

· 综 述 ·

中医药治疗幽门螺杆菌感染研究进展

史 彬 刘楠洋 毕红岩 唐旭东 李振华

自 1982 年幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, Hp) 首次从人胃黏膜组织中分离培养以来,国内外学者对其进行了 30 多年的研究,现已证实 Hp 感染是慢性活动性胃炎、消化性溃疡、胃黏膜相关淋巴组织 (mucosa-associated lymphoid tissue, MALT) 淋巴瘤和胃癌的主要致病因素。全球有超过 50% 的人感染有 Hp, 西方国家感染率为 25% ~ 50%, 发展中国家则高达 90%^[1]。我国 Hp 成人感染率达 40% ~ 60%, 平均 55%。西药根除 Hp 感染效果肯定,但就目前欧美及中国等地的大多数临床研究结果显示,标准三联疗法根除率难以达到 80%。西药的耐药性、毒副作用、肠道菌群紊乱、复发率高等问题是临床工作者共同面对的难题。目前中医学对 Hp 感染主要围绕其病机、证候、相关舌象、中医药治疗等方面进行研究并取得了良好的效果。

笔者通过对近年中医药治疗 Hp 感染试验研究文献进行查阅,分别论述中医药体内及体外研究现状,提出目前研究不足以及展望未来中医药防治 Hp 感染的发展趋势。

1 中药抗 Hp 感染研究 中医药在抗 Hp 感染方面已经做了大量研究,包括单味中药及其中药有效成分提取物、中药复方及其成分的研究、自拟方的研究及中药复方或自拟方与西医的中西医结合研究。研究内容主要包括中药抗 Hp 感染的药敏试验、药理机制、临床疗效评价方面。研究方法包括体内研究即动物模型药敏实验和临床疗效评价;体外研究主要体现在药敏试验及药理机制方面。目前中药抑制 Hp 机制的研究取得了较大进步,研究方法也从单味药体外药效方面逐步过渡到中药复方体内药效方面,同时广泛应用现代医学的先进手段,将研究扩展到细胞分子水平。

1.1 中药抗 Hp 感染体外研究 中药抗 Hp 感染的体外研究主要集中在药敏研究方面,通过对具有抗 Hp 作用的单味中草药、中药复方及中药有效成

分^[2-4]进行筛选,多以最低抑菌浓度的高低和抑菌环的大小评价中药的抑菌效果^[2,4]。试验研究所应用的 Hp 菌株主要有临床分离株和动物适应株^[5,6],抑菌实验采取的方法多为 K-B 纸片扩散法和液体倍比稀释法^[7,8]。

早期研究对单味中药的药敏研究较多,中药抗 Hp 感染主要集中在清热解毒药和扶正祛邪药两大类。多数文献以清热解毒药物研究为主^[9-11]。徐艺等^[12]采用 K-B 纸片琼脂扩散法和琼脂稀释法,以高等院校教材《中药学》、《方剂学》为蓝本,从中选取 136 味常用中草药和脾胃病常用方剂进行体外抑菌实验,测定其最小抑菌浓度 (minimum inhibitory concentration, MIC),结果显示:中药抑制 Hp 的药物仍以清热解毒类药物为多,而且疗效较好,其中黄连抑菌作用最强, MIC 范围在 1:320 为高敏;其次是大黄、黄芩,大青叶也有较强抑菌作用,皆为中敏;黄柏、玄参、连翘、白花蛇舌草、马鞭草、知母有一定的抑菌作用但为低敏。除此之外,有抑菌作用的中药种类还包括补气、化湿、理气等,如党参、甘草、白芍、石斛、枸杞子、川朴、陈皮、木香、玄胡、枳壳、吴茱萸,其中吴茱萸为中敏,其余为低敏。抑菌药物种类的扩大增加了临床用药的选择性。在复方抑菌作用的研究结果显示:脾胃病常用方剂中左金丸、香连丸有较强抑菌作用,葛根芩连丸、龙胆泻肝汤、四君子汤、香砂六君丸、补中益气汤、清胃散、平胃散、半夏泻心汤、香连丸皆不敏感。

除了从药物浓度剂量角度对 Hp 抑杀效果进行研究外,一些学者也从对药物配比和剂型角度开展相关研究,配比与剂型的不同对 Hp 的抑制作用会有所差异。林渊等^[13,14]主要研究干姜黄连配伍剂型对 BALB/C 小鼠 Hp 的抗率,选用 Hp 国际标准菌株 SS1 (Sydney strain I),按照干姜与黄连的不同配比及不同剂型分为对照组 1 组和实验组 9 组。服药 4 周后处死并进行解剖切取胃组织作 Hp 检测。结果显示:中剂量散剂、水煎剂黄连组、干姜黄连 1:1 水煎剂组对 Hp SS1 有抑制作用 ($P < 0.05$)。对中药的配比和剂型研究将中药抗 Hp 感染的研究进一步细化,为今后抗 Hp 的作用机制研究提供更多思路。

随着中药药理及中药化学的发展,近几年大多数

基金项目:“十二五”国家科技支撑计划 (No. 2014BAI10B00)

作者单位:中国中医科学院西苑医院脾胃病科 (北京 100091)

通讯作者:李振华, Tel: 010 - 628358901, E-mail: lixingka@

aliyun.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20170203. 027

学者多从中药提取物的有效成分进行对 *Hp* 的体外抑菌研究。其中主要包括:黄连的主要成分盐酸小檗碱;黄芪的主要有效成分黄芪苷;大蒜素及其分解产物中所含有的有机硫化物;厚朴主要有效物质和厚朴酚;槟榔和大腹皮中的主要药理成分氢溴酸槟榔碱;苦豆子乙醇提取物;姜黄药用部分所含有的芒果姜联合酚和芒果姜自有酚两种酚类化合物;大黄中 4 种蒽醌类化合物大黄酸、大黄素、大黄酚、芦荟大黄素;乳香中有有效成分如反式茴香烯以及三七皂苷、苦参碱等^[3,6,8,10,11]。虽然多项研究已明确多种中药的有效成分有杀菌作用,但目前中药抑制 *Hp* 的实验仍是没有统一标准。从研究所需的 *Hp* 菌株类型、人体 *Hp* 采集部位、*Hp* 鉴定方法、*Hp* 保存、*Hp* 复苏、培养与分离等都没有统一实施标准,导致目前研究结果繁多,可比性与可重复性较差,不能得到国际上的认可。

体外研究除了对中药抗 *Hp* 的药效研究外还包括中药抗 *Hp* 机制研究。近年对中药抗 *Hp* 感染机制主要基于 *Hp* 的致病机制,体现在直接杀灭与间接杀灭两个方面。其中直接杀灭机制可能是药物可以抑制细菌的 DNA、RNA、蛋白质的合成及代谢途径;破坏细菌细胞膜结构;诱导细菌细胞凋亡等。间接杀灭机制主要针对 *Hp* 的致病因子,目前针对 *Hp* 的致病机理已研究较为成熟,其中可归纳为以下四个方面:(1)与 *Hp* 定植有关的致病因子包括:鞭毛、尿素酶、黏附因子^[14,15];(2)以损伤胃黏膜为主的致病因子^[16]包括:细胞毒素相关蛋白 A (cytotoxin associated gene A, Cag A)、空泡毒素 A (vacuolating cytotoxin A, Vac A)、溶血素、黏多糖、尿素酶、脂酶、蛋白酶;(3)与炎症和免疫有关的致病因子^[17]包括:脂多糖、热休克蛋白、趋化因子、Cag A、尿素酶;(4)其他致病因子如过氧化物酶、过氧化物歧化酶、离子结合蛋白、上皮接触诱导因子^[18]。根据目前研究,中药抗 *Hp* 感染的间接机制则通过抑制 *Hp* 的定植,抑制 *Hp* 对胃黏膜的损伤^[10,19],抑制 *Hp* 引发的炎症及免疫反应^[20],降低抗生素使用的不良反应及耐药性等发挥作用^[21-23]。但是研究多围绕单味中药的抑菌机制,而人体为一个有机整体,复方中药在人体发挥多靶点作用的具体机制还有待明确。

1.2 中药抗 *Hp* 体内研究 为了更好地模拟 *Hp* 感染人的自然致病过程,国内外学者一直致力于 *Hp* 感染的动物模型及人体临床试验研究中。动物模型比细胞模型更能真实模拟人体的感染情况,建立廉价、简单易行、稳定的 *Hp* 感染的动物模型是 *Hp* 防治研究的基础。运用动物模型对研究药物抑菌效果进行

评价,并进一步进行人体临床试验研究,从中筛选出抗 *Hp* 有效的中药是近年国内外研究的热点。

1.2.1 中药抗 *Hp* 感染动物体内实验 中药抗 *Hp* 感染的动物实验研究已经取得了较大进展,单味中药的动物模型实验研究在早期开展较多,近几年报道较少。早期研究对具有抑制或杀灭 *Hp* 作用的单味中药进行筛选,经研究证实大多发现抑菌作用明显的有黄连、黄芩、大黄、黄柏、地丁、玫瑰花、土茯苓、山楂、高良姜,中度抑菌作用的中药有乌梅、苍术、苦参,低度抑菌的有陈皮、玄胡、马鞭草、虎杖、玄参、桂枝、柴胡^[24]。绝大多数中药的体外抑菌效果与动物实验结果一致,但有些研究显示某些单味中药的体内外实验结果相差较大,考虑与中药作用于体内抗 *Hp* 的机制与体外有所不同^[25];同一药物在不同动物实验中的结果也有所不同,考虑与实验方案、模型动物的选择、*Hp* 菌株的选择和培养等因素有关^[24]。近几年国内外 *Hp* 动物体内研究重点逐步向复方中药的 *Hp* 动物模型研究转化。其研究内容主要体现在复方中药抑杀 *Hp* 的疗效上^[2],近几年对其作用机制的研究较少。综合文献,所选方剂中以清热化湿方为最多,所选药物也多为此类,药物应用上,黄连最多,其次为黄芩、大黄、黄芪,与单味中药的抑菌强度基本一致。中药复方研究的主要方剂包括:经典方剂:半夏泻心汤^[26]、小建中汤^[27]、左金丸^[28]等。自拟方如:芪莪合剂(黄芪、莪术)^[29]、灭幽汤(黄芩、蒲公英、三七、白及、青皮、陈皮、乌贼骨)^[30]、健脾清热化湿汤(白术、党参、茯苓、败酱草等)^[31]、溃疡汤(党参、枳壳、柴胡、白芍等)^[32]、平溃散(白术、海螵蛸)、芪藤汤(黄芪、忍冬藤、五灵脂等)^[33]、加味乌贝散(乌贼骨、枯矾、木香等)^[34]、归连胃康方(白术、厚朴、半夏)^[35]。现代中成药如:荆花胃康胶丸(水团花、土荆芥)^[36]、加味左金丸(黄连、吴茱萸、刺猬皮)^[37]、疏肝和胃丸^[38]、胃舒胶囊^[39]等。分析文献发现绝大多数研究者在进行某种复方中成药的体内抑杀效果和作用机制研究中并未提及建立相应的证候模型,对病证结合的动物模型研究甚少。中医强调辨证论治,这是现代医学个体化治疗的关键,这也就解释为什么试验结果与临床疗效之间会存在一定的差异性。

近年对 *Hp* 动物模型的建立及应用研究同样获得了突破性进展,从最早对猪进行造模,继而发展到普通小鼠、基因小鼠、猫、猴及狗中成功建立人工感染 *Hp* 动物模型^[40],有研究证实在 *Hp* 致病机理方面蒙古沙鼠模型的建立有一定价值^[41]。有文献报道对不同类型的动物模型进行评价^[42],以上类型动物在造模

时考虑到实验过程难操作、数量大及必须在无菌或感染率低的条件下,未形成统一的 *Hp* 动物模型使用标准,目前最广泛、最方便、最便宜并能为大多数实验室所接受的是小鼠模型。

此外, *Hp* 感染动物模型的建造要求筛选各种不同动物寻找合适宿主的同时,也尝试用不同的菌株攻击,这些菌株在动物体内的致病过程有所不同,用于药物筛选和疫苗评价时的效果也有差异^[43],人们逐步认识到菌株的选择对于 *Hp* 动物模型的成功构建起关键作用。

1.2.2 中药抗 *Hp* 感染临床试验 从通过单味中药及复方中药的体外抑菌试验筛选出有效成分、到抑菌浓度实验再到抗菌机制研究和中医药对 *Hp* 感染动物模型的疗效研究,无不为临床研究的进一步开展奠定了坚实基础。而临床研究证据对今后临床医师诊治提供了直接依据。近年来,国内外学者纷纷将中药抗 *Hp* 感染的临床试验研究作为重点,主要体现在复方中药及复方中药联合西药的 *Hp* 相关性胃病的临床观察研究方面。选方用药在中医学理论的指导下,主要依据是不同级别的循证医学证据(包括有一定共识的临床经验)和现代药理研究的成果。在选定主方主药的基础上,再病证结合选加一、二味或几味具有一定抑制或杀灭 *Hp* 作用的药物^[44,45]:黄连、黄芩、大黄、丹参、延胡索、生地黄、甘草、白花蛇舌草、陈皮、石斛、白及、吴茱萸、知母、连翘、大蒜、蒲公英、党参、白芍药、石斛、枸杞子、厚朴、木香、枳实、枳壳、吴茱萸、紫草等。尚无单味中药临床用于治疗 *Hp* 相关性胃病的报道。根除 *Hp* 感染的临床疗效评价指标主要包括在¹³C 或¹⁴C 尿素呼气试验检测 *Hp*、治疗前后主要症状积分变化、中医脾胃疾病患者报告临床结局(PRO)量表评分、胃镜下黏膜改变及组织病理学改变等。疗效评价多在根除 *Hp* 1 个月后进行,很少关于治疗后 *Hp* 再感染率的随访以及对症状改善的追踪。姚云卿^[46]选用 60 例 *Hp* 相关性胃炎患者作为研究对象,随机分为西医组(常规西药治疗)和中医组(中医辨证治疗),治疗 1 个月。结果显示:西医组疗效明显优于中医组($P < 0.05$)。但随访 1 年后,其疗效降低,且有复发;而中医组疗效持平,无复发;两组复发率差异有统计学意义($P < 0.05$)。中医组不良症状发生率低于西医组($P < 0.05$)。中药对改善 *Hp* 感染后的症状有明显效果,对 *Hp* 的再感染也有很大的抑制作用。因此,在西药抑杀 *Hp* 治疗的基础上加服辨证中药对根除 *Hp*、减轻感染后症状有很大的促进作用,其机制的基础研究将是未来研究的热点。

3 中药抗 *Hp* 感染体外研究小节与展望 三联或四联的抗生素方案根除 *Hp* 感染的疗效随着抗生素的耐药已越来越不如人意,中医药在其整体观念和辨证论治的基础上,对抗 *Hp* 感染中发挥着越来越大的作用,其作用机制除了体现在直接对 *Hp* 有抑杀作用外,还可以扶助正气、整体调节人体内环境,对抵抗 *Hp* 感染及其诸多不适症状有很好的改善。单味中药对抗 *Hp* 感染的体外药敏试验证实清热解毒类、补气类、利湿类、理气类中药有很好的抗菌作用。同一种中药在抗 *Hp* 感染体外药敏试验研究中也会有不同结果,这与试验中选用的 *Hp* 菌株类型及菌株在动物体内的致病过程、药物的筛选差异相关。由于目前不论是单味中药还是复方中药的体外研究所用菌株都没有统一的标准,因此,要有针对性地选择不同类型的菌株,并且在体外药敏试验操作流程的规范性和药物抗菌敏感性结果鉴定制定统一标准。此外,越来越多 *Hp* 耐药菌株的出现成为临床治疗棘手问题,而目前很少对 *Hp* 的耐药菌株进行相关药物敏感性研究,因此对中药对抗 *Hp* 耐药菌株的体外试验研究将是未来研究的热点。

中药抗 *Hp* 作用明确,复方中药在对抗 *Hp* 感染时通过多靶点、多途径起作用,但相关机制研究仍然不够深入,多数研究思路和方法老套,研究指标重复,因此,需进一步完善中药抗 *Hp* 主要有效成分的提取和分析方法并选择有效的中药成分或复方组分以及开发新的剂型;针对 *Hp* 的致病机理探讨中药抗 *Hp* 的作用,尤其是复方中药和中西医联合抗 *Hp* 耐药菌株的作用机制研究将是未来研究的主要方向,同时为开发新型抗 *Hp* 药物提供证据。

4 中药抗 *Hp* 感染的体内研究小结和展望 由于体外实验忽视了中药制剂经肠胃吸收后起到的整体调节而达到抗 *Hp* 的作用,因而无法从本质上解释中药抗 *Hp* 真正的疗效机制。近几年,借助动物模型进行体内抗 *Hp* 的研究,特别是现在从细胞动力学、分子生物学角度研究 *Hp* 对胃黏膜的作用机制已成为研究热点,这也为中药抗 *Hp* 开创了新的应用前景。目前动物模型的造模方法已经相对成熟,但病证结合的动物模型研究相对较少且此类模型的复制成功率较低,因此对动物模型标准化的研究还需进一步深入。考虑到 *Hp* 感染后引起人体的不同疾病,在进行动物实验研究时,应选择不同特性的动物模型进行评价。此外,在研究动物的数量、动物的 *Hp* 接种量、动物的接种等环节中也需要严格按照流程规范进行,以保证实验结果数据的客观性和可靠性,对实验结果及所要说明的问题做出详尽可靠的阐释。此外,尽管动物模型已有多种 *Hp* 感染的

检测方法,但由于实验过程难操作、数量大及检测设备不成熟等,迄今仍然未被普遍认可。因此,更加准确、方便、普遍的方法仍需进一步深入研究。

复方中药及中西医联合应用对 *Hp* 抑杀作用的人体临床试验最近越来越多地被研究者关注。研究者也将 *Hp* 感染的不同疾病类型进行分类研究,使得中药治疗 *Hp* 感染相关疾病的特异性更强。但是目前我国大部分临床试验还存在很多缺陷,如研究多为小样本量、代表性差、试验设计不严谨、未采用正确的随机分组方法、缺少不良反应的观察与分析、对 *Hp* 感染治疗后的再感染率和症状改善率的随访相关研究甚少等。因此,科研标准化和确定统一的临床试验方法是相关研究中存在的最大问题。相信在经过单味及复方中药有效成分的体外药敏试验以及规范的动物模型实验基础上,加上大样本、多中心、随机临床试验,能为临床一线医生选药提供更充分可靠的证据。

参 考 文 献

- [1] Alazmin WM, Siddiquel, Alateeqi N, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection among new outpatients with dyspepsia in Kuwait [J]. BMC Gastroenterol, 2010, 1(1): 10-14.
- [2] 仇晓夏, 金小晶. 中药复方抗幽门螺杆菌感染动物实验研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 15(2): 107-109.
- [3] 吴明慧, 黄衍强, 黄赞松, 等. 黄连素、大黄素、五味子及黄芩苷对幽门螺杆菌多重耐药株的体外抑菌作用[J]. 世界华人消化杂志, 2013, 21(30): 3247-3251.
- [4] 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, 14(9): 534-546.
- [5] 杨行堂, 刘占. 4 种抗生素抗幽门螺杆菌临床分离菌株的特点[J]. 世界华人消化, 2014, 22(26): 4041-4044.
- [6] 彭如洁, 彭孝纬. 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[J]. 中国中医药咨讯, 2012, 3(23): 51-52.
- [7] Ma F, Chen Y, Li J, et al. Screening test for anti-*Helicobacter pylori* activity of traditional Chinese herbal medicines [J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(44): 5629-5634.
- [8] 吴静, 胡东, 王克霞. 黄芩和黄芩苷对幽门螺杆菌的体外抗菌活性研究[J]. 中药材, 2008, 31(5): 707-710.
- [9] 池志芳, 耿巧英, 席菊兰. 三种常见中药对山西地区幽门螺杆菌的药物敏感性实验[J]. 世界中西医结合杂志, 2012, 7(9): 760-761.
- [10] 黄衍强, 黄小凤, 赵丽娟, 等. 大黄素等中药提取物对幽门螺杆菌克拉霉素耐药基因的作用[J]. 世界华人消化杂志, 2014, 22(6): 825-830.
- [11] 荣茜, 代鹏飞, 邓林, 等. 25 味常用清热解毒药提取物对猪源幽门螺杆菌的体外抑菌活性[J]. 浙江农业学报, 2016, 28(1): 38-43.
- [12] 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[J]. 中国中西医结合脾胃杂志, 2008, 8(5): 292-293.
- [13] 林渊, 刘清华. 干姜黄连不同配比体内抗幽门螺杆菌作用的研究[J]. 陕西中医学院学报, 2012, 35(2): 59-60.
- [14] Liu YC, Roujeinikova A. Expression, refolding, purification and crystallization of the sensory domain of the TlpC chemoreceptor from *Helicobacter pylori* for structural studies [J]. Protein Expr Purif, 2015, 107: 29-34.
- [15] Sigal M, Rothenberg ME, Logan CY, et al. *Helicobacter pylori* activates and expands Lgr5 (+) stem cells through direct colonization of the gastric glands [J]. Gastroenterology, 2015, 148(7): 1392-1404.
- [16] Tsai CC, Kuo TY, Hong ZW, et al. *Helicobacter pylori* neutrophil-activating protein induces release of histamine and interleukin-6 through G protein-mediated MAPKs and PI3K/Akt pathways in HMC-1 cells [J]. Virulence, 2015, 6(8): 755-765.
- [17] Backert S, Tegtmeyer N, Fischer W. Composition, structure and function of the *Helicobacter pylori* cag pathogenicity island encoded type IV secretion system [J]. Future Microbiol, 2015, 10(6): 955-965.
- [18] Smolka AJ, Backert S. How *Helicobacter pylori* infection controls gastric acid secretion [J]. J Gastroenterol, 2012, 47(6): 609-618.
- [19] 刘丹, 廖顺花, 王莉新, 等. 和厚朴酚对幽门螺杆菌生长和空泡毒素 A 表达及活性的影响[J]. 微生物学通报, 2013, 40(9): 1657-1663.
- [20] 黄宣, 吕宾, 张烁, 等. 胃复春对幽门螺杆菌诱导人胃 GES-1 细胞炎症的抑制作用及对 NF- κ B 通道的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(4): 450-454.
- [21] 荣茜, 胡德兵, 李英伦. 中药抑制幽门螺杆菌及其作用机制的研究进展[J]. 中成药, 2015, 37(8): 1795-1799.
- [22] 余晓丹. 黄芩苷与野黄芩苷抑制幽门螺杆菌脲酶作用及其机理研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2015.
- [23] Wang YC. Medicinal plant activity on *Helicobacter pylori* related diseases [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(30): 10368-10382.
- [24] 王建平, 彭孝纬. 单味中药治疗幽门螺杆菌的动物研究[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2010, 19(4): 345-347.
- [25] 陈洁平, 徐采朴, 王振华, 等. 抗幽门螺杆菌感染中、西药物的体内外药敏试验研究[J]. 新消化病学杂志, 1997, 5(10): 629-631.
- [26] 王海明, 常虹. 半夏泻心汤实验研究进展[J]. 内蒙古中医药, 2011, 21(10): 124-126.
- [27] 赵红, 杨倩, 孙蓉. 小建中汤水提组分对幽门螺杆菌感染小鼠胃黏膜损伤的治疗作用[J]. 苏州大学学报(医

- 学版), 2010, 30(2): 277-279.
- [28] 吴施国, 蒋通荣. 左金丸对幽门螺杆菌所致胃炎模型大鼠作用机制的实验研究[J]. 山东中医药大学学报, 2010, 34(3): 275-277.
- [29] 曹丹, 徐灿霞, 肖静, 等. 中药芪莪合剂联合西药治疗幽门螺杆菌诱导的慢性胃炎模型的实验研究[J]. 中国微生物学杂志, 2014, 26(4): 373-376.
- [30] 王小娟, 罗燕, 喻斌, 等. 灭幽汤对幽门螺杆菌相关性胃炎脾胃湿热证模型小鼠 Toll 样受体 2, 4 的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2015, 22(2): 64-67.
- [31] 刘文波. 健脾清热化湿汤治疗幽门螺杆菌相关性慢性非萎缩性胃炎脾胃湿热证的临床研究[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2014.
- [32] 伍堪清. 溃疡汤联合三联疗法治疗幽门螺杆菌感染消化性溃疡的疗效[J]. 实用临床医学, 2014, 15(4): 17-19.
- [33] 戴绍宏, 李景苏. 平溃散联合奥美拉唑对幽门螺杆菌相关性消化性溃疡疗效研究[J]. 中国现代医生, 2014, 52(4): 78-80.
- [34] 张健鸿, 兰志建, 徐黎明, 等. 三联疗法联合加味乌贝散治疗幽门螺杆菌引起小儿消化性溃疡 93 例临床观察[J]. 中国儿科杂志, 2014, 10(3): 35-38.
- [35] 白海燕, 王维, 陈国会, 等. 归连胃康方治疗慢性萎缩性胃炎伴幽门螺杆菌感染患者 117 例临床研究[J]. 中药药理与临床, 2015, 31(2): 105-107.
- [36] 丰胜利. 荆花胃康胶丸抗幽门螺杆菌治疗研究进展[J]. 现代中医临床, 2014, 21(6): 55-57.
- [37] 潘涛, 顾兴平, 刘美成, 等. 加味左金丸在幽门螺杆菌根除失败后补救治疗中的疗效评价[J]. 时珍国医国药, 2014, 25(7): 1681-1683.
- [38] 林辉, 莫新民. 疏肝和胃丸体内外对幽门螺杆菌的抑制作用[J]. 中医药导报, 2006, 17(4): 7-8.
- [39] 许静亚, 蒋星晔. 温胃舒胶囊联合三联疗法辨治幽门螺杆菌阳性胃溃疡中焦虚寒证的临床研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 23(31): 3506-3508.
- [40] Kim SH, Langford ML, Boucher JL, et al. *Helicobacter pylori* arginase mutant colonizes arginase II knockout mice [J]. World J Gastroenterol, 2011, 17(28): 3300-3309.
- [41] Ge Z, Feng Y, Muthupalani S, et al. Coinfection with Enterohepatic *Helicobacter* species can ameliorate or promote *Helicobacter pylori*-induced gastric pathology in C57BL/6 mice [J]. Infect Immun, 2011, 79(10): 3861-3871.
- [42] Zhang S, Lee DS, Morrissey R, et al. Early or late antibiotic intervention prevents *Helicobacter pylori*-induced gastric cancer in a mouse model [J]. Cancer Lett, 2014, 335(1): 106-112.
- [43] 李晶, 张建中. 幽门螺杆菌感染动物模型菌株及其研究进展[J]. 中国病原生物学杂志, 2009, 4(4): 308-310.
- [44] 张晓殷, 李克强. 清幽汤辨证治疗幽门螺杆菌感染相关性胃病 168 例[J]. 中国社区医师医学专业, 2011, 13(5): 113.
- [45] 谢静芳, 金小晶. 中药复方治疗幽门螺杆菌相关性胃病[J]. 河南中医, 2013, 33(4): 543-545.
- [46] 姚云卿. 中医治疗幽门螺杆菌相关性胃炎的临床研究[J]. 中国社区医师, 2016, 7(3): 111-112.

(收稿: 2016-03-28 修回: 2016-12-31)

责任编辑: 赵芳芳

中国中西医结合杂志社微信公共账号已开通

中国中西医结合杂志社已经开通微信公共账号, 可通过扫描右方二维码或者搜索微信订阅号“中国中西医结合杂志社”加关注。本杂志社将通过微信不定期发送《中国中西医结合杂志》、*Chinese Journal of Integrative Medicine* 的热点文章信息, 同时可查看两本期刊的全文信息, 欢迎广大读者订阅。

