

基于“脾虚”探讨幽门螺杆菌感染 合并骨质疏松症的相关性研究*

张超¹, 赵道洲², 张万乾¹, 雒永生², 陈伟国², 桑廷瑞¹, 杨焕莹¹, 郑刚¹, 游翔宇¹

1 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000; 2 甘肃省中医院, 甘肃 兰州 730050

[摘要] 基于幽门螺杆菌(*helicobacter pylori*, Hp)感染及骨质疏松症二者病机的相关性,从“脾虚”理论出发,指出了“脾虚”与Hp感染及骨质疏松症的相关性,并且溯本求源,探讨Hp感染诱发骨质疏松症的发病机制,以及Hp与骨密度与维生素D的相关性,达到治病必求于本的目的,以期为临床治疗Hp感染合并骨质疏松症提供理论依据。

[关键词] 骨质疏松症;幽门螺杆菌感染;脾虚

[中图分类号] R274.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-9600(2025)05-0013-04

Correlational Study on Helicobacter Pylori Infection and Osteoporosis Based on Spleen Deficiency

ZHANG Chao¹, ZHAO Daozhou², ZHANG Wanqian¹, LUO Yongsheng², CHEN Weiguo², SANG Tingrui¹,
YANG Huanying¹, ZHENG Gang¹, YOU Xiangyu¹

1 Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China;

2 Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China

Abstract Based on the correlation between the pathogenesis of helicobacter pylori (Hp) and osteoporosis, starting from the theory of "spleen deficiency", "spleen deficiency" is linked to Hp infection and osteoporosis, the

液有所主持,水精四布,上滋心肺则痰湿可祛,外达皮肤则肿痛可消。二诊时患者服药后咳痰明显,痰质黏,加清半夏、贝母以增清肺化痰效力。患者口眼鼻干,加麦冬以滋阴润燥。另外久病入络,故加桃仁活血化瘀。

综上所述,SS-ILD发病机理复杂,目前多以激素、免疫抑制剂干预为主,预后较差。朱跃兰教授认为本病多由津亏致燥,肺失荣养,终至阴实之邪壅滞肺道,肺体失用,阴液耗伤进一步加重,迁延难愈。治疗过程中,他主张全程顾护津液,该病初期多以邪实为主,以清解为法;后期气阴两伤,则当以生、润为度。朱跃兰教授基于“存津液”理论治疗SS-ILD取得了很好疗效,丰富了SS-ILD的中医理论体系,值得进一步深入研究。

参考文献

- [1] 刘嘉玲,王美美. 风湿性疾病的诊断与治疗[M]. 北京:军事医学科学出版社,2008:30.
- [2] 李霞,费允云,张垣. 干燥综合症的肺部病变[J]. 中国实用内科杂志,2017,37(6):484-487.
- [3] 陈秀英,刘佩玲,赵金霞. 原发性干燥综合征合并肺间质病变的临床特点分析[J]. 中华风湿病学杂志,2020,24(11):761-766.
- [4] 路志正. 痹病论治学[M]. 北京:人民卫生出版社,1989:91.
- [5] 林慧光. 陈修园对《伤寒论》存津液的发挥[J]. 福建中医

学院学报,2003,13(1):46-48.

- [6] 刘渡舟. 谈谈人体的津液链[J]. 陕西中医,1980,1(4):1-6.
- [7] 梁亦欣,黄小娟,刘小平,等. 基于“燥、毒、瘀”理论探讨中医治疗干燥综合征合并间质性肺疾病[J]. 西部中医药,2023,36(12):37-41.
- [8] 田丽,张伟. 基于“阳化气,阴成形”理论的肺间质纤维化发病机制及治疗探讨[J]. 时珍国医国药,2019,30(3):647-648.
- [9] 张启明,王义国,张健雄,等. 精气血津液的功能性质和生物学基础[J]. 环球中医药,2021,14(5):841-847.
- [10] 孟令鑫,吴聪,温宇龙,等. 区分肺痿和肺痹论治间质性肺疾病经验[J]. 环球中医药,2021,14(11):2064-2066.
- [11] 康天伦,席雅婧,朱跃兰,等. 从燥痰毒论治干燥综合征经验[J]. 环球中医药,2021,14(7):1307-1309.
- [12] 史潇璐,张晓娜,史锁芳. 从肺燥肝虚论治原发性干燥综合征合并间质性肺病思路分析[J]. 江苏中医药,2021,53(12):25-27.

收稿日期:2024-07-12

*基金项目:国家自然科学基金(81874438);第七批全国老中医药专家学术经验继承工作项目;北京市丰台区临床重点专科风湿科项目。

作者简介:朱金辉(1998—),女,在读硕士研究生。研究方向:中医药防治风湿免疫病。

△通讯作者:刘小平(1981—),男,硕士学位,硕士研究生导师,副主任医师。研究方向:中医药防治风湿免疫病。Email:1xp471061278@163.com。

pathogenesis of osteoporosis induced by Hp infection is discussed, as well as the connection between Hp, bone density and vitamin D, so as to provide the theoretical reference for clinical treatment of Hp infection and osteoporosis.

Keywords osteoporosis; Hp; spleen deficiency

幽门螺杆菌(*helicobacter pylori*, Hp)是一种与胃肠道疾病发生密切相关的革兰氏阴性杆菌。一项Meta分析结果^[1]表明,不同国家和地区Hp的发病率各不相同,非洲的发病率最高为79.1%,大洋洲的发病率最低为24.4%,其差异性机制国内外目前无统一论。中医古籍中无Hp相关记载,可将其归于“邪气”范畴。目前,中医对Hp的病因认识已基本达成一致,“湿热”为发病之标,“脾虚”为致病之本。《素问·刺法论篇》载:“正气存内,邪不可干。”Hp侵犯机体,必定与人体正气不足相关,而人体正气的强弱,与脾胃功能相关,即所谓“四季脾旺不受邪”。因人体正气不足,湿热毒邪乘机侵犯机体,导致脾胃虚弱,气血津液生化不足,进一步导致其他脏腑病变。现代研究发现, Hp感染不仅会导致消化系统方面疾病,还可导致消化系统以外的疾病,如:不明原因的缺铁性贫血,血小板减少性紫癜等,这已被研究证实且作为推荐根治Hp的指征^[2]。

罹患骨质疏松症的患者多合并Hp感染。骨质疏松症是一种骨含量降低,骨微结构破坏,致使骨脆性降低,易发骨折且难以检测的老年性疾病,其特征是骨密度降低。有研究^[3]表明,我国50岁以上人群患病率达19.2%,65岁以上达32.0%。随着我国人口年龄结构的改变,骨质疏松已经成为目前亟待解决的问题。骨质疏松症属中医学“骨痿”“骨痹”范畴,“脾虚”是导致骨质疏松症的关键因素之一。

近年来, Hp感染与骨质疏松症的相关性已成为研究热点之一。多项研究^[4-5]表明, Hp感染是骨质疏松症的危险因素之一, Hp可加重和诱发骨质疏松症的发生。但此类研究尚未深入,“脾虚-Hp感染-骨质疏松症”之间相互影响的作用机制尚未完全明确,基于中医对二者病因病机的认识,从“脾虚”理论探讨Hp感染与骨质疏松症的相关性,以期对Hp感染合并骨质疏松症的治疗提供新的中医诊疗思维。

1 “脾虚”与Hp感染及骨质疏松症的相关性

1.1 “脾虚”与Hp感染的相关性 Hp感染是导致多种胃肠道疾病发生的关键因素,如:慢性萎缩性胃炎、胃溃疡等,多属于“胃脘痛”的范畴,黄志昂^[6]认为该病一般系精神不畅或情志刺激导致肝失疏泄,气机失调,肝木克脾土,致肝胃不和;脾胃

互为表里,若饮食不节,感寒受累,则脾胃受损,脾失升清,胃失降浊,日久则脾气虚。邪气(Hp)乘机侵犯机体,导致邪正紊乱,气机失常,发为本病。吴随宁等^[7]认为慢性萎缩性胃炎的病机为本虚标实,本虚主要为“脾虚”,标实为湿热、血瘀等,标本相互错杂,症状复杂,病程缠绵难愈。邹文静等^[8]在研究体质与Hp的相关性中发现,慢性胃炎可以分为7种证型,其中脾胃湿热证和脾胃气虚证病例数最多,因此,脾虚在Hp感染的发病中有重要地位^[9]。

1.2 “脾虚”与骨质疏松症的相关性 中医认为脾为后天之本,气血生化之源,脾主运化、主统血,是保证机体正常运行的关键。《素问·评热病论篇》载:“邪之所凑,其气必虚。”痹证的发生,不外乎内因与外因,内因则与体质的盛衰强弱有关,外因则与患者所处的气候及生活条件相关。而痹证发生的内因与五脏之中的脾息息相关^[10]。《素问·痿论篇》曰:“脾主身之肌肉”“治痿者独取阳明”。说明脾运化功能正常,气血生化有源,五脏六腑的营养充足才能功能协调,四肢百骸强健有力。其次,脾主统血,脾气健旺,统血有力,统血于脉中而不致溢于脉外,更好地发挥濡养作用。反之,脾的运化及统血功能失常,无法发挥化生血液及统血的作用。《脾胃论·脾胃胜衰论》载:“大抵脾胃虚弱……五脏之气不生,脾病则下流乘肾……足不能履地。”骨质疏松症的病位在骨,发病之标在脾、肾二脏,脾胃虚弱,脾病下流乘肾,脾土克肾水,致使肾精不足,髓海空虚,不能发挥生精养骨的功能,致足不履地,发为“骨蚀”。赵万宁^[11]用健脾法及金天格胶囊治疗脾虚型骨质疏松的临床观察中发现,两组在改善临床症状及缓解疼痛等方面均有疗效,且试验组在改善临床症状及缓解疼痛方面效果优于对照组($P < 0.05$)。乔立红等^[12]将86例老年性骨质疏松症患者分为观察组和对照组,通过观察骨密度与血清钙、磷、骨代谢相关指标以及髋关节功能评分等,发现补肾健脾活血方可以改善骨质疏松症患者的临床症状,升高骨密度T值,改善骨代谢及生化指标,并且可以提高髋关节功能。可见,“脾虚”是导致骨质疏松症的重要病机之一。

2 Hp感染与骨质疏松症的相关性

2.1 Hp感染诱发骨质疏松症的发病机制 夏蓉晖等^[13]对某高校退休职工体检数据进行研究,发

现Hp感染者的骨质疏松症患病率及骨量减少占比高于非Hp感染者($P < 0.05$),Hp感染与骨质疏松症有明显相关性,但其机制尚未达成统一共识。有研究^[14]发现Hp感染可使机体发生慢性低程度的全身炎症反应,从而出现多个炎症指标的升高,如多态性和循环单核细胞水平升高,许多血管活性物质和细胞因子等细胞介质在Hp感染的胃黏膜中产生,可通过血液运输,并促进胃肠外器官产生炎症反应,刺激外周血单核细胞分泌的白细胞介素1(interleukin-1, IL-1)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、IL-6等升高。研究报道^[15]IL-6作为一种细胞因子,能增强破骨细胞前体细胞募集,并使其分化为破骨细胞,打破骨吸收与骨破坏的动态平衡,从而导致骨质疏松症的发生。其次慢性Hp感染可引起胃黏膜萎缩,胃酸分泌减少,从而抑制钙吸收,致使骨含量不足^[16]。FIGURA等^[17]在研究男性骨质疏松症患者Hp感染率的临床研究中发现,Hp感染细胞毒素相关蛋白表达阳性(CagA+Hp)患者的雌二醇水平低于细胞毒素相关蛋白表达阴性(CagA-Hp)和未感染Hp的患者,因此,推测Hp感染细胞毒素相关蛋白表达阳性(CagA+Hp)通过减低雌激素水平使男性罹患骨质疏松症,而雌激素是骨质疏松症的病因及诊疗的关键因素^[18]。还有研究^[19]发现,长时间使用质子泵抑制剂治疗或预防慢性胃炎或胃十二指肠溃疡与骨密度降低和骨折有相关性,以上几种原因是Hp感染引起骨质疏松症且已被证明的发病机制,但具体哪种机制占据主导地位目前尚无统一认识。

张玲等^[20]通过Meta分析得到,Hp的感染者患骨质疏松症的风险是未感染Hp者的1.45倍。亚组研究分析表明,在女性和老年人群中,Hp感染阳性者中患有骨质疏松症的风险分别增加1.41和1.72倍。KIM等^[21]在对775153人的随访中发现,Hp感染的女性骨质疏松症发生率高于未感染女性,危险比为1.23(95%CI:1.03~1.45),Hp与骨量减少之间存在相关性;在多变量分析中,年龄增长是骨质疏松症的主要危险因素。目前,尚未有Hp感染合并骨质疏松在青少年人群中发病的报道。有研究^[22]发现,Hp的耐药性随患者年龄增长呈上升趋势。因此,年轻人Hp感染初期,尚未发生耐药性,经正规抗Hp治疗可以治愈,而随着年龄增长,发生耐药性的概率增加等各种因素易诱发中老年人Hp感染合并骨质疏松症的发生。其次,关于Hp感染合并骨质疏松症相关研究较少,尚未涉及年龄与二者之间的关联,以期在未来的研究中以探究竟。

2.2 骨密度与维生素D及Hp的相关性 骨密度是反应骨强度的重要指标,临床常通过检测骨密度T值的高低程度辅助临床诊断骨质疏松症^[23]。CHUNG等^[24]纳入1126名患者,发现Hp阳性与阴性患者相比,年龄偏大,且Hp阳性组患者腰椎骨密度均值低于Hp阴性组,可以证实骨质疏松症是一种增龄性疾病,且Hp感染与骨密度密切相关。因此,可以推测在Hp感染早期,及时抗Hp治疗可以预防骨质疏松症的发生。SHIH等^[25]通过对Hp感染患者根治后的5年随访发现,早期根除可降低Hp感染对骨质疏松症患者的影响。

维生素D是维持体内骨代谢水平的关键调节因子,其不仅能促进小肠对钙磷的吸收,还能最大程度抑制甲状旁腺激素的代偿性分泌浓度来调节成骨和破骨细胞的活性^[26]。维生素D₃在体内必须经过二次羟基化才能发挥其生物学作用,1,25-(OH)₂D₃是合成维生素D的第二次羟基化过程,又是维生素D的主要代谢形式,也是诊断及评估钙水平的重要指标。维生素D受体是维生素D发挥生物学效应的核内生物大分子,维生素D基因是探索骨质疏松症遗传因素的重要候选基因之一^[27]。有研究^[19]表明,维生素D可以与维生素D₃受体结合后特异性识别靶基因上端的启动因子从而起到降低炎症反应的目的。刘毅毅等^[28]在研究维生素D防治小鼠Hp的研究中发现,持续给小鼠不同剂量的维生素D,实验组Hp的感染率低于对照组;且病理切片结果表明,Hp的数量减少,胃黏膜表面的炎症反应亦降低,表明维生素D与Hp的感染密切相关。周文艳等^[29]认为血清维生素D水平与Hp感染存在较强的相关性,血清维生素D水平偏低,可能会导致罹患Hp感染的风险增大。但安娜等^[30]对0~14岁儿童的Hp感染与其维生素D的水平进行了相关研究,结果表明维生素D与Hp的感染无相关性,产生该结果的原因可能与选择试验群体的年龄偏小及样本量较少有关。

2.3 脾虚-Hp感染-骨质疏松症 “脾虚”是导致Hp感染的内在机制之一,而Hp感染又可以引起“脾虚”的发生。中医学从脾论治骨质疏松症具有科学性^[31]。因而,“脾虚-Hp感染-骨质疏松症”的说法成立,从中医学脾虚论治Hp感染合并骨质疏松症有深刻的科学内涵。

3 小结

西医疗疗单纯骨质疏松症及Hp的感染有确切临床效果,使用方便,但随着目前生活环境及方式的改变,人体疾病的发生特点也变得复杂化、难治化,多种疾病同时发生或并存,因而中医“异病同治”思想在这一情况中将发挥重要作用。从Hp感染及引起

骨质疏松症的基本病因出发,运用中药从整体上调畅气机,充实气血,使邪毒无以生存及发作,达到一药或一方治疗多种疾病的目的,弥补了西药的不足,又起到标本兼顾的作用。

综上所述,Hp感染是引起骨质疏松症发生的一个重要发病因素,治病必求于本,基于中医“异病同治”的思想理论,从“脾虚”论治Hp感染引起的骨质疏松症有重要的理论基础和实际意义,可深层次去探讨。

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] 谢川,吕农华. 中国幽门螺杆菌感染的现状[J]. *疾病监测*, 2018, 33(4):272-275.
- [3] 谢雁鸣,刘岷,姜俊杰,等. 绝经后骨质疏松症中医临床实践指南(征求意见稿)[J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(22):5992-5998.
- [4] ASAOKA D, NAGAHARA A, SHIMADA Y, et al. Risk factors for osteoporosis in Japan: is it associated with Helicobacter pylori?[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2015, 11:381-391.
- [5] CHANG W K, KIM H Y, KIM D J, et al. Association between Helicobacter pylori infection and the risk of gastric cancer in the Korean population: prospective case-controlled study[J]. *J Gastroenterol*, 2001, 36(12):816-822.
- [6] 黄志昂. 疏肝健脾汤合三联疗法治疗慢性胃炎76例临床观察[J]. *中国当代医药*, 2010, 17(12):80-81.
- [7] 吴随宁,高淑娟,张延龙. 从本虚标实病机论治慢性萎缩性胃炎[J]. *现代中医药*, 2019, 39(3):24-26.
- [8] 邹文静,张秋萍,金静,等. 慢性胃炎患者中医体质及中医证型与幽门螺杆菌感染情况分布分析[J]. *陕西中医*, 2018, 39(10):1402-1404.
- [9] 厉兰娜,赵树珍,孔繁智,等. 胃复春治疗脾虚大鼠Hp感染的实验研究[J]. *上海中医药杂志*, 1994(11):44-45.
- [10] 刘健,万磊,黄传兵. 脾虚致痹探讨[J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(6):2440-2444.
- [11] 赵万宁. 健脾法治疗脾虚型骨质疏松性疼痛的临床疗效观察[D]. 北京:北京中医药大学, 2019.
- [12] 乔立红,徐慧连,王小伟. 补肾健脾活血方联合八段锦对老年女性骨质疏松症患者血清钙、磷、25羟维生素D及骨密度的影响[J]. *新中医*, 2021, 53(19):122-125.
- [13] 夏蓉晖,聂颖,赵绵松,等. 某高校退休职工幽门螺杆菌感染与骨质疏松相关性分析[J]. *中国临床医生杂志*, 2019, 47(12):1422-1425.
- [14] GRAHAM D Y, OSATO M S, OLSON C A, et al. Effect of H. pylori infection and CagA status on leukocyte counts and liver function tests: extra-gastric manifestations of H. pylori infection[J]. *Helicobacter*, 1998, 3(3):174-178.
- [15] GAULDIE J, RICHARDS C, NORTHEMANN W, et al. IFN beta 2/BSF₂/IL-6 is the monocyte-derived HSF that regulates receptor-specific acute phase gene regulation in hepatocytes[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1989, 557:46-58.
- [16] SCHUBERT M L. Physiologic, pathophysiologic, and pharmacologic regulation of gastric acid secretion[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2017, 33(6):430-438.
- [17] FIGURA N, GENNARI L, MERLOTTI D, et al. Prevalence of Helicobacter pylori infection in male patients with osteoporosis and controls[J]. *Dig Dis Sci*, 2005, 50(5):847-852.
- [18] 陈维媛,赵春阳,蔡佳怡,等. 雌激素治疗绝经后骨质疏松的Meta-分析[J]. *药物评价研究*, 2019, 5(12):2451-2458.
- [19] ANDERSEN B N, JOHANSEN P B, ABRAHAMSEN B. Proton pump inhibitors and osteoporosis [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2016, 28(4):420-425.
- [20] 张玲,游颜杰,包树臻,等. 幽门螺杆菌感染与骨质疏松症相关性Meta分析[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2021, 27(5):655-661.
- [21] KIM T J, LEE H, MIN Y W, et al. Cohort study of Helicobacter pylori infection and the risk of incident osteoporosis in women [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2021, 36(3):657-663.
- [22] 邹丽娜,张谢,张学松,等. 宁波地区不同年龄人群幽门螺杆菌耐药性分析[J]. *浙江医学*, 2019, 41(8):789-791.
- [23] 朱继珩,杨蕊敏. 老年人骨折与骨密度及骨代谢生化测定探讨[J]. *中国老年学杂志*, 2002, 22(3):190-191.
- [24] CHUNG Y H, GWAK J S, HONG S W, et al. Helicobacter pylori: a possible risk factor for bone health[J]. *Korean J Fam Med*, 2015, 36(5):239-244.
- [25] SHIH H M, HSU T Y, CHEN C Y, et al. Analysis of patients with Helicobacter pylori infection and the subsequent risk of developing osteoporosis after eradication therapy: a nationwide population-based cohort study[J]. *PLoS One*, 2016, 11(9):162645.
- [26] CÂNDIDO F G, BRESSAN J. Vitamin D: link between osteoporosis, obesity, and diabetes? [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(4):6569-6591.
- [27] 郑峰,王福荣,许喆. 维生素D受体基因多态性与青海地区藏族绝经后女性骨质疏松性骨折易感性的关系[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(20):35-41.
- [28] 刘毅毅,李蕾,吉秀芹,等. 维生素D防治慢性胃炎小鼠幽门螺杆菌感染的研究[J]. *现代药物与临床*, 2018, 33(11):2781-2786.
- [29] 周文艳,宋红. 血清维生素D与Hp感染的相关性探讨[J]. *中外医疗*, 2020, 39(18):44-46.
- [30] 安娜,刘运双. 幽门螺杆菌感染与维生素D水平的相关性探讨[J]. *国际检验医学杂志*, 2015, 36(16):2429-2431.
- [31] 乔小万,邓强,李中锋,等. 基于“脾肾论治”探讨温肾强骨方治疗骨质疏松症的用药机理[J]. *西部中医药*, 2022, 35(5):147-151.

收稿日期:2023-12-30

*基金项目:甘肃省自然科学基金(20JR10RA357);兰州市指导性计划项目(2019-ZD-116)。

作者简介:张超(1993—),男,硕士学位,医师。研究方向:中医药治疗骨伤疾病的研究。