

[J]. Blood, 2014, 124(11): 1727-1736.

[23] Rahe-Meyer N, Solomon C, Hanke AA, et al. Effects of fibrinogen concentrate as first-line therapy during major aortic replacement surgery: a randomized, placebo-controlled trial[J]. Anesthesiology, 2013, 118(1): 40-50.

[24] Saha P, Stott D, Atalla R. Haemostatic changes in the puerperium '6 weeks postpartum' (HIP Study) - implication for maternal thromboembolism[J]. BJOG, 2009, 116(12): 1602-1612.

[25] Atalla RK, Thompson JR, Oppenheimer CA, et al. Reac-

tive thrombocytosis after caesarean section and vaginal delivery: implications for maternal thromboembolism and its prevention[J]. BJOG, 2000, 107(3): 411-414.

[26] Douglas JM, Elisabetta C. Thromboelastography maximum amplitude predicts postoperative thrombotic complications including myocardial infarction[J]. Anesth Analg, 2005, 100(6): 576-583.

(收稿日期: 2017-03-03 修回日期: 2017-05-10)

• 综 述 •

## 幽门螺旋杆菌与胃癌致病机制及治疗方案相关性的研究进展\*

邢志芳<sup>1</sup>, 吕攀攀<sup>2</sup>综述, 曹国君<sup>3△</sup>审校

(复旦大学附属闵行医院: 1. 输血科; 2. 检验科, 上海 201199;  
3. 复旦大学附属华山医院检验医学科, 上海 200040)

**关键词:** 幽门螺旋杆菌; 致病性; 致病机制; 治疗方案

**DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2017. 20. 059 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2017)20-3123-03**

幽门螺旋杆菌(HP)是一种革兰阴性杆菌,大量研究表明HP与胃癌等消化道疾病密切相关<sup>[1-4]</sup>。胃癌病死率最高的国家主要集中在东北亚国家,包括中国、日本、韩国,每年胃癌死亡人数占世界总量的一半多<sup>[1]</sup>。HP引起的慢性细菌感染影响了约全世界的一半人口,许多发展中国家HP感染率超过90%<sup>[2]</sup>。在非工业化国家(非洲、南美、中东和远东等)中,由于家庭内部成员间的相互传播感染,儿童中的HP感染率已高达60%~80%,且HP感染率随着年龄的增长继续轻微增长。相比而言,发达国家的HP获得性感染的增长率较缓慢,在西欧和北美的人群中,10岁以内的群体HP的感染率约为10%,60~70岁的群体中的感染率约为60%,成年人群体中的平均感染率约为30%~40%<sup>[2]</sup>,每年新增不足1%。自1984年发现HP与胃、十二指肠溃疡等相关后,进行了大量的研究,彻底改变了原来的治疗方法,本文就近年来HP的致病机制与治疗方案进行简要综述。

### 1 HP感染与致病性

HP感染被认为是消化性溃疡、慢性胃炎的主要致病因子<sup>[4]</sup>,在某些患者群体中,HP还是胃癌和胃黏膜相关淋巴瘤的主要危险因素,有胃癌家族史的患者应进行早期筛查<sup>[5]</sup>。HP的感染还与结肠癌、特发性血小板减少性紫癜、缺铁性贫血、维生素B<sub>12</sub>缺乏、神经退行性紊乱和代谢综合征等有关<sup>[6-8]</sup>。HP感染还能使机体处于一种全身性、持续性炎性反映发展过程,并可能通过诱导血管内皮损伤,加重血管壁的炎性反映,HP感染可能通过参与炎性因子的激活,使全身性炎性反映增强,从而加重血管内皮损伤,引起脂质代谢紊乱从而促使动脉粥样硬化的发生发展<sup>[9]</sup>,但HP感染与外周血管疾病间的关系仍存在争议<sup>[10]</sup>,需要进一步研究。容曼峰等<sup>[11]</sup>研究

表明脑梗死患者HP感染高于健康人群,且HP感染者更易导致脑梗死。张丽文等<sup>[12]</sup>研究提示儿童免疫性血小板减少性紫癜与HP可能有关,HP的根治治疗可明显改善患儿的临床疗效;与之不同的是,有研究提示在东亚人群中HP感染可能是胃食管反流病的保护因素。还有研究表明,一氧化氮(NO)与胃癌的发展密切相关,且HP与宿主产生的NO间存在交叉,当发生HP感染时,宿主骨髓细胞为了应对体内存在的大量低内毒素细菌蛋白,表达NO合成酶2型(NOS2),而此时HP为了生存,用各种方式阻断NOS2的表达,对NO进行抵抗,一定程度上减弱了NO的致癌作用,改善HP阳性患者的病情,有助于增加宿主的寿命<sup>[13-14]</sup>。随着研究的不断深入,HP感染被发现与越来越多的疾病存在相关性,但大多致病机制不明了,仍有许多里程碑意义的研究待证实。

### 2 HP感染的胃癌致病机制

虽然HP感染会引起严重的疾病,但并不是所有的感染者都会致病,因为仅有一部分类型的HP菌株是高致病性的,因此推断HP感染后能否发展为慢性胃炎取决于该HP菌株的毒力、宿主自身的易感性和外界环境中的共同刺激因素<sup>[2]</sup>。

目前HP对胃黏膜损伤机制尚未完全明了,可能机制包括HP定植引起的损伤、HP毒素引起的损伤、宿主免疫应答介导的胃黏膜损伤和HP感染后胃泌素和生长抑素调节失衡所致的胃酸分泌异常所造成的损伤等。HP在溃疡形成中的致病机制主要“漏屋顶学说”、胃泌素-胃酸学说、胃上皮化生学说和介质冲洗学说等,具体机制仍需进一步研究<sup>[15]</sup>。HP感染导致胃癌发生的机制可能有如下几点:(1)HP毒力因子的作用,如细胞毒素相关蛋白A(CagA基因)可损伤胃黏膜,增加DNA损伤导致细胞突变,最终形成癌细胞;(2)HP感染后引起炎性

\* 基金项目:上海市卫生和计划生育委员会青年资助项目(20154Y0141);上海市闵行区科委基金资助项目(2017MH258,2016MHZ01)。

△ 通信作者, E-mail: gjcao@foxmail.com。

反映,氧自由基长期刺激上皮细胞最终致癌;(3)HP 将硝酸盐催化还原为亚硝酸盐而发挥致癌效果;(4)HP 可引起上皮细胞周期调控蛋白表达异常,细胞增殖和凋亡失衡而致癌;(5)HP 通过影响肿瘤浸润抑制基因钙黏附分子启动子甲基化而导致胃癌的发生;(6)HP 通过 miRNA 影响机体防御、引起免疫功能紊乱、诱导胃癌发生、促进胃癌发展。此外,最新研究提出 HP 感染通过调节死亡信号的传导通路<sup>[16]</sup>,增加了胃上皮细胞的肿瘤坏死因子相关凋亡介导配体的凋亡,通过与细菌的相互作用,调节宿主细胞的凋亡,为 HP 感染过程中免疫发病机制的研究开拓了新的视角。

当前 HP 感染相关疾病治疗的难点在于其发病机制尚不明确,因此对有高度患癌风险的人群难以早发现、早预防和早治疗。不同的地域 HP 菌株类型可能会存在差别,不同 HP 菌株具有不同的特异性,所含的致癌毒力基因不同<sup>[17]</sup>,患癌的风险会有所不同,CagA 是第一种被发现的细菌癌蛋白,使 HP 介导的腺癌病死率排名世界第二<sup>[18]</sup>。当前 HP 根据 CagA 蛋白的表达情况分为两种类型,表达 CagA 蛋白的为 I 型菌,其毒力强,致病性强,I 型菌株可诱使胃肠黏膜上皮细胞出现变形、空泡损伤,进而诱发胃溃疡及癌变<sup>[19]</sup>;不表达 CagA 蛋白为 II 型菌,毒性相对较弱,患者感染后仅存在浅表性胃炎。CagA 基因位于 Cag 致病岛(Cag PAI)大小约 40 kb<sup>[2]</sup>,Cag PAI 还包括 CagI、CagE、CagL、CagH 和 CagM 等基因,均是 HP 的主要毒力因子。东方国家人群中分离出的 HP 菌株中超过 90% 的菌株携带 Cag PAI;西方国家分离出的 HP 菌株中约 60% 携带 Cag PAI。细胞空泡毒素抗原(VacA)是 HP 的一种独特外毒素,可引起胃癌细胞空泡化、内溶酶体活性的崩解和凋亡,孔隙形成和免疫调节。前期针对 HP 毒力因子的研究报道大多集中在 CagA、VacA、FlaA、HspB、FlaB、HpaA、尿素酶、外膜蛋白、热休克蛋白、鞭毛等<sup>[2]</sup>,但其在导致胃病的过程中所起的作用仍需要做进一步探讨。

### 3 HP 治疗方案与耐药

根除 HP 治疗成为众多相关疾病根治的首选方案。然而,随着 HP 根除方案应用的推广及不规范抗 HP 治疗在临床中应用,HP 耐药大量出现,已经成为当前治疗失败的重要原因之一。无论是发达国家还是发展中国家,近年来全球许多国家的抗菌药物耐药水平都有明显上升,HP 的根治率明显下降。例如克拉霉素,在过去的 10 年中,日本和意大利的耐药率增高约 30%,中国增高约 50%<sup>[20]</sup>,HP 的根除治疗面临着严峻的考验,传统三联疗法的根除率不断降低,根除率不足 80%。临床上多采用延长治疗周期或加大药物剂量的方法,但效果欠佳,不仅可能增加不良反应,而且还会导致治疗失败后抗菌药物的选择受限,HP 抗菌药物耐药的问题会持续存在并相当棘手<sup>[21]</sup>。我国第 4 次幽门螺杆菌感染处理共识报告中亦强调个体化治疗,包括治疗方案、疗程和药物的选择,寻求最佳根除方案仍是当前医学人员的首要问题。

鉴于单一、二种药物治疗,无论何种组合,根除 HP 均不易,根除率不高,使用传统的三联疗法 HP 根除率逐年下降。有学者针对合并有 HP 感染的消化道溃疡,采用三联疗法联合铋剂进行治疗的方案,结果显示联合铋剂治疗能有效杀灭 HP、保护胃黏膜、促进溃疡愈合,可以明显提高耐药患者的根治成功率 30~40%<sup>[22]</sup>。裴晶等<sup>[23]</sup>研究表明在西药治疗的基础上增加中药治疗 HP 感染,能够有效修复胃黏膜病变,提升

临床治疗果。文毅等<sup>[24]</sup>研究提示与三联疗法相比,序贯疗法能有效抑制 HP 对非甾体药物产生耐药性,增强药物药效,同时降低非甾体药物对患者胃部黏膜损害,提高药物有效治愈率,值得广泛使用。任建刚等<sup>[25]</sup>研究表明,铝碳酸镁联合兰索拉唑对 HP 相关性胃溃疡具有良好的治疗效果,能有效提高溃疡的愈合质量,降低溃疡复发率。刘莉宁等<sup>[26]</sup>研究表明中医的“老十针”治疗慢性胃炎疗效良好。任建刚<sup>[27]</sup>的研究表明加用复合乳酸菌胶囊治疗 HP 阳性溃疡,可有效提高临床疗效,复合乳酸菌胶囊属于微生态制剂,乳酸菌能在肠道繁殖可改善机体微生态平衡、维持机体免疫功能,并产生乳酸抑制肠道内致病菌的繁殖,药理学研究证实乳酸菌并不影响药物疗效,且能降低胃肠药品不良反应。Yang 等<sup>[28]</sup>认为 HP 感染会诱导 Smad7、转录因子 NF- $\kappa$ B、白细胞介素-8(IL-8)和肿瘤坏死因子  $\alpha$  表达上调,乳酸杆菌的预处理能抑制 Smad7 和 NF- $\kappa$ B 路径,减轻 HP 诱导的炎性反映。当前尽管抗菌药物的升级换代日新月异,但目前细菌耐药性增加、医疗卫生费用增长的形式日益严峻,益生菌制剂服药方便、生产成本低、安全性高,值得推广尝试。此外,赖跃兴等<sup>[29]</sup>研究提示口腔是 HP 在人体的另一个重要聚集地,口腔 HP 阳性患者可能成为胃 HP 二次感染的高危人群,在根除治疗同时需要予以重视。

最近 Shmuelly 等<sup>[30]</sup>研究表明,HP 的非药物疗法亦可以取得良好的效果,材料主要包括酸果蔓、大蒜、姜和黄连木树胶等,此方法成本低,不良反应小,适合医疗条件不好的地区。为了克服 HP 耐药现象严重的问题已有学者开始将脂肪酸作为 HP 的抗菌剂进行研究<sup>[31]</sup>,并取得了一定进展。黄健等<sup>[32]</sup>研究表明家蝇幼虫抗菌肽对 HP 具有明显的抑制作用,是通过抑制其生长、干扰其抗氧化系统,以及影响其能量代谢等方面,发挥抑菌作用,有望为 HP 抗感染治疗指明新途径。HP 的前生命学辅助疗法<sup>[33]</sup>也被有关学者推荐,它可以调节免疫、刺激黏蛋白生成,抑制 HP 的存活和定植。此外,药用植物、光敏疗法、疫苗等均尚处在试验阶段。

### 4 小 结

近年来在 HP 抗菌药物治疗方面,无论是发达国家还是发展中国家,抗菌药物耐药水平都有明显上升<sup>[20]</sup>,而 HP 的根治率却明显下降。经验疗法的准确选择与否,取决于是否掌握了群体中抗菌药物耐药率的准确信息、了解耐药情况,只有准确掌握了患者疾病相关信息才能进行个体化诊疗,减少治疗失败和耐药的发生。虽然 HP 感染会引起严重的疾病,但并不是所有的感染者都会发展为疾病,因为仅有一部分类型的 HP 菌株是高致病性的,而且 HP 感染后能否发展为慢性胃炎,不仅取决于该 HP 菌株的毒力,还取决于宿主自身的易感性和外界环境中的其他共同刺激因素<sup>[2]</sup>,如吸烟和饮食习惯等,不同种族群体间 HP 感染易感性的差异有待于进一步研究。当前 HP 感染相关疾病治疗的难点在于其发病机制尚不明确,因此对有高度患癌风险的人群难以早发现、早预防和早治疗。而 HP 疫苗的研究已首先在中国开展,如果研制成功,可能成为世界上又一种可以预防的因病原感染引起癌的疫苗,可大大减少 HP 感染及相关疾病的发生,具有重要意义。

### 参考文献

- [1] Sugano K. Screening of gastric cancer in Asia[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2015, 29(6): 895-905.

- [2] Khalilipour A, Kazemzadeh-Narbat M, Tamayol A, et al. Biomarkers and diagnostic tools for detection of *Helicobacter pylori* [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2016, 100 (11):4723-4734.
- [3] Sitas F. Twenty five years since the first prospective study by Forman et al. (1991) on *Helicobacter pylori* and stomach cancer risk [J]. *Cancer Epidemiol*, 2016, 41: 159-164.
- [4] Nagy P, Johansson S, Molloy-Bland M. Systematic review of time trends in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in China and the USA [J]. *Gut Pathog*, 2016, 15 (8):8-12.
- [5] Megraud F, Coenen S, Versporten A, et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption [J]. *Gut*, 2013, 62 (1): 34-42.
- [6] Selgrad M, Bornschein J, Kandulski A, et al. *Helicobacter pylori* but not gastrin is associated with the development of colonic neoplasms [J]. *Int J Cancer*, 2014, 135 (5): 1127-1131.
- [7] Malfertheiner P, Selgrad M, Bornschein J. *Helicobacter pylori*: clinical management [J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2012, 28(6):608-614.
- [8] 曹国君, 李生梅, 关明. 幽门螺旋杆菌检测方法的选择及其实验室诊断路径 [J]. *中华检验医学杂志*, 2016, 39 (11):864-867.
- [9] 李贞玉, 杨惠民, 郭杨志, 等. 血脂异常患者中医证型及血清 sICAM-1, sVCAM-1 水平与幽门螺旋杆菌感染的相关性研究 [J]. *环球中医药*, 2015, 8(2):137-139.
- [10] Budzyński J, Wisniewska J, Ciecierski M, et al. Association between Bacterial Infection and Peripheral Vascular Disease: A Review [J]. *Int J Angiol*, 2016, 25(1):3-13.
- [11] 容燮峰, 张姗姗, 杜巧云. 脑梗死患者幽门螺杆菌的检测 [J]. *广东医学*, 2016, 37(1):109-110.
- [12] 张丽文, 蒋瑾瑾. 儿童免疫性血小板减少性紫癜与幽门螺旋杆菌感染的相关性分析 [J]. *安徽医药*, 2015, 19(11): 2159-2161.
- [13] Gobert P, Wilson T. The immune battle against *Helicobacter pylori* infection: NO offense [J]. *Trends Microbiol*, 2016, 24(5):366-376.
- [14] Park H, Kim O, Baek H, et al. Differences in the risk factors of reflux esophagitis according to age in Korea [J]. *Dis Esophagus*, 2014, 27(2):116-121.
- [15] 张静洁, 孟宪梅, 任雨梅, 等. 胃铋镁联合标准三联疗法根除幽门螺旋杆菌的疗效观察 [J]. *中国医药导报*, 2015, 12 (15):136-139.
- [16] Tsai HF, Hsu PN. Modulation of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)-mediated apoptosis by *Helicobacter pylori* in immune pathogenesis of gastric mucosal damage [J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2017, 50(1):4-9.
- [17] Cover TL. *Helicobacter pylori* Diversity and Gastric Cancer Risk [J]. *MBio*, 2016, 7(1):e1869-e1915.
- [18] Tohidpour A. CagA-mediated pathogenesis of *Helicobacter pylori* [J]. *Microb Pathog*, 2016, 93:44-55.
- [19] 李博璋, 黄越前, 丁飞跃, 等. 幽门螺旋杆菌感染与慢性乙型肝炎及乙型肝炎肝硬化合并消化性溃疡的相关性 [J]. *海南医学*, 2015, 26(16):2426-2427.
- [20] Thung I, Aramin H, Vavinskaya V, et al. Review article: the global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 43 (4): 514-533.
- [21] Zhang M. High antibiotic resistance rate; A difficult issue for *Helicobacter pylori* eradication treatment [J]. *World J Gastroent*, 2015, 21(48):13432-13437.
- [22] Dore P, Lu H, Graham Y. Role of Bismuth in improving *Helicobacter pylori* eradication with triple therapy [J]. *Gut*, 2016, 65(5):870-878.
- [23] 裴晶, 刘戴维. 探讨中西医结合治疗幽门螺旋杆菌感染性胃炎的临床疗效 [J]. *中国继续医学教育*, 2015, 7(19): 197.
- [24] 文毅, 陈宇宁, 钟俊锋. 三联疗法与序贯疗法根除长期服用非甾体类抗炎药人群幽门螺旋杆菌的疗效观察 [J]. *海南医学*, 2015, 26(9):1339-1341.
- [25] 任建刚, 贾道全. 铝碳酸镁联合兰索拉唑治疗幽门螺旋杆菌相关性胃溃疡的临床疗效及安全性 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2015, 14(9):767-769.
- [26] 刘莉宁, 杨志军, 程永波, 等. 老十针在幽门螺旋杆菌相关性胃炎患者中的应用价值 [J]. *陕西中医*, 2015, 36(12): 1647-1648.
- [27] 任建刚. 加用复合乳酸菌胶囊治疗幽门螺旋杆菌阳性溃疡 60 例 [J]. *中国药业*, 2015, 24(9):86-87.
- [28] Yang J, Chuang C, Yang B, et al. *Lactobacillus acidophilus* ameliorates *H. pylori*-induced gastric inflammation by inactivating the Smad7 and NF $\kappa$ B pathways [J]. *BMC Microbiol*, 2012, 12(38):1-8.
- [29] 赖跃兴, 朱佳莉, 徐萍, 等. 口腔幽门螺杆菌感染对胃幽门螺杆菌根除和复发的影响 [J]. *实用医学杂志*, 2014, 30 (2):276-278.
- [30] Shmueli H, Domniz N, Yahav J. Non-pharmacological treatment of *Helicobacter pylori* [J]. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*, 2016, 7(2):171-178.
- [31] Jung W, Lee W. The antibacterial effect of fatty acids on *Helicobacter pylori* infection [J]. *Korean J Intern Med*, 2016, 31(1):30-35.
- [32] 黄健, 莫非. 家蝇幼虫抗菌肽对幽门螺杆菌抗菌作用分析 [J]. *中国人兽共患病学报*, 2013, 29(10):981-985.
- [33] Safavi M, Sabourian R, Foroumadi A. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: current and future insights [J]. *World J Clin Cases*, 2016, 4(1):5-19.