



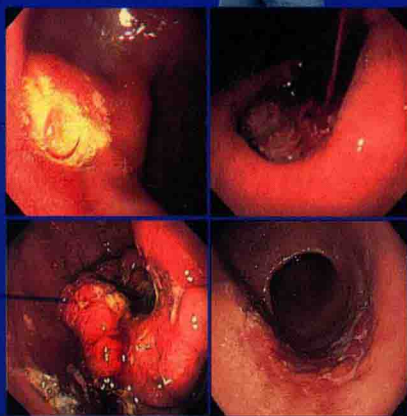
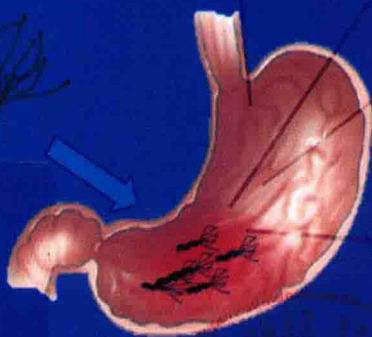
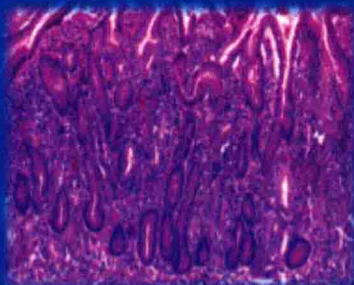
中华医学会  
CHINESE MEDICAL ASSOCIATION

继续医学教育教材

Management of *H. pylori* Infection and Its Associated Diseases

# 幽门螺杆菌感染 及其相关疾病防治

主 编 吕农华



人民卫生出版社



中华医学会 继续医学教育教材

Management of *H. pylori* Infection and  
Its Associated Diseases

# 幽门螺杆菌感染 及其相关疾病防治

主 编 吕农华  
副 主 编 刘文忠  
统筹策划 左 力 赵秋平

人民卫生出版社

图书在版编目 ( CIP ) 数据

幽门螺杆菌感染及其相关疾病防治 / 吕农华主编. —北京:  
人民卫生出版社, 2016

ISBN 978-7-117-22561-8

I. ①幽… II. ①吕… III. ①幽门螺旋菌-螺杆菌感染-  
防治 IV. ①R573.6

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2016) 第 100885 号

人卫智网	<a href="http://www.ipmph.com">www.ipmph.com</a>	医学教育、学术、考试、健康, 购书智慧智能综合服务平台
人卫官网	<a href="http://www.pmph.com">www.pmph.com</a>	人卫官方资讯发布平台

版权所有, 侵权必究!

幽门螺杆菌感染及其相关疾病防治

主 编: 吕农华

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](mailto:pmph@pmph.com)

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 北京铭成印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 13 插页: 2

字 数: 316 千字

版 次: 2016 年 6 月第 1 版 2016 年 6 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-22561-8/R · 22562

定 价: 53.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: [WQ@pmph.com](mailto: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 )

# 编辑委员会名单

(按姓氏拼音排序)

主管 国家卫生和计划生育委员会  
主办 中华医学会  
编辑 中华医学会继续医学教育教材编辑部

曾志荣	中山大学附属第一医院	舒 徐	南昌大学第一附属医院
陈 琦	上海交通大学医学院附属仁济医院	王江滨	吉林大学中日联谊医院
陈 焯	南方医科大学南方医院	谢 川	南昌大学第一附属医院
成 虹	北京大学第一医院	谢 勇	南昌大学第一附属医院
杜 勤	浙江大学医学院附属第二医院	徐 严	吉林大学中日联谊医院
顾慧媛	南京医科大学第一附属医院	严 谨	南京医科大学第一附属医院
胡 奕	南昌大学第一附属医院	叶剑芳	南昌大学第一附属医院
季颖婕	上海交通大学医学院附属仁济医院	张 维	上海交通大学医学院附属仁济医院
李 超	南京市第一医院	张国新	南京医科大学第一附属医院
李慧一	上海交通大学医学院附属仁济医院	张建中	中国疾病预防控制中心传染病预防控制所
梁 晓	上海交通大学医学院附属仁济医院	张馨梅	南京市第一医院
刘东升	南昌大学第一附属医院	张振玉	南京市第一医院
刘文忠	上海交通大学医学院附属仁济医院	周南进	江西省医学研究院
龙小华	上海交通大学医学院附属仁济医院	朱永良	浙江大学医学院附属第二医院
陆 红	上海交通大学医学院附属仁济医院	祝 荫	南昌大学第一附属医院
吕农华	南昌大学第一附属医院		

## 主编简介

吕农华 教授、博士生导师,现任南昌大学第一附属医院副院长,江西省消化系疾病诊疗中心主任、江西省消化疾病研究所所长。目前担任中华医学会消化病学分会常委、幽门螺杆菌学组组长、中国医师协会胰腺病专业委员会副主任委员、江西省医学会消化专业委员会主任委员。担任《中华消化杂志》等十余家杂志编委。主要研究方向为幽门螺杆菌与胃十二指肠疾病的关系、重症急性胰腺炎的临床与基础研究。牵头完成多项全国幽门螺杆菌临床多中心研究,主持制定了我国《第四次全国幽门螺杆菌感染共识》。



主持完成科技部“构建国际标准的规范化药物临床试验研究与评价技术平台(消化系统疾病)”“十二五”重大专项 1 项,国家自然科学基金课题 6 项。在幽门螺杆菌及其相关疾病等研究方面获中华医学科技三等奖 2 项、省科技进步一等奖 2 项、二等奖 3 项、省教学成果一等奖 2 项。先后荣获卫生部有突出贡献的中青年专家、全国优秀科技工作者、中国医师奖等奖项,并享受国务院特殊津贴。

# 前 言

1983年,澳大利亚学者 Marshall 和 Warren 成功地从胃炎和消化性溃疡患者的胃黏膜标本中分离出幽门螺杆菌,成为医学史上一座里程碑,并因此获得 2005 年诺贝尔医学奖。由于幽门螺杆菌的发现,使得原本的慢性、复发性消化性溃疡成为一种根除幽门螺杆菌后就能彻底治愈的疾病。

在幽门螺杆菌成功培养后的十多年中,幽门螺杆菌感染成为研究热点。目前认为,幽门螺杆菌感染与慢性胃炎、消化性溃疡和 MALT 淋巴瘤的发病密切相关,根除幽门螺杆菌可有效预防上述疾病。1994年,国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer, IARC)将幽门螺杆菌列为 I 类致癌因子,全球掀起了幽门螺杆菌感染研究的新高潮。2000年后,《新英格兰医学杂志》《柳叶刀》等权威期刊发表多篇临床研究关注幽门螺杆菌与胃癌的关系,我国学者也发表高质量论文提出根除幽门螺杆菌可有效降低胃癌发生风险。

1994年,美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)召开了首次全球幽门螺杆菌共识会议,推荐对幽门螺杆菌阳性的十二指肠溃疡和胃溃疡行根除治疗。此后,国际上相继发表了一系列重要的幽门螺杆菌感染诊治共识。针对我国幽门螺杆菌感染的具体国情,中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组自 1999 年来共制定了 4 次我国幽门螺杆菌感染诊治共识报告(1999 年海南共识、2003 年桐城共识、2008 年庐山共识和 2012 年井冈山共识),共识对幽门螺杆菌感染根除指征、诊断标准及治疗方案等进行了详细介绍。共识的制定为我国幽门螺杆菌感染及其相关疾病的防治起了很好的推动和规范作用。据我国不同时间段幽门螺杆菌自然人群感染率报道,近 30 年来总体上我国幽门螺杆菌感染率从最早报道的 50%~80% 降至目前的 40%~60%。然而,我国幽门螺杆菌感染防治形势依然严峻:自然人群感染基数仍很大;部分临床医师对幽门螺杆菌感染的危害认识不够;不规范地治疗导致幽门螺杆菌耐药率不断升高、根除率不断降低等。

2015年,《幽门螺杆菌胃炎京都全球共识报告》的发表引起国内外学者广泛关注。共识指出幽门螺杆菌感染胃炎是一种感染(传染)性疾病,幽门螺杆菌阳性者都应接受根除治疗,除非有抗衡因素。新共识的发表将进一步推动全球幽门螺杆菌感染的相关研究,同时也为我国幽门螺杆菌的防治工作带来了重大机遇。为了提高广大临床医师对幽门螺杆菌危害的认识度,进一步规范我国幽门螺杆菌的临床诊治,中华医学会组织我国幽门螺杆菌研究领域的多位专家学者,编写了《幽门螺杆菌感染及其相关疾病防治》教材。本教材从基础到临床全方位地对幽门螺杆菌感染基础知识及最新研究进展进行介绍,详细阐述了幽门螺杆菌的生物学特征、致病机制、流行病学、诊断、药物治疗等方面内容,并附有幽门螺杆菌感染临床处理病例分析。

衷心感谢各位编委,虽然临床工作繁忙,仍抽出宝贵的时间认真查阅资料,积极参与编

## ● 前 言

写,使得这本教材能在不到一年的时间内与广大读者见面。希望本教材的出版有助于普及并规范幽门螺杆菌感染相关的基础理论知识和临床诊治新进展,使更多从业人员掌握规范的幽门螺杆菌诊治方法,从而更好地帮助广大患者。

由于本书编写时间仓促,难免有不足之处,敬请读者批评指正。

南昌大学第一附属医院 吕农华  
上海交通大学医学院附属仁济医院 刘文忠  
2016年4月

# 目 录

第一章 总论 .....	1
第一节 概述 .....	1
第二节 幽门螺杆菌研究获诺贝尔医学奖的历史回顾 .....	2
第三节 错失诺贝尔医学奖的反思 .....	6
第四节 幽门螺杆菌感染处理的共识 / 指南 .....	8
第五节 我国幽门螺杆菌感染防治现状及机遇 .....	11
第二章 幽门螺杆菌的生物学 .....	17
第一节 概述 .....	17
第二节 幽门螺杆菌的形态学特征 .....	19
第三节 幽门螺杆菌的生理学特征 .....	21
第四节 幽门螺杆菌的分子生物学特征 .....	23
第五节 幽门螺杆菌的致病性特征 .....	27
第六节 幽门螺杆菌的免疫学特征 .....	29
第三章 幽门螺杆菌感染的流行病学 .....	32
第一节 概述 .....	32
第二节 自然人群中幽门螺杆菌感染率 .....	33
第三节 幽门螺杆菌感染易感人群、传染源和传播途径 .....	35
第四节 幽门螺杆菌感染的预防 .....	38
第四章 幽门螺杆菌感染与上消化道疾病 .....	40
第一节 概述 .....	40
第二节 幽门螺杆菌胃炎 .....	42
第三节 幽门螺杆菌感染与消化性溃疡 .....	48
第四节 幽门螺杆菌相关消化不良 .....	53
第五节 幽门螺杆菌感染与胃黏膜相关淋巴瘤 .....	57
第六节 幽门螺杆菌感染与胃癌 .....	63
第七节 幽门螺杆菌感染与胃部其他疾病 .....	69
第八节 幽门螺杆菌感染与胃食管反流病 .....	72



第五章 幽门螺杆菌感染与胃肠外疾病 .....	76
第一节 概述 .....	76
第二节 幽门螺杆菌与缺铁性贫血 .....	78
第三节 幽门螺杆菌与特发性血小板减少性紫癜 .....	80
第四节 幽门螺杆菌与皮肤病 .....	83
第六章 幽门螺杆菌感染的检测 .....	88
第一节 概述 .....	88
第二节 幽门螺杆菌培养 .....	90
第三节 尿素呼气试验 .....	93
第四节 快速尿素酶试验 .....	97
第五节 组织学检测 .....	98
第六节 血清学检测 .....	100
第七节 幽门螺杆菌粪便抗原检测 .....	102
第八节 分子生物学检测技术 .....	104
第九节 诊断方法学评价 .....	109
第七章 幽门螺杆菌感染的药物治疗 .....	115
第一节 概述 .....	115
第二节 治疗适应证 .....	116
第三节 抗幽门螺杆菌感染的药物 .....	119
第四节 根除幽门螺杆菌的经验性治疗 .....	124
第五节 药敏试验指导的治疗 .....	136
第六节 根除治疗失败的原因和对策 .....	140
第七节 抗幽门螺杆菌治疗的未来 .....	144
第八章 幽门螺杆菌疫苗研究进展 .....	145
第一节 概述 .....	145
第二节 幽门螺杆菌疫苗研究进展 .....	145
第九章 儿童幽门螺杆菌感染的特点和处理 .....	154
第一节 儿童幽门螺杆菌感染的流行病学和疾病特点 .....	154
第二节 儿童幽门螺杆菌感染的诊断 .....	158
第三节 儿童幽门螺杆菌感染的治疗 .....	160
第十章 幽门螺杆菌感染临床处理病例分析 .....	163
病例 1 应该检测 / 治疗幽门螺杆菌未检测 / 治疗 .....	163
病例 2 幽门螺杆菌检测假阴性 .....	164

病例 3 幽门螺杆菌检测假阳性 .....	164
病例 4 幽门螺杆菌多次根除失败者的治疗 .....	165
病例 5 幽门螺杆菌多次根除失败者的治疗 .....	166
病例 6 胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤一例 .....	167
附件 1 第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告 .....	170
附件 2 幽门螺杆菌胃炎京都全球共识研讨会纪要 .....	182
附件 3 “幽门螺杆菌胃炎京都全球共识”解读 .....	191

# 第一章 总论

## 第一节 概述

幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*) 是一种革兰染色阴性螺旋状细菌, 主要通过口-口途径在人与人之间传播。幽门螺杆菌从口腔进入人体后特异地定植于胃型上皮 (gastric type epithelium), 定植后机体难以自发清除, 从而造成持久或终生感染。幽门螺杆菌感染几乎均可引起胃黏膜活动性炎症, 在慢性炎症活动的基础上部分患者还可发生消化性溃疡和胃癌等一系列疾病。

### 一、幽门螺杆菌的发现和命名

1983年澳大利亚珀斯 (Perth) 医院的学者 Barry Marshall 和 Ruben Warren 以来信的形式在 *Lancet* 杂志上发表了题为“慢性活动性胃炎胃上皮未经鉴定弯曲状杆菌”的文章, 这一未经鉴定的弯曲状杆菌 (unidentified curved bacilli) 先后被命名为“弯曲杆菌样细菌” (campylobacter-like organism) 和幽门弯曲杆菌 (*Campylobacter pylori*), 直至 1990 年才正式被命名为幽门螺杆菌。幽门螺杆菌不属于弯曲杆菌类细菌 (*Campylobacter species*), 而是属于螺杆菌类细菌 (*Helicobacter species*)。目前已知的螺杆菌类细菌有 30 余种, 其中已报道可引起人类疾病的有 10 余种, 部分螺杆菌类细菌主要在动物中致病。幽门螺杆菌是螺杆菌类细菌中与人类致病关系最密切、研究最清楚的细菌, 本专著作重点阐述。

### 二、幽门螺杆菌发现的重要意义

从 PubMed 上检索 “*Helicobacter pylori*”, 结果显示 37 400 余篇文献, 这一数字足以说明幽门螺杆菌是 30 余年来消化病领域中最重要研究热点之一。Marshall 和 Warren 因为“发现幽门螺杆菌及其幽门螺杆菌在胃炎和消化性溃疡发病中作用”而获得 2005 年诺贝尔医学奖, 说明其临床意义巨大。幽门螺杆菌感染除了与慢性胃炎和消化性溃疡相关以外, 其感染相关的疾病谱此后又有很大拓展。幽门螺杆菌感染可引起胃黏膜相关淋巴组织 (MALT) 淋巴瘤, 是部分患者消化不良的原因, 是肠型胃癌发生的先决条件。此外, 其感染也与一些胃肠外疾病相关。幽门螺杆菌感染相关疾病中, 慢性胃炎、消化性溃疡和胃癌均是常见病, 因此幽门螺杆菌感染构成了很大的疾病负担 (burden of disease)。

### 三、幽门螺杆菌感染现状

目前幽门螺杆菌仍然感染了全球约半数人口, 幽门螺杆菌感染是已知的人类最常见的慢性感染。经过近 30 年幽门螺杆菌感染的防治, 全球幽门螺杆菌感染率在不同国家或地区之间产生了更大的差异。多数发达国家的幽门螺杆菌感染率已从 30%~40% 降至 10%~20%, 而多数发展中国家的幽门螺杆菌感染率下降不多, 感染率仍达 50%~70%。日本

虽是发达国家,但其早年幽门螺杆菌感染率与发展中国家相似(感染率达 50%~80%),目前感染率已降至 20%~30%。我国人群中幽门螺杆菌感染率仍达 40%~60%,幽门螺杆菌感染及其相关疾病的防治任务仍很重。

#### 四、幽门螺杆菌根除指征演变

对幽门螺杆菌致病性的认识是一个渐进的过程。相应地,其根除适应证也从最初的消化性溃疡逐步扩大至“证实有幽门螺杆菌感染”。最近 *Gut* 杂志上发表的“幽门螺杆菌胃炎京都全球共识”已将幽门螺杆菌胃炎定义为一种感染(传染)性疾病,指出无症状幽门螺杆菌感染者治疗必要性与无症状的结核感染或梅毒感染相似,提出“除非有抗衡方面考虑,幽门螺杆菌感染者均应给予根除治疗”。当前幽门螺杆菌感染防治中的主要问题不再是否需要根除,而是应该将注意力集中在如何有效根除上。目前国内仍有一些临床医生对幽门螺杆菌致病的危害性认识不足,亟待提高。

#### ● 参考文献

1. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*, 2015, 64(9): 1353-1367.
2. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet*, 1983, 1(8336): 1273-1275.
3. Tytgat GN, Rauws EA. Significance of *Campylobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther*, 1987, 1 Suppl 1: 527S-539S.
4. Lee A. Spiral organisms: what are they? A microbiologic introduction to *Helicobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol Suppl*, 1991, 187: 9-22.
5. Goodwin CS. How *Helicobacter pylori* acquired its name, and how it overcomes gastric defence mechanisms. *J Gastroenterol Hepatol*, 1994, 9 Suppl 1: S1-S3.
6. Lee YC, Chiang TH, Liou JM, et al. Mass eradication of *Helicobacter pylori* to prevent gastric cancer: theoretical and practical considerations. *Gut Liver*, 2016, 10(1): 12-26.

## 第二节 幽门螺杆菌研究获诺贝尔医学奖的历史回顾

回顾历史不仅可以缅怀先驱,还对学术研究思路有很好的启迪作用。幽门螺杆菌发现前的相关研究在 Marshall 2002 年撰写的《螺杆菌先驱者》(*Helicobacter Pioneers*)一书(图 1-2-1)中已作了全面回顾。事实上,早在 1892 年起就有学者注意到胃内存在细菌。鉴于当时已认识到胃酸有杀菌作用,胃内不适合细菌生长,加上当时研究的主要是尸解标本,因此并未将观察到的细菌作为致病菌。这些学者认为,这些细菌是人体死亡后才繁殖起来的,或是炎症/溃疡伴有的污染菌,或来自口腔细菌。

### 一、Warren 首先注意到胃黏膜细菌的存在与慢性胃炎活动性相关

20 世纪 70 年代后期起,纤维胃镜逐渐在临床应用,胃镜的应用使胃黏膜活检不再困

难,从而有机会获得大量胃黏膜活检标本。Warren 是澳大利亚珀斯医院的病理科医生(图 1-2-2),他从 1979 年起开始研究胃黏膜活检标本中的细菌,注意到细菌的存在与慢性胃炎的炎症活动密切相关,从而推动了幽门螺杆菌的发现。为了深入研究,他与临床医生合作,以便获取更多标本,了解胃镜检查所见和细菌培养的相关情况。

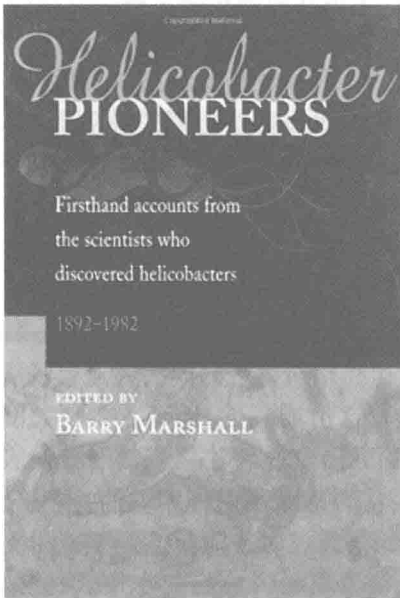


图 1-2-1 2002 年由 Marshall 撰写的《螺杆菌先驱者》一书的封面

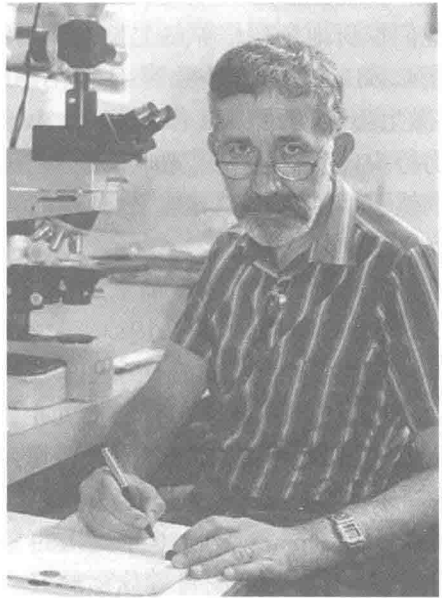


图 1-2-2 Warren 医生在工作室

## 二、Marshall 参与加快了细菌研究进程

Marshall 医生 1980 年起在珀斯医院内科轮转,1981 年是他 3 年轮转的第 2 年,他要在消化内科接受半年训练,Warren 医生邀请他加入细菌与胃炎的研究(图 1-2-3)。Marshall 医生负责与内镜室、微生物室、电镜室等的联系和参与相关研究。



图 1-2-3 Marshall 医生(左)与 Warren 医生(右)

### 三、细菌培养成功偶然因素起了作用

在珀斯医院微生物室参与下,他们按照培养弯曲菌的条件进行细菌培养。在前34个标本培养时,尽管反复调整培养基和培养温度,但培养时间一直固定在48小时,培养未能获得成功。在培养第35个标本时,正好遇上了复活节休假,标本留在培养箱内5天,休假后上班时他们惊讶地发现培养皿上长出了细菌,这一天是1982年4月14日。珀斯医院微生物室主任 Goodwin 在回忆中强调:①幽门螺杆菌培养成功是医院4个部门(病理室、内镜室、电镜室、微生物室)的团队工作结果;② Marshall 无疑是催化剂,是他发起了研究并保持了团队的努力势头,使培养获得成功;③机会赐福“有准备的头脑”,团队已有充分准备,即使不遇上这一偶然因素,培养也肯定会获得成功。

### 四、研究成果颠覆了传统观点,开始曾受到质疑

Marshall 和 Warren 于1983年2月将一篇题目为“spiral bacteria in gastritis and associated disease”(在胃炎和相关疾病中的螺旋菌)的论文摘要投送给在珀斯举行的澳大利亚胃肠病学年会,他们的摘要遭到大会秘书处拒绝。Marshall 保留着这份退稿信,他每次做相关演讲报告时均会风趣地提到该信。他们的发现费了一番周折,于1983年才以来信形式发表在 *Lancet* 杂志上。Marshall 等的发现颠覆了2个传统观点:①胃酸有杀菌作用,胃内不适合细菌生长;② Schwarz 于1910年提出的“无酸,便无溃疡”的格言。后一颠覆性观点曾引来激烈争议,因为当时抑制胃酸分泌的  $H_2$ -受体拮抗剂西咪替丁(cimetidine)已上市,该药物治疗消化性溃疡获得了巨大的成功。抑制胃酸可以治愈消化性溃疡,维持治疗可以预防溃疡复发,这些事实有力地支持了“无酸,便无溃疡”的格言。这就难以解释幽门螺杆菌感染在消化性溃疡发病中的作用。Marshall 曾自嘲地说:“我当时是一个名不见经传的‘小人物’(内科轮转医生),这样的发现应该‘大人物’报道才有人相信。”

他们这一论著的发表引起了国际同行的广泛关注和浓厚兴趣,最具慧眼的是荷兰著名的胃肠病学专家(2009年被世界胃肠病学组织授予“大师”称号)Tytgat 教授,他于次年(1984年)同样在 *Lancet* 杂志上发表文章,证实了 Marshall 和 Warren 的研究结果。研究成果得到“大人物”肯定后消除了阻力,随后发表的关于幽门螺杆菌的论著数量即呈爆发式增长。

### 五、尝试满足 Koch 法则

胃黏膜幽门螺杆菌的存在与慢性胃炎活动性相关并不表示就是幽门螺杆菌引起了活动性胃炎。要证实是幽门螺杆菌引起慢性活动性胃炎,即证实两者存在因果关系,其相关证据必须符合 Koch 法则(Koch's postulates),该法则是判断病原体与疾病之间因果关系的“金标准”。Koch 医生用他定义的标准发现和鉴定了炭疽病、结核病和霍乱等疾病的病原体,并获得了1905年度诺贝尔医学奖。当时已发现:①幽门螺杆菌感染与慢性活动性胃炎密切相关;②幽门螺杆菌在胃内的分布与胃内炎症分布一致;③根除幽门螺杆菌可使炎症消退。但根据 Koch 法则判断还需要在动物模型中证实,分离的细菌可引起与人类相似的疾病。当时 Marshall 未找到理想的幽门螺杆菌易感动物,为了及早满足幽门螺杆菌感染引起活动性胃炎的 Koch 法则,Marshall 自己作为志愿者吞服细菌。吞服细菌前、后均行胃镜检查 and 胃黏膜活检,证实幽门螺杆菌感染可引起活动性胃炎,从而使幽门螺杆菌感染与慢性活动性胃炎

之间的关系满足了 Koch 法则。

## 六、提出幽门螺杆菌感染参与消化性溃疡发病

Marshall 等在 1984 年首先报道幽门螺杆菌感染与消化性溃疡密切相关。十二指肠溃疡患者胃黏膜中幽门螺杆菌感染率为 100% (13/13), 胃溃疡患者幽门螺杆菌感染率为 77% (18/22)。1988 年他们报道了以  $H_2$ -受体拮抗剂西咪替丁、安慰剂等作对照和以铋剂 + 替硝唑作为根除幽门螺杆菌方案治疗十二指肠溃疡 100 例的研究。结果显示, 治疗 8 周, 幽门螺杆菌根除组的溃疡愈合率为 92%, 未根除组愈合率为 61% ( $P < 0.001$ ); 溃疡愈合后随访发现, 幽门螺杆菌根除组的溃疡年复发率为 21%, 未根除组的溃疡年复发率为 84% ( $P < 0.0001$ )。这一研究首次发现根除幽门螺杆菌可促进十二指肠溃疡愈合, 并显著降低溃疡复发率。这一研究样本数不大, 研究结果也比较粗糙 (根除幽门螺杆菌后溃疡年复发率 21%, 远比随后报道的 0~10% 高), 但这是首次报道, 意义非凡。此后不久, 全球范围大量研究证实了这一结果, 而且根除幽门螺杆菌治疗胃溃疡也可获得相同的结果。

## 七、幽门螺杆菌研究成果于 2005 年获诺贝尔医学奖

Marshall 和 Warren 在幽门螺杆菌方面的研究成果发表后, 最初曾受到部分学者怀疑。但随着他们的研究成果被越来越多其他学者证实, 幽门螺杆菌感染及其相关疾病的防治在全球范围迅速得到推广, 从而产生了巨大的社会效益和经济效益。据此, Marshall 和 Warren 在 2005 年获得诺贝尔医学奖 (图 1-2-4, 图 1-2-5)。该奖项的表彰词是: 他们发现了幽门螺杆菌以及幽门螺杆菌在胃炎和消化性溃疡中的作用; 由于这一开创性发现, 消化性溃疡不再是一种慢性、常常致残的疾病, 而是可以永久地治愈 (图 1-2-6)。这是消化系统领域中第 3 项诺贝尔医学奖, 前 2 项分别是俄国生理学家 Ivan Pavlov 发现胃神经调控 (1904 年获奖) 和苏格兰药理学家 James Black 等发明  $H_2$ -受体拮抗剂 (1988 年获奖)。



图 1-2-4 Marshall 医生 (左) 2005 年被授予诺贝尔医学奖现场照



图 1-2-5 Warren 医生 (左) 2005 年被授予诺贝尔医学奖现场照



## The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2005

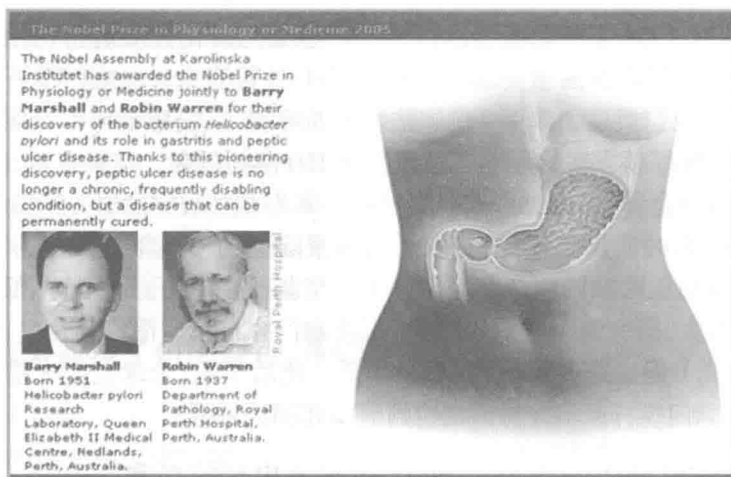


图 1-2-6 诺贝尔大会授奖表彰词

### ● 参考文献

1. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet*, 1983, 1 (8336): 1273-1275.
2. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*, 1984, 1 (8390): 1311-1315.
3. Langenberg ML, Tytgat GN, Schipper ME, et al. Campylobacter-like organisms in the stomach of patients and healthy individuals. *Lancet*, 1984, 1 (8390): 1348-1349.
4. Marshall BJ, Armstrong JA, McGeachie DB, et al. Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric Campylobacter. *Med J Aust*, 1985, 142 (8): 436-439.
5. Marshall BJ, Goodwin CS, Warren JR, et al. Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of Campylobacter pylori. *Lancet*, 1988, 2 (8626-8627): 1437-1442.
6. Goodwin CS. Helicobacter pylori: 10th anniversary of its culture in April 1982. *Gut*, 1993, 34 (3): 293-294.
7. Marshall B. Helicobacter connections. *ChemMedChem*, 2006, 1 (8): 783-802.
8. Warren JR. Helicobacter; the ease and difficulty of a new discovery (Nobel lecture). *ChemMedChem*, 2006, 1 (7): 672-685.
9. Malfertheiner P, Link A, Selgrad M. Helicobacter pylori: perspectives and time trends. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2014, 11 (10): 628-638.

### 第三节 错失诺贝尔医学奖的反思

我国的屠呦呦研究员因创制新型抗疟药青蒿素和双氢青蒿素获得了 2015 年度诺贝尔医学奖,这是我国本土学者获得的首个诺贝尔科学奖,对我国学者的创新起到了激励作用。



与屠呦呦研究员等其他诺贝尔医学奖项研究相比,幽门螺杆菌研究并不需要复杂的仪器和设备,普通显微镜观察、细菌培养和胃镜检查在我国成百上千家医院中均能进行。有学者戏称,这是鼻子下的东西,可惜我们未能发现。一些学者在机会来临时,缺乏“有准备的头脑”,错失了良机。

### 一、铋剂治疗愈合的消化性溃疡复发率低

铋剂于 20 世纪 70 年代后期用于消化性溃疡治疗,其治愈溃疡的疗效与  $H_2$ -受体拮抗剂相似。但进一步观察发现,用铋剂治疗愈合的溃疡复发率低于用  $H_2$ -受体拮抗剂治疗愈合的溃疡。Martin 等英国学者 1981 年报道了一项双盲、随机对照研究:铋剂与西咪替丁治疗十二指肠溃疡相比,前者治疗 4 周和 8 周时溃疡愈合率分别为 66% 和 89%,后者分别为 60% 和 85%,溃疡愈合率无显著差异 ( $P>0.05$ );但停止治疗后 6 个月和 12 个月时,前者治疗愈合的溃疡复发率分别为 13% 和 39%,后者治疗愈合的溃疡复发率分别为 60% 和 85%,有显著差异 ( $P<0.01$ )。

此前已知铋剂有杀菌作用,他们的研究结果仅看到了铋剂治疗愈合的溃疡复发率低,而未将铋剂杀菌降低溃疡复发率联系起来。

### 二、呋喃唑酮治疗消化性溃疡愈合率高

呋喃唑酮是一种抗生素,曾用于治疗痢疾和肠炎。20 世纪 70 年代后期我国民间一些地区流传用呋喃唑酮治疗“胃病”。这一“土方”是基于部分腹泻患者服用呋喃唑酮后不仅治好了腹泻,还治好了“胃病”这一偶然发现。不少基层医生验证这一“土方”确实有效。我国著名胃肠病学专家郑芝田教授开展了一项双盲、安慰剂对照呋喃唑酮治疗消化性溃疡的研究。呋喃唑酮治疗 2 周(总量达到 7.8g),溃疡愈合率达到 73%,而安慰剂组愈合率为 24% ( $P<0.001$ )。但在探讨呋喃唑酮治疗消化性溃疡有效的可能机制时,将其归因于抑制单胺氧化酶而产生作用。Marshall 等报道发现幽门螺杆菌后,我国著名胃肠病学专家萧树东教授在随后双盲、安慰剂对照的根除幽门螺杆菌研究中发现,呋喃唑酮治疗 3 周(总量 6.3g),幽门螺杆菌根除率达到 50%,而且其最低抑菌浓度(MIC)很低,未发现幽门螺杆菌菌株对其耐药。

呋喃唑酮是一种抗生素,治疗消化性溃疡有效,理论上首先应考虑其“抗菌”效应在消化性溃疡治疗中的作用。遗憾的是,将其与抑制单胺氧化酶相关,错失了发现幽门螺杆菌的良机。

### 三、我国学者在 1980 年就拍摄到了高清晰的幽门螺杆菌扫描电镜照片

上海市消化疾病研究所施尧教授是改革开放后第一批入学的硕士研究生,师从已故中国工程院院士江绍基教授,研究课题是“慢性胃炎胃黏膜扫描电镜观察”。他的研究生论文详细描述了慢性胃炎胃黏膜表面上皮、胃小凹等超微结构的改变,而对存在于胃黏膜上皮的弯曲状细菌不但未作描述,反而将这些照片视为“废照”未收入论文。直至 Marshall 等报道后,施尧教授才意识到自己拍摄到的胃黏膜上皮细胞表面的细菌就是幽门螺杆菌,这些“废照”在随后发表的论著中才起了作用(图 1-3-1),但已错过了首先报道的机会。