

• 论 著 •

应激状态下幽门螺杆菌感染与胃黏膜损伤的关系探讨^{*}

安黎云,贾克然[△],王缚鲲,李 玮,张 然,汤 菲,贺政新,程 琰
(白求恩国际和平医院检验实验科,石家庄 050082)

摘要:目的 研究应激时胃黏膜的损伤程度与幽门螺杆菌(Hp)感染的变化情况及其相关性。方法 选取新兵 60 名,在其军训前后进行血清皮质醇(COR)、儿茶酚胺(CA)、¹⁴C-尿素呼气试验、Hp 抗体检测,以及《症状自评量表》(SCL-90)评估,部分受试者行胃镜检查及胃黏膜病理分析。结果 心理调查问卷分析中,军训后较军训前 SCL-90 总分、躯体化、抑郁、偏执分明显著升高,与军训前比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。军训后新兵的血清 COR 和 CA 水平分别为 $(276.64\pm156.89)\mu\text{g/dL}$ 、 $(320.76\pm123.75)\text{pg/mL}$,明显高于军训前的 $(8.28\pm2.43)\mu\text{g/dL}$ 、 $(18.69\pm5.98)\text{pg/mL}$,差异有统计学意义($P<0.05$)。胃黏膜病理检查显示军训后胃黏膜炎症积分和¹⁴C-尿素呼气试验检测结果明显升高。结论 应激可导致胃黏膜损伤加重,且加重了机体 Hp 的感染。

关键词:幽门螺杆菌; 应激; 胃黏膜损伤

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.19.007 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2016)19-2714-03

Study of the relationship between the stress injury of gastric mucosa and Helicobacter pylori infection^{*}

AN Liyun, JIA Keran[△], WANG Fukun, LI Wei, ZHANG Ran, TANG fei, HE Zhengxin, CHENG Yan

(Department of Clinical Laboratory, Bethune International Peace Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050082, China)

Abstract: **Objective** To study the correlation of gastric mucosa injury degree and Helicobacter pylori(Hp)infection of new recruited soldiers before and after military training. **Methods** Sixty new recruited soldiers participated in this study. The Symptom Checklist(SCL-90), the test of serum cortisol(COR), catecholamine(CA), anti-Hp antibodies and ¹⁴C-urea breath were carried before and after training respectively. Some subjects received gastroscopy and gastric mucosa pathological analysis. **Results** The SCL-90 total score, somatization, depression, paranoia score after training were significant higher than scores before training($P<0.05$). At the same time, the levels of serum COR and CA after training were $(276.64\pm156.89)\mu\text{g/dL}$, $(320.76\pm123.75)\text{pg/mL}$, which were significant higher than $(8.28\pm2.43)\mu\text{g/dL}$, $(18.69\pm5.98)\text{pg/mL}$ before training($P<0.05$). Gastric mucosa pathological examination showed that gastric inflammation integral and ¹⁴C-urea breath test scores increased significantly after the training. **Conclusion** Stress could aggravate the injury of gastric mucosa, and increased Hp infection ratio of stomach.

Key words: Helicobacter pylori; stress; gastric mucosa damage

应激是机体在各种环境因素和社会、心理等因素刺激下所出现的全身性非特异性适应反应。应激已被确认为消化性疾病的独立致病因素^[1]。新兵训练是新兵由普通社会青年向合格军人转变的第一步,也是部队年度军事训练的重要内容,是一种重要而具有代表性的军事应激情况。幽门螺杆菌(Hp)感染是人类慢性活动性胃炎、消化性溃疡等胃部疾病的重要病因,与胃癌的发生密切相关,被世界卫生组织(WHO)列为 I 类致癌因子。Hp 感染受多种因素的影响,目前已有动物研究表明,单纯心理应激可以影响黏膜免疫反应,增加 Hp 的定植。军事应激条件下应激性溃疡发生率大大提高^[2-3],因此,应激与胃黏膜的损伤程度及 Hp 感染定植情况的关系值得关注。本研究通过对新入伍战士训练前后症状自评量表(SCL-90)问卷调查、血清皮质醇(COR)和儿茶酚胺(CA)的检测及 Hp 抗体阳性率、¹⁴C-尿素呼气试验及胃黏膜病理组织学检查,对胃黏膜的损伤与 Hp 感染的变化进行了分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取某部参加军事训练的新兵 60 名,均为男性,年龄 18~22 岁,平均 (20.3 ± 1.7) 岁,文化程度为初中至大学本科,所选人员无精神疾病史及其他疾病。

1.2 方法

1.2.1 应激源 以期为 3 个月的新兵入伍军训为应激源,军训内容为新兵训练内容,包括体能训练、投弹训练、越野训练和队列训练等。

1.2.2 问卷调查 采用目前使用最为广泛的《症状自评量表》(SCL-90),在军训开始前一天和军训结束后次日进行评估,并由专业人员进行指导,以无记名方式填写调查表。

1.2.3 COR 和 CA 的检测 抽血时间选在训练前一天和训练结束后次日早上 8 点,抽取静脉血 5.0 mL,3 000 r/min 离心 15 min,24 h 内检测。COR 检测采用化学发光方法在西门子 IMMULITE 2000 全自动免疫发光仪上进行检测,试剂为西门子公司生产的 COR 测定试剂盒。CA 检测采用上海蓝基生物科技有限公司人 CA ELISA 试剂盒及北京普朗 DNM-9602 酶标分析仪。操作方法按照试剂说明书进行。

1.2.4 ¹⁴C-尿素呼气试验 在抽取静脉血后立即进行¹⁴C-尿素呼气试验。利用深圳中核海得威公司生产的 HUBT-01 型 Hp 测试仪检测。具体操作方法按说明书进行。

1.2.5 血清 Hp 抗体的检测 抽血时间选在训练前一天和训练结束后次日早上 8 点,抽取静脉血 5.0 mL,3 000 r/min 离心

^{*} 基金项目:河北省自然科学基金青年基金项目(H2014505009)。

作者简介:安黎云,女,副主任技师,主要从事临床免疫研究。 [△] 通讯作者, E-mail:keranjia@sina.com。

15 min 后取上清液,24 h 内检测。利用深圳欣康公司生产的 XK2100 生物芯片阅读仪和 Hp 抗体检测芯片对受试人员的 Hp 抗体进行检测。具体操作步骤按说明书进行。

1.2.6 胃黏膜组织学检测 对所有训练前 Hp 感染阳性及胃部不适的新兵在训练前后均进行胃镜检查,并取胃黏膜组织进行病理分析。胃黏膜组织用 4%多聚甲醛固定液常规固定、切片。行苏木精-伊红(HE)染色。将染色胃组织切片镜检,观察胃组织损伤情况。切片评分标准参照相关文献进行^[4-5]:(1)无明显损伤得 0 分;(2)轻微异常,可见少量炎性细胞浸润得 0.5 分;(3)在胃腺的底部能够看到连续轻度炎性细胞浸润得 1.0 分;(4)轻度浸润且伴有轻微上皮细胞变形得 1.5 分;(5)大量炎性细胞浸润且播散到黏膜下层或者腺体之间得 2.0 分;(6)炎性细胞浸润到黏膜下层及腺体间且组织细胞的轻度异型得 2.5 分;(7)腺体间可见大片的炎性细胞浸润,且浸润到黏膜下层及腺腔的深处,并伴有中度组织异型或者上皮增生得 3 分;(8)较(7)所述炎症广泛且上皮增生较明显得 3.5 分;(9)在黏膜层可见广泛炎性细胞浸润,且损伤到正常腺体的组织结构,伴随明显上皮增生和组织异型得 4.0 分;(10)淋巴细胞浸润严重且伴有溃疡形成得 4.5 分;(11)黏膜及黏膜下层炎性细胞广泛浸润、腺体结构明显破坏并伴有溃疡得 5.0 分。

1.2.7 军训后 Hp 感染阳性及 Hp 感染阴性人员胃黏膜变化情况比较 军训后 Hp 感染阳性及 Hp 感染阴性人员均行胃镜检查,并在胃镜下取黏膜组织行病理分析,检查确认胃溃疡的准确程度。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据处理及统计分析,问卷调查分数,COR 及 CA 的检测值,¹⁴C-尿素呼气试验结果等计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 *t* 检验。胃黏膜损伤评分结果呈非正态分布,使用 Kruskal-Wallis 检验分析,如果差异有统计学意义($P < 0.05$),再使用 Mann-Whitney *U* 检验对各组数据两两分析。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 军训前后 SCL-90 评分比较 与中国常模比较训练前新兵 SCL-90 总均分及各因子分差异无统计学意义($P > 0.05$);军训后抑郁、偏执、躯体化因子分及 SCL-90 总均分明显高于中国常模,差异有统计学意义($P < 0.05$),其他因子分与中国常模比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 军训前后 SCL-90 评分结果比较($\bar{x} \pm s$,分)			
项目	中国常模(<i>n</i> =1 388)	军训前(<i>n</i> =60)	军训后(<i>n</i> =60)
躯体性	1.37±0.48	1.29±0.32	1.70±0.75*
强迫症状	1.62±0.56	1.49±0.41	1.60±0.55
人际关系	1.65±0.51	1.39±0.41	1.53±0.59
抑郁	1.50±0.59	1.35±0.40	1.58±0.63*
焦虑	1.39±0.43	1.33±0.35	1.75±0.60
敌对	1.48±0.56	1.31±0.49	1.47±0.51
恐怖	1.23±0.41	1.16±0.25	1.31±0.58
偏执	1.43±0.57	1.27±0.45	1.56±0.60*
精神病性	1.29±0.42	1.40±0.39	1.60±2.71
总均分	1.44±0.49	1.35±0.31	1.85±0.59*

注:与中国常模比较,* $P < 0.05$ 。

2.2 应激前后血清 COR、CA 水平比较 军训后新兵的血清

COR 和 CA 水平分别为(276.64 ± 156.89) $\mu\text{g/dL}$ 、(320.76 ± 123.75) pg/mL ,明显高于军训前的(8.28 ± 2.43) $\mu\text{g/dL}$ 、(18.69 ± 5.98) pg/mL ,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 应激前、后 Hp 感染状况及¹⁴C-尿素呼气试验结果比较 军训前后新兵的 Hp 抗体阳性率分别为 43.3%和 48.3%,二者比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。军训前后新兵¹⁴C-尿素呼气试验结果分别为(222.95 ± 405.32)、(470.85 ± 691.27)次/分,军训后新兵¹⁴C-尿素呼气试验结果明显高于军训前,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.4 比较应激前后胃组织切片镜检 对病理切片进行评分比较,发现军训后新兵胃黏膜损伤均有不同程度的改变。切片染色镜检显示, Hp 感染人员军训后胃黏膜的损伤较军训前加重,另有典型示例见图 1。A、B 为正常胃组织切片,黏膜无明显损伤;C、D 为胃黏膜有少量炎性细胞浸润;E、F 为胃黏膜有较多的炎性细胞浸润;G、H、I 见黏膜腺体萎缩、黏膜出血和溃疡的形成。

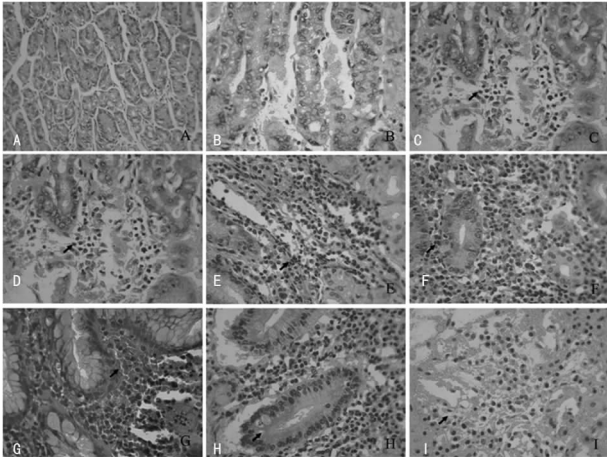


图 1 典型胃黏膜组织学染色切片

2.5 军训后 Hp 阳性组与阴性组胃黏膜应激性溃疡表现比较 军训后 Hp 阳性组胃黏膜出现充血水肿、糜烂、出血、溃疡分别为 10、8、3、8 例, Hp 阴性组胃黏膜出现充血水肿、糜烂、出血、溃疡分别为 4、3、0、2 例,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨 论

Hp 自 20 世纪 80 年代发现以来,经过全球数十年的广泛研究,现已被确定为人类慢性胃炎和消化道溃疡的重要诱因^[6-7]。2005 年 Hp 的发现者获得了诺贝尔生理学医学奖^[8],使全球对具有特殊感染部位和特殊致病性的 Hp 倍加关注。流行病学调查显示,目前发达国家人口感染率超过 40%,在发展中国家的感染率高达 50%^[9],有流行病学调查显示我国感染率为 30%~80%^[10]。

本研究选取新兵训练作为应激源,对 60 名新兵在训练前后进行了 SCL-90 的调查及血清 COR 和 CA 的检测。SCL-90 于 1975 年由美国学者设计,共 90 个题目,包括了较为广泛的精神病症状学内容,可用来衡量被调查者自觉症状的严重程度。结果显示军训后 SCL-90 总均分,以及躯体化、抑郁、偏执因子分明显高于中国常模,分值的升高说明新兵的心理发生了变化,训练对其产生影响,心理状况要比一般人群差。应激激活神经内分泌调控网络,下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴和交感神经系统发生变化,交感神经的活化,刺激蓝斑核活性增强,导致去甲肾上腺素、肾上腺素等 CA 类激素分泌增强;机体最主要的应激反应轴是 HPA 轴,应激可使 HPA 轴持续亢进,促

使促肾上腺皮质激素 (ACTH) 分泌增加, ACTH 可促进肾上腺皮质分泌糖皮质激素 (GC), 而 GC 中最主要的是 COR。因而, 血清中 COR 和 CA 水平上升可作为应激的标志^[11-13]。本研究结果表明, 新兵军训后血清中 COR 和 CA 的水平高于军训前, 说明新兵体内激素水平发生改变, 新兵训练是一种强烈的应激源。

本研究对新兵军训前后血清 Hp 抗体阳性率和¹⁴C-尿素呼气试验值进行比较, 结果显示 Hp 抗体阳性率差异无统计学意义 ($P>0.05$), 这与有关报道一致^[14]。¹⁴C-尿素呼气试验值有明显升高, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。有相关研究证明呼气试验分值与 Hp 定植量存在一定的相关性^[15], 故本研究中¹⁴C-尿素呼气试验分值升高, 说明胃部定植 Hp 数量有所增加。本研究还对受训人员进行纤维胃镜检查同时取胃窦及胃体做胃黏膜病理组织学检查, 结果显示军训后胃黏膜充血水肿明显, 有的伴中性粒细胞浸润、糜烂及出血灶、腺体萎缩等, 受试人员军训后胃黏膜炎症均有不同程度的加重, 提示军事应激有使 Hp 感染加重的趋势。这可能与应激后体内自然杀伤 (NK) 细胞减少, 肾上腺皮质激素的升高对淋巴细胞、中性粒细胞、肥大细胞和巨噬细胞都有抑制作用^[16], 造成了机体固有免疫应答不足, 从而加重了 Hp 的感染^[17]; 同时应激后机体内的 B 细胞、外周血免疫球蛋白水平降低, 导致体液免疫功能下降; CD4⁺T 细胞、CD4⁺/CD8⁺ 的降低及 Th1/Th2 失衡, 抑制机体细胞免疫, 使体内免疫系统紊乱, 这些体内内分泌的改变和免疫功能的抑制都可使机体 Hp 感染加重。同时, 应激可引起体内神经内分泌的改变, 导致 GC 分泌增加, 使胃黏膜血流量减少, 屏障功能减弱, 胃酸分泌增加, 使胃黏膜缺血、缺氧, 致使胃黏膜损伤加重, 影响了 Hp 的感染。Hp 感染引起胃黏膜损伤的重要机制是炎症免疫反应。表现为 Hp 定植后释放的抗原类物质促使上皮细胞释放一系列的细胞因子和趋化因子, 导致胃黏膜中性粒细胞、淋巴细胞等细胞浸润, 发生炎症免疫反应, 进一步对胃上皮细胞产生细胞毒性作用。另有研究认为 Hp 感染后可使胃黏膜分泌黏液减少, 降低了胃黏膜的屏障免疫功能, 并且分泌胃泌素增加, 使胃蛋白酶和胃酸水平增高, 引起胃黏膜损伤, 进一步导致溃疡的形成^[18]。Hp 感染与慢性胃炎、慢性萎缩性胃炎密切相关, 并随炎症程度、活动性、肠化分级和萎缩程度分级而升高^[19]。余熠等^[20]发现 Hp 感染与慢性胃炎病理类型、胃黏膜炎症程度及其严重程度密切相关。

因此, 本研究认为新兵训练可引起人体的应激反应, 适度的应激可以提高机体的免疫功能, 但当应激超过一定限度时, 可降低机体的免疫功能从而产生负面影响, 应激可影响机体的免疫功能使机体 Hp 感染加重, 进一步导致机体胃黏膜的损伤。

参考文献

- [1] 段丽萍. 心理应激在功能性胃肠疾病中的潜在机制[J]. 中华消化杂志, 2011, 31(6): 361-363.
- [2] 陆一平, 任爱民. 应激性溃疡与军事训练的相关性[J]. 职业与健康, 2011, 27(4): 414-415.
- [3] 贾克然, 王缚鲲, 安黎云, 等. 军事应激与入伍新兵胃部幽门螺杆菌感染的关系研究[J]. 解放军医药杂志, 2015, 27

(10): 103-105.

- [4] Iakovenko EP, Grigor'ev PI, Iakovenko AV, et al. Effects of probiotic bifiform on efficacy of Helicobacter pylori infection treatment[J]. Ter Arkh, 2006, 78(2): 21-26.
- [5] Sheu BS, Wu JJ, Lo CY, et al. Impact of supplement with lactobacillus and bifidobacterium containing yogurt on triple therapy for helicobacter pylori eradication[J]. Aliment Pharmacol Ther, 200, 16(9): 1669-1675.
- [6] Sugiyama T, Asaka M. Helicobacter pylori infection and gastric cancer[J]. Med Electron Microsc, 2004, 37(3): 149-157.
- [7] Peek RM, Blaser MJ. Helicobacter pylori and gastrointestinal tract adenocarcinomas[J]. Nat Rev Cancer, 2002, 2(1): 28-37.
- [8] Abbott A. Gut feeling secures medical Nobel for Australian doctors[J]. Nature, 2005, 437(7060): 801-802.
- [9] Kohda K, Tanaka K, Aiba Y, et al. Role of apoptosis induced by helicobacter pylori infection in the development of duodenal ulcer[J]. Gut, 2002, 44(4): 456-462.
- [10] 林三仁. 消化内科学高级教程[M]. 北京: 人民军医出版社, 2011: 180-186.
- [11] Charmandari E, Tsigos C, Chrousos G. Endocrinology of the stress response[J]. Annu Rev Physiol, 2005, 67(4): 259-284.
- [12] Katan M, Christ-Crain M. The stress hormone copeptin: a new prognostic biomarker in acute illness[J]. Swiss Med Wkly, 2010, 140(2): w13101.
- [13] 计红一, 柳巨雄, 杨焕民, 等. 冷应激对动物神经内分泌系统影响的研究进展[J]. 环境与健康杂志, 2012, 29(5): 470-472.
- [14] 高娟, 王艳, 程翌, 等. 军事应激对部队官兵胃黏膜病变的影响[J]. 华南国防医学杂志, 2013, 27(10): 735-737.
- [15] 张勇, 李锦霞, 邵玉芳, 等. 13C-尿素呼气试验与儿童幽门螺杆菌感染及胃黏膜炎症组织学改变的相关性研究[J]. 国际儿科学杂志, 2012, 33(5): 537-538.
- [16] 王宽, 张国平, 张会芹, 等. 蛋白芯片法检测幽门螺杆菌 CagA、Hsp60 和 Ure 的应用[J]. 中国卫生检验杂志, 2010, 20(12): 3308-3309.
- [17] 朱永红. 幽门螺杆菌持续性感染机理[J]. 中国人兽共患病杂志, 2015, 21(10): 910-913.
- [18] Shmueli H, Katicic M, Filipec KT, et al. Helicobacter pylori and nonmalignant diseases[J]. Helicobacter, 2012, 17(Suppl): 22-25.
- [19] 樊荣荣. 幽门螺杆菌感染与应激性胃肠道疾病关系的研究进展[J]. 现代消化及介入诊疗, 2012, 17(1): 55-58.
- [20] 余熠, 张寅, 王筱金, 等. 幽门螺杆菌感染与儿童慢性胃炎胃黏膜病理变化关系研究[J]. 中国实用儿科杂志, 2012, 27(9): 671-674.

(收稿日期: 2016-03-07 修回日期: 2016-05-13)