

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.22.029

基于 TLR4/NF- κ B 信号通路探讨加味补中益气汤联合四联疗法治疗 *Hp* 阳性慢性萎缩性胃炎的疗效及其机制*

舒晓霞 廖安 张洁 刘乐鑫 王星儒

(广州中医药大学深圳医院(福田)脾胃病科 广东 深圳 518000)

摘要 目的:基于 Toll 样受体 4 (TLR4)/核因子 κ B (NF- κ B) 信号通路探讨加味补中益气汤联合四联疗法治疗幽门螺杆菌 (*Hp*) 阳性慢性萎缩性胃炎 (CAG) 的疗效及其机制。**方法:**138 例 *Hp* 阳性 CAG 患者随机分为对照组 (四联疗法治疗, 69 例) 和研究组 (加味补中益气汤联合四联疗法治疗, 69 例)。对比两组中医证候积分、*Hp* 根除率、血清胃肠激素、血清胃蛋白酶原 (PG) 和 TLR4/NF- κ B 信号通路相关指标。**结果:**研究组治疗后 *Hp* 根除率高于对照组, 主症、次症、总分低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 研究组胃泌素 (GAS)、PG II 低于对照组, 胃动素 (MTL)、PG I 高于对照组 ($P < 0.05$)。研究组治疗后 TLR4 信使核糖核酸 (mRNA)、NF- κ B mRNA 表达低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论:**加味补中益气汤联合四联疗法治疗 *Hp* 阳性 CAG 患者, 可有效改善临床症状, 提高 *Hp* 根除率, 调节血清胃肠激素和 PG 水平, 发挥疗效的作用机制可能与调节 TLR4/NF- κ B 信号通路有关。

关键词:TLR4/NF- κ B 信号通路; 加味补中益气汤; 四联疗法; *Hp* 阳性; 慢性萎缩性胃炎

中图分类号: R573.32 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273(2024)22-4302-03

Explore the Efficacy and Mechanism of Jiawei Buzhong Yiqi Decoction Combined with Quadruple Therapy in the Treatment of *Hp* Positive Chronic Atrophic Gastritis Based on TLR4/NF- κ B Signaling Pathway*

SHU Xiao-xia, LIAO An, ZHANG Jie, LIU Le-xin, WANG Xing-ru

(Department of Spleen and Stomach Diseases, Shenzhen Hospital of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine (Futian), Shenzhen, Guangdong, 518000, China)

ABSTRACT Objective: Base on Toll-like variant 4 (TLR4)/nuclear factor- κ B (NF- κ B) signaling pathway to explore the efficacy and mechanism of jiawei buzhong yiqi decoction combine with quadruple therapy in the treatment of *Helicobacter pylori* (*Hp*) positive chronic atrophic gastritis (CAG). **Methods:** 138 *Hp* positive CAG patients were randomly divided into control group (treated with quadruple therapy, 69 cases) and study group (treated with jiawei buzhong yiqi decoction combined with quadruple therapy, 69 cases). The traditional chinese medicine syndrome points, *Hp* eradication rate, serum gastrointestinal hormones, serum pepsinogen (PG) and TLR4/NF- κ B signaling pathway related indicators were compared between two groups. **Results:** *Hp* eradication rate in study group was higher than that in control group after treatment, and the main symptoms, secondary symptoms and total scores were lower than those in control group ($P < 0.05$). After treatment, Gastrin (GAS), PGII in study group was lower than that in control group and motilin (MTL), PGI was higher than that in control group ($P < 0.05$). TLR4 messenger RNA (mRNA) and NF- κ B mRNA expression in study group were lower than those in control group after treatment ($P < 0.05$). **Conclusion:** Jiawei buzhong yiqi decoction combine with quadruple therapy in the treatment of *Hp* positive CAG patients, which can effectively improve clinical symptoms and improve *Hp* eradication rate, regulate serum gastrointestinal hormones and PG levels. The mechanism of efficacy may be related to the regulation of TLR4/NF- κ B signaling pathway.

Key words: TLR4/NF- κ B signaling pathway; Jiawei buzhong yiqi decoction; Quadruple therapy; *Hp* positive; Chronic atrophic gastritis

Chinese Library Classification (CLC): R573.32 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)22-4302-03

前言

慢性萎缩性胃炎 (CAG) 属于慢性消化系统疾病, 病情反复, 严重影响患者的生活质量^[1]。目前有关 CAG 的发病机制复杂多样, 尚不明确, 大多数学者认为幽门螺杆菌 (*Hp*) 感染参与

CAG 的发生发展, 且胃肠激素分泌紊乱、长期慢性炎症也是 CAG 的主要发病基础之一^[2]。此外, 机体长期处于炎性状态下会激活 Toll 样受体 4 (TLR4)/核因子 κ B (NF- κ B) 信号通路, 进一步加重 *Hp* 阳性 CAG 病情^[3]。临床上常使用四联疗法治疗 *Hp* 阳性 CAG, 可在一定程度上改善临床症状, 但停药后病情

* 基金项目: 广东省医学会临床科研专项基金项目 (A202302016)

作者简介: 舒晓霞 (1990-), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向: 中医内科学, E-mail: 13682356355@163.com

(收稿日期: 2024-07-17 接受日期: 2024-08-15)

易反复^[4]。在中医学理论中, *Hp* 阳性 CAG 属于 "胃脘痛""胃痛""嘈杂"等范畴, 本为脾胃虚弱, 治则以健脾益胃为主^[5]。加味补中益气汤是中医补气健脾的代表方剂之一, 具有补中益气、健脾益胃之效^[6]。本研究基于 TLR4/NF- κ B 信号通路探讨加味补中益气汤联合四联疗法治疗 *Hp* 阳性 CAG 患者的疗效及其机制, 旨在为临床治疗提供数据支持。

1 资料与方法

1.1 一般资料

将广州中医药大学深圳医院 2020 年 3 月~2023 年 1 月期间收治的 138 例 *Hp* 阳性 CAG 患者, 根据随机数字表法分为对照组(四联疗法治疗, 69 例)和研究组(加味补中益气汤联合四联疗法治疗, 69 例)。纳入标准:(1)经 13C 呼气试验检测确定为 *Hp* 阳性, CAG 西医符合《中国慢性胃炎共识意见》^[7];(2)符合中医相关诊断标准^[8]中脾胃虚弱证, 舌脉:脉细弱, 舌质淡; 次症:食后脘闷, 大便稀溏, 气短懒言, 食少纳呆, 倦怠乏力; 主症:胃脘或胁肋胀满, 或隐痛, 胃部喜按或喜暖;(3)依从性良好。排除标准:(1)存在四联疗法用药过敏或禁忌者;(2)妊娠或准备妊娠及哺乳期;(3)既往有胃部手术史;(4)合并中枢神经系统疾病。对照组男 38 例, 女 31 例; 平均年龄(54.58 \pm 4.31)岁; 平均病程(4.86 \pm 0.72)年。研究组男 40 例, 女 29 例; 平均年龄(54.15 \pm 3.97)岁; 平均病程(4.82 \pm 0.77)年。两组患者一般资料对比未见差异($P>0.05$)。

1.2 方法

对照组采用标准四联疗法治疗 2 周: 雷贝拉唑钠肠溶片(国药准字 H20020330, 江苏豪森药业集团有限公司), 餐前半小时口服, 一天两次, 一次 10 mg。阿莫西林胶囊[国药准字 H22023467, 通化茂祥制药有限公司]每次口服 1 g, 一天 2 次。克拉霉素分散片(国药准字 H19990376, 江苏海岸药业有限公司)每天口服两次, 0.5 g 每次。胶体果胶铋胶囊[国药准字

H20183322, 四川峨嵋山药业有限公司] 每次 100-150 mg(2-3 粒), 每日 3 次, 三餐前服用, 口服。研究组在对照组基础上给予加味补中益气汤治疗 2 周, 组方:黄芪、党参各 15 g, 白术、当归、柴胡各 10 g、炙甘草、陈皮、升麻各 6 g, 舌红少苔者加麦冬 15 g; 食欲降低者加砂仁 6 g。每日 1 剂(200 mL, 为水煎取汁), 分早、晚 2 次温服。

1.3 观察指标

(1)治疗前后中医证候评分:主症按重(6分)中(4分)轻(2分)无(0分), 次症按无(0分)轻(1分)中(2分)重(3分)评分, 总分为主、次症之和, 分数越低, 提示症状程度越轻^[9]。治疗后采用 13C- 尿素呼气试验检测 *Hp* 感染, *Hp* 根除率=*Hp* 根除人数/总人数。(2)治疗前后采集患者清晨空腹静脉血 8 mL, 其中 4 mL 离心采用上海酶联科技有限公司生产的酶联免疫吸附试剂盒检测血清胃蛋白酶原(PG) I、PG II 水平。胃泌素(GAS)、胃动素(MTL)水平以放射免疫法测定(为上海信裕生物科技有限公司生产的试剂盒)。(3)另外将 4 mL 血液样本分离患者外周血单个核细胞(经 Ficoll 密度梯度离心法), 按照 TRIzol 试剂盒说明书提取总核糖核酸(RNA), 进行实时荧光定量聚合酶链式(PCR)反应。相对表达量用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算。

1.4 统计学方法

统计学分析以 SPSS23.0 统计软件处理, 计数资料采用率表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 采用 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 *Hp* 根除率、中医证候积分

治疗后, 研究组的 *Hp* 根除率高于对照组($P<0.05$)。治疗后主症、次症、总分两组均较治疗前下降, 且研究组上述积分降低幅度比对照组大($P<0.05$)。见表 1。

表 1 中医证候积分、*Hp* 根除率比较

Table 1 Comparison of traditional chinese medicine symptom scores and *Hp* eradication rate

Groups	Main symptoms(score, $\bar{x} \pm s$)		Secondary symptoms(score, $\bar{x} \pm s$)		Total scores(score, $\bar{x} \pm s$)		<i>Hp</i> eradication rate n(%)
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	
Control group(n=69)	7.83 \pm 1.24	4.83 \pm 0.92 ^a	10.19 \pm 1.51	6.29 \pm 1.24 ^a	18.02 \pm 2.68	11.21 \pm 2.21 ^a	56(81.16)
Study group(n=69)	7.79 \pm 1.17	2.67 \pm 0.68 ^a	10.22 \pm 1.62	3.41 \pm 0.76 ^a	18.01 \pm 3.15	6.08 \pm 1.84 ^a	64(92.75)
t/χ^2	0.195	15.683	-0.113	12.518	0.020	14.591	8.042
P	0.846	0.000	0.911	0.000	0.974	0.000	0.043

Note: Compared with before treatment, ^a $P<0.05$.

2.2 胃肠激素、PG I、PG II 水平和 TLR4 mRNA、NF- κ B mRNA 表达

治疗后 GAS、PG II、TLR4 mRNA、NF- κ B mRNA 下降, 且研究组比对照组低; PG I、MTL 升高, 且研究组比对照组更高($P<0.05$)。见表 2。

3 讨论

研究表明^[11], *Hp* 是引起 CAG 发病的主要原因之一, 且

CAG 患者胃黏膜存在持续性、反复性炎症反应。目前临床上针对 *Hp* 阳性 CAG 患者主要通过四联疗法控制疾病进展, 但长期用药易增加不良反应风险^[4]。中医学理论认为, 脾胃虚弱为 *Hp* 阳性 CAG 病因, 素体虚弱则易受邪气侵袭, 日久损害脾胃气机, 无法运化水谷精微^[5]。古有云:"其病留满痞塞", 故而中医治疗主张健脾益胃。补中益气汤具有补中益气之效, 可促进脾胃功能恢复^[6]。

本研究结果显示, 加味补中益气汤联合四联疗法, 可有效

表 2 胃肠激素、PG I、PG II 水平和 TLR4 mRNA、NF-κB mRNA 表达($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Gastrointestinal hormone, PG I, PG II levels, TLR4 mRNA, NF-κB mRNA expression($\bar{x} \pm s$)

Groups	Time	GAS(pg/mL)	MTL(pg/mL)	PG I (μg/L)	PG II (μg/L)	TLR4 mRNA	NF-κB mRNA
Control group (n=69)	Before treatment	137.22± 34.84	129.23± 23.16	83.13± 9.03	16.76± 2.93	1.47± 0.35	1.25± 0.27
	After treatment	88.69± 18.91 ^a	156.69± 24.47 ^a	97.56± 14.35 ^a	13.76± 2.93 ^a	1.23± 0.34 ^a	0.93± 0.21 ^a
Study group (n=69)	Before treatment	136.19± 32.76	128.21± 24.65	82.06± 14.37	16.23± 2.72	1.43± 0.28	1.23± 0.23
	After treatment	67.31± 13.87 ^{ab}	208.91± 27.39 ^{ab}	123.21± 15.89 ^{ab}	10.13± 2.72 ^{ab}	0.98± 0.27 ^{ab}	0.76± 0.18 ^{ab}

Note: Compared with before treatment, ^a*P*<0.05. Compared with after treatment, ^b*P*<0.05.

改善 *Hp* 阳性 CAG 患者临床症状,提高 *Hp* 根除率。四联疗法可起到杀菌、保护胃黏膜、抗 *Hp* 的功效,可改善 *Hp* 阳性 CAG 患者的临床症状^[4]。加味补中益气汤方中黄芪、党参共为君药,白术为臣药,均可健脾益气。佐以当归补气养血;柴胡舒肝健脾;陈皮理气行滞;升麻升脾胃之气。炙甘草调和诸药,为使药。诸药合用,共奏补中益气、健脾益胃之效^[10],与四联疗法一起改善患者的临床症状,提高 *Hp* 根除率。

PG I、PG II 是一种蛋白酶前体,在发生 *Hp* 感染时会影响胃黏膜细胞的功能^[11]。MTL 可促进胃肠道的蠕动和排空^[12]。GAS 可刺激胃酸分泌,促进胃肠道黏膜生长^[13]。本研究发现,加味补中益气汤联合四联疗法治疗 *Hp* 阳性 CAG 患者,可有效调节血清 PG I、PG II 水平和胃肠激素水平。分析可能原因是补中益气汤中的黄芪可抗炎抗氧化,降低胃黏膜炎性;党参多糖可修复胃黏膜损伤;甘草次酸可胃肠激素分泌的进行有效调节,使得胃黏膜得到充分保护;白术可促进胃肠蠕动^[10]。既往研究表明^[9],TLR4/NF-κB 致炎信号通路的失调参与 CAG 的发生发展。本研究发现,加味补中益气汤联合四联疗法治疗 *Hp* 阳性 CAG 患者,可有效抑制 TLR4/NF-κB 信号通路激活,主要因为加味补中益气汤也可通过调节 TLR4/NF-κB 信号通路改善炎症细胞浸润状态,进而发挥抗炎作用,改善患者临床症状。

综上所述,加味补中益气汤联合四联疗法治疗 *Hp* 阳性 CAG 患者,可有效改善临床症状,提高 *Hp* 根除率,调节血清胃肠激素、血清 PG 水平,发挥疗效的作用机制可能与调节 TLR4/NF-κB 信号通路有关。

参考文献(References)

[1] Botezatu A, Bodrug N. Chronic atrophic gastritis: an update on diagnosis[J]. Med Pharm Rep, 2021, 94(1): 7-14.
[2] Yin Y, Liang H, Wei N, et al. Prevalence of chronic atrophic gastritis

worldwide from 2010 to 2020: an updated systematic review and meta-analysis[J]. Ann Palliat Med, 2022, 11(12): 3697-3703.

[3] 黎慧娟,陈露,唐畅宇. TLR4/NF-κB/COX-2 致炎信号通路对幽门螺杆菌相关性慢性萎缩性胃炎发生、发展的影响及机制研究[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2020, 29(7): 773-777.
[4] 刘紫薇. 半夏泻心汤加减联合四联治疗脾胃湿热型 *Hp* 相关性 CAG 的临床研究[D]. 山东:山东中医药大学, 2023.
[5] 曾静,李明,王雄,等. 幽门螺杆菌感染慢性萎缩性胃炎患者中医辨证分型特点与癌前病变风险的关系 [J]. 四川中医, 2022, 40(3): 60-63.
[6] 赵江,唐晓龙,朱惠军. 加味补中益气汤联合 DOX 化疗方案治疗胃癌疗效研究[J]. 陕西中医, 2023, 44(11): 1554-1557.
[7] 中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识意见 [J]. 胃肠病学, 2013, 18(1): 24-36.
[8] 中华中医药学会脾胃病分会. 慢性萎缩性胃炎中医诊疗共识意见 [J]. 中医杂志, 2010, 51(8): 749-753.
[9] Shao-Hua Z, Lin-Lin R, Shen S, et al. Atrophic gastritis rather than *Helicobacter pylori* infection can be an independent risk factor of colorectal polyps: a retrospective study in China [J]. BMC Gastroenterol, 2023, 23(1): 213.
[10] 王芳,楼建国. 补中益气汤加味治疗 *Hp* 阳性慢性萎缩性胃炎病理疗效及对 AQP3、AQP4 的影响[J]. 新中医, 2020, 52(5): 40-42.
[11] Di Mario F, Crafa P, Barchi A, et al. Pepsinogen II in gastritis and *Helicobacter pylori* infection[J]. Helicobacter, 2022, 27(2): e12872.
[12] Singaram K, Gold-Smith FD, Petrov MS. Motilin: a panoply of communications between the gut, brain, and pancreas [J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2020, 14(2): 103-111.
[13] Duan S, Rico K, Merchant JL. Gastrin: From Physiology to Gastrointestinal Malignancies [J]. Function (Oxf), 2021, 3 (1): zqab062.