

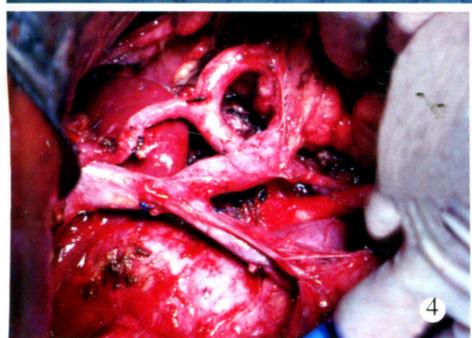
世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2003年5月15日 第11卷 第5期

(Volume 11 Number 5)



5/2003

ISSN 1009-3079

名誉总编辑
潘伯荣
总编辑
马连生

World Journal of Gastroenterology® 被 SCI®-E, Research Alert®, Current Contents®/Clinical Medicine, Journal Citation Reports®, Index Medicus, MEDLINE, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录. 2001年 JCR® 报告 WJG 影响因子 1.445. 世界华人消化杂志® 被 Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录. 2001年中国科技期刊引证报告: 世界华人消化杂志® 影响因子 3.733, WJG 影响因子 2.920.



9 771009 307001

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

目次 2003年5月15日 第11卷 第5期(总第109期)

述 评	497 刮吸解剖法在肝门胆管癌手术切除中的应用 彭淑牖,刘颖斌
	499 我国小肠疾病的研究现状 智发朝
	502 2003年度国家自然科学基金医学和生物学项目指南概述 崔慧斐,江学良,马连生
食管癌	508 食管上皮癌变过程中环氧化酶-2表达上调 齐凤英,张林西,韩彩丽,左连富,林培中,郭建文
	512 腺病毒介导的 p27kip1 对食管癌裸鼠模型抑制的作用 张卫国,吴清明,童强,于皆平
	517 腺病毒介导的 cox-2 反义 RNA 对食管癌细胞株 DNA 和蛋白质合成的影响 李胜保,吴清明,王强,王小虎,谢国建
胃 癌	522 胃癌 SMAD4/DPC4 杂合性丢失的研究 朱亚青,尹浩然,朱正纲,刘炳亚,张奕,陈雪华,于颖彦,林言箴
	526 胃癌增生凋亡与调节基因的表达 潘传敬,刘宽宇
	531 慢性萎缩性胃炎胃泌素、生长抑素、表皮生长因子、血管活性肠肽的测定及临床意义 郭昱,郭霞,姚希贤
大 肠 癌	535 CD/5-FC系统对结肠癌细胞的杀伤作用 黎成金,马庆久,赖大年,鲁建国,王小军,王青,潘伯荣,武永忠,李金茂
	540 大肠腺癌组织 Survivin 蛋白的表达意义 肖军,邓长生,朱尤庆
幽门螺杆菌	544 胃癌细胞系幽门螺杆菌感染对金属蛋白酶表达的影响 李新华,张桂英,罗非君,徐美华,李乾
	547 表达幽门螺杆菌热休克蛋白 60 克隆的构建 白杨,黄文,林焕健,王继德,陈焯,张兆山,周殿元,张亚历
	551 幽门螺杆菌感染者胃黏膜中内质网分子伴侣 Grp94 的表达 王孟春,方文刚,顾金歌,李岩
	554 幽门螺杆菌 CagA 蛋白与胃癌组织中 Bcl-2、p53 蛋白表达的关系 杜雅菊,赵晶,赵瑞波,李宝杰
	558 根除 <i>H. pylori</i> 后应用灭 <i>Hp</i> 煎剂对慢性胃炎病变的影响 王娜,姚希贤,张琳,白文元,冯丽英
	562 <i>Hp</i> 对慢性萎缩性胃炎内皮素及一氧化氮水平影响的实验与临床研究 郭昱,郭霞,姚希贤
基础 研究	565 大蒜素对大鼠溃疡性结肠炎淋巴细胞凋亡及其调控蛋白的影响 徐细明,于皆平,何小飞,李军华,郑敏,於亮亮
	569 泻剂结肠大鼠结肠中的 mu、kappa 阿片受体变化 刘宝华,莫平,张胜本
	571 香砂平胃散对小鼠胃排空的影响 王学清,王秀杰,李岩
	575 术香冲剂对小鼠胃肠动力的影响 李岩,王学清,张卫卫,王江玥
	578 EGF 对小肠缺血再灌注后磷酸化 p44/42 MAPK 表达的影响 李平,邢峰,付小兵,杨银辉,郭宝琛
焦 点 论 坛	583 吻合方法对防止胰肠吻合口漏的重要性 彭淑牖,刘颖斌
	584 胰十二指肠切除术的适应证 许斌,刘颖斌,王建伟,曹利平,彭淑牖
	587 胰十二指肠切除术的主要并发症及诊断与治疗 邓贵龙,李海军,刘颖斌,牟一平,彭淑牖
	589 胰十二指肠切除术后胰漏的发生机制 王建伟,许斌,蔡秀军,李海军,刘颖斌,彭淑牖
	591 胰肠吻合方法的演进 白明东,刘颖斌,李海军,彭淑牖
	593 彭氏捆绑式胰肠吻合术的临床应用 陈晓鹏,刘颖斌,李海军,许斌,王建伟,李江涛,王新保,吴育连
	595 彭氏型捆绑式胰肠吻合术 史留斌,方河清,刘颖斌,李海军,王建伟,许斌
	596 捆绑式胰肠吻合术防止胰漏的机制 刘颖斌,彭淑牖
文 献 综 述	598 人工肝生物反应器研究进展 向德栋,王英杰,王宇明
	601 肝纤维化治疗的新热点-TIMPs 谢玉梅,聂青和
	606 p63 基因研究进展 司少艳,张建中
	610 老年期消化系疾病的诊疗特点 宋于刚

文献综述	613 胆道系统运动调节及功能性胆道运动异常的诊治 陈仕珠 619 肠黏膜屏障研究进展 武金宝,王继德,张亚历 624 线粒体 DNA 与消化性肿瘤关系的研究进展 韩琤波,李凡,辛彦 628 热休克蛋白在胃溃疡中的表达及意义 向廷秀,王丕龙 632 内镜技术在消化系疾病诊疗中的应用 韩英 635 幽门螺杆菌的研究进展 徐智民,张万岱,周殿元 640 肠镜检查在早期大肠癌诊断中的重要作用 张亚历,周殿元 643 超声内镜检查在胃肠疾病中的临床应用 郭文 646 老年期消化道出血的鉴别诊断与治疗措施 宋卫生,杨希山 649 老年期消化性溃疡临床用药的合理选择 白岚 651 肥大细胞与功能性胃肠疾病 彭丽华,杨云生 654 肝门胆管癌的超声影像学诊断 王彬,陈路增,赵建勋,孙占祺 656 Budd-Chiari 综合征的分型及诊断 许伟华,朱菊人 658 部分脾栓塞术国内应用现状 朱晓玲
研究快报	663 FAK 在大肠癌中的表达及其临床意义 杨红军,丁彦青 665 大黄对大鼠结肠动力及肠神经系统的影响 董卫东,张胜本,刘宝华,张连阳,黄显凯,高峰 668 胃癌患者血清 TNF- α 的水平及意义 陈剑群,许统俭,安侠,王营,陈玉林
临床经验	670 前列腺素 E ₁ 对急性胰腺炎二十碳烯酸异常代谢调节的临床研究 李庭赞,孙丹莉,孙士其 671 肝硬化腹水并发肝肾综合征及低渗性脑病与限钠治疗关系的研究 刘建军,智红,吴晓英,李楠 673 金属夹联合内镜注射治疗胃肠道出血 王孟春,李立,常桂艳,孙思予,孙素云 675 内镜诊疗实现无痛苦操作的临床评价 游旭东,陈玲玲,郑晓蕾,王鹏,吴永伟,孔晓丽,许元印 677 经皮经肝胆囊引流治疗急性胆囊炎和重症胆管炎的价值 张国梁,朱春兰,任旭 679 进展期胰腺癌 299 例 王成锋,赵平,李文波,宋德余 681 食管、贲门癌染色体异常分析及意义 武珊珊,刘吉福,王明荣 684 空回肠出血 27 例 石力,田伏洲,李旭,周庆贤,赵碧,薛刚 686 食管鳞癌免疫组化彩色图像定量分析 韩永,徐燕杰,李宁,布和,宋晶莹,赵敏
病例报告	662 大肠 3 原癌 1 例 姚红兵,吴爱国,朱卉娟
封面故事	605 浙江大学医学院附属第二医院外科

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名
陈可冀 题写版权刊名
(月刊)

创刊 1993-01-15
改刊 1998-01-25
出版 2003-05-15
原刊名 新消化病学杂志

总顾问 陈可冀
黄象谦
黄志强
黎介寿
刘耕陶
裘法祖
汤钊猷
王宝恩
危北海
吴孟超
吴咸中

张金哲
张学庸
赵东海
周殿元
社长总编辑 马连生
中文编辑 潘伯荣
王瑾晖
英文编辑 张建中
排版 李少华
校对 李天华

编辑 世界华人消化杂志编辑委员会
030001, 山西省太原市双塔西街 77 号
E-mail: wjcd@wjgnet.com

出版 世界胃肠病学杂志社
100023, 北京市 2345 信箱
E-mail: wjcd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

电话 (010)85381892
传真 (010)85381893
印刷 北京科信印刷厂
发行 国内 北京报刊发行局
国外 中国国际图书贸易总公司
(100044, 北京 399 信箱)

订购 全国各地邮电局
邮购 世界胃肠病学杂志社发行部
(100023, 北京市 2345 信箱)
电话:(010)85381892
传真:(010)85381893

2003 年版权归世界胃肠病学杂志社所有

本刊已被国内外
检索系统收录
美国《化学文摘(CA)》
荷兰《医学文摘库/医学文摘(EM)》
俄罗斯《文摘杂志()》
中国科技论文统计与分析
中国学术期刊文摘
中国中医药信息服务网
中国生物医学文献光盘数据库
《中文科技资料目录(医药卫生)》
中国生物医学期刊目次数据库
中国医学文摘外科学分册(英文版)
中国医学文摘内科学分册(英文版)

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表世界胃肠病学杂志社和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

ISSN 1009-3079
CN 14-1260/R

邮发代号 82-262
国外代号 M 4481

国内定价 每份 24.00 元 全年 288.00 元

广告经营许可证
1401004000050

COMMENTARY

Application of scraping and suctioning dissection in surgical remove of cholangiocarcinoma in porta hepatis

Peng SY, Liu YB 497

Current status of intestinal diseases in China

Zhi FC 499

Introduction to application directory of National Natural Science Foundation of China (Medicine and Biology, 2003)

Cui HW, Jiang XL, Ma LS 502

ESOPHAGEAL CANCER

Up-regulation of cyclooxygenase-2 in carcinogenesis of esophageal epithelia

Qi FY, Zhang LX, Han CL, Zuo LF, Lin PZ, Guo JW 508

Inhibitory effect of p27kip1 mediated by adenovirus on model of esophageal carcinoma in nude mice

Zhang WG, Wu QM, Tong Q, Yu JP 512

Effects of adenovirus-mediated human cox-2 antisense RNA on synthesis of DNA and proteins in esophageal carcinoma cell line

Li SB, Wu QM, Wang Q, Wang XH, Xie GJ 517

GASTRIC CANCER

Loss of heterozygosity of SMAD4/DPC4 in gastric carcinoma

Zhu YQ, Yin HR, Zhu ZG, Liu BY, Zhang Y, Chen XH, Yu YY, Lin YZ 522

Proliferation/apoptosis and expression of P53 and Bcl-2 in gastric carcinoma

Pan CJ, Liu KY 526

Changes of gastrointestinal hormones in chronic atrophic gastritis and their clinical significance

Guo Y, Guo X, Yao XX 531

LARGE INTESTINAL CANCER

Killing effect of CD/5-FC system on human colon cancer cell lines SW 480 and LoVo

Li CJ, Ma QJ, Lai DN, Lu JG, Wang XJ, Wang Q, Pan BR, Wu YZ, Li JM 535

Expression of survivin protein in colorectal adenocarcinoma

Xiao J, Deng CS, Zhu YQ 540

H.pylori

Influence of expression of matrix metalloproteinase induced by *H. pylori* infection in gastric cancer cell line

Li XH, Zhang GY, Luo FJ, Xu MH, Li Q 544

Construction of clone expressing adhesin Hsp60 of *Helicobacter pylori*

Bai Y, Huang W, Lin HJ, Wang JD, Chen Y, Zhang ZS, Zhou DY, Zhang YL 547

Expression of glucose-regulation protein 94 in gastric mucosa infected

with *Helicobacter pylori*

Wang MC, Fang WG, Gu JG, Li Y 551

Relationship between expression of Bcl-2 and p53 protein and CagA⁺ *Helicobacter pylori* in gastric cancer

Du YJ, Zhao J, Zhao RB, Li BJ 554

Histologic changes after *H.pylori* eradication with Killing Hp decoction for chronic gastritis

Wang N, Yao XX, Zhang L, Bai WY, Feng LY 558

Changes of nitricoxide and endothelin in *Helicobacter pylori* associated chronic atrophic gastritis before and after eradication: an experimental and clinical study

Guo Y, Guo X, Yao XX 562

BASIC RESEARCH

Effects of allitridi on lymphocyte apoptosis and its regulatory gene expression in rat ulcerative colitis

Xu XM, Yu JP, He XF, Li JH, Zheng M, Yu LL 565

Changes of mu and kappa opioid receptors in cathartic colon of rats

Liu BH, Mo P, Zhang SB 569

Effect of Xiangsha Pingweisan on gastric emptying motility in mice

Wang XQ, Wang XJ, Li Y 571

Effect of Zhuxiang powder on gastric and intestinal motility in mice

Li Y, Wang XQ, Zhang WW, Wang JY 575

Effects of EGF on expression of phosphorylated p44/42 MAPK in rat small intestine after ischemia-reperfusion injury

Li P, Xin F, Fu XB, Yang YH, Guo BC 578

FOCUSED FORUM

The significance of pancreaticojejunostomy method on prevention of pancreatic leakage

Peng SY, Liu YB 583

Diagnosis and treatment of principal complications of pancreaticojejunostomy

Deng GL, Li HJ, Liu YB, Mou YP, Peng SY 587

Mechanisms of pancreatic leakage after pancreaticoduodenectomy

Wang JW, Xu bin, Cai XJ, Li HJ, Liu YB, Peng SY 589

The development of pancreaticojejunostomy methods

Bai MD, Peng CH, Liu YB, Peng SY, Li HJ 591

The clinic application of Peng's binding pancreaticojejunostomy

Cheng XP, Wu YL, Liu YB, Peng SY, Li HJ 593

Type Peng's binding pancreaticojejunostomy

Shi LB, Fang HQ, Liu YB, Li HJ, Wang JW, Xu B 595

Mechanisms of binding pancreaticojejunostomy to prevent pancreatic leakage

Liu YB, Peng SY 596

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi \$

World Chinese Journal of Digestology

Monthly \$ \$

Founded on 15th January, 1993

Renamed on 25th January, 1998

Publication date 15th May, 2003

Honorary-Editor-in-Chief

Bo-Rong Pan

President and Editor-in-Chief

Lian-Sheng Ma

ISSN 1009-3079 **CN** 14-1260/R

Edited by Editorial Board of World Chinese Journal of Digestology
P.O.Box 2345, Beijing 100023, China

Published by The WJG Press

77, Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Overseas Distributor China International Book Trading Corporation
P.O.Box 399, Beijing 100044, China **Code No.**M4481

Mail-Order Circulation Section, The WJG Press

P.O.Box 2345, Beijing 100023, China

Telephone: +86-10-85381892

Fax: +86-10-85381893

Email: wjcd @ wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

Copyright © 2003 by The WJG Press

Indexed/

Abstracted by

Chemical Abstracts

EMBASE/

Excerpta Medica

Abstract Journal

幽门螺杆菌的研究进展

徐智民, 张万岱, 周殿元

徐智民, 张万岱, 周殿元, 中国人民解放军第一军医大学南方医院全军消化内科研究所 广东省广州市 510515
项目负责人: 徐智民, 510515, 广东省广州市同和路, 中国人民解放军第一军医大学南方医院全军消化内科研究所. xzmcn@163.com
电话: 020-61641534 传真: 020-87280770
收稿日期: 2002-11-06 接受日期: 2002-11-28

徐智民, 张万岱, 周殿元. 幽门螺杆菌的研究进展. 世界华人消化杂志 2003; 11(5):635-639

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/635.htm>

0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)的研究自其分离培养成功已近 20 a. 从基础到临床均已进行了大量的研究, 取得很大的进展. 并对慢性胃病的诊断和防治产生了革命性的影响.

1 Hp 的微生物学、微生态学和分子生物学

1.1 Hp 的微生物学 Hp 的培养是研究 Hp 的基础, 1983 年正是因为 Marshall 成功建立了 Hp 分离培养的方法才在世界上广泛开展了 Hp 的深入研究并对上消化道疾病诊断和治疗产生了革命性认识. 由于 Hp 培养相对较为困难, 后来发展了许多依赖尿素酶、免疫和基因的检测方法. 目前对 Hp 的研究已进入新的阶段, 越来越多的学者认识到 Hp 分离培养的重要性, 主要能解决 Hp 的菌株差异分析、Hp 菌株的药敏试验和胃内残存 Hp 的诊断. 目前分离技术已接近简单化和标准化操作, 便于推广, 但对球形变的 Hp 培养仍很困难.

1.2 Hp 的微生态学 Hp 是胃黏膜生境中最主要的微生物, 定植量较大而且单一, 大部分仅伴有轻微的炎细胞浸润, 通常有中性粒细胞浸润; 而少部分患者炎症反应表现明显. 人群中 Hp 的感染率极高, 我国普通人群约有半数人口可检出 Hp 或曾有 Hp 感染. 一般认为, 定植于胃内的 Hp 未经治疗可终生带菌. 因此, Hp 作为一种致病菌曾经并未得到公认. Hp 定植密度与局部的病变程度并不一定呈正相关, 而 Hp 感染所致病变与病程关系更密切.

目前对 Hp 的微生态学研究尚不足, 主要表现为仅对某一时期 Hp 的致病性进行研究, 而对 Hp 在胃内长期定植对宿主的影响的研究缺乏直接的证据. 根据我们的初步观察, 临床中检测的 Hp 绝大多数可产生多种毒素, 但同一菌型的 Hp 对不同感染年龄、不同病程表现不太一样. 在青年人中, 感染 Hp 时多数表现为消化能力增强, 而无其他的不良反应, 这给人一种 Hp 是有益菌的感觉. 内镜下观察多数仅表现为轻度充血. 通过随

访发现, Hp 持续感染者胃黏膜的病变发展较快, 呈进行性加重; 而 Hp 阴性者, 病变加重不明显, 或有愈合倾向. 通过交叉免疫印迹法检测发现, 当产毒 Hp 感染时, 针对相应毒素的抗体滴度较高者自觉症状或内镜下表现多较抗体滴度低者轻微, 提示针对毒素的抗体虽然不能完全清除或预防 Hp 的感染, 但可能起到中和相应的毒素, 而减轻 Hp 毒素对胃黏膜损害的作用. 这种现象在我们对以家庭为单位的流行病学研究中得到支持. 但当长期 Hp 感染导致免疫耐受时, 相应的抗体减少, 可能使 Hp 的致病作用更为明显, 可能会加快导致胃黏膜糜烂、萎缩和肿瘤等病变. 另外, 当胃内生境不适于 Hp 生长 - 如萎缩性胃炎时, Hp 的定植密度明显减少, 采用较不敏感的检测方法如快速尿素酶试验(RUT)等阳性率可明显下降, 而呼气试验可呈弱阳性, 但 Hp 抗体滴度相对较高. 国外研究报告也有类似的结果. 对于这种少量的 Hp 定植对病变发展及转归的意义, 目前尚不明确.

1.3 Hp 的分子生物学 该研究的进展主要是对 Hp 的菌株多态性、致病性差异、耐药基因和全基因组序列等方面的研究. 1997 年 Tomb et al^[1]对 Hp 26 695 基因组序列进行了分析, 发现 Hp 有很好的动力系统、证实了多种黏附素、脂蛋白和外膜蛋白, 显示了宿主和病原相互作用的复杂因素, 为进一步明确 Hp 的致病性、致病机制、耐药及免疫防治有重要意义. 1999 年 Alm et al^[2,3]对另一株不同来源的 Hp 菌株 J99 进行了基因组序列分析, 并与 26 695 的基因组序列进行了比较, 发现两株细菌有 6-7% 的基因有其特殊性, 说明基因差异可能是 Hp 菌株致病性差异的重要因素.

Hp 菌株多态性和致病性研究主要在 vacA 基因的亚型和 cag 致病岛的结构方面. 上海、北京等地对 cagA 致病岛作了比较深入的系统研究, 研究发现我国 Hp 的 cag 致病岛具有以下特点: (1) cag 致病岛检出率高 (95.3%), 但与慢性胃炎、消化性溃疡和胃癌之间的关系尚不确定; (2) cag 致病岛主要以分割的形式存在, 这与国外报道明显不同, 这种分割形式除与 IS605 插入子有关外, 还可能存在新的插入序列参与 cag 致病岛的分割; (3) cagE 基因在 cag 致病岛中的检出率最高, 故可作为 cag 致病岛存在的标志. 然而有关 cag 致病岛与 Hp 致病机制的关系尚不明确.

Hp 根除治疗的广泛应用, 部分抗 Hp 药物的耐药性问题日益突出, 多数与耐药基因有关. 主要是对硝基咪唑类药物(甲硝唑)的耐药性. 发达国家与发展中国家

之间硝基咪唑类药物发生率存在显著差别,并逐年呈上升趋势,发达国家在20-60%而发展中国家在50-90%。其耐药性与*raxA*基因的突变有关。克拉霉素的耐药也日渐增多,目前已高达5%以上。目前研究提示,23S rRNA基因突变是大环内酯类药物耐药最重要的因素^[5]。

2 Hp的流行病学和致病性

世界各地Hp的感染率有一定差异,经济条件较差者高于发达国家,但都较高,并随年龄增大而增长。我国大量人群调查显示Hp感染率大约在60%左右。Hp可在人与人之间传播,Hp感染易发生于人群聚集的学校和家庭。夫妻双方互相传染,且易传染给儿童。大范围的Hp防治似乎并没有明显降低Hp的感染率,但依赖尿素酶的检测率明显降低,可能与不规则的抗Hp药物使用有关。在Hp相关疾病的治疗方面取得良好的疗效。有研究提示胃内Hp阳性者口腔内Hp-PCR的检出率相当高,这可能是Hp经口传播和部分患者Hp根除后再感染的重要因素,但从口腔,内分离培养Hp仍相当困难,主要是口腔内细菌相当多。我们通过对全国以家庭为单位的多点Hp免疫型流行病学调查发现Hp的免疫型存在明显的家庭内聚集现象。Hp感染与慢性活动性胃炎、十二指肠球部溃疡和低度恶性MALT淋巴瘤的关系已得到公认,根除Hp可使这些疾病痊愈且减少复发。

2.1 Hp与胃癌 Hp被认为是I类致癌因子^[1]。我们通过病史回顾及随访发现Hp感染早期多无症状或仅表现为食欲增强及易饥,并在多因素作用下胃黏膜变的粗糙,充血水肿加重、出现糜烂或溃疡形成。多数胃癌患者在发现胃癌数月之前表现为消化增强症状,且多缺少明显的其他明显的致癌因素。而胃癌发生的部分主要位于胃窦、胃角、胃体小弯侧和贲门,与Hp所定植的部位相当一致,显示Hp长期慢性感染在胃癌发生中的作用。

Watanabe et al^[4]给蒙古沙土鼠单纯接种Hp已诱发胃癌的病变。上海市消化疾病研究所报告接种与此相同的国际标准株ATCC43 504和临床胃癌分离株长期感染(84 wk)均有蒙古沙土鼠发生高分化胃癌。而第一军医大学南方医院和中国医科大学分别采用其他Hp菌株更长时间感染蒙古沙土鼠,可诱导鼠胃黏膜出现严重炎症反应、肠化及异型增生,但未见癌肿发生。

在我国进行的两个胃癌高发区现场(山东和福建)的干预研究,都证明了根除Hp可在一定程度上阻止慢性胃炎向萎缩、肠化发生以及阻断已形成的萎缩、肠化的进一步发展。在福建研究现场随访7 a,发现在原先没有肠化者根除Hp预防了胃癌的发生。

从上述情况看来, Hp是胃癌发生过程中一个重要危险因素,已有足够间接证据和直接证据。为根除Hp预防胃癌前病变乃至胃癌的发生提供了重要证据。但仍有许多相关因素、胃癌发生过程的分子生物学机制、其他化学预防的价值(如COX-2抑制剂、维甲酸、抗氧化剂等)等需要研究。

2.2 Hp与功能性消化不良(FD) Hp在FD中的检出率和正常对照相比较,由于Hp的感染率在不同年龄、不同种话、不同地区间存在较大差异,FD的标准也不一致,研究结果不统一。目前的资料仍未表明Hp感染与FD明显相关。但欧洲的Maastricht 2共识报告建议对Hp阳性FD进行根除Hp治疗,认为根除Hp治疗在某些亚组FD可取得症状长期改善。

2.3 Hp与胃食管反流病(GERD) 在Hp感染与GERD方面,虽有争议但较多意见倾向于Hp感染与GERD呈负相关,目前,其证据有二方面:一是在流行病学方面,随着Hp感染率的逐渐下降,GERD和食管腺癌的发生率明显上升,在GERD中Hp的感染率及CagA的检出率均较低,且与食管疾病的严重程度呈负相关^[6]。二是对消化性溃疡及胃炎患者根除Hp后,GERD的发病率高于未根除者^[7]。但这两个证据也有相反的意见^[8,9]。但欧洲的Maastricht 2共识报告上提出权衡利弊,有根除Hp指征者仍应根除Hp。

2.4 Hp和使用非甾体消炎药(NSAIDs) 90-95%的消化性溃疡是Hp感染或NSAID所致,二者合并存在的机会并不少见。较多的研究提示, Hp和NSAID是消化性溃疡发生的两个重要的独立危险因素,二者相互作用,单纯根除Hp本身虽然不足以预防NSAID溃疡但较多意见倾向于对减少NSAID溃疡发生有一定帮助。

2.5 Hp与MALT淋巴瘤 胃的黏膜相关淋巴样组织(MALT)患者Hp的感染度高于对照组。在根除Hp后,这些淋巴组织可以消退。根除Hp后不仅可以使低度恶性MALT淋巴瘤消退^[10],最近也发现对高度恶性MALT淋巴瘤也有效^[11]。Hp的具体致MALT淋巴瘤的机制目前尚不清楚,目前认为,病理为低度恶性MALT淋巴瘤、年轻、肿瘤在胃远端或弥漫性、无淋巴结转移的患者对抗Hp治疗敏感。在早期疗效预测方面,超声胃镜临床分期、t(11;18)(q21;q21)检测对确定根除Hp治疗MALT淋巴瘤有较大价值^[12],无t(11;18)易位的患者对Hp治疗反应较好^[13]。

2.6 Hp感染与胆汁反流性胃炎 我们发现通过尿素酶依赖性试验从胆汁反流性胃炎充血明显的部分检出Hp的阳性率低,但采用血清学或培养的方法,其Hp的检测率明显增高,初步提示部分胆汁反流性胃炎的发生与Hp感染有关,而胆汁反流所致炎症明显的部位(如胃窦)Hp的数量很少,而在胃体而近贲门可能有较多的Hp。但单纯根除Hp治疗对该病疗效欠佳。

2.7 Hp感染与胃肠外疾病的关系 已有一些间接证据显示Hp感染与部分有肠外疾病的发生发展有关,但未得到确认,有待进一步研究。

3 Hp的诊断

3.1 Hp感染的诊断方法 检测Hp感染主要通过:(1)生化试验:依赖尿素酶的胃镜下快速尿素酶(RUT)试验和¹³C尿素呼气试验(¹³C-UBT)和¹⁴C尿素呼气试验(¹⁴C-UBT)

仍是目前临床上诊断 Hp 的主要方法, 且开展更为普遍. RUT 需要胃镜检查, 但同时可明确胃内的病变程度, UBT 属无创检测, 但需排除胃内可疑的恶性病变或癌前病变, 一般多用于 Hp 根除治疗后的复查. 由于抗生素的广泛应用及不规则抗 Hp 治疗, 依赖尿素酶试验的检出率明显下降. (2)形态学检查: Hp 具有典型的形态特点. 在自然生境的胃黏膜上一般呈典型的“S”弯曲, 可较粗大或细小, 因观察角度不同可呈“C”型或“海鸥状”, 培养时间较短时可呈典型形态或杆状弯曲. 在生存条件不利的情况下, 如抗生素作用、培养时间较长、菌落过于密集或培养条件差时多丝状结构相连. Gram 染色呈阴性(红色), Giemsa 染色呈紫红色, 银染易呈棕褐色. 根据此特性可与生化试验结合, 用于鉴定 Hp 和海尔曼螺杆菌(*Helicobacter heilmannii*, 简称 Hh). 常用的方法有 (a)胃黏膜涂片(印片)Gram 染色油镜检查、(b)涂片暗视野观察或相差显微镜观察、(c)组织切片染色油镜检查: HE 染色、Warthin-Starry 银染色、改良 Giemsa 染色、甲苯胺兰染色等. 其中以银染色细菌与组织及黏液的对比最好, 而以 HE 最差, Giemsa 染色介于二者之间. 银染色可以检出组织内或腺腔内单个的典型细菌, 而 HE 染色仅能观察到大量或成簇的 Hp. (3)Hp 分离培养: 作为微生物学诊断的“金标准”, 临床应用尚少, 但由于不规则抗 Hp 治疗及部分胃内病变 Hp 定植量少, Hp 培养显示出其优越性, 受到重视. 我院的实践表明, 部分 RUT 阴性的萎缩性胃炎和胃癌者显示血清中有较高滴度的 Hp 特异性抗体(Western blot 法), 同时也可培养出极少量的 Hp 菌落. 但经胃镜取材的 Hp 培养仍属创伤性诊断方法, 而经吞线及吞棉的取材分离培养可获得一定的阳性率, 只是假阴性率较高. 分离培养技术要求较高, 可用于获得菌株和药敏试验. (4)基于 Hp 抗原抗体的免疫学检测: (a)酶联免疫黏附试验(ELISA)制备或检测的抗原包括混合抗原和特异的分离抗原(多种单一一种特异抗原); 制备和检测的抗体包括混合抗原或特异抗原对应的抗体, 包括 IgG、IgA 和 IgM 等. 检测的标本除了检测抗体用的血液外, 还包括尿液、唾液、胃液; 以及检测抗原用的粪便、血液等. (b)免疫酶试验: 用固定于玻片中的 Hp 菌, 与患者血清中的 Hp 抗体结合, 经酶标二抗显色镜检进行诊断. 测定的是 Hp 全菌抗原. (c)胶乳凝集试验: 将 Hp 抗原结合在胶乳颗粒或胶体金上, 与经稀释的微量待检血清中全菌抗体结合后, 根据出现肉眼可见的凝集反应进行判断. (d)金标渗滤法: 用免疫球蛋白或葡萄球菌 A 蛋白(SPA)包被的胶体金能与免疫复合物结合, 用于血清抗体的快速检测, 阳性反应呈红色, 较易判定. (f)免疫印迹技术(Western blot): Hp 抗原组分在变性聚丙烯酰胺凝胶电泳上根据分子量大小不同被分离, 与待检血清中的相应抗体结合后显色, 根据阳性条带的位置与大小可用于分析感染者血中对 Hp 多种抗原组分的抗体产生情况及用于毒力菌株的测定等, 能较完整反映

Hp 的免疫型, 而且因不同抗原被分离, 不易出现假阳性, 且便于治疗后的随访及诊断残留的 Hp 感染. (g)免疫组化染色: 胃活检组织病理切片经脱蜡复水等处理后, 加 Hp 特异单抗或多抗, 与标记的二抗反应后显色进行诊断, 显色情况依标记系统的不同而不同, 常用的 ABC 法是用生物素标记二抗, 生物素的配体亲合素上结合辣根过氧化物酶, 与底物 DAB 作用后呈棕黄色, 沉积于 Hp 抗原部位. 该方法适合于原位检测产生形态变异的 Hp. (h)血清 Hp 抗原检测(ELISA 法): 国内首先见于吴勤勤 et al 报道, 检测血清中 Hp 的可溶性抗原, 其结果与胃内 Hp 的感染一致, 但目前相关研究较少. (j)粪便 Hp 抗原检测: 国外首报, 国内已引进该项技术. 通过敏感的双抗体夹心法从粪便中检测 Hp 抗原, 与胃内 Hp 感染水平一致, 检查前一段时间的抗 Hp 治疗也易出现假阴性. (5)基于 Hp DNA 的基因检测: 部分 Hp 基因的核酸序列已明确, 以此为依据设计 PCR 引物或探针可进行 Hp 的基因检测. (a)PCR 相关技术: PCR(聚合酶链反应)技术可以在体外成百万倍地扩增靶 DNA, 目前应用于 Hp 检测的引物分别来自尿素酶、鞭毛素、黏附素、细胞毒素等基因. 还有一些 PCR 相关技术应用于 Hp 的基础和临床研究中, 如原位 PCR 用于明确 Hp 与胃上皮的关系、PCR-SSCP(单链构象多态性)用于 Hp 的基因突变研究、PCR-RFLP(限制性长度多态性)用于 Hp 菌株的分型、RAPD(随机扩增片段多态性)用于 Hp 菌株的鉴定等. (b)核酸探针杂交: 目前报道的有原位杂交、膜杂交等, 应用的探针有寡核苷酸探针、PCR 标记长(300-500 bp)探针等, 标记与检测系统则有生物素-亲合素系统、光敏生物素-链酶亲合素系统及地戈辛素-抗地戈辛系统等, 但主要用于 Hp 的基础研究. (c)多重 PCR+ 杂交的膜芯片技术: 可对 Hp 多个毒力相关基因和耐药基因进行 PCR 检测并通过在 NC 膜上的杂交出现确定 Hp 的现症感染及菌株毒力及耐药状况, 对 Hp 治疗的适应证及抗 Hp 药物选择有一定的帮助. 近来先进研究技术如生物芯片、组织阵列和 DHPLC 技术在 Hp 分子生物学研究领域得到应用, 但在临床上开展尚存在一定的难度.

3.2 Hp 感染的诊断标准 1999 年我国继海南三亚 Hp 专家共识会议后, 形成了我国对 Hp 若干问题的共识意见^[14]. 在诊断方面提出: (1)Hp 感染的诊断方法选择原则: Hp 感染诊断标准原则上要求可靠、简单, 以便于实施和推广. Hp 感染的诊断方法很多, 应根据不同的诊断目的和单位的条件选择诊断方法. 应选用经过考核, 具有敏感性、特异性高的试剂和方法进行检测. 并根据各项检测方法的特点, 设立科研和临床诊断标准. (2)Hp 感染的科研诊断标准: Hp 培养阳性或下列四项中任二项阳性者, 诊断为 Hp 阳性: (a)Hp 形态学(涂片、组织学染色或免疫组化染色); (b)尿素酶依赖性试验(RUT、¹³C 或 ¹⁴C-UBT); (c)血清学试验(ELISA 或免疫印迹试验等); (d)特异的 PCR 检测. Hp 的流行病学调查可根据研究目的

和条件,在上述试验中选择一项或二项。(3)Hp感染临床诊断标准:下列二项中任一项阳性者,则诊断Hp阳性:(a)Hp形态学(涂片或组织学染色);(b)尿素酶依赖性试验(RUT、 ^{13}C 或 ^{14}C -UBT)。(4)Hp感染的根除标准:抗Hp治疗停药至少4wk后复查:(a)Hp形态学检测阴性;(b)尿素酶依赖性试验(RUT、 ^{13}C 或 ^{14}C -UBT)阴性。用于临床目的,选做一项即可;用于科研目的,需两项均阴性。需取活组织检查者,用于临床目的,取胃窦黏膜;用于科研目的,取胃窦和胃体黏膜。

2002-08-16/19全国幽门螺杆菌第三次学术大会上,对Hp的诊断标准提出了几点修改意见,但尚未形成共识,包括:(1)推荐将Hp分离培养用于临床诊断,尤其是Hp少量定植的情况下、需要行药敏试验、科研和Hp菌型研究时;(2)增加将Hp粪便抗原检测用于现症感染诊断;(3)建议将Hp免疫分型技术用于临床,以便在某些疾病(如溃疡、萎缩和胃癌前病变)早期(表现为FD)即对Hp感染的致病性和宿主的耐受性进行预测,避免发展为难治疾病;(4)建议补充Hp阴性诊断标准,用于需要确定因Hp在体内分布不均或菌量过少所致的诊断困难,主要采用呼气试验(用于Hp分布不均、移位)、Hp分离培养细菌过少、Hp特异的免疫学检测(Hp残留)。(5)因家人、配偶携带Hp引起Hp再感染与复发的鉴别困难,如果患者必须根除Hp,建议其配偶也检测Hp,如果阳性需要治疗。

4 Hp感染的处理

在Hp根除适应证的选择方面,与1999年我国对Hp若干问题的共识意见^[14]对照,我国第三次幽门螺杆菌共识会议结合欧洲Maastricht 2共识报告的意见和我国的具体情况,初步对FD者Hp阳性持根除态度,对长期使用NSAID药物者和有GERD倾向者,根除Hp不太积极,但仍支持根除。

在推荐方案方面,针对目前治疗失败的主要原因是Hp对抗生素耐药性,建议采用耐药性不明显的呋喃唑酮和RBC(雷尼替丁枸橼酸铋)。用新一代的PPI制剂也可提高疗效。

由于Hp的传播途径尚不明确,目前提示口腔内Hp的检测率也相当高,在家庭内的传播不容忽视,可能会降低根除率,但对配偶Hp的检测和治疗尚未得到公认。

5 免疫防治

Hp的感染率无明显下降,而Hp的根除治疗可能不能明显预防Hp的感染,因此免疫防治可能是重要途径。国外已做了较多的工作,但仍无可靠的Hp疫苗用于临床。在我国第三次全国幽门螺杆菌学术会议上报告,广州、上海、西安在疫苗研制上做了大量工作,以下几个方面的研究比较突出:(1)Hp抗原组分筛选,上海市消化疾病研究所进行了Hp外膜蛋白基因克隆和特性鉴定,第一军医大学南方医院对AlpA等多个黏附素基因

及其保守区进行了克隆、表达和抗原性鉴定,中山大学附一医院克隆了Hp-NAP基因,并进行了序列分析。中国疾病预防控制中心报道Hp 2-D电泳将有助于Hp抗原组分筛选。(2)免疫佐剂,上海市消化疾病研究所报道了人工合成的寡核苷酸CpG-ODN在Hp疫苗中的佐剂作用及其免疫保护机制,认为CpG是一个很有前景的佐剂。(3)Hp感染免疫预防机制,中山大学第一附属医院研究表明,无论是以减毒鼠伤寒沙门菌为载体构建的Hp疫苗,还是Hp全菌超声粉碎抗原加霍乱毒素疫苗,均诱导小鼠产生Th1型保护性免疫应答,同时对免疫后胃炎进行了探讨,发现免疫后胃炎的强弱程度与免疫宿主和攻击菌量有关,而与Hp疫苗类型及免疫途径无关。

因此, Hp疫苗研究虽然是很有前景的研究方向,但目前的进展仍很缓慢,存在的主要问题是Hp在人群中感染率太高,感染早期常免疫保护作用不够,而免疫后胃炎比较明显。在Hp免疫及损伤机制方面尚需深入研究。

6 参考文献

- 1 Tomb JF, White O, Kerlavage AR, Clayton RA, Sutton GG, Fleischmann RD, Ketchum KA, Klenk HP, Gill S, Dougherty BA, Nelson K, Quackenbush J, Zhou L, Kirkness EF, Peterson S, Loftus B, Richardson D, Dodson R, Khalak HG, Glodek A, McKenney K, Fitzgerald LM, Lee N, Adams MD, Hickey EK, Berg DE, Gocayne JD, Utterback TR, Peterson JD, Kelley JM, Cotton MD, Weidman JM, Fujii C, Bowman C, Wattery L, Wallin E, Hayes WS, Borodovsky M, Karp PD, Smith HO, Fraser CM, Venter JG. The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature* 1997;388:539-547
- 2 Alm RA, Ling LS, Moir DT, King BL, Brown ED, Doig PC, Smith DR, Noonan B, Guild BC, DeJonge BL, Carmel G, Tummino PJ, Caruso A, Uria-Nickelsen M, Mills DM, Ives C, Gibson R, Merberg D, Mills SD, Jiang Q, Taylor DE, Vovis GF, Trust TJ. Genomic-sequence comparison of two unrelated isolates of the human gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature* 1999;397:6715
- 3 Eidt S, Stolte M. The significance of *Helicobacter pylori* in relation to gastric cancer and lymphoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7:318
- 4 Watanabe T, Tada M, Nagai H, Sasaki S, Nakao M. *Helicobacter pylori* infection induces gastric cancer in mongolian gerbils. *Gastroenterology* 1998;115:642-648
- 5 Xia HX, Fan XG, Talley NJ. Clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* and its clinical relevance. *World J Gastroenterol* 1999;5:263-266
- 6 Wu JC, Sung JJ, Chan FK, Ching JY, Ng AC, Go MY, Wong SK, Ng EK, Chung SC. *Helicobacter pylori* infection is associated with milder gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:427-432
- 7 Rokkas T, Ladas SD, Triantafyllou K, Liatsos C, Petridou E, Papatheodorou G, Karameris A, Raptis SA. The association between CagA status and the development of esophagitis after the eradication of *Helicobacter pylori*. *Am J Med* 2001;110:703-707
- 8 Pieramico O, Zanetti MV. Relationship between intestinal metaplasia of the gastro-oesophageal junction, *Helicobacter pylori* infection and gastro-oesophageal reflux disease: a prospective study. *Dig Liver Dis* 2000;32:567-572
- 9 Yerra LN, Bhasin DK, Panigrahi D, Vaiphei K, Sharma BC, Ray P. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux oesophagitis. *Trop Gastroenterol* 1999;20:175-177
- 10 Morgner A, Bayerdorffer E, Neubauer A, Stolte M. Malignant tumors of the stomach. Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma and *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 2000;29:593-607
- 11 Hiyama T, Haruma K, Kitadai Y, Ito M, Masuda H, Miyamoto

- M, Tanaka S, Yoshihara M, Sumii K, Shimamoto F, Chayama K. *Helicobacter pylori* eradication therapy for high-grade mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas of the stomach with analysis of p53 and K-ras alteration and microsatellite instability. *Int J Oncol* 2001;18:1207-1212
- 12 Liu H, Ye H, Ruskone-Fourmesttraux A, De Jong D, Pileri S, Thiede C, Lavergne A, Boot H, Caletti G, Wundisch T, Molina T, Taal BG, Elena S, Thomas T, Zinzani PL, Neubauer A, Stolte M, Hamoudi RA, Dogan A, Isaacson PG, Du MQ. T(11;18) is a marker for all stage gastric MALT lymphomas that will not respond to *H. pylori* eradication. *Gastroenterology* 2002;122:1286-1294
- 13 Morgner A, Bayerdorffer E, Neubauer A, Stolte M. *Helicobacter pylori* associated gastric B cell MALT lymphoma: predictive factors for regression. *Gut* 2001;48:290-292
- 14 张万岱, 萧树东, 胡伏莲, 胡品津, 徐智民. 幽门螺杆菌若干问题的共识意见. *中华医学杂志* 2000;80:394-395

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2003 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 征文通知 •

全国第八届中西医结合普通外科学术研讨会征文通知

由中国中西医结合学会急腹症专业委员会主办, 大连医科大学附属第一医院承办的全国第八届中西医结合普通外科学术研讨会将于 2003 年 6 月中旬在辽宁省大连市召开, 现将征文通知如下。

1 征文内容:

(1)急性及慢性胰腺炎的中西医结合基础实验研究和临床经验总结。(2)肝、胆疾病的中西医结合基础实验研究和临床经验总结。(3)梗阻性黄疸的诊断和中西医结合治疗经验。(4)肝、胆、胰腺疾病的影像学诊断及中西医结合介入治疗(5)中西医结合胃肠疾病的基础实验研究和临床经验总结。(6)有关肝胆胰腺胃肠疾病新技术、新进展的应用经验。(7)中西医结合治疗中晚期肿瘤的基础与临床研究(8)有关肝胆胃肠疾病的腹腔镜, 内窥镜诊治新技术和新方法。

2 征文要求:

(1)文章未公开发表过(包括会议及杂志)。(2)请寄 4000 字以内全文及 600 字以内摘要打印稿各一份, 摘要应包括目的, 方法, 结果和结论四部分, 不投摘要者恕不能收入汇编。(3)投稿时请附软盘, 用 word 软件输入, 注明作者姓名, 单位, 邮编并加盖公章或附单位介绍信。(4)稿件请于 2003 年 4 月 15 日前(以邮戳为准)寄至大连医科大学附属第一医院, 陈海龙教授收, 地址: 大连市中山路 222 号, 邮编: 116011。(5)欢迎网上投稿, Email: hailong_chen@x263.net。

3 本次会议将邀请著名中西医结合专家做专题讲座。中国中西医结合普通外科专业委员会将会同中国中西医结合外科杂志对全部征文进行优秀论文评选, 获奖者除参加大会交流外, 还将被授予中国中西医结合学会优秀论文证书。参会者将被授予国家级继续教育学分。

中国中西医结合学会普通外科(急腹症)专业委员会

2003-03-08



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

