

幽门螺旋菌与慢性萎缩性胃炎 发病关系及防治研究

黑龙江省中医研究院(哈尔滨 150036)

张琳 杨连文 杨李君 郑晓光 潘崇兰

内容提要 对 485 例胃病患者幽门螺旋菌(HP)总检出率为 59.6%，从慢性萎缩性胃炎(CAG)患者胃粘膜分离出 HP，在体外成功培养并连续接种传代。采用枯矾与阿斯匹林分别给小白鼠及家兔灌胃造成胃粘膜损伤后，再灌注 HP，经细菌学、病理组织学检查，与人体 CAG 改变一致。证明 HP 符合 Koch 关于致病菌三定律。本研究从 CAG 细菌感染说出发，对 53 味中药及其组方进行抑菌试验，发现 HP 对三七、厚朴敏感；对乌梅、元胡中度敏感；对黄连、大黄高度敏感。对胃热型 CAG 用清热化瘀汤及活胃 2 号治疗 70 例，临床总有效率为 97.2%，胃镜有效率为 85.7%，病理有效率为 80%，与三九胃泰对照组差异显著。

关键词 幽门螺旋菌 慢性萎缩性胃炎 动物造型 细菌感染学说 中药抑菌试验 清热化瘀 活胃 2 号

1988 年 4 月~1991 年 3 月，对 485 例胃镜受检者，钳取胃粘膜组织，采用尿素酶试验、涂片镜检、细菌培养、电镜观察，发现各种胃病胃粘膜组织中幽门螺旋菌(HP)阳性率很高，以 CAG 检出率最高。因此，对 HP 与 CAG 发病关系及中药对其防治作用进行了广泛研究。现总结报告如下。

临床研究

一、HP 与胃病各病种、分型的关系及中药对 HP 作用探讨

1. 受检对象 均以胃脘疼痛或痞满不适为主证，经胃镜或结合病理确诊为浅表性胃炎(CSG)、慢性萎缩性胃炎、胃溃疡(GU)患者共 485 例。男性 283 例，女性 202 例，男:女为 1.4:1；最大年龄 65 岁；最小年龄 18 岁，35~45 岁占 74%(359/485)。全部病例均按上述 4 种方法作 HP 检测，总检出率为 59.6%(289/485)，其中尿素酶试验为 58.7%(179/305)、镜检 47.2%(183/388)、细菌培养为 47.0%(101/215)、电镜观测为 30.7%(35/114)，与国内外报道^[1]相近。

GU 16 例，三种疾病以 CAG 的 HP 阳性率最高为 66.7%(120/180)，CSG 最低为 55.0%(159/289)，两者差异显著($P < 0.05$)，GU 居中为 62.5%(10/16)。由于检测方法不同，检出率亦有差别。本次受检病例以尿素酶阳性率最高、镜检次之、电镜检出率偏低，这与取材部位有一定关系。

2. HP 与 CAG 辨证分型的关系 分型标准：依据中医三因致病原理，把 CAG 分为三个证型。若因情志不畅，复感 HP 或使潜入胃内 HP 活动，临床往往表现胃脘胀闷，窜及胸胁，暖气频频，呕恶咽塞，心烦易怒，喜长太息，舌暗红苔白，脉弦；中医辨证属肝气犯胃、气滞血瘀型(I 型)。若病发外感六淫、湿热内侵，或素体湿盛，痰湿化热，起病较快，证见胃脘嘈杂不舒，胸骨后或胃脘灼热，纳减呕恶，口干苦或口臭，口舌溃烂，大便干或不爽，舌暗红，苔黄白腻，脉弦滑；属脾胃湿热兼血瘀型(II 型)。患者素体亏虚，脾胃虚弱，或饮食劳倦，损伤脾胃者，若感染 HP 后，多见面白身瘦，倦怠乏力，食欲不振，食后胀甚，喜温喜按，大便溏薄，舌暗淡或暗紫或有瘀斑，苔白或白腻，脉沉细无力；证属脾虚湿盛、寒凝血

受检 485 例患者，CAG 180 例，CSG 289 例，

瘀型(Ⅲ型)。按上述分型, 180例CAG属I型者30例、II型者51例、III型者99例, HP阳性检出率以II型最高为78.4%(40/51), III型次之为63.6%(63/99), I型偏低56.7%(17/30)。I型与II型差异显著($P<0.01$)。

3. HP与CAG患者胃粘膜超微结构 我们对141例CAG患者的胃粘膜活检标本在透射电镜下观察, 有31例可直接看到HP, 散在或成群分布在上皮细胞表面, 沿细胞间隙侵入腺腔。与HP接触的上皮细胞微绒毛消失, 表面凹凸不平, 界膜不完整, 细胞肿胀, 胞质内陷, 肠上皮化生可出现杯状细胞或潘氏细胞, 细菌密集处细胞明显变性, 胞质线粒体肿大、空化, 成团的细胞坏死脱落, 细胞支架破坏。31例中有7例电镜片可见HP完全或部分被细胞吞噬或溶解。电镜下HP阳性组胃粘膜上皮细胞、腺上皮细胞改变较重, 以细胞肿胀、空化、坏死脱落, 间质水肿改变最著, 与HP阴性组差异显著($P<0.01$)。细胞核、细胞器改变也较HP阴性组严重, 但差异不明显($P>0.05$)。31例HP阳性组与31例HP阴性组比较, HP阳性组肠上皮化生发生率为48.3%(15/31), 阴性组为37.1%(27/31), 有明显差异($P<0.05$); 相反, 不典型增生的发生, HP阳性占25.8%(8/31), HP阴性组只有1例占3.2%(1/31)。由上可见, 肠上皮化生不利于HP的存在, HP活动可导致CAG恶化, 出现不典型增生而加速癌变。治疗时抓住HP的清除, 是防止CAG恶化, 治愈本病的关键。

4. 中药对PH作用探讨 为了探讨中药对HP有无抑菌作用, 我们对临床治疗脾胃病常选用的黄连、大黄、丹参、厚朴、苦参、蒲公英、黄芪、沙参、乌药、乌梅、肉桂、半夏、生地、生地榆、三七、麦冬、银花、百合、党参、赤芍、杏仁、乳香、白芍、公丁香、枸杞子、黄芩、苏梗、木香、元胡、当归、川芎、山药、柴胡、莱菔子、川楝子、连翘、桂枝、佛手、没药、鸡内金、莪术、人参、桃仁、吴茱萸、瓜蒌、郁金、香橼、草豆蔻、砂仁、石斛、土茯苓、三棱、朱砂53味中药及其不同组

方, 分别浸泡120min, 在100℃条件下煎煮25min, 取1:1(1g中药材煎出1ml药液)备用。将HP制成 $3 \times 10^8/\text{ml}$ 的菌悬液, 接种于cAMP-BAP平板上, 以牛津杯法作琼脂扩散试验, 在微需氧条件下, 37℃培养72h。53味中药中的养阴、清热、理气、活血药各组一方, 分别为清热方(黄连、大黄、苦参、公丁香等), 养阴方(白芍、枸杞子、乌梅、北沙参等), 理气方(黄芪、厚朴、乌药、莱菔子等), 活血方(丹参、莪术、生地榆、元胡等)。以这4方为基本方, 每2方和每3方、4方分别组成复方。如清热活血方, 即选清热方与活血方的药物组成的合方, 余此类推。本试验除清热活血方、养阴清热活血方对体外HP有抑菌作用外, 其余组方均未显示抑菌效果(附表)。

附表 抑菌明显药物作用比较 (mm)

药名	抑菌环	药名	抑菌环	药名	抑菌环
黄连	41	三七	20	枸杞子	14
大黄	32	厚朴	20	氮苄青霉素	15
桂枝	30	党参	20	清热活血方	18
元胡	25	黄芩	18	养阴清热	—
乌梅	25	生地榆	16	活血方	13

由附表看出, HP对三七、厚朴、党参敏感; 对乌梅、元胡中度敏感; 对黄连、大黄、桂枝高度敏感。

二、治疗结果

根据1982年10月全国慢性胃炎诊治问题座谈会拟定的有关CAG的胃镜、病理诊断标准^[2], 参照中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会制定的慢性胃炎中西医结合诊断、辨证和疗效标准^[3]。随机抽取胃热型CAG 103例, HP均阳性。清热化瘀汤饮片治疗组35例; 活胃2号(清热化瘀汤粉剂)治疗组35例; 三九胃泰对照组35例。清热化瘀汤由黄连10g 大黄5g 白花蛇舌草20g 汉三七3g 丹参15g 厚朴15g 葛根15g 鸡内金15g 白芍25g 乌梅10g 党参10g 黄芪15g 桂枝5g组成。本组制剂为粉剂。三组均采取早饭前及晚饭后各服药1次, 连续服药6个月为1个疗程。

服清热化瘀汤之饮片组临床总有效率为97.2%，胃镜有效率为85.7%，病理有效率为80%，治愈率为31.4%；活胃2号组则分别为97.2%、85.7%、77.1%、25.7%；三九胃泰对照组则为51.3%、40%、34.3%、2.9%。两个治疗组与对照组之间各项指标均有非常显著差异($P<0.01$)。

饮片治疗组HP阴转率为82.9%(29/35例)、活胃2号组阴转率为80%(28/35例)、对照组阴转率为20%(7/35例)；三组血液流变性及甲皱微循环有效率，饮片组为85.5%、83.9%；活胃2号组为85.7%与80%；对照组为54.3%及50.5%。无论是HP的清除或血液流变性及甲皱微循环的改善率，治疗组均较对照组为佳($P<0.01$)。

实验研究

一、枯矾与HP结合法造型试验

取本省动物实验中心供给之昆明种雄性小鼠20只，体重22~24g，随机分为两组。造型组小白鼠首先灌胃10%枯矾液0.2ml，每日1次，连续5次后，灌胃HP菌液(6×10^8 /ml菌株)，每隔4d灌胃HP菌液0.2ml，共3次，禁食1夜，自由饮水。次日处死小白鼠取胃粘膜标本作细菌学检查，并进行病理组织学检查。对照组灌胃等容量生理盐水，同时处死检查。结果，造型组，尿素酶反应阳性10/10只，HP培养阳性9/10只，对照组分别为2/10只与0/10只($P<0.01$)；病理学检查，造型组胃粘膜腺体减少只数为9/10，淋巴细胞浸润只数为6/10，小血管扩张只数为7/10；对照组则分别为1/10、1/10、2/10只($P<0.01$)。

结果表明，在枯矾对胃粘膜造成一定损伤后，接种HP，较快出现CAG病理改变，细菌学、病理组织学各项指标与对照组间差异显著($P<0.01$)。

二、阿斯匹林与HP结合法造型试验

取动物中心供给之大耳白种家兔15只，雄性，体重2.0~2.5kg，分为两组，造型组9只，对照组6只。造型组采用本室自创阿斯匹林胶

液2.5ml灌胃，每日1次，连续5次，第6d取HP菌液(6×10^8 /ml)灌胃，每次1ml；每隔5d接种1次，共计5次。末次接种5d后，禁食24h(自由饮水)，两组动物同时处死，取胃。在无菌条件下取幽门附近粘膜标本3块，进行生化学及细菌学检查。对照组按等容量生理盐水灌胃。造型组细菌学检查：尿素酶反应阳性9/9只，HP培养阳性7/9只，对照组则为1/6只与0/6只；病理学检查，造型组腺体减少8/9只、淋巴细胞浸润7/9只、小血管扩张8/9只，而对照组分别为1/6、1/6与2/6只。

实验结果表明，在阿斯匹林所致胃粘膜损伤的基础上，接种HP，能引起CAG，与对照组比较差异显著(P 均 <0.01)。

讨 论

一、通过临床与实验研究，我们认为HP是胃病，特别是CAG的致病菌，并且是条件致病菌。提出了CAG发病原理的细菌感染说^①。

二、湿与热邪是CAG主要病邪，中医辨证分型反映疾病的不同阶段，瘀血存在于CAG的全过程。内镜下证实HP侵入越多，瘀血与出血改变亦越重。辨证分型论治有异也有同。

三、从中医舌诊及现代血液流变学及甲皱微循环检测证实，其改变程度与HP侵入数量成正相关。由其引起之瘀血是CAG的基本病理特征。故提出清热化瘀以祛邪，益气养阴以扶正的治疗大法。以大黄黄连泻心汤为基础方，参考53味中药对HP抑菌试验结果，应用自拟清热化瘀汤及新剂型活胃2号治疗。由于切中CAG病因病机，疗效满意。

参 考 文 献

1. 姚兴弼. 第九届世界胃肠病学大会概况. 国外医学·消化疾病分册 1991; (1): 2.
2. 高寿征, 等. 慢性胃炎的诊治. 中西医结合杂志 1990; 10(5): 265.
3. 周建中, 等. 慢性胃炎中西医结合诊断、辨证和疗效标准. 中西医结合杂志 1990; 10(5): 318.
4. 中华消化杂志编委会. 全国幽门弯曲菌专题学术讨论会资料汇编. 1990: 109.

Abstract of Original Articles

Relationship among Syndrome of Spleen Deficiency and Stagnation of Liver-Qi and Electrogastragram, Gastric Mucosal Pathology and Pulse-Cardiovascular Function in Chronic Gastric Diseases

Zou Xiang-gu (邹襄谷), Lin Qiu-cheng (林术诚), Zhuang Zi-chang (庄子长), et al
Fujian Institute of TCM, Fuzhou(350003)

In this research, Syndrome of Deficiency of Spleen (DS) and Stagnation of Liver-Qi (SLQ) as well as observations of electrogastragram (EGG), gastric mucosal pathology and pulse cardiovascular examination were investigated in 56 cases of chronic gastric diseases (CGD). The results showed: (1) In SLQ with DS the amplitude of EGG was significantly higher than that of the control group ($P < 0.01$), it often indicated the active period of pathologic change, but in DS with SLQ, the amplitude of EGG was significantly lower than that of the control group ($P < 0.01$), it frequently denoted the static period. In case that DS equalled to SLQ, the amplitude of EGG was significantly higher than that of the control group ($P < 0.01$). It revealed that there were no significant difference between the patient's number of static and active periods ($P > 0.05$). It is valuable in Syndrome Differentiation of Deficiency and Excess and analysis of Superficiality and Crigin in CGD. (2) Cardiovascular function was also affected in Syndrome Differentiation of DS and SLQ. DS with SLQ manifested itself as reduction of left ventricle pump and declination for metabolism of microcirculation, they had significant difference as compared with the control group ($P < 0.05$), while SLQ with DS or equality between DS and SLQ had the normal function of left ventricle pump and metabolism of microcirculation, even though cardiac output were higher than that of control group ($P < 0.05$). It showed that the traditional Chinese medicine theory of interrelation among Heart and Spleen, Liver had their own hemodynamic bases.

Key Words chronic gastric diseases, Syndrome of Deficiency of Spleen and Stagnation of Liver-Qi, amplitude of EGG, gastric mucosal pathology, pulse-cardiovascular function.

(Original article on page 519)

Relationship between Helicobacter Pylori and Pathogenesis of Chronic Atrophic Gastritis and the Research of Its Prevention and Treatment

Zhang Lin (张琳), Yang Lian-wen (杨连文), Yang Li-jun (杨李君), et al
Heilongjiang Academy of Traditional Chinese Medicine, Harbin(150036)

The total detectable rate of Helicobacter pylori (HP) of 485 patients suffering from gastric diseases was 59.6%. The HP in gastric mucosa of chronic atrophic gastritis (CAG) patients was separated from the cell culture in vitro and transferred successively. The mice were perfused with exciccate alum, and the rabbits with aspirin to injure their gastric mucosa, then HP was perfused. Result showed that the change of experimental animals was identical with that of CAG patients by means of bacteriological and pathological examination. It revealed that HP was in agreement with Robert Koch's three principles about pathogenic bacteria. According to the bacterial infectious hypothesis of CAG, 53 Chinese medicinal herbs and prescriptions were investigated with bacteriostatic test. *Panax notogenseng* and *Magnolia officinalis* were discovered to be sensitive, *Prunus mume* and *Corydalis yanhusuo* were moderate sensitive, and *Coptis chinensis* and *Rheum palmatum* highly sensitive to HP. Decoction of Clearing up the Heat and Relieving the Blood Stasis and No.2 recipe of Huowei (活胃II号方) were used to treat 70 CAG patients with Stomach Heat Syndrome. The effective rate of gastroscopic examination was 85.7%, that of pathological study was 80%. In