

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.17.048

幽门螺杆菌感染检测方法的研究进展

焦冬菊¹, 孙 轸²综述, 谢佳平²审校

(1. 泰山医学院, 山东泰安 271000; 2. 山东省聊城市人民医院消化内科 252000)

关键词: 幽门螺杆菌; 感染; 检测

中图分类号: R378

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2018)17-2667-03

幽门螺杆菌(HP)感染的发病率在地理上虽有所不同,但约 50%的世界人口为 HP 的感染者^[1]。世界卫生组织已把 HP 列为第一类致癌因子,并明确为胃癌的危险因子。HP 感染还被认为是非贲门胃癌发生的最重要危险因素,在全球范围内,约占此类胃癌的 90%, 占有所有癌症的 5%^[2]。此外,HP 感染还与儿童铁缺乏、维生素 B₁₂ 缺乏、特发性血小板减少性紫癜和生长迟缓有关^[3]。因此,早期诊断和根除 HP 是降低胃癌发生风险的关键步骤。而及时、准确的 HP 检测是治疗的前提和基础。现就 HP 感染检测方法的研究进展作一综述。

1 非侵袭性检测方法

1.1 尿素呼气试验 尿素呼气试验基于 HP 脲酶(脲酶是一种将尿素转化为氨和二氧化碳的酶,不存在于哺乳动物细胞中)的产生,包括¹³C 尿素呼气试验和¹⁴C 尿素呼气试验。

¹³C 尿素呼气试验仍是一个高精度的诊断测试,虽不是一个真正的定量试验,但可用于 HP 负荷的半定量评价。已经有研究证实,高细菌负荷与三联疗法的成功率呈负相关,而对于四联疗法组之间差异无统计学意义($P>0.05$)^[4]。然而,UBiT 试剂盒已被证实具有较高的假阳性结果,可能是由于缺乏柠檬酸和较低的 DOB 阈值(2.5‰)^[5]。西班牙的一项研究,应用 UBiT 试验检测 HP 与细菌培养、组织学检测、快速尿激酶试验相比,假阳性结果为 44/272 例(16.2%)。当再附加进行 2 项 PCR 检测(基于尿素和 16S rDNA)时,44 例中只有 12 例(27%)假阳性结果确定是真阳性^[6]。

有研究显示,¹⁴C 尿素呼气试验对 HP 感染的诊断准确性进行了分析,¹⁴C 尿素呼气试验诊断的敏感性为 0.96%,特异性为 0.93%,表明¹⁴C 尿素呼气试验诊断 HP 感染具有良好的敏感性和特异性^[2]。

1.2 粪便抗原检测 粪便抗原检测是指检测粪便标本中 HP 抗原的存在,面临的主要问题是患者的依从性,这危及了测试的成本效益问题。一个全面的建模分析显示,粪便抗原检测的依从性约为 48%,相比之下,尿素呼气试验和血清学检测的依从性为 86%^[7]。

1.3 血清学检测 血清学检测的优点即非侵入性,在接受治疗(质子泵抑制剂和抗菌药物)或急性出血

患者中不会产生假阴性结果^[8]。但其无法区分过去和现在的 HP 感染,因而不能反映 HP 的现状感染,也不能用于疗效观察。此外,人类宿主的个体遗传差异对 HP 抗体水平有很大的影响。

2 侵袭性检测方法

2.1 快速尿素酶试验 快速尿素酶试验基于 HP 的尿素酶活性,能将检测试剂转化为氨,导致 pH 值升高,从而使 pH 监测仪的颜色发生变化。一般而言,商业性快速尿素酶试验的特异性约为 95%~100%以上,敏感性约为 85%~95%以上。然而,不同的商业试剂取得的结果需不同的反应时间。早于推荐时间阅读尿素酶试验可能导致假阴性结果^[9]。此外,活检标本存在细菌密度、H2 受体拮抗剂、质子泵抑制剂、铋剂、抗菌药物、胃酸缺乏和出血,所有这些都增加了假阴性结果的可能性^[10]。而且,对尿素酶试验在儿童 HP 检测中的应用的敏感性仍存在争论。

2.2 细菌学培养 细菌培养在管理 HP 治疗失败、抗菌药物耐药性及敏感性研究中起着重要作用。此外,细菌培养还可以分离 HP,以便进一步分析其表型和基因型特征,从而更好地了解病原体,提供治疗评价。然而,培养 HP 既费时又费力,且 HP 是一种非常挑剔的细菌,其培养结果严重依赖于环境。细菌分离的敏感性在实验室之间差别很大。另外,宿主因素如胃炎活性高、细菌负荷低、出血、饮酒、使用 H2 受体拮抗剂、质子泵抑制剂(PPI)、抗菌药物等对培养阳性率有不良影响。在培养之前,抗菌药物至少停药 4 周,其他药物至少停药 2 周^[11]。根据活检的数量、培养基、运输方式和方法的不同,培养基检测的敏感性从 50%~95%,特异性为 95%^[12]。

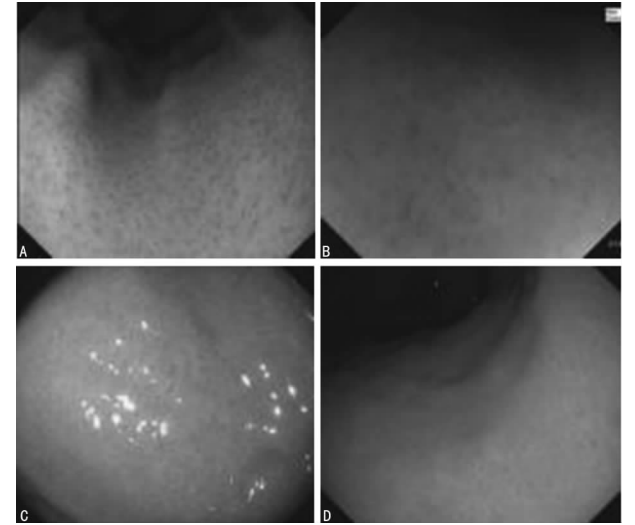
2.3 组织学检测 组织学检测有助于深入了解胃黏膜状况。有研究报道,消化性溃疡患者不管是否出血,相比细菌培养、血清学和快速尿激酶试验,组织学检查最准确^[13]。但影响组织学诊断准确性的因素也很多,如取组织部位、大小和数目,染色方法,是否应用质子泵抑制剂、抗菌药物,以及病理学检测人员的经验等。

2.4 多聚酶链反应(PCR) 诊断测试越来越依赖于分子测试,它可以提供比常规方法更快、更准确和敏感的检测方法,并有扩增的可能,从而用于其他用途,

如抗菌药物耐药性和毒力因子的检测及细菌定量。此外,PCR 还可用于致病基因的鉴定,以及与抗菌药物耐药性相关的特异性突变检测。不管怎样,PCR 扩增核酸技术普遍被应用,包括常规 PCR 和实时 PCR。然而,常规 PCR 技术只能进行单基因定性检测,不能做定量分析,而且不具备高通量和多重选择性^[14]。实时 PCR 技术的敏感性和重现性则很容易受探针选择的影响^[15]。

2.5 内镜下观察 HP 感染的检测,非侵袭性试验(如血清学、尿素呼气试验或粪便试验)非常方便。然而,这些试验不能提供胃黏膜的实时信息。这在临床非常重要,尤其对一些特殊患者,如有消化不良症状、癌症家族史患者等。这些患者的内镜检查非常必要,但通过内镜检测 HP 感染的侵袭性试验(如组织学、细菌培养或快速尿素酶试验)需取活检标本,导致不必要的损伤和医疗费用。此外,由于淋巴结的局部分布,随机活组织检查并不完全准确。而通过胃镜征象实时识别胃内 HP 感染区域不仅可减少抽样误差和过多的工作负荷,还可提高实验室早期胃恶性病变(需要全胃更细致检查)的检测功效。

内镜下胃炎的京都分类,提出了 19 个内镜表现来表征胃黏膜炎性和 HP 感染的存在^[16]。TONG-TAWEE 等^[17]观察 14 个与 HP 感染相关的内镜特征,其中 6 个特征与 HP 感染密切相关,对 HP 的诊断有明显的敏感性和特异性。包括胃黏膜黏液、胃黏膜弥漫性发红、胃底黏膜点状发红、皱襞增粗、黏膜水肿和规则排列的集合静脉(D 型和 I 型)。R 型与 HP 诊断无明显的相关性。表明传统的内镜特征可以用于诊断中国患者的 HP 感染,并有助于确定胃癌的危险因素。见图 1。

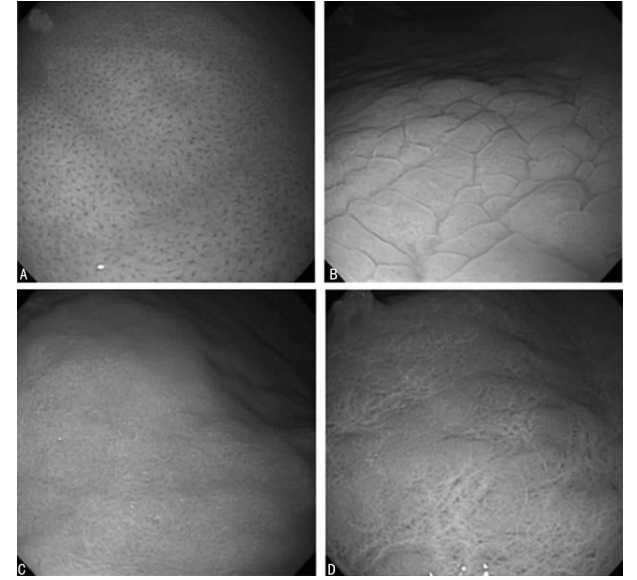


注:A 表示 RAC(R 型)传统内镜观察;B 表示 RAC(R 型)放大内镜观察;C 表示 RAC(I 型);D 表示 RAC(D 型)

图 1 HP 感染相关的内镜特征

HAYASHI 等^[18]的研究显示,HP 感染患者正常的规则排列的集合静脉模式与类型 A、B、C 模式出现

的频率分别为 9.4%、87.7%、98.1%、90.9%。所有异常模式对 HP 感染的敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值分别为 93.3%、89.1%、92.3%、90.6%,总体准确率 91.6%。见图 2。



注:A 表示正常型,集合静脉规则排列模式,可见许多微小的红点;B 表示 A 型,马赛克一样的外观,以深层皱褶或蛇皮样外观为特点;C 表示 B 型,弥漫性均匀发红;D 表示 C 型,非典型模式呈现出不规则的红槽

图 2 HP 感染患者正常的规则排列的集合静脉模式

有学者通过内镜下窄带成像技术将胃黏膜形态学分为 5 种,包括 1 型:集合静脉规则排列;2 型:锥形胃小凹;3 型:棒状胃小凹;4 型:磨玻璃样形态;5 型:边界为蓝色的边缘不规则的深褐色斑块。有研究显示,1 型和 2 型胃黏膜形态学模式预测 HP 阴性状态均比其他胃黏膜形态学模式差异有统计学意义($P<0.01$),而 3 型、4 型或 5 型胃黏膜形态模式预测 HP 阳性状态比其他胃黏膜形态学模式差异有统计学意义($P<0.01$)。将 3 型、4 型、5 型胃黏膜形态学模式结合分析,对诊断 HP 感染有较好的敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值(分别为 94.28%、96.66%、98.50%、87.87%)。有研究表明,使用 c-nbi 胃镜观察 HP 感染的胃黏膜形态学模式与炎症分级有明显的相关性。

有学者研究表明,内镜下白光成像和窄带成像技术所见黄斑瘤可在 HP 相关性胃炎胃黏膜的任何部位存在,代表 HP 相关性慢性胃炎淋巴滤泡的内镜特征。

总之,基于常规胃镜检查观察 HP 感染后胃黏膜特征使内镜医师及临床医师对 HP 相关性胃部疾病有了更直观的认识,越来越广泛地应用于有经验的医师对 HP 感染的检测和治疗。

3 其他检测方法

有学者指出了一种新的 HP 检测方法:多基因遗传分析系统(MGAS),是一种基于 16S rRNA 作为定

性基因(其在 HP 中高度保守、稳定表达),ureC 作为定量基因(其在 HP 中为单一拷贝)的定性定量分析方法。通过对胃镜下收集的活检标本进行快速尿素酶试验、组织病理学、常规 PCR、MGAS 分析,结果显示 MGAS 的敏感性和特异性分别为 92.9 和 92.4%,阳性预测值和阴性预测值分别为 96.0% 和 87.1%。所有上述参数均高于细菌培养(除特异性)、快速尿激酶试验和组织病理学与常规 PCR 检测接近。为 HP 感染的临床检测和治疗效果监测提供新方法。

LI 等^[19]研究磁性石墨纳米胶囊(MGNs)在原位靶向磁共振成像检测 HP 中的应用。MGNs 的磁性核心是磁共振成像的基础,外壳能耐酸、耐腐蚀以保护内在磁性核心不被腐蚀。MGNs 外壳的硼酸聚乙二醇复合物能与 HP 细胞壁肽聚糖逆性结合,而带有功能性 MGNs 的 HP 可通过 T2 加权磁共振成像和胃组织的拉曼成像而被检测。结果表明,应用 MGNs 的增强 MRI 可能是一个有前途的、在非常苛刻的条件下诊断 HP 的平台。

4 结 语

目前诊断方法的发展使 HP 感染的诊断更加准确,从而提高 HP 相关疾病的治疗。HP 感染检测金标准可能不存在,但可根据 HP 流行地区的患病率、可行性,各种方法的优缺点及每例患者不同的临床情况而选择不同的方法。相信在将来针对不同的临床用途、特定人群、基因型特征,会有更可靠、可准确的 HP 感染诊断方法以提高 HP 感染的诊断率。

参考文献

- [1] HATAKEYAMA M. Helicobacter pylori CagA and gastric cancer: a paradigm for hit-and-run carcinogenesis[J]. Cell Host Microbe, 2014, 15(3): 306-316.
- [2] PLUMMER M, FRANCESCHI S, VIGNAT J, et al. Global burden of gastric cancer attributable to Helicobacter pylori [J]. Inter J Ca, 2015, 136(2): 487-490.
- [3] ZHOU Q H, LI L, AI Y W, et al. Diagnostic accuracy of the ¹⁴C-urea breath test in Helicobacter pylori infections: a meta-analysis[J]. Wien Klin Wochenschr, 2017, 129(1/2): 38-45.
- [4] UNLER G K, OZGUR G T, GOKTURK H S, et al. Does the urea breath test predict eradication of Helicobacter pylori infection? [J]. Acta Gastroenterol Belg, 2016, 79(45): 3-7.
- [5] KWON Y H, KIM N, LEE J Y, et al. The diagnostic validity of citric Acid-Free, high dose (13) C-Urea breath test after helicobacter pylori eradication in Korea[J]. Helicobacter, 2015, 20(3): 159-168.
- [6] RAMIREZ-LAZARO M J, LARIO S, CALVET X, et al. Occult H. pylori infection partially explains "false-positive" results of (13)C-urea breath test[J]. United European Gastroenterol J, 2015, 3(4): 437-442.
- [7] BOKLAGE S H, MANGEL A W, RAMAMOCHAN V, et

- al. Impact of patient adherence on the cost-effectiveness of noninvasive tests for the initial diagnosis of Helicobacter pylori infection in the United States[J]. Patient Prefer Adherence, 2016, 10(3): 45-55.
- [8] BESSDE E, ARANTES V, MGRAUD F, et al. Diagnosis of helicobacter pylori infection[J]. Helicobacter, 2017, 22(Suppl 1): 787-792.
- [9] VAIRA D, VAKIL N, GATTA L, et al. Accuracy of a new ultrafast rapid urease test to diagnose Helicobacter pylori infection in 1 000 consecutive dyspeptic patients [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2010, 31(2): 331-338.
- [10] WANG Y K, KUO F C, LIU C J, et al. Diagnosis of helicobacter pylori infection: current options and developments[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(40): 11221-11235.
- [11] FARSHAD S, ALBORZI A, JAPONI A, et al. Antimicrobial susceptibility of Helicobacter pylori strains isolated from patients in Shiraz, Southern Iran[J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(45): 5746-5751.
- [12] CHOI Y J, KIM N, LIM J, et al. Accuracy of diagnostic tests for Helicobacter pylori in patients with peptic ulcer bleeding[J]. Helicobacter, 2012, 17(2): 77-85.
- [13] HIRAI I, SASAKI T, FUJIMOTO S, et al. A method for assessment of Helicobacter pylori genotype using stool specimens[J]. FEMS Immunol Med Microbiol, 2009, 56(1): 63-66.
- [14] ZHOU L F, ZHAO F J, HU B J, et al. A creative helicobacter pylori diagnosis scheme based on multiple genetic analysis system: qualification and quantitation[J]. Helicobacter, 2015, 20(5): 343-352.
- [15] MAO T, WANG Y, YIN F, et al. Association of endoscopic features of gastric mucosa with helicobacter pylori infection in Chinese patients[J]. Gastroenterol Res Pract, 2016, 122(89): 6539639.
- [16] CHO J H, CHANG Y W, JANG J Y, et al. Close observation of gastric mucosal pattern by standard endoscopy can predict Helicobacter pylori infection status[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2013, 28(2): 279-284.
- [17] TONGTAWEE T, KAEWPITOON S, KAEWPITOON N, et al. Correlation between gastric mucosal morphologic patterns and histopathological severity of helicobacter pylori associated gastritis using conventional narrow band imaging gastroscopy[J]. Biomed Res Int, 2015, 96(67): 808505.
- [18] HAYASHI S, IMAMURA J, KIMURA K, et al. Endoscopic features of lymphoid follicles in Helicobacter pylori-associated chronic gastritis[J]. Dig Endosc, 2015, 27(1): 53-60.
- [19] LI Y J, HU X X, DING D, et al. In situ targeted MRI detection of Helicobacter pylori with stable magnetic graphitic nanocapsules [J]. Nat Commun, 2017, 8(10): 15653.