

# 黄芩、黄连和大黄对幽门螺杆菌抑菌作用的研究进展

杨小红<sup>1,2\*</sup>, 陆锦<sup>3</sup>, 骆询<sup>4</sup>, 骆云鹏<sup>5</sup>, 糜漫天<sup>2#</sup> (1.重庆医科大学附属大学城医院, 重庆 401331; 2.第三军医大学军事预防医学院营养与食品安全研究中心/重庆市营养与食品安全重点实验室, 重庆 400038; 3.重庆植恩医药销售有限公司, 重庆 402460; 4.重庆医科大学附属儿童医院, 重庆 400014; 5.江西中医药大学, 南昌 330004)

中图分类号 R975 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)14-2014-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.14.46

**摘要** 目的:跟踪黄芩、黄连和大黄及含其组分的中药方剂对幽门螺杆菌(Hp)抑菌作用机制的研究进展。方法:查阅相关文献,对黄芩、黄连和大黄及含其组分的方剂治疗HP感染性消化系统疾病的疗效、作用机制进行综述。结果与结论:含黄芩、黄连和大黄中的一种或几种成分的中药方剂对Hp有明显抑菌作用。大黄中主要是大黄素发挥了直接的抗Hp作用,其抗Hp的机制可能是干扰了Hp遗传物质的合成与影响了Hp芳胺乙酰转移酶的活性。黄芩可能是通过黄芩苷来抑制Hp的增殖,抑制核转录因子的活化和表达,增强了胃黏膜的保护能力。但是目前的研究多是运用黄芩和黄芪共同来根除Hp,或者应用含黄芩的复方制剂。黄连中的黄连素有很好的抗Hp感染的作用。

**关键词** 大黄;黄连;黄芩;幽门螺杆菌

目前,由于抗生素滥用(Antibiotics abuse),令最常见的抗菌抑菌药品都对细菌无效,副作用增大;使机体组织器官,尤其是消化道发生严重的菌群失调;原本敏感的细菌出现可怕的耐药性。细菌之耐药不单对化学结构相似的药物产生耐药,还对结构不同的药物产生耐药,即多重耐药(MDR, multiple drug resistance),这对患有微生物感染性疾病的患者构成了致命威胁。

全球的生命科学家、药学家远赴非洲等地考察寻找有抗微生物作用的植物。笔者之一2011年间访问非洲时,适逢美国科学家访问尼日利亚,感叹:“(非洲)药用植物,是一座挖不完的金矿”。其实,日、美、英、法等发达国家从未停止过对药用植物,特别是现成的经过数千年临床实践考验的中药(日本称汉方生药)的研究,并取得了颇多可观的成果。

出于抗生素MDR等医疗环境改变的无奈,越来越多的中国学者也将视线转移到祖国传统医学上来。其中,幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)感染所致胃肠道疾病的中药治疗研究较为成熟,引人注目。本文即对黄芩、黄连和大黄及含其组分的方剂治疗Hp感染性消化系统疾病的疗效、作用机制进行综述<sup>[1]</sup>。

## 1 传统医学相关内容

### 1.1 传统中医学和现代中医学对Hp感染性胃病的认识

对于Hp感染性胃病,传统中医学四大经典著作之一的《黄帝内经》认为“正气存内,邪不可干”“邪之所凑,其气必虚”“风雨寒热不得虚,邪不能独伤人”,张仲景有“四季脾旺不受邪”,李东垣有“内伤脾胃,百病内生”的论述。现代中医学根

据中西医结合研究结果认为,脾胃内伤、脾失健运是Hp感染性胃病的根本内因,外感六淫(包括Hp感染)、内伤七情及饮食劳倦失调等是发病的外邪攻击因素,内因、外因结合加上Hp的外邪侵袭,导致脾胃功能失调<sup>[1]</sup>。

### 1.2 传统中医药学对脾胃疾患治疗的常用方剂

对脾胃疾患治疗作用的方剂甚多,根据有无胃热(湿热等),可以大致归纳为健脾消滞方剂和清泻胃热方剂。如:木香槟榔丸、枳实导滞丸、健脾丸、保和丸。

1.2.1 木香槟榔丸 木香槟榔丸出自《儒门事亲》,由木香、槟榔、枳壳、陈皮、青皮、香附、黄连、黄柏、大黄等组成,功用行气导滞、泻热通便<sup>[2]</sup>,用于湿热内停、赤白痢疾、里急后重、胃肠积滞、脘腹胀痛、大便不通。

1.2.2 枳实导滞丸 枳实导滞丸含有大黄、枳实、神曲、茯苓、白术、黄芩、黄连、泽泻,出自李东垣的《内外伤辨惑论》,主治湿热积滞内阻、胸脘痞闷、下痢或泄泻、腹痛、里急后重、或大便秘结、小便黄赤、舌苔黄腻、脉象沉实。方中大黄、枳实攻下破气、排除积滞、积滞消除、则腹部胀痛立减,即所谓“通则不痛”。黄连、黄芩燥湿清热;泽泻、茯苓利湿下行;神曲消食,助消化<sup>[3]</sup>。

1.2.3 健脾丸 健脾丸的主要成分为党参、白术、陈皮、枳实、山楂、麦芽。其主要功效是健脾开胃,用于脾胃虚弱、脘腹胀满、食少便溏。根据《本草正义》所说,党参力能补脾益胃、润肺生津、健运中气,健脾运而不燥,滋胃阴而不湿,润肺而不犯寒凉,养血而不偏滋腻,鼓舞清阳,振动中气,而无刚燥之弊。山楂按照中医的说法,“消食化积,行气散瘀”,即有消食健胃、活血化瘀、收敛止痢之功效。麦芽具有行气消食、健脾开胃、益气补虚等功效<sup>[4]</sup>。

1.2.4 保和丸 保和丸的主要成分为山楂、茯苓、半夏、神曲、莱菔子、陈皮、麦芽、连翘,主要功效为消食、导滞、和胃,用于

\* 护师, 硕士。研究方向:慢性疾病预防管理。电话:023-65715624。E-mail:597810214@qq.com

# 通信作者:教授, 博士。研究方向:营养与疾病。电话:023-68752305。E-mail:778451665@qq.com

食积停滞、脘腹胀满、噎腐吞酸、不欲饮食。方中山楂消减各种饮食之积滞,尤其善于消肉食油腻之积,用为主药。神曲辛温,消食健脾,善化酒食陈腐之积;莱菔子辛甘下气,长于消面食痰气之积;麦芽消谷而化面乳之积,共为辅药。半夏、陈皮行气化滞、和胃止呕,茯苓健脾利湿,连翘苦寒,散结而清热,共为佐药。诸药相合,共奏消食导滞、健脾和胃之功。

从上述中药方剂组成特点可知,木香槟榔丸和枳实导滞丸都是用于湿热内停(湿热积滞内阻)、痢疾(下痢或泄泻)、里急后重的病情;而健脾丸和保和丸的共同功效在于强健脾胃。前两者与后两者相比,共同点是:前两者均含有“三黄”——大黄、黄连、黄芩中的一种或几种;而后者处方中均无大黄、黄连、黄芩。数千年来,这两类方剂临床应用根据脉、舌、症临床表现,以及采用理、法、方、药基本原理严格甄选,表明了中国医疗实践者的智慧。

## 2 传统中药大黄、黄连、黄芩对Hp疗效的研究进展

病理微生物研究证实, Hp是一种长2.5~4.0 μm,宽0.5~1.0 μm,单极、多鞭毛、末端钝圆、螺旋形弯曲微需氧的革兰染色阴性细菌。在固体培养基上生长时,除典型的形态外,有时可出现杆状或圆球状。它主要寄居在人体胃部,在胃黏膜上皮细胞表面则常呈典型的螺旋状或弧形。Hp感染可导致许多胃部疾病,例如慢性胃炎、消化道溃疡、黏膜相关淋巴组织淋巴瘤以及胃癌。Hp检测试剂的出现,为我们研究药物(包括植物成分)对Hp的作用提供了有效的检测工具。现代的检测技术手段对中药中的各类成分及药理作用进行了研究,证实了“三黄”对Hp治疗十分有效。

### 2.1 传统中药方剂中大黄的化学成分及作用

大黄为蓼科植物,性苦寒。主要功效是清热泻火、凉血解毒、泻下攻积、逐瘀通经等。其化学成分包括大黄蒽醌衍生物和二蒽酮类及其苷类。大黄蒽醌衍生物可分为结合型和游离型,游离型包括大黄素(Emodin, 1,3,8-三羟基-6-甲基蒽醌)、大黄酸(Rhein)、大黄酚(Chrysophanol)、芦荟大黄素(Alloemodin)、大黄素甲醚(Physcion)等。其中,大黄素具有抗菌、抗病毒、抗纤维化、利尿、免疫调节和抗肿瘤等功效<sup>[5-9]</sup>。大黄具有抗菌作用,以芦荟大黄素作用最强,其抗菌机制是对细菌细胞核酸和蛋白质合成的阻碍作用,还能抑制二十碳烯酸类异常代谢,增加细胞保护机制,特别是对常见的脆弱杆菌的抑制作用尤为显著。芦荟大黄素对溃疡早期患者胃内分离出的Hp有抑制生长的作用,这种作用随芦荟大黄素的浓度增高而增强。

### 2.2 传统中药方剂中黄芩的化学成分及作用

黄芩中主要含黄芩苷(Baicalin)、黄芩素(Baicalein)、汉黄芩素(Wogonin)、汉黄芩苷(Wogonoside),此外还有黄芩素糖苷、黄芩黄酮、5,7-二羟基-2,6-甲氧基双氢黄酮、白杨黄素及其苷、木蝴蝶素A及其葡萄糖醛酸苷、二羟基木蝴蝶素A、2,5,8-三羟基甲基黄酮、2,5,8-三羟基-2,7-二甲基黄酮、4,5,7-三羟基-2-甲氧基双氢黄酮、2,6,5,7-四羟基双氢黄酮、2,6,3,5,7-

五羟基双氢黄酮等。黄芩中这些成分的药理作用具有抗菌、抗病毒、抗炎、抗氧化、保肝、抗变态反应、降低血压等功效<sup>[7-9]</sup>。

### 2.3 传统中药方剂中黄连的化学成分及作用

田金凤<sup>[10]</sup>从黄连的95%乙醇提取物的氯仿萃取部分,分离得到7个已知成分。分别鉴定为香草酸(Vanillic acid)、落叶松脂醇(Lariresinol)、原儿茶酸乙酯(Ethyl-protocatechualdehyde-3-ethyl ether)、小檗碱(Berberine)、丹参素甲酯(Methyl 3,4-dihydroxyphenyl-lactate)、反式-阿魏酰基酪胺(*N*-trans-feruloyltyramine)和氧化小檗碱(Oxyberberine)。其药理作用有抗菌、抗病毒、抗肿瘤,并对糖尿病和心脑血管疾病有改善作用<sup>[11]</sup>。小檗碱为主要的抗菌成分,对革兰阳性及阴性菌均具抑菌作用,能抗消化性溃疡、抑制胃酸分泌、保护胃黏膜,抑制Hp作用显著。

### 2.4 大黄、黄芩、黄连对Hp抑菌作用的研究

2.4.1 大黄对Hp的抑菌作用及其机制 彭如洁等<sup>[12]</sup>研究了大黄素对Hp体外抗菌作用,证实大黄素在体外对Hp有抑制作用。谢国艳等<sup>[13]</sup>提取大黄中的4种蒽醌类化合物进行抑制Hp试验,结果发现大黄素的抑菌作用最强。此外,高柳等<sup>[14]</sup>研究发现,大黄素对大鼠离体十二指肠平滑肌的收缩具有明显抑制作用,从而具有减轻消化道痉挛的临床疗效。目前的研究显示,大黄抗菌作用可能与其抑制细菌核酸的生物合成和呼吸过程有关,大黄素能引起Hp的DNA损伤,产生更小的DNA片段,从而产生抗Hp作用。另外有研究显示,大黄素对体外MDR菌株有一定的抑制作用。以上研究结果显示,大黄中主要是大黄素发挥了直接的抗Hp作用,大黄抗Hp的机制可能是干扰了Hp遗传物质的合成与影响了Hp芳胺乙酰转移酶的活性<sup>[15]</sup>。

2.4.2 黄芩对Hp的抑菌作用及其机制 多数研究显示,黄芩对于Hp有抑制作用。王成喜等<sup>[16]</sup>发现黄芩对于Hp有较好的抗菌效果。不仅如此,黄衍强等<sup>[17]</sup>发现黄芩的主要成分黄芩苷可以显著地抑制Hp的增殖。施花锦等<sup>[18]</sup>发现黄芩(灭幽汤的主要成分)可能是抑制了核转录因子(NF-κB)的活化和表达,从而抑制炎症细胞的浸润,增强胃黏膜屏障能力,抑制胃酸分泌,调节胃内微环境,抑制Hp定植;通过抑制Hp的定植,减少其产生的细胞毒素的刺激,减少炎症介质的产生,降低NF-κB高度表达,从而发挥对胃黏膜的保护作用。由以上研究可知,黄芩可能是通过黄芩苷来抑制Hp的增殖,和抑制NF-κB的活化和表达增强对胃黏膜的保护能力。但是,目前的研究多是应用黄芩和黄芪共同来根除Hp,或者应用含黄芩的复方制剂,单味的黄芩抗Hp的研究有待于进一步深入。

2.4.3 黄连对Hp的抑菌作用 董锦文等<sup>[19]</sup>采用黄连素结合三联疗法根除Hp感染的疗效观察发现,该疗法根除Hp的疗效较好,不良反应小。鲁占彪等<sup>[20]</sup>的研究结果也表明,黄连素结合三联疗法用于根除Hp感染,具有Hp根除率高、副作用少、价格低廉、耐受性好、患者使用方便等优点,值得临床推广使用。司君圣等<sup>[21]</sup>亦做了黄连素结合三联疗法根除Hp感染的临床研

究,取得很好疗效。目前黄连对Hp抑菌作用的研究大多是以黄连素为研究对象,所有的结果都说明黄连素有很好的抗Hp感染的作用。

2.4.4 其他含“三黄”成分相关方剂及联合疗法的临床疗效研究 周汛等<sup>[22]</sup>发现复方制剂相对于单用黄芪和黄芩,其抗Hp作用更强。泻心汤免煎剂抗Hp的效果也强于“三黄”单用<sup>[23]</sup>。黄连温胆汤与黄连解毒汤有强有力的抗Hp作用<sup>[24-27]</sup>,并且能够治疗Hp相关性慢性胃炎。黄连温胆汤还通过整体辨证治疗和改善机体内环境,促进胃黏膜修复,减少疾病复发。徐建杰等<sup>[28]</sup>对近几年来使用黄连温胆汤治疗Hp相关性慢性胃炎的情况进行了分析,发现黄连温胆汤既遵循了中医辨证论治的法则,又与现代西医治疗慢性胃炎的基本治疗法则相吻合,安全性高,未出现耐药性。不仅如此,大黄黄连泻心汤治Hp阳性慢性胃炎效果也十分显著<sup>[28]</sup>。王振<sup>[1]</sup>在中医药治疗Hp感染性胃病的研究中,对具有抗Hp作用的单味和复方中药制剂做了整理和归纳,发现这些制剂中或多或少都包含“三黄”中的一种或多种成分。“三黄”的作用还不仅仅局限于对Hp的抑制,它们的功效还有很广阔的研究空间。

### 3 结语

目前,基本上所有的研究结果都提示“三黄”的复方制剂抗Hp或者治疗胃炎的效果优于单用“三黄”中的一种,所以今后的方向应该是着重于开发含“三黄”成分的复方中药制剂来进行抗Hp的治疗。同时应该看到,“三黄”有一定的抗Hp作用,那么“三黄”作为中药中的抗生素是否会产生耐药等问题,这可能是今后研究新的切入点。

### 参考文献

[1] 王振,寇琼. 中医药治疗幽门螺杆菌感染性胃病的研究进展[J]. 内蒙古医学杂志,2011,43(12):1 460.

[2] 蒋健. 木香槟榔丸临床运用发挥[J]. 福建中医药,2008,39(6):40.

[3] 谷建军,李海波. 枳实导滞丸临证偶拾[J]. 中国民间疗法,2011,19(4):39.

[4] 王晓飞,周金影,金向群,等. 麦芽的药理研究及临床应用[J]. 中成药,2007,29(11):1 677.

[5] 李敏,张馨月. 大黄素和维生素C清除自由基的协同作用研究[J]. 应用化工,2013,42(10):1 823.

[6] 金鹰. 浅谈大黄的药理作用及临床运用[J]. 求医问药:下半月刊,2011,9(12):88.

[7] 徐玉田. 黄芩的化学成分及现代药理作用研究进展[J]. 光明中医,2010,25(3):544.

[8] 万巧凤,顾立刚,李根茂,等. 黄芩苷在流感病毒致肺纤维化早期进展中的作用机制[J]. 中国药理学通报,2013,29(9):1 303.

[9] 杨美. 黄芩药理作用研究进展[J]. 医学理论与实践,2012,25(19):2 359.

[10] 田金凤. 玄参和黄连的化学成分分离及其生物活性研究

[D]. 重庆:西南大学,2013.

[11] 马少波. 黄连的药理作用及临床新用[J]. 中国民间疗法,2013,21(6):58.

[12] 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,2011,3(23):51.

[13] 谢国艳,胡嘉波. 幽门螺杆菌感染的中西医治疗研究进展[J]. 中国全科医学,2011,14(2C):580.

[14] 高柳,杨晶,胡畔,等. 大黄素抑制大鼠离体十二指肠平滑肌的收缩[J]. 中国药理学通报,2013,29(9):1 298.

[15] 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):3 247.

[16] 王成喜,朱承晖,袁新国. 黄芪和黄芩联合埃索美拉唑治疗幽门螺杆菌相关性胃炎的疗效评价[J]. 中国中医药信息杂志,2010,17(9):68.

[17] 黄衍强,黄干荣,李晓华,等. 中药提取物对耐药幽门螺杆菌生物膜形成的影响[J]. 医药导报,2013,32(11):1 407.

[18] 施花锦,王小娟,伍参荣,等. 灭幽汤对幽门螺杆菌感染性胃炎小鼠胃组织IKK $\beta$ 表达的影响[J]. 湖南中医药大学学报,2011,31(1):33.

[19] 董锦文,戴艳. 黄连素结合三联疗法根除幽门螺杆菌感染的疗效观察[J]. 临床合理用药杂志,2013,6(8下):56.

[20] 鲁占彪,王美梅,陈丽梅. 黄连素结合三联疗法根除幽门螺杆菌感染的临床研究[J]. 中国现代药物应用,2013,7(4):84.

[21] 司君圣,胡延丽. 黄连素结合三联疗法根除幽门螺杆菌感染的临床效果观察[J]. 中国现代药物应用,2013,7(15):10.

[22] 周汛,李桂明. 10种中药的不同制剂对常见致病菌体外抗菌活性研究[J]. 中华中医药杂志,2009,24(2):237.

[23] 黄文凤,陈国辉. 中药抗幽门螺杆菌概述[J]. 海峡药学,2009,21(3):82.

[24] 张鹏晖,张建亭. 黄连解毒汤药理作用研究进展[J]. 浙江中医杂志,2012,47(6):458.

[25] 汤伟. 黄连温胆汤加减配合泮托拉唑治疗幽门螺杆菌性胃窦炎的临床分析[J]. 北方药学,2010,7(4):7.

[26] 徐建杰,刘新亚. 黄连温胆汤治疗幽门螺杆菌相关性慢性胃炎的概况[J]. 光明中医,2012,27(9):1 938.

[27] 陈香涛,郭静,张科伟. 黄连温胆汤治疗幽门螺杆菌相关性胃炎疗效观察[J]. 临床合理用药杂志,2010,3(20):70.

[28] 阳华. 大黄黄连泻心汤治疗幽门螺杆菌阳性慢性胃炎的临床观察[J]. 中国当代医药,2013,20(7):101.

(收稿日期:2014-06-05 修回日期:2015-04-08)

(编辑:钟秋月)