

幽门螺杆菌感染的 基础与临床

(修订版)

胡伏莲 周殿元 主编

中国科学技术出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

幽门螺杆菌感染的基础与临床/胡伏莲, 周殿元主编.
修订版. —北京: 中国科学技术出版社, 2002.1

ISBN 7-5046-3187-6

I. 幽... II. ①胡...②周... III. 螺旋菌: 病原细菌 - 致病生物因素 - 胃肠病 - 研究 IV. R573

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2001) 第 073777 号

中国科学技术出版社

北京海淀区中关村南大街 16 号 邮政编码: 100081

电话: 62179148 62173865

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

迪鑫印刷厂印刷

*

开本: 889 毫米 × 1194 毫米 1/16 印张: 33 字数: 895 千字 插页: 28

2002 年 1 月第 1 版 2002 年 1 月第 1 次印刷

印数: 1—5000 册 定价: 96.00 元

(凡购买本社的图书, 如有缺页、倒页、
脱页者, 本社发行部负责调换)

名誉主编 主编	林兆鑫	贾博琦		
	胡伏莲	周殿元		
	王蔚虹	王继德	王振宇	刘厚钰
	李益农	沈祖尧	林三仁	周殿元
	胡伏莲	胡家露	胡品津	张万岱
	张振华	杨桂彬	徐采朴	萧树东
	潘国宗	雷道年		

责任编辑：许 慧 高秀英 周晓慧
封面设计：赵一东
责任印制：李春利

本书作者

于君	博士后	香港中文大学内科学系		作者
王吉耀	教授	上海复旦大学中山医院	200032	编委
王蔚虹	博士	北京大学第一医院消化科	100034	编委
王继德	博士	第一军医大学南方医院全军消化研究所	510515	编委
王振宇	副教授	香港大学玛丽医院消化科		编委
王洪涛	博士生	上海第二医科大学基础医学院病原生物学教研室	200025	作者
王崇文	教授	江西医科大学第一医院	330006	作者
仇军文	博士生	第四军医大学西京医院	710032	作者
石碧坚	副教授	上海复旦大学中山医院	200032	作者
白杨	博士	第一军医大学南方医院全军消化研究所	510515	作者
史宵云	副主任技师	上海市普陀区中心医院检验科	200001	作者
冯桂建	博士生	北京大学第一医院消化科	100034	作者
刘厚钰	教授	上海复旦大学中山医院	200032	编委
吕有勇	研究员	北京大学肿瘤医院	100034	作者
吕农华	教授	江西医科大学第一医院	330006	作者
李益农	教授	北京大学第三医院消化科	100083	编委
李瑜元	教授	广州第一人民医院	510180	作者
李江	技师	北京大学第一医院消化科	100034	作者
成虹	主治医师	北京大学第一医院消化科	100034	作者
孙兆金	硕士	北京大学第一医院消化科	100034	作者
江骥	教授	北京协和医院临床药理中心	100730	作者
沈祖尧	教授	香港中文大学内科学系		编委
吴凯宇	助教	上海第二医科大学基础医学院病原生物学教研室	200025	作者
吴叔明	副教授	上海仁济医院上海消化疾病研究所	200001	作者
陈旻湖	副教授	广州中山大学第一医院	510080	作者
陈洁	副教授	广州中山大学第一医院	510080	作者
陈世耀	副教授	上海复旦大学中山医院	200032	作者
陈焯	博士	第一军医大学南方医院全军消化研究所	510515	作者
谷青	技师	北京大学第一医院消化科	100034	作者
林兆鑫	教授	香港大学玛丽医院消化科		名誉主编
林三仁	教授	北京大学第三医院消化科	100083	编委
金哲	博士生	北京大学第一医院消化科	100034	作者
郑小丽	博士生	北京大学第一医院消化科	100034	作者
郑青	博士	上海仁济医院上海消化疾病研究所	200001	作者
单爱莲	副编审	北京大学临床药理研究所中国临床药理杂志	100034	作者

周殿元	教授	第一军医大学南方医院	510515	主编
周建嫦	博士	第三军医大学西南医院全军消化中心	630038	编委
胡伏莲	教授	北京大学第一医院消化科	100034	主编
胡蓓	教授	北京协和医院临床药理中心	100730	作者
胡品津	教授	广州中山大学第一医院	510080	编委
胡家露	教授	第四军医大学西京医院	710032	编委
胡文杰	博士	北京大学口腔医院	100081	作者
张万岱	教授	第一军医大学南方医院全军消化研究所	510515	编委
张振华	教授	上海第二医科大学基础医学院病原生物学教研室	200025	编委
张建中	研究员	中国预防医学科学院流行病学微生物学研究所	102206	作者
张振书	教授	第一军医大学南方医院全军消化研究所	510515	作者
张朋彬	博士	第三军医大学西南医院全军消化中心	630038	作者
杨桂彬	博士	北京大学第一医院消化科	100034	作者
杨雪松	博士	北京大学第三医院消化科	100083	作者
郭飞	博士	北京大学第一医院消化科	100034	作者
郭晓奎	教授	上海第二医科大学基础医学院病原生物学教研室	200025	作者
赵蔚	硕士	上海第二医科大学基础医学院病原生物学教研室	200025	作者
徐采朴	教授	第三军医大学西南医院全军消化中心	630038	编委
袁建平	博士生	上海第二医科大学基础医学院病原生物学教研室	200025	作者
高文	博士生	北京大学第一医院消化科	100034	作者
贾绮宾	副教授	北京积水潭医院消化科	100035	作者
崔梅花	硕士生	北京大学第一医院消化科	100034	作者
夏志伟	博士	北京大学第三医院消化科	100083	作者
黄象谦	教授	天津医科大学教授	300070	作者
黄文	博士	第一军医大学南方医院全军消化研究所	510515	作者
梁伟强	博士后	香港中文大学内科学系		作者
萧树东	教授	上海仁济医院上海消化疾病研究所	200001	编委
童善庆	教授	上海第二医科大学基础医学院病原生物学教研室	200025	作者
董欣红	博士生	北京大学第一医院消化科	100034	作者
雷道年	教授	北京大学医学部病理系	100083	编委
潘国宗	教授	北京协和医院消化科	100730	编委
曹采方	教授	北京大学口腔医院	100081	作者

《幽门螺杆菌感染的基础与临床》再版序言

《幽门螺杆菌感染的基础与临床》一书于1997年出版后受到广大读者的欢迎。该书出版后的4年中，幽门螺杆菌问题的研究又有很大进展。在基础研究方面，对幽门螺杆菌的基因和蛋白质有了新的认识，对细菌的黏附机制、致病机理、致癌性、DNA多态性、转染技术、动物模型、免疫等诸多问题，均有较多研究。上一世纪90年代，在美国国立卫生研究院，科学家们对幽门螺杆菌和疾病关系所达成的经典性共识，通过广泛的实践，不仅得到证明，又有了新的补充：细菌和胃癌的关系虽未完全被确认，但研究者在蒙古沙土鼠中的研究表明该菌具致癌作用；而胃黏膜相关性淋巴瘤组织淋巴瘤已被认为需行抗菌治疗。对幽门螺杆菌和胃食管反流病以及与非甾体抗炎药的关系，都有新的认识。此外，诊断方法不断更新。治疗上已积累了大量经验。除传统的铋剂治疗外，国际上更出台以质子泵为核心加两种以上抗生素的MACH方案，使细菌的根除率达90%以上。根除后长期追踪的结果表明有良好的效果，消化性溃疡病的患病人数和并发症率已骤减。但另一方面，细菌对抗生素的耐药性却有所增加，耐药问题和新治疗方法的探讨已成为进一步研究的热点。

在本书出版后数年中，我国学者对幽门螺杆菌加大了研究的力度。中国的文章也不时见诸于国际期刊。在1999年末，中华医学会正式批准成立消化病学分会幽门螺杆菌学组，召开了多次全国性会议，相继制订了“幽门螺杆菌若干问题的共识意见”（中华消化杂志2000年20 [2]: 117~118）和“全国慢性胃炎研讨会共识意见”（中华消化杂志2000年20 [3]: 199~201），对幽门螺杆菌相关性疾病在我国的诊断和治疗加以规范，力求和国际接轨。在此期间，从国际、国内的诸多进展来看，我们对幽门螺杆菌及其相关性疾病的认识，又迈出了新的步伐。

为此，本书主编胡伏莲、周殿元二位教授，适时对书进行再版，将内容做了大幅度的更新和补充，从原来的39章增至61章，使之更符合于时代的要求。第二版的写作班子也从35人增至60人，邀请了国内更多著名专家、学者和行家联手共同参与，因此本书具有权威性。增加的篇章有第一部分的“指导性文章”，着重介绍幽门螺杆菌研究的现状、21世纪研究展望及我国对幽门螺杆菌研究讨论的共识。第一篇“总论”中，将细菌的分子生物学分为两部分；并增加了“幽门螺杆菌感染与胃肠激素”、“幽门螺杆菌与胃食管反流病”和“幽门螺杆菌与胃肠道外疾病”等3章。在“诊断”篇中，增添了“粪便抗原检测技术”、“DNA转染技术”、“抗生素的药敏检测”以及对诊断方法的评价等。第三篇的更改，取消了一些老药物作为单独的章节，而对治疗方案及其评价做了较大改动以适应当前的进展；还特别增加了“幽门螺杆菌的耐药机制”、“微生态治疗”和“对根除的再认识”等重要的新章节。第四篇“幽门螺杆菌的研究进展”之下分为13章，系统地阐述了近年来幽门螺杆菌在基础和临床研究方面的重要进展。

再版后的《幽门螺杆菌感染的基础与临床》一书可谓面貌焕然一新，图文并茂，集国际、国内研究之精华。其科学性、先进性、理论性、实用性和可读性均为一流，对临床、教学和科研都是一部重要的参考读物，故我愿推荐给读者。

潘国宗

2001年9月

前 言

《幽门螺杆菌感染的基础与临床》一书于1997年问世以来,承蒙广大读者的厚爱,使其在临床、教学和科研三大领域中得到了广泛应用,我们倍受鼓舞。近4年来,幽门螺杆菌的研究进展日新月异,成果层出不穷。从幽门螺杆菌与胃肠道疾病扩展到与胃肠道之外疾病的研究。有关幽门螺杆菌的致病因子、黏附机制、致病性、DNA多态性及其感染的结局,还包括不断深入研究的幽门螺杆菌致胃癌机理等都有重大进展,在基因水平上有了重大突破。对幽门螺杆菌耐药的分子机制研究是近两年在其感染治疗研究中的新热点。从幽门螺杆菌感染的基础到临床,包括幽门螺杆菌相关性疾病、诊断方法、治疗手段等不仅有了新进展,而且在许多问题上取得了共识意见;另一方面,此书对某些问题提出了今后进一步研究的方向和目标。原版内容已不能充分反映当前幽门螺杆菌研究的状况和动向,此乃我们再版和修订此书的缘由。

本次出版对原来的章节进行了修整,增加了新的内容。为了使内容更为丰富,在原有章节的基础上又增加了“指导性文章”和“进展篇”,这样全书包括:①指导性文章;②总论篇;③诊断篇;④治疗篇;⑤进展篇;⑥结语;共六项内容。

本书的特点是既有基本理论,又有临床实践。总论篇主要涉及幽门螺杆菌的基础研究及其相关性疾病;诊断篇则以可作为诊断指南的具体操作方法为其特点;治疗篇中强调治疗的注意事项并附具体治疗方案,以利于临床医师治疗参考;进展篇反映当前幽门螺杆菌最前沿的研究。结语指出了幽门螺杆菌的研究下一步应该怎么办,提出了今后的研究目标和努力方向。所以此书适合于从事医疗、教学、科研的各界人员包括胃肠病工作者、微生物、病理、传染科、小儿科专家及有关人员阅读和参考。

本书再版特邀我国著名的胃肠病专家和学者撰写,具有权威性。内容不仅反映当前幽门螺杆菌的研究进展,同时也是他们实际工作的总结和精华,其内容可贵。此书附有彩图百余幅,可谓图文并茂。基本理论的系统性和新颖性构成了本书的特点。

特别感谢国内外知名的胃肠病专家林兆鑫教授、萧树东教授为本书撰写了指导性文章,潘国宗教授为本书作序。也感谢全国幽门螺杆菌学组组长张万岱教授撰写了我国幽门螺杆菌学组关于幽门螺杆菌若干问题的共识意见。本书的编写过程中承蒙撰写此书专家以及同仁的大力支持和帮助。在此一并感谢。

由于编写水平有限,如有错误之处,恳请同道们指正。

胡伏莲 周殿元

2001年8月1日

本书主编



胡伏莲，教授，女，1940年8月出生于湖南，1965年毕业于湖南医科大学（原湘雅医学院）医疗系。现为北京大学第一医院内科教授；中华医学会消化专科学会常委兼

秘书，全国幽门螺杆菌学组副组长；北京市消化分会副主委；中华医学杂志、中华消化杂志、中国内镜杂志、中国新药杂志、临床内科杂志、胃肠病学和肝胆病学杂志等编委。

毕业后一直从事医疗、教学和科研工作。近20年来，着重于慢性胃炎、消化性溃疡病、胃癌以及幽门螺杆菌领域的研究，特别对幽门螺杆菌与上胃肠道疾病的关系及其致病机理；幽门螺杆菌毒素与胃癌相关基因变异；幽门螺杆菌感染与胃黏膜病变演化的分子机制；幽门螺杆菌耐药株的分子机制及其感染的治疗等方面做了比较深入的研究。共发表论文及述评80余篇。获卫生部科技进步奖两项、北京市科技进步奖一项；北京医科大学科技进步奖一项、北京市和全国优秀论文奖多次。主编了《中华名医谈百病》、《临床思维指南》以及幽门螺杆菌的专著《幽门螺杆菌感染的基础与临床》（第一版），该书获1999年卫生部科技进步奖。培养已毕业和在读研究生14人（博士6人，硕士8人）。



周殿元，男，1925年12月生。现任第一军医大学南方医院全军消化内科研究所名誉所长，一级教授，博士生导师。周殿元教授50年从医，系我国著名的

胃肠病专家及内镜专家，特别对肠道疾病及幽门螺杆菌的研究有很深造诣。曾受聘为国务院学位委员会学科评议组成员。现被聘为广东省学位委员会委员、广东医学会名誉会长，中华微生态学学会常委兼临床学组组长，广东省及广州军区保健委员会专家组成员。主编出版专著8部、译著1部。获国家科技进步二等奖1项；军队（省级）二等奖7项，三等奖13项。培养硕士研究生35名、博士生36名、博士后1名。由于上述成就，被江泽民主席授予二等功。此外，先后立三等功5次，获总后伯乐奖、广东省优秀园丁及全国优秀科技工作者称号。

目 录

再版序言

前言

指导性文章

21 世纪幽门螺杆菌研究展望	(3)
幽门螺杆菌研究进展	(5)
中国的幽门螺杆菌研究：组织与临床共识	(12)

第一篇 总 论

第一章 幽门螺杆菌的研究史	(21)
第二章 幽门螺杆菌的基本生物学性状	(28)
第三章 幽门螺杆菌的流行病学	(47)
第四章 幽门螺杆菌的致病机理	(54)
第五章 幽门螺杆菌的病理学特点	(72)
第六章 幽门螺杆菌毒素及其与临床疾病的关系和检测方法	(97)
第七章 幽门螺杆菌基因组	(106)
第八章 幽门螺杆菌蛋白质组	(120)
第九章 幽门螺杆菌感染与胃肠激素	(127)
第十章 幽门螺杆菌感染的动物模型	(136)
第十一章 人类海尔曼螺杆菌感染	(143)
第十二章 幽门螺杆菌与胃炎	(147)
第十三章 幽门螺杆菌与十二指肠溃疡	(155)
第十四章 幽门螺杆菌与胃溃疡病	(165)
第十五章 幽门螺杆菌与胃癌	(172)
第十六章 幽门螺杆菌与胃黏膜相关性淋巴样组织淋巴瘤	(179)
第十七章 幽门螺杆菌与功能性消化不良	(185)
第十八章 幽门螺杆菌与胃食管反流病	(191)
第十九章 幽门螺杆菌与胃肠道外疾病	(205)
第二十章 口腔中的幽门螺杆菌	(215)
第二十一章 小儿幽门螺杆菌感染	(227)

第二篇 幽门螺杆菌感染的诊断

第一章 概述	(237)
第二章 幽门螺杆菌的分离培养技术	(240)
第三章 快速尿毒酶试验	(250)
第四章 幽门螺杆菌研究的组织病理学技术	(253)
第五章 幽门螺杆菌研究的血清学技术	(266)
第六章 幽门螺杆菌粪便抗原检测技术	(276)
第七章 ¹³ C-尿素呼气试验	(279)

第八章	^{14}C -尿素呼气试验	(284)
第九章	^{15}N -尿氨排泄试验	(290)
第十章	幽门螺杆菌感染的分子生物学研究技术	(295)
第十一章	幽门螺杆菌 PCR-SSCP 分析在临床和流行病学中的应用	(304)
第十二章	随机扩增的多态性 DNA 分析在幽门螺杆菌研究中的应用	(307)
第十三章	幽门螺杆菌对抗生素的药物敏感性检测	(309)
第十四章	幽门螺杆菌感染诊断方法的评价与诊断标准	(312)
第十五章	四种常规幽门螺杆菌感染诊断方法的原理、优缺点及影响因素	(317)
第十六章	一项可供推广普及的幽门螺杆菌分离培养技术	(323)

第三篇 幽门螺杆菌感染的治疗

第一章	概述	(329)
第二章	抗幽门螺杆菌感染的药物	(330)
第三章	根除幽门螺杆菌感染的治疗方案	(338)
第四章	幽门螺杆菌感染的呋喃唑酮治疗	(347)
第五章	幽门螺杆菌感染治疗方案的评价	(351)
第六章	关于幽门螺杆菌感染治疗中存在的问题	(360)
第七章	消化性溃疡治疗的现代概念	(366)
第八章	幽门螺杆菌耐药的临床研究	(369)
第九章	幽门螺杆菌耐药的分子机制	(372)
第十章	幽门螺杆菌感染的微生态治疗	(378)
第十一章	幽门螺杆菌感染的免疫防治	(382)
第十二章	幽门螺杆菌根除的再认识	(391)
第十三章	幽门螺杆菌感染治疗方案汇编	(394)

第四篇 幽门螺杆菌的研究进展

第一章	幽门螺杆菌感染所致胃黏膜分子生物学行为改变及胃癌发生的分子生物学研究	(417)
第二章	幽门螺杆菌感染、蛋白激酶 C 与胃癌基因突变	(423)
第三章	幽门螺杆菌感染在胃黏膜病变演化中的作用	(427)
第四章	幽门螺杆菌疫苗的研制进展	(443)
第五章	香港地区幽门螺杆菌诊断与治疗临床研究	(449)
第六章	非甾体消炎药和幽门螺杆菌	(456)
第七章	幽门螺杆菌 <i>cagA/CagA</i> 分子生物学研究进展	(471)
第八章	幽门螺杆菌感染的家庭聚集现象	(477)
第九章	幽门螺杆菌的混合感染	(484)
第十章	幽门螺杆菌感染的黏附机制	(491)
第十一章	幽门螺杆菌的医源性感染及其预防	(496)
第十二章	幽门螺杆菌研究相关高通量分析方法	(500)
第十三章	幽门螺杆菌感染中淋巴细胞增殖反应的意义	(507)
结 语	幽门螺杆菌的未来研究	(515)

指导性文章

21 世纪幽门螺杆菌研究展望

林兆鑫

幽门螺杆菌的发现彻底改变了很多胃肠道疾病的基本理论。消化性溃疡一度是一种需要外科治疗的疾病，大量病人是通过被施予胃切除术、旷置手术或是迷走神经切断术来治疗的。随着各种药物的发现，如中和胃酸的药物、H₂受体阻断剂、酸泵抑制剂的发现，溃疡病的研究已转向生理学及胃酸方面的研究。随即发现了幽门螺杆菌并了解到其感染是引起消化性溃疡的最主要原因。这同时意味着对于消化性溃疡的治疗，外科手术或长时间的药物维持不再是必须的。现在对于幽门螺杆菌感染的诊断和治疗已经在很多国家的家庭医生中普遍进行。随着对幽门螺杆菌注意力的广泛延展，将不可避免的出现一些问题，下面将重点介绍一些潜在的问题。

一、诊断

幽门螺杆菌感染诊断方法的迅速发展使全世界的家庭医生都可以进行有效的诊断试验。在家庭医生的水平，主要是选择无创性的试验，包括快速试验（全血分析或尿液分析），或以实验室为基础的试验（血清学试验、粪便抗原试验、¹³C或¹⁴C-尿素呼气试验）。快速试验在几分钟内就能出现结果，为医生给病人作处置提供了最方便的途径。然而全血及尿液分析试验是测定幽门螺杆菌抗体，存在一定的局限性，最主要的问题是在大样本人群中缺乏稳定的准确性。这些试验被推荐使用前必须先对当地的使用情况进行验证。血清学试验存在同样的问题，但它已被广泛的应用于很多国家。然而在某些未就这些试验进行验证的地区，这些试验的精确度甚至低到只有60%。胃肠病学家应该评估这些试验在局部人群的应用情况，并推广更好的幽门螺杆菌诊断试验。¹³C-尿素呼气试验是一种没有放射性和无创性的检查，适用于包括儿童、妊娠期妇女在内的几乎所有人，其准确度高达95%，并且不受不同种族人群的影响。最初的以质谱分析仪为基础的方法，由于需要价格昂贵的仪器而限制了其使用，如今以激光及红外线为基础的方法使价格日益减低。在不久的将来，此种试验将至少在价格方面和血清学试验同样具有竞争力，这将有助于推动其更广泛的使用。胃肠病学家应在推广这项试验的应用中起重要作用，使之不但用于治疗前的诊断，亦用于治疗后的评价。尿素呼气试验是惟一无创性的准确性足以评价治疗效果的试验。

二、动物模型

由于幽门螺杆菌在许多动物种属中很难稳定定植，这使幽门螺杆菌致病机理的研究因缺乏动物模型而受到了限制。蒙古沙鼠动物模型的建立，使很多有助于了解幽门螺杆菌在胃部感染的病理生理学的研究得以进行。此模型在幽门螺杆菌定植62周后可形成胃腺癌，故为研究幽门螺杆菌在胃部的致癌作用提供了一个很好的模型，同时其亦为试验疫苗、化学防御因子及多种联合致癌因子提供了一个很好的系统。尽管蒙古沙鼠是一个很有希望的模型，但定植时间过长及很难建立稳定的定植使其发展速度缓慢。为了尽快了解幽门螺杆菌的病理生理学，目前在此领域中应该进行更多的合作研究。

三、治疗

1997年亚太共识会议关于幽门螺杆菌感染治疗的报道和一些近期的共识报告对恰当的治疗方案进行了强调。对于幽门螺杆菌感染最有效和最恰当的治疗是价格—疗效比为最好的治疗。因此对于胃肠病学家最重要的是向家庭医生们宣传和推广最新、最恰当的治疗方法。在治疗中有一些问题是值得讨论的。很多原因造成包括中国香港在内的很多国家和地区中以克拉霉素为基础的标准7天疗法仍未被推广。原因之一是以克拉霉素为基础的疗法较为昂贵，很多病人可能难于负担。家庭医生对这些知识的了解是不够充分和先进的。而目前幽门螺杆菌感染的诊断和治疗主要是在家庭医生水平中开展的，因此让他们接受正确的信息是非常重要的。除了胃肠病学家，应该鼓励家庭医生参与相关的研讨会及进修班，以获得较先进的信息。

在越来越广泛的检测及治疗幽门螺杆菌的进程中出现的第二个问题是耐药性及感染复发。越来越多的咨询是关于治疗失败的问题。这些病例中包括既往用过疗效较差的方案，如二联及无克拉霉素的三联疗法，或用过正规三联疗法但根除失败的病例。这是由于在许多国家中越来越多的细菌对多种抗生素的耐药性的增加而产生的。以中国香港为例，将近50%的幽门螺杆菌菌株表现出对甲硝唑的原发耐药，10%对克拉霉素原发耐药，7%同时对二者耐药。造成这个问题的部分原因是对于一些非相关感染疾病的滥用抗生素（如胸部感染）。调查讯息表明我们需要新药，不仅是作为三联治疗组成部分的新药，而且需要设计一些能明确用于幽门螺杆菌单药治疗的新药。令人惊讶的是多年来我们仍未发现一种药物可单一用于治疗幽门螺杆菌感染。我们期待随着幽门螺杆菌两个染色体组序列的公布及在生物工程学上的突破，能很快发现可用于单药治疗幽门螺杆菌感染的药物。

四、预防

世界上至少有半数以上的人口有幽门螺杆菌感染，但仅其中很少的一部分表现出明显的临床疾病状态。这就带来了一个重要而引人深思的问题，即为了预防可能出现的后果，如消化性溃疡及胃癌的发生，而对每个感染者进行根除治疗是否值得。为解答这一问题，包括我们在内的不同研究群体正在进行大样本长时间的前瞻性研究。因为这些研究势必需要很长时间才能得出结论，故目前针对那些无症状带菌者及其家属，我们仍要面临是否进行治疗这一难题。

五、结论

自1983年发现幽门螺杆菌感染以来，时间并不长，然而幽门螺杆菌感染已经是一个正在被消灭的疾病。随着世界上很多地区社会经济状况及卫生状况的改善，年轻一代中幽门螺杆菌的感染率迅速下降。然而胃肠病学家在这个领域中面临着更为严峻的挑战，如越来越多的多重耐药的幽门螺杆菌感染及其与胃癌之间的关系等问题。未来，更多的试验研究将解决这些难题。



幽门螺杆菌研究进展

萧树东

自 1982 年澳大利亚学者 Warren 和 Marshall 首先从人胃黏膜中培养出幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, 下称 Hp), 并断定其与胃十二指肠疾病的发病相关以来, 已有近 20 年了。2002 年 3 月将在澳大利亚 Perth 举行第四届西太平洋螺杆菌会议, 以纪念发现 Hp 20 周年。在过去近 20 年的研究中, 累计发表的 Hp 有关的论著已近 14 000 篇, 其中最近 3 年半以来 (1998.1~2001.6) 发表的论著达 6 400 余篇, 这充分说明 Hp 仍然是胃肠领域中的热门研究课题之一。现将近几年来 Hp 方面主要的研究进展简述如下。

一、幽门螺杆菌全基因组序列测定及其特征

1997 年 Tomb 等人在世界上首次完成了第一个 Hp 基因组的全序列测定分析工作。该 Hp 的代码为 26695, 分离于 1987 年之前, 来源于英国一慢性胃炎患者, 可定植于仔猪胃黏膜上皮并引起免疫及炎症反应, 被认为是一产毒的、无质粒的 Hp 菌株。另一个被测序的 Hp 代码为 J99, 分离于 1994 年, 来源于美国一位十二指肠溃疡患者。26695 和 J99 两株 Hp 全基因组序列测定的结果显示, 26695 和 J99 菌株的全基因组大小分别为 1 667 867 个和 1 643 831 个碱基对 (bp), 它们的大小与流感嗜血杆菌相似, 仅为大肠杆菌全基因组大小的 1/3。26695 和 J99 分别包含有 1 552 个和 1 495 个编码蛋白的开放阅读框 (ORF), 编码区分别占全基因组的 91% 和 90.8%。有 89 个特异的 ORF 仅存在于 J99 中而 26695 中不存在, 117 个特异的 ORF 仅存在于 26695 中而 J99 中不存在; 框架漂移存在于部分的 26695 或 J99 基因中; 27 个 J99 中的基因等同于 55 个 26695 的编码基因, 7 个 26695 中的基因等同于 15 个 J99 的编码基因; 26695 基因组的 8 个不同 G+C 含量区域与 J99 的 9 个区域相对应。26695 和 J99 菌株基因组中的非编码的重复序列家族分别为 8 个和 2 个。26695 和 J99 基因组中 G+C 的平均含量相同, 共有 1 406 个基因相互匹配; 26695 与 J99 中的绝大部分基因都很保守, 只有 6%~7% 的基因为各自特有的基因。26695 和 J99 两个无关致病菌株的全基因组序列分析结果的公布, 以及基因芯片等新技术的运用等等, 也为 Hp 中各种基因的基因功能、基因及基因变异与疾病关系的研究奠定了一个坚实的基础。同时为 Hp 感染相关疾病的防治开辟了一个广阔的研究和应用前景。

二、幽门螺杆菌的细胞微生物学研究

细胞微生物学 (Cellular Microbiology) 是近年来发展的一门新兴学科, 1996 年由 Cossart 等在 *Science* 杂志上首先提议, 1999 年细胞微生物学专业杂志 (*Cellular Microbiology*, Blackwell, Oxford) 应运而生。细胞微生物学的研究内容主要是病原微生物与宿主细胞之间复杂的相互作用及其分子机制。Hp 感染的细胞微生物学研究已经阐明了多数关键性问题。Hp 表面表达一系列黏附素, 而宿主胃黏膜上皮细胞表面及细胞间质中存在 Hp 相关的特异性受体, 这两方面的因素决定了 Hp 可以特异地黏附于胃黏膜并长期定植。Hp 以 II 型分泌系统排泌 VacA 毒素于菌体外环境, VacA 再以受体介导内吞方式进入宿主细胞并引起空泡变性。Hp 以 IV 型分泌系统将 CagA 直接注入宿主细胞, CagA 在细胞内特定部位被磷酸化, 引发细胞内信号传导, 可快速引起肌动蛋白的聚合及细胞骨架的重排,

或者通过转录因子 NF- κ B 及丝裂原激活蛋白激酶 (MAPK) 系统, 诱导一系列基因的表达, 特别是一些细胞因子产生和分泌的增多, 如介导炎症的 IL-8。IL-8 的分泌可激活中性粒细胞, 导致炎症反应的产生。Hp 还可诱导宿主细胞增殖或触发细胞凋亡, 从而引起细胞动力学改变。

三、幽门螺杆菌疫苗免疫保护机制及疫苗研究进展

自然感染 Hp 可引起黏膜局部和系统强大的抗体和细胞免疫反应。这种免疫反应是目前或既往感染的标志, 而不代表免疫保护。无论实验性 Hp 感染的动物, 还是 Hp 慢性感染的人体, Hp 引起的病变与 Th1 型细胞反应相关。疫苗研究早期的许多实验都证实保护作用与 IgA 水平增高有关, 但近年来利用“基因剔除”小鼠模型的研究说明免疫反应可刺激不依赖获得性抗体的保护反应。有证据表明 T 辅助细胞在有效免疫中起重要作用, 而且 Th1 和 Th2 细胞都能刺激保护性免疫。在疫苗研制方面, 无论是在动物模型、抗原、佐剂还是免疫途径的研究, 都有很大的进展, 而且部分已开展了临床试验。但还需进一步明确 Hp 感染的自然过程和感染激发的免疫反应, 为 Hp 疫苗的制备提供理论基础。

四、幽门螺杆菌感染与胃黏膜上皮细胞细胞凋亡

细胞增殖和细胞凋亡之间的平衡对于活体组织保持自身稳定起着十分关键的作用。当这一平衡被破坏时, 或可致细胞丢失性疾病如萎缩; 或可能发生细胞累积性疾病, 如恶性病变。体内外研究表明, Hp 感染可促进细胞增殖或触发细胞凋亡。Hp 本身或伴随的炎症反应均为上述作用的影响因子, 而且难以明确区分。Hp 菌株的差异可致不同的结果。Hp 所产生的许多分子包括空泡毒素 (VacA)、脂多糖、氨、一氯胺 (NH₂Cl) 和一氧化氮 (NO) 等可直接诱导凋亡。此外, Hp 也可激发/诱导宿主炎症/免疫反应, 导致大量细胞因子释放。这些炎性介质同样能调节凋亡反应。已发现有二种主要形式的细胞凋亡途径在 Hp 感染所致胃黏膜上皮细胞凋亡中被激活: 一为细胞膜表面受体, 即 TNF 受体、Fas 受体/Fas 配体系统; 另一为线粒体途径。其下游凋亡信号传递可经 p53、Bcl-2 蛋白家族、NF- κ B 或 caspases 等。

五、宿主因素在幽门螺杆菌致病中的作用

宿主因素与 Hp 感染后临床结局的关系是研究热点之一。白细胞介素 1 (IL-1) 基因多态性受到特别重视。IL-1 与其特异性抑制物 IL-1 受体拮抗因子参与胃肠道黏膜炎症应答调节; 此外, IL-1 还具有细胞保护和抑制胃酸、胃蛋白酶原分泌的作用。El-Omar 等首先报道, 特异的 IL-1 基因多态性与 Hp 感染后长期低酸和增加胃癌发生危险性相关。2001 年美国的 DDW 会议上有多篇摘要证实了特异的 IL-1 基因多态性与 Hp 感染后的胃黏膜萎缩、胃癌相关。一项研究调查了 IL-1 和 IL-1 受体内含子 (IL-1RN) 基因多态性在十二指肠溃疡 (DU) 易感性和发病中的作用。结果显示, Hp 阳性 DU 患者中, 同时携带 IL-1RN * 2, IL-1B-511 * 1 和 IL-1B+3954 * 1 等位基因者显著高于 Hp 阳性无 DU 者 (比数比 4.08), 提示缺乏高 IL-1 产生等位基因 IL-1B-511 * 2 和 IL-1B+3954 * 2 者, 可能是除 Hp 因素外 DU 发病的重要因素。

六、幽门螺杆菌感染与胃恶性肿瘤

1994 年世界卫生组织下属的国际癌肿研究机构根据前瞻性流行病学调查资料和胃癌发生过程中的演变规律, 将 Hp 列为第一类致癌原, 但当时尚缺乏动物模型的直接证据。1998 年日本学者 Watanabe 等首先报道 Hp 感染的蒙古沙鼠可发生胃癌, 这是 Hp 感染可诱发胃癌的直接证据。可能的致癌机制包括氧自由基导致的损伤、抗氧化物减少、胃黏膜萎缩导致的内源性亚硝基化合物的产生、细胞增殖/凋亡平衡破坏等。除胃癌的发生有 Hp 感染因素外, 宿主因素和环境因素也起着非常重要的作用。现有的研究结果还未能证明根除 Hp 可逆转胃黏膜萎缩、肠化等胃癌前变化, 对胃



癌的预防需要采取综合措施。

Hp 感染在 MALT 淋巴瘤发病中的作用已明确, 根除 Hp 后, MALT 淋巴瘤消退率为 41% ~ 100%。近来的一项研究对消退预测因素作了严格评估, 发现: Hp 阳性的 MALT 淋巴瘤根除 Hp 后在 6~18 个月中, 56% 得到完全消退, 而原本 Hp 阴性者无 1 例消退; 在 Hp 阳性、超声内镜检查未发现肿大淋巴结的患者中, 完全消退率为 79%; 淋巴结受累和/或肿瘤浸润超过黏膜肌层者, 根除 Hp 治疗对 MALT 淋巴瘤消退几乎无效或疗效很差。

七、幽门螺杆菌感染的诊断

Hp 检测方法中最引人注目的进展是粪便 Hp 抗原 (HpSA) 试验, 它具有快速、简便、标本易收集等优点, 以¹³C-尿素呼气试验或侵入性试验作“金标准”的对比研究表明, 该方法检测 Hp 感染有很高的敏感性和特异性。HpSA 酶免疫试验已获得美国 FDA 批准, 国内也有同类试剂完成了临床试验和有关审批。这一试验不仅对筛选 Hp 感染患者有用, 也可用于监测抗 Hp 治疗后的疗效。

除了评价 HpSA 试验与其他方法相比的准确性外, 其他一些相关问题也正进行研究: ①同时应用质子泵抑制剂 (PPI) 对粪便 Hp 抗原排出的影响: 有研究表明, 在接受和不接受 PPI 的患者间试验结果无明显差异; ②治疗对 HpSA 的影响: 应用 HpSA 试验测定 Hp 抗原水平, 发现它常于治疗开始后升高, 并于第 2~5 天达高峰水平, 随后如治疗成功则降至难以检测出的水平; 如治疗不成功, 则 HpSA 在数天后又升至初起的水平; ③HpSA 试验在小儿中的应用: 有限的研究资料表明, HpSA 试验在小儿中具有良好的应用价值, 尤其适合于不能耐受内镜检查的儿童。

尿液抗 Hp 抗体 IgG 测定诊断 Hp 是近年来开发的又一新方法, 已有试剂盒上市。如同血清学方法一样, 尿液抗 Hp 抗体测定也有多种方法, 常用的为 ELISA 法。尿液检测具有取样简便、无痛苦等优点, 特别适用于儿童。方法的敏感性、特异性和准确性大致与血清学试验相似, 蛋白尿会影响检测结果。

八、幽门螺杆菌感染的治疗

不少学者对 Hp 根除指征进行补充, 已将 Hp 相关淋巴细胞性胃炎、Menetrier 病、胃息肉列入推荐对象。Hp 对抗生素, 特别是对克拉霉素和甲硝唑的原发耐药率在普遍上升, 对常用根除方案的疗效产生了影响。阐明耐药机制、克服原发耐药、避免继发耐药和治疗失败后的补救治疗是近年 Hp 治疗方面研究的热点。

现已清楚, 氧不敏感的 NADPH 硝基还原酶 (RdxA) 的编码基因 (redxA) 突变失活是引起甲硝唑耐药性产生的主要原因, NAD (P) H 黄素氧化还原酶 (FrxA) 编码基因 frxA 和铁氧还蛋白类似物 (FdxB) 的编码基因 fdxB 突变可增加耐药性; 23S rRNA 基因中 A2143G、A2144G 和 A2143C 突变可导致 Hp 对克拉霉素耐药; 青霉素结合蛋白 (PBP) 和一种新的 β -内酰胺酶的改变可能在阿莫西林耐药中起作用。随着 Hp 对克拉霉素耐药分子机制的阐明, 可利用胃黏膜活检标本直接检测 Hp 对克拉霉素的耐药性, 英国已有商品化试剂。

PPI 和铋剂均可在一定程度上克服 Hp 的原发耐药和避免继发耐药。PPI 合并经典铋剂三联疗法组成的四联疗法在补救治疗中的作用已得到肯定, 但是否将其作为一线疗法仍有争议。Hp 对呋喃唑酮的耐药率仍很低, 其应用受到国内外重视。

九、尚有争议的其他一些临床问题

1. 与功能性消化不良的关系 不少作者报道 Hp 感染与消化不良症状无明显关系, 根除 Hp 并不能显著改善消化不良症状; 但也有不少相反的报道。近来英国的一项研究结果显示, 功能性消化不良者中, 溃疡样型者根除 Hp 后 1 年中症状复发率较未根除者显著降低, 提示功能性消化不良患者中的部分人在根除 Hp 后症状可获得较显著改善。动物模型研究显示, 慢性 Hp 感染可诱发胃神

