

消化系统疾病专题·综述

儿童幽门螺杆菌感染的新思考

KC Yee (叶国钦)

(螺旋杆菌研究所, 美国西雅图)

[摘要] 幽门螺杆菌(Hp)是具有高感染率的慢性感染性致病菌。Hp感染了全球半数以上的人口,大部分成人Hp感染在儿童期获得。虽然儿童患消化性溃疡并不多见,但是Hp感染是儿童消化性溃疡的主要病因,并与儿童慢性胃炎、消化不良、慢性腹泻和复发性腹痛等的发病密切相关。Hp感染还可能参与某些胃肠外的疾病,如儿童营养性缺铁性贫血、生长发育迟缓、营养不良、特发性自体免疫性血小板减少性紫癜、慢性荨麻疹等的发生、发展过程,并与成年后的动脉粥样硬化相关心脑血管疾病、某些神经系统疾病等有关。Hp感染可给儿童一生的健康带来极大的危害,也会带来许多经济社会问题。该文针对儿童Hp感染流行病学、胃Hp感染与口腔Hp的相关性、Hp感染的检测方法及Hp预防与治疗等的进展予以综述。

[中国当代儿科杂志, 2014, 16(3): 248-254]

[关键词] 幽门螺杆菌; 流行病学; 诊断; 预防与治疗; 儿童

Helicobacter pylori infection in children: a new focus

KC Yee. *Helicobacter pylori* Institute, 125 130th Street, SE, Everett, WA. 98208, USA (Email: kcyee@ameritek.org)

Abstract: *Helicobacter pylori* (Hp) is a high prevalence of chronic infectious pathogens, though not necessarily lead to symptoms, but it can affect the immune system. More than of the world's population harbors the bacterium, and most adult Hp infection was obtained in childhood. Hp infection is a major cause of peptic ulcer, although children rarely suffer from peptic ulcer disease. Hp infection is closely related to chronic gastritis, dyspepsia, chronic diarrhea and recurrent abdominal pain in children. In recent years, Hp infection may also participate in some of non-digestive diseases, such as children's nutritional iron deficiency anemia, growth retardation, malnutrition, autoimmune idiopathic thrombocytopenic purpura, chronic urticaria, as well as the development of adult atherosclerosis-related cardiovascular diseases and some nervous system diseases. Hp infection can be a lifetime issues of children. Hp infection of children will bring many socio-economic problems. In this paper, the correlation of Hp infection in stomach and oral cavity, and diagnostic technology, prevention as well as treatment strategies for Hp infection will be discussed.

[Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(3): 248-254]

Key words: *Helicobacter pylori*; Epidemiology; Diagnosis; Prevention and treatment; Child

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)是具有高感染率的慢性感染性致病菌,感染后虽然不一定导致症状,但可影响免疫系统^[1]。Hp感染了全球半数以上的人口,而最重要的年龄段是儿童期,大部分成人Hp感染是在此阶段获得。Hp感染是慢性活动性胃炎和消化性溃疡的主要病因,虽然儿童患消化性溃疡并不多见,但与儿童慢性胃炎、消化不良、慢性腹泻和复发性腹痛等的发病密切相关^[2]。1994年世界卫生组织下属的国际

癌症研究机构将Hp列为引起胃癌的第1类(肯定)致癌原^[3]。近年来发现Hp感染还可能参与某些胃肠外的疾病,如儿童营养性缺铁性贫血、生长发育迟缓、营养不良、特发性自体免疫性血小板减少性紫癜、慢性荨麻疹等的发生、发展过程,并与成年后的动脉粥样硬化相关心脑血管疾病、阿尔茨海默病(老年性痴呆)、帕金森病、偏头痛等神经系统疾病有关,已为人们所关注^[4-5]。Hp感染可给儿童一生的健康带来极大的危害,也会带

[收稿日期] 2013-08-10; [接受日期] 2013-12-10

[作者简介] KC Yee(叶国钦),男,博士,研究所所长。

来许多经济社会问题。探讨儿童 Hp 感染的各种因素,对制定正确的防治措施非常重要。

1 儿童 Hp 感染流行病学概况

Hp 感染对儿童的影响深远,美国 6 岁以上儿童患有 Hp、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒、慢性乙型肝炎的调查研究指出,存在这些感染的儿童,除对健康有影响外,也不利于他们将来的社会发展^[6]。儿童 Hp 感染在全球的分布差异很大,近年国外有关流行病学调查显示,欧洲各国的 Hp 感染率为 7%~33%,南美洲的感染率为 48%~78%,亚洲的感染率为 37.5%~66%,而南非的感染率则高达 87%^[7]。在一些发展中国家, Hp 的感染率仍然较高,从发展中国家移民到发达国家呈现的流动,也会提高 Hp 在发达国家的感染率^[7-8]。中国 Hp 感染流行病学调查显示:1990~2002 年 1~5 岁组 Hp 感染率为 39.55%,6~10 岁组为 42.04%,11~20 岁组为 53.38%,21~30 岁组为 65.75%,达到高峰阶段,此后均维持在较高水平^[9]。2001~2004 年儿童 Hp 感染率为 25%~59%,平均 40%,并以平均每年 0.5%~1% 的速度递增,但感染率的地区差异较大,沿海经济发达地区较内陆地区感染率低^[10]。2007~2009 年北京地区 13 795 例儿童 Hp 感染情况调查结果,0~9 岁儿童 Hp 感染率为 13.4%~22.16%,10~17 岁感染率为 24.15%~35.48%,平均 Hp 感染率为 20.34%^[11]。2010~2011 年武汉市 3368 例受检儿童 Hp 总感染率为 29.2%^[12]。此结果已低于中国以往报道的平均水平,但仍高于发达国家水平。近 15 年来烟台市牟平区 Hp 阳性率有明显下降,但延庆地区仍维持在较高水平,胃癌发病率高的地区, Hp 感染率居高不下^[13]。

中国 Hp 感染属于儿童高感染水平型,即儿童期存在感染率急剧增长现象,高感染率年龄段较早,至 20 岁时感染率已达 50% 以上^[9]。所以,成年人的 Hp 感染往往始于儿童期,成人期呈持续感染。定植于胃黏液层的 Hp 粘附于胃上皮,使其毒素容易作用于上皮细胞,但不入侵黏膜上皮细胞。Hp 定植造成以多形核细胞浸润为标志的急性感染,接着巨噬细胞、淋巴细胞、浆细胞迁移至胃黏膜处,进一步导致慢性感染,慢性感染不会产生明显的

症状,但是却会增加产生消化性溃疡、胃腺癌、胃黏膜相关淋巴样组织淋巴瘤的风险^[14]。Hp 感染引起宿主固有免疫应答和适应性免疫应答,但是宿主的免疫应答无法清除 Hp,导致其终生感染,这与细菌的免疫逃逸策略相关,尤其是逃避或破坏适应性免疫应答^[1]。Hp 相关性慢性胃炎, Hp 自发清除少见,因此慢性胃炎可持续存在,少部分慢性浅表性胃炎可发展为慢性多灶萎缩性胃炎,后者常合并肠化,少数可合并异型增生。根除 Hp 等综合治疗可在一定程度上逆转部分患者的胃黏膜萎缩、肠化生和异型增生^[3]。因此,在儿童期对 Hp 感染进行早期诊断和实施早期干预显得非常必要。

2 儿童 Hp 感染呈现明显的家庭聚集性

儿童 Hp 感染通常受家庭人员 Hp 感染的影响。有调查显示父母双亲均为 Hp 感染者,儿童感染的机会是 44%;父母双方只有一方是 Hp 感染者,儿童感染的机会是 30%;父母都没有感染 Hp,儿童感染的机会是 21%。哥哥是 Hp 感染者,弟弟往往也有 Hp 感染^[15]。王凯娟等^[9]针对中国 Hp 感染流行病学 Meta 分析结果,父母亲均为 Hp 感染者,子女感染率为 69.34%;父母亲中一方是 Hp 感染者,子女感染率为 45.45%;父母都没有感染 Hp,子女感染率为 24.00%。姜海行等^[16]报道采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)方法分析 60 户家庭 133 例儿童及其一级亲属唾液和胃黏膜样本的结果,60 户中儿童与其亲属 Hp 感染(31 户)或非感染(18 户)状态一致者为 49 户(81.67%),感染状态不一致者为 11 户(18.33%),差异有统计学意义($P < 0.001$)。在儿童与其亲属 Hp 均阳性的 31 户中,有 26 户 Hp Ure C 基因 RFLP-C 酶切的类型相同,基因符合率为 83.87%;有 16.13%(5/31)的儿童与亲属的 Hp RFLP-C 类型不同。从 Hp 阳性的病例中选出部分病例用 PCR 法检测唾液中的 Hp,儿童与其亲属唾液中的 Hp 检出率分别为 25.00%(7/28)与 33.33%(10/30)($P = 0.4852$)。7 例唾液 Hp 阳性的儿童以及 10 例唾液 Hp 阳性的亲属,均与相应胃黏膜的 Hp RFLP-C 类型完全一致。结果还显示,母亲 Hp 阳性时其子女的 Hp 阳性率 90.00%(18/20)

显著高于父亲 Hp 阳性者 41.67% (5/12) ($P < 0.01$)。在同一家庭内儿童与其一级亲属的 Hp Ure C 基因 RFLP-C 酶切的类型高度一致, Hp 阳性儿童及其一级亲属的唾液与相应胃黏膜的 Hp RFLP-C 类型完全一致, 提示家庭内儿童的一级亲属尤其是母亲是儿童感染 Hp 的重要传染源。唾液可能是家庭内儿童获得 Hp 感染的重要媒介, 并为口-口传播提供了重要依据。张清彬等^[17]报道利用 PCR 法对 20 个已知 Hp 感染家庭父、母及子女的 60 份唾液标本进行致病菌株 (含 *cagA*、*vacAm1*、*vacAm2*、*vacAs1* 基因) 的分布检测, 结果显示家庭内同时感染同类致病基因型的家庭有 14 个, 其余 6 个家庭 Hp 感染型不完全一致。含 *cagA*、*vacAm1*、*vacAm2*、*vacAs1* 基因的 Hp 致病菌在成人与儿童分别为 67.5% (27/40)、55.0% (11/20); 72.5% (29/40)、60.0% (12/20); 57.5% (23/40)、45.0% (9/20); 70.0% (28/40)、55.0% (11/20)。在同一家庭内感染同类型致病菌株, 提示 Hp 的家庭内传播, 以及通过唾液为媒介的口-口传播的可能性。以上研究结果表明儿童 Hp 感染呈现明显的家庭聚集性。

3 儿童胃 Hp 感染与口腔 Hp 的相关性

自从 1989 年 Krajden 等首次成功地从胃炎病人牙菌斑中分离培养出 Hp, 并推测口腔可能是 Hp 的另一聚居地以来, 有关从胃病患者牙菌斑、唾液中获得 Hp 培养阳性结果者可见报道^[18-21], 并从 Hp 阳性的胃病患者胃和口腔中检测到 Hp 的特定基因, 表明口腔 Hp 与胃内 Hp 具有一定相关性, 及从基因检测和提取培养的细菌指纹图谱分析结果, 提示两处的细菌具有同源性^[22-23]。但胃 Hp 感染与口腔 Hp 相关性问题在学术界仍一直存在争议, 争议的焦点是在口腔中存在的 Hp, 是由于含有 Hp 的胃液通过胃食管反流到口腔中, 在口腔中作短暂停留; 还是通过口-口、粪-口、胃-口传播进入口腔中的 Hp, 有条件地定植于牙菌斑、牙周组织或舌背黏膜等处所致。Zou 等^[24]对 22 个关于胃与口腔 Hp 感染情况的研究报道进行 Meta 分析, 结果表明, 胃内 Hp 阳性者口腔 Hp 感染率为 45.0%, 明显高于胃内 Hp 阴性者口腔 Hp 感染率 (23.9%)。伦敦大学医学院 Allaker 等^[25]检查

100 名儿童, 采用内镜下取胃黏膜进行快速尿素酶试验 (RUT) 及细菌培养来诊断胃 Hp 感染, 从阳性患儿的口腔牙菌斑中用 PCR 检测口腔 Hp 感染, 结果发现 68% 胃 Hp 阳性者, 其牙菌斑有 Hp 存在; 同时在胃 Hp 阴性的儿童, 也有 24% 在牙菌斑中找到 Hp。包云光等^[26]选取有上消化道症状组儿童 183 例 (平均年龄 8.7 岁) 以及对照组儿童 124 例 (平均年龄 8.3 岁), 通过舌背黏膜表面刮取物做 RUT, 同时取同部位黏膜刮取物涂片染色光镜检查; 有上消化道症状组口腔取样后即行内镜检查, 取胃窦部黏膜 2 块, 其中 1 块做 RUT, 另 1 块送病理学检查及染色检菌。Hp 阳性统计标准: 光镜下涂片或切片染色有典型 Hp 形态菌和 RUT 均阳性者, 统计为 Hp 阳性。结果显示: (1) 有上消化道症状组口腔 Hp 检出率为 89.62% (164/183), 明显高于对照组 20.97% (26/124), 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。 (2) 有上消化道症状组口腔、胃内 Hp 同步检测结果显示口腔中 Hp 检出率为 89.62%, 明显高于胃内检出率 62.84% (115/183), 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。张晶等^[27]采用内镜下胃黏膜 RUT 与唾液 Hp 抗原测试板 (HPS) 对 150 例有上消化道症状的儿童进行同步检测, 结果显示 RUT 阳性 41 例 (27.33%), HPS 阳性 65 例 (43.33%), 提示口腔中 Hp 检出率明显高于胃内 Hp 检出率, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 其中可以判断为胃合并口腔 Hp 感染 (RUT 与 HPS 均阳性) 35 例 (23.33%), 单纯胃 Hp 感染 (RUT 阳性、HPS 阴性) 6 例 (4.00%), 单纯口腔 Hp 感染 (RUT 阴性、HPS 阳性) 30 例 (20.00%)。以上资料显示, 儿童在 Hp 感染时除了胃与口腔同时被感染外, 部分有胃 Hp 感染者并不伴有口腔 Hp 感染; 部分有口腔 Hp 感染者也不一定有胃 Hp 感染, 即胃 Hp 感染与口腔 Hp 感染都可以互不依赖而单独存在。所以, Hp 在儿童中传播时, 通过口-口、粪-口途径先致口腔 Hp 感染, 然后定植在口腔中的 Hp 伴随唾液不断吞咽入胃后引起胃内 Hp 感染; 口腔也可以仅作为一条通道, 儿童进食了被 Hp 污染的食物和水后直接感染胃部, 然后定植在胃黏膜的 Hp 伴随脱落的胃上皮反流入口腔, 再引起口腔 Hp 感染。对口腔中 Hp 定植有些学者一再提出质疑的另一个重要原因, 是对口腔牙菌斑大多采用聚合酶链反应 (PCR) 检测 Hp 阳性率

比较高,但假阳性率也较高。而被认为Hp感染诊断“金标准”的细菌培养,由于牙菌斑、牙周组织和唾液中的Hp量少,并存在大量杂菌,细菌繁殖能力差等因素影响,采用现有的传统胃黏膜Hp培养方法,确实难以在口腔中得到相同且稳定的培养结果,因此需要进行口腔Hp培养方法的创新来提高口腔Hp培养的阳性率。

口腔Hp感染可影响Hp根除方案的治疗效果,尤其是远期疗效。Miyabayashi等^[28]研究47例Hp阳性胃病患者,根除Hp治疗后,用巢式PCR检测唾液中Hp-DNA,结果发现,唾液中Hp阳性的患者其根除率(12/23, 52.2%)明显低于唾液中Hp阴性患者(22/24, 91.7%) ($P<0.05$);随访2年,唾液中Hp阳性患者胃病缓解率69.5%,阴性患者缓解率95.8% ($P<0.05$)。高静等^[29]对58例有胃Hp感染患者进行PPI三联疗法治疗前后用PCR法进行了口腔中的Hp检测,结果发现治疗前口腔Hp阳性者在治疗后4周复查胃Hp根除率,稍低于治疗前口腔Hp阴性者(68.0% vs 69%);治疗1年后,前者的胃Hp根除率更是显著低于后者(32.0% vs 66.0%, $P<0.05$)。叶国钦等^[30]采用HPS与¹³C或¹⁴C-尿素呼气试验(UBT)同步检测的方法,对129例经胃镜检查证实Hp阳性,采用标准三联疗法根除治疗后4周的成人进行复查,HPS阳性率为75.97%,UBT阳性率为34.11%。Gzesnikiewicz-Guzik等^[31]发现上消化道疾病患者经Hp治疗后,Hp已在胃内根除,却仍然存在于口腔中。由于口腔中的Hp存在于牙菌斑、龈袋、唾液中,特别是牙菌斑微生物具有独特的“生物膜”(biofilm)结构,Hp能借此逃避抗生素的杀灭,故全身用药对其作用甚微。根除治疗后仍存留在口腔中的Hp,可随唾液不断吞咽入胃,并可再次在胃内定植,能导致临床观察到的胃Hp复发或再感染。口腔中Hp不仅是Hp根除治疗失败的重要原因,而且作为Hp另一主要聚居地,牙菌斑中的细菌可能是Hp重要的传染源。检测和清除口腔中Hp对提高Hp根除率,减少Hp的传播都具有重要意义。

4 儿童Hp感染的检测方法和唾液Hp尿素酶抗原检测技术

儿童Hp感染的诊断检测方法主要分为侵入性

和非侵入性两大类。侵入性诊断检测主要是在内镜下取胃黏膜行RUT、活检染色镜检、细菌培养、PCR等。非侵入性诊断检测包括¹³C-UBT、粪便抗原检测(SAT)、免疫试验等。各项关于诊断儿童Hp感染的检测方法均有其各自的优点和局限性。内镜下胃黏膜细菌培养是唯一特异度高达100%的方法,也是唯一能在确诊Hp感染的同时判断其病变程度的方法,还能发现其他引起症状的原因。然而,由于内镜检查有导致穿孔、出血、吸入性肺炎、窒息等风险,而且在给儿童做检查前要给予镇静剂或麻醉剂,故并不适用于仅为检出Hp感染及Hp根治后随访。¹³C-UBT是诊断Hp感染的无创性检查方法,诊断准确度和敏感度均高,但6岁以下儿童因为对检查配合不佳,所以阳性率偏低。又因仪器昂贵,限制了它在基层医院的应用。SAT是运用建立在单克隆或多克隆抗体基础上的酶联免疫分析法(ELISA)检测粪便Hp抗原。ELISA的单克隆试验的敏感度、特异度优于多克隆试验。血清抗体检测无法区分现症感染或既往感染,且6岁以下儿童中敏感度和特异度均较低,故不推荐作为儿童Hp感染的诊断。

唾液Hp尿素酶抗原检测技术,是采用Hp尿素酶单克隆抗体,运用胶体金层析式双抗体夹心法,特异性地检测口腔中相应Hp产生的尿素酶,从而诊断Hp感染性疾病^[32-33]。Hp唾液测定试剂(胶体金法),简称HPS测试板(HPS测试笔),其灵敏度达到10 ng/mL,在15 min左右即可通过目测胶体金标记物显色结果做出判断。口腔中很多细菌都能产生尿素酶,虽然各种细菌的尿素酶都是由 α 、 β 亚单位组成,但不同细菌产生的尿素酶,其空间构象各不相同,而且除Hp之外,各种细菌的尿素酶,均位于细胞质中,只有Hp的尿素酶,位于细胞膜上或细胞膜外,所以可以应用针对Hp尿素酶的单克隆抗体特异性检测口腔中Hp产生的尿素酶,而不受其他因素的影响。细菌实验室的检测结果显示:可能存在于口腔中的细菌产生的尿素酶与Hp产生的尿素酶,均不存在交叉反应。

2009年叶国钦^[34]对288例成人患者进行HPS检测,发现217例呈阳性,阳性率为75.35%。另有研究应用¹³C-UBT、HPS与PCR同步检测口腔Hp 69例,发现:(1)¹³C-UBT阳性、HPS阳性的29例中,PCR阳性28例,HPS与PCR的符合

率为96.55%；(2) ^{13}C -UBT 阴性、HPS 阳性的33例中，PCR 阳性32例，HPS 与 PCR 的符合率为96.97%；(3) ^{13}C -UBT 阴性、HPS 阴性的7例，PCR 都为阴性，HPS 与 PCR 的符合率为100%^[35]。此项研究所用的 PCR 法是依据 Hp 特异的尿素酶 C 基因和细胞毒素相关基因 A (cytotoxin associated geneA, cagA) 来设计引物，结果显示 HPS 与 PCR 同步检测口腔 Hp 感染具有很高的符合率，且均不受 ^{13}C -UBT 检测结果的影响，HPS 法检测口腔 Hp 感染具有高度的敏感度和特异度。此后关于 HPS 与 UBT、RUT、Hp 联合检测 (胃黏膜 Hp 培养阳性或组织学检查、RUT、UBT 3 项中任 2 项阳性) 的平行对比研究结果相继在医学期刊上发表。同步采用 HPS 方法检测唾液中 Hp 尿素酶与 UBT/RUT/Hp 联合检测方法检测胃内 Hp 的结果表明，唾液中和胃内均存在高 Hp 检出率现象^[27,30,36-40]。作者总结了以上研究报告中 952 例 HPS 与 UBT/RUT/Hp 联合检测的结果显示：HPS (+)、UBT/RUT/Hp 联合检测 (+) 占 54.10% (515/952)；HPS (-)、UBT/RUT/Hp 联合检测 (-) 占 23.95% (228/952)；HPS (+)、UBT/RUT/Hp 联合检测 (-) 占 12.08% (115/952)；HPS (-)、UBT/RUT/Hp 联合检测 (+) 占 9.87% (94/952)。HPS 与 UBT/RUT/Hp 联合检测两者的总符合率为 78.05% (743/952)。以 UBT、RUT 或 Hp 联合检测标准为对照，HPS 的敏感度为 68.87%~98.55%，特异度为 27.78%~96.55%，准确度为 56.14%~95.06%，阳性预测值为 55.68%~97.37%，阴性预测值为 26.79%~92.94%。虽然 HPS、UBT、RUT 都是依赖于 Hp 产生的尿素酶来检测 Hp，但 HPS 是采用纯化的 Hp 尿素酶单克隆抗体，去跟踪唾液中相应的 Hp 产生的尿素酶，因此 HPS 方法检出的阳性结果，显示患者唾液中存在 Hp 产生的尿素酶。而 UBT、RUT 方法则是依据胃内 Hp 产生的高活性尿素酶分解 ^{13}C 或 ^{14}C 尿素的原理，因此 UBT、RUT 检测出的阳性结果，显示患者胃内存在 Hp 产生的尿素酶。目前，研究 HPS 的敏感度、特异度、准确度、阳性预测值和阴性预测值均是以 UBT、RUT 或 Hp 联合检测标准为对照取得的结果，由于 UBT 法 / 胃黏膜 RUT 法对口腔 Hp 检测存在盲区，因此 HPS 方法与 UBT/RUT 方法之间缺乏可比性，致使以 UBT/RUT/Hp 联合检测方法为对照得出的

HPS 敏感度、特异度、准确度等的结果不稳定。但因为胃 Hp 感染患者合并口腔 Hp 感染的比例甚高，且存在胃 - 口反流，又使在同步进行 HPS 与 UBT/RUT/Hp 联合检测时表现出较好的相关性。HPS 方法检测 Hp 感染安全可靠，标本易采集，操作简便，不需要任何仪器，费用也低，且检测的阳性结果显示为 Hp 现症感染，是一种新的非侵入性 Hp 感染的诊断检测方法，适用于所有人群，尤其适用于口腔 Hp 感染的检测、胃 Hp 感染的筛查和流行病学调查^[41]。在用于胃 Hp 感染的筛查和流行病学调查时，若对 HPS 阴性者增加血清 Hp-IgG 检测，如 Hp 抗体阳性且以往无 Hp 根除治疗史则提示可能为单纯胃 Hp 感染，可进一步应用 HpSA 或 UBT 予以确诊；如 Hp 抗体阴性，除个别新近感染 Hp 尚未产生抗体者外，则表示未受 Hp 感染。

5 儿童 Hp 感染的防治

儿童期的高 Hp 感染率与家庭聚集性的显著特征提示，儿童 Hp 感染的传染源主要是感染 Hp 的家庭成员及保育人员，尤其是与儿童接触最密切的母亲，家庭内通过口 - 口、粪 - 口传播可能是儿童 Hp 感染的主要途径。儿童 Hp 感染应防治结合，重在预防。许多传染性疾病的最终控制有赖于寻找到安全有效的免疫接种方法，预防 Hp 感染的菌苗尚在研制之中。面对超过总人口 50% 的 Hp 感染者这样一个庞大的群体，控制传染源是一道很大的难题。目前预防儿童 Hp 感染的重点应放在切断传染途径上，着重在管理饮食、管理粪便、用具消毒、个人卫生等措施。应广泛宣传卫生知识和新的育儿方法，指导母亲及其他家庭人员和保育人员在婴幼儿及儿童的哺育过程中，养成良好的卫生习惯和注意饮食卫生。首先要避免与婴幼儿和儿童进行口对口接触，改变不卫生的喂养习惯，并做好餐具消毒，实施分食制或使用公筷，便后和餐前洗手，玩具清洗消毒，培养幼儿及儿童正确进行漱口与刷牙，定期进行洗牙，预防和治疗龋齿等。儿科医师对有消化道症状的患儿应作 HPS 与 HpSA 或 ^{13}C -UBT 联合检测，这样可以及时明确是否受 Hp 感染。同时要对患儿的母亲和其家庭人员、保育人员进行 Hp 感染的检测。对被确诊为胃合并口腔 Hp 感染、单纯胃 Hp 感染或单

纯口腔 Hp 感染的患儿和其家庭人员、保育人员,均需要进行抗 Hp 治疗。Hp 感染是感染性疾病,不存在“Hp 携带”状态。Hp 相关性慢性胃炎患者, Hp 自发清除很少见,且多数患者并无症状。Hp 传染源主要是人类本身,研究者从感染者的唾液、牙菌斑、粪便及水源中检出了 Hp,证实 Hp 能通过唾液和粪便排出体外,且 Hp 球形体有一定活力,并可在适当条件下回复典型形态^[42-43]。所以 Hp 感染者既是病人又是 Hp 传染源,因此被确诊为 Hp 感染的儿童和其家庭人员,甚至与儿童密切接触的保育人员和幼儿教师,均应考虑接受 Hp 根除治疗,尽可能控制传染源。胃 Hp 感染的治疗原则上仍采用质子泵抑制剂(PPI)加2种抗生素的标准三联疗法、含铋剂的四联疗法及以呋喃酮替代甲硝唑的三联或四联疗法等^[44]。通常 Hp 对阿莫西林、呋喃酮和铋剂很少产生耐药性,而对克拉霉素和硝基咪唑类则易产生耐药性。有资料显示,成人长期、大剂量应用铋剂可对脑部和肾脏造成损害(如脑病、肾功能衰竭);呋喃酮有神经毒性,长期、大剂量应用可致多发性神经炎^[45]。因此,儿童应严格掌握剂量和疗程,不推荐首选。反复多次治疗仍失败者,在抗 Hp 治疗前,如条件许可必须进行药物敏感试验;可酌情停药3~6个月,待细菌繁殖活跃后再行治疗。近年投入临床的新一代 PPI,如埃索美拉唑为奥美拉唑的 S 异构体,在同等剂量情况下,其抑制胃壁细胞分泌胃酸的能力较第1代 PPI 更强,起效更快,持续时间也更长,而不良反应并未增加。Hp 治疗的现状越来越严峻,主要原因在于 Hp 耐药率越来越高,也有许多学者研究发现口腔中 Hp 的存在对胃 Hp 根除率的影响,尤其是远期疗效^[28-30]。现已开展多种治疗策略的研究,包括 Hp 感染的个体化治疗,联合中药或益生菌的治疗,联合口腔洁治等^[46-51],可以适当提高 Hp 根除率。关于清除口腔 Hp 的临床报道不多,口腔洁治、牙周基础治疗可清除 Hp 在口腔中的孳生地,对消除口腔中 Hp 能起一定作用,如配合多聚赖氨酸复合体(L-GML)漱口液漱口,可以杀灭口腔中的 Hp,能明显提高口腔中 Hp 的清除率^[52]。L-GML 的杀菌机制是 L-GML 带正电荷,与细胞膜带负电荷的 Hp 互相接触时, Hp 就紧紧地贴在 L-GML 上, L-GML 的物理状态不稳定,连接的键与键之间会产生扭转运动,使 Hp 的

细胞膜渗透性发生改变,膜结构被破坏,胞浆外流而导致 Hp 死亡。L-GML 不是传统意义上的抗生素,口腔局部应用时细菌不会对其产生耐药性,人体亦不会发生过敏反应。作者已初步试用于 105 例口腔 Hp 阳性者,连续漱口 2 个月,复查时 Hp 阴转率为 81.9%;对照组 45 例未给任何治疗,复查时无一例转阴^[53]。儿童 Hp 感染的防治是一项非常艰巨的任务,此还涉及到儿童的父母和家庭人员,以及其他与儿童密切接触者的 Hp 感染情况及治疗。因此儿童 Hp 感染的防治,需要儿科、儿童保健科、消化内科、口腔科及疾病预防控制中心等共同做出努力,才有希望根除儿童 Hp 感染和控制 Hp 在儿童中传播。

[参 考 文 献]

- [1] Kao JY, Zhang M, Miller MJ, et al. Helicobacter pylori immune escape is mediated by dendritic cell-induced Treg skewing and Th17 suppression in mice[J]. Gastroenterology, 2010, 138(3): 1046-1054.
- [2] 查健忠,戴星,李冰冰. 儿童幽门螺杆菌感染与胃黏膜病理变化的关系[J]. 临床儿科杂志, 2010, 28(1): 54-57.
- [3] 刘文忠. 慢性胃炎、胃癌[M]//王吉耀,廖二元,胡品津. 内科学. 北京:人民卫生出版社, 2003: 412-416, 431-436.
- [4] Czkwianianc E, Stawerska R, Hilczer M. The influence of Helicobacter pylori infection on total ghrelin and IGF-I secretion seen in children with short stature[J]. Gastroenterology, 2011, 140(5): S686.
- [5] 叶国钦. 幽门螺杆菌感染与神经系统疾病研究进展[J]. 中华医学杂志, 2013, 93(38): 3082-3085.
- [6] Dowd JB, Zajacova A, Aiello AE. Early origins of health disparities: burden of infection, health, and socioeconomic status in U.S. children[J]. Soc Sci Med, 2009, 68(4): 699-707.
- [7] Ford AC, Axon AT. Epidemiology of Helicobacter pylori infection and public health implications[J]. Helicobacter, 2010, 15(Suppl 1): 1-6.
- [8] Muhammad JS, Zaidi SF, Sugiyama T. Epidemiological ins and outs of helicobacter pylori: a review[J]. J Pak Med Assoc, 2012, 62(9): 955-959.
- [9] 王凯娟,王润田. 中国幽门螺杆菌感染流行病学 Meta 分析[J]. 中华流行病学杂志, 2003, 24(6): 443-445.
- [10] 胡伏莲. 中国幽门螺杆菌研究现状[J]. 胃肠病学, 2007, 12(9): 516-518.
- [11] 王艳,宋文其,徐桦巍. 北京地区儿童幽门螺杆菌感染情况调查[J]. 实用预防医学, 2011, 18(8): 1462-1464.
- [12] 李红艳,邓涛,占义军,等. 3368 例武汉市儿童幽门螺杆菌感染的临床分析[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2012, 21(1): 63-65.
- [13] Zhang DH, Zhou LY, Lin SR, et al. Recent changes in the prevalence of Helicobacter pylori infection among children and adults in high- or low-incidence regions of gastric cancer in China[J]. Chin Med J (Engl), 2009, 5, 122(15): 1759-1763.

- [14] Mitchell P, Germain C, Fiori PL, et al. Chronic exposure to *Helicobacter pylori* impairs dendritic cell function and inhibits Th1 development[J]. *Infect Immun*, 2007, 75(2): 810-819.
- [15] Cervantes D, Fischbach LA, Goodman K, et al. Exposure to *Helicobacter pylori*-positive siblings and persistence of *Helicobacter pylori* infection in early childhood[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2010, 50(5): 481-485.
- [16] 姜海行, 梁淡涓, 陈振依, 等. 儿童幽门螺杆菌的家庭聚集现象的研究—附60户检测结果分析[J]. *新医学*, 2002, 33(7): 403-405.
- [17] 张清彬, 董福生, 王洁, 等. 家庭内唾液幽门螺杆菌感染的致病菌型分析[J]. *现代口腔医学杂志*, 2006, 20(3): 240-242.
- [18] 赵然, 许彦枝, 张立伟, 等. 口腔牙菌斑和胃黏膜幽门螺杆菌检测方法探讨与评价[J]. *河北医科大学学报*, 2000, 21(5): 281-284.
- [19] 郑巧敏, 朱涛, 沈炳棣, 等. 牙斑幽门螺杆菌与慢性胃炎之间的关系[J]. *中国微生态杂志*, 2006, 18(5): 369-370.
- [20] 陈骏, 何祥一, 吴凌莉, 等. 幽门螺杆菌口腔定植和胃肠疾病的关联性研究[J]. *华西口腔医学杂志*, 2011, 29(4): 351-354.
- [21] 江毅, 陈天云, 危由春. 三种方法检测口腔中幽门螺杆菌的效果[J]. *南昌大学学报(医学版)*, 2011, 51(2): 60-62.
- [22] Tiwari SK, Khan AA, Ahmed KS, et al. Rapid diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in dyspeptic patients using salivary secretion: a noninvasive approach[J]. *Singapore Med J*, 2005, 46(5): 224-228.
- [23] 侯海玲, 孟焕新, 胡伏莲, 等. Pyrosequencing 检测口腔与胃中的幽门螺杆菌 16S rDNA V1 区基因序列[J]. *现代口腔医学杂志*, 2005, 19(4): 352-355.
- [24] Zou QH, Li RQ. *Helicobacter pylori* in the cavity and gastric mucosa: a meta analysis[J]. *J. Oral Pathol Med*, 2011, 40(4): 317-324.
- [25] Allaker RP, Young KA, Hardie JM, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* at oral and gastrointestinal sites in children: evidence for possible oral-to-oral transmission[J]. *J Med Microbiol*, 2002, 51(4): 312-317.
- [26] 包云光, 韦翊, 郎爱素, 等. 儿童口腔幽门螺杆菌感染与胃内感染和上消化道疾病的相关性研究[J]. *中华儿科杂志*, 2003, 41(6): 465-466.
- [27] 张晶, 徐樾巍, 丁绍路, 等. 口腔唾液幽门螺杆菌测试板的临床筛查价值的研究[J]. *医学综述*, 2011, 17(17): 2696-2698.
- [28] Miyabayashi H, Fuhata K, Shimizu T, et al. Influence of oral *Helicobacter pylori* on the success of eradication therapy against gastric *Helicobacter pylori*[J]. *J Helicobacter*, 2000, 5(1): 30-37.
- [29] 高静, 王庆才, 高德安, 等. 慢性胃炎患者口腔幽门螺杆菌对胃幽门螺杆菌根除率的影响[J]. *中华消化杂志*, 2010, 30(9): 630-631.
- [30] 叶国钦, Karin F, Noriko T, 等. 口腔幽门螺杆菌感染与胃幽门螺杆菌感染相关性探讨[J]. *中华消化杂志*, 2011, 31(7): 38-41.
- [31] Gzesnikiewicz-Guzik M, Lofler B, Bielanski W, et al. Implication of oral *Helicobacter pylori* for the outcome of its gastric eradication therapy[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2007, 41(2): 145-151.
- [32] 叶国钦. 螺旋杆菌临床研究新进展[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 9-20, 56-64, 171-178.
- [33] KC Yee (叶国钦), MH Wei, HC Yee, et al. A screening trial of *Helicobacter pylori*-specific antigens tests in saliva to identify an oral infection[J]. *J Digestion*, 2013, 87(4): 163-169.
- [34] 叶国钦. 唾液幽门螺杆菌抗原检测法—HPS的临床应用评价[J]. *中国医疗前沿*, 2009, 4(20): 18-19.
- [35] 叶国钦. 口腔幽门螺杆菌感染的诊断和处理策略[C]. 第六届全国幽门螺杆菌及消化疾病诊疗临床论坛论文集. 北京: 中华医学会北京分会, 2011: 8.
- [36] 吴中平. 唾液幽门螺杆菌抗原测试板的临床应用研究[D]. 浙江大学硕士学位论文, 2011.
- [37] 王晓敏, 赵燕, 陈楠荣, 等. 唾液测试板检测口腔幽门螺杆菌的实用性研究[J]. *华西口腔医学杂志*, 2012, 30(5): 501-504.
- [38] 王晓敏, 高文, 胡伏莲. HPS与¹³C-UBT对幽门螺杆菌检测的对照. 第五届全国幽门螺杆菌及消化疾病诊疗临床论坛论文集. 北京: 中华医学会北京分会, 2010: 9.
- [39] 楼晓军, 楼雅依, 陈晓琴, 等. 唾液测试板检测幽门螺杆菌的临床价值[J]. *中国内镜杂志*, 2009, 15(8): 886-888.
- [40] 郝庆, 宋军民, 李岩. 幽门螺杆菌唾液测试板与¹⁴C尿素呼气试验的比较研究[J]. *中华消化杂志*, 2010, 30(9): 628-629.
- [41] 叶国钦. 口腔幽门螺杆菌感染的临床检测: 当前诊断领域的热点[J]. *中华医学杂志*, 2012, 92(16): 1084-1086.
- [42] Casasola-Rodriguez B, Orta de Velasquez MT, Luqueno-Martnez VG, et al. Quantification of *Helicobacter pylori* in the viable but nonculturable state by quantitative PCR in water disinfected with ozone[J]. *Water Sci Technol*, 2013, 68(11): 2468-2472.
- [43] 余菲菲, 林建银, 刘君炎, 等. 球形幽门螺杆菌致小鼠感染[J]. *中国人兽共患病杂志*, 2001, 17(5): 20-23.
- [44] 张艳玲, 贾立英, 徐辉, 等. 含呋喃唑酮的三联疗法治疗儿童幽门螺杆菌感染[J]. *中国医刊*, 2008, 43(1): 52-54.
- [45] 余熠, 许春娣. 儿童幽门螺杆菌的临床表现、诊断及治疗[J]. *临床儿科杂志*, 2011, 29(10): 910-914.
- [46] 杨桂珍. 幽门螺杆菌感染的个体化治疗[J]. *中华医学杂志*, 2012, 92(10): 666-667.
- [47] 张万岱. 探索中西医结合治疗幽门螺杆菌感染的新路径[J]. *中华医学杂志*, 2012, 92(10): 664-665.
- [48] 朱帝玲, 杨慧明, 李晋蓉. 益生菌联合三联疗法根治儿童幽门螺杆菌感染系统评价[J]. *临床儿科杂志*, 2011, 29(3): 278-282.
- [49] Li S, Huang XL, Sui JZ, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials on the efficacy of probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy in children[J]. *Eur J Pediatr*, 2013, 173(2): 153-161.
- [50] 高文, 胡伏莲, 王晓敏. 含呋喃唑酮的四联疗法联合口腔洁治对幽门螺杆菌根除多次失败的补救治疗[J]. *中华医学杂志*, 2011, 91(12): 836-839.
- [51] 叶国钦. 口腔幽门螺杆菌感染的处理策略—必需面对的一个重要问题[J]. *中华医学杂志*, 2012, 92(10): 659-661.
- [52] 叶国钦. 探索清除口腔幽门螺杆菌感染的几条思路[J]. *中华医学杂志*, 2012, 92(40): 2811-2813.
- [53] 叶国钦, 叶小钦, 叶小培. 多聚赖氨酸复合体治疗口腔幽门螺杆菌感染的疗效观察[J]. *中国医疗前沿*, 2010, 5(1): 1-4.

(本文编辑: 王庆红)