由胃窦移行到胃体部。以往在胃窦部活检 Hp 阴性而误认为 Hp 已根除, 实际上胃体部仍存在 Hp, 以后可回到胃窦部, 所以判断抗 Hp 感染的疗效, 要求胃窦和胃体同时取材送检, 而目前中医药治疗 Hp 的报道大多不能做到这点。

Hp 的感染是人类最常见的慢性感染之一, 人群感染率高达 40%~70%, 感染后产生不同的结局, 多数为无症状的携带者, 或仅有轻度的胃炎, 目前认识到 Hp 基因的多态性是感染后临床结果多态性的主要原因。近年国外研究将 Hp 分为两型, I 型 Hp 菌株能产生空泡毒素(VacA)和细胞毒素相关蛋白(CagA), 其能导致广泛的炎症^[8], 促使溃疡病的发生。II 型 Hp 为不产生细胞毒素菌株, 即 CagA(-)和 Vac(-)株, 这一类 Hp 菌株毒性小, 感染后一般只是引起轻度慢性浅表性胃炎而无明显临床症状。李军等^[9]研究证实, CagA、VacA 阳性的 Hp 菌株有较强的致病力。因此, 认为对血清 Hp I 型患者应特别重视。在选择作 Hp 根除治疗时, 认为可先行 Hp 毒力菌株测定, 以减少治疗费用及耐药菌株的产生。这就提醒我们, 在进行中医药 Hp 的疗效研究时, 有必要区别 I 型 Hp 菌株与 II 型 Hp 菌株的疗效, 尤其要着重研究中药根治 I 型 Hp 菌株疗效, 而目前这方面的研究却寥若晨星。

4 中医药治疗 Hp 优势及研究的方向性

不可否认西药的 Hp 治疗也存在着很大的困惑。

体外药敏试验显示 Hp 对多数抗菌药物敏感,但适合临床应用的药物却较少,主要有克拉霉素、甲硝唑、阿莫西林和呋喃唑酮等。由于 Hp 根除疗法的推广应用, Hp 对部分抗生素的耐药性可能变得日益严重,已明显影响到 Hp 的治疗方案根除率。国外大样本的研究显示克拉霉素原发耐药为 3.0%~9.3%,以发达国家儿童常见,发达国家儿童中克拉霉素的继发耐药相当严重,达 42.9%。甲硝唑原发耐药达 5.6%~50.0%,一般建议在 Hp 根除方案中避免使用。克拉霉素和甲硝唑均耐药者已达 4.5%~7.7%。且 Hp 的西药治疗副作用发生率为 5%~20%,依从性差,停药后复发率高,长期联合应用抗生素的安全性值得重视,易引起肠道菌群紊乱、真菌的二重感染、部分变态反应,甚至发生肝肾功能异常改变,长期服用铋剂对大脑也有损害。再次, Hp 治疗的价格高,抑酸药物的滥用可导致胃内低酸状态而促发肠化、诱发癌变。且对 Hp 相关疾病(如萎缩性胃炎)缺少特异性治疗。

西药治疗诸多的困惑为中医的发展提供了广阔的空间,中药对 Hp 的直接抑杀作用虽然不能和西药相比,单用中药治疗 Hp 感染的根除率仅为 30%~50%,远较西药的疗效低,推测除与中药本身的性质有关外,还可能与高胃酸环境影响了中药的杀菌作用有关。由于目前在中草药中很难找到一种有效的制酸剂或抑酸剂,所以可选用与西药抑酸剂联合治疗,有研究表明, Hp 的根除率得到了显著提高。另外,通过我们多年的研究表明, Hp 感染患者邪气侵袭,正邪相争,终致正虚邪实,通过扶正祛邪的治疗不仅对 Hp 有直接杀菌和抑菌作用,90%以上患者的临床症状及组织病理学检查均有显著改善,甚至康复,提示中医药治疗 Hp 感染相关性胃病的机制不能仅局限于对 Hp 的抑杀作用,还可能通过减轻或削弱 Hp 毒力,调整机体全身和胃黏膜局部的屏障功能,改变 Hp 寄居的微环境,使之不利 Hp 定居或繁殖,既能增强机体的保护因子,又能抑杀 Hp 以削弱其攻击因子,两者相辅相成,达到治疗 Hp 感染的目的。因此,中药作为辅助治疗和西药配合,可增强西药的对 Hp 的根除率,减少西药的毒副作用和耐药性,提高患者 Hp 治疗的依从性。这就是中医药治疗 Hp 的优势所在,也是中医药在现代 Hp 治疗中应必须占一席之地原因。

Hp 感染呈全球性分布,多数地区感染率约为 50%,但并非所有人发生慢性胃炎和消化性溃疡,那么,为何众多的 Hp 感染者,仅有少数人发生慢性胃炎和消化性溃疡呢?这是由于该菌基因和表型特征存在明显差异。在基因水平, Hp 显示高度多态性,几乎每

个人感染的细菌都是独特株,有的能致病,有的不能致病,差异取决于菌株是否具有增强其致病能力的遗传物质,这与该菌产生细胞毒素的能力有关。根据 VacA 和 CagA 基因,及它们表达活性产物与否,可将该菌分为两大类型: I 型具有编码 CagA 的基因,不表达 CagA 的基因,表达 CagA 蛋白和空泡毒素, II 型没有编码 CagA 蛋白和空泡毒素,其中 I 型菌株毒力和致病力强,与溃疡产生有关。晚近的中医药治疗 Hp 的临床和实验研究,很少涉及到中药对 Hp 不同毒性、不同基因分型和表型的作用的研究。今后有必要开展这方面的研究,探索减毒和增效的有效方剂 and 治疗方法。

现代医学认为,抗 Hp 治疗根治率降低易复发。有研究资料表明,通过治疗前敏感、治疗后耐药的配对菌株 DNA 指纹图谱分析,证实耐药菌株是因敏感菌株在治疗过程中发生突变所致。Hoshiya 等^[10]对 112 例接受含克拉霉素的二联或三联疗法的 Hp 阳性患者,用 E-test 检测 Hp 对克拉霉素的敏感性,发现经过治疗后,耐药菌株三联疗法有 35.7%,二联疗法中有 90.9%是属于获得性的继发性耐药, Hp 未根除者 100%对克拉霉素耐药。这就说明 Hp 耐药菌株的产生与抗生素的应用密切相关。目前对 Hp 的耐药性西药并没有什么好的方法,怎样运用发挥中药整体治疗的优势减少西药的毒副作用,提高药物对 Hp 的敏感性,降低其耐药性应成为中医药治疗 Hp 的一个方向。

参考文献

- 1 陈芝芸,项柏康,朱林喜,等. 100 味中药对幽门螺杆菌抑菌作用的实验研究. 时珍国药研究, 1996, 7(1): 25~26.
- 2 范学丁,夏华向. 幽门螺杆菌感染——基础与临床. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1997, 19.
- 3 徐艺,叶柏,单兆伟,等. 中草药单味与复方对幽门螺杆菌抑菌作用研究. 中国中西医结合脾胃杂志, 2000, 8(5): 292~293.
- 4 韩玉山,齐伯贞,黄培,等. 龙黄合剂抑 Hp 实验及临床应用. 世界华人消化杂志, 1998, 6(9): 795~798.
- 5 张淑琴,刘慧敏,郭强,等. 中药龙黄合剂对幽门螺杆菌治疗作用的实验观察. 天津医药, 1999, 27(3): 158~159.
- 6 王立,赵荣荣,陈正松. 慢性胃炎、消化性溃疡中医证型与幽门螺杆菌的关系. 中国中西医结合脾胃杂志, 1995, 3(1): 27.
- 7 冯连君,延文. 幽门螺杆菌与胃脘痛中医分型的关系. 现代中西医结合杂志, 2000, 9(2): 105~106.
- 8 Telford JL, Covacci A, Ghiara P, et al. Unravelling the pathogenic role of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer: potential new therapies and vaccines. Trends Biotechnol, 1994, 12(10): 420~426.
- 9 李军,姚剑英,罗文,等. 幽门螺杆菌相关性慢性上胃肠道疾病血清 Hp 分型观察. 江西医学院学报, 2002, 42(7): 41~42.
- 10 Hoshiya S, Watanabe K, Tokunaga K, et al. Relationship between eradication therapy and clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* in Japan. Gastroenterol, 2000, 35(1): 10~14.