

半夏泻心汤对 Hp 感染性胃黏膜细胞影响的研究

王星雨¹ 田茂 郭丽先 雨尚丛珊

西安培华学院 陕西西安 710125

摘要：HP 是一种广泛存在于胃黏膜上的慢性致病细菌，HP 可引起胃黏膜的进行性损伤，半夏泻心汤和其拆方对 Hp 具有明显的抑制性，其作用机理为：直接抑制 Hp 细菌降低胃黏膜的毒性损伤、调节胃黏膜的平衡、调整胃黏膜的增殖和凋亡、调节胃肠激素的调节、调节胃肠动力、调节胃内的细菌和酶活性、抑制胃癌等。以下对半夏泻心汤对 Hp 感染性胃黏膜细胞影响的研究进展予以综述。

关键词：半夏泻心汤；Hp；胃黏膜细胞

Effect of Banxia Xiexin Decoction on Hp infected gastric mucosa cells

Xingyu Wang Mao Tian Li Guo Yu Xian Congshan Shang

Xi'an Peihua University, Xi'an, Shaanxi 710125

Abstract: HP is a kind of chronic pathogenic bacteria that widely exists in the gastric mucosa. HP can cause progressive damage to the gastric mucosa. Banxia Xiexin Decoction and its disassembled formula have obvious inhibitory effect on Hp. Its mechanism of action is: directly inhibit Hp bacteria to reduce the toxic damage of the gastric mucosa, regulate the balance of the gastric mucosa, regulate the proliferation and apoptosis of the gastric mucosa, regulate the regulation of gastrointestinal hormones, regulate gastrointestinal motility, regulate the activity of bacteria and enzymes in the stomach. Inhibit gastric cancer, etc. The following is a review of the research progress of the effect of Banxia Xiexin Decoction on Hp infected gastric mucosal cells.

Keywords: Banxia Xiexin Decoction; Hp; Gastric mucosal cells

一、半夏泻心汤和 Hp 的概述

1.1 半夏泻心汤的概述

张仲景《伤寒论》149 条中有半夏泻心汤的记载，而《金匮要略·呕吐下利病》第十条中亦有记载。方剂：半夏，黄芩，干姜，人参，黄连，枣；由 7 种甘草制成，具有健脾益气、寒热平调、消痞散结等功效，目前在临床上用于治疗消化系统疾病^[1]。其病因以“胃痞”为主，以湿邪为主，长期积滞，气血不畅，虚实夹杂是其根本原因。胃痞是一种虚、热并存的疾病。说明由慢性胃病向胃癌的演变与半夏泻心汤的临床特征是一致的。

1.2 Hp 的概述

幽门螺杆菌（*Helicobacter pylori*, HP）是一种广泛存在于胃黏膜上的慢性致病细菌，HP 可引起胃黏膜的进行性损伤，在消化性溃疡，胃癌，胃 MALT 淋巴瘤等方面发挥了一定的影响^[2]。

幽门螺旋杆菌（Hp）是一种由巴里 J. 马歇尔和 J. 罗宾·沃伦在人类的胃黏膜上发现并分离和培养的一种革兰氏阴性杆菌，经过后人的研究，它主要是通过人-人“口-口”的方式传播^[3]。Hp 定植后可引起胃黏膜炎症和病理变化，并有免疫逃逸现象，不能由人体自身排出；慢性炎症可导致胃黏膜萎缩，与胃癌的发病有一定关系。

二、半夏泻心汤对 Hp 感染性胃黏膜细胞影响

2.1 抑制 Hp、减轻毒力因子损伤

在体外抑制实验中，学者尹抗抗^[4]发现半夏泻心汤具有更强的抗菌活性，其中以苦味为主要成分的复方制剂

效果更好。随后，学者曲智威^[5]又找到了半夏泻心汤和四种药材（黄芩、黄连、甘草）；结果表明：人参与 Hp 的抗菌效果最好，其抑制效果最好的是黄芩、黄连、甘草、人参。

学者赵梁^[6]采用 RT-PCR 技术，通过 RT-PCR 分析，结果显示半夏泻心汤能显著地降低 Hp 的毒性，并对其主要毒性因子 CAGA、VacA、 γ -GGT 的毒性降低有关，并对 Hp 有显著的抑制，半夏泻心汤的抑菌活性（MIC）为 25 mg/mL。

2.2 调节胃黏膜免疫失衡和调节细胞增殖凋亡共同修护胃黏膜

在小鼠模型试验中，半夏泻心汤能提高胃黏膜屏障屏障因子 EGF、PGE2、IL-10 和 IL-2 水平，并能显著抑制胃部炎症反应。学者陈永灿等^[7]结果表明，半夏泻心汤能抑制 NF- κ B/STAT3 和 TNF- α 、IL-1 β 的蛋白的水平，从而减轻炎症反应。学者吴新辉等^[8]结果表明，半夏泻心汤与半夏泻心汤治疗大鼠胃组织中 TLR2、TLR4、NF- κ B、TNF- α 、IL-6、IL-8 表达水平明显下降，而半夏泻心汤对 TLRs/NF- κ B 途径的影响较好。在临床实验中也显示，半夏泻心汤对血浆 IL-2、IL-6、TNF- α 、hs-CRP 有明显的降低作用。半夏泻心汤、半夏泻心汤拆方、半夏泻心汤的活性组分总皂甙都能明显减少血浆 G-IFN- γ 的水平，以全方治疗最为明显。学者黄俊等^[9]在临床实验中，半夏泻心汤联和甘草补脾散均能通过调整 GAS 和 PG 的产生，降低 ET-1 和 ILs 水平。结果表明：CAG 的临床表现和胃镜检查均有明显的提高。

学者杨贵珍等^[10]结果表明,半夏泻心汤能通过调整巨噬细胞的 MAPK 信号途径中 ERK、P38 的表达,从而降低炎症因子 IL-8、IL-1 β 、TNF- α 等的分泌,并通过半夏泻心汤对巨噬细胞 MAPK 的 MAPK 信号途径中的 ERK、P38 表达进行抑制。学者许爱丽^[11]通过对半夏泻心汤的研究,认为其机理是通过免疫调节因素如 IL-17 对 MAPK 的级联反应起到一定的调节作用,从而促使 ERK 信号转导途径的形成,从而参与炎症的发生。

半夏泻心汤对胃粘膜有一定的保护作用,其作用机制是抑制上皮细胞的凋亡。Hp 感染能引起胃上皮细胞 GES-1 基因的表达,并使其发生凋亡。半夏泻心汤能降低胃液中 Bax mRNA 及蛋白的表达,从而降低细胞凋亡,减轻 Hp 对胃粘膜的损害,并能有效地保护胃粘膜。半夏泻心汤能降低胃壁上皮细胞凋亡的信号传导通路,上调抑凋亡蛋白 Bcl-2 mRNA 的表达,并抑制凋亡调节素 caspase-3 的激活,进而降低胃癌组织凋亡的发生^[12]。

半夏泻心汤具有修复和增殖胃粘膜的作用,具有保护胃粘膜的作用。通过动物试验,半夏泻心汤能增强胃粘膜 EGF 的合成,增强 EGF 和 PCNA 的水平,进而调节 EGF 和 PCNA 的水平,调节 EGFR 的水平,调节 ERK 酶的磷酸化和调节 CyclinD1 的周期,从而达到增强胃粘膜细胞增殖和修复的目的。半夏泻心汤治疗胃炎胃粘膜损害效果好于所有拆方,同时表明半夏泻心汤对胃粘膜的修复和增殖有显著的促进作用,半夏泻心汤具有“扶正”的功效^[13]。

2.3 调节胃肠动力

半夏泻心汤具有调节血钙浓度,调节相关胃肠激素,调节平滑肌的活动,调节平滑肌的生长;通过调整胃肠道的动作电节律等,可以综合地提高肠道的机能。

学者刘佳丽^[14]结果表明,半夏泻心汤对 Cx43-siRNA 的 GIST-882 细胞 Cx43、MAPK 的表达有明显的改善作用,并提高了 Cx43-siRNA、MAPKmRNA、PKAmRNA 等相关基因的含量,进而调整并保护了该通路,并在一定程度上提高了 CX43-sRNA 对 GIST 882 细胞的 Cx43 和 MAPK 蛋白的含量,提高了其在 Cx43-siRNA 中的作用,提高了 GIST-882 细胞的修复作用,并对其进行了一定程度的强化。还有一些文献表明,半夏泻心汤具有增强胃蠕动功能的功效,其作用与其抑制 ICC 中钙离子含量、提高 ATP 酶活性有一定关系。

在动物实验和临床试验发现,半夏泻心汤具有抑制胃泌素、增加生长抑素、胃动素等的功效,调节胃部的内分泌机能,调节下丘脑中 DA、NE、5-HT 的水平,使胃部的内分泌机能得到调整,使脾虚的运化和接受能力得到改善^[15],逐步恢复消化系统的消化和吸收能力;可以通过调整肠道的机能来进行调理。

学者蒋锋利^[16]通过体外细胞试验,半夏泻心汤和拆方能在一定的范围内促进肠组织的增生,对胃肠道的活动起到一定的调控作用。在小鼠的动物试验中,已有半夏泻心汤能明显减少大鼠大鼠胃窦内的 c-kit 蛋白质水平,并能明显减轻胃粘膜损伤及平滑肌瘤的发生。半夏泻心汤及拆方对 Cx43、Cx43-siRNA 和相关的磷酸化蛋白有明显的促进

或抑制,对 P28MAPK、PKA、PKC 等信号传导途径起到调控胃肠道平滑肌的功能。已有的实验表明,半夏泻心汤对大鼠胃窦环状平滑肌群自发活动的作用与 G 蛋白和 c AMP 相关,其作用机理尚需深入探讨。

在消化道功能紊乱胃电节律紊乱的研究基础上,学者李亚欢^[17]发现半夏泻心汤能抑制 mo-miR-3102 基因的表达,并使 mo-miR-451-5p、mo-MiR-148a-3p 基因的表达水平,从而调控胃电节律性紊乱。另外,半夏泻心汤能提高血清 MOT 水平、SP 水平,增加 C-kit 蛋白水平,降低 CGRP 蛋白水平,降低 CGRP 蛋白的水平,提高 FD 大鼠的消化道运动能力,并能提高 FD 大鼠胃排空及肠推进速度。

2.4 调节胃内微生物及酶活性

学者潘延成^[18]半夏泻心汤能显著地减少胃液中的消化道 PH 和 EP 的比率,说明半夏泻心汤能显著地减轻胃酸分泌,从而达到对胃粘膜的保护作用。

2.5 抑制肿瘤

半夏泻心汤通过抑制癌细胞的表达,诱导癌细胞凋亡,抑制癌细胞的生长,具有延缓和逆转 PLGC 的作用。

学者郭春秀等^[19]结果表明,半夏泻心汤能通过调控 NF- κ B/STAT3 的信号途径而使 Bcl-2 和 C-MYC 的表达水平下降,而高剂量组则对 Bcl-2 和 C-MYC 的表达有明显的抑制作用,而 p21 的表达则恰恰相反。有研究表明,半夏泻心汤及其拆方对 STAT3 基因转录因子的表达有一定的影响,而对 Bax 的表达和 Bcl-2 的表达有一定的影响。学者彭雪靖等^[20]结果表明,半夏泻心汤能促进胃粘膜 P13k 表达,降低 Akt 和 mTOR 表达,降低 HIF-1 α 表达,提高 P53 水平,降低 Bcl-2 表达,降低其表达水平。半夏泻心汤和拆方能显著降低肿瘤组织 c-Myc、TERT 的含量,提高 G1 期率,使 S 期数下降,同时对 BMSCs 的生长有明显的抑制作用。半夏泻心汤能降低肿瘤细胞的表达,从而降低肿瘤细胞的增殖。

三、小结

综合以上文献,半夏泻心汤可以通过多种途径、多靶点、多途径综合调控 Hp 感染性胃粘膜细胞病变的各种临床表现,并能对胃粘膜稳定状态进行调控,防止 CG 转化为 GC 的发展,达到对胃癌的二级预防作用。

参考文献:

- [1] 崔丽君,张艳,郑志娟,等.近六十年半夏泻心汤相关研究文献分析[J].西部中医药,2015,28(07):43-46.
- [2] Fock KM,Graham DY,Malferttheiner P.Helicobacter pylori research:historical insights and future directions[J].Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2013;10:495 - 500.
- [3] Nagy P,Johansson S,Molloy-Bland M.Systematic review of time trends in the prevalence of Helicobacter pylori infection in China and the USA[J].Gut Pathog,2016,8:8.
- [4] 尹抗抗,谭达全,郭春秀,等.半夏泻心汤及其拆方抗幽门螺杆菌作用的研究[J].湖南中医杂志,2012,28(06):106-108.
- [5] 曲智威,温春阳,于明俊,等.半夏泻心汤及 7 种单味中药对幽门螺杆菌耐药菌株的体外抑菌实验研究[J].中国

中西医结合消化杂志,2015,23(08):543-546.

[6] 赵梁,谭达全,尹抗抗,等.半夏泻心汤对幽门螺杆菌毒力因子影响的实验研究[J].湖南中医杂志,2014,30(03):114-116.

[7] 陈永灿,杨汐茵,陈宇,等.半夏泻心汤对慢性萎缩性胃炎大鼠炎症因子的影响[J].浙江中医杂志,2019,54(12):876-877.

[8] 吴新辉,周焯鑫,成克用,等.半夏泻心汤全方及其不同组分对幽门螺杆菌感染小鼠的作用及机制分析[J].中医药信息,2018,35(03):17-20.

[9] 黄俊,郑召鹏,刘宁蓉,等.半夏泻心汤合香砂养胃丸加减对慢性萎缩性胃炎患者血清 GAS、ET、ILs 的影响[J].中药材,2019,42(07):1682-1685.

[10] 杨贵珍,郑月娟,姜昕,等.半夏泻心汤调控巨噬细胞分泌 HSP70 抗 Hp 性胃炎作用机制研究[J].中国中西医结合消化杂志,2016,24(01):1-5.

[11] 许爱丽.半夏泻心汤治疗慢性萎缩性胃炎临床评价及其作用机制的网络药理学研究[D].中国中医科学院,2019.

[12] 刘余,谭达全,罗桂香,等.半夏泻心汤预防应激性胃黏膜损伤及对 Bcl-2 和 Caspase-3 的影响[J].湖南中医药大学学报,2015,35(05):17-20.

[13] 刘余.半夏泻心汤对 Hp 感染小鼠胃黏膜的保护作用及其 ERK 信号转导机制的影响[D].湖南中医药大学,2015.

[14] 刘佳丽.半夏泻心汤对 siRNA 干扰 GIST-882 细

胞 Cx43 基因沉默后细胞间通讯的影响[D].北京中医药大学,2017.

[15] 张吉仲,李利民,黄利,等.半夏泻心汤及其拆方对脾虚大鼠下丘脑中多巴胺、去甲肾上腺素和 5-羟色胺的影响[J].华西药学杂志,2014,29(03):286-288.

[16] 蒋锋利,王淑艳,李丽娜,等.半夏泻心汤及其拆方对胃肠平滑肌细胞增殖的影响[J].辽宁中医杂志,2015,42(08):1540-1542+1598.

[17] 李亚欢.半夏泻心汤对胃电节律失常模型大鼠胃组织 microRNA 的影响[D].北京中医药大学,2018.

[18] 潘延成.半夏泻心汤对幽门螺旋杆菌阳性慢性胃炎的治疗效果[J].中国卫生工程学,2019,18(01):112-114.

[19] 郭春秀.辛开苦降法代表方半夏泻心汤防治大鼠应激性胃黏膜损伤及抗凋亡机制的实验研究[D].湖南中医药大学,2014.

[20] 彭雪靖,刘洁.半夏泻心汤对 PLGC 大鼠胃黏膜 P13k/Akt/m TOR 通路的影响及其防治研究[J].湖南中医杂志,2018,34(10):155-157.

项目基金:西安培华学院 2022 年省级大学生创新创业训练计划项目“半夏泻心汤对 Hp 感染小鼠胃黏膜上皮细胞及炎性因子的影响”(s202211400052)

作者简介:王星雨(2001 年 4 月—),女,汉族,安徽蚌埠人,西安培华学院本科在读,研究方向:生物学