

螺旋杆菌 临床研究新进展

New Advances
in Clinical H.Pylori Study

葉国钦 编著



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

螺旋杆菌

临床研究新进展

Editorial Board: 葛兰素史克医药有限公司

Editor: 葛兰素史克医药有限公司 医学部 医学部

2000年 10月



人民卫生出版社



临床研究新进展

葉国钦 编 著

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

螺旋杆菌临床研究新进展/葉国钦编著. —北京:
人民卫生出版社, 2010. 5

ISBN 978-7-117-12664-9

I. ①螺… II. ①葉… III. ①螺旋菌-细菌病-诊疗
IV. ①R516

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 044009 号

门户网: www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网: www.ipmph.com	护士、医师、药师、中医 师、卫生资格考试培训

版权所有，侵权必究！

螺旋杆菌临床研究新进展

编 著: 葉国钦

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

010-59787586 010-59787592

印 刷: 三河市潮河印业有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 850×1168 1/32 印张: 6.5

字 数: 161 千字

版 次: 2010 年 5 月第 1 版 2010 年 7 月第 1 版第 2 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-12664-9/R · 12665

定 价: 39.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

作者简介

葉国钦1961年毕业于复旦大学,1983年获得华盛顿大学硕士学位,1991年获得哥伦比亚大学博士学位,当年受聘于这个大学医学院任正教授。1992年他组建了 Ameritek,并在美国西雅图建立了幽门螺旋杆菌培养、抗原纯化、成像、抗体、PCR、DNA、血液检查等实验室,成为美国私立最大的螺旋杆菌研究所,长期从事“唾液测定螺旋杆菌抗原法”(HPS)技术的研究。



他相信口源性螺旋杆菌是胃螺旋杆菌病无法根除的原因。他和他的团队所建立的这个学派基于如下两个基石:①HPS技术——打破了过去检测技术的框架,把检测的范围从胃幽门扩大到包括口腔的整个消化系统。②“消除螺旋杆菌自然疗法”,打破了传统的抗生素疗法,把治疗的范围扩大到口腔——螺旋杆菌病的最后一道屏障。从口腔中找到螺旋杆菌诊治为突破口,有效的根治胃螺旋杆菌病。这个团队是继2005年诺贝尔

奖后又一个在胃螺旋杆菌病研究中作出巨大的贡献的团队。

美国医学学会授予他“杰出人物”奖。他作为 22 700 多名最出色的医学专家之一被列入世界医学名人录。自 1993 年开始,葉博士和他的团队研发并推广了一系列世界先进水平的快速诊断试剂。他们的成就得到广泛公认,多次被列入世界名人录。其中包括:科技名人录(1998—2009)、西方名人录(2000—2009)、世界名人录(1999—2009)、美国名人录(2000—2010)。此外,他分别在 1999—2005 年度,获得美国国会授予的“杰出领导者”荣誉和勋章,2004 年度获得里根总统金质奖。

前言

胃螺旋杆菌病的发病率很高,多数患者在经螺旋杆菌根除治疗后仍会旧病复发。原因之一是螺旋杆菌是非常古老的细菌,在石器时代就已寄生在人体内,它有非常顽强的生存能力、变异能力,所以对抗生素的耐药率很高。但复发率高的主要原因,还是口源性螺旋杆菌的存在。在胃内的螺旋杆菌被消灭之后,口内螺旋杆菌仍可随唾液不断流入胃内,口腔的螺旋杆菌成了胃螺旋杆菌取之不尽的粮仓。

目前螺旋杆菌的诊断检测技术,包括内镜下胃黏膜快速尿素酶法,胃黏膜组织切片染色镜检,碳 13、碳 14 呼气法等,对检测口源性螺旋杆菌有着明显盲区;常规 PPI 三联疗法,对口腔螺旋杆菌感染的作用甚微。这种困境的形成与 2005 年诺贝尔医学奖有一定关系。澳大利亚两位医师发现了幽门消化性溃疡是螺旋杆菌造成的,这个发现清楚地阐明了过去许多胃病的根由,他们的贡献是巨大的。但是他们把医学界的注意力高度集中到胃部,甚至把此螺旋杆菌错误地定名为“胃螺旋杆菌”。在过去的 20 年期间,所有关于螺旋杆菌的诊断检测技术、治疗方法全部局限在胃螺旋杆菌病的范围内,忽视了另一个螺旋杆菌的定植地——口腔的牙斑和龈袋。正由于这样的误导,使得我们在螺旋杆菌病研究、诊断和治疗等方面都处于十分艰难的困境之中,这也许是“光环”下的一个阴影,我们这个团队在这个

“光环”的阴影下逆水行舟。当然，光环和阴影也符合事物发展两面性的逻辑学。

我们这个团队，在过去的 10 余年里，成功研制了唾液测定螺旋杆菌抗原的技术(HPS 法)，它是一种可同时用于胃和口腔螺旋杆菌感染的诊断检测方法。近年来，我们又进行了是否可以突破抗生素治疗螺旋杆菌病的尝试。现在，我把这项实验室研究、临床试验，包括专利技术写成这本书，呈献给国内广大医学界人士请给予指教。作为执笔者，我衷心感谢在这样的“阴影”里，仍然具有热情和忘我精神的每一位科学家、医师、研究作者和志愿参与受试者。

作为一个并没有得到政府资金支持，也没有公立大学科研设备为基础的科研中心，要集中那么大的资金去运作这项研究工作，我们所面临的金融操作的困难并不比研究技术出现的困难小多少。想到这里，我真是万分感叹。但我相信，民间科学家眼中事物的图像，也许有它的不同点，也许真能产生更多的生命力。

葉国钦

2010 年 4 月

目 录

绪论	1
第一章 螺旋杆菌的起源与其基因结构	5
第二章 螺旋杆菌感染与慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌之间的关系	9
第三章 螺旋杆菌感染与动脉粥样硬化相关性心脑血管病和猝死	21
第四章 螺旋杆菌感染对儿童健康带来的危害	26
第五章 幽门螺旋杆菌感染的现行临床诊断检测技术	33
第六章 碳 14 同位素呼气法可能给中国环境污染带来的隐患	48
第七章 唾液测定螺旋杆菌抗原技术——HPS 法	56
第八章 胃幽门螺旋杆菌治疗后复发与诊断技术的盲点	65
第九章 国际上两种学说对于口腔和胃螺旋杆菌感染的歧见	72
第十章 唾液测定螺旋杆菌法在孕妇普查及其所产婴儿跟踪中的应用	78
第十一章 抗生素治疗螺旋杆菌病所存在的问题	82

第十二章	攻克螺旋杆菌的最后一道屏障——牙斑	84
第十三章	杀灭螺旋杆菌的漱口水、口腔喷射剂、口香糖和 胶囊的研究	91
第十四章	诊断治疗螺旋杆菌感染方案的建议	111
第十五章	螺旋杆菌的流行病学因素	114
第十六章	有关螺旋杆菌常见的几个问题解答	123
第十七章	HPS 与碳 13 和碳 14 呼气试验的检测结果不 吻合的理由	130
附录		135
附录 1	世界卫生组织(WHO)统计信息系统(WHOSIS) 关于螺旋杆菌病的文件	135
附录 2	葉国钦近年来在中国出版的论文和 演讲集	138
	胃幽门螺旋杆菌治疗后的复发与诊断技术盲点的 关联	138
	唾液幽门螺旋杆菌抗原检测法——HPS 的临床应用 评价	144
	碳14 同位素呼气法可能给中国环境污染带来 隐患	150
	唾液尿素酶检测法——HPS 诊断儿童幽门螺旋 杆菌感染的评价	156
	胃幽门螺旋杆菌的危害及快速诊断的进展	161
	多聚赖氨酸复合体治疗口腔幽门螺旋杆菌感染的疗效 观察	165
附录 3	葉国钦的中国专利证书	171
	唾液检测幽门螺旋杆菌——唾液测试板	171

唾液检测幽门螺旋杆菌——唾液试笔.....	175
杀灭螺旋杆菌的漱口水、口腔喷射剂、口香糖 和胶囊.....	179
附录 4 螺旋杆菌研究团队队员的贡献	195

绪 论

全世界近半数人口患有幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)感染,工业化国家的感染率约为 35%,发展中国家在 75%左右,印度甚至高达 85%。根据 1990—2002 年 66 项幽门螺旋杆菌流行病学调查资料,中国幽门螺旋杆菌感染率 34.52%~80.55%,多数地区人群感染率在 50%左右,平均感染率为 58.07%。根据世界卫生组织 2000 年的统计,全世界每年新增 80 万胃癌病例,有 64 万人死于胃癌,亚洲约占 75%,大多数专家认为幽门螺旋杆菌感染和胃癌有直接关系。有人从幽门螺旋杆菌感染患者的胃组织标本中取得幽门螺旋杆菌样本,并作基因排列的图谱分析,然后对患者进行常规抗幽门螺旋杆菌治疗。9 年后他们对该患者进行复查,从患者的胃组织标本中发现幽门螺旋杆菌依然存在,从其基因排列结构来看,和 9 年前的基因图谱基本一致,但也看到不少微小变化。这个病例说明,幽门螺旋杆菌比其他细菌具有更强的抵抗抗生素的能力,又因为幽门螺旋杆菌具有巨大的变异能力,它们才能顽强地生存下来。抗生素治疗胃幽门螺旋杆菌感染存在个体差异性,一般来说,对于单纯胃幽门螺旋杆菌感染人群,第一年治愈率约为 75%,对于同时患有胃幽门螺旋杆菌和口腔螺旋杆菌感染者,治愈率下降至 50%左右。

儿童感染幽门螺旋杆菌很常见,有幽门螺旋杆菌感染的儿

童最常见的症状是消化不良、贫血现象和生长发育迟缓。儿童时期感染幽门螺旋杆菌者,成年后心血管疾病的患病率比一般人群要高。去年我们在杭州市一所小学对 100 名学生进行调查,年龄 8~12 岁,性别男、女各占一半,采用唾液测定幽门螺旋杆菌抗原法——HPS,结果有 40% 的学生显示 HPS 阳性,表示有幽门螺旋杆菌感染,与国际上报道的儿童幽门螺旋杆菌感染率相似。对婴幼儿幽门螺旋杆菌感染的报道比较少见,美国一研究组织对平均 53 个月龄的婴幼儿检查发现,69.4% 的婴幼儿血清幽门螺旋杆菌抗体阳性,说明他们已经受幽门螺旋杆菌感染。

近年来有报道在血清幽门螺旋杆菌抗体阳性的人群中,心血管疾病的发病率远高于血清幽门螺旋杆菌抗体阴性的人群。英国学者在伦敦四周 24 个城市调查 135 例心肌梗死和 137 例脑卒中患者发现,95 例心肌梗死患者血清幽门螺旋杆菌抗体增加($P=0.03$)和 57 例脑卒中患者血清幽门螺旋杆菌抗体明显增加($P=0.07$)。英国、意大利和埃及联合研究提出的报道,认为颈动脉粥样硬化与体内幽门螺旋杆菌慢性持续性感染有关。目前报道可能与幽门螺旋杆菌有关的疾病涉及范围很广,除动脉粥样硬化相关心脑血管疾病外,还涉及血液系统疾病、皮肤疾病、口腔疾病等,幽门螺旋杆菌感染已超出了消化系统的范畴。

螺旋杆菌是一种非常古老的细菌,它比人类起源还要早。第一位发现螺旋杆菌是德国的细菌学家,当时他只报道了这种细菌的存在,并不知道这种细菌给人类带来怎样的危害。1906 年 Kreinitz 首先在人胃内检查出了这种螺旋状的微生物,以后又有人在胃癌和消化性溃疡患者的胃内发现这种螺旋体。1983 年澳大利亚学者 Warren 和 Marshall 首次报道了胃溃疡是这种螺旋体感染所致,他们为这种螺旋体定名为“幽门弯曲菌”。1988 年 Thompson 发现幽门弯曲菌与弯曲菌属有诸多的明显不同,根据 DNA 序列特征,应将其归纳为类杆菌属。1989 年

Goodwin 等提出将该菌命名为一个新的菌属,即称为幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*)。同年 Kragder 等从胃炎患者的牙斑中分离出幽门螺旋杆菌,其后许多学者采用不同方法从牙斑、唾液、牙周黏膜等处分离出幽门螺旋杆菌或检测到幽门螺旋杆菌特异基因。

消化系统疾病大约占据了 1/3 的医院或诊所的门诊患者。很多患者因为有泛酸症状来医院就诊。医师针对病情,为患者开了制酸药,这是历来医师看胃病的主要方法。正因为制酸药的广泛使用,制酸药成为制药工业的重要产品。那个时代,医师也好,药厂也好,不清楚为什么患者有泛酸,更不知道这些症状是螺旋杆菌感染引起的。两位澳大利亚医师把 95% 的胃溃疡和胃不适的患者和螺旋杆菌感染联系在一起,这样就解决了多年来消化科医师无法解释,亦无法根治的难题。各国科学家自从 1983 年之后发表了数以万计的论文,更加深入地探讨了螺旋杆菌对人类健康的危害。1983 年首先发现许多胃病是和螺旋杆菌有关的事实,它大大地推动了医学科学的发展,但是亦产生了一个副作用,那就是把人们的注意力全部集中到胃幽门,而没有充分地看到胃以外螺旋杆菌感染的危害。这也是近几年内,我们看到一个很明显的现象,那就是胃螺旋杆菌感染无法根除,胃癌发病率居高不下。现行的 ^{13}C 、 ^{14}C 尿素呼气试验和内镜等侵入性诊断技术都是针对胃病,对口源性螺旋杆菌感染视而不见,PPI 三联药物治疗只能对胃螺旋杆菌感染起到短期的控制作用,治疗后多数患者胃螺旋杆菌感染的症状又会重新出现。

但从事物两面性的哲学原则来看,两位澳大利亚医师发现并对螺旋杆菌的揭示,对后继的研究带来了一种非常局限的见解,那就是把螺旋杆菌感染局限在胃幽门,这种局限带来什么样的害处呢?

1. 由这种理论诞生的诊断技术,比如 ^{14}C 、 ^{13}C 尿素呼气试验及胃镜下的侵入性诊断技术都是针对胃病,只能诊断胃幽门

螺旋杆菌感染,对胃以外的消化道螺旋杆菌感染的患者无法精确地检测。

2. 由此诞生的 PPI 三联药物治疗,对胃以外的螺旋杆菌感染几乎没有治疗效果。

3. 口源性螺旋杆菌感染得不到充分的揭示与治疗,使口腔内螺旋杆菌成为胃螺旋杆菌感染的来源,胃螺旋杆菌亦就难以得到控制。目前医学界对口源性螺旋杆菌感染还没有相应和有利的诊断和治疗措施。

正因为存在以上三种情况,螺旋杆菌感染在人体上没有得到有效的控制。我们正进入 2010 年,我们必须把诊断螺旋杆菌感染的技术从胃扩展到整个消化道中去,同时我们必须寻找到有效的消灭口源性螺旋杆菌感染的方法。

这正是我所要说的目前关于解决螺旋杆菌感染的研究、诊断和治疗的重点所在。30 年前讲的一句话,“螺旋杆菌感染占世界半数以上人群”,现在我们还在重复那句老话,“螺旋杆菌感染占世界半数以上人群”。我们怎样才能打破这个局面呢?首先要从螺旋杆菌细菌的属性讲起,然后把话题引到新兴的一个诊断技术,唾液测定螺旋杆菌抗原的技术——HPS,去揭示口源性螺旋杆菌感染的问题,并进一步去研究如何治疗口源性螺旋杆菌感染,这样我们才有可能改进和巩固治疗胃螺旋杆菌感染。我们才有可能把人类从螺旋杆菌感染的泥坑中解救出来。这也是我把我们这个研究团队最近 15 年以来,在螺旋杆菌感染方面所做的实验研究和临床研究的数据进行汇总,编写此书的目的。

第一章

螺旋杆菌的起源与其基因结构

螺旋杆菌长约 $3\mu\text{m}$, 直径 $0.5\mu\text{m}$ 。头上有 4~6 条会爬行的鞭毛, 见图 1-1。螺旋杆菌用这些鞭毛来爬行或游泳。这些鞭毛的代谢率很高, 容易脱落并随粪便排出体外。快速测定螺旋杆菌大便抗原法 (HpAg) 正是基于测定鞭毛抗原的原理而设计的。

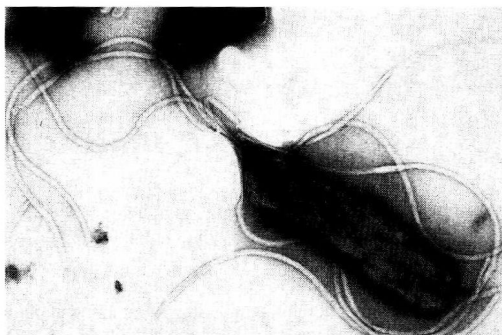


图 1-1 螺旋杆菌

螺旋杆菌是一种体积小, 且非常古老的细菌, 它比人类的起源还要早 58 000 年。日本科学家 Nakagawa 用小型潜水艇进入太平洋 24 224 米的深层海洋 (deep seat vent) 找到了最原始