

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2014.03.001

消化系统疾病专题·论著

幽门螺杆菌感染与儿童结节性胃炎 组织病理学表现的关系

张娟¹ 李在玲¹ 隋静¹ 崔荣丽² 金珠² 周丽雅²

(北京大学第三医院 1. 儿科; 2. 消化科, 北京 100191)

[摘要] **目的** 探讨儿童结节性胃炎的病理学特征以及与幽门螺杆菌(Hp)感染的关系。**方法** 213例具有上消化道症状行胃镜检查的儿童纳入研究,按镜下表现分为结节性胃炎组和非结节性胃炎组。应用改良悉尼标准评估胃黏膜组织病理学特征。比较两组间Hp感染、胃炎程度和淋巴滤泡形成的发生率。**结果** 共38人(17.8%)诊断为结节性胃炎。与非结节性胃炎组相比,结节性胃炎组Hp感染率(86.8% vs 14.3%, $P < 0.01$)、胃黏膜中-重度炎症比率(81.6% vs 15.4%, $P < 0.01$)和淋巴滤泡形成比率(52.6% vs 10.3%, $P < 0.01$)均增高。结节性胃炎对诊断Hp感染的特异度为96.8%,阳性预测值为86.8%。在Hp感染的58人中33人(56.9%)存在结节性胃炎,而Hp阴性155人中仅5人存在结节性胃炎(3.2%),差异有统计学意义($P < 0.01$)。Hp感染与非Hp感染患儿相比,胃黏膜中-重度炎症表现(86.2% vs 5.2%, $P < 0.01$)和淋巴滤泡形成(84.2% vs 14.9%, $P < 0.01$)比率更高。不同部位胃组织的Hp定植量、炎症程度、活动程度在结节性胃炎组和非结节性胃炎组中均不相同($P < 0.01$)。**结论** 结节性胃炎为儿童Hp感染的一种特殊征象,其病理多呈中-重度炎症改变,是提示Hp感染的内镜指标,应考虑Hp根除治疗。 [中国当代儿科杂志, 2014, 16(3): 225-229]

[关键词] 结节性胃炎; 幽门螺杆菌; 儿童

Relationship between *Helicobacter pylori* infection and histopathological features of nodular gastritis in children

ZHANG Juan, LI Zai-Ling, SUI Jing, CUI Rong-Li, JIN Zhu, ZHOU Li-Ya. Department of Pediatrics, Beijing University Third Hospital, Beijing 100191, China (Li Z-L, Email: topbj163@sina.com)

Abstract: Objective To study the relationship between *Helicobacter pylori* (Hp) infection and histopathological features of nodular gastritis (NG) in children. **Methods** A total of 213 children who had undergone gastroscopy due to upper gastrointestinal symptoms were enrolled and were divided into NG and non-NG groups according to endoscopic appearance. The histopathological features of gastric mucosa were evaluated using the updated Sydney System. The rates of Hp infection, moderate to severe inflammation and lymphoid follicles formation of gastric mucosa were compared between the two groups. **Results** Thirty-eight (17.8%) of the subjects were diagnosed with NG. The NG group had significantly increased rates of Hp infection (86.8% vs 14.3%; $P < 0.01$), moderate to severe inflammation (81.6% vs 15.4%; $P < 0.01$) and lymphoid follicles formation of gastric mucosa (52.6% vs 10.3%; $P < 0.01$) compared with the non-NG group. NG had a high specificity (96.8%) and a positive predictive value (86.8%) for the diagnosis of Hp infection. NG was observed in 33 (56.9%) of 58 Hp-positive children and in 5 (3.2%) of 155 Hp-negative children ($P < 0.01$). Hp-positive children had higher rates of moderate to severe inflammation (86.2% vs 5.2%, $P < 0.01$) and lymphoid follicles formation of gastric mucosa (84.2% vs 14.9% $P < 0.01$) compared with Hp-negative children. There were significant differences in Hp colonization, degree of inflammation and inflammation activity in gastric tissues between the NG and non-NG groups ($P < 0.01$). **Conclusions** NG is a special sign of Hp infection in children, which mostly shows moderate to severe inflammation of gastric mucosa, and can be used as an endoscopic indicator of Hp infection. Hp eradication therapy should be considered in the treatment of NG. [Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(3): 225-229]

Key words: Nodular gastritis; *Helicobacter pylori*; Child

[收稿日期] 2013-11-20; [接受日期] 2014-01-20

[基金项目] “十一五”国家科技支撑计划“消化、妇儿等常见病防治研究”重点项目(2007BAI04B02)。

[作者简介] 张娟, 女, 博士, 主治医师。

[通信作者] 李在玲, 女, 主任医师。

自从1983年澳大利亚医生 Marshall 和 Warren 首次从胃炎患者的胃黏膜中培养出幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, Hp) 以来, 临床医师对 Hp 感染与慢性胃炎、胃癌等病变的认识进入了新的纪元。近年来随着小儿胃镜技术的开展和普及, 发现儿童感染 Hp, 镜下可表现为结节性胃炎, 即黏膜呈现细小或粗颗粒状改变。为了进一步揭示结节性胃炎的病理性质及其与 Hp 感染的关系, 提高对本病的认识, 本研究对我院近年诊断为结节性胃炎患者的临床病理资料进行分析。

1 资料与方法

1.1 研究对象

研究对象为2008年1月至2013年5月因上腹不适、剑突下不适、恶心、呕吐、嗝气、反酸等上消化道症状在我院行电子胃镜检查的213例患儿。其中男101例, 女112例, 平均年龄 12.8 ± 2.3 岁(范围5~16岁), 年龄分布: 5岁~4例, 6岁~69例, 13~16岁140例。

1.2 胃镜检查

采用 OLYMPUS GIF-XQ240 型电子胃镜行常规胃镜检查, 于窦小弯、窦大弯、胃体部病变处取3~4块黏膜组织, 行组织切片和病理学检查。

1.3 结节性胃炎的诊断

按2002年中华医学会儿科学分会感染消化学组制定的《小儿慢性胃炎、消化性溃疡胃镜诊断标准》^[1], 结节性胃炎指镜下见胃壁平坦时, 与周围黏膜相比, 增生处胃黏膜呈微细或粗颗粒状或结节状隆起。

1.4 组织病理学检查

依据新悉尼法对胃炎进行分类及分级来评估胃黏膜细菌定植、炎症程度、活动度、肠化生、萎缩等组织学表现。

1.5 Hp 感染临床诊断标准

将 Hp 组织学染色阳性加上快速尿素酶试验 (RUT) 或呼气试验任一阳性定义为 Hp 感染^[1-2]。

1.6 统计学分析

应用 SPSS 13.0 统计软件进行统计学分析, 计数资料采用例数 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异统计学意义。

2 结果

2.1 结节性胃炎检出率

213例患儿中, 内镜下表现为结节性胃炎38例(17.8%), 其中女性20例(52.6%), 男性18例(47.4%)。颗粒状改变以胃窦部为主, 可扩展至胃体部, 为色泽均匀的黏膜不平的结节样或颗粒样改变; 其中伴胆汁反流1例, 胃黏膜糜烂1例, 十二指肠球炎6例, 十二指肠球溃疡1例, 贲门息肉1例。

表现为非结节性胃炎175例(82.2%), 其中女性92例(52.6%), 男性83例(47.4%)。

内镜下病变以胃窦部为主, 大多数表现为红斑、花斑样改变, 伴胆汁反流12例, 胃黏膜糜烂8例, 食管炎5例, 十二指肠球炎17例, 十二指肠球溃疡7例, 胃溃疡1例, 胃息肉1例, 血管瘤1例。

性别比在结节性胃炎与非结节性胃炎两组病人中无差异($\chi^2=0$, $P=0.99$)。

2.2 Hp 感染情况

213例患儿中, 58例诊断为 Hp 感染, 总 Hp 感染率为27.2%。其中结节性胃炎组 Hp 感染率显著高于非结节性胃炎组, 两组比较差异有统计学意义, 见表1。

58例 Hp 感染者中, 结节性胃炎发生率为56.9%, 而非 Hp 感染者中其发生率为3.2%, 两组比较差异有统计学意义, 见表2。

内镜下结节样胃炎表现诊断 Hp 感染的敏感性为56.9%, 特异性为96.8%, 阳性预测值86.8%, 阴性预测值85.7%。两种方法的一致性有统计学意义, $Kappa=0.602$, $P < 0.001$ (表3)。

2.3 结节性胃炎与 Hp 感染的年龄分布

不同年龄组间结节性胃炎发生率及 Hp 感染率的比较差异均无统计学意义, 见表4。

2.4 病理学检查结果

最终取材合格标本病理胃窦小弯为206例, 胃窦大弯185例, 体部小弯为185例。结节性胃炎组病理检查显示胃黏膜多呈中-重度炎症改变81.6% (31/38), 淋巴滤泡发生率52.6% (20/38), 未发现肠上皮化生及萎缩性胃炎改变。非结节性胃炎组病理学检查显示胃黏膜中-重度炎症改变占15.4% (27/175), 淋巴滤泡发生率10.3% (18/175), 均低于结节性胃炎组(表5)。发现

非结节性胃炎组肠上皮化生共9例(5.1%)，萎缩性胃炎共3例(1.7%)。9例肠上皮化生病人中1例存在Hp感染，2例同时伴有萎缩性胃炎。

病理学检查显示，胃黏膜中-重度炎症改变的患儿共58例(27.2%)，非中-重度炎症155例(72.8%)，中-重度炎症组的Hp感染率显著高于非中-重度炎症组，差异有统计学

意义($\chi^2=139.9, P<0.001$)，见表6。伴淋巴滤泡形成者Hp感染率显著高于无淋巴滤泡形成者[84.2% (32/38) vs 14.9% (26/175)； $\chi^2=75.8, P<0.001$]。病理学检查还显示，各个胃黏膜活检部位的Hp的定植量级别、炎症程度及活动程度在结节性胃炎与非结节性胃炎组间均不同，差异有统计学意义($P<0.001$)，见表7。

表1 结节性与非结节性胃炎两组Hp感染率的比较

[例(%)]

组别	n	Hp感染
非结节性胃炎组	175	25(14.3)
结节性胃炎组	38	33(86.8)
χ^2 值		82.9
P值		<0.001

表2 有无Hp感染患儿结节性胃炎发生率的比较

[例(%)]

组别	n	结节性胃炎
无Hp感染组	155	5(3.2)
Hp感染组	58	33(56.9)
χ^2 值		82.9
P值		<0.001

表3 内镜下结节性胃炎表现对Hp感染的诊断价值 (例)

		Hp感染	
		阳性	阴性
结节性胃炎	阳性	33	5
	阴性	25	150

表4 不同年龄组患儿结节性胃炎及Hp感染的比较

[例(%)]

年龄组	n	结节性胃炎	Hp感染
5岁~	4	1(25.0)	1(25.0)
6岁~	69	13(18.8)	19(27.5)
13~16岁	140	24(17.1)	38(27.1)
χ^2 值		0.23	0.01
P值		0.89	0.99

表5 结节性胃炎与病理学改变 [例(%)]

组别	n	中-重度炎症	淋巴滤泡
非结节性胃炎组	175	27(15.4)	18(10.3)
结节性胃炎组	38	31(81.6)	20(52.6)
χ^2 值		68.9	38.2
P值		<0.001	<0.001

表6 不同程度病理学改变与Hp感染的关系 [例(%)]

组别	n	Hp感染
非中-重度炎症组	155	8(5.2)
中-重度炎症组	58	50(86.2)
χ^2 值		139.9
P值		<0.001

表7 胃黏膜病理学特征与结节性胃炎的关系 (例)

组织学表现	非结节性胃炎组	结节性胃炎组	χ^2 值	P值
胃窦小弯 (n=206)				
Hp的定量(级别 0/1/2/3)	147/18/5/0	7/21/5/3	65.29	<0.001
炎症程度(级别 0/1/2/3)	47/99/18/6	1/11/20/4	35.06	<0.001
活动程度(级别 0/1/2/3)	142/22/6/0	6/22/6/2	60.61	<0.001
胃窦大弯 (n=185)				
Hp的定量(级别 0/1/2/3)	134/14/3/1	6/20/5/2	59.30	<0.001
炎症程度(级别 0/1/2/3)	49/83/18/2	1/6/22/4	48.85	<0.001
活动程度(级别 0/1/2/3)	134/14/4/0	6/20/6/1	63.95	<0.001
胃体 (n=185)				
Hp的定量(级别 0/1/2/3)	132/13/4/1	5/19/9/2	68.74	<0.001
炎症程度(级别 0/1/2/3)	76/67/6/1	1/30/4/0	22.26	<0.001
活动程度(级别 0/1/2/3)	135/13/2/0	15/20/0/0	32.61	<0.001

3 讨论

结节性胃炎是慢性胃炎的一种内镜下特殊类型,表现为以胃窦部为主,可扩展至胃体部的色泽均匀的结节样或颗粒样改变,呈鹅卵石样。日本学者将其描述为鸡皮样胃炎。结节性胃炎的发病机制尚未明确。Bujanover等^[3]认为结节性胃炎是儿童胃炎的独特型,常在伴有Hp感染的胃炎中发生。Hassall等^[4]也推断胃窦小结节可能代表儿童对Hp局部感染后的一个特有的免疫反应。

本研究显示因上消化系统症状就诊的儿童行胃镜检查,结节性胃炎检出率为17.8%,明显高于成人报道(0.19%~0.94%)^[5-7],与国内外儿童报道相似^[8-10]。成人结节性胃炎多见于年轻女性,而本研究及以往研究在儿童中无明显性别差异^[11-13]。本组38例结节性胃炎患儿的Hp感染率为86.8%,病理学检查胃黏膜呈中-重度炎症改变者占81.6%,淋巴滤泡发生率52.6%,明显高于非结节性胃炎者,与国内研究结果相符^[8-9]。

本研究采用新悉尼法对胃炎进行分类及分级来评估胃黏膜细菌定植、炎症程度、活动度等组织学表现。本研究中结节性胃炎患儿的病理学特征为以淋巴细胞为主的炎性细胞浸润,黏膜充血水肿与固有层淋巴滤泡增生,而未见腺体萎缩及肠上皮化生。发现结节性胃炎组的胃黏膜细菌定植量、炎症程度及活动度均显著高于非结节性胃炎组,提示Hp定植与炎症的密切相关性。淋巴滤泡的形成是结节性胃炎的特征性病理学表现^[7,14],与儿童的特殊免疫功能有关。由于儿童处于生长发育阶段,淋巴系统反应活跃,Hp作为慢性抗原刺激胃黏膜组织而产生直接抗Hp的特异性免疫反应,引起黏膜固有层淋巴细胞浸润及滤泡形成。儿童镜下结节性胃炎改变对Hp感染的诊断敏感性为56.9%,特异性为96.8%,阳性预测值86.8%,阴性预测值85.7%,与国外文献报道一致^[13,15]。其与病理学染色的诊断一致性一般,即出现结节样改变高度提示为Hp感染,而非结节样改变基本可除外Hp感染。本研究病理学检查结果淋巴滤泡形成者Hp感染率高达84.2%,病理学检查为中-重度炎症组的Hp感染率为86.2%,提示Hp感染与胃黏膜炎症程度及淋巴滤泡形成密切相关^[13,16-17]。所有Hp感染患儿均具有病理学改变,其中中-重

度炎症占67.1%^[18]。

本研究显示58例Hp感染者中,结节性胃炎发生率56.9%,而非Hp感染者中其发生率仅为3.2%,国外文献报道儿童Hp感染者中结节性胃炎发病率30%~100%,明显高于成人^[3,13,16]。然而,部分病人Hp感染并未出现胃黏膜结节状改变,可能由于个体免疫机制不同,或与不同Hp毒力菌株有关。据国内文献报道,结节性胃炎病人根除Hp治疗后临床症状消失,复查Hp转阴,胃镜结节状隆起全部消失,黏膜恢复正常^[19-21]。可证明结节性胃炎为Hp感染的一种特殊征象,并可作为Hp感染和胃内定植的一个较为恒定的形态学特征。但结节性胃炎应注意与萎缩性胃炎相鉴别,后者可由于腺体萎缩和肠化生而导致胃窦黏膜呈颗粒样改变。本研究中结节性胃炎患儿均无肠上皮化生及萎缩性胃炎发生。

检测Hp的方法常用的侵入性方法有RUT、病理组织学检查及培养。由于Hp在胃内不同环境下存在迁移现象,组织学染色活检时取出的黏膜组织不存在Hp定植,不可避免地存在假阴性。RUT的原理是Hp产生的尿素酶水解尿素而产生NH₃和CO₂,NH₃可使试纸pH值增加。RUT法受检测试剂盒、环境温度及检测者的个体差异影响。诊断Hp感染的标准,我国2012年第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告指出,符合下述三项之一者可判断为Hp现症感染:(1)胃黏膜组织RUT、组织切片染色或细菌培养三项中任一项阳性;(2)尿素呼气试验阳性;(3)Hp粪便抗原检测阳性^[22]。而2011年ESPGHAN有关儿童Hp感染的循证医学指南,针对不同检测方法可能受儿童年龄影响,且单一方法在患病率低的发达国家可引起阳性预测值降低,因此首次诊断儿童Hp感染的患儿,应进行至少2种方法进行检测,为及时根除治疗提供实验室证据^[2]。

大量的资料显示人类Hp感染多在儿童时期获得,儿童是Hp感染最危险的靶人群。小儿由于自身免疫发育的特点,结节性胃炎的发病率较成人高,2011年ESPGHAN指南建议:存在Hp相关的消化性溃疡或黏膜相关淋巴组织淋巴瘤的组织病理学证据,不管分期如何,都需要Hp根除治疗^[2]。而儿童中因胃炎本身行根除治疗的证据是弱的。胃炎不伴有消化性溃疡时,确定是否治疗依赖于

临床医师或个体考虑潜在的风险或获益^[2]。然而,有研究随访2年无症状Hp感染儿童,尽管Hp定植情况稳定,却表现出胃黏膜组织学改变明显加重,如不治疗会发现更多的结节性胃炎^[23]。而另一个长达3年的结节性胃炎的随访研究报道组织学表现,包括活动度、萎缩、肠上皮化生和淋巴滤泡并无差别^[24]。而在对成人的研究中提示结节性胃炎有可能与胃癌和MALT淋巴瘤有密切的关系^[25-26]。故必须重视儿童期结节性胃炎的危害性,提高对本病的认识,临床胃镜检查发现有胃黏膜结节样改变者,要高度怀疑Hp感染,尽早进行诊断性检查,考虑治疗并长期随访病人转归。

综上所述,结节性胃炎为儿童Hp感染的一种特殊征象,其病理学检查胃黏膜多呈中-重度炎症改变,是提示Hp感染的内镜指标,而成人近年有结节性胃炎合并癌变的报道,因此长期随访及复查十分重要。

【参 考 文 献】

- [1] 《中华儿科杂志》编辑委员会,中华医学会儿科学分会感染消化学组. 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.
- [2] Koletzko S, Jones NL, Goodman KJ, et al. Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for Helicobacter pylori infection in children[J]. *Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2011, 53(2): 230-243.
- [3] Bujanover Y, Konikoff F, Baratz M. Nodular gastritis and Helicobacter pylori[J]. *Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1990, 11(1): 41-44.
- [4] Hassall E, Dimmick JE. Unique features of Helicobacter pylori disease in children[J]. *Dig Dis Sci*, 1991, 36(4): 417-423.
- [5] Kitamura S, Yasuda M, Muguruma N, et al. Prevalence and characteristics of nodular gastritis in Japanese elderly[J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2013, 28(7): 1154-1160.
- [6] Miyamoto M, Haruma K, Yoshihara M, et al. Nodular gastritis in adults is caused by helicobacter pylori infection[J]. *Dig Dis Sci*, 2003, 48(5): 968-975.
- [7] Nakashima R, Nagata N, Watanabe K, et al. Histological features of nodular gastritis and its endoscopic classification[J]. *Dig Dis* 2011, 12(6): 436-442.
- [8] 刘凤霖,郝志勇,胡晓丽,等. 儿童结节性胃炎与幽门螺杆菌感染临床研究[J]. 天津医药, 2004, 32(6): 367-368.
- [9] 马启玲,陈光福,王玉芝,等. 幽门螺杆菌与小儿结节性胃炎的关系分析[J]. 临床消化病杂志, 2009, 21(6): 345-346.
- [10] 赵煜,徐晓华,刘凤霖,等. 儿童幽门螺杆菌感染与相关性疾病的临床研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2008, 10(3): 403-404.
- [11] 康艳,陈星,李士英. 慢性胃炎伴良性结节状改变与幽门螺杆菌及淋巴滤泡的关系[J]. 中华消化杂志, 2007, 27(6): 393-396.
- [12] 肖咏梅,沈鸣,苗芸,等. 抗幽门螺杆菌治疗前后结节性胃炎和十二指肠溃疡的流行病学[J]. 实用儿科临床杂志, 2006, 22(7): 412-413.
- [13] Bahu Mda G, da Silveira TR, Maguilnick I, et al. Endoscopic nodular gastritis: an endoscopic indicator of high-grade bacterial colonization and severe gastritis in children with helicobacter pylori[J]. *Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2003, 36(2): 217-222.
- [14] Mazigh Mrad S, Abidi K, Brini I, et al. Nodular gastritis: an endoscopic indicator of Helicobacter pylori infection in children[J]. *Tunis Med*, 2012, 90(11): 789-792.
- [15] Chen MJ, Wang TE, Chang WH, et al. Nodular gastritis: an endoscopic indicator of Helicobacter pylori infection[J]. *Dig Dis Sci*, 2007, 52(10): 2662-2666.
- [16] Mitchell HM, Bohane TD, Tobias V, et al. Helicobacter pylori infection in children: potential clues to pathogenesis[J]. *Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1993, 16(2): 120-125.
- [17] Luzzo F, Pensabene L, Imeneo M, et al. Antral nodularity identifies children infected with Helicobacter pylori with higher grades of gastric inflammation[J]. *Gastrointest Endosc*, 2001, 53(1): 60-64.
- [18] 彭新平,张金定,王跃平. 幽门螺杆菌感染与儿童慢性胃炎及消化性溃疡的关系(附56例分析)[J]. 中国当代儿科杂志, 2002, 4(3): 227-228.
- [19] 赵丹瑜,陈星,康艳,等. 慢性胃炎结节状改变根除幽门螺杆菌后5年随访研究[J]. 中华临床医师杂志, 2012, 6(9): 203-204.
- [20] 胡志红,苗芸,肖咏梅,等. 慢性结节状胃炎与幽门螺杆菌的关系[J]. 实用儿科临床杂志, 2006, 21(7): 412-413.
- [21] Chen MJ, Shih SC, Wang TE, et al. Endoscopic patterns and histopathological features after eradication therapy in helicobacter pylori-associated nodular gastritis[J]. *Dig Dis Sci*, 2008, 53(7): 1893-1897.
- [22] 刘文忠,谢勇,成虹,等. 第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告[J]. 胃肠病学, 2012, 17(10): 618-625.
- [23] Ganga-Zandzou PS, Michaud L, Vincent P, et al. Natural outcome of Helicobacter pylori infection in asymptomatic children: a two-year follow-up study[J]. *Pediatrics*, 1999, 104(2 Pt 1): 216-221.
- [24] Akcam M, Artan R, Gelen T, et al. Long-term aspects of nodular gastritis in children[J]. *Pediatr Int*, 2007, 49(2): 220-225.
- [25] Miyamoto M, Haruma K, Yoshihara M, et al. Five cases of nodular gastritis and gastric cancer: a possible association between nodular gastritis and gastric cancer[J]. *Dig Liver Dis*, 2002, 34(11): 819-820.
- [26] Kurugoglu S, Mihmanli I, Celkan T, et al. Radiological features in paediatric primary gastric MALT lymphoma and association with Helicobacter pylori[J]. *Pediatr Radiol*, 2002, 32(2): 82-87.

(本文编辑: 邓芳明)