

1892~1982年第一手的螺杆菌研究资料

螺杆菌 先驱者

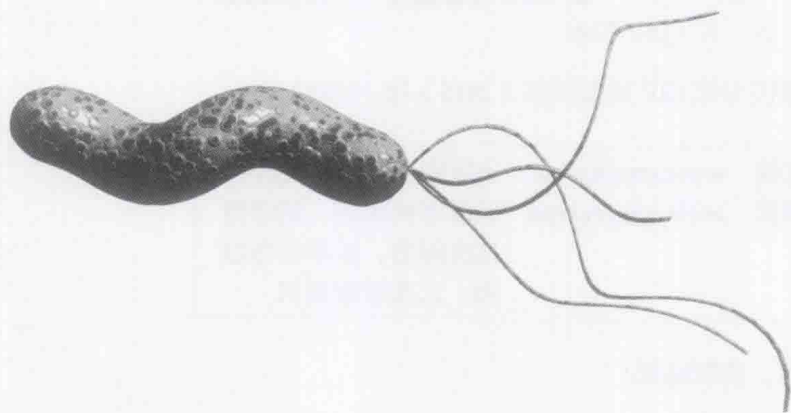
主 编 Barry Marshall



人民卫生出版社



螺杆菌先驱者



主编 Barry Marshall

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

螺杆菌先驱者: 英、汉 / (澳) 马歇尔 (Marshall, B.) 主编. —北京: 人民卫生出版社, 2015
ISBN 978-7-117-21034-8

I. ①螺… II. ①马… III. ①幽门螺旋菌-螺杆菌感染-研究-英、汉 IV. ①R573.6

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2015) 第 158582 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数据库服务, 医学教育资源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

螺杆菌先驱者

主 编: Barry Marshall

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: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 北京盛通印刷股份有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 710×1000 1/16 印张: 13

字 数: 240 千字

版 次: 2015 年 8 月第 1 版 2015 年 8 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-21034-8/R · 21035

定 价: 98.00 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市场营销中心联系退换)



编者名单



Laura Bianciardi, MD
意大利锡耶纳大学
医学图书馆



Yoshihiro Fukuda, MD, PhD
日本兵库县西宫市
兵库医学院胃肠科
助理教授



Natale Figura, MD
意大利锡耶纳大学
内科学研究所



Susumu Ito, MD
美国, 马萨诸塞州,
波士顿, 哈佛医学
院, 詹姆斯蒂尔曼
比较解剖学教授, 细
胞生物系名誉教授



Stone Freedberg, MD
哈佛医学院名誉医
学教授, 哈佛大学校
医院内科医师, 美国
马塞诸塞州波士顿
贝斯以色列医院内
科名誉顾问医生



Igor A. Morozov, MD, PhD, DSci
俄罗斯联邦, 莫斯
科, 临床和实验病理
学系, 中央胃肠病研
究所教授, 俄罗斯幽
门螺杆菌研究协作
组名誉组长



Adrian Lee, PhD
澳大利亚新南威尔士大学医学微生物学教授,前任副校长(教育学)



Humphrey J.O' Connor, MD, FRCPI
爱尔兰,都柏林,阿德莱德/米斯郡医院胃肠病科胃肠病学顾问医生



Charles S. Lieber, MD, MACP
美国纽约,布朗克斯退伍军人医学中心、西奈山医学院内科学及病理学教授,酒精研究和治疗中心主任



Colm A. O' Morain, MD, MSc, DSc, FRCP, FRCPI, FEBG, FACG
爱尔兰,都柏林,阿德莱德/米斯郡医院内科,胃肠病顾问医生,教授,学术带头人



刘文忠, MD
上海第二医科大学内科学教授,上海消化疾病研究所副所长,中国上海仁济医院消化内科主任



Jani O' Rourke, BSc
澳大利亚,新南威尔士州,悉尼市,新南威尔士大学微生物学和免疫学学院高级研究科学家



Barry J. Marshall, FRACP, FAA, FRS
澳大利亚,西澳大利亚州,珀斯,西澳大利亚大学临床微生物学教授



施尧, MD
上海第二医科大学附属仁济医院病理学教授,中国,上海,上海市消化疾病研究所病理科主任



**Efstathios D.
Papavassiliou**
希腊雅典阿玛莉亚
弗莱明医院



**Tadashi Shimoyama,
MD, PhD**
日本, 青森县, 弘前
市, 弘前大学医学院
内一科讲师



**Walter L. Peterson,
MD**
达拉斯市得克萨斯
大学西南医学中心
内科教授, 美国, 得
克萨斯州, 达拉斯
市, 达拉斯退伍军人
事物部医学中心, 主
治医师



**Takashi Shimoyama,
MD, PhD**
日本, 兵库县, 西宫
市, 兵库医学院, 院
长, 胃肠病内科教授



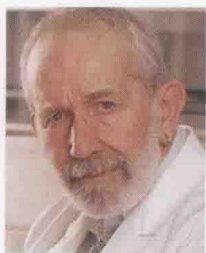
**Michael Phillips,
PhD**
澳大利亚联邦科学
与工业研究组织, 伊
恩·克罗斯实验室。
澳大利亚, 新南威尔
士州, 普罗派克, 畜
牧业研究所



**Amnon Sonnenberg,
MD, MSc**
新墨西哥州退伍军
人事物部医疗保健
系统主治医师, 新墨
西哥州立大学内科
学教授, 美国, 新墨
西哥州, 阿尔伯克基



Basil Rigas
美国, 纽约医学院莎
拉 C 厄珀姆胃肠部



**J. Robin Warren,
MD, FRCPA**
澳大利亚, 西澳大利
亚州, 珀斯, 皇家珀
斯医院名誉病理学
顾问医生



Howard W. Steer, MA, BSc (Hons), PhD, MBB (Hons), FRCS
英国,南安普敦总医院外科顾问医生

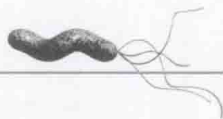


萧树东, MD
上海第二医科大学仁济医院内科学教授,上海市消化疾病研究所名誉所长,中华医学会消化专业委员会主任委员,《中华消化病杂志》主编



Peter Unge, MD
瑞典耶夫勒桑德维肯耶夫勒医院高级顾问医生

William Harford, MD
得克萨斯大学西南医学中心内科学教授,美国得克萨斯州达拉斯市达拉斯退伍军人事务医学中心



译者名单

名誉主译 胡伏莲 唐 红

主 译 李 红

译者名单 (以姓氏笔画为序)

Alfred Tay 西澳大学马歇尔感染性疾病中心

Kevin Li 西澳大学马歇尔感染性疾病中心

丁松泽 河南省人民医院

马继征 中国中医科学院广安门医院

叶芳苑 西澳大学马歇尔感染性疾病中心

冯桂建 北京大学人民医院

成 虹 北京大学第一医院

刘芳勋 北京世纪坛医院

刘博文 中航工业三六三医院

纪开宇 北京和睦家医院

李 红 四川大学华西医院

杨 林 青岛大学附属医院

杨桂彬 北京大学航天中心医院

胡伏莲 北京大学第一医院

郜聘婷 复旦大学上海医学院

徐灿霞 中南大学湘雅三医院

高 文 北京大学第一医院

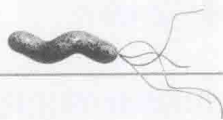
唐 红 四川大学华西医院

董欣红 北京大学第一医院

曾 锐 四川大学华西医院

谢 川 南昌大学第一附属医院

廖婷婷 西澳大学马歇尔感染性疾病中心



序言

《螺杆菌先驱者》一书是 Barry Marshall 先生终生事业的加冕之作。Marshall 和 Warren 发现并阐明了幽门螺杆菌在消化性溃疡中的致病作用是一个令人着迷的故事,一个形象的比喻是它演绎了从希腊悲剧到莫里哀喜剧,再到好莱坞大片的全部剧情。主角是阴险邪恶的微生物螺杆菌,它挥舞着鞭毛,从起伏的背景(胃和十二指肠的轮廓)中出现并走向前台(公认的医学观点)。透过时代的迷雾和(酸)更替,像走马灯一样可以看到很多人的影子交替出现在这个诡秘莫测的学术潮流中,如 Bizzozero、Jaworski、Salomon、Edkins、Doenes、Freedberg、Palmer 和众多其他的人物。他们的台词被微弱地听到,然后就湮没在听众(医学界大多数人)发出的陈规、教条和充满敌意的嘈杂声中。Warren 若隐若现的影子(就像尊贵的李尔王)站在舞台的左侧,沉默中甚至透着几分冷漠,显示出他的理论及对未来的展望仍不为普罗大众(药物研发者和处方者)所接受。在与行业和学术界(杂志审稿和反驳)组成的黑暗军团的冲突中,这个背景出身不起眼的年轻英雄大踏步地走向前台,但他毫无畏惧甚至有点狂妄地宣告出的真理湮没在被他的新奇论断激发出的反对声中。我们的英雄并没有因为自己的想法被公然拒绝而吓到,甚至反而被激怒,他与权威(编辑和专栏主任)和他们的卫士们(审稿人和被奉若神明的学者)展开了斗争。在随后展开的一系列戏剧性的事件中,包括劳苦的旅程(医学会议),科赫法则的证明和最终被接受,公众慢慢接受了新一天的黎明。从背景中可以听到慢慢出现有传统理论拥护者发出的赞同声音,这些声音混入新观念的浪潮中,并试图获取新理论发现者的荣耀。迷信胃酸的胃肠病学家的想法发生了转变,又宗教般地迷信这个微生物。背景图片变成了十字军般威武雄壮的军团,这个由许多组织和它们的医学兵士组成的军团正扑向这个微生物,从这个胃里面的撒旦的魔爪下拯救世界。在再次响起的号角声中(意见领袖和潮流引领者),酸的幽灵和久远的教条在陈旧的羊皮纸上慢慢褪色(来自 Bockus、Spiro、Sleisenger 和 Fordtran 的胃肠病学教科书),同时,新的感染性病因的语句被篆刻在胃肠病的石碑上(抑酸治疗)。经过漫长而艰巨的努力,终于到了戏剧的

结尾部分(莎士比亚的“结局好,一切都好”),Marshall 和 Robin Warren 被赞扬是杀死恶魔的英雄,这个恶魔所导致的疾病蹂躏了地球上几乎所有的国家和种族。

这本卓越不凡的书籍不仅讲述了 Warren 和 Marshall 如何精妙破解消化性溃疡之谜,而且还包括那些直接涉及或者参与这个故事的人物的记述。锡耶那的 Figura 记载了意大利 Bizzozzero 的传奇般的贡献;而波士顿的 Susumu Ito 深入研究了他自己的胃去发现这个细菌;Freedberg 证实他早期对这个微生物的描述;Rigas 用让人心碎的细节记载了 John Lykoudis 的贡献,他在 20 世纪 50 年代后期就详细报道了抗细菌治愈溃疡病的疗法(全世界对此置若罔闻);Morozov 简单地记述了俄国的看法;来自杜塞尔多夫和苏黎世的 Sonnenberg 基于他们的前瞻性人群试验结果考虑消化性溃疡是细菌感染性疾病;Howard Steer 描述了符合他对观察结果的质疑,并以英国人的拘谨向那些所谓的知识权威做了提示;Fukuda 提供了对 *H. pylori* 历史的有趣的调查,特别是日本学者对理解胃内细菌作用所做的工作,并记录了 Kasai 和 Kobayashi 的贡献;O'Connor 和 O'Morain 详细记述了爱尔兰的贡献,并以凯尔特人的优雅,用竖琴弹奏起对 Fitzgerald 的颂歌;Fitzgerald 提出了氨在胃内病理生理过程中的重要性;纽约西奈山医学院的 Lieber,记述了一个吸引人的故事,在尿毒症患者中使用抗生素导致胃内产尿素酶的微生物被发现;得克萨斯达拉斯的 Peterson 和他的同事描述了胃酸缺乏症的流行病学,并且考虑这种现象是由细菌所致。同样,悉尼的 Lee 回忆起一个叫做“Stubby”的细菌,这个细菌可能就是胃肠病学家苦苦找寻的圣杯,他们的工作差点就抢在了 Marshall 和 Warren 的前面。最后,瑞典的 Unge 整合了在 19 世纪和 20 世纪富有先见的 Pasteur、Bordet、Ehrlich 和 Koch 所定义的化学治疗和微生物学文化。

总而言之,这几乎就是一个现代版奥德赛的故事,一个漫长而充满艰辛的历程。过去一个世纪,在 *H. pylori* 研究的风风雨雨中,观察者经历了无数考验和磨难,间或着痛苦和神圣,但最终观察的结果被完美详尽地记录了下来。命运的障碍、狭隘的敌意、医学界根深蒂固的教条和主流观点,所有这些都冲击着这些致力于阐明胃黏膜病理生理的人们。我们知道,对很多旅程本身来说,旅程本身是快乐的,目的地反倒是次要考虑的。但是对于其他人来说,很明显,更像是“通往底比斯的道路”和他们的结局与贝克特的戏剧“等待戈多”一样,没有区别。然而,这是人类经验的记录,从事这些试验(前瞻性或回顾性)的人有责任将其记录下来,以便其他人能从中学习他们的经验。

很显然,Barry Marshall 肩负了一个可以惠及全人类的伟大事业。通过完成这一旅程,他和 Robin Warren 对历史作出了自己的贡献,这将不仅仅使他们被铭记在医学编年史中,还将被牢记在那些从事治疗这一疾病的人们的心中。

这本书不仅是对事实的记录,还充满了深刻的关于人物特性细节的描写(从 Malraux 到 Marshall,不同的领域,相同诺贝尔奖的成功经历),对这个故事有贡献的这些人的职业品行是如此的优异,使我们对他们的崇拜油然而生。正如 Giorgios Seferiades 的名句:

松树反映了风的形态
即使风已消散
人的言语
反映了人的品行
即使人已远去

这本书不仅如此完美地描述了 *H. pylori* 研究史,并且指明了通往未来的道路,考虑到这本书所思考的内容,我们禁不住引用之前一些伟大的观察家们的名言对这个非凡主题进行评论。这有点像是 Lucan 的嘲讽,“Pigmei gigantum humeris impositi plusquam ipsi gigantes vident”(站在巨人的肩上,侏儒能够看得比巨人更远),但是用尤利乌斯·恺撒的名言“Veni, vidi, vici!”(我来,我见,我征服!)来归纳 *H. pylori* 的最后被发现可能更合适。在现代语境中这大致可被解释为“这些勇敢的医生来到珀斯,他们看到了这个细菌,并且他们行动起来将其攻克”。

Barry Marshall 和 Robin Warren 在偏僻的珀斯一起义无反顾,潜心研究,发现了这一致病因子,明确了疾病的过程,并且开创了 *H. pylori* 的根除治疗,所有这些永远地改变了酸相关消化性溃疡的概念,并且改变了其命运的骰子(听天由命)。希望就像我一样,未来一代年轻医生能够读到这些事件的记录,不仅从中学习,并且永远被其激励。

Irvin M Modlin 教授

耶鲁医学院,纽黑文市,康涅狄格州,美国



前言

本书的起源要回溯到 1981 年,那时 Robin Warren 和我刚刚了解到前人的关于胃内螺旋状细菌的描述,这一印象主要来源于使某医学杂志封面熠熠生辉的 Susumu Ito 本人的胃黏膜活检标本的细菌图像。那时我就想,谁是 Susumu,还有谁描述过这种微生物?到了 1983 年,就像是重启时间胶囊,我们的最初报道触发了 Stone Freedberg 的来信,在信中他感谢我们承认了他在 1940 年发表的工作。从那时起的数年里,来自世界各地的同行们在我的“螺杆菌先驱者”名单中添加了众多他们的朋友、国人和指导者,名单上的每一个人都有他们独特的故事,并在螺杆菌发现史中有一席之地。1989 年当我访问新西兰,从已故的 Oliver Fitzgerald 的遗孀那里得到他的论文复印件时,我意识到如果我还想要获得这些先驱者的资料,剩下的时间已经不多了。从那以后我开始尽可能地书信联系并面见这些先驱者们。终于在 1995 年我与波士顿的 Stone Freedberg 见了面,而在今年我才惊奇地知道原来现年九十余岁高龄的 Stone 竟然是比他年轻得多的 Susumu Ito(时年 82 岁)的家庭医生!

当本书的众多章节最终汇集到我手中时,我欣慰地发现其中很多来自于真正投身于这项研究的当事人,或是拥有这些先驱者第一手资料的同行。当我读到与我亲身经历相似的医学保守派的质疑、缺乏研究支持的经历,以及仅仅是在错误的时间错误的地点提出如此重要的发现而被忽视的遗憾……这些内容让我忍不住潸然泪下。

你们会发现,这本书的本意并不是要成为一本教科书,而是描述了一个花费了近一个世纪才得以公认的发现的背景和其中的世态人情。这本书将会引发更多的关于螺杆菌先驱者记述的涌现,对于这一点我毫不怀疑。如果您是知情者,希望能将相关的信息资料发送给我,如果更多先驱者的资料被确证的话,可能会有扩充的第 2 版出现。

与其他幽门螺杆菌相关的书籍不同的是,“螺杆菌先驱者”永远不会过时,因为它所描述的内容是无法被复制或修饰的原始资料。因此,我期望当我到 Stone Freedberg 如今的年龄时(比如说到 2045 年),本书能被归档在医学发展

史的领域。虽然如此,为了使本书对读者当下有实用性,Peter Unge 为本书撰写了一个特殊的终篇,在这一章中他对既往和目前的幽门螺杆菌治疗做了总结,并引用了萧树东教授撰写的内容,使终篇中包括了对发展中国家有用的治疗、对青霉素过敏患者的治疗和难治性感染者的治疗细节。

我希望通过本书表达对在长期困难的岁月一直坚定支持我的 Adrienne 的感激之情,多年来是她支持滋养壮大了我的幽门螺杆菌事业,感谢她在这一过程中给予的温情。感谢 1981 年以来 Robin Warren 和他已故的妻子 Win 的友情和支持,还要感谢 1983 年以来新南威尔士大学的 Adrian Lee 教授的友情和对本书的鼓励。最后,感谢 Susan Morrow、Debbie Smetherham 和 Helen Windsor 对编辑工作的帮助,感谢亚洲布莱克威尔科学出版社的 Chris Hum 对本项目的热情支持。

每一个新章节中的螺杆菌 logo 都是 Luke Marshall 的电脑辅助原创设计,若想获得高分辨率的图像可发送电子邮件至 lmmarshall@geniusswitch.com 向他本人索取。

Barry Marshall



致谢

Natale Figura 和 Laura Bianciardi 感谢美国康涅狄格州纽黑文耶鲁大学医学院 Irvin M. Modlin 教授允许复制图 1-8,感谢费斯克里蒂西学院图书馆的 Chiara Bratto 女士和图书馆工作人员为文献研究提供的帮助。

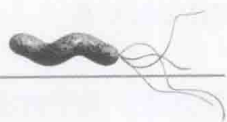
Humphrey J. O'Connor 和 Colm A. O'Morain 真诚地感谢都柏林圣文森大学医院风湿病学顾问医生 Oliver Fitzgerald 教授的儿子 Oliver Fitzgerald 博士,感谢他巨大的帮助——提供他父亲的著作的复印本和迷人的照片,感谢 Iris Martin 夫人帮助准备手稿。

Amnon Sonnenberg 是由美国佐治亚州亚特兰大疾病控制与预防中心的基金资助。

Basil Rigas 和 Efstathios Papavassiliou 感谢 John. Lykoudis 的遗孀 Evanthea 和儿子 Nicholas Lykoudis。感谢帮助查阅他的档案和分享有关他在消化性溃疡疾病中的生活和工作的回忆。同时感谢 Nicholas A. Rigas 先生和 Fr Ignatius Stavropoulos 先生提供线索和照片。

Walter L. Peterson 和 William Harford 感谢 Cora Barnett 和 John S Fordtran, Charles T. Richardson, Edward J Ramsey 和 Jerry Trier 医生的付出。

Barry Marshall 教授由澳大利亚国家健康与医学研究委员会(NHMRC)提供的伯内特基金支持。



目录

第一章 意大利病理学家 Giulio Bizzozzero 于 1892 年首次发现 螺杆菌,以及他不拘于常规的科研道路	1
一、螺杆菌的发现	1
二、不只是螺杆菌	6
三、Giulio Bizzozzero 生平	9
第二章 幽门螺杆菌发现历史中的 Kasai、Kobayashi 和科赫法则	13
一、引言	13
二、幽门螺杆菌发现故事的序幕	13
三、幽门螺杆菌的早期发现	17
四、幽门螺杆菌的发现	18
五、科赫法则第三条和第四条	18
六、幽门螺杆菌发现故事的结语	19
第三章 人类胃部细菌的早期研究	22
第四章 19 世纪 40 年代爱尔兰消化性溃疡患者胃内尿素酶的研究	25
一、前言	25
二、不同生物种类的胃尿素酶	26
三、尿素与胃酸的关系	27
四、消化性溃疡治疗中尿素的使用	28
五、胃尿素酶的来源:黏膜还是细菌?	31
六、结论	32
第五章 1955~1976 年在比利时和美国是如何发现胃尿素酶是 由细菌感染引起的	34
一、前言	34
二、细菌来源的胃尿素酶以及胃氨导致的尿毒症患者低胃酸	35
三、胃氨在肝性脑病中的作用	40
四、总结和结论	42

第六章 关于首次发现消化性溃疡队列现象的个人经历..... 45

一、前言 45

二、Susser 和 Stein:消化性溃疡的出生队列模式 46

三、出生队列现象的独特性 47

四、出生队列现象的意义 51

五、与期刊和审稿人的交涉 51

六、阐述出生队列模式的危险因子 53

七、幽门螺杆菌的发现 54

八、未解决的事项 55

九、与炎症性肠病的奇怪联系 57

十、结论 59

第七章 1958 年发现消化性溃疡的病因和治疗方案的希腊
全科医生 John Lykoudis 65

一、引言 65

二、John Lykoudis 传略..... 66

三、John Lykoudis 对消化性溃疡的研究..... 67

四、被忽视的 Lykoudis 69

五、被迫害的 Lykoudis 73

六、对 Lykoudis 的评价 74

第八章 1967 年在波士顿我是如何发现螺杆菌的 77

一、引言 77

二、背景 77

三、电镜下的螺杆菌 80

四、幽门螺杆菌在胃黏膜内定植 82

第九章 中国医生在 1972 年使用抗生素治疗消化性溃疡 86

第十章 俄罗斯在 1974 年发现幽门螺杆菌 92

第十一章 20 世纪 70 年代英国发现幽门螺杆菌..... 104

一、前言 104

二、起始 104

三、痛并快乐着 105

四、挫折 109

五、尾声——是吗? 111

第十二章 我们培养出了首例螺杆菌而竟然不自知..... 114

第十三章 在达拉斯关于急性幽门螺杆菌感染的经历..... 125

一、序幕:胃肠病学,1978 年 125

二、背景	126
三、临床特征	126
四、黏膜活检	126
五、胃酸分泌	127
六、胃渗透性	128
七、血清学研究	128
八、寻找致病因子	128
九、长期随访	129
十、结论	130
第十四章 幽门螺杆菌在西澳大利亚珀斯的发现	132
第十五章 导致消化性溃疡的幽门螺杆菌的发现	145
一、我的青少年时代	145
二、我早年的医学科研尝试	146
三、1981 年我与 Robin Warren 发现弯曲杆菌样微生物(CLO)	147
四、我们治疗的第一例幽门螺杆菌感染患者	151
五、1982 年的前瞻性研究	152
六、1982 年 4 月 8 日,幽门螺杆菌被成功分离培养	155
七、1982 年 10 月,幽门螺杆菌与溃疡	156
八、1982 年 10 月,现实与理想的结合	158
九、1982 年 10 月,出版或出局	158
十、1983 年,澳大利亚弗里曼特尔医院	160
十一、1984 年,柯赫法则	168
十二、阴谋论	173
第十六章 幽门螺杆菌感染治疗的历史与展望	178
一、前言	178
二、消化道疾病的早期历史	178
三、胃部菌群的研究发现历史	179
四、幽门螺杆菌的根除治疗	180
五、幽门螺杆菌对抗生素耐药	185
六、探索治疗幽门螺杆菌感染的新途径	186
七、抗生素组合方案的总结	186
八、结论	186