中医药调控 NF－κB 信号通路治疗幽门螺杆菌感染的研究进展*

薛婧，江锋，李怡雯

北京中医药大学东直门医院脾胃病科，北京 100700

摘要：核转录因子－κB（nuclear factor－κB，NF－κB）是宿主应对微生物感染的中枢调节因子，参与 Hp 感染相关性胃病的氧化应激、炎症反应、细胞增殖及胃黏膜上皮细胞损伤过程，在胃癌发生发展中具有重要作用。生物碱类、黄酮类等中药单体成分，半夏泻心汤、三仁汤等中药复方，以及荆花胃康胶丸、胃复春等中成药均可通过调控 NF－κB 信号通路抑制 NF－κB p65、MyD88、I－RAK 等蛋白表达，减少 TNF－α、IL－1β 等促炎细胞因子释放，从而减轻炎症反应及氧化应激所致胃黏膜损伤，在提高 Hp 根除率及改善临床症状方面疗效显著。目前，中医药调控 NF－κB 信号通路治疗 Hp 感染的研究尚存在不足，如不同靶点间的传导、交互作用及各通路间的交叉调控机制有待阐明；部分实验设计不够严谨，缺乏信号通路抑制剂或激活剂作为对照，后续研究可通过抑制或激活 NF－κB 信号通路进行正反向验证；现有研究多为动物及细胞实验，今后需加强实验设计的标准化、规范化，同时加强体外实验及临床试验，开展循证医学研究，推动基础研究成果的转化。

关键词：幽门螺杆菌感染；NF－κB 信号通路；胃癌
DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2025.06.203
中图分类号：R259.7　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674－8999(2025)06－1258－08

Research Progress of Chinese Medicine in Regulating NF－κB Signaling Pathway in Treatment of Helicobacter Pylori Infection

XUE Jing，JIANG Feng，LI Yiwen

Department of Gastroenterology，Dongzhimen Hospital Affiliated to Beijing University of Chinese Medicine，Beijing China 100700

Abstract：Nuclear factor－kappa B（NF－κB）is a central regulatory factor in host response to microbial infections，involved in oxidative stress，inflammatory response，cell proliferation，and gastric mucosal epithelial cell damage in Hp infection related gastric diseases. It plays an important role in the occurrence and development of gastric cancer. Research shows that alkaloids，flavonoids and other monomer components of traditional Chinese medicine，Banxia Xiexin Decoction，Sanren Decoction and other traditional Chinese medicines，as well as Jinghua Weikang Jiaowan，Weifuchun and other traditional Chinese patent medicines and simple preparations，can inhibit the expression of NF－κB p65，MyD88，I－RAK and other proteins by regulating the NF－κB signal pathway，reduce the release of proinflammatory factors such as TNF－α，IL－1β，thereby reducing the inflammatory reaction and gastric mucosal damage caused by oxidative stress，and have significant effects in improving the eradication rate of Hp and improving clinical symptoms. At present，there is still insufficient research on the regulation of NF－κB signaling pathway by traditional Chinese medicine in the treatment of Hp infection，such as the need to clarify the transmission，interaction，and cross regulation mechanisms between different targets and pathways；Some experimental designs are not rigorous enough and lack signal pathway inhibitors or activators as controls. Subsequent studies can verify the positive and negative effects by inhibiting or activating the NF－κB signaling pathway；Current research mainly focuses on animal and cell experiments. In the future，it is necessary to strengthen the standardization and normalization of experimental design，as well as

* **基金项目：**北京中医药大学东直门医院临床研究和成果转化能力提升试点项目（DZMG－ZJXY－23010）；北京中医药大学东直门医院临床研究创新课题项目（DZMKJCX－2020－001）

in vitro and clinical trials, conduct evidence – based medicine research, and promote the transformation of basic research results.
Key words: Helicobacter pylori infection; NF – κB signaling pathway; gastric cancer

幽门螺杆菌(Helicobacter pylori, Hp)是一种微需氧革兰阴性杆菌,于 1982 年首次分离成功,选择性定植于胃黏膜。据流行病学调查显示,全球约 50% 的人口存在 Hp 感染,其感染率与地理区域、年龄、种族和社会经济状况等因素相关,其中,发展中国家的感染率高于发达国家[1]。Hp 感染与胃癌的发生发展密切相关,研究发现慢性 Hp 感染约占全球非贲门胃癌病例的 90%。1994 年,世界卫生组织将 Hp 列为胃癌的Ⅰ类致癌原,确认 Hp 感染是胃癌发生的始动因素,对 Hp 感染进行根除治疗势在必行[2-3]。

核转录因子 – κB(nuclear factor – κB, NF – κB)是一种诱导性转录因子家族,作为重要的炎症调控靶标,可调控多种基因的表达,在炎症反应、细胞浸润、细胞凋亡等生物学进程中发挥着关键作用[4]。研究发现,NF – κB 信号通路在 Hp 感染相关胃病的发病机制中具有重要作用,其通过上调趋化因子及细胞因子表达,调节免疫应答和炎症反应,进而促进 Hp 感染相关性胃病的发生发展[5]。近年来,大量研究表明,中医药可通过调控 NF – κB 信号通路治疗 Hp 感染。因此,深入研究 Hp 感染过程中 NF – κB 的抑制机制,可为 Hp 感染相关胃病的临床治疗及创新药物研发提供参考依据,因此本文就 NF – κB 信号通路与 Hp 感染的分子机制关系及中医药的干预作用进行系统综述。

1　NF – κB 通路与幽门螺杆菌感染

1.1　Hp 激活 NF – κB 信号通路　NF – κB 信号通路可分为经典通路和非经典通路,经典 NF – κB 通路可被多种细胞外信号激活,包括细菌毒力因子、病毒、脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)以及紫外线等。Hp 的主要毒力因子包括细胞毒素相关基因致病岛(cag pathogenicity island, cagPAI),其可编码细胞毒素相关基因 A(cytotoxin – associated gene A, CagA)、空泡细胞毒素 A(vacuolating cytotoxin A, VacA)及Ⅳ型分泌系统(type – Ⅳ secretion system, T4SS),T4SS 介导整合素 α5β1,依赖性将 CagA 转运至宿主细胞内。一旦 NF – κB 被激活,可促使 IκB 激酶(IκB kinasem, Ikk)磷酸化 NF – κB 抑制蛋白 α(inhibitor of nuclear factor – κBα, IκBα),并在泛素蛋白酶体等的作用下泛素化、降解[5]。随后,NF – κB 从细胞质中释放,并发生核转位,进而启动靶基因的转录表达。现有研究表明,Hp 主要通过 CagA 诱导 NF – κB 活化,但也有学者发现,Hp 可通过其 LPS 上调该转录因子。Toll 样受体(Toll – like receptors, TLRs)家族的关键成员 TLR4 可以识别 LPS,激活 TLR4 介导的髓样分化因子 88(myeloid differentiation primary response 88, MyD88)依赖性信号转导途径,导致转录因子 NF – κB 和细胞因子如肿瘤坏死因子 – α(tumor necrosis factor – α, TNF – α)、白细胞介素 – 1β(interleukin – 1β, IL – 1β)、白细胞介素 – 6(interleukin – 6, IL – 6)及干扰素 – γ(interferon – γ, IFN – γ)的快速活化和释放[6]。

非经典 NF – κB 信号通路由肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)家族成员触发,包括 CD40 配体、B 细胞激活因子(B – cell activating factor, BAFF)和淋巴毒素 β(lymphotoxin – β, LTb)。非经典 NF – κB 通路在免疫稳态和慢性炎症中发挥关键作用,特别是自身免疫性疾病、肿瘤发生、慢性炎症性疾病和衰老。Hp 可以直接激活非经典 NF – κB 信号通路,T4SS 刺激信号转导组分募集到淋巴毒素 – β 受体(lymphotoxin – β receptor, LTβR),从而导致 26S 蛋白酶体依赖性肿瘤坏死因子受体相关因子(tumor necrosis factor receptor – associated factors, TRAFs)降解,以及 NF – κB 诱导的激酶(NF – κB – inducing kinase, NIK)的积累和磷酸化[7]。活化的 NIK 诱导 p100 磷酸化,导致 26S 蛋白酶体依赖性 p100 加工为 p52, p52/RelB 转位到细胞核中进行基因调控,诱导下游促炎因子 TNF – α、IL – 1β、IL – 6 和白细胞介素 – 8(interleukin – 8, IL – 8)的分泌及细胞凋亡。Hp 激活 NF – κB 信号通路的机制见图 1。

1.2　Hp 诱导 NF – κB 介导的炎症反应　炎症是机体应对感染和组织损伤的一种保护性反应,其特征表现为血管扩张及免疫细胞、血浆蛋白向损伤部位的迁移。适度的炎症反应有利于病原体的清除,而过度的炎症反应会导致持续性组织损伤,进而促进慢性炎症性疾病的发生发展[8]。作为促炎基因

调控的核心介质，NF－κB 在先天性和适应性免疫反应中均发挥重要作用[4]。NF－κB 通路激活后可促使其下游靶蛋白 TLR4 转录，而 TLR4 能够加速炎症反应及癌症的发展进程，该过程伴随大量炎症因子异常表达。IL－1β、TNF－α 等促炎细胞因子常用于评估胃黏膜损伤的程度。少量 IL－1β 生成所引起的炎症反应可激活免疫应答，发挥免疫监视功能，但其过量产生则会导致机体炎症损伤[9]。TNF－α 是由单核细胞、巨噬细胞、淋巴细胞分泌的一种有着多种生物活性的促炎细胞因子，具有广泛的促炎和免疫调节功能，在炎症反应早期即可出现并发挥重要作用[10]。

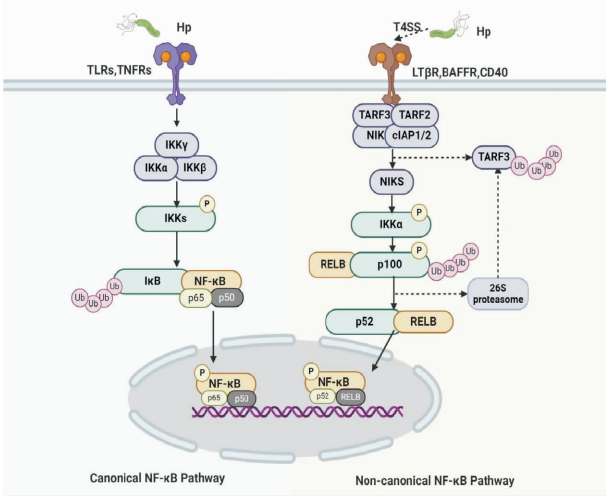


图 1　Hp 激活 NF－κB 信号通路示意图

1.3　Hp 活化 NF－κB 通路促进胃癌细胞增殖和转移　NF－κB 信号通路被视为连接慢性炎症与肿瘤的桥梁。由于炎症微环境的改变和致癌突变，癌症中可以观察到持续的 NF－κB 激活和细胞功能失调，导致基因组不稳定和基因突变，从而形成促进肿瘤进展的微环境[11]，具体表现在以下 3 个方面：其一，NF－κB 信号通路激活后，大量炎症因子参与肿瘤的发生过程，例如，IL－1β 介导的炎症反应可抑制胃酸分泌并引起胃腺体萎缩，从而促进定植菌向近端迁移，造成体部或多灶性胃炎，后者往往会向肠化生发展，最终演变为肠型胃癌[9]。其二，NF－κB 信号通路的激活可以通过调节促癌基因的表达促进细胞增殖。研究表明，NF－κB 可与肠上皮关键分子尾型同源盒转录因子 2（caudal－type homeobox transcription factor 2，CDX2）直接作用，并调控其表达，促进肠上皮化生[12]；其三，NF－κB 信号通路的激活有助于增强肿瘤的侵袭、转移等能力。实验研究证明，重组蛋白 8（recombination 8，REC8）通过抑制 NF－κB 介导的血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）的表达，从而抑制血管生成，影响胃癌细胞的生长和转移[13]。

2　中医药调控 NF－κB 信号通路治疗 Hp 感染

2.1　中药单体　目前，研究较为深入的中药单体包括黄连素、蒲公英甾醇、吴茱萸碱、青蒿素及其衍生物（青蒿琥酯、双氢青蒿素）、肉桂醛、丹参酮ⅡA、猪苓多糖、温郁金二萜类化合物、百秋李醇、姜黄素、白藜芦醇、染料木黄酮等，涵盖生物碱、黄酮类、酚类及三萜类等多种化合物单体，其具体作用机制见表 1 所示。

上述中药单体主要通过以下途径发挥抗 Hp 作用：（1）抑制 CagA、VacA 等毒力因子的表达，减轻 NF－κB 信号通路的过度活化：CagA、VacA 是 Hp 常见的毒力因子，在 Hp 感染的发病机制中发挥着关键作用。黄连素是中药黄连的有效成分，卢燕君等[14]研究显示，黄连素各剂量治疗组均可降低 CagA 及 NF－κB p65、p50 的表达水平，高剂量组最为显著。吴茱萸碱可抑制 CagA、VacA 易位于宿主细胞，从而阻断 NF－κB、丝裂原活化蛋白激酶（mitogen－activated protein kinase，MAPK）等信号通路蛋白的激活[15]。（2）调控 NF－κB 通路，抗氧化应激：白藜芦醇不仅可抑制 NF－κB、环氧化酶－2（cyclooxygenase－2，COX－2）和细胞因子发挥抗炎作用，还能上调血红素加氧酶－1（heme oxygenase－1，HO－1）和核因子 E2 相关因子 2（nuclear factor erythroid－2－related factor 2，Nrf2）表达，从而有效缓解 Hp 感染引起的黏膜氧化应激和炎症反应[16]。（3）协同其他信号通路发挥抗炎作用：含核苷酸结合寡聚化结构域蛋白 1（nucleotide－binding oligomerization domain containing 1，NOD1）能够识别来自细菌细胞壁的小分子，研究发现，蒲公英甾醇可以调控 NOD1/NF－κB 通路，抑制炎症反应，降低 NOD1 mRNA 和受体相互作用蛋白 2 信使核糖核酸（receptor－interacting protein 2 messenger ribonucleic acid，RIP2 mRNA）相对表达量，以及磷酸化的 p65（phosphorylated－p65，p－p65）蛋白的表达水平[17]。姜黄素可以降低 TLRs、MyD88 的表达，可能通过 TLRs/MyD88、NF－κB 信号通路发挥作用[18]。

表 1　中药单体基于 NF－κB 信号通路治疗 Hp 感染

名称	分类	实验对象	作用机制
黄连素	生物碱	Hp 感染人胃癌细胞；Hp 感染小鼠	可显著降低 Hp 感染小鼠血清中 TNF－α、IL－6、IL－8 及 COX－2 的表达水平，下调 CagA、NF－κB p65 和 NF－κB p50 表达，抑制 CagA/NF－κB 信号通路的过度激活，发挥抗炎调节作用[14,19-20]
蒲公英甾醇	三萜类	Hp 相关性胃炎脾胃湿热证小鼠	可能通过调控 NOD1/NF－κB 通路抑制炎症反应，降低 Hp 相关性胃炎小鼠血清干扰素－γ 诱导蛋白 10（interferon－γ－induced protein 10，IP－10）和干扰素－β（interferon－β，IFN－β）水平，*NOD1* mRNA 和 *RIP2* mRNA 相对表达量及 p－p65 蛋白表达[17]
吴茱萸碱	吲哚喹唑啉类生物碱	Hp 感染胃腺癌细胞	抑制 CagA、VacA 易位于宿主细胞，抑制 NF－κB 和 MAPK 通路信号蛋白的激活[15]
青蒿素及其衍生物（青蒿琥酯、双氢青蒿素）	倍半萜内酯类化合物	体内 MNU（N－甲基－N－亚硝基脲）和 Hp 诱导的胃腺癌小鼠	青蒿素（artemisinin，ART）及其衍生物可显著逆转 Hp 诱导的 IκB－α 蛋白表达水平下降，抑制下游 IL－8 和 TNF－α 等炎症因子的产生，从而降低转录因子 NF－κB 的活性[21]
肉桂醛	醛类	Hp 感染的人胃黏膜上皮细胞（human gastric epithelial cell line－1，GES－1）	显著抑制 Hp 感染细胞 IL－8 的分泌/表达，抑制 Hp 诱导的 NF－κB 活化，阻止抑制剂 I－κB 降解[22]
丹参酮ⅡA	共轭醌、酮类化合物	Hp 感染的 GSE－1 细胞	显著降低 NF－κB 表达，增加凋亡相关蛋白 Bcl－2 表达[23]
猪苓多糖	多糖类物质	Hp 诱导的 GES－1 细胞	提高 IκBα 表达量，降低 IL－6、IL－8 及 P65 表达，抑制 TNF－α、NF－κB 信号通路相关分子的表达[24]
温郁金二萜类化合物	二萜类	Hp 诱导的人胃 GSE－1 细胞	抑制 Hp 促进的 p65 进入胃黏膜上皮细胞胞核，抑制 Hp 诱导的 IkBα 降解，抑制 p65、IkBα 磷酸化及 IKKα、IKKβ 蛋白的表达[25]
百秋李醇	倍半萜类化合物	采用化学致癌剂和 Hp 联合诱导法的小鼠胃炎	降低小鼠血清 IL－8、TNF－α 水平，抑制 NF－κB、Wnt/β－catenin 信号转导通路的持续活化及相关炎症细胞因子的高表达，减轻胃黏膜炎症反应[26]
姜黄素	多酚类	Hp 感染小鼠	改善 Hp 诱导的胃炎小鼠中炎症细胞因子、趋化因子的表达，降低 TLRs、MyD88 表达[18]
白藜芦醇	酚类	Hp 感染小鼠	下调 Hp 诱导的 *IL－8* mRNA 转录和诱导型一氧化氮合酶（inducible nitric oxide synthase，iNOS）蛋白表达水平，抑制 Hp 诱导的 IκBα 磷酸化，并提高 HO－1 和 Nrf2 水平，显著缓解 Hp 感染引起的黏膜氧化应激和炎症反应[16]
染料木黄酮	异黄酮类	Hp 感染大鼠	通过抑制 NF－κB 活化及 TNF－α 产生从而减轻炎症反应，减少胃黏膜凋亡，从而发挥胃保护作用[27]

2.2　中药复方　中药复方临床应用灵活，可根据不同证候进行加减，且不易产生耐药性，在提高 Hp 根除率、降低耐药风险及减少四联疗法不良反应等方面具有重要作用。基于中药复方疗效证据的积累，2022 年《中国幽门螺杆菌感染根除治疗指南》[28] 推荐使用半夏泻心汤，或以大黄、黄连、黄芩为主要成分的中药方剂替代铋剂。本研究涉及的基于 NF－κB 信号通路治疗 Hp 感染的中药复方包括半夏泻心汤、三仁汤、香砂六君子汤、蒿芩清胆汤等传统方剂，及灭幽汤、除幽愈疡颗粒、新蒲饮等现代临床自拟方，其具体作用机制见表 2，主要包括以下途径：（1）协同其他信号通路发挥抗炎作用：中药复方可降低 NF－κB p65、MyD88、白细胞介素－1 受体相关激酶（interleukin－1 receptor－associated kinase，I－RAK）、NF－κB 等蛋白的表达，减少促炎细胞因子 TNF－α、IL－1β、IL－4 等的释放；（2）降低胃黏膜

氧化应激水平：例如，芪贝消痈汤可下调 *NF－κB* 基因表达，同时降低血清丙二醛（malondialdehyde，MDA）、TNF－α、IL－8、基质金属蛋白酶－9（matrix metalloproteinase－9，MMP－9）、金属肽酶抑制因子－1（tissue inhibitor of metalloproteinase－1，TIMP－1）水平，从而抑制氧化应激反应[19]。

表 2　中药复方基于 NF－κB 信号通路治疗 Hp 感染

名称	组成	实验对象	作用机制
半夏泻心汤	半夏、干姜、黄芩、黄连、人参、大枣、炙甘草	Hp 感染 GES－1 细胞	降低 GES－1 细胞中 *NF－κB*、*NF－κB p65* mRNA 表达水平；升高 $I\kappa B\alpha$ mRNA 表达水平[29]
三仁汤	杏仁、厚朴、滑石、白豆蔻、通草、淡竹叶、薏苡仁、法半夏	Hp 相关性胃炎脾胃湿热证大鼠	降低 Hp 定植率、细胞凋亡、胃黏膜组织含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 3（cysteine－aspartic acid protease 3，caspase－3）、Bcl－2 相关 X 蛋白（Bcl－2 associated X protein，Bax）、磷酸化的蛋白激酶 B（phosphorylated protein kinase B，p－Akt）、磷酸化的核因子－κB p65（phosphorylated nuclear factor－κB p65，p－NF－κB p65）蛋白、AKT、NF－κB p65 mRNA 表达及血清 IFN－γ 含量，升高胃黏膜组织 Bcl－2 蛋白表达及血清生长激素释放肽（ghrelin）、胃动素（motilin，MTL）、胃泌素（gastrin，GAS）、IL－4、IL－10 含量，其作用机制可能与调控 AKT/NF－κB 通路有关[30]
香砂六君子汤	人参、白术、茯苓、甘草、陈皮、半夏、木香、砂仁	Hp 感染相关性胃炎大鼠	降低大鼠胃黏膜 TLR2、TLR4、磷酸化的 p38 丝裂原活化蛋白激酶（phosphorylated p38 mitogen－activated protein kinase，p－P38MAPK）蛋白以及细胞核内 NF－κB 蛋白表达，阻断 Hp 对 MAPK/NF－κB 信号通路的激活[31]
蒿芩清胆汤	青蒿、竹茹、法半夏、茯苓、黄芩、枳壳、陈皮、滑石、生甘草、青黛	Hp 感染小鼠	明显降低 Hp 感染相关性胃炎小鼠血清 IL－8 含量，胃黏膜 IL－8、NF－κB p65 的表达，其机制可能与抑制 NF－κB p65 的激活、下调 IL－8 的过度表达有关[32]
除幽愈疡颗粒	党参、黄芪、白术、陈皮、厚朴、白及、丹参、知母、莪术、黄连、蒲公英、白花蛇舌草	Hp 阳性消化性溃疡患者血清及胃黏膜组织	抑制促炎细胞因子 IL－18 和 TNF－α；通过抑制 TLR4/NF－κB 信号通路的激活，抑制微小核糖核酸－155a（microRNA－155a，miR－155a）和微小核糖核酸－146a（microRNA－14655a，miR－146a）的表达[33]
灭幽汤	黄芩、蒲公英、三七、白及、青皮、陈皮、乌贼骨	Hp 感染相关性胃炎脾胃湿热证小鼠	促进胃黏膜组织微小核糖核酸－204－5 端（microRNA－204－5p）的基因表达，负向调控 TLR4/NF－κB 信号通路，抑制细胞焦亡，从而减轻胃黏膜炎症[34－36]
健脾清化汤	党参、茯苓、白术、黄连、大黄、蒲公英、丹参、甘草	Hp 感染 SD 大鼠	一定程度抑杀 Hp，恢复大鼠胃组织内 70 kDa 热休克蛋白（70 kDa heat shock protein，HSP70）表达，抑制 NF－κB 蛋白表达，减轻炎症反应[37]
新蒲饮	黄连、蒲公英、黄柏、木香、连翘、槟榔、百合、生甘草	Hp 感染相关性胃炎小鼠	抑制 TLR2/MyD88/NF－κB 信号通路的激活及 TNF－α、IL－1β 的释放[38]
肝胃百合汤	百合、柴胡、郁金、乌药、川楝子、丹参、白芍、蒲公英、甘草	慢性应激与 Hp 感染双因素损伤模型小鼠	促进 HSP70、三叶因子 1（trefoil factor 1，TFF1）、磷酸化的细胞外信号调节激酶（phosphorylated extracellular signal－regulated kinase，p－ERK）的表达，促进胃黏膜修复，增强机体免疫力，降低 NF－κB 活性，减轻胃黏膜炎症反应[39－40]
芪贝消痈汤	黄芪、蒲公英、浙贝母、苦参、海螵蛸、人参、柴胡、白及、黄连、蒲黄、五灵脂、甘草、三七粉	Hp 阳性胃溃疡患者血清	降低血清 MDA、TNF－α、IL－8、MMP－9、TIMP－1 水平，抑制氧化应激反应，下调 *NF－κB* 基因的表达水平[19]

续表 2　中药复方基于 NF－κB 信号通路治疗 Hp 感染

名称	组成	实验对象	作用机制
清热解毒祛湿方	羌活、防风、苍术、细辛、川芎、白芷、黄芩、甘草、地黄	Hp 感染大鼠	降低大鼠胃黏膜 *MyD88*、*NF－κB* mRNA 与蛋白的表达，降低血清 IL－4、TNF－α、IL－8 炎症因子的表达，抑制 MyD88/NF－κB 信号通路的激活[41]
清热化湿方	藿香、川厚朴、姜半夏、淡豆豉、泽泻、黄连、栀子、赤茯苓、杏仁、生薏苡仁、白豆蔻、猪茯苓	MNU 联合 Hp 的胃炎小鼠	通过抑制分化群 14（cluster of differentiation 14，CD14）表达，阻断 LPS 下游信号传递，拮抗 LPS 的激活作用，下调下游炎症转录因子 NF－κB 表达，减轻炎症反应，促进胃癌细胞凋亡并抑制其增殖[42]
胃安除幽汤	蒲公英、黄连、黄芩、干姜、生姜、党参、大枣、炙甘草	Hp 阳性慢性胃炎患者血清	降低胃黏膜 *MyD88*、*I－RAK*、*NF－κB* 的 mRNA 和蛋白表达水平[43]

2.3　中成药　荆花胃康胶丸由提取自土荆芥及水团花的挥发油组成，近年来在抗 Hp 相关消化性溃疡和胃炎治疗中应用效果良好。基于大量临床研究证据，2022 年《中国幽门螺杆菌根除治疗指南》首次推荐荆花胃康胶丸用于序贯治疗 Hp 感染[28]。叶晖等[44－45]研究显示，荆花胃康胶丸可降低 Hp 感染小鼠胃黏膜 *NF－κB p65* 基因表达水平，降低炎症因子 TNF－α、IL－1β 水平，通过抑制炎症反应及调控 NF－κB 信号通路减轻胃黏膜炎症和溃疡。此外，胃复春胶囊及胃苏颗粒也可通过调控 NF－κB 核转录因子，抑制细胞内及外周血炎性细胞因子的表达从而发挥抗炎作用。中成药靶向 NF－κB 信号通路治疗 Hp 感染的作用机制见表 3。

表 3　中成药基于 NF－κB 信号通路治疗 Hp 感染

名称	组成	实验对象	作用机制
荆花胃康胶丸	土荆芥、水团花挥发油	Hp 感染小鼠	降低 Hp 感染小鼠 NF－κB p65 表达水平，降低炎症因子 TNF－α、IL－1β 的水平[44－45]
胃复春片	红参、香茶菜，枳壳	Hp 感染 GES－1 细胞	抑制 p65 进入胞核，抑制 Hp 诱导的 IkBα 的降解，有效平衡 Hp 诱导人 GES－1 细胞的促炎细胞因子与抗炎细胞因子表达[46]
胃苏颗粒	紫苏、香附、陈皮、香橼、佛手、枳壳、槟榔、炒鸡内金	Hp 阳性慢性萎缩性胃炎患者血清	降低胃黏膜 COX－2、NF－κB 表达[47]

3　总结与展望

中药因其多成分、多途径、多靶点的优势，被广泛用于抗 Hp 感染的治疗中，在提高 Hp 根除率、减少不良反应发生及改善胃黏膜病变等方面具有一定优势[48]。NF－κB 信号级联反应是宿主应对微生物感染的中枢调节因子，相关实验研究表明其参与了 Hp 感染相关性胃病的氧化应激、炎症反应、细胞增殖及胃黏膜上皮细胞的损伤，在胃癌发生发展中具有关键作用。目前，通过调控 NF－κB 信号通路治疗 Hp 感染已成为研究热点。

本文较为系统地阐述了 Hp 感染与 NF－κB 信号通路的相互关系，对中医药调控 NF－κB 通路治疗 Hp 感染的研究进行总结，并整理了基于该通路治疗 Hp 感染的中药单体、复方及中成药。现有研究以基础研究为主，常用模型为 Hp 感染的大鼠、小鼠及 GSE－1 细胞，结果表明，生物碱类、黄酮类、萜类等中药单体成分，半夏泻心汤、三仁汤、香砂六君子汤等中药复方，以及荆花胃康胶丸、胃复春和胃苏颗粒等中成药均可通过调控 NF－κB 信号通路抑制 NF－κB p65、MyD88、I－RAK、NF－κB 等蛋白表达，减少 TNF－α、IL－1β、IL－4 等促炎细胞因子释放，从而减轻炎症反应及氧化应激所致胃黏膜损伤，在提高 Hp 根除率及改善临床症状方面疗效显著。

尽管中医药调控 NF－κB 信号通路治疗 Hp 感染的研究不断深入，但仍存在一定的局限：（1）NF－κB 除了受其上游 TLR4 的调节外，还与其他信号通路及多种因子相互作用，参与 Hp 感染过程，但不同靶点间的传导、交互和串扰作用及其机制难以明确，各通路间的相互关系及其作用机制尚需进一步挖掘；（2）研究设计不够严谨，有些研究未采用信号通路抑制剂或激活剂作为对照，后续可通过抑制或激

活 NF－κB 信号通路进行正反向验证；(3)针对 NF－κB 信号通路及 Hp 之间关系的研究相对较少，研究多集中于炎症反应，今后可进一步拓展氧化应激等方向的研究，运用代谢组学等现代技术深入剖析其分子生物学机制，为 Hp 感染相关性胃病的中医药治疗提供更权威的理论依据。此外，现有研究多为动物及细胞实验，需进一步加强体外实验及临床试验，开展循证医学研究，打破基础研究与临床研究的壁垒，推动研究成果的转化。

参考文献：

[1]HOOI J K Y，LAI W Y，NG W K，et al. Global prevalence of Helicobacter pylori infection：systematic review and meta－analysis[J]. Gastroenterology，2017，153(2)：420－429.

[2]MOYAT M，VELIN D. Immune responses to Helicobacter pylori infection[J]. World J Gastroenterol，2014，20(19)：5583－5593.

[3]PLUMMER M，FRANCESCHI S，VIGNAT J，et al. Global burden of gastric cancer attributable to Helicobacter pylori [J]. Int J Cancer，2015，136(2)：487－490.

[4]KHAN A，ZHANG Y，MA N N，et al. NF－κB role on tumor proliferation，migration，invasion and immune escape[J]. Cancer Gene Ther，2024，31(11)：1599－1610.

[5]胡奕，何晨，吕农华. 核因子 κB 信号通路在幽门螺杆菌致病中的作用[J]. 中华消化杂志，2020，40(11)：790－792.

[6]ZHANG X L，ZHANG K，YAN L L，et al. The role of toll－like receptors in immune tolerance induced by Helicobacter pylori infection[J]. Helicobacter，2023，28(6)：e13020.

[7]FEIGE M H，VIETH M，SOKOLOVA O，et al. Helicobacter pylori induces direct activation of the lymphotoxin beta receptor and non－canonical nuclear factor－kappa B signaling[J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res，2018，1865(4)：545－550.

[8]LIU T，ZHANG L Y，JOO D，et al. NF－κB signaling in inflammation[J]. Signal Transduct Target Ther，2017，2：17023.

[9]魏茜，余树林，黄宜峰. 胃癌组织中 P53、IL－1β、NF－κB 的表达及与幽门螺杆菌感染的相关性分析[J]. 中国中西医结合消化杂志，2019，27(3)：228－231.

[10]LOCKSLEY R M，KILLEEN N，LENARDO M J. The TNF and TNF receptor superfamilies：integrating mammalian biology[J]. Cell，2001，104(4)：487－501.

[11]GUO Q，JIN Y Z，CHEN X Y，et al. NF－κB in biology and targeted therapy：new insights and translational implications [J]. Signal Transduct Target Ther，2024，9(1)：53.

[12]YANG X F，YE T，RONG L，et al. GATA4 forms a positive feedback loop with CDX2 to transactivate MUC2 in bile acids－induced gastric intestinal Metaplasia[J]. Gut Liver，2024，18(3)：414－425.

[13]LIU M，XU W F，SU M M，et al. REC8 suppresses tumor angiogenesis by inhibition of NF－κB－mediated vascular endothelial growth factor expression in gastric cancer cells [J]. Biol Res，2020，53(1)：41.

[14]卢燕君，吕玉华，晁艳，等. 黄连素通过 CagA 介导的 NF－κB 信号通路抑制幽门螺杆菌感染小鼠胃粘膜炎症因子分泌的研究[J]. 华南国防医学杂志，2021，35(5)：323－328.

[15]YANG J Y，KIM J B，LEE P，et al. Evodiamine inhibits Helicobacter pylori growth and Helicobacter pylori－induced inflammation[J]. Int J Mol Sci，2021，22(7)：3385.

[16]ZHANG X L，JIANG A M，QI B H，et al. Resveratrol protects against Helicobacter pylori－associated gastritis by combating oxidative stress[J]. Int J Mol Sci，2015，16(11)：27757－27769.

[17]李翰嵩，贾纯亮，梁磊，等. 蒲公英甾醇通过 NOD1/NF－κB 通路对 Hp 相关性胃炎脾胃湿热证小鼠改善作用研究[J]. 中医药导报，2021，27(11)：25－29.

[18]SANTOS A M，LOPES T，OLEASTRO M，et al. Curcumin inhibits gastric inflammation induced by Helicobacter pylori infection in a mouse model[J]. Nutrients，2015，7(1)：306－320.

[19]王婧，秦燕鸿，刘刚，等. 芪贝消痈汤治疗幽门螺杆菌阳性胃溃疡临床研究[J]. 陕西中医，2024，45(2)：217－221.

[20]高炜，徐艳霞，刘圆圆，等. 小檗碱调控核因子 κB 信号转导通路对幽门螺杆菌感染人胃癌细胞的影响[J]. 世界中医药，2022，17(12)：1708－1711，1718.

[21]SU T，LI F Y，GUAN J J，et al. Artemisinin and its derivatives prevent Helicobacter pylori－induced gastric carcinogenesis via inhibition of NF－κB signaling[J]. Phytomedicine，2019，63：152968.

[22]MUHAMMAD J S，ZAIDI S F，SHAHARYAR S，et al. Anti－inflammatory effect of cinnamaldehyde in Helicobacter pylori induced gastric inflammation[J]. Biol Pharm Bull，2015，38(1)：109－115.

[23]CHEN G Y，SHU Y C，CHUANG D Y，et al. Inflammatory and apoptotic regulatory activity of tanshinone IIA in Helicobacter pylori－infected cells[J]. Am J Chin Med，2016，44(6)：1187－1206.

[24]刘璇，耿乐，冯小可，等. 猪苓多糖对 Hp 诱导胃黏膜上皮细胞炎症的保护作用[J]. 医学研究生学报，2022，35(6)：568－574.

[25]黄宣，吕宾，赵敏，等. 温郁金二萜类化合物 C 对幽门螺杆菌诱导人胃 GES－1 上皮细胞炎症的抑制作用及其

对 NF－κB 信号通道的影响[J]. 中国药理学通报，2013，29(4)：562－567.
[26]刘培文，陆敏强，何占坤，等. 百秋李醇对幽门螺杆菌致小鼠胃炎的保护作用[J]. 中国医院药学杂志，2022，42(1)：19－23，28.
[27] SIRIVIRIYAKUL P，WERAWATGANON D，PHETNOON，et al. Genistein attenuated gastric inflammation and apoptosis in Helicobacter pylori－induced gastropathy in rats[J]. BMC Gastroenterol，2020，20(1)：410.
[28]中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组. 2022 中国幽门螺杆菌感染治疗指南[J]. 中华消化杂志，2022，42(11)：745－756.
[29]王亚勤. 半夏泻心汤人含药血清对 Hp 感染 GES－1 细胞 NF－κB 和表观遗传学相关因子 mRNA 表达的影响[D]. 福州：福建中医药大学，2020.
[30]江望，田生望，贺单，等. 三仁汤对幽门螺杆菌相关性胃炎脾胃湿热证大鼠消化吸收功能及 Akt/NF－κB 通路的影响[J]. 中国现代应用药学，2024，41(12)：1663－1670.
[31]林志强，王大璇，洪珊珊，等. 香砂六君子汤对菌致慢性萎缩性胃炎 TLR 信号通路的影响[J]. 中国中药杂志，2016，41(16)：3078－3083.
[32]张怡，屈杰，谭万初. 蒿芩清胆汤对幽门螺杆菌相关性胃炎小鼠血清 IL－8 及胃黏膜 IL－8，NF－κB p65 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志，2014，20(2)：152－156.
[33]YANG F，GE G P，SHEN W，et al. The influence of the Chuyou Yuyang granule on the Toll－like receptor/nuclear factor－κB signal pathway in Helicobacter pylori－positive peptic ulcer patients[J]. J Cell Biochem，2019，120(8)：13745－13750.
[34]王敏. 基于 microRNA－204－5p 及 TLR4/NF－kB 信号通路探讨灭幽汤对 HP 相关性胃炎脾胃湿热证小鼠胃黏膜上皮细胞的影响[D]. 长沙：湖南中医药大学，2023.
[35]喻斌，罗燕，王小娟，等. 灭幽汤对幽门螺杆菌相关性胃炎脾胃湿热证模型小鼠 TLR4/NF－κB65 信号通路的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志，2014，22(7)：369－373，376.
[36]郭璇，王小娟，喻斌，等. 灭幽汤对幽门螺杆菌相关性胃炎脾胃湿热证小鼠 NF－κB65、HSP70 的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志，2014，22(10)：568－573.
[37]刘婉琼，董礼刚，尤佳，等. 健脾清化汤对幽门螺杆菌相关性胃炎大鼠胃黏膜 HSP70/NF－κB 信号通路的影响[J]. 中华中医药杂志，2021，36(8)：4969－4972.
[38]胡艺丽，金小晶，刘智群，等. 新蒲饮联合质子泵抑制剂对幽门螺杆菌感染相关性胃炎中 TLR－2/MyD88/NF－κB 信号通路的影响[J]. 世界科学技术：中医药现代化，2020，22(4)：1043－1053.
[39]喻斌，曾孟晖，徐寅，等. 肝胃百合汤对慢性应激与幽门螺杆菌双重损伤因素模型小鼠胃黏膜组织 HSP70、NF－κB 蛋白表达的影响[J]. 湖南中医药大学学报，2019，39(9)：1073－1078.
[40]曾孟晖. 肝胃百合汤对慢性应激与幽门螺杆菌双重因素致模型小鼠胃黏膜损伤修复作用的机理研究[D]. 长沙：湖南中医药大学，2018.
[41]胡婧楠，廖曼，田亚欣. 清热解毒祛湿方经 MyD88/NF－κB 通路对幽门螺杆菌感染大鼠的抗炎作用实验研究[J]. 四川中医，2023，41(5)：83－87.
[42]黄李冰雪，张涛，钟婵，等. 清热化湿方对 MNU 联合幽门螺杆菌感染相关胃癌细胞中 CD14、NF－κB 及 IL－6 表达的影响[J]. 时珍国医国药，2019，30(5)：1053－1057.
[43]胡俊强，程佳，李兴瑜，等. 胃安除幽汤对 Hp 阳性慢性胃炎的影响及机制研究[J]. 山东中医杂志，2022，41(7)：738－743，781.
[44]SHI Z M，YE H，YU J，et al. Jinghua Weikang capsule protects against Helicobacter pylori－induced inflammatory responses via the nuclear factor－kappa B signaling pathway[J]. J Tradit Chin Med，2018，38(3)：366－372.
[45]叶晖，李宁，于靖，等. 荆花胃康胶丸对幽门螺杆菌感染小鼠胃黏膜核因子 κB p65 表达的影响[J]. 中国中医药信息杂志，2015，22(2)：60－63.
[46]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－κB 通道的影响[J]. 中国中西医结合杂志，2014，34(4)：450－454.
[47]王鸣，吴丽丽，周庆，等. 胃苏颗粒联合四联疗法对 Hp 阳性慢性萎缩性胃炎患者血清胃肠激素和胃黏膜 COX－2、NF－κB 表达的影响[J]. 现代生物医学进展，2022，22(10)：1856－1859，1864.
[48]叶晖，秦丽洁，陈瑶，等. 非抗生素药物在幽门螺杆菌根除治疗中的应用[J]. 北京中医药，2021，40(7)：794－798.

收稿日期：2024－12－21
作者简介：薛婧(1996－)，女，山西吕梁人，博士研究生，研究方向：中医药防治脾胃病。
通信作者：江锋(1976－)，男，安徽泾县人，主任医师，教授，博士研究生导师，研究方向：中医药防治脾胃病及慢性肝病。E－mail：jiangfeng@ bucm. edu. cn

编辑：吴楠