

综述

幽门弯曲菌感染流行病学及致病性的研究进展

第一军医大学南方医院

杨海涛 周殿元

自1983年 Marshall 从人胃粘膜标本中成功地分离出幽门弯曲菌 (*Campylobacter pylori*, CP) 以来,大量研究表明该菌与慢性胃炎及消化性溃疡有密切关系〔1~4〕。虽然目前还不能肯定是否为因果关系,但越来越多的资料趋向于支持CP具有致病性。本文就近年来有关CP感染的流行病学,CP致病作用、致病因素和机制的研究概况作一综述。

CP感染的流行病学

一、CP的感染率:CP感染在世界各地都较为常见。有人估计约半数的人口其胃内有CP定居。不同地区、不同种族感染率有明显差异,以经济不发达国家为多见。在中国、越南、希腊、意大利、黎巴嫩、阿尔及利亚等国感染率很高,而澳大利亚土著人则很低〔1,4,5〕。各年龄组皆可感染,儿童低于成人,随年龄的增加而递增。一般说来,慢性胃炎CP的检出率为50~70%,其中有活动性病变者可达90%以上;60~80%的胃溃疡和70~100%的十二指肠溃疡患者伴CP阳性胃炎,而在正常胃粘膜仅为0~8%〔1~5〕。我院曾调查27名无症状的大学生,发现20例有慢性胃炎,其中18例CP阳性,说明部分CP感染病例可无任何临床症状〔6〕。

二、传染源和传播途径:人和动物的胃可能是CP的贮存宿主。迄今仅在人的胃内培养出CP,从人口腔、肠道、泌尿生殖道皆未分离出来。已有报道从猴、雪貂和猪的胃内分离出一种胃弯曲菌样细菌 (Gastric *Campylobacter*-like Organisms, GCLOs)〔7〕,其形态及生化特性与CP很相似,人们推测CP很可能也存在于动物中。

有关CP传播途径的资料甚少。Varia等〔8〕调查了一个屠宰场工作人员的血清CP抗体,发现直接处理新鲜肉类的工人其血清抗体滴度较办公室工作人员显著升高,认为可能是从动物传播给人。另一方面,有资料表明存在着人与人传播的可能。智力发育低下和同性恋患者CP感染率较对照组显著升高〔9,10〕,

这些人属经粪-口或呼吸道飞沫传播病原的高危人群。对CP阳性儿童的家庭成员进行调查,CP感染率达78.6%〔11〕。一个家庭中的8名成员都感染了CP,经DNA分析证实所分离出的CP菌株属同一亚种〔12〕。医务人员接触患者亦可招致感染,Rawles〔13〕调查了胃镜室工作人员和其它科室医护人员的血清CP抗体,前者的抗体滴度较后者明显升高。CP可通过胃镜和活检钳传播。一例病人在前几次胃镜检查时经细菌培养和组织学检查证明为CP阴性,在进行另一次胃镜检查后,变为CP阳性。经DNA内切酶分析发现,其CP的指纹谱与前一名胃镜检查病人CP的指纹谱相同〔5〕。

三、流行性低胃酸症:1979年,37名健康志愿者参加了一项胃分泌功能的研究,试验后不久有17人出现重度低胃酸症,胃粘膜活检提示急性胃炎。数年后,把保存的活检标本重新切片作特殊染色,证实这些人均有CP感染〔14〕。另一篇报道,一组受试者在参加胃分泌试验后也发生了低胃酸症流行,组织学诊断为活动性胃炎。随访至8个月时,部分患者已发展成慢性胃炎,切片中可见CP〔15〕。此两起流行性低胃酸症似乎都是由未经消毒的pH电极传播CP所致。最近,又报道一例因参加酸分泌试验而发生流行性低胃酸症的患者,从记录材料能证明由非感染状态演变到急性CP感染的过程,胃酸分泌减少,随后恢复到正常水平,但仍有CP相关性慢性胃炎〔16〕。这些事实与志愿者自身感染CP后出现的上腹痛及一过性胃酸分泌减少相一致。

CP的致病作用

一、组织学:在大量CP存在的部位常伴有胃粘膜组织的炎症改变,单核细胞和中性白细胞明显增多,粘膜上皮及产粘液细胞发生点状坏死,上皮细胞表面变得不规则。超微结构改变包括微绒毛消失、受累区细胞支架破坏和细胞内粘液颗粒耗竭〔3,4〕。

二、免疫反应:CP感染可引起全身和局部免疫反应。胃炎和消化性溃疡患者血清中抗CP特异性抗体

IgA和IgG明显增高。随年龄的增加,抗体的阳性率也增高,与胃粘膜中CP的检出率相平行。抗菌治疗清除CP后,抗体滴度随之降低。在CP阳性者的胃液中可检出CP特异性抗体〔1,17〕。

三、抗菌治疗:应用对CP有杀菌作用的抗生素和铋剂治疗,清除CP后组织学胃炎明显改善,上皮内及固有层的中性白细胞和单核细胞显著减少。停药后数月,随CP的再现,炎症复发。抗菌药物同样能促进溃疡愈合,重要的是治疗后溃疡复发率低于自然愈合或用H₂受体拮抗剂治疗者。在溃疡复发之前,胃窦部常有中性白细胞浸润伴CP阳性〔1,2,18,19〕。

四、人类实验感染:Marshall〔20〕口服CP培养物,一周后出现有临床症状的急性胃炎。组织学和电镜观察证实有急性胃炎伴超微结构改变,并从胃粘膜中培养出CP,但未发展成慢性胃炎。另一例志愿者〔21〕口服含有10⁹cfu CP的蛋白胨水。3天后发生上腹痛。第5天取胃窦部粘膜,组织学检查证实为急性胃炎,CP培养阳性。第8天空腹胃液pH值升至7.6,在此水平持续了21天。第11天胃底也出现急性胃炎的组织学改变,从胃底、胃窦粘膜培养出CP。用强力霉素治疗28天,CP感染未能控制,胃炎转为慢性。改用次水杨酸铋治疗一个月,第103天取胃粘膜检查,胃炎明显好转,仅残留轻度慢性炎症。这说明CP能感染原来正常的胃粘膜,引起急慢性炎症和临床症状。

五、动物模型:很多学者对建立CP感染的动物模型进行了尝试,仅在恒河猴和新生小猪获得成功〔22,23〕。经口感染人源性CP培养物,能在其胃内定居,引起慢性胃炎,组织学特征与人类CP感染有许多相似之处。

CP的致病因素和机制

一、粘附和定居作用:目前认为,肠道致病菌在肠道上皮细胞表面的粘附和定居往往是引起肠道感染的第一步〔24〕。人的胃肠道粘膜表面不断地受到粘液流冲洗,细菌能在这种环境下定居,有赖于粘附机制。CP定居在胃的粘液层之下、上皮细胞的表面。此生态环境含有微量的氧,pH接近7.0,无其它细菌与之抗争,不受酸性胃液的影响。体外试验证明,在200厘泊稠度的甲基纤维素液中CP能运动,而大肠杆菌在20厘泊的稠度时已不能运动〔25〕。提示CP能适应胃的粘液环境。它借助其螺旋状的形态、如投掷标枪式的运动方式和多根鞭毛的动力,能在高稠度的粘液中

蜿蜒前进,很容易穿过粘液层。经口感染小猪,证实CP能在胃粘膜上皮细胞表面定居,并引起单核细胞和中性白细胞浸润、淋巴滤泡形成等炎症反应〔23〕。通过扫描和透射电镜观察,CP与上皮细胞接触的方式有:横卧于微绒毛表面,垂直镶嵌在微绒毛之间,在微绒毛消失的部位与上皮细胞表面直接接触,细胞表面可见浅杯状凹陷,有时两者膜部分融合,在粘连点上有粘着蒂。这些现象与致病性大肠杆菌在肠上皮细胞的粘附很相似〔26,27〕。迄今为止,仅在胃内、Barrett食道的胃上皮化生区和十二指肠的胃上皮化生区检出CP,在食道粘膜和十二指肠粘膜则未检出〔28〕。说明CP对胃型上皮有某种亲合性。推测通过非特异性粘附或/和藉助粘附因子与上皮细胞表面的受体结合的特异性粘附而在胃内定居。关于CP的粘附机制尚不清楚,可能与一种菌体表面的纤维血凝素有关〔29〕。

二、侵袭力:关于CP的侵袭力还有一些争论。组织培养证实CP对HeLa细胞无侵袭力,用常规的豚鼠角膜侵袭试验,表明侵袭力阴性〔1〕。电镜下观察,在CP多的部位上皮细胞表面的微绒毛明显减少或消失。细胞间紧密连接间隙增宽,CP潜入其中〔30〕。在上皮细胞内也可偶见CP。在上皮细胞的破溃处可见大量CP聚集〔26〕。

三、蛋白酶的作用:CP产生一种细胞外蛋白酶,能裂解糖蛋白的聚合结构。在体外可迅速分解猪血清白蛋白和胃液粘蛋白。pH7.0时,蛋白酶发挥最大的活性。CP定居在粘液层之下,有助于蛋白酶发挥其最大酶活性。有趣的是糖蛋白被裂解后所形成的糖肽分子量与胃蛋白酶作用后的产物相近〔31〕。进一步研究发现,消化性溃疡患者胃粘液的粘滞性较正常人明显降低,低分子量的粘蛋白比例增加,糖蛋白聚合体减少,使粘液层阻止氢离子逆散的能力降低。CP与胃粘液同时培养28小时,粘液的粘滞性下降36%〔32〕。CP破坏了胃的粘液屏障,使上皮细胞直接与胃腔内的攻击因子如酸、胃蛋白酶、胆汁和药物等接触,而形成糜烂和溃疡。

四、尿素酶的作用:CP具有大量的尿素酶,其酶活性是变形杆菌所产尿素酶的20~70倍。全部菌株都有一个分子量为300 000的催化亚单位。用免疫印迹分析,在CP阳性胃炎患者的血清中可检出抗尿素酶的抗体〔33〕。尿素酶水解尿素,生成氨和二氧化碳,氨能在CP菌体周围形成一层保护性“氨云”,对于抵御胃酸的杀菌作用具有重要的意义。已经证实

氨在组织培养中对细胞有毒性作用。动物研究提示,氨的直接毒性作用能引起胃粘膜电位差降低和加重上皮细胞的损伤[34]。尿素的快速水解,在胃粘膜形成跨膜氨梯度,使上皮细胞周围环境发生改变,细胞表面pH升高,从而阻止氢离子由粘膜向胃腔内分泌,并促进氢离子逆向扩散。氨尚可使上皮细胞代谢率增快,消耗大量的ATP,使 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶的活性降低,引起氢离子逆扩散,粘膜发生自身消化,易于形成溃疡[35]。

五、毒素的作用:1986年Johnson和Lior报道,在经多粘菌素B处理的CP溶解物中有一种细胞毒性物质,能使CHO细胞变长。Leunk等[36]发现55%的CP菌株其肉汤培养滤液中有一种细胞毒性因子,能使哺乳类细胞发生空泡样变。此作用可为经福尔马林或超声波处理全菌的兔抗血清所中和,也可为产毒菌株培养滤液的抗血清中和,但不为其它细菌的抗血清所中和。这种毒素对热不稳定(70°C , 30分钟),但在 56°C , 30分钟条件下仍可保持活性。对蛋白酶敏感,可为硫酸氨沉淀,分子量较大,大于 100×10^3 。用乳鼠试验和兔回肠袢结扎试验检查CP培养滤液,未发现肠毒素。我们曾用大肠杆菌不耐热毒素基因探针检测48株CP,未发现产毒株。Mattsbys-Baltzer和Goodwin发现CP的脂多糖中含有脂质A[24],该物质与革兰氏阴性菌内毒素活性有关。此外CP尚产生一种溶血素,能破坏人的红细胞。

六、局部免疫反应:CP阳性的胃炎患者其空腹胃液中的CP特异性抗体IgA明显增高,还可检出少量IgM,但检不出IgG,可能是因无分泌片段保护很快被胃液降解之故。而胃粘膜正常者无局部抗体存在[17];免疫过氧化物酶技术显示胃粘膜表面的CP被IgA、IgG和IgM包被,证实了三种分泌性免疫球蛋白的存在。一些位于胃小凹深部的CP未被过氧化物酶染色,有可能逃避抗体的作用而得到保护;把胃窦部粘膜活检标本进行体外组织培养,CP阳性者的标本都能测出高滴度的IgA、IgG和IgM,说明这些抗体是由固有层浆细胞合成的。浆细胞的数量与抗体的滴度成正比;一项回顾性调查,171例CP阳性的胃炎标本中27.4%有淋巴滤泡,而184例CP阴性的标本中仅一例有淋巴滤泡[37]。这些证据强烈地提示,慢性胃炎的组织学征象很可能是胃粘膜对CP抗原持续刺激的反应。

综上所述,CP作为一种新的病原菌已基本达到Koch氏三原则的要求,CP的粘附、侵袭、产生的蛋

白酶、尿素酶、毒素及局部免疫反应都可能参与该菌的致病过程。其致病作用似乎并不是取决于某一因素,而是取决于多种因素的相互作用。在不同的病人和病期,各种因素所发挥作用的大小可能会有所不同。人体初次感染CP,经过一周左右的潜伏期,约50%的人发生急性胃炎,表现为恶心、呕吐、腹痛,一过性胃酸降低。如机体的免疫力不能清除CP,则逐渐发展成慢性胃炎。由于粘膜屏障破坏,易于遭受酸和胃蛋白酶的消化,形成溃疡。十二指肠溃疡患者几乎都同时伴有CP阳性的胃窦炎,在溃疡旁和球炎组织常有胃型上皮化生。这就为CP在十二指肠定居提供了物质基础,通过前述同样的机制引起十二指肠炎症,进而形成溃疡。

参考文献

1. Blaser MJ. Gastric Campylobacter-like organisms, gastritis, and peptic ulcer disease. *Gastroenterol* 1987; 93(3): 371.
2. 周殿元, 杨海涛. 幽门弯曲菌与慢性胃炎和消化性溃疡关系的研究现状和展望. *中国微生态学杂志* 1989; 1(2): 105.
3. Wyatt JJ, Dixon MF. Chronic gastritis—a pathogenetic approach. *J Pathol* 1988; 154(1): 113.
4. 杨海涛, 等. 幽门弯曲菌与慢性胃炎及消化性溃疡发病学关系的研究. *中华医学杂志* 1988; 67(7): 364.
5. Tytgat CNJ. Campylobacter pylori: epidemiological consideration. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24(suppl 160): 1.
6. 杨海涛, 等. 无症状者幽门弯曲菌感染的调查. *中华内科杂志* 1988; 27(4): 208.
7. Marshall BJ. Experimental models in vivo for Campylobacter pylori. *Gastroenterol Clin Biol* 1989; 13: 50B.
8. Varia D, et al. The source of Campylobacter pylori. *Biomed Pharmacother* 1989; 43(6): 447.
9. Berkowicz J, Lee A. Person to person transmission of Campylobacter pylori. *Lancet* 1987; I: 680.
10. Aceti A, et al. Campylobacter pylori infection in homosexuals. *Lancet* 1987; II: 154.
11. Oderda G, et al. Campylobacter pylori in families of children with relapsing gastroduodenal disease due to Campylobacter pylori infection. *Am J Gastroenterol* 1988; 83(12): 1438.

12. Rauws, et al. Familial clustering of peptic ulcer disease colonized with *Campylobacter pylori* of the same DNA composition. *Gastroenterol* 1989; 96 (5 part 2) : A409.
13. Rawles JW, et al. *Castroenterol* 1987; 2 : 1589.
14. Ramsay EJ, et al. Epidemic gastritis with hypochlorhydria. *Gastroenterol* 1979; 76 (5) : 1449.
15. Gledhill T, et al. Epidemic hypochlorhydria. *Br Med J* 1985; 290 : 1383.
16. Graham DY, et al. Acute presentation of *Campylobacter pylori* gastritis. *Am J Gastroenterol* 1988; 83 (10) : 1168.
17. Rathbone BJ, et al. Systemic and local antibody responses to gastric *Campylobacter pyloridis* in non-ulcer dyspepsia. *Gut* 1986; 27(6) : 624.
18. 杨海涛, 等. 甲氧咪呱、雷尼替丁、生胃宁与呋喃唑酮治疗幽门弯曲菌阳性的消化性溃疡的疗效观察. *第一军医大学学报* 1988; 13 (2) : 104.
19. Bayerdorffer EL, et al. The role of antibiotics in *Campylobacter pylori* associated peptic ulcer disease. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23 (suppl 142) : 93.
20. Marshall BJ, et al. Attempt to fulfill Koch's postulates for pyloric *Campylobacter*. *Med J Aust* 1985; 142 (4) : 436.
21. Morris A, Nicholson C. Ingestion of *Campylobacter pyloridis* causes gastritis and raised fasting pH. *Am J Gastroenterol* 1987; 82 (3) : 192.
22. Baskerville A, Newell DG. Chronic gastritis in the Rhesus monkey associated with *C. pyloridis* infection; a histopathological study of the natural and experimental disease. *J Pathol* 1987; 152 (2) : 229A.
23. Krakowka S, et al. Establishment of gastric *Campylobacter pylori* infection in the neonatal gnotobiotic piglet. *Infect Immun* 1987; 55 (11) : 2789.
24. Rathbone BJ, et al. Possible pathogenetic pathways of *Campylobacter pylori* in gastroduodenal disease. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23 (suppl 142) : 40.
25. Hazell SL, et al. *Campylobacter pylori* and gastritis: association with intercellular spaces and adaptation to an environment of mucus as important factors in colonization of the gastric epithelium. *J Infect Dis* 1986; 153 (4) : 658.
26. 杨海涛, 周殿元. 应用扫描电镜和透射电镜研究幽门弯曲菌的粘附定居和致病性. *中华消化杂志* 1988; 8 (6) : 319.
27. Goodwin CS, et al. *Campylobacter pyloridis*, gastritis and peptic ulceration. *J Clin Pathol* 1986; 39 (4) : 353.
28. 杨海涛, 等. 在Barrett食管检出幽门弯曲菌. *解放军医学杂志* 1988; 13 (2) : 104.
29. Evans DG, et al. N-acetylneuraminyllactose-binding fibrillar hemagglutinin of *Campylobacter pylori*: a putative colonization factor antigen. *Infect Immun* 1988; 56 (11) : 2896.
30. Chen XG, et al. Ultrastructure of the gastric mucosa harboring *Campylobacter*-like organisms. *Am J Clin Pathol* 1986; 86 (5) : 575.
31. Slominy BL, et al. *Campylobacter pyloridis* degrades mucin and undermines gastric mucosal integrity. *Biochem Biophys Res Commun* 1987; 144 (1) : 307.
32. Sarosiek J, et al. Evidence for weakening of gastric mucus integrity by *Campylobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23 (5) : 585.
33. Ferrero RL, et al. The urease enzymes of *Campylobacter pylori* and a related bacterium. *J Med Microbiol* 1988; 27 (1) : 33.
34. Murakami M, et al. Role of gastric ammonia, urea, and urease in gastric mucosal lesions in azotaemia. *Castroenterol* 1987; 92 (6) : 1545A.
35. Hazell SL, Lee A. *Campylobacter pyloridis*, urease, hydrogen ion back diffusion and gastric ulcers. *Lancet* 1986; 11 : 15.
36. Leunk RD, et al. Cytotoxic activity in broth-culture filtrates of *Campylobacter pylori*. *J Med Microbiol* 1988; 26 (2) : 93.
37. Wyatt JJ, Rathbone BJ. Immune response of the gastric mucosa to *Campylobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23 (suppl 142) : 44.