

· 临床研究 ·

幽门螺杆菌菌株类型与儿童上消化道疾病的关系

储波¹, 蒋丽蓉¹, 周莎¹, 徐亚珍¹, 殷敏智²

(上海交通大学医学院附属新华医院, 上海儿童医学中心 1. 消化内科; 2. 病理科, 上海 200127)

【摘要】目的 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)感染已被确立为是引起慢性浅表性胃炎和消化性溃疡的重要病因,是胃癌和胃黏膜相关性淋巴样组织(MALT)淋巴瘤的重要危险因素。Hp的致病性与毒力有关,而细胞毒素相关蛋白(CagA)和空泡毒素(VcaA)是Hp的主要毒力因子之一。该研究通过了解Hp菌株类型与儿童胃十二指肠疾病类型及胃窦黏膜病理组织学变化的关系,探讨Hp感染的分型诊断是否有助于判断儿童胃十二指肠疾病的严重程度。**方法** 采用免疫印迹法对115例有上消化道症状的患儿进行Hp的血清学分型,并行胃镜检查,观察胃十二指肠疾病类型。取胃窦黏膜经Harris配方苏木精染色观察胃窦黏膜病理组织学变化、亚甲基蓝染色观察Hp感染情况。**结果** 115例患儿中检出Hp I型菌株84例(73.0%),中间型菌株21例(18.3%),II型菌株10例(8.7%);I型菌株引起胃窦黏膜中、重度炎症分别为83例、1例;中间型菌株引起胃窦黏膜中度炎症21例;II型菌株引起胃窦黏膜轻度炎症2例,中度炎症8例,经统计学处理,各型菌株在引起胃窦黏膜炎症程度上差异有显著性($\chi^2 = 15.444, P < 0.01$),I型菌株感染引起胃窦黏膜炎症程度最重,II型菌株感染引起胃窦黏膜炎症程度最轻;而在活动性、萎缩的发生率上,各型差异无显著性($P > 0.05$);在淋巴滤泡形成的发生率上,各型差异有显著性($\chi^2 = 10.171, P < 0.01$)。各型菌株引起胃镜下胃、十二指肠疾病类型的构成比无明显差异($P > 0.05$)。**结论** 该地区儿童Hp感染以I型菌株最为多见。各型菌株100%存在胃窦黏膜组织学改变。I型菌株感染所致胃窦黏膜炎症程度最重,且引起淋巴滤泡形成的发生率最高。Hp感染的分型诊断无助于对儿童胃、十二指肠疾病类型的判断,但有助于对儿童胃、十二指肠疾病病情的判断,I型菌株感染者需要更为积极的治疗,对于Hp感染的儿童无论其血清分型如何,均应引起重视,并长期随访。 [中国当代儿科杂志,2007,9(3):201-204]

【关键词】 幽门螺杆菌;胃十二指肠疾病;细胞毒素相关蛋白;空泡毒素蛋白;儿童

【中图分类号】 R57 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1008-8830(2007)03-0201-04

Relationship between the types of *Helicobacter pylori* strains and chronic upper gastrointestinal diseases in children

CHU Bo, JIANG Li-Rong, ZHOU Sha, XU Ya-Zhen, YIN Min-Zhi. Department of Gastroenterology, Shanghai Children's Medical Center, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China (Email:13901730330@shmobile.com)

Abstract; Objective To study the relationship of the types of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) strains with the classification and the severity of chronic gastro-duodenal diseases in children. **Methods** One hundred and fifteen children with chronic upper gastrointestinal symptoms who were diagnosed as *H. pylori* infection by gastroscopy were enrolled in this study. *H. pylori* strains were serotyped by immunoblot technique. The gastric biopsy specimens of all patients were studied histologically. **Results** Type I *H. pylori* strains were confirmed in 84 cases (73.0%), intermediate type strains in 21 cases (18.3%), and type II strains in 10 cases (8.7%). Type I *H. pylori* strains infection caused a moderate gastric mucosal inflammation in 83 cases and a severe inflammation in 1 case. Intermediate type *H. pylori* strains infection caused a moderate gastric mucosal inflammation in 21 cases. Type II *H. pylori* strains infection caused a mild gastric mucosal inflammation in 2 cases and a moderate inflammation in 8 cases. Different types of *H. pylori* strains resulted in different severity of gastric mucosal inflammation ($\chi^2 = 15.444, P < 0.01$). The gastric mucosal inflammation due to type I *H. pylori* strains was the most severe, while the inflammation due to type II *H. pylori* strains was relatively mild. The incidence of nodulus lymphaticus of gastric mucosa due to type I, type II and intermediate type *H. pylori* strains infection was 76.2%, 47.6% and 40.0%, respectively ($\chi^2 = 10.171, P < 0.01$). The classification of chronic gastro-duodenal diseases was not associated with the types of *H. pylori* strains. **Conclusions** Type I strains were the leading cause of *H.*

[收稿日期]2006-10-20;[修回日期]2006-11-16

[作者简介]储波,女,大学,主治医师。主攻方向:儿科消化系统疾病。

[通讯作者]蒋丽蓉,主任医师,上海交通大学附属新华医院上海儿童医学中心儿科,邮编:200127。

pylori infection in children. All of types of *H. pylori* strains can cause pathohistologic changes of gastric mucosa. Type I *H. pylori* strains infection can result in the most severe gastric mucosal inflammation and the highest incidence of nodule lymphaticus. The immunoblot serotyping of *H. pylori* strains may be useless for the classification of chronic upper gastrointestinal diseases but it is helpful for the evaluation of the severity of the diseases in children.

[Chin J Contemp Pediatr, 2007, 9 (3):201-204]

Key words: *Helicobacter pylori*; Disease of gastro-duodenum; Cytotoxin associated protein; Vacuolating cytotoxin; Child

幽门螺杆菌的发现及其与胃十二指肠疾病的密切相关是近二十年来胃肠病学领域中最大的研究进展之一。幽门螺杆菌感染是人类常见的慢性感染,目前已确认 Hp 与 4 种上消化道疾病密切相关:慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌、胃黏膜相关性淋巴样组织(MALT)恶性淋巴瘤^[1]。流行病学资料显示,50% 成人幽门螺杆菌相关疾病患者是在儿童期感染了幽门螺杆菌。Hp 感染者是否发病以及发生何种疾病,与 Hp 菌株的毒力高低有关。近年来的研究表明,细胞毒素相关蛋白(cytotoxin associated protein, CagA)、空泡毒素(vacuolating cytotoxin, VacA)是 Hp 的主要毒力因子之一^[2,3]。本研究应用病理组织学检查结合免疫印迹法检测 Hp 抗体,并将 Hp 分为 I 型、II 型和中间型,旨在探讨不同类型 Hp 感染与儿童胃十二指肠疾病的关系。

1 资料和方法

1.1 研究对象

2005 年 1 月至 2006 年 8 月因上消化道症状到我院进行胃镜检查的患儿,经病理组织学亚甲基蓝染色阳性而确诊为 Hp 感染者 115 例,其中男 65 例,女 50 例,年龄 2~16 岁。其中慢性胃炎 115 例,并存十二指肠球炎 44 例,并存消化性溃疡 23 例(十二指肠球部溃疡 18 例,胃溃疡 2 例,复合性溃疡 3 例)。全部病例 1 个月内未使用抗生素、铋剂、制酸剂。

1.2 方法

采用 OlympusGIF-XQ240 电子胃镜进行胃镜检查时在距幽门 3~5 cm 范围内取活检黏膜 2 块,分别进行病理学及 Hp 检查。取患者静脉血 2 mL,离心取血清, -20℃ 保存待检。

1.2.1 病理组织学检查 胃窦黏膜活检标本 2 块,经专业病理科医师制成胃窦黏膜组织切片。1 块经 Harris 配方苏木精染色观察胃窦黏膜炎症程度,参照悉尼胃炎分类标准进行病理组织学对比研究,分慢性炎症、活动性、萎缩、肠上皮化生、淋巴滤泡形成方面进行检测,每项分 0, I, II, III 4 个等级

评定。1 块经亚甲基蓝染色检查 Hp, 如见到大量典型细菌可诊断阳性。

1.2.2 胃镜下胃、十二指肠的疾病类型 参照小儿慢性胃炎、十二指肠溃疡胃镜诊断标准^[4]观察胃十二指肠的大体改变,如发现黏膜斑、黏膜充血、水肿、糜烂、微小结节形成之一项或多项即诊断慢性炎症;胃镜下见黏膜缺损呈圆形、椭圆形、线形、不规则形,底部平坦,边缘整齐,为白苔或灰白苔覆盖即诊断为消化性溃疡。

1.2.3 免疫印迹检测 采用购自深圳伯劳特生物制品有限公司提供的 Hp 免疫印迹检测试剂盒。CagA 抗体显色区带 128 KD、116 KD, VacA 抗体显色区带 95 KD、91 KD。

1.3 统计学方法

采用 SAS6.12 版本的电脑软件包进行统计学分析,计数资料采用 χ^2 检验。如遇有 1 格理论频数 <1, 则采用 Fisher 确切概率计算法。按等级分组资料采用非参数统计的 Kruskal-Wallis 检验。以 $P < 0.05$ 为两样本均数的差别有统计学意义,以 $P \leq 0.01$ 为两样本均数的差别有高度统计学意义。

2 结果

2.1 血清 CagA, VacA 抗体检测结果

115 例患儿中 CagA 抗体阳性 84 例(73.0%), VacA 抗体阳性 105 例(91.3%), I 型菌株(CagA 抗体、VacA 抗体均阳性)84 例(73.0%), 中间型菌株(CagA 抗体阴性、VacA 抗体阳性)21 例(18.3%), II 型菌株(CagA 抗体、VacA 抗体均阴性)10 例(8.7%)。

2.2 Hp 菌株类型与胃镜下胃、十二指肠疾病类型的关系

见表 1。从表中可见,各型 Hp 菌株在引起胃、十二指肠疾病的类型方面无明显统计学差异($P > 0.05$)。

2.3 Hp 菌株类型与胃窦黏膜炎症程度的关系

见表 2。从表中可见各型 Hp 菌株在引起胃窦黏膜炎症程度上有高度统计学意义($P < 0.01$)。根

据平均秩和的结果, I 型菌株感染引起胃窦黏膜炎症程度最重, II 型菌株感染引起胃窦黏膜炎症程度最轻。

2.4 Hp 菌株类型与胃窦黏膜病理组织学改变的关系

见表3。从表中可见各型菌株引起胃窦黏膜活动性、萎缩的发生率无明显差异($P > 0.05$)。在淋巴滤泡形成的发生率上, 各型差异有显著性($P < 0.01$), 由于肠化的发生率低, 故不做比较。

表1 Hp 菌株类型与胃镜下胃、十二指肠疾病的关系 (例)

胃、十二指肠疾病类型	I 型	中间型	II 型	合计
单纯慢性胃炎	34	9	5	48
慢性胃炎并十二指肠球炎	30	10	4	44
慢性胃炎并胃溃疡	2	0	0	2
慢性胃炎并十二指肠球部溃疡	15	2	1	18
慢性胃炎并复合性溃疡	3	0	0	3
合计	84	21	10	115

表2 Hp 菌株类型与胃窦黏膜炎症程度的关系 (例)

	I 型	中间型	II 型	合计
轻度炎症	0	0	2	2
中度炎症	83	21	8	112
重度炎症	1	0	0	1
合计	84	21	10	115

采用按等级分组资料的秩和检验 (Kruskal-Wallis Test), $\chi^2 = 15.444, P = 0.0004$ 。根据平均秩和的结果, I 型菌株感染引起胃窦黏膜炎症程度最重, II 型菌株感染引起胃窦黏膜炎症程度最轻。

表3 Hp 菌株类型与胃窦黏膜病理组织学改变的发生率 (例, %)

	I 型 (n = 84)	中间型 (n = 21)	II 型 (n = 10)
活动性	57 (67.9)	12 (57.1)	4 (40)
萎缩	59 (70.2)	11 (52.4)	4 (40)
肠化	5 (5.95)	0	0
淋巴滤泡形成	64 (76.2) ^a	10 (47.6)	4 (40)

a 淋巴滤泡形成的发生率上, 各型之间差异显著, 均 $P < 0.01$

3 讨论

幽门螺杆菌 (Hp) 是慢性活动性胃炎、消化性溃疡的重要致病因子, 与胃癌的发生也密切相关^[5]。人的一生中感染幽门螺杆菌的最主要年龄阶段在儿童期, 尤其是生后最初几年内。Hp 感染者是否发病以及发生何种疾病, 与 Hp 菌株的毒力高低有关。Hp 的致病机制非常复杂, 目前认为 Hp 的致病机制包括: Hp 的定植、毒素引起的胃黏膜损害, 宿主免疫应答介导的胃黏膜损害以及 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^[6]。

Hp 毒素与胃十二指肠疾病的关系: Hp 毒素是两种在致病性方面密切相关而在免疫源性方面又相互独立的蛋白质, 一种是空泡细胞毒素 (VacA), 由空泡细胞毒素基因 A (vacA) 表达; 一种是细胞毒素相关蛋白 (CagA), 由细胞毒素相关基因 A (cagA) 表达。VacA 是 Hp 非常重要的致病因子, 可以在体外诱导各种哺乳动物细胞胞质发生空泡变性。近年研究表明^[7], VacA 引起细胞空泡变性是通过作用于胃黏膜细胞膜上的 $H^+ - K^+ - ATP$ 酶, 使离子转运蛋白的功能发生紊乱, 影响离子间的转运, 破坏细胞的正常功能而形成的。 $H^+ - K^+ - ATP$ 酶是壁细胞泌酸的重要环节, VacA 对 $H^+ - K^+ - ATP$ 酶的影响会导致泌酸功能的改变; VacA 不仅影响细胞的增生, 还影响胃黏膜细胞中生长因子的调节机制。CagA 只存在于 50% ~ 60% 的 Hp 菌株中, 虽不直接介导毒素活性, 但与毒素活性的存在密切相关。张维等^[8]研究表明, CagA 阳性 Hp 感染能使胃黏膜组织产生更多的白细胞介素 (IL-8) 和肿瘤坏死因子 (TNF- α), 导致单核细胞和多聚单核细胞在黏膜组织中的聚集和激活, 释放蛋白水解酶和反应性氧代谢产物, 以及 Hp 直接的细胞毒性作用, 可能是导致组织损伤和溃疡形成的重要因素。根据是否表达 CagA 和 VacA 将 Hp 划分为 I 型: 高毒力株 (CagA 阳性、VacA 阳性); II 型: 低毒力株 (CagA 阴性、VacA 阴性); 其余的细菌表现为中间型 (CagA 阳性或 VacA 阳性)。并证明 I 型与较严重的胃十二指肠疾病发生相关^[9]。本组资料中, 115 例 Hp 感染患儿中检出 Hp I 型菌株 84 例 (73.0%), II 型菌株 10 例 (8.7%), 中间型菌株 21 例 (18.3%), 提示本地区儿童感染的 Hp 以 I 型为主。

各型 Hp 感染与胃镜下胃十二指肠疾病类型的关系: 本组资料中各型 Hp 感染患儿 100% 存在慢性胃炎的胃镜下表现。其中 I 型菌株感染者 84 例中并存十二指肠球炎 30 例, 胃溃疡 2 例, 十二指肠球部溃疡 15 例, 复合性溃疡 3 例; 中间型菌株感染者 21 例中并存十二指肠球炎 10 例, 十二指肠球部溃疡 2 例; II 型菌株感染者 10 例, 并存十二指肠球炎 4 例, 十二指肠球部溃疡 1 例。经统计学分析我们发现各型 Hp 菌株在引起胃、十二指肠疾病的类型方面无明显统计学差异 ($P > 0.05$)。不少研究报道胃部病变与 Hp 是否带有 cagA 基因具有较大关系, 与十二指肠溃疡发生密切相关; 而表达 vacA 的 Hp 菌株与消化性溃疡的发生更为密切^[10]。我们的观点与之不符。一方面, 胃十二指肠疾病类型的诊断

带有胃镜操作者的个人主观性,特别在慢性胃炎和十二指肠球炎的诊断上,可能造成资料统计上的误差;另一方面,可能与Hp菌株的不同类型存在地域、经济、环境、人群、生活习惯方面的差异有关;其次,Hp的致病机制除细胞毒素,还需考虑尿素酶、移行能力、黏附因素、脂多糖、免疫耐受或免疫抑制、Hp引起宿主的炎症及免疫反应等许多因素有关^[11]。

各型Hp菌株类型与胃窦黏膜病理组织学改变的关系:对115例Hp感染患儿的胃窦黏膜进行病理组织学对比观察,发现84例I型菌株感染患儿的胃窦黏膜中度炎症83例,占98.8%,重度炎症1例,占1.2%;21例中间型菌株感染患儿的胃窦黏膜100%为中度炎症;10例II型菌株感染患儿的胃窦黏膜轻度炎症2例,占20%,中度炎症8例,占80%。经统计学分析各型Hp菌株在引起胃窦黏膜炎症程度上有高度统计学意义($P < 0.01$),提示Hp菌株类型与胃窦黏膜炎症的严重程度相关,I型菌株能引起胃窦黏膜较重的炎症。而在活动性、萎缩的发生率方面,各型无明显差异($P > 0.05$)。

胃黏膜淋巴瘤是一种B细胞黏膜相关性淋巴组织淋巴瘤,幽门螺杆菌抗原的存在与其发病有密切的关系^[12]。有淋巴滤泡的淋巴样组织被认为是MALT淋巴瘤的前体。本组资料中各型菌株感染引起胃窦黏膜淋巴滤泡形成的发生率差异有显著性($P < 0.01$),提示Hp感染与胃窦黏膜淋巴滤泡形成有关,并且与I型菌株关系密切。

诊断Hp感染的方法很多,但组织学检测仍作为诊断未治疗患者和治疗后患者Hp感染的金标准,其优点包括能够评估Hp感染、炎症程度、萎缩、肠化等相关病理改变^[11]。由于Hp分型的血清抗体检测阳性结果不一定表示患者已有胃肠道疾患或临床症状,而抗体水平高低与患者本身免疫能力有关,故单纯Hp抗体分型检测不能作为Hp现症感染的依据^[13],仍需结合胃镜下组织病理学检查和Hp检测。我们研究发现,I型菌株感染引起胃窦黏膜炎症程度最重,并且引起黏膜淋巴滤泡形成的发生率最高。故对于Hp现症感染的儿童,尤其是血清学分型为I型者应积极进行Hp根除治疗。同时研究发现Hp菌株类型与胃窦黏膜炎症活动性及萎缩的发生率无相关性,与儿童胃十二指肠疾病类型无

相关性,而慢性萎缩性胃炎又是胃癌癌前病变的因素之一,故认为无论所感染的Hp菌株为何种类型,均应引起临床儿科医师的足够重视,有必要长期随访。目前已达成共识的是对于有上消化道症状的儿童如证实Hp感染合并有消化性溃疡、胃MALT淋巴瘤、有明显异常的慢性胃炎(胃黏膜糜烂、中~重度萎缩、中~重度肠化、异型增生)、计划长期使用非类固醇类抗炎药者必需进行Hp根除治疗^[14,15]。

[参 考 文 献]

- [1] 胡伏莲. 重视幽门螺杆菌与上胃肠道疾病关系的研究[J]. 中华医学杂志, 1998, 78(7): 483-484.
- [2] Leunk RD, Johnson PT, David BC, Kraft WC, Morgan DR. Cytotoxin activity in broth-culture filtrates of campylobacter pylori [J]. J Med Microbiol, 1988, 26(2): 93-99.
- [3] Phadnis SH, Ilver D, Janzon L, Normark S, Westblom TU. Pathological significance and molecular characterization of the vacuolating toxin gene of Helicobacter pylori [J]. Infect Immun, 1994, 62(5): 1557-1565.
- [4] 中华儿科杂志编辑委员会. 小儿慢性胃炎、消化性溃疡内镜诊断标准[J]. 中华儿科杂志, 2003, 41(3): 189.
- [5] 唐承薇, 胡品津. 胃炎、消化性溃疡、胃癌[M]. //叶任高, 陆再英. 内科学. 第6版. 北京: 人民卫生出版社, 2004, 378-399.
- [6] 胡伏莲. 幽门螺杆菌致病因子研究的现状[J]. 中华医学杂志, 2002, 82(13): 865-867.
- [7] 姚永莉, 张万岱. 幽门螺杆菌致病因子研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2002, 10(4): 455-458.
- [8] 张维, 赵志泉, 刘平, 张红杰. 具有cagA基因的幽门螺杆菌感染与宿主产生白介素-8、肿瘤坏死因子- α 的关系研究[J]. 中华消化杂志, 2000, 20(6): 411-412.
- [9] Blaser MJ, Berg DE. Helicobacter pylori genetic diversity and risk of human disease [J]. J Clin Invest, 2001, 107(7): 767-773.
- [10] Figueroa G, Troncoso M, Toledo MS, Faundez G, Acuna R. Prevalence of serum antibodies to Helicobacter pylori VacA and CagA and gastric diseases in children [J]. J Med Microbiol, 2002, 40(2): 547-552.
- [11] 蒋丽蓉. 幽门螺杆菌研究进展(上) [J]. 临床儿科杂志, 2005, 23(8): 594-596.
- [12] 谢毅. 淋巴瘤[M]. //叶任高, 陆再英. 内科学. 第6版. 北京: 人民卫生出版社, 2004, 619-622.
- [13] 朱人敏, 秦苏堤, 金鑫鑫, 许文安, 王震凯, 王琳. 幽门螺杆菌分型与上消化道疾病的关系[J]. 医学研究生学报, 2005, 18(10): 911-917.
- [14] 中华医学会消化病学分会. 幽门螺杆菌共识意见[J]. 中华消化杂志, 2004, 24(2): 126-127.
- [15] 王宝西, 甘子维, 张丽平. 小儿幽门螺杆菌相关胃炎“三联”治疗方案探讨[J]. 中国当代儿科杂志, 2003, 5(1): 62-64.

(本文编辑: 吉耕中)