

幽门螺杆菌是十二指肠溃疡的病因吗

李子旭 杨海涛 张万岱 周殿元

自从1983年重新发现幽门螺杆菌(Hp)并指出与慢性胃炎的关系以来,短短10年间,各国学者从基础到临床进行了大量的研究,并取得可喜的进展,现已证实Hp是非自身免疫性慢性胃炎的致病菌。该菌与消化性溃疡,特别是十二指肠溃疡有密切关系。近年观察到根除Hp可促进十二指肠溃疡的愈合,并延长缓解时间,更受到人们的重视。但Hp究竟是否为消化性溃疡的病因,仍有争论。我们根据病因学的主要评定标准,就这方面问题作一综述和评价。

流行病学特点

来自发达国家的调查资料表明,人群中Hp及其相关性胃炎的检出率为20%~40%,十二指肠溃疡者约95%胃内有Hp定植,Hp感染者发展为十二指肠溃疡的危险性是未感染者的20倍。相反,在澳大利亚北部的土著居民中极少有十二指肠溃疡,这些人几乎没有Hp感染。然而,这种相关强度好比吸烟与心脏病的关系一样,不吸烟者也可发生心脏病。消化性溃疡可发生在Hp阴性者,也可发生在未根除Hp的患者。但Hp阴性的十二指肠溃疡仅仅是少数,其中一部分可能归因于非类固醇抗炎药、Zollinger-Ellison综合征及非消化性的溃疡,另一些则可能是由于检查方法不当和服用过铋剂或抗生素等所造成,使Hp阳性十二指肠溃疡出现假阴性结果。晚近的调查资料表明,Hp感染者,吸烟可增加发生溃疡的危险,当根除Hp后,吸烟则不再是十二指肠溃疡的危险因素[1]。目前的流行病学资料显示,Hp与十二指肠溃疡的关系并非特有的,在胃溃疡、非溃疡性消化不良和Barrett食管均可检出Hp。我们曾经调查了27例健康医学生和92例无症状志愿者的Hp感染情况,Hp检出率分别为66.7%和53.3%[2,3],可见Hp普遍隐藏在明显健康的人群,而无任何临床症状。这种缺乏专一性的情况总是受到一些人的关注。实际上,这种现象在感染性疾病非常普遍。众所周知,在脑膜炎流行期间,绝大多数人的鼻咽部有病原菌繁殖,成为带菌状态,其中一些可产生上呼吸道感染,只有极少数人最终发展为脑

膜炎。上呼吸道脑膜炎双球菌感染是发生脑膜炎的必要条件,但并非是充足的条件,更取决于个体的免疫力,还可能受到某些遗传或环境因素的影响。因此推测,Hp与十二指肠溃疡的关系也可能类似此种情况。

因果效应的时相顺序关系

因果效应的时相顺序一定是因在前,果在后,只有致病因素侵袭了机体之后,才可能导致人体发病。目前有关Hp感染与十二指肠溃疡时相顺序关系的研究报道较少。Sipponen[4]对454例为期10年的内镜随访结果表明,Hp相关性胃炎是十二指肠溃疡的主要危险因素,321例Hp相关性胃炎中,有34例发展为十二指肠溃疡,133例Hp阴性者仅1例发生溃疡,指出先有Hp感染,而后才发生十二指肠溃疡。并提出根据Hp相关性胃炎的存在,炎症程度的分级来预测溃疡发生的危险性和可能性。但目前存在着一些研究方法上的问题,应用横向研究,患者暴露于Hp的情况并不清楚,这种研究设计不能提供Hp与十二指肠溃疡因果时相顺序关系的信息。因此,要确定胃Hp感染、慢性活动性胃炎和十二指肠溃疡之间的时相顺序关系,必须是以无十二指肠溃疡、无慢性活动性胃炎或无Hp感染者为对象,进行前瞻性观察的队列研究,同时应具备敏感性高,特异性好的诊断手段,制定明确的诊断标准。

生物学梯度

生物学梯度是指发生疾病的危险性和疾病严重程度与接触于可疑致病因素的剂量或时间出现剂量-效应关系。实际上,由于Hp在胃内的分布不均,进行活组织标本研究存在一定的困难。新近报道对1258例患者进行组织学研究,每例均取胃体和胃窦粘膜各一块做组织切片染色,然后根据胃炎程度、活动度及Hp数量进行半定量计分,并分组比较,结果表明,

在十二指肠溃疡和幽门溃疡组的细菌密度大致相同,但均明显高于胃溃疡或无溃疡胃炎组,统计学有显著差异[5]。Queiroz[6]进一步观察到溃疡者胃窦粘膜每平方毫米的细菌密度较无溃疡者高。

Hp具有产生大量尿素酶的特性,尿素在胃内尿素酶的作用下产生大量氨。据此原理,有人检测了胃液中氨的浓度,十二指肠溃疡患者其氨浓度比非溃疡性消化不良者高,说明前者的胃粘膜上有更多的Hp定植[7]。然而,这一结果未能得到证实。王玉葆等[8]检测了61例慢性胃炎和20例十二指肠溃疡患者胃粘膜和胃液氨的水平,发现胃液和胃粘膜中氨水平与Hp感染有关,而Hp阳性的非活动性胃炎、活动性胃炎和十二指肠溃疡三者之间胃内氨水平无明显差异。生物学梯度可以不出现于每个因果关系,一旦出现便支持某种因果关系的存在。因此,必须慎重分析资料,方能得到恰当的结论。有人提出,评价胃Hp感染的生物学梯度,理想的方法是建立一种胃的地形图,这样可揭示每个胃表面位点Hp感染的程度,但这种做法是否切合实际,还有待商讨。

生物学依据

起初难以想像感染胃窦的细菌会引起十二指肠溃疡,即使感染了Hp,为何仅有少数人发生十二指肠溃疡。后来发现十二指肠溃疡者普遍存在十二指肠的胃型上皮化生,发生率约为90%左右。这些化生斑片可能是干细胞在环境变化后细胞分化的适应性调节反应,与高酸分泌有关。在动物实验可通过慢性刺激胃酸分泌得到证实。Hp仅感染胃的上皮细胞。十二指肠的胃化生为Hp在该部位定植提供了条件,一旦Hp感染胃窦,便可播散入十二指肠的胃化生上皮。

Hp在十二指肠定植,可通过产生细胞毒素或水解尿素产生有细胞毒的氨,直接或间接地作用于粘液细胞[9,10]。体外培养观察到一些Hp菌株产生毒素,这种毒素对培养的细胞产生空泡样变,称“空泡毒素”,而另一些菌株并不产生毒素[9]。而且,Hp阳性的患者,血清中总有抗细胞毒素相关蛋白抗体,有Hp而无溃疡者仅为61%[11]。这些结果提示,Hp在体内产生毒素,并可能在溃疡的形成中起作用。

新近一些十分有趣的发现将Hp感染与胃酸分泌联系起来,并提出了“胃泌素环”(the gastrin link)假说[12]。观察到Hp感染者的餐后胃泌素释放显著增高,随后研究证实Hp阴性的十二指肠溃疡患者血清胃泌素正常,而且,Hp阳性者较Hp阴性者,

其基础酸排出量和五肽胃泌素刺激后的高峰酸排出量均增高,Hp阳性者经抗菌治疗,随Hp消失而胃泌素的释放显著下降。这一结果支持Hp造成十二指肠溃疡患者长期的胃泌素增高和壁细胞增生的观点。认为泌酸增多不是十二指肠溃疡的原因,而是Hp感染的后果。Hp感染引起胃泌素释放增加的原因尚不清楚,目前有三种解释:①Hp分解尿素产生氨形成碱性微环境,阻断了胃酸对胃窦G细胞的负反馈作用;②由于胃窦部炎症,炎性介质直接刺激G细胞释放胃泌素;③Hp的代谢产物抑制了壁细胞的功能,G细胞代偿性释放增加。

根除Hp的影响

最有说服力的病因学证据是有效的抗菌治疗可改变十二指肠溃疡的自然病程,根除Hp可避免溃疡的复发。早在1983年Hp被重新发现之前,Martin[13]就有趣地观察到经胶态次枸橼酸铋治疗的十二指肠溃疡,其缓解期要比用H₂受体拮抗剂治疗的要长得多。后来实验证明该药在体内外均有抗Hp活性。随后的临床研究提示,如果该药与抗菌药物合用,Hp根除率可从20%提高到80%,溃疡则获得更长时间的缓解[14]。一些经较长时间随访的资料显示,溃疡愈合,但Hp持续阳性者,一年内其溃疡复发率可高达70%~84%,而Hp得到根除者,溃疡复发率仅为3%~11%。这将使人相信,Hp与十二指肠溃疡之间可能存在一种因果关系。然而,这种联系并非受到普遍的承认,因为不论是铋剂单独使用或铋剂与抗生素联合应用,均存在铋剂对粘膜的影响,而并非抗菌的作用。铋剂除了对Hp的作用外,还可能通过与Hp无关的作用机理促进溃疡的愈合。研究证实胶态次枸橼酸铋能与溃疡或炎症组织的糖蛋白形成铋蛋白复合物,覆盖在溃疡面上,使粘膜免受胃酸和胃蛋白酶的攻击,起到溃疡隔离作用。此外,铋化合物可通过刺激胃粘膜分泌前列腺素E₂,提高粘膜的紧密度,增加粘液的分泌,降低粘膜表面的通透性,从而增强粘膜屏障作用[16]。鉴于铋剂具有对粘膜的作用,我们认为应采用具有抗菌效应而没有粘膜作用的抗生素,进行随机双盲的对照治疗研究。

综上所述,流行病学资料提示Hp与十二指肠溃疡的关系非常密切,但缺乏专一性。目前有关时相顺序关系和生物学梯度的研究资料较少,难以做出适当的评价。生物学的依据提示Hp在十二指肠溃疡的发病学上起作用。根除Hp对促进溃疡愈合,防止复发

有肯定的效果。但肯定Hp与十二指肠溃疡的因果关系,目前尚缺乏充足的证据,还有待进一步研究。

参 考 文 献

- 1 Borody TJ, Geerge LL, Brandl S, et al. Smoking does not contribute to duodenal ulcer relapse after *Helicobacter pylori* eradication. *Am J Gastroenterol*, 1992, 87: 1390.
- 2 杨海涛, 周殿元, 张洪海, 等. 无症状者幽门弯曲菌感染的调查. *中华内科杂志*, 1988, 27: 208.
- 3 Li Zixu, Tao Weiping, Liu Zhongmei, et al. Asymptomatic *Helicobacter pylori* infection and its relation to chronic gastritis. *J Med Coll PLA*, 1992, 7: 202.
- 4 Sipponen P, Varis K, Fraki O, et al. Cumulative 10 year risk of symptomatic duodenal and gastric ulcer in patients with or without chronic gastritis. *Scand J Gastroenterol*, 1990, 25: 966.
- 5 Edit S, Stolte M. Differences between *Helicobacter pylori* associated gastritis in patients with duodenal ulcer, pyloric ulcer, other gastric ulcer, and gastritis without ulcer. In: Malfertheiner P, Ditschuneit H, eds. *Helicobacter pylori, gastritis and peptic ulcer*. Berlin: Springer-Verlag, 1990, 228-236.
- 6 Queiroz DMM, Quintao JGA, Rocha GA, et al. *Helicobacter pylori* density on antral mucosa of patients with and without duodenal ulceration. *Gastroenterol Clin Biol*, 1991, 15: 558.
- 7 Weber J, Asteimer W, Riemann JF. Higher density of colonisation by campylobacter pylori in patients with duodenal ulcer. In: Megraud H, Lamouliatte H, eds. *Gastrointestinal pathology and Campylobacter pylori*, Amsterdam, Elsevier, 1989, 277-280.
- 8 王玉葆, 郑芝田, 寇丽筠. 胃内氮水平与幽门螺杆菌阳性胃炎及十二指肠溃疡的关系. *中华消化杂志*, 1991, 11: 127.
- 9 Leunk RD, Johnson PT, David BC, et al. Cytotoxic activity in broth culture filtrates of *Campylobacter pylori*. *J Med Microbiol*, 1988, 26: 93.
- 10 Xu JK, Goodwin CS, Cooper M, et al. Intracellular vacuolization caused by the urease of *Helicobacter pylori*. *J Infect Dis*, 1990, 161: 1302.
- 11 Cover TL, Docley CP, Blaser MJ. Characterisation of and human serological response to proteins in *Helicobacter pylori* broth culture supernatants with vacuolizing cytotoxin activity. *Infect Immun*, 1990, 58: 603.
- 12 Levi S, Beardshall K, Playford R, et al. *Campylobacter pylori* and duodenal ulcers: the gastrin link. *Lancet*, 1989, 1: 1167.
- 13 Martin D, May S, Tweedle D, et al. Differences in relapse rates of duodenal ulcer after healing with cimetidine or tripotassium dicitratobismuthate. *Lancet*, 1981, 1: 7.
- 14 Ranws EA, Tytgat GNJ. Cure of duodenal ulcer associated with eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet*, 1990, 335: 1233.
- 15 Soll AL. Pathogenesis of peptic ulcer and implications for therapy. *N Engl J Med*, 1990, 322: 909.

(收稿: 1993-07-15 修回: 1993-09-05)