DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20240506.004
网络出版地址:https://link.cnki.net/urlid/46.1049.R.20240506.1820.008

加味半夏泻心汤拆方对幽门螺旋杆菌相关性胃炎小鼠的作用及机制研究

贾献玲[1],王海霞[1,2]✉,邹佳辰[1],王学健[1],朱晶瑜[2]
(1.山东第二医科大学,山东 潍坊 261053;2.山东第二医科大学附属医院,山东 潍坊 261031)

[摘要] **目的**:探讨加味半夏泻心汤拆方对幽门螺旋杆菌相关性胃炎小鼠的作用及机制。**方法**:40只SPF级雄性BALB/c小鼠随机分为空白对照组(n=6)和造模组(n=34),建立幽门螺旋杆菌相关性胃炎的脾胃湿热证小鼠模型,随机分为加味半夏泻心汤全方组、清热燥湿组、健脾和胃组、燥湿消痞组、模型组,每组6只。各组予相应药物灌胃,干预4周。观察并记录小鼠的一般生物学特征;酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测小鼠血清白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-1β(IL-1β)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)表达水平;采用苏木精-伊红(HE)染色和吉姆萨(Giemsa)染色以观察Hp定植情况及胃黏膜病理变化;实时荧光定量PCR法(qPCR)和免疫组织化学法(IHC)检测小鼠胃黏膜组织中核转录因子-κB(NF-κB)信号通路相关基因的mRNA及蛋白表达水平;qPCR法检测小鼠肠道乳酸杆菌(*Lactobacillus*)、双歧杆菌(*Bifidobacterium*)、肠杆菌(*Enterobacteriaceae*)、肠球菌(*Enterococcus*)含量。**结果**:与空白组相比,模型组小鼠饮食与饮水量减少,精神萎靡,活动量减少,胃黏膜组织病变严重,可见大量Hp定植,血清中IL-1β、IL-6、TNF-α表达水平升高(P<0.01),NF-κB p65的mRNA和蛋白表达上调(P<0.01),而IκB-α的mRNA和蛋白表达下调(P<0.01),肠杆菌、肠球菌含量升高(P<0.01),而双歧杆菌和乳酸杆菌含量降低(P<0.01);与模型组相比,各治疗组小鼠一般状况及胃黏膜病变得到不同程度改善,Hp定植减少,血清中IL-1β、IL-6、TNF-α表达水平降低(P<0.05),NF-κB p65的mRNA和蛋白表达下调(P<0.05),IκB-α的mRNA和蛋白表达上调(P<0.05),肠杆菌、肠球菌含量降低(P<0.05),且在上述指标中全方组效果最好,拆方组中清热燥湿组优于健脾和胃组和燥湿消痞组,而双歧杆菌和乳酸杆菌含量升高(P<0.05),健脾和胃组优于燥湿消痞组和清热燥湿组。**结论**:加味半夏泻心汤能够抑制胃黏膜中幽门螺旋杆菌的定植,减轻胃黏膜组织损伤,可能与抑制NF-κB信号通路介导的炎症反应有关;能够促进肠道益生菌的生长,同时抑制有害菌的繁殖。清热燥湿药组在抑菌抗炎方面效果最佳,健脾和胃组药物在调和脾胃,增强人体免疫方面作用最优。全方配伍使用,发挥辛开苦降甘补的协同作用,充分体现中医学中"扶正驱邪,标本兼治"的治疗原则。

[关键词] 幽门螺杆菌相关性胃炎;加味半夏泻心汤;拆方;炎症;抑菌
[中图分类号] R285.5 [文献标志码] A [文章编号] 1007-1237(2024)16-1210-10

Effect and mechanism of modified Banxia Xiexin decoction disassembling prescriptions on mice with *Helicobacter pylori*-associated gastritis

JIA Xianling[1], WANG Haixia[1,2]✉, ZOU Jiachen[1], WANG Xuejian[1], ZHU Jingyu[2]
(1. *Shandong Second Medical University*, *Weifang* 261053, *China*; 2. *Affiliated Hospital of Shandong Second Medical University*, *Weifang* 261031, *China*)

[*Foundation Project*]: *This study was supported by Co-construction of Science and Technology Project by the Science and Technology Department of the State Administration of Traditional Chinese Medicine* (*GZY-KJS-SD*-2023-080)
[*Author*]: *JIA Xianling*, *E-mail*: 2597627979@*qq.com*.
[*Correspondence to*]: *WANG Haixia*, *Associate Professor*, *Ph.D.*, *E-mail*: *wfdm*0536@*sina.com*.
Received: 2024-01-15 *Revised*: 2024-04-26 *JHMU*, 2024;30(16):1210-1219

[基金项目] 国家中医药管理局科技司共建科技项目(GZY-KJS-SD-2023-080)
[作者简介] 贾献玲,E-mail:2597627979@qq.com。
[通讯作者] 王海霞,副教授,博士,E-mail:wfdm0536@sina.com。
[收稿日期] 2024-01-15 [修回日期] 2024-04-26 网络出版时间:2024-05-07 14:39:48

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[Abstract] Objective: To investigate the effect and mechanism of the disassembled prescriptions of Modified Banxia Xiexin Decoction on *Helicobacter pylori*-associated gastritis in mice. Methods: Forty SPF-grade male BALB/c mice were randomly divided into the blank control group(n=6)and the model group(n=34). The mouse model of *Helicobacter pylori* associated gastritis with damp-heat syndrome of spleen and stomach was established and randomly divided into the Modified Banxia Xiexin Decoction group, Qingrezaoshi group, Jianpihewei group, Zaoshixiaopi group and model group, with 6 mice in each group. Each group was given the corresponding drugs by gavage for 4 weeks. The general biological characteristics of mice were observed and recorded; enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the expression levels of interleukin-6 (IL-6), interleukin-1β (IL-1β) and tumor necrosis factor-α (TNF-α) in the sera of mice; hematoxylin-eosin (HE) staining and Giemsa staining were used to observe Hp colonization and pathological changes of the gastric mucosa; quantitative real-time PCR (qPCR) and immunohistochemistry were used to detect the mRNA and protein expression levels of genes related to the nuclear factor-κB (NF-κB) signaling pathway in the gastric mucosa tissues of mice; qPCR was used to detect the contents of *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterobacteriaceae*, and *Enterococcus* in the intestinal tracts of mice. Results: Compared with the blank group, the mice in the model group had a decrease in diet and water intake, listlessness, reduced activity, severe gastric mucosal tissue lesions, a large number of Hp colonization, increased serum expression levels of IL-1β, IL-6 and TNF-α (P<0.01), the mRNA and protein expressions of NF-κB p65 were up-regulated (P<0.01), while the mRNA and protein expressions of IκB-α were down-regulated (P<0.01), the contents of *Enterobacteriaceae* and *Enterococcus* were increased (P<0.01), and the contents of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* were decreased (P<0.01); compared with the model group, the general condition and gastric mucosal lesions of the mice in each treatment group were improved to different degrees, the Hp colonization was reduced, the expression levels of IL-1β, IL-6 and TNF-α in serum were decreased (P<0.05), the mRNA and protein expressions of NF-κB p65 were down-regulated (P<0.05), and that of IκB-α were up-regulated (P<0.05), and the contents of *Enterobacteriaceae* and *Enterococcus* were decreased (P<0.05), and in the above indexes, the effect was the best in the whole formula group, and the Qingrezaoshi group was better than the Jianpihewei group and Zaoshixiaopi group in the disassembled group, while the content of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* was elevated (P<0.05), and the Jianpihewei group was superior to the Zaoshixiaopigroup and the Qingrezaoshi group. Conclusion: The Modified Banxia Xiexin Decoction can inhibit the colonization of *Helicobacter pylori* in the gastric mucosa and reduce the damage of the gastric mucosa, which may be related to the inhibition of the inflammatory response mediated by the NF-κB signaling pathway; and it can promote the growth of intestinal probiotic bacteria while inhibiting the reproduction of harmful bacteria. The Qingrezaoshi group has the best effect in the antibacterial and anti-inflammatory, and the Jianpihewei group plays a major role in regulating the spleen and stomach, and enhancing human immunity. The whole formula is used to play a synergistic effect of XinKai KuJiang GanBu, which fully reflects the treatment principle of "strengthening healthy Qi and eliminating pathogens, treating both symptoms and root causes" in traditional Chinese medicine.

[Key words] *Helicobacter pylori* associated gastritis; Modified Banxia Xiexin Decoction; Disassembled prescription; Inflammation; Bacteria inhibition

幽门螺旋杆菌相关性胃炎(*Helicobacter pylori* associated gastritis,HAG)是因感染幽门螺杆菌(helicobacter pylori,Hp)而引起的胃黏膜的慢性炎症[1]。Hp是一种革兰阴性杆菌,机体感染后,会造成胃黏膜损伤,产生炎症因子(如IL-8、IL-6、IL-1β、TNF-α等)并触发各种信号通路(如NF-κB途径等)[2],导致人体出现一系列局部和全身炎症反应[3],研究发现Hp阳性胃炎患者还往往伴随肠道菌群失调[4]。目前临床多选择质子泵抑制剂和两种抗生素联合的三联或四联方案[5],但因其耐药性、不良反应风险高、根除率不稳定等问题,治疗效果受到严重影响。诸多研究表明中医药治疗Hp取得了一定效果[6],且作用靶点多,不良反应少,可降低Hp耐药发生率。

在中医学中,Hp相关性胃炎一般归属于“痞满”“胃痛”“嘈杂”“反酸”等范畴,最常见的证型仍是脾胃湿热证[7],并有较多的经方、验方从清热化湿治疗取得了较好的临床疗效[8-10],加味半夏泻心汤是在经方半夏泻心汤的基础上加减化裁,为导师治疗Hp引起的慢性胃炎经验方,具有多年临床使用经验,治疗Hp引起的慢性胃炎疗效显著。已有文献表明,半夏泻心汤具有抑制NF-κB信号通路及调节肠道菌群等作用[11,12],本研究中将加味半夏泻心汤按功效拆分为清热燥湿组、健脾和胃组、燥湿消痞组,从NF-κB信号通路及肠道菌群等方面研究加味半夏泻心汤及其拆方对Hp相关性胃炎小鼠的具体作用及机制,并就其中配伍意义进一步探讨,明确复方中不同成分发挥的作用,为中医药治疗Hp相关性胃炎提供实验基础及理论依据。

1 材料与方法

1.1 动物及菌株

实验动物:40只8周龄雄性SPF级BALB/c小

鼠，体质量20～22 g，购自济南朋悦实验动物繁育有限公司，许可证号：(SCXK(鲁)2022-0006)，实验动物伦理批号：2021SDL091。实验小鼠饲养于山东第二医科大学分子药理学与转化研究重点实验室SPF级动物房，自由摄食饮水，普通饲料及高糖高脂饲料均购自济南朋悦实验动物繁育有限公司，许可证号：(SCXK(鲁)2018-0003)，高糖高脂饲料由67%小鼠普通饲料、10%猪油、20%蔗糖、2.5%胆固醇、0.5%胆酸钠构成。

菌株：幽门螺旋杆菌SS1由山东第二医科大学免疫学实验室提供。

1.2 药物

加味半夏泻心汤组方：党参9 g、姜半夏15 g、姜黄连3 g、黄芩6 g、干姜6 g、炒鸡内金6 g、佛手6 g、砂仁3 g、炙甘草6 g、大枣6 g，清热燥湿组：黄芩6 g、姜黄连3 g，健脾和胃组：党参9 g、炒鸡内金6 g、大枣6 g、炙甘草6 g，燥湿消痞组：姜半夏15 g、干姜6 g、砂仁3 g、佛手6 g，均购自山东第二医科大学附属医院，符合2020年版《中国药典》标准。各组中药饮片双蒸水浸泡30 min后置于陶瓷中药煎锅内混合煎煮30 min(砂仁后下，煎煮2次)，按成人70 kg体重(临床每日剂量为66 g)，根据体表面积换算小鼠给药剂量[13]，加味半夏泻心汤全方组、清热燥湿组、健脾和胃组、燥湿消痞组分别为8.58 $g\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$、1.17 $g\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$、3.51 $g\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$、3.9 $g\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$，按小鼠灌胃量体积为10 $mL\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$，计算得到各组药物煎煮浓度，合并两次药液浓缩至含生药质量浓度为加味半夏泻心汤全方组0.858 g/mL、健脾和胃组0.351 g/mL、清热燥湿组0.117 g/mL、燥湿消痞组0.39 g/mL，灭菌后－20 ℃冰箱保存备用。

1.3 主要试剂及仪器

Hp固体培养基、Hp添加剂、脱纤维羊血购自青岛海博生物技术有限公司(产品编号HB8646、HB8646a、1001339-1)；小鼠IL-1β、IL-6、TNF-α酶联免疫吸附实验(eenzyme linked immunosorbent assay，ELISA)试剂盒购自杭州联科生物技术股份有限公司(批号EK201B、EK206、EK282)；NF-κB p65抗体购自武汉塞维尔生物科技有限公司(批号GB11997)；IκB-α抗体购自北京博奥森生物技术有限公司(产品编号bs-1287R)；粪便基因组DNA提取试剂盒购自天根生化科技(北京)有限公司(产品编号DP328)；TRIzol总RNA提取试剂、HiFiScript cDNA第一链合成试剂盒、ultraSYBR Mixture购自康为世纪生物科技有限公司(批号CW0580S、CW2596M、CW0597M)等。

Eppendorf AG 22331Hamburg梯度PCR仪(德国Eppendorf公司)；QuantStudio3实时荧光定量PCR仪(赛默飞世尔科技公司)；Nano Drop Onec超微量紫外分光光度计(赛默飞世尔科技公司)；SLK-O3000-S数显圆周摇床(美国Scilogex公司)；5424R小型台式高速冷冻离心机(德国Eppendorf公司)；伯乐IMARK酶标仪(北京友华照钦医疗器械有限公司)等。

1.4 分组、造模及给药

40只小鼠随机分为空白对照组(n=6)和造模组(n=34)。造模组小鼠参照文献[14-16]方法建立幽门螺旋杆菌相关性胃炎的脾胃湿热证模型。造模过程如下：分组后第1天，造模动物开始给予高糖高脂饲料，用200 g/L的蜂蜜水自由饮用，隔日灌服白酒5 $mL\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$，与白酒隔日灌服油脂5 $mL\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$，饲养8周。饲养条件维持不变，接种浓度为$1\times10^9$ CFU/mL的Hp菌液，隔日一次，连续接种8次，定植两周。空白对照组全程正常饲料及饮水。造模后小鼠出现精神萎靡、易激惹、活动量少、毛发稀疏无光泽，饮食、饮水量较前减少，大便时干时溏等证候，随机抽取4只小鼠病理表现为：胃黏膜上可见大量蓝紫色成团状的Hp，上皮细胞坏死脱落，可见大量炎性细胞浸润，固有腺体未见减少或化生，胃黏膜充血肿胀，表面欠光整。以上各项均具备即为造模成功。将造模成功的小鼠随机分为加味半夏泻心汤全方组、清热燥湿组、健脾和胃组、燥湿消痞组、模型组，每组6只，各组给予对应药物灌胃，模型组和对照组给予等量生理盐水灌胃，0.2 mL/次，每日1次，连续4周。

1.5 检测指标与方法

1.5.1 小鼠的一般状况 观察小鼠饮食，大小便，活动量，精神状态，皮毛光泽等。

1.5.2 ELISA法检测小鼠血清炎症因子表达水平 最后一次灌胃后禁食不禁水24 h后取材。眼球取血，收集至无菌无酶的2 mL离心管中，室温静置30 min，3 500 r/min离心5 min，移液枪移取上层血清，按照ELISA试剂盒说明书操作，测定血清IL-1β、IL-6、TNF-α表达水平。

1.5.3 胃黏膜组织病理学检查 取血完成之后脱颈处死小鼠，剪开腹部取出胃，放入盛有4%多聚甲醛的容器固定。将浸泡在4%多聚甲醛溶液的胃组织取出，依次进行脱水、石蜡包埋、切片和脱蜡处理。按照常规Giemsa染色及HE染色步骤进行染色、脱水、透明、中性树胶封片并在光学显微镜下观察采集图像。

1.5.4 免疫组化检测 将切片脱蜡后，进行免疫组化染色，分别经过抗原修复，孵育一抗过夜，二抗孵育，显色后，苏木素复染，再次经过脱水，透明，封片后拍片并采用ImageJ图像软件测定胃黏膜组织中NF-κB p65、IκB-α的蛋白表达。

1.5.5 胃黏膜组织NF-κB p65、IκB-α的基因表达测定 取30 mg胃组织，加TRIzol(1 mL)提取总RNA并检测浓度，样本OD260/OD280在1.8～2.1之间且OD260/OD230大于2.0。将RNA转录为cDNA，反应条件为50 ℃:15 min，85 ℃:5 min。按试剂盒说明规程进行荧光定量PCR反应，各样本内参和目的基因均检测3个复孔，PCR反应程序：95 ℃预变性10 min；循环反应：95 ℃，15 s，60 ℃，1 min，共循环40次。反应结束后观察溶解曲线及Cp值。以GAPDH为内参，数据采用$2^{-\triangle\triangle CT}$法分析计算样本基因的相对表达量。引物由生工生物工程(上海)股份有限公司合成。引物序列见表1。

1.5.6 检测肠道菌群水平 给药4周后留取小鼠粪便标本，按照粪便DNA提取试剂盒说明书操作提取DNA，采用实时荧光定量PCR法对肠球菌、肠杆菌、双歧杆菌和乳酸杆菌含量进行相对定量检测，各样本内参和目的基因均检测3个复孔，PCR反应程序：95 ℃预变性10 min；循环反应：95 ℃，15 s，60 ℃，1 min，共循环40次。以16S rDNA为内参，数据采用$2^{-\triangle\triangle CT}$法分析计算肠球菌、肠杆菌、双歧杆菌和乳酸杆菌相对表达量。引物由生工生物工程(上海)股份有限公司合成。引物序列见表1。

表1 引物序列

Tab 1 Primer sequences

引物		引物序列(5′-3′)	长度/bp
16S rDNA	Forward Primer	GCTCGTGTCGTGAGATGTTG	118
	Reverse Primer	CCCACCTTCCTCCTCCTTAC	
乳酸杆菌	Forward Primer	AGCAGTAGGGAATCTTCCA	341
	Reverse Primer	CACCGCTACACATGGAG	
双歧杆菌	Forward Primer	GTCAGCTCGTGTCGTGAG	200
	Reverse Primer	GTCGCATCCCGTTGTACC	
肠球菌	Forward Primer	CCCTTATTGTTAGTTGCCATCATT	144
	Reverse Primer	ACTCGTTGTACTTCCCATTGT	
肠杆菌	Forward Primer	CATTGACGTTACCCGCAGAAGAAGC	190
	Reverse Primer	CTCTACGAGACTCAAGCTTGC	
GAPDH	Forward Primer	AGGTCGGTGTGAACGGATTTG	123
	Reverse Primer	TGTAGACCATGTAGTTGAGGTCA	
NF-κB p65	Forward Primer	AGGCTTCTGGGCCTTATGTG	111
	Reverse Primer	TGCTTCTCTCGCCAGGAATAC	
IκB-α	Forward Primer	GAAGCCGCTGACCATGGAA	103
	Reverse Primer	GATCACAGCCAAGTGGAGTGGA	

1.6 统计学方法

采用SPSS25.0软件处理数据，计量数据资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)来表示。多组样本之间比较采用单因素方差分析法，多重比较采用LSD法，$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组小鼠的一般状况

实验过程中空白对照组状态良好，皮毛自然有光泽，活动量未见异常，饮食、饮水量正常，大便正常。造模组小鼠造模过程中饮食与饮水量减少，皮毛暗淡无光泽，精神萎靡，活动量减少，捉拿反抗减少，大便时干时溏等；给药后加味半夏泻心汤全方组、清热燥湿组小鼠饮食与饮水量明显增加，活动量增多，精神状态明显好转，健脾和胃组、燥湿消痞组小鼠饮食、饮水量、活动量稍有增加，但精神状态未见明显改善。

2.2 各组药物对小鼠血清炎症因子水平的影响

与空白对照组相比，模型组小鼠血清中IL-1β、IL-6、TNF-α表达水平明显升高($P<0.01$)。与模型组相比，加味半夏泻心汤全方组、清热燥湿组IL-1β、IL-6、TNF-α表达水平显著降低($P<0.01$)，燥湿消痞组IL-1β表达水平无显著性差异($P>0.05$)，健脾和胃组IL-6、IL-1β表达水平虽有下降趋势，差异无统计学意义($P>0.05$)。与加味半夏泻心汤全方组相比，各拆方组IL-1β、IL-6、TNF-α表达水平均明显升高($P<0.05$)。结果见表2。

表2　各组小鼠血清炎症因子表达水平(n=6,$\bar{x}\pm s$)

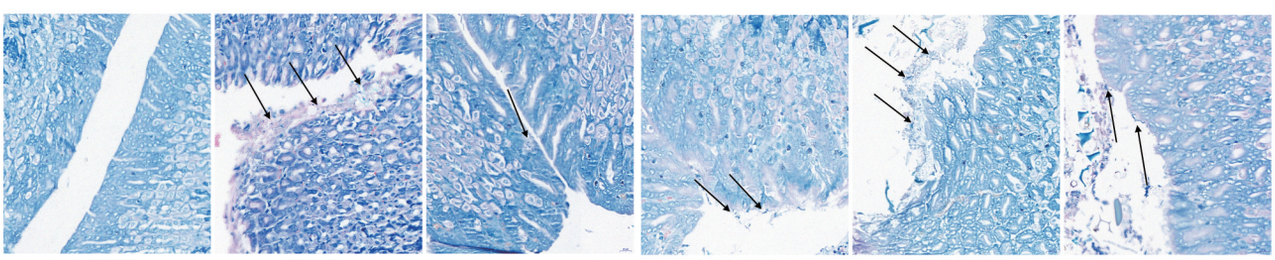
Tab 2　Expression levels of serum inflammatory factors in each group of mice(n=6,$\bar{x}\pm s$)

组别	IL-1β(pg/mL)	IL-6(pg/mL)	TNF-α(pg/mL)
加味半夏泻心汤全方组	22.76±4.01**	29.03± 2.64**	25.39±3.43**
清热燥湿组	41.56±4.59$^{**\triangle}$	51.56±7.54$^{**\triangle}$	53.45±5.45$^{**\triangle}$
健脾和胃组	65.99±3.90$^{\triangle}$	94.91±3.43$^{\triangle}$	70.62±3.85$^{**\triangle}$
燥湿消痞组	66.87±2.84$^{\triangle}$	79.87±5.72$^{**\triangle}$	68.52±6.54$^{**\triangle}$
模型组	68.83±3.24$^{\#\#}$	99.26±3.60$^{\#\#}$	93.33±3.92$^{\#\#}$
空白对照组	14.28±3.02	19.05±2.91	22.11±3.98
F	262.61	323.64	213.28

注：与空白对照组比较，$^{\#}P<0.05$，$^{\#\#}P<0.01$；与模型组比较，$^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$；与加味半夏泻心汤全方组比较，$^{\triangle}P<0.05$，$^{\triangle\triangle}P<0.01$。

2.3　小鼠胃黏膜组织病理学变化

2.3.1　各组药物对小鼠胃黏膜Hp定植的影响　Giemsa染色结果显示：空白对照组小鼠胃黏膜上无Hp定植；模型组小鼠胃黏膜上可见大量的蓝紫色杆状Hp聚集；清热燥湿组、燥湿消痞组胃黏膜上可见部分Hp聚集；而加味半夏泻心汤全方组胃黏膜表面仅偶见少量、零散的Hp。见图1。



黑色箭头所示为Hp

图1　各组小鼠胃黏膜上Hp定植情况(Giemsa×400)

Fig 1　Hp colonization on the gastric mucosa of mice in each group (Giemsa×400)

2.3.2　各组药物对小鼠胃黏膜组织形态学变化的影响　HE染色结果显示：空白对照组小鼠胃黏膜上皮细胞结构完整，腺体排列规整；模型组上皮细胞坏死脱落，可见明显淋巴细胞浸润及炎性渗出物；而与模型组相比，各个治疗组胃黏膜损伤均有不同程度减轻，其中以加味半夏泻心汤全方组和清热燥湿组较为明显，全方组上皮细胞排列相对整齐，炎性渗出物明显减少，清热燥湿组小鼠胃黏膜可见少量炎性渗出物。见图2。

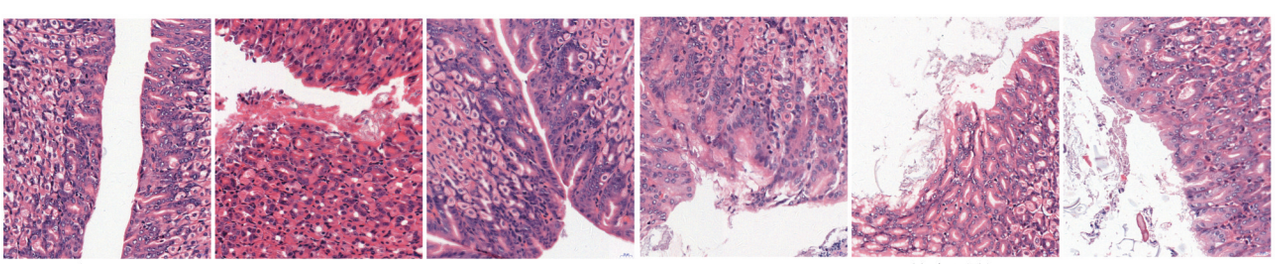


图2　各组小鼠胃黏膜组织病理学形态(HE×400)

Fig 2　Histopathological morphology of gastric mucosa in mice of each group (HE×400)

2.4　各组药物对小鼠胃黏膜组织NF-κB p65、IκB-α的蛋白表达的影响

免疫组化染色显示：与空白对照组相比，模型组NF-κB p65表达水平显著升高($P<0.01$)，IκB-α表达水平显著降低($P<0.01$)；与模型组相比，加味半夏泻心汤全方组、清热燥湿组NF-κB p65的表达

水平明显降低($P<0.01$),IκB-α表达水平显著升高($P<0.01$),健脾和胃组、燥湿消痞组NF-κB p65表达水平虽有下降趋势,IκB-α表达水平有上升趋势,但均无统计学意义($P>0.05$);与加味半夏泻心汤全方组相比,各拆方组NF-κB p65表达水平明显上调($P<0.01$),IκB-α表达水平明显降低($P<0.01$)。见图3、4,表3。

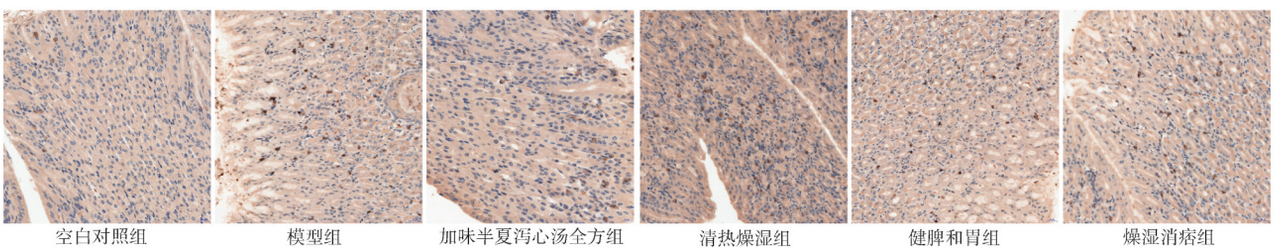


图3　各组小鼠胃组织NF-κB p65表达(免疫组化×400)

Fig 3　NF-κB p65 expression in gastric tissues of mice in each group(IHC×400)

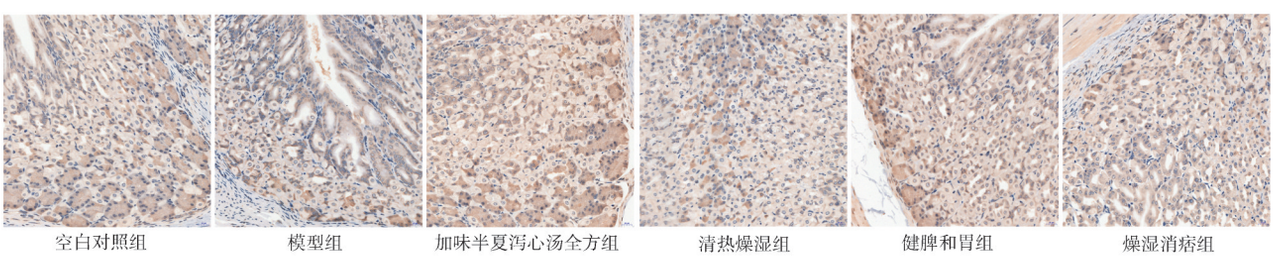


图4　各组小鼠胃组织IκB-α表达(免疫组化×400)

Fig 4　IκB-α expression in gastric tissues of mice in each group(IHC×400)

表3　各组小鼠胃组织NF-κB p65、IκB-α蛋白阳性表达平均光密度值(n=6,$\bar{x}\pm s$)

Tab 3　Mean optical density values for positive expression of NF-κB p65 and IκB-α proteins in gastric mice of each group (n=6,$\bar{x}\pm s$)

组别	NF-κB p65	IκB-α
加味半夏泻心汤全方组	$0.22\pm0.01^{**}$	$0.36\pm0.01^{**}$
清热燥湿组	$0.29\pm0.03^{**\triangle\triangle}$	$0.27\pm0.01^{**\triangle\triangle}$
健脾和胃组	$0.40\pm0.02^{\triangle\triangle}$	$0.20\pm0.01^{\triangle\triangle}$
燥湿消痞组	$0.39\pm0.03^{\triangle\triangle}$	$0.20\pm0.02^{\triangle\triangle}$
模型组	$0.41\pm0.02^{\#\#}$	$0.19\pm0.02^{\#\#}$
空白对照组	0.18 ± 0.01	0.37 ± 0.01
F	147.86	210.32

注:与空白对照组比较,$^{\#}P<0.05$,$^{\#\#}P<0.01$;与模型组比较,$^{*}P<0.05$,$^{**}P<0.01$;与加味半夏泻心汤全方组比较,$^{\triangle}P<0.05$,$^{\triangle\triangle}P<0.01$。

2.5　各组药物对小鼠胃黏膜组织NF-κB p65、IκB-α的mRNA水平的影响

与空白对照组相比,模型组小鼠胃黏膜组织中NF-κB p65 mRNA水平显著升高($P<0.01$)、IκB-α mRNA水平显著降低($P<0.01$);与模型组相比,加味半夏泻心汤全方组、清热燥湿组小鼠胃黏膜组织中NF-κB p65 mRNA水平显著降低($P<0.01$),IκB-α mRNA水平显著升高($P<0.01$),燥湿消痞组小鼠胃黏膜组织中NF-κB p65 mRNA水平显著降低($P<0.01$),IκB-α mRNA水平虽有上升趋势,但无统计学意义($P>0.05$),健脾和胃组NF-κB p65 mRNA、IκB-α mRNA水平均无显著性差异($P>0.05$);与加味半夏泻心汤全方组相比,各拆方组NF-κB p65 mRNA水平明显上调($P<0.01$),IκB-α mRNA水平明显降低($P<0.01$)。见表4。

表4　各组小鼠胃黏膜组织NF-κB p65、IκB-α的mRNA水平(n=6,$\bar{x}\pm s$)

Tab 4　The mRNA levels of NF-κB p65 and IκB-α in gastric mucosa of mice in each group(n=6,$\bar{x}\pm s$)

组别	NF-κB p65	IκB-α
加味半夏泻心汤全方组	$2.06\pm0.58^{**}$	$0.90\pm0.02^{**}$
清热燥湿组	$4.59\pm0.74^{**\triangle\triangle}$	$0.80\pm 0.03^{**\triangle\triangle}$
健脾和胃组	$7.26\pm0.24^{\triangle\triangle}$	$0.69\pm0.03^{\triangle\triangle}$
燥湿消痞组	$6.22\pm0.44^{**\triangle\triangle}$	$0.71\pm0.03^{\triangle\triangle}$
模型组	$7.53\pm0.49^{\#\#}$	$0.68\pm0.04^{\#\#}$
空白对照组	1.00 ± 0.40	1.00 ± 0.05
F	173.59	79.77

注:与空白对照组比较,$^{\#}P<0.05$,$^{\#\#}P<0.01$;与模型组比较,$^{*}P<0.05$,$^{**}P<0.01$;与加味半夏泻心汤全方组比较,$^{\triangle}P<0.05$,$^{\triangle\triangle}P<0.01$。

2.6 各组药物对小鼠肠道菌群的影响

与空白对照组相比，模型组小鼠粪便中肠球菌、肠杆菌的含量明显升高（$P<0.01$），双歧杆菌和乳酸杆菌含量明显降低（$P<0.01$）；与模型组相比，加味半夏泻心汤全方组、清热燥湿组、燥湿消痞组小鼠肠球菌、肠杆菌的含量明显下降（$P<0.01$），健脾和胃组肠球菌、肠杆菌的含量虽有下降趋势，但无统计学意义（$P>0.05$），加味半夏泻心汤全方组、健脾和胃组小鼠双歧杆菌和乳酸杆菌含量明显上调（$P<0.01$），清热燥湿组、燥湿消痞组小鼠双歧杆菌和乳酸杆菌含量虽有上升趋势，但无统计学意义（$P>0.05$）；与加味半夏泻心汤全方组相比，各拆方组肠球菌、肠杆菌的含量明显升高（$P<0.05$），双歧杆菌和乳酸杆菌含量明显降低（$P<0.05$）。见表5。

表5 各组小鼠粪便中肠球菌、肠杆菌、双歧杆菌和乳酸杆菌含量（n=6，$\bar{x}\pm s$）

Tab 5 Content of *Enterococcus*, *Enterobacteria*, *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* in the feces of mice in each group（n=6，$\bar{x}\pm s$）

组别	肠球菌	肠杆菌	双歧杆菌	乳酸杆菌
加味半夏泻心汤全方组	$1.57\pm0.36^{**}$	$2.52\pm0.37^{**}$	$0.74\pm0.05^{**}$	$0.97\pm0.12^{**}$
清热燥湿组	$4.18\pm0.68^{**\triangle}$	$5.74\pm0.83^{**\triangle}$	$0.12\pm0.03^{\triangle}$	$0.22\pm0.09^{\triangle}$
健脾和胃组	$6.33\pm0.48^{\triangle}$	$9.07\pm1.01^{\triangle}$	$0.40\pm0.04^{**\triangle}$	$0.47\pm0.07^{**\triangle}$
燥湿消痞组	$5.28\pm0.76^{**\triangle}$	$7.19\pm0.80^{**\triangle}$	$0.14\pm0.02^{\triangle}$	$0.23\pm0.07^{\triangle}$
模型组	$6.92\pm0.79^{\#\#}$	$9.81\pm1.26^{\#\#}$	$0.10\pm0.02^{\#\#}$	$0.14\pm0.05^{\#\#}$
空白对照组	1.00 ± 0.19	1.00 ± 0.48	1.00 ± 0.04	1.00 ± 0.10
F	105.56	103.56	680.24	118.87

注：与空白对照组比较，$^{\#}P<0.05$，$^{\#\#}P<0.01$；与模型组比较，$^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$；与加味半夏泻心汤全方组比较，$^{\triangle}P<0.05$，$^{\triangle\triangle}P<0.01$。

3 讨论

Hp相关性胃炎在中医属于“痞满”“胃脘痛”的范畴，病因病机为脾胃虚弱为本，加之外感毒邪Hp，致运化失司，升降失常，而发生气滞、湿阻、血瘀等[17,18]，且病程长、易反复，其致病性与湿热之邪相通。《素问·至真要大论》言“诸湿肿满，皆属于脾”，湿邪阻滞脾胃气机，日久化热，形成脾胃湿热，而湿热环境助长Hp定植，二者相互促进致迁延不愈，故Hp相关性胃炎以脾胃湿热证多见，中医多从清热燥湿、扶正祛邪角度治疗，与半夏泻心汤证治机理相符合。半夏泻心汤为中医名方，是辛开苦降的代表方剂，众多研究表明半夏泻心汤具有抑菌、抗炎、修复黏膜、增强免疫、调节肠道菌群等作用[19]，治疗本病疗效显著[20,21]。本研究在经方半夏泻心汤基础上加佛手、砂仁、鸡内金，拆方组中清热燥湿组姜黄连清热燥湿、和胃止呕，黄芩清热燥湿、消痞；燥湿消痞组姜半夏燥湿化痰、降逆止呕、消痞散结，干姜温中散寒、燥湿消痰，佛手理气和胃止痛，砂仁化湿开胃，温脾止泻；健脾和胃组党参补中益气、健脾和胃，鸡内金健胃消食，大枣甘温益气，补脾益胃，炙甘草益气和中，调和诸药。诸药配伍以行清热燥湿，健脾益气、消痞和胃之功效。本研究旨在从辛开苦降甘补角度探讨加味半夏泻心汤拆方药组对幽门螺杆菌相关性胃炎的可能作用及机制。

IL-1β、TNF-α、IL-6都属于促炎细胞因子，常用于评估胃黏膜损伤程度[22]。TNF-α不仅能直接诱发局部组织的炎症反应，还能促进其他炎症细胞的浸润，放大炎症反应[23]；IL-6在炎症反应的级联放大过程中发挥关键作用[24]；IL-1β是病毒、细菌等感染性炎症反应最重要的介质之一，能协同促进其他炎症因子的产生进而扩大炎症[25]。ELISA检测结果显示，模型组小鼠血清中IL-1β、TNF-α、IL-6的表达水平明显升高，说明小鼠感染Hp后，促炎因子分泌增加，导致局部及全身的炎症反应。经过加味半夏泻心汤全方及拆方组干预后，加味半夏泻心汤全方组小鼠血清中IL-1β、IL-6、TNF-α表达水平均低于其他治疗组，拆方组中清热燥湿组IL-1β、IL-6、TNF-α表达水平明显低于燥湿消痞组和健脾和胃组。组织病理学结果显示，加味半夏泻心汤全方组及清热燥湿组胃黏膜表面Hp及炎性渗出物明显减少。与ELISA结果一致，表明加味半夏泻心汤全方组及各拆方组均有一定的抑菌抗炎效果，可以减少淋巴细胞等炎性细胞浸润及降低炎症因子的分泌等，以此抑制胃黏膜炎症发生，其中以全方组较为明显，而拆方组中在抑菌抗炎作用强度方面略有差异，清热燥湿组效果较好，其次是燥湿消痞组分，其中黄连能清热燥湿，和胃止呕，泻火解毒，现代研究中，黄连具有广谱的抗菌活性，对革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌都有明显的抗菌作用，其活性成分黄连素对于Hp有抑制作用[26]。黄芩具有清热燥湿，泻火解毒的功效，黄酮类是黄芩主要的活性物质，具有抗菌、抗炎等药理作用，研究发现，黄酮类能够

抑制炎症因子IL-1β、IL-6、IL-8和TNF-α等产生[27]，黄芩苷可以抑制幽门螺杆菌脲酶的活性以抑制Hp的生长繁殖[28]。Hp属中医学“邪气”范畴，机体感染Hp后，脾胃受损致运化失常，日久容易化生痰饮水湿等病理产物，有利于湿热之邪Hp生长、繁殖，而燥湿消痞组分中半夏、干姜、砂仁、佛手具有燥湿化痰、消痞散结的功效，可以通过清除体内湿热，进而减少Hp的定植。表明加味半夏泻心汤中黄芩、黄连可以直接灭杀Hp以减轻炎症的损伤，姜半夏、干姜、砂仁、佛手可以改善胃内环境以发挥抗Hp作用，全方联合运用效果最佳，提示了加味半夏泻心汤抗Hp及抗炎作用依赖于其组方配伍，单独使用各组分均达不到全方的功效[29]，体现了方剂配伍的优越性。

核转录因子κB（Nuclear transcription factor-kB，NF-κB）是调控炎症反应的重要调控因子，参与介导多种疾病的炎症反应[30]。一般情况下，NF-κB常以p50/p65二聚体存在，NF-κB二聚体与核因子κB抑制蛋白α（NF-κB inhibitor alpha，IκB-α）相互作用，不具有活性，当胃黏膜受到Hp刺激时，会激活IκB激酶复合体（IκB kinases，IKK），诱导IκB-α磷酸化和泛素化，IκB-α蛋白降解后释放出p50/p65二聚体。p50/p65从细胞质进入细胞核，与靶基因结合调控转录[31]，激活NF-κB信号通路，进而促进IL-1β、IL-6和TNF-α的分泌，扩大炎症效应。经过加味半夏泻心汤全方及拆方组干预后，全方组NF-κB p65蛋白表达及其mRNA水平均低于其他治疗组，IκB-α蛋白表达及其mRNA水平均高于其他治疗组，拆方组中清热燥湿组NF-κB p65蛋白表达及其mRNA水平明显低于燥湿消痞组和健脾和胃组，IκB-α蛋白表达及其mRNA水平明显高于燥湿消痞组和健脾和胃组。表明加味半夏泻心汤全方及清热燥湿组均可以通过影响NF-κB p65、IκB-α基因转录来影响NF-κB p65、IκB-α蛋白的表达，包括促进IκB-α基因转录，抑制NF-κB p65基因转录，进而抑制NF-κB信号通路活化，减少IL-1β、IL-6和TNF-α的分泌，抑制炎症反应的发生，减轻组织损伤。加味半夏泻心汤全方效果最佳，体现了加味半夏泻心汤全方药物协同作用的重要性。

人体胃肠道微生态系统是由正常菌群及其所生活的环境共同构成。肠道菌群具有参与机体代谢、调节免疫等功能。许多研究均表明Hp感染后可通过影响免疫及炎症反应等间接影响肠道菌群组成，从而降低肠道菌群的多样性及丰富度[32,33]。经过加味半夏泻心汤全方及拆方组干预后，全方组乳酸杆菌、双歧杆菌含量明显高于其他治疗组，肠杆菌、肠球菌基因含量低于其他治疗组，拆方组中健脾和胃组乳酸杆菌、双歧杆菌含量明显高于燥湿消痞组和清热燥湿组，清热燥湿组肠杆菌、肠球菌含量明显低于燥湿消痞组和健脾和胃组。说明加味半夏泻心汤能够促进乳酸杆菌、双歧杆菌等益生菌的生长，同时能够抑制肠杆菌、肠球菌等有害菌的繁殖，而不同药性中药对菌群调节具有不同的功效。现代药理学研究显示，半夏泻心汤含有多种活性物质，具有调节肠道菌群结构、修复肠黏膜屏障等作用[34]。健脾和胃组中的党参、炙甘草含有较多苷元、糖类及维生素，有助于有益菌的生长[35]。清热燥湿组中苦寒类中药清热解毒，有抗菌消炎作用，黄连提取物能抑制肠杆菌、肠球菌类病原菌的生长[36]，黄芩提取物对常见的肠球菌、大肠杆菌和链球菌等致病菌具有抑制作用[37]。提示加味半夏泻心汤通过辛开苦降甘补的配伍原则，纠正肠道菌群紊乱，以改善肠道微生态。

综上所述，加味半夏泻心汤能够抑制胃黏膜中Hp的定植，抑制NF-κB信号通路活化，减轻炎症反应及组织损伤，促进益生菌的生长和抑制病原菌的繁殖，维持机体胃肠道微生态环境的相对平衡。且全方疗效优于拆方，拆方组中清热燥湿药组在抑菌抗炎方面效果最佳，健脾和胃药组在调和脾胃，增强人体免疫作用最优。提示加味半夏泻心汤组方科学严谨，全方配伍使用，通过辛开苦降甘补的协同作用，发挥健脾益气，燥湿清热，消痞和胃止痛之效，充分体现了中医学中“扶正驱邪，标本兼治”的治疗原则。本研究不足之处在于加味半夏泻心汤对NF-κB上下游信号通路的调控及药物间的相互作用机制仍未明确，需进一步探讨。

作者贡献度说明：

贾献玲：实验实施、数据分析、文章撰写；邹佳辰：实验实施、数据收集及整理；王海霞、王学健：实验设计及文章审校；朱晶瑜：数据分析及文章修改。

所有作者声明不存在利益冲突关系。

参考文献

1 Bionda M, Kapoglou I, Wiest RH. Pylori-assoziierte gastritis: Diagnostik, therapie und nachsorge[J]. Ther Umsch, 2020, 77(4): 127-131.

2 Hu Y, Liu JP, Zhu Y, et al. The importance of toll-like receptors in NF-κB signaling pathway activation by *Helicobacter pylori* infection and the regulators of this response[J]. Helicobacter, 2016, 21(5): 428-440.

3 Ruggiero P. Helicobacter pylori and inflammation [J]. Curr Pharm Des, 2010,16(38): 4225-4236.

4 Xu W, Xu L, Xu C. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and gastrointestinal microecology [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 938608.

5 周丽雅，尹志豪. 最新国内外幽门螺杆菌感染治疗策略解读[J]. 中国实用内科杂志，2023，43(4)：265-268,286.
Zhou LY, Yin ZH. Interpretation of the latest treatment strategy for *Helicobacter pylori* infection [J]. Chin J Pract Int Med, 2023, 43(4): 265-268,286.

6 黄雯，黄干荣，廖丽娟，等. 中药对幽门螺杆菌抑制的作用机制研究[J]. 中华中医药学刊，2023，41(7)：187-191.
Huang W, Huang GR, Liao LJ, et al. Study on mechanism of Chinese medicine on inhibition of *Helicobacter pylori* [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2023, 41(7): 187-191.

7 王萍，卞立群，杨倩，等. 慢性胃炎中医诊疗专家共识(2023)[J]. 中华中医药杂志，2023，38(12)：5904-5911.
Wang P, Bian LQ, Yang Q, et al. Expert consensus on traditional Chinese medicine diagnosis and treatment of chronic gastritis (2023) [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2023, 38(12): 5904-5911.

8 刘智群，恽笑，杨勤，等. 连蒲饮治疗脾胃湿热型幽门螺杆菌感染的疗效观察及其对CagA、VacA蛋白的影响[J]. 时珍国医国药，2020，31(12)：2957-2960.
Liu ZQ, Yun X, Yang Q, et al. Observation on the efficacy of Lian Pu Yin in treating *Helicobacter pylori* infection with damp-heat type in spleen and stomach and its effect on CagA and VacA proteins[J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2020, 31(12): 2957-2960.

9 于雷，刘纳文，陈重，等. 黄连汤治疗幽门螺杆菌阳性脾虚湿热型慢性非萎缩性胃炎的疗效分析[J]. 中国慢性病预防与控制，2020，28(12)：921-923.
Yu L, Liu NW, Chen Z, et al. Analysis of the efficacy of Huanglian decoction in the treatment of *Helicobacter pylori* positive spleen deficiency and damp-heat type chronic non-atrophic gastritis[J]. Chin J Prevent Control Chronic Dis, 2020, 28(12): 921-923.

10 陈玲. 半夏泻心汤加味对慢性胃炎症状体征改善情况、血清炎症因子变化及临床治疗效果分析[J]. 中华中医药学刊，2019，37(7)：1763-1766.
Chen L. Effect of modified Banxia Xiexin decoction on chronic gastritis[J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2019, 37(7): 1763-1766.

11 杨文娜，郑景辉，徐文华. 基于文献计量学和系统药理学方法探究半夏泻心汤对慢性胃炎的作用[J]. 世界科学技术-中医药现代化，2020，22(7)：2366-2375.
Yang WN, Zheng JH, Xu WH. Effective mechanism of Banxia Xiexin decoction on chronic gastritis based on bibliometrics and systematic pharmacolog [J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol, 2020, 22(7): 2366-2375.

12 梁琨，范燕豪，徐艳文，等. 半夏泻心汤及不同配伍与胃肠道菌的相互作用[J]. 中华中医药杂志，2021，36(10)：5887-5893.
Liang K, Fan YH, Xu YW, et al. Interaction between Banxia Xiexin decoction with its different compatibility and gastrointestinal bacteria[J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2021, 36(10): 5887-5893.

13 赵伟，孙国志. 不同种实验动物间用药量换算[J]. 畜牧兽医科技信息，2010(5)：52-53.
Zhao W, Sun GZ. Conversion of drug dosage between different species of experimental animals [J]. Chin J Anim Husb Vet Med, 2010(5): 52-53.

14 王丽. CSG脾虚与湿热模型大鼠胃粘膜组织微观变化的对比研究[D]. 辽宁中医药大学，2011.
Wang L. Comparative study of tissue microscopic changes in gastric mucosa of rats with CSG spleen deficiency and damp-heat model [D]. Liaoning Univ Chin Med, 2011.

15 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.
Wang XJ, Luo Y, Yu B, et al. Effects of mieyou decoction on TLR2 and TLR4 in *H. pylori*-associated gastritis mice of spleen-stomach damp-heat syndrome[J]. Chin J of Inf Tradit Chin Med, 2015, 22(2): 64-67.

16 杨馥语. 蒿芩清胆汤对H.pylori感染慢性胃炎脾胃湿热证模型小鼠胃黏膜COX-2、TNF-α表达影响的实验研究[D]. 成都中医药大学，2016.
Yang FY. Experimental research on the influence of Haoqin Qingclan decoction on the expression of COX-2, TNF-α in gastric mucosa of mice model of chronic gastritis of spleen stomach damp heat syndrom caused by *H.pylori* inflection[D]. Chengdu Univ Chin Med, 2016.

17 张凤芹，白光. 幽门螺杆菌相关性胃病从“毒、郁”论治[J]. 辽宁中医杂志，2015，42(7)：1244-1245.
Zhang FQ, Bai G. Treatment of *Helicobacter pylori*-associated gastropathy from the perspective of "toxin and depression"[J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2015, 42(7): 1244-1245.

18 杨宗涛，赵泽世，周斌. 基于“始病热中，末传寒中”理论的慢性胃炎病机演变规律及分阶段论治经验发微[J]. 中华中医药杂志，2023，38(10)：4783-4786.
Yang ZT, Zhao ZS, Zhou B. Discussion on the evolution of pathogenesis of chronic gastritis based on the theory of 'the beginning of the disease is internal heat and

the end of the disease is internal cold' and the phased treatment experience of chronic gastritis [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2023, 38(10): 4783-4786.

19 Wang W, Gu W, He C, et al. Bioactive components of Banxia Xiexin decoction for the treatment of gastrointestinal diseases based on flavor-oriented analysis[J]. J Ethnopharmacol, 2022,291: 115085.

20 朱耀宇, 李红丽. 加味半夏泻心汤对调养幽门螺旋杆菌相关性胃炎的临床分析[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(7): 1764-1766.
Zhu YY, Li HL. Clinical analysis of Jiawei Banxia Xiexin decoction to adjust *Helicobacter pylori*-associated gastritis [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2018, 36(7): 1764-1766.

21 史圣华, 莫日根, 王生义, 等. 半夏泻心汤对老年Hp阳性慢性胃炎患者胃动力及胃肠激素的影响[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(20): 4324-4327.
Shi SH, Mo RG, Wang SY, et al. Effects of Banxia Xiexin decoction on gastric motility and gastrointestinal hormones in elderly patients with Hp-positive chronic gastritis[J]. Chin J Gerontol, 2020, 40(20): 4324-4327.

22 王艳, 毕亭亭, 杨燕, 等. TLR4/MyD88/NF-κB信号通路在萎缩性胃炎伴幽门螺杆菌感染中的作用[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(8): 1149-1152.
Wang Y, Bi TT, Yang Y, et al. Role of TLR4/MyD88/NF-κB signaling pathway in atrophic gastritis with *Helicobacter pylori* infection [J]. Chin J Nosocomiol, 2022, 32(8): 1149-1152.

23 Rahimian G, Shahini Shams Abadi M, Mirzaei Y, et al. Relationship between mucosal TNF-α expression and Th1, Th17, Th22 and Treg responses in *Helicobacter pylori* infection[J]. AMB Express, 2022; 12(1): 113.

24 Rasool KH, Mahmood Alubadi AE, Al-Bayati IFI. The role of serum interleukin-4 and interleukin-6 in *Helicobacter pylori*-infected patients [J]. Microb Pathog, 2022, 162: 105362.

25 Yuan XY, Zhang Y, Zhao X, et al. IL-1β, an important cytokine affecting *Helicobacter pylori*-mediated gastric carcinogenesis[J]. Microb Pathog,2023,174: 105933.

26 Song D, Hao J, Fan D. Biological properties and clinical applications of berberine[J]. Front Med, 2020, 14(5): 564-582.

27 郑敏敏, 柳洁, 赵清. 药用植物黄芩的生物学研究进展及展望[J]. 生物技术通报, 2023, 39(2): 10-23.
Zheng MM,Liu J,Zhao Q. Research progress and prospects of biological studies on the medicinal plant scutellaria baicalensis[J]. Biotechnol Bull, 2023, 39(2): 10-23.

28 Dmitrieva A, Kozlova O, Atuchin V, et al. Study of the effect of baicalin from scutellaria baicalensis on the gastrointestinal tract normoflora and *Helicobacter pylori*[J]. Int J Mol Sci, 2023,24(15): 11906.

29 吴新辉, 周烨鑫, 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(3): 17-20.
Wu XH, Zhou YX, Cheng KY, et al. Efficacy and mechanism of Banxia Xiexin decoction and its different herbal group in treating infected mice with *Helicobacter pylori*[J]. Informat Tradit Chin Med, 2018, 35(3): 17-20.

30 Kunnumakkara AB, Shabnam B, Girisa S, et al. Inflammation, NF-κB, and chronic diseases: How are they linked[J]. Crit Rev Immunol, 2020, 40(1): 1-39.

31 Lawrence T. The nuclear factor NF-kappaB pathway in inflammation [J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2009, 1(6): a001651.

32 高珂, 胡新俊, 杨景云, 等. 幽门螺杆菌感染对胃肠道菌群影响及其与胃部疾病相关性的研究进展[J]. 中国微生态学杂志, 2022, 34(8): 963-968,973.
Gao K, Hu XJ, Yang JY, et al. Influence of helicobacter pylori infection on gastrointestinal flora and its correlation with gastric diseases: Research progress [J]. Chin J Microecol, 2022, 34(8): 963-968,973.

33 Heimesaat MM, Fischer A, Plickert R, et al. *Helicobacter pylori* induced gastric immunopathology is associated with distinct microbiota changes in the large intestines of long-term infected *Mongolian gerbils*[J]. PLoS One, 2014,9(6): e100362.

34 王俪颖, 邱智东, 王野谌, 等. 半夏泻心汤通过调节肠道菌群治疗溃疡性结肠炎的研究进展[J]. 时珍国医国药, 2023, 34(6): 1446-1450.
Wang LY, Qiu ZD, Wang YC, et al. Research progress of Banxia Xiexin decoction in treating ulcerative colitis by regulating Intestinal flora[J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2023, 34(6): 1446-1450.

35 陈威辛, 窦志强, 丁丽丽. 从肠道菌群论半夏泻心汤证治[J]. 河南中医, 2022, 42(3): 328-330.
Chen WX, Dou ZQ, Ding LL. On the treatment of syndrome of pinellia heart-draining decoction from the perspective of intestinal flora [J]. Henan Tradit Chin Med, 2022, 42(3): 328-330.

36 崔祥, 陶金华, 江曙, 等. 黄连提取物与肠道菌群的相互作用研究[J]. 中草药, 2018, 49(9): 2103-2107.
Cui X, Tao JH, Jiang S, et al. Research on interaction between *Coptidis rhizoma* extracts and intestinal bacteria [J].Chin Tradit Herb Drug, 2018, 49(9): 2103-2107.

37 Wang Y, Cai Y, Li F, et al. Effects of *Scutellaria baicalensis* Georgi. on intestinal flora in rats with spleen deficiency and damp-heat[J]. J Pharm Biomed Anal, 2022, 217:114831.

[**本文编辑**] 邹 洲 宋睿璞 朱 昊