



幽门螺杆菌感染 及其相关疾病 的**诊断与治疗**

主编 池肇春 元玉琴 董全江 司君利

YOU MEN LUO GAN JUN GAN RAN
JI QI XIANG GUAN JI BING
DE ZHEN DUAN YU ZHI LIAO



军事医学科学出版社

幽门螺杆菌感染及其相关疾病的 诊断与治疗

主编 池肇春 亢玉琴 董全江 司君利

R573.6
CZC

军事医学科学出版社
· 北 京 ·

内容提要

自从 1983 年 Marshall 和 Warren 首次分离出幽门螺杆菌以来,证实了幽门螺杆菌不仅是慢性胃炎、消化性溃疡及胃癌的主要病因,而且与系统疾病、免疫疾病、皮肤病、眼疾病、口腔疾病、肿瘤等也密切相关,且正在不断深入研究之中。

本书主要由从事幽门螺杆菌研究的专家学者为主,并组织有关专业的学者共同执笔。全书分上、下两篇,上篇为总论,分别介绍幽门螺杆菌细菌学、流行病学、发病机理、诊断、治疗与预防;下篇为各论,全面介绍幽门螺杆菌相关疾病的诊断与治疗。本书较全面地阐述了当前有关幽门螺杆菌方面研究的现状与进展,重点介绍了幽门螺杆菌与慢性胃炎、幽门螺杆菌与消化性溃疡、幽门螺杆菌与胃癌、螺杆菌与肝病等。全书文字流畅、内容全面、新颖实用,可作为消化内科医师及有关医师较为实用的参考用书。

图书在版编目(CIP)数据

幽门螺杆菌感染及其相关疾病的诊断与治疗/池肇春,亓玉琴,董全江等主编.

-北京:军事医学科学出版社,2008.7

ISBN 978-7-80245-097-4

I. 幽… II. ①池… ②亓… ③董… III. 幽门-螺旋菌-感染-诊疗 IV. R573.6

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 101724 号

出 版:军事医学科学出版社

地 址:北京市海淀区太平路 27 号

邮 编:100850

联系电话:发行部:(010)63801284

63800294

编辑部:(010)66884418,86702315,86702759

86703183,86702802

传 真:(010)63801284

网 址:<http://www.mmssp.cn>

印 装:河北天普润印刷厂

发 行:新华书店

开 本:787mm×1092mm 1/16

印 张:18

字 数:439 千字

版 次:2008 年 7 月第 1 版

印 次:2008 年 7 月第 1 次

定 价:38.00 元

本社图书凡缺、损、倒、脱页者,本社发行部负责调换

《幽门螺杆菌感染及其相关疾病的 诊断与治疗》编委会

主 编 池肇春 亓玉琴 董全江 司君利

副主编 史光军 宫巧俐 邹全明 曾 浩

戴永利 刘英勋

编 委 (以出现先后顺序排列)

池肇春 邹全明 罗 萍 张卫军

曾 浩 韩跃华 王绪霖 董全江

洪流 吴开春 徐 灿 李兆申

司君利 张修振 梁弘钢 亓玉琴

易智慧 欧阳钦 胡仁伟 纪莉莎

戴永利 辛永宁 刘英勋 史光军

要英杰 王 旭 宫巧俐 王松梅

张腾龙 赵旭传 蔚 莉

前 言

自从1983年Marshall和Warren首次从胃黏膜中分离出幽门螺杆菌以来,继之进一步证实了幽门螺杆菌与胃、十二指肠疾病紧密相关,幽门螺杆菌现已成为慢性胃炎、消化性溃疡及胃癌的重要病因,揭示了上述疾病在诊治上的重大突破与革命。随着细菌学、分子生物学、免疫学以及临床医学的进展,幽门螺杆菌感染及其相关疾病一直是众多学者研究的热点,而且均取得了很大进展。值得注意的是,越来越多的研究表明,幽门螺杆菌不仅与慢性胃病,同时与系统疾病,如与肝、胆、胰疾病,心脑血管、血液、呼吸、自身免疫、泌尿、内分泌代谢、肿瘤、口腔、皮肤、眼等某些疾病的发生与发展均有一定关系,有的成为病因或发病因素,且在这一方面的研究成果与报告也在逐渐增多。据网上可查资料有关幽门螺杆菌的研究文献报告已达12 000余篇,新的观点、认识、见解与进展层出不穷、繁花似锦,为幽门螺杆菌与人类疾病的相关性提供了更多科学的依据,为防治幽门螺杆菌感染,减少其危害性奠定了基础。为了更好地做好幽门螺杆菌感染及其相关疾病的防治,有必要对幽门螺杆菌感染及其相关疾病作一全面、系统的总结与进展性评论,既有基础理论,又有国内外的研究现状,进而探索今后研究的方向与展望。因此本书既要反映我国当前有关幽门螺杆菌方面的研究成果、诊治水平,又要介绍在这方面的最新前沿信息,以供幽门螺杆菌研究工作者、有关学科的临床医师在工作和学习中参考。

从发现幽门螺杆菌至今仅仅走过了20多年的历程,我国自幽门螺杆菌学组成立以来已经完成了多项大型的全国性多中心临床研究。包括2001~2004年全国性大规模自然人群幽门螺杆菌流行病学调查、耐药性的流行病学调查,分别于1994年、2003年和2007年召开了3次幽门螺杆菌感染若干问题共识会议,学组的成立起到了组织和领导作用。以邹全明教授为首的幽门螺杆菌疫苗的研究在国际上率先完成Ⅲ期临床试验,为全面开展临床应用做出了重大的贡献。

为了保证本书的先进性、全面性和实用性,我们邀请了国内部分从事幽门螺杆菌研究的专家、教授执笔。一些国内这方面的知名教授、专家由于工作繁忙未

能参加本书的编著,至今仍深表遗憾。参编的作者们在繁忙的医疗、教学和科研中抽出宝贵时间,参阅大量文献,结合自己的工作,写出了较高水平的内容,通过大家的齐心协力、同心同德,终于脱稿付印。在本书即将出版之际,请允许我向热情参与本书编著的作者们道一声谢谢,向支持本书出版的军事医学科学出版社领导、责编和相关人员致以诚挚的敬意。

全书分两大部分,上篇为总论,分别介绍幽门螺杆菌的发现史、研究现状、细菌学、流行病学、发病机理、诊治和预防;下篇为各论,分别介绍幽门螺杆菌相关疾病的诊断与治疗,重点介绍了幽门螺杆菌与慢性胃病和肝病的关系,对与系统疾病、传染病、皮肤疾病等的相关性也作了简单介绍。全书内容新颖实用,既总结了国内有关幽门螺杆菌方面的研究与临床,也引进了国外最新进展。

在我 50 多年的医学生涯中,编著了消化系统疾病著作 20 余部,多者 200 多万字,少者 20 余万字一部,发表论著 260 余篇,为祖国医学事业付出了自己的一点微薄贡献,感到无限欣慰。由于幽门螺杆菌的研究与临床进展迅速,书中难免会有一些不足和错误,敬请广大同仁和读者提出宝贵意见。

池肇春

2008 年春于青岛 谨识

目 录

上篇 总 论

第一章 幽门螺杆菌发现史、研究进展和感染的诊治现状	(3)
第二章 幽门螺杆菌细菌学	(15)
第一节 幽门螺杆菌的形态学	(15)
第二节 幽门螺杆菌的生理学与生化特征	(17)
第三节 幽门螺杆菌的基因组	(25)
第三章 幽门螺杆菌流行病学	(32)
第一节 自然人群中幽门螺杆菌感染	(32)
第二节 传染源与传播途径	(34)
第三节 预防	(36)
第四章 幽门螺杆菌感染的发病机理	(37)
第一节 幽门螺杆菌毒力和致病力	(37)
第二节 宿主因素在发病机理中的作用	(40)
第五章 幽门螺杆菌诊断	(45)
第一节 幽门螺杆菌微生物学诊断	(45)
第二节 尿素酶依赖技术	(60)
第三节 幽门螺杆菌的血清学诊断	(64)
第四节 粪便 <i>Hp</i> 抗原(<i>HpSA</i>)测定	(69)
第五节 幽门螺杆菌的生物芯片检测	(72)
第六章 幽门螺杆菌感染的治疗	(81)
第一节 幽门螺杆菌治疗的适应证	(81)
第二节 抗幽门螺杆菌感染治疗药物	(85)
第三节 治疗方案	(104)
第四节 幽门螺杆菌对抗菌药物的耐药	(108)
第五节 根除治疗失败的原因和对策	(110)
第六节 抗幽门螺杆菌治疗的未来方向与思考	(111)
第七章 幽门螺杆菌的黏膜损伤机理及防治策略	(115)
第一节 幽门螺杆菌感染的免疫致病机理	(115)
第二节 动物模型的建立	(120)
第三节 疫苗构建	(122)

第四节	疫苗接种治疗幽门螺杆菌感染的动物和初步临床试验	(128)
第八章	幽门螺杆菌感染的预防	(133)
第一节	大面积、大批自然人群普查,摸清 Hp 流行率	(133)
第二节	控制传染源	(136)
第三节	切断传播途径	(137)
第四节	幽门螺杆菌疫苗研究进展	(140)

下篇 幽门螺杆菌相关疾病的诊断与治疗

第九章	幽门螺杆菌与慢性胃炎	(149)
第一节	概述	(149)
第二节	幽门螺杆菌引起慢性胃炎的证据	(152)
第三节	幽门螺杆菌引起慢性胃炎的发病机理	(153)
第四节	幽门螺杆菌感染与肠上皮化生(肠化)	(156)
第五节	幽门螺杆菌伴慢性胃炎的治疗	(159)
第十章	幽门螺杆菌与胃食管反流病	(161)
第一节	概述	(161)
第二节	胃食管反流病时幽门螺杆菌的流行率	(163)
第三节	幽门螺杆菌感染与胃食管反流病相关的病理生理学	(164)
第四节	根除幽门螺杆菌与胃食管反流病	(165)
第十一章	幽门螺杆菌与消化性溃疡	(167)
第一节	消化性溃疡幽门螺杆菌的流行率	(167)
第二节	幽门螺杆菌与消化性溃疡相关的证据	(169)
第三节	幽门螺杆菌与消化性溃疡并发症	(171)
第四节	幽门螺杆菌引起消化性溃疡的发病机理	(173)
第五节	幽门螺杆菌合并消化性溃疡的治疗	(176)
第十二章	幽门螺杆菌感染与胃癌前病变	(181)
第一节	幽门螺杆菌感染引起胃癌前病变的机理	(181)
第二节	根除幽门螺杆菌对胃癌前病变的影响	(185)
第十三章	幽门螺杆菌与胃癌	(190)
第一节	概述	(190)
第二节	流行病学	(192)
第三节	幽门螺杆菌引起胃癌的发病机理	(192)
第四节	幽门螺杆菌感染与胃癌的控制预防	(200)
第十四章	幽门螺杆菌与胃黏膜相关淋巴样组织(MALT)淋巴瘤	(203)
第一节	基本概念	(203)
第二节	Hp 与胃 MALT 淋巴瘤	(204)
第三节	胃 MALT 淋巴瘤的早期诊断及临床分期	(206)
第四节	胃 MALT 淋巴瘤治疗观点的变迁	(208)

第五节	根除 <i>Hp</i> 治疗后胃 MALT 淋巴瘤消退相关的因素——预测因素	(211)
第六节	结论及展望	(213)
第十五章	幽门螺杆菌与功能性消化不良	(215)
第一节	概述	(215)
第二节	流行病学	(215)
第三节	幽门螺杆菌参与功能性消化不良的发病机理	(216)
第四节	功能性消化不良的诊断	(217)
第五节	抗幽门螺杆菌感染与功能性消化不良的治疗	(219)
第十六章	幽门螺杆菌与非甾体类抗炎药物 (NSAID)	(223)
第一节	NSAID 引起胃肠损伤	(223)
第二节	根除 <i>Hp</i> 预防 NSAID 致溃疡发生与溃疡复发	(226)
第三节	<i>Hp</i> 与 NSAID 关系共识意见	(229)
第十七章	螺杆菌与肝病	(232)
第十八章	螺杆菌感染与肝细胞癌	(242)
第十九章	螺杆菌与胆系疾病	(246)
第二十章	幽门螺杆菌与动脉粥样硬化和冠心病	(253)
第一节	幽门螺杆菌流行率	(253)
第二节	与幽门螺杆菌相关的证据	(254)
第三节	治疗	(256)
第二十一章	幽门螺杆菌感染与呼吸系统疾病	(258)
第一节	幽门螺杆菌感染与慢性支气管炎	(258)
第二节	幽门螺杆菌感染与肺结核	(259)
第三节	幽门螺杆菌感染与支气管扩张	(259)
第四节	幽门螺杆菌感染与肺癌	(260)
第五节	幽门螺杆菌感染与阻塞性睡眠呼吸暂停综合征	(261)
第二十二章	幽门螺杆菌与血液系统疾病	(263)
第一节	幽门螺杆菌与缺铁性贫血	(263)
第二节	幽门螺杆菌与特发性血小板减少性紫癜	(265)
第三节	幽门螺杆菌与白血病	(268)
第二十三章	幽门螺杆菌与皮肤病	(272)
第一节	幽门螺杆菌与慢性荨麻疹	(272)
第二节	幽门螺杆菌与酒渣鼻	(274)
第三节	幽门螺杆菌与其他皮肤病	(276)

上 篇

总 论

第一章 幽门螺杆菌发现史、研究进展和感染的诊治现状

一、幽门螺杆菌发现史

早在 20 世纪末, Bizzozzero 和 Salomon 在人和动物的胃中已观察到螺旋状细菌。1939 年 Doenges 在 242 份死后检查的胃组织中有 43% 找到了粗壮、带有 2~3 个弯的弯曲细菌。1979 年澳大利亚皇家佩恩医院的病理学医师 Warren 在慢性胃炎患者的胃窦黏膜组织切片下观察到弯曲状细菌, 并注意到此菌有规律地存在于黏膜细胞层的表面及黏膜层下面, 提出这种细菌与慢性胃炎可能有密切关系, 然而对细菌的生化特性及毒力, 以及与胃病的相关性了解甚少。1981 年 Warren 和当时的实习医生 Marshall 用 Warthin-Starry 染色法发现胃黏膜标本上存在细菌, 而 Marshall 用四环素治疗 1 例胃内有细菌的慢性胃炎患者, 发现消除细菌后胃炎症状得到改善。当时从胃黏膜进行培养分离此种细菌, 经 30 余次均未获得成功。尽管培养不成功, 但从细菌学和临床上证实了这种细菌的存在确实与胃炎相关, 此外他们还发现, 这种细菌还存在于所有十二指肠溃疡患者、大多数胃溃疡患者和约 50% 胃癌患者的胃黏膜中。

1982 年 4 月 Marshall 及 Warren 对胃黏膜活检标本用微氧培养方法, 成功地培养和分离出了这种细菌, 开始时胃活检组织的检出率仅 19.1%, 技术熟练以后检出率可高达 87.1%。根据细菌的形态、生长特性、生化反应及其 DNA G+C 的摩尔数等, 根据国际细菌命名准则, 应以拉丁文命名, 将此菌命名为幽门弯曲菌 (*Campylobacter pylori*, Cp)。为了进一步证实该菌就是导致胃炎的主要病因, Marshall 和另一位医生喝下含有这种细菌的培养液, 结果大病一场, 从自己的亲身经历中, 证实了幽门螺杆菌是胃炎和消化性溃疡的病因。

1982 年 10 月 22 日在澳大利亚内科学院的会议上, 他们首次报告了这种细菌与胃炎相关。1983 年他们的成果发表在 *Lancet* 上。成果一经发表, 立刻在国际消化病学界引起了轰动, 掀起了全世界的研究热潮。

1987 年 Romanink 等发现 Cp 的 16S rRNA 序列与其他弯曲菌属细菌有明显不同, 建议把 Cp 从弯曲菌中划分出来。

1989 年 Grodwin 等研究发现, 根据此菌的形态特征、菌体组成成分及基因分析, 认为 Cp 与其他弯曲菌有显著不同, 指出 Cp 有 5 个分类学特征与沃林 (*Wolinella*) 属不同, 认为应该成立一个新的属, 即 *Helicobacter* 属, 并把 Cp 更名为幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, Hp)。这种细菌特征, 即在体内呈螺旋状 (helico), 在体外则呈杆状 (bacter)。

2005 年 10 月 3 日为了表彰 Warren 和 Marshall 发现了幽门螺杆菌在胃炎和消化性溃疡等疾病中的作用, 他们获得了 2005 年度诺贝尔生理学或医学奖。2006 年 3 月 26 日 Marshall 应邀来华开座谈会, 介绍了幽门螺杆菌的发现及研究经过。国内自 1985 年张振华教授首次分离出幽门螺杆菌后, 幽门螺杆菌研究成为在胃肠病领域中最热门的研究课题之一。

二、幽门螺杆菌研究进展

从开始发现幽门螺杆菌至今仅仅走过了 20 多年的历史,尽管时间不长,但它的发现给慢性胃病的病因和诊治带来一个划时代的飞跃,揭开了慢性胃病的面纱,并在世界范围内进行了广泛的研究,包括幽门螺杆菌流行病学、细菌学、基因学、病理生理学、发病机理、幽门螺杆菌相关疾病及其预防医学等都进行了全面的研究,尤其是对慢性胃炎、胃癌及消化性溃疡的研究成为热点,且研究最为深入与广泛。研究认为,幽门螺杆菌是上述疾病的主要病因,因此为上述疾病提供了防治目标和努力方向,至今一直是世界各国研究的热点。从网上查到的有关幽门螺杆菌研究的文献就达 1 万余篇,尽管如此,对幽门螺杆菌及其相关疾病的发病机理还有许多不明之处,尚需解决;根除幽门螺杆菌治疗方案和疗效尚需不断完善与提高;幽门螺杆菌疫苗预防尚需抓紧落实在人类接种。

(一)幽门螺杆菌是发生胃癌的中心环节

胃癌的发生是一个多因子作用的结果,包括饮食、环境、个体基因的易感性和幽门螺杆菌。目前一致认为幽门螺杆菌是胃癌最重要的病因。幽门螺杆菌与胃癌的研究一直是幽门螺杆菌研究领域中的重要课题。长期大规模的随访研究证明,胃癌只发生于有幽门螺杆菌感染的胃黏膜,而不发生于无幽门螺杆菌的胃黏膜,提示根除幽门螺杆菌可预防胃癌的发生。动物实验研究亦发现,幽门螺杆菌不仅可增强甲基硝基亚硝基胍(MNNG)的致癌作用,长期幽门螺杆菌感染本身也可诱发胃窦腺癌。流行病学调查证实,幽门螺杆菌感染患者发生胃癌的相对危险度增高 3.8 倍,试验诊断幽门螺杆菌阳性后 ≥ 15 年时相对危险度增高到 8.7 倍。萧树东等首次在国内建立了蒙古沙鼠发生胃癌的动物模型。本研究收集了幽门螺杆菌致蒙古沙鼠胃腺癌模型中从正常→炎症→增生→息肉→腺癌全过程的组织,并应用组织芯片技术,研发了 250 个点的幽门螺杆菌蒙古沙鼠胃癌核型组织芯片。

幽门螺杆菌引起胃癌的发病机理包括:①毒力因子与胃癌:幽门螺杆菌含有的各种毒力因子与胃癌发生有关。细菌毒素基因 A(CagA)是唯一能进入胃上皮细胞的幽门螺杆菌毒力因子,它在胃癌的发生上起到关键性作用。幽门螺杆菌 CagA 可导致细胞多种基因蓄积和上皮改变,促进多个步骤致胃癌发生。②感染自然史与胃癌危险性:幽门螺杆菌与黏膜表面相互作用引起炎症前细胞因子的释放,引起炎症→萎缩→肠上皮化生代替胃上皮→不典型增生→胃癌。③基因不稳定和基因突变:胃癌的发生涉及癌基因、抑癌基因、细胞黏附分子、端粒及遗传基因等多方面的异常。由于幽门螺杆菌感染发生的基因突变是与氧化应激有关,人胃上皮细胞暴露于各种幽门螺杆菌菌株和炎症细胞因子产生活性氧,同时也使 TNF- α 或 TNF- γ 产生增加,也引起活性氧产生增加。幽门螺杆菌伴炎症时有 NO 合酶、COX-2 水平增高,两者有产生基因突变的潜力。许多肿瘤中都发现有线粒体基因表达受影响,且有线粒体 DNA(mtDNA)突变,使胃癌发生率增加。细胞色素 C P450C19(CYP2C19)基因型和幽门螺杆菌感染与胃癌易感性有关。HLA 抗原多态性与胃癌发生有关。发现幽门螺杆菌感染者缺乏 HLA 的一些基因型,引起癌发生。④幽门螺杆菌在胃上皮细胞上的毒性和黏膜屏障功能作用:幽门螺杆菌通过许多机理引起胃上皮细胞毒性和细胞保护作用降低,使胃上皮细胞对有害动因和致癌物比较敏感。幽门螺杆菌可削弱胃黏膜屏障的黏液成分,损害黏膜的分泌功能。胃黏膜的结构功能依赖于黏膜上皮细胞增殖和凋亡之间的动态平衡,一般认为胃黏膜上皮细胞增殖加快,即增大了胃腺癌发生的危险性。⑤幽门螺杆菌引起胃上皮细胞传导途径失衡和影响基因转录:幽门

螺杆菌通过直接与上皮细胞粘连或通过释放细菌产物改变胃上皮细胞的传导,幽门螺杆菌影响细胞凋亡-增生平衡:幽门螺杆菌长期感染导致慢性炎症可刺激胃上皮细胞的增殖与凋亡,感染幽门螺杆菌后长期的炎症刺激导致基因表达改变和突变,使上皮细胞过度的异常增殖,增殖与凋亡失衡,引起胃癌前病变发生,以致形成胃癌。

(二) 螺杆菌与肝病

随着幽门螺杆菌研究的日益深入,螺杆菌与肝病的研究也逐步开展,并取得了一定的成绩。螺杆菌属(*Helicobacterium*)迄今已发现 20 余种,以人为主要宿主的有 3 种,即幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)、*H. heilmannii* 和 *H. cinaed*。其中以幽门螺杆菌最为重要,对人类致病性强,且广泛流行。肝螺杆菌(*Helicobacter hepaticus*, Hh)是一种与幽门螺杆菌有关的新型螺杆菌。肝螺杆菌能产生尿素酶、过氧化物酶、氧化酶,可将氮化物还原成硝酸盐,能产生硫化氢,水解吡啶乙酸。

1. 幽门螺杆菌与慢性肝病 幽门螺杆菌感染时发生消化性溃疡的发生率高。Villalan 等就肝硬化合并消化性溃疡时,若幽门螺杆菌阳性是否为根除幽门螺杆菌的指征进行了研究。传统观点认为,根除幽门螺杆菌不减少残留溃疡率,指出肝硬化时幽门螺杆菌感染可能不是一个导致消化性溃疡的主要危险因素,因此肝硬化合并消化性溃疡患者可能不是根除幽门螺杆菌的依据。我国台湾学者 Lo 等研究报告肝硬化有十二指肠溃疡时幽门螺杆菌流行率仅 52%,36 例进行幽门螺杆菌根除治疗,其中 21 例(58%)1 年内复发,也注意到 18 例复发性十二指肠溃疡患者 8 例(44%)幽门螺杆菌仍为阳性,因此也认为肝硬化合并消化性溃疡患者根除幽门螺杆菌对减少溃疡复发无效。

2. 螺杆菌诊断 各种慢性肝病时常有螺杆菌流行率增高,但它与各种慢性肝病的相互关系尚不完全明了。目前对慢性肝病患者检测常用 PCR 和免疫组化方法:抗幽门螺杆菌抗体用酶联免疫检测法(EIA),幽门螺杆菌抗原用免疫组化测定,胃和肝螺杆菌特异性基因 16S 核蛋白体 RNA(16S rRNA)用 PCR 测定,螺杆菌鉴定用变性凝胶电泳梯度(PCR-DGGE)和 PCR 扩增片段分析。波兰学者 Stalk 等报告 62 例慢性肝病患者 60 例(97%)通过 PCR-DGGE 和 PCR 扩增作出诊断,25/25(100%)胃和肝标本幽门螺杆菌基因阳性,检出 *H. heilmannii* 2 例(3%);62 例慢性肝病 23 例检出幽门螺杆菌 CagA 基因 C;幽门螺杆菌抗原在胃黏膜检出率为 63%,肝组织检出率 41%。

3. 肝螺杆菌与肝疾病 Fox 等给未感染鼠口服 Hh 标准株 ATCC51448,2 周后就发现鼠肝脏中出现散在的肝细胞坏死,至 10~16 周坏死加重,至 28 周达高峰,有 1 只小鼠发生了肝癌。Diwang 等给感染 Hh 的 A/J Cr 雄性幼鼠,未感染的对照组鼠注射二甲基亚硝胺,发现在 51~64 周以后 10(10/18)例实验组鼠发生了肝癌,而对照仅 2 例(2/19)发生肝癌,说明 Hh 的致癌性强,两组差异有显著性($P < 0.05$)。Ward 等观察发现,A/J Cr 小鼠感染 Hh 1 年后,肝细胞体积逐渐增大,卵圆细胞明显增生,进而形成局灶性增生结节,在感染 78 周观察到慢性肝炎向肝细胞癌演变的病理改变。

Hh 引起肝病的可能机理:①自身免疫反应:Hh 和 Hh 发生的热休克蛋白 70(HSP70)有共同的交叉抗原,提示自身免疫可能在 Hh 致病中起作用。②氧化损害:随着病变加重发现 8-羟基脱氧鸟苷(8-OHO-dG)明显增加,这是氧化 DNA 损害的一个敏感标记物,同时将导致环嘧啶 N-1,N(2)丙二醛-脱氧鸟苷(MIdG)化合物的形成,导致细胞突变最终致癌发生。③癌基因突变:Hh 激活癌基因引起基因突变发生癌,其详细机理目前尚不明了。④cyclin D1 过度表达:

引起肝细胞异常增殖,最后导致癌发生。

4. 幽门螺杆菌与高氨血症和肝性脑病 高氨血症是肝硬化导致肝性脑病(HE)的重要机理。近年研究指出,胃液中的幽门螺杆菌因富含尿素酶,把尿素分解后产生氨,成为血氨的一个重要来源,因此认为慢性肝病患者,尤其是肝硬化、门脉高压的患者高氨血症的发生与胃内幽门螺杆菌感染有密切关系。

Wang 等研究幽门螺杆菌感染、血氨浓度和肝性脑病之间的相互关系。报告 457 例肝硬化,幽门螺杆菌感染率 60.6%,HE 发生率 47.5%、亚临床肝性脑病(SHE)47.0%,血氨浓度幽门螺杆菌阳性比幽门螺杆菌阴性的肝硬化患者高,分别为 $(78.4 \pm 63.6) \mu\text{mol/L}$ 对 $(53 \pm 51.4) \mu\text{mol/L}$ ($P < 0.01$),根除幽门螺杆菌后血氨水平显著降低,从治疗前的 $(78.4 \pm 63.6) \mu\text{mol/L}$ 降至 $(53.5 \pm 37.7) \mu\text{mol/L}$ 。幽门螺杆菌感染者比无幽门螺杆菌感染者 HE 的发生率高,为 58.5% 对 30.6% ($P < 0.01$)。根除幽门螺杆菌后 HE 发生率显著下降,从 47.5% 降至 34.1%。肝性脑病者幽门螺杆菌流行率也高于无肝性脑病者,前者幽门螺杆菌感染率 74.4%,后者 53.2% ($P < 0.05$)。高氨血症也有显著不同,肝硬化有 HE 者血氨为 $(94.5 \pm 75.6) \mu\text{mol/L}$,SHE 为 $(59.9 \pm 49.2) \mu\text{mol/L}$,无肝性脑病者为 $(47.3 \pm 35.5) \mu\text{mol/L}$ ($P < 0.05$)。因此认为肝硬化时引起高氨血症和肝性脑病发生幽门螺杆菌感染可能是一个重要的因子。目前普遍认为肝硬化患者有幽门螺杆菌感染比无幽门螺杆菌感染发生肝性脑病较多见,且前者血氨水平和胃液氨水平高于后者。尽管如此,多数学者研究认为幽门螺杆菌虽产生氨,但很少导致肝性脑病的发生。根除幽门螺杆菌可改善血氨水平和肝性脑病,也可预防 HE 的发生。

肝硬化患者幽门螺杆菌感染发生高氨血症的机理:定植于胃黏膜的幽门螺杆菌,可分泌大量具有高度活性的尿素酶,其活性高于任何肠道细菌,其活性为变形杆菌的 100 倍。幽门螺杆菌把尿素分解为 NH_3 和 CO_2 ,从胃黏膜上皮细胞间隙漏出,使胃内氨浓度显著增高,以致正常 H^+ 向胃腔内释放障碍,造成 H^+ 逆扩散,导致黏膜细胞的溶酶体酶释放,溶酶体酶破裂,胃黏膜上皮细胞损伤,引起胃黏膜充血、水肿、糜烂、出血及坏死;幽门螺杆菌感染产生一系列炎症介质和(或)细胞因子,可引起胃、十二指肠的炎症和溃疡。如前所述, NH_3 吸收入血引起高氨血症。

(三) 幽门螺杆菌的生物芯片检测

生物芯片是近年发展起来的可以实现对细胞、蛋白、核酸以及其他生物组分大信息量检测的技术。根据载体上固定的生物分子不同,生物芯片可以分为基因芯片(包括 DNA 芯片、cDNA 芯片和寡核苷酸芯片)、组织芯片、蛋白芯片等多种。幽门螺杆菌全基因组序列测定的完成使得幽门螺杆菌芯片的应用成为可能。

1. 幽门螺杆菌 DNA 芯片 生物芯片上海国家工程研究中心已开发了幽门螺杆菌、幽门螺杆菌耐药性与宿主胃癌易感性基因联合检测的基因芯片。

(1) 幽门螺杆菌基因组芯片:共涉及幽门螺杆菌的 1632 个 ORF,其中包含标准菌株 26695 的基因 1590 个,标准菌株 J99 的特异性基因 103 个,可以一次性检测幽门螺杆菌毒性基因、幽门螺杆菌相关胃癌易感基因、幽门螺杆菌耐药基因(一次性可以检测多种抗生素)。Salama 等首次通过 PCR 方法扩增得到相应的幽门螺杆菌全基因组基因片段,构建基因组芯片,所构建的芯片包括 1643 个 PCR 产物,囊括了 98.9% 幽门螺杆菌 26695 和 J99 菌株的 ORF,并应用该芯片检测幽门螺杆菌基因组多态性。芯片检测的特异性 98%,敏感性 96%。之后幽门螺杆菌

基因组芯片逐渐被广泛用于幽门螺杆菌菌株多态性、进化、不同生长环境下基因表达差异等方面的研究。

韩跃华等首次研制了幽门螺杆菌基因组 DNA 芯片,所扩增片段相对应于 1636 个 ORF,其中幽门螺杆菌 26695 为 1549 个,幽门螺杆菌 J99 为 87 个。用于基因组多态性的检测,不同的菌株可能有不同的毒力,DNA 芯片可快速而有力地选取致病基因,有助于选择相对重要的基因以进一步进行有关幽门螺杆菌致病机理及其疫苗的研究。幽门螺杆菌 DNA 芯片目前主要用于:①菌株基因型检测;②不同生长环境或不同调节元件作用下幽门螺杆菌基因的表达情况;③揭示耐药菌株,促进新药的开发;④疫苗的研制。

Graham 等首次将选择性捕获转录序列(SCOT)技术和幽门螺杆菌基因组芯片技术结合起来,用于检测活体内幽门螺杆菌基因表达情况,并采用 RT-PCR 验证芯片检测结果。

(2)寡核苷酸芯片:寡核苷酸芯片是当前基因诊断中最好的方法,是在 PCR 技术的基础上,结合高通量芯片技术对检测对象进行多种生物学信息分析,具有高通量、多靶位等优点,可用于识别不同种类微生物,能够快速、灵敏、特异地对样品中的幽门螺杆菌菌株进行检测和分型。

(3)PCR 产物芯片:Nilsson 等通过 PCR 方法合成幽门螺杆菌致病岛(Cag PAI)所包括的 27 个基因,制成幽门螺杆菌 PCR 产物芯片,所有基因片段在芯片上重复点样 3 次,以幽门螺杆菌 16S rRNA 作为阳性对照,以 λ DNA 和水作为阴性对照。用于检测不同胃-十二指肠疾病患者幽门螺杆菌的基因组成,同时采用 PCR 方法来验证芯片检测结果。

2. 幽门螺杆菌蛋白芯片检测 蛋白芯片是一种可以获得未知蛋白组分、序列、生化特性等的有力工具,是幽门螺杆菌感染快速检测的一大突破,幽门螺杆菌蛋白芯片可同时检测幽门螺杆菌多种抗体,获得一个动态、连续的抗体谱,提高幽门螺杆菌感染检测的敏感性和特异性,有助于幽门螺杆菌的流行病学调查。刘红鹰等用幽门螺杆菌蛋白芯片技术检测各种消化道疾病患者血清中幽门螺杆菌 CagA、VacA 以及热休克蛋白 60 等抗体。结果胃肠炎症组、消化性溃疡组和胃肠道肿瘤组患者 CagA 抗体、VacA 抗体的阳性率显著高于对照组,提示两者与这些消化道疾病的发生密切相关。

(四)我国幽门螺杆菌研究现状

1. 中华医学会消化病分会幽门螺杆菌学组成立与工作成就 从幽门螺杆菌学组成立以来已经组织和完成了多项大型的全国性多中心临床研究。

(1)全国性大规模的自然人群幽门螺杆菌流行病学调查:2001~2004 年历时 3 年涉及全国 23 个省市、40 多个中心的大规模自然人群中幽门螺杆菌流行病学调查,涉及 32 000 余人,其研究结果显示全国各地幽门螺杆菌感染率存在很大差异。我国幽门螺杆菌感染率为 40%~90%,最低是广东省,为 42%,最高为西藏地区喇嘛,为 90%。我国幽门螺杆菌现症感染率范围 42%~64%,平均 55%,现症感染率最低地区是广东省(42%),最高地区为陕西省(64%)。儿童幽门螺杆菌感染率为 25%~95%,平均 40%。儿童幽门螺杆菌感染率平均每年以 0.5%~1% 的速度递增。此项研究荣获了亚太地区消化疾病周大会主席一等奖。

(2)全国性大规模的幽门螺杆菌耐药性的流行病学调查:幽门螺杆菌学组于 2005~2006 年进行了全国大规模的幽门螺杆菌耐药的流行病学调查,涉及全国 16 个省市和 20 多个中心。结果显示,我国幽门螺杆菌对抗生素的耐药率为:甲硝唑 50%~100%(平均 73.3%),克拉霉素 0~40%(平均 23.9%),阿莫西林 0~2.7%。幽门螺杆菌对抗生素的耐药率地区差异很

大,尤其是上海市和湖北省的患者幽门螺杆菌对甲硝唑的耐药率高达 100%。

(3)多次召开有关幽门螺杆菌的共识会议,指导全国对幽门螺杆菌感染及其相关疾病的防治:1994 年 4 月 29~30 日,全国幽门螺杆菌科研协作组在海南省三亚市举行了我国第一次幽门螺杆菌专家共识会议,主要对幽门螺杆菌的诊断,幽门螺杆菌与胃癌、幽门螺杆菌与功能性消化不良的关系及抗幽门螺杆菌治疗等进行了研讨,并对幽门螺杆菌的流行病学、发病机理进行了讨论。

2003 年幽门螺杆菌学组在安徽桐城举行了第二次幽门螺杆菌专家共识会议,在这次会议上采纳了 2000 年欧洲幽门螺杆菌共识会议意见。这次会议认为幽门螺杆菌与 GERD 的关系仍未有肯定的结论,根除幽门螺杆菌与多数 GERD 无关。幽门螺杆菌感染和功能性消化不良的关系仍未明确。

2007 年 8 月 10~12 日在江西庐山召开第 3 次全国幽门螺杆菌感染若干问题共识会议。会上就幽门螺杆菌与胃癌、幽门螺杆菌与黏膜相关淋巴组织(MALT)淋巴瘤、幽门螺杆菌感染新途径、幽门螺杆菌耐药基因的诊断芯片作了学术报告,与会者就幽门螺杆菌根除指征和治疗作了深入讨论,并提出共识意见。

2. 我国幽门螺杆菌与胃癌相关性的研究 上海萧树东等首次在国内建立起了幽门螺杆菌感染 84 周后导致蒙古沙鼠发生胃腺癌的动物模型。我国对三个高发区人群进行幽门螺杆菌根除治疗的效果作了长期随访的对照研究,这些研究表明根除幽门螺杆菌可以减轻或逆转癌前病变或降低其发生率。香港大学在福建长乐的研究报告对 1 630 人随访达 7.5 年的一个研究证实,在根除幽门螺杆菌后可以降低胃黏膜癌前病变的发生以及胃癌的发生。

房殿春对幽门螺杆菌的致癌作用进行了系列的研究。作者采用蒙古沙鼠成功复制了幽门螺杆菌所致胃黏膜癌前病变的动物模型,发现:①幽门螺杆菌感染组肠化生和异型增生的发生率明显高于对照组,提示幽门杆菌感染可直接导致胃癌发生。②幽门螺杆菌感染可增加胃癌的易感性,幽门螺杆菌阳性患者萎缩性胃炎和肠化生的发生率明显高于幽门螺杆菌阴性组。③体外研究发现,幽门螺杆菌培养滤液对胃黏膜细胞 DNA 具有直接损伤作用,对胃黏膜上皮细胞具有直接转化作用,不仅可通过损害胃黏膜直接影响胃癌的形成,而且还具有直接的促癌作用。④幽门螺杆菌感染可导致胃黏膜上皮细胞增殖与凋亡的调节紊乱,促使胃黏膜不稳定性增加,从而增加胃癌发生的危险性。⑤幽门螺杆菌感染可诱发胃黏膜上皮细胞线粒体基因的不稳定,且可导致线粒体 DNA(mtDNA)核内整合。

崔荣丽等研究幽门螺杆菌阳性者 552 例随机分为治疗组与对照组。治疗组停药 1 个月复查¹³C-UBT,幽门螺杆菌的根除率为 89%,分别于 1,5,8,10 年后进行内镜复查。并将第 10 年随访的 378 例复查胃镜胃窦部及体部的组织学改变与 10 年前进行比较,两组胃癌的发生率用生存分析进行统计学分析。结果 10 年中共检出胃癌患者 9 例,其中治疗组 2 例,对照组 7 例。10 年随访研究表明,根除幽门螺杆菌可以使绝大多数胃黏膜的炎症减轻;根除幽门螺杆菌 10 年后,胃体部萎缩的增长较对照组显著缓慢;根除幽门螺杆菌后胃癌的发生有减少趋势;9 例胃癌患者均伴有肠化生的发生,提示肠化生对胃癌的发生起一定的作用。

北京大学临床肿瘤学院游伟程教授等历经 10 年研究证实,清除胃内 *Hp* 感染,可使胃癌癌前病变及胃癌的发病风险降低 40%。对山东临朐县 3 400 例成人就胃癌癌前病变与胃癌发生关系、病变转变及影响因素、遗传易感性等进行了研究,并开展根除 *Hp* 感染随机多因素干预研究。结果表明,胃癌癌前病变程度与胃癌发生危险呈等级相关,*Hp* 感染是胃癌发生的重要