

幽门螺杆菌:胃炎和消化性溃疡的致病菌 ——2005年诺贝尔生理学或医学奖成果介绍

Helicobacter Pylori —— Introduction to Achievements of Nobel Prize for Physiology or Medicine for 2005

傅攀峰 / FU Pan-feng

芝加哥大学医学系, 芝加哥 60637, 美国

Department of Medicine, University of Chicago, Chicago 60637, USA



Barry J. Marshall 博士



J. Robin Warren 博士

[摘要] 长期以来, 医学界普遍认为, 精神压力和生活方式等因素是慢性胃炎和消化性溃疡发病的主要原因。2名澳大利亚科学家不受主流医学思想的限制, 开创性地证明了一种新发现的细菌——幽门螺杆菌才是胃炎和消化性溃疡的致病原因, 从而改变了人们对这种疾病的认识和治疗手段, 使胃炎和消化性溃疡成为一种可治愈、不再反复发作的慢性疾病。为表彰两人的贡献, 瑞典皇家 Karolinska 医学院诺贝尔奖评审委员会决定授予他们 2005 年诺贝尔生理学或医学奖。

[关键词] 诺贝尔生理学或医学奖, H pylori, 胃炎, 消化性溃疡, 胃癌

[中图分类号] R573, Q93.1

[文献标识码] C

[文章编号] 1000-7857 (2005) 12-0004-04

Abstract: For a long time, the concept that stress and lifestyle were considered the major causes of gastritis and peptic ulcer disease prevailed in medical community. Two Australian scientists, unrestricted by the classical medical concept, pioneeringly demonstrated that helicobacter pylori, a new genus, were the real cause for gastritis and peptic ulcer disease. Then the therapeutic methods for these diseases were changed. Gastritis and peptic ulcer disease are no longer chronic and relapsing diseases, but diseases that can be cured. In order to praise their contribution, the Noble Assembly at Sweden Royal Karolinska Institute has awarded them the Nobel Prize for Physiology or Medicine for 2005.

Key Words: Nobel Prize for Physiology or Medicine, H pylori, gastritis, peptic ulcer disease, gastric cancer

CLC Numbers: R573, Q93.1

Document Code: C

Article ID: 1000-7857(2005)12-0004-04

1 引言

诺贝尔奖评审委员会将 2005 年诺贝尔生理学或医学奖授予了 2 名澳大利亚科学家——J Robin Warren 和 Barry J Marshall, 以表彰他们发现了幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, *H pylori*) 并且证明了胃炎和消化性溃疡是由于 *H pylori* 感染引起的, 而非长期以来人们普遍认为的精神压力和生活方式。

Warren 1937 年出生于澳大利亚南部城市 Adelaide, 1961 年毕业于 Adelaide 大

学, 后在澳大利亚墨尔本皇家医学院接受了 6 年的病理学专业培训, 之后一直在皇家 Perth 医院工作至今。Marshall 1951 年出生于澳大利亚的西部城市 Kalgoorlie, 1969-1974 年在西澳大利亚大学学习医学, 之后成为皇家 Perth 医院的消化科医生。2 位科学家获得诺贝尔奖的主要工作是发现了 *H pylori*, 并且用确凿的证据证明了 *H pylori* 的感染才是慢性胃炎和消化性溃疡的主要致病因素, 从而改变了人们长期以来所认为的精神压力和生活方式是慢性

胃炎和消化性溃疡的主要致病因素。

2 H pylori 的发现

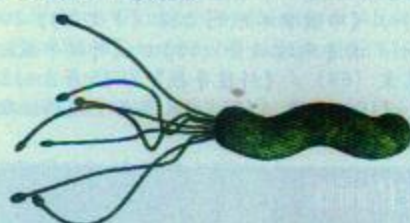


图1 幽门螺杆菌结构模式图

Fig.2 Schematic structure of *Helicobacter pylori*

收稿日期: 2005-11-18

作者简介: 傅攀峰, 男, 美国芝加哥大学医学系, 博士后, 主要研究方向为内皮细胞骨架信号传导机制; E-mail: pfu@uchicago.edu

*H. pylori*是一种具有运动能力的Gram——细菌(见图1),光镜下为“S”形、“U”形或弧形杆菌。菌体宽0.3~0.5 μm ,长1.5~5.0 μm 。

早在100年前就有研究描述了一种螺旋状的细菌出现在胃粘膜中。可是,这种细菌当时并没有引起人们的注意。直到1979年42岁的Warren在一份胃粘膜活体组织标本中发现了一种小的杆状细菌,并且主要位于感染的胃组织中。后来,他试着用银染的方法对切片进行染色,结果细菌清晰可见,而且数量比预想的还要多。Warren又在其它的活体组织标本中找到了这种细菌。由于这种细菌总是出现在胃炎患者的标本中,Warren开始意识到这种细菌可能与慢性胃炎等疾病有密切关系。然而,这种假设并不符合当时的主流医学观点。当时医学界认为,由于胃酸的存在,会将人们吞入的细菌迅速杀灭,因此不可能有细菌在胃中生长。众人的质疑并没有动摇Warren的看法。1981年,Warren与Marshall合作,花费了几个月的时间来培养这种细菌。可是培养这种细菌并非易事,开始他们并没有成功。后来,Marshall敏感地意识到胃中所见的螺旋菌,形态上与粪便中分离到的空肠弯曲菌相似。既然用常规的需 O_2 和厌 O_2 方法都不能把它分离出来,何不用分离培养空肠弯曲菌的微需氧方法试一试呢?终于,在一个复活节大家都忙着过节时,无意中将培养物丢在实验室很长时间,这种细菌却悄无声息地生长了出来。得到细菌之后,人们凭借这种细菌形态上与弯曲菌属细菌相似,分离培养方法也相似,只是从胃标本中分离到的,因此称其为胃弯曲菌样细菌(gastric campylobacter like organism, GCLLO)。之后不久,由于此菌在胃窦部多见,又改称作幽门弯曲菌(campylobacter pyloridis, CP)。后来又发现这一细菌虽在形态和培养特性上与弯曲菌属细菌有相似之处,但也有许多特性与弯曲菌属细菌明显不同。1989年,Goodwin等把幽门弯曲菌属的代表菌种从超微结构、脂肪酸组成、呼吸酶、生长特点、酶的活性等5种表现型特征上作了系统的比较。他们认为CP既不应属于弯曲菌属,亦不归Wollinella属,应另立一个新属,称作螺杆菌属(helicobacter, H)^[3]。

3 *H. pylori* 与胃炎及消化性溃疡

很多试验结果可以证明, *H. pylori* 可以引起胃炎和消化性溃疡。这些试验结果包括:主动性摄入 *H. pylori* 可以引起慢性胃炎, 实验动物可以产生类似人类胃炎的症状, 抗生素治疗有效, *H. pylori* 只黏附于胃型上皮细胞, *H. pylori* 只与一定类型的胃炎有关, 存在全身的免疫应答反应, 有效的抗生素治疗后抗体可以消失, 铋盐(有抗菌的作用)治疗可以减轻炎症, *H. pylori* 与流行性胃炎以及胃酸过少有关。

更有说服力的证据来自于流行病学调查。*H. pylori* 感染的年龄以及比例与胃炎的发病年龄以及比例呈正相关(表1)。从表1可以看出, 儿童的 *H. pylori* 感染率很低, 可能是由母亲感染而来, 可是到15~35岁时感染的比例明显增加, 50岁以后几乎一半人都有 *H. pylori* 的感染, 这个比例在经济落后地区甚至还要高, 感染率可能达到100%。从胃炎的发病率看, 胃炎在不同年龄段的发病率与 *H. pylori* 的感染率完全吻合, 这就足以证明胃炎和消化性溃疡确实是由 *H. pylori* 感染引起的。

为了证明假说的正确性, Marshall 还曾经喝下大量 *H. pylori*, 几个星期之后, 他开始呕吐, 出现了胃炎的症状, 经过抗生素的治疗, Marshall 痊愈了。

表1 慢性胃炎与幽门螺杆菌血清抗体阳性的年龄相关性
Table 1: Prevalence of Chronic gastritis and seropositivity for *H. pylori* with age

年龄	抗体阳性率	慢性胃炎发病率
0-9	<2	<10
18~25	18	10~20
26~35	30	20~38
36~45	46	36~40
46~55	59	40~58
>55	55	60~65

注: 引自牛津医学教科书。Data are from Oxford Textbook of Medicine.

表2说明, *H. pylori* 在胃肠道患者中的感染率明显高于正常人群的感染率。消化道溃疡病人可能10前就已经感染上了 *H. pylori*。

表2 不同胃肠疾病患者幽门螺杆菌感染率比较
Table 2: Rates of *H. pylori* infection in patients with gastrointestinal pathologies

分类	患者数	阳性率中位数(区间)
无胃炎症状	230	9 (0~20)
慢性胃炎活动期	401	88 (64~95)
十二指肠溃疡	246	85 (75~100)
胃溃疡	178	64 (35~86)

研究发现, 只有10%~15%感染 *H. pylori* 的人最终才会发展成胃炎或消化性溃疡^[3]。这是因为, *H. pylori* 本身存在着很大的差异, 不同菌株之间有不同的特征, 例如黏附能力与引起炎症反应的能力。甚至每个人感染的细菌之间也存在差异。同样的, 不同人对 *H. pylori* 的遗传易感性也不同。在瑞典进行的对双胞胎的调查结果表明, *H. pylori* 的易感性与遗传因素有关^[4]。

4 *H. pylori* 的致病机理

胃是人们对食物消化预处理的重要器官。在预处理过程中, 胃壁肌肉收缩和舒张的

物理和机械作用使食物在胃中受到胃酸和胃蛋白酶的强烈化学作用而得到初步消化,胃的这种强力的收缩运动及强酸、酶类作用对胃壁本身就可能造成损伤。但由于在胃壁粘膜表面有一层较厚的、且在不断代谢更新的不溶性粘液连续层存在,在其表面尚有可溶性粘液层起着滋润作用,因而保护了胃粘膜。

H. pylori 是一种可以运动的细菌,即使在黏度很高的消化道层它们也可以自由运动。由于胃粘膜上皮细胞表达红细胞 Lewis 分型的 Leb 抗原, *H. pylori* 可以通过其特异性粘附在胃粘膜上皮细胞,将其作为自己的感染对象。由于它们可以分泌大量的尿素酶,使得其生长环境周围的尿素转化成氨,氨可以中和胃酸,使周围 pH 值升高,避免了胃酸对其的损伤作用。*H. pylori* 所产生的尿酶的米氏常数仅为 0.4nm,这是这种酶中最低的米氏常数,因此尿素在很低的浓度下就可以达到酶的最大反应速度。另外,大约有 50% *H. pylori* 属的细菌可以产生许多种细胞毒素,如细胞空泡毒素,这些细胞毒素可以直接引起局部的炎症反应,并且病情严重的病人所感染的菌株比无症状病人感染的菌株更易产生细胞毒素。

H. pylori 还可以产生各种蛋白酶和磷酸酯酶,直接破坏粘膜细胞,削弱胃粘膜的屏障功能,引起胃酸反向扩散,损伤胃粘膜。也有证据表明, *H. pylori* 的感染可导致胃液中维生素 C 含量的降低,感染的病人胃液中维生素 C 的含量只有正常人的 25%^[1]。维生素 C 含量降低可以导致胃癌和消化性溃疡。*H. pylori* 感染导致消化性溃疡的过程见图 2。

另外, *H. pylori* 作为非侵入性细菌,定居于胃粘膜表面,可引起机体的免疫及炎症反应。但面对机体强大的免疫应答,其仍能继续生存并致病,目前这种免疫逃避机理尚不清楚。

5 *H. pylori* 感染与其它消化性疾病

胃癌是一种常见的恶性肿瘤,在我国发病率仅次于肺癌。自从发现了 *H. pylori* 以后,对胃癌的发生提出了一些新的看法。*H. pylori* 与胃癌的相关性最早是由胃活检组织标本检查发现的。英国 Forma 的研究发现, *H. pylori* 感染比例在胃癌患者中比其他人群明显增高(69% vs 47%)。并且胃癌患者体内抗体浓度也比正常人群高(90 μg/ml vs 3.6 μg/ml)。 *H. pylori* 感染人群发生胃癌的危险因子为 2.8(95%

Helicobacter pylori

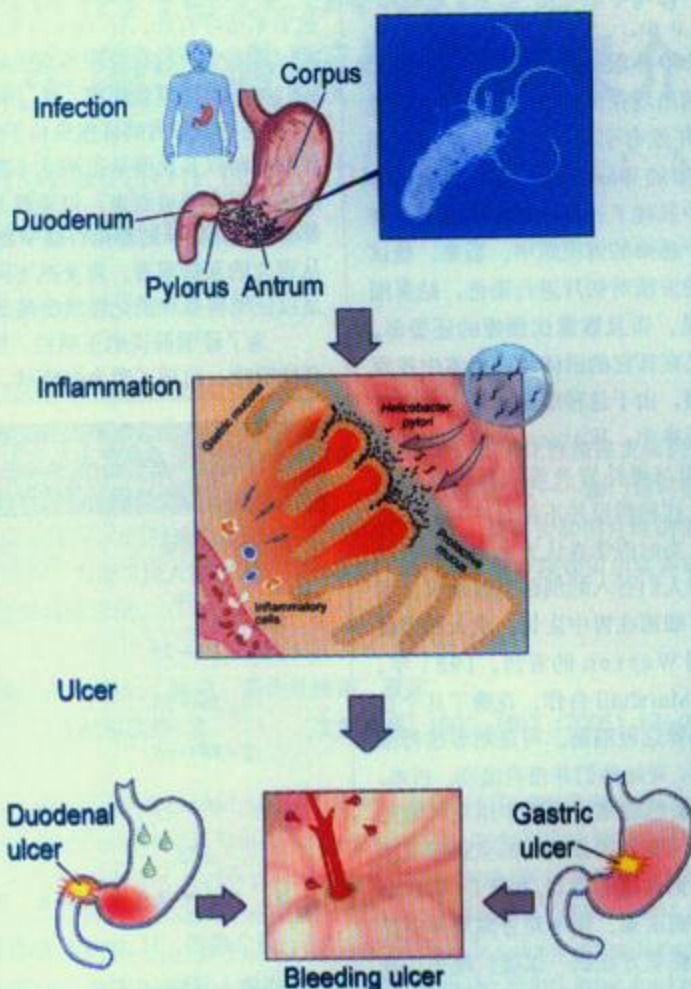


图2 幽门螺杆菌感染导致消化性溃疡的过程

Fig.2 The development of peptic ulcer disease caused by infection of *Helicobacter pylori*

(From Nobel Prize in Physiology or Medicine 2005 press release)

可信区间为 1.04—7.97)^[1]。流行病学资料表明:胃癌发生率在一些 *H. pylori* 感染率高的人群中较高。*H. pylori* 感染率和胃癌发生率都与社会经济状态呈负相关,都随着年龄增加而升高。迄今为止,最为重要的证据来自于 1993 年欧洲进行的国际胃癌与 *H. pylori* 相关性的研究报告。在这个研究中总共选择了 13 个国家的 17 个不同人群作为研究对象。结果显示, *H. pylori* 感染人群胃癌的发生率是未感染人群的 6 倍。*H. pylori* 抗体与当地胃癌发生率呈正相关。并且胃癌的死亡率与抗体水平存在显著的统计学意义。

目前认为,胃粘膜发生癌变的过程如

下:正常胃粘膜→慢性活动性胃炎→慢性萎缩性胃炎→肠化生→不典型增生→癌变。总结大量的研究,可以归纳出 *H. pylori* 致胃癌的可能机制包括以下几个方面:① 细菌产生的氨、乙醛、蛋白水解酶、脂肪分解酶及各种毒素直接转化粘膜,促进肿瘤的形成和生长;② 类同于病毒的致癌机制, *H. pylori* DNA 的某些片段转移入宿主细胞,引起转化;③ *H. pylori* 能长期抑制胃粘膜分泌维生素 C,使胃内亚硝基化合物的形成增加;④ 长期慢性的 *H. pylori* 感染导致增生性上皮细胞的基因损害,粒细胞及巨噬细胞释放的自由基、活化氧化代谢物、自由基清除剂缺乏也加重了这

种损害;③ H pylori 感染可诱导有丝分裂,提供内源性突变原。H pylori 通过错误复制内源性炎症相关突变原和外源性饮食突变原,引起细胞增生而增加 DNA 损伤的危险。如感染的时间越长,不适当修复的可能性越大,恶变的可能也就越大。

然而值得注意的是,并非所有类型的胃癌都与 H pylori 感染有关。Wotherspoon 的研究发现, H pylori 感染可以导致胃粘膜淋巴样变,并且可能会在某些个体转变成淋巴瘤^[7]。与此相比较, Tatsuta 的研究表明, H pylori 感染与未分化早期胃癌无相关性,但却与早期分化型胃癌相关^[8]。尽管越来越多的证据表明, H pylori 感染对胃癌的发生可能起到一些作用,但还是应该强调,虽然有 50% 45 岁以上的人群感染有 H pylori,但只有 1% 的人群会发展为胃癌。虽然 H pylori 感染率和胃癌发病率存在一定的相关性,例如两者在经济落后地区的发病率都比较高,在某些种族中发病率都比较高。但 2 者在流行病学方面也存在矛盾的地方,表现为胃癌在男性中的发病率高于女性,而 H pylori 感染率在男女之间是相等的,某些人群 H pylori 感染率很高,但胃癌的发生率却很低。

H pylori 感染与淋巴瘤有相关关系。胃的非何杰金淋巴瘤是一种罕见的病,占胃恶性肿瘤的 3%。粘膜相关淋巴组织性淋巴瘤低度克隆的新生物,被认为起源于固有膜中的淋巴样聚合。初步的流行病学资料显示, H pylori 感染与胃非何杰金淋巴瘤和 MALT 淋巴瘤都相关。

H pylori 感染与非溃疡性消化不良 (Nonulcer Dyspepsia, NUD) 的相关性尚缺乏令人信服的证据,因此尚存在着争论。

6 H pylori 感染的诊断

目前 H pylori 感染的诊断方法根据是

否对患者造成损伤而分为侵袭性方法和非侵袭性方法两大类。

6.1 侵袭性方法

侵袭性方法主要指必需通过胃镜取活检标本检查的方法。它包括细菌的分离培养和直接涂片、快速尿素酶试验、药敏试验、病理学的组织切片等检查手段。其中,分离培养+直接涂片镜检或分离培养+病理切征检查被国际上公认为判断其它各种方法准确性、可靠性的依据,即所谓金“标准”。

6.2 非侵袭性方法

国际上把非通过胃镜取活检标本诊断 H pylori 感染的方法称为非侵袭性诊断方法。这类方法包括血清学和同位素跟踪方法两大类。

6.2.1 血清学方法

血清学方法是根据 H pylori 感染者血清中出现相应的抗体而设计的。所有 H pylori 感染慢性胃炎病人胃粘膜中均有针对 H pylori 的特异性 IgA 出现,而 IgM 应答一般只发现于 H pylori 感染急性期的胃粘膜局部。产生 IgG (特别是 IgG 1) 的浆细胞,在慢性胃炎中明显增加。在胃十二指肠粘膜局部证明有针对 H pylori 感染的特异性 IgG 应答。血清中的 IgM 与 IgA 亦均能检测到,但其临床意义均不如 IgG 明显。因此目前最常用的是以 ELISA 方法检测血清中的 IgG,或者再加上 IgA。

6.2.2 同位素跟踪方法

同位素跟踪方法是让被试者口服一定量的同位素标记在 C 原子或 N 原子上的尿素,由于 H pylori 可以产生尿素酶,在尿素酶的作用下尿素被分解成 CO₂ 和 NH₃。CO₂ 和 NH₃ 被吸收入血,分别从呼吸系统和泌尿系统排出体外,然后,定时收集呼出的气体或排出的尿,检测其中标记 CO₂ 和 NH₃ 的排出率即可准确地反映 H pylori 在胃中的存在。

各种检查方法的比较见表 3。

7 展望

人类许多疾病都是慢性炎症性疾病,例如局限性回肠炎、溃疡性结肠炎、类风湿性关节炎、动脉粥样硬化。Warren 和 Marshall 的发现启发科学家研究微生物在其它慢性炎症性疾病中是否也起作用。虽然这些研究目前尚没有明确结论,但正如诺贝尔奖评审委员会所说:“发现幽门螺杆菌加深了人类对慢性感染、炎症和癌症之间关系的认识。”

参考文献(References)

- [1] GOODWIN C S, MCCONNELL W, MCCULLOCH FK, et al. Cellular fatty acid composition of *Campylobacter pylori* from primates and ferrets compared with those of other campylobacters [J]. Clin Microbiol, 1989, 27(5): 938-943.
- [2] MARSHALL BJ, WARREN J R. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration [J]. Lancet, 1984, 1(8390): 1311-1315.
- [3] NOMURA A, STEMMERMANN G N, CHYOU P H, et al. Helicobacter pylori infection and the risk for duodenal and gastric ulceration [J]. Ann Intern Med, 1994, 120(12): 977-981.
- [4] MALATY H M, ENGSTRAND L, PEDERSEN N L, et al. Helicobacter pylori infection: genetic and environmental influences. A study of twins [J]. Ann Intern Med, 1994, 120(12): 982-986.
- [5] BANERJEE S, HAWKESBY C, MILLER S, et al. Effect of Helicobacter pylori and its eradication on gastric juice ascorbic acid [J]. Gut, 1994, 35(3): 317-322.
- [6] FORMAN D, NEWELL D G, FULLERTON F, et al. Association between infection with Helicobacter pylori and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation [J]. BMJ, 1991, 302(6788): 1302-1305.
- [7] WOTHERSPOON A C, DOGLIONI C, DISS T C, et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of Helicobacter pylori [J]. Lancet, 1993, 342(8871): 575-577.
- [8] TATSUTA M, IISHI H, OKUDA S, et al. The association of Helicobacter pylori with differentiated-type early gastric cancer [J]. Cancer, 1993, 72(6): 1841-1845.

(责任编辑 李慧政)

表 3 H pylori 检查方法灵敏度、特异性以及费用比较

Table 3 Sensitivity, specificity and cost of diagnostic tests for H pylori

方法	灵敏度	特异性	费用	是否侵袭
培养检查	60~95	100	++++	是
组织病理检查	80~95	100	++++	是
同位素	95~100	98~100	++	否
血清学检查	85~98	90~100	+	否