

评价幽门螺杆菌根除治疗效果的检查方法和时机选择

苏 茵, 孙为豪

苏茵, 孙为豪, 东南大学附属中大医院消化科 江苏省南京市 210009
教育部留学回国人员科研启动基金资助课题, No. 9247342057
项目负责人: 孙为豪, 210009, 江苏省南京市, 东南大学附属中大医院消化科. weihaojun@hotmail.com
电话: 025-83272034 传真: 025-83272011
收稿日期: 2003-11-18 接受日期: 2003-12-16

摘要

幽门螺杆菌(Hp)根除治疗后,因细菌数量减少和尿素酶活性受抑制或其他产尿素酶的细菌过度生长,常导致多种Hp检测方法出现假阴性或假阳性,影响对Hp根除治疗效果的评价.本文对根除治疗后Hp检查方法和时机的选择加以综述. Hp根除治疗后6 mo, 尿素酶依赖性试验(RUT或¹³C-UBT)评价根除治疗效果准确性高,粪便Hp抗原(HpSA)试验在根除治疗后6 mo仍有一定的假阳性,准确性不如尿素酶依赖性试验.

苏茵, 孙为豪. 评价幽门螺杆菌根除治疗效果的检查方法和时机选择. 世界华人消化杂志 2004;12(4):976-978

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/976.asp>

0 引言

自1983年Warren和Marshall从胃黏膜活检标本中成功地分离出幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)以来,大量研究结果证明, Hp是慢性活动性胃炎和消化性溃疡的主要病因,长期感染可导致胃黏膜萎缩、肠上皮化生及异型增生,是胃黏膜相关淋巴样组织(mucosa associated lymphoid tissue, MALT)淋巴瘤和胃癌发生的高危因素. 诊断Hp感染的检查方法有很多,大致分为利用胃镜钳取胃黏膜组织的侵入性检查 and 不需要胃镜检查的非侵入性检查两大类. 前者包括快速尿素酶试验(rapid urease test, RUT)、病理组织学检查、Hp培养、聚合酶链反应(PCR)技术和胃内指示药喷洒染色法. 后者包括血清Hp抗体测定、同位素标记尿素呼气试验(urea breath test, UBT)和粪便Hp抗原(*Helicobacter pylori*-specific antigens in the stool, HpSA)试验.

Hp感染的根除(eradication)治疗,是指抗Hp治疗停药至少4 wk以后复查Hp阴性,即Hp消失,也称Hp感染治愈,停药后不易复发. 及时有效地根除Hp可促进溃疡愈合减少复发^[1],在一定程度上阻止慢性胃炎发生萎缩、肠化及阻断已形成的萎缩、肠化的进一步发展^[2],对低度恶性MALT淋巴瘤的疗效已被临床证实^[3]. 精确的检查方法是评价Hp根除治疗效果的关键,常用的Hp检查方法在用于未治疗人群时,其敏感性和

特异性都非常高;但用于已经进行抗菌药物治疗的患者时,由于细菌数目急剧减少,其敏感性会相应下降,导致假阴性. 本文对近年来国内外有关评价Hp根除治疗效果的研究进展加以综述.

1 RUT

RUT的基础在于Hp具有极强的尿素酶活性,水解尿素而产生氨和二氧化碳,氨引起pH值增高,从而使pH指示剂改变颜色. RUT因其简便、可靠和快速提供实验结果,是侵入性检查中诊断Hp感染的首选方法,文献报道RUT诊断Hp感染的敏感性为89-96.3%,特异性达97.9-100%^[4-5]. 活检标本的尿素酶活性主要与感染的Hp数量有关,细菌数量过少或尿素酶活性受到抑制都可能导致RUT假阴性. 以Hp培养为标准,当活检组织中细菌量大于10⁵菌落形成单位(colony forming unit, CFU)时, RUT的阳性率为100%,当细菌量在10³-10⁴ CFU时, RUT的阳性率降低,如果细菌量在10³ CFU以下则RUT阴性^[6]. 未经治疗的Hp感染者每块活检标本中细菌量可达10⁶ CFU,故RUT阳性反应强烈,敏感性高. 抗Hp治疗后因细菌量减少或尿素酶活性降低,假阴性增加. 因此,传统的观念认为在评价Hp根除效果时不宜单独使用RUT.

使用质子泵抑制剂(PPI)和抗生素治疗Hp感染,可导致Hp重新分布到胃的近端. 因此, Hp根除治疗后复查,应取胃窦及胃体部多个活检组织进行RUT. 近年来研究发现,根除治疗后RUT检测Hp的敏感性降低^[4,7]. Nakshabendi et al^[8]研究结果显示,十二指肠溃疡患者口服奥美拉唑20 mg, 2次/d,连续8 wk,不但明显减少胃窦部Hp菌量,而且显著抑制Hp尿素酶活性. 可能是Hp在生存环境不利时发生形态变异,常由S型缩卷成球形,其尿素酶活性减低. 但在停药后3-6 mo又可恢复其典型形态,尿素酶活性恢复. 丹麦学者Rune^[9]提出如果使用RUT评价Hp根除效果,应在抗Hp治疗停药后6-12 mo进行,以避免假阴性结果的出现. 日本学者Murata et al^[10]以细菌培养和组织切片HE染色为“金标准”,探讨RUT评价Hp根除效果的准确性. 结果显示根除治疗后RUT检测Hp的敏感性和特异性分别为58.8%和97.8%. 然而,如果抗Hp治疗停药4 mo以上复查, RUT的敏感性和特异性均达100%. 但是,该研究病例数偏少,4 mo以内复查者47例,4 mo以上复查者只有16例. 我们对127例Hp根除治疗后复查的研究结果表明,以细菌培养和组织切片改良Giemsa染色

为“金标准”, RUT 检测 Hp 的敏感性只有 64.3%. 根除治疗停药后 1 mo RUT 敏感性 55.6%, 准确性 84.4%; 停药后 2 mo RUT 敏感性 42.9%, 准确性 86.7%. 然而, 如果在完成 Hp 根除治疗后 6 mo 以上复查, RUT 检测 Hp 结果则与“金标准”完全一致^[11]. 因此, 在 Hp 根除治疗后 6 mo 以上复查, RUT 可以正确判断 Hp 根除效果. 对于 Hp 根除治疗后临床上有上消化道出血、消瘦和体重减轻等“报警”症状的患者, 胃镜检查必要的情况下, 选择合适的时机(6 mo 以上), RUT 可作为评价 Hp 根除效果的首选方法.

2 UBT

UBT 的原理是利用 Hp 产生的尿素酶水解同位素 ^{13}C 或 ^{14}C 标记的尿素, 生成 $^{13}\text{CO}_2$ 或 $^{14}\text{CO}_2$ 后弥散入血, 经肺呼出体外. ^{13}C 是存在于自然界的稳定的非放射性同位素, 其优点是对人体无害, 适用于任何人(包括孕妇和儿童); 但缺点是 ^{13}C -UBT 需用质谱仪分析, 费用高, 一般医院尚未普及应用. ^{14}C -UBT 具有一定放射性, 不适于孕妇及儿童, 且半衰期长可污染环境. UBT 由于无创无痛、操作简便和安全可靠, 具有较高的敏感性和特异性, 可以反映全胃 Hp 感染状况而避免了活检误差. UBT 是目前评价 Hp 是否根除的最佳方法, 常作为“金标准”评价其他检查方法的敏感性和特异性. 对消化性溃疡或功能性消化不良者, Hp 根除治疗后若无“报警”症状, 则 UBT 为评价 Hp 根除效果的首选方法.

由于 UBT 也是尿素酶依赖性检查方法之一, 在根除治疗后的早期因尿素酶活性减低可能出现假阴性结果. 同时由于抑酸剂的应用使胃酸分泌锐减, 致胃内其他产尿素酶的细菌过度生长而出现较高的假阳性. Slomianski et al^[12]报道根除治疗后 6 wk ^{13}C -UBT 检测 Hp 的特异性为 71%. Tokunaga et al^[13]对 109 例 Hp 感染者根除治疗后随访 6 mo, 采用细菌培养、组织学检查和 ^{13}C -UBT 联合检查 Hp. 治疗后 31-90 d 进行第一次检查, 治疗后 6 mo 行第二次检查. 结果第一次检查认为 Hp 已根除的患者有 4.6% 复发, 考虑其主要原因是第一次检查结果为假阴性. 另一方面, ^{13}C -UBT 检查结果显示根除失败的 6 例, 没有继续治疗的情况下, 6 mo 时复查 Hp 自动转阴, 考虑第一次检查结果可能为假阳性.

Miwa et al^[14]报道, 199 例 Hp 感染者根除治疗后 1 mo 和 6 mo 分别进行 ^{13}C -UBT 和侵入性检查. 将 1 mo 和 6 mo 时的 ^{13}C -UBT 值进行比较, 截止点设在 0.5%. 治疗后 1 mo 检查时有 94.9% 的患者 ^{13}C -UBT 值低于 0.5%, 即 Hp 阴性, 6 mo 时复查仍为阴性. 而 ^{13}C -UBT 值高于 0.5% 的患者中有 60.9% 在 6 mo 复查时已低于 0.5%, 被认为 Hp 已根除. ^{13}C -UBT 评价 Hp 根除效果, 根除治疗后 1 mo 检查的可靠性虽达 94.6%, 但假阳性率较高. 因此, UBT 最好在 Hp 根除治疗后 6 mo 检查, 以降低其假阳性率. Yoshimura et al^[15]研究结果显示 Hp 根除治疗

后 6 mo 复查, UBT 与以活检为基础的侵入性检查的准确性无统计学差异. Epplé et al^[16]报道 Hp 根除治疗后 6 mo UBT 的准确性达 98.9%.

^{13}C -UBT 可有效评估 Hp 根除治疗效果, 但遗憾的是 ^{13}C -UBT 检查需昂贵的仪器和试剂, 通常只有少数医疗中心可以进行. 故仍需寻找一种价廉、敏感和特异的非侵入性检查方法评价 Hp 根除效果, 新近开展的 Hp SA 试验基本达到上述要求.

3 Hp SA 试验

Hp SA 试验是通过酶联免疫方法(enzyme immunoassay, EIA)检测粪便中 Hp 抗原, 反映消化道 Hp 感染状况. 其优点为仅需粪便标本, 90 min 即可出结果, 且相对价廉, 并有较高的敏感性和特异性. Varia et al^[17]对 501 例患者的研究结果显示, Hp SA 诊断 Hp 感染, 敏感性和特异性分别为 94.1% 和 91.8%. Hp SA 已被美国 FDA 批准用于监测有症状的成年 Hp 感染者的诊断和 Hp 根除治疗效果的评价. 具有国际权威性的欧洲 Hp 研究组(EHPG) Maastricht2-2000 共识报告^[18]认为, 评价 Hp 根除效果首选 UBT, 如果不能进行 UBT, 选择 Hp SA. Hp 根除治疗后, 虽然 Hp 已被杀死, 但其抗原仍存在于粪便中, 以及其他细菌抗原的交叉反应等原因, Hp SA 存在很高的假阳性, 使其在根除治疗后的准确性明显降低. Bilardi et al^[19]用组织学检查、RUT 及培养作为“金标准”比较了三联杀菌治疗后 Hp SA 及 ^{13}C -UBT 监测 Hp 根除治疗的效果, 结果发现二者敏感性相似, 但 Hp SA 的假阳性率明显高于 ^{13}C -UBT, 阳性预测值明显低于 ^{13}C -UBT. Makristathis et al^[20]报道, 55 例 Hp 感染者在抗菌治疗 35 d 后, 41 例证实已根除的患者中有 13 例 HpSA 阳性, 敏感性和特异性分别为 68.3% 和 85.7%, 提示 Hp 根除治疗后 1 mo 检测 Hp SA 为时过早. Caselli et al^[21]在 Makristathis 的研究基础上将随访时间延长, 结果 72 例已根除的患者 HpSA 检测有 13 例假阳性(18%), 其中 3 例 6 mo 复查时 HpSA 转阴, 而 ^{13}C -UBT 只有 1 例假阳性. 因此, Hp SA 应该在根除治疗后至少 6 mo 进行, 且其准确性不及 ^{13}C -UBT.

虽然正常胃黏膜不到 1 wk 即更换 1 次, 但当合并其他消化道炎症如阑尾炎或憩室炎时, 黏膜更换延迟^[18]. 有关根除治疗后 Hp SA 在体内存留的时间, 尚未见详细报道, 故 Hp SA 在根除治疗后的诊断时机及其准确性有待进一步研究和证实.

总之, Hp 根除治疗后 6 mo 行 RUT 或 ^{13}C -UBT 评价根除效果均有很高的准确性, 可根据复查时是否需要内镜检查来进行选择. Hp SA 试验在 Hp 根除治疗后 6 mo 仍有一定的假阳性, 准确性不如前 2 种方法, 但随着对其研究的深入, 其有望成为评价 Hp 根除效果的简单、经济而又准确的新方法. Hp 根除后血清中 Hp IgG 和 Hp IgA 抗体可持续存在, 故不宜用血清学方法评价 Hp 根除治疗效果.

4 参考文献

- 1 Hopkins RJ, Girardi LS, Turney EA. Relationship between *Helicobacter pylori* eradication and reduced duodenal and gastric ulcer recurrence: A review. *Gastroenterology* 1996;110: 1244-1252
- 2 Hojo M, Miwa H, Ohkusa T, Ohkura R, Kurosawa A, Sato N. Alteration of histological gastritis after cure of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1923-1932
- 3 Arima N, Tsudo M. Extragastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma showing the regression by *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Br J Haematol* 2003;120:790-792
- 4 Nishikawa K, Sugiyama T, Kato M, Ishizuka J, Kagaya H, Hokari K, Asaka M. A prospective evaluation of new rapid urease tests before and after eradication treatment of *Helicobacter pylori*, in comparison with histology, culture and ^{13}C -urea breath test. *Gastrointest Endosc* 2000;51:164-168
- 5 Wong WM, Wong BC, Tang VS, Lai KC, Yuen ST, Leung SY, Hu WH, Lam SK. An evaluation of the PyloriTek test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in Chinese patients before and after eradication therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:976-980
- 6 Xia HX, Keane CT, O' Morain CA. Pre-formed urease activity of *Helicobacter pylori* as determined by a viable cell count technique-clinical implications. *J Med Microbiol* 1994;40:435-439
- 7 Laine L, Suchower L, Johnson E, Ronca P, Neil G. Accuracy of CLOtest after *Helicobacter pylori* therapy. *Gastrointest Endosc* 1998;47:250-253
- 8 Nakshabendi IM, Zhang QB, Mokhashi M, Gemmell CG, Lee FD, Russell RI. Effect of omeprazole therapy on the survival of *Helicobacter pylori*, urease activity, and antral gastric histology in patients with duodenal ulcer. *Helicobacter* 1996;1:155-158
- 9 Rune SJ. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. When to use which test and why. *Scand J Gastroenterol* 1996;215 (Suppl): 63-65
- 10 Murata H, Kawano S, Tsuji S, Tsujii M, Sawaoka H, Iijima H, Kawai N, Hori M. Evaluation of the PyloriTek test for detection of *Helicobacter pylori* infection in cases with and without eradication therapy. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2102-2105
- 11 孙为豪, 胡家华, 曹大中. 幽门螺杆菌根除治疗前后快速尿素酶试验诊断的准确性. *中华消化内镜杂志* 2003;20:104-106
- 12 Slomianski A, Schubert T, Cutler AF. ^{13}C -urea breath test to confirm eradication of *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1995;90:224-226
- 13 Tokunaga K, Hoshiya S, Watanabe K, Tanaka A, Ninomiya H, Wada S, Shingaki M, Itoh T, Ishida H, Takahashi S. A study on the appropriate time point for the assessment of *Helicobacter pylori* eradication-evaluation from the re-positive rate of *H pylori* after successful eradication and delayed decrease of ^{13}C -urea breath test levels. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 2000;97:1143-1150
- 14 Miwa H, Ohkura R, Nagahara A, Murai T, Ogihara T, Watanabe S, Hirai S, Sato N. ^{13}C -urea breath test for assessment of cure of *Helicobacter pylori* infection at 1 month after treatment. *J Clin Gastroenterol* 1998;27(Suppl 1):S150-S153
- 15 Yoshimura N, Tajiri H, Sawada A, Kozaiwa K, Ida S, Fujisawa T, Konno M, Kato S. A ^{13}C -urea breath test in children with *Helicobacter pylori* infection: assessment of eradication therapy and follow-up after treatment. *J Gastroenterol* 2001;36:606-611
- 16 Eppl HJ, Kirstein FW, Bojarski C, Frege J, Fromm M, Riecken EO, Schulzke JD. ^{13}C -urea breath test in *Helicobacter pylori* diagnosis and eradication. Correlation to histology, origin of 'false' results, and influence of food intake. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:308-314
- 17 Vaira D, Malfertheiner P, Megraud F, Axon AT, Deltenre M, Hirschl AM, Gasbarrini G, O' Morain C, Garcia JM, Quina M, Tytgat GN. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection with a new non-invasive antigen-based assay. HpSA. European study group. *Lancet* 1999; 354:30-33
- 18 Malfertheiner P, Megraud F, O' Morain C, Hungin AP, Jones R, Axon A, Graham DY, Tytgat G. European *Helicobacter Pylori* Study Group (EHPG). Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:167-180
- 19 Bilardi C, Biagini R, Dulbecco P, Iiritano E, Gambaro C, Mele MR, Borro P, Tessieri L, Zentilin P, Mansi C, Vigneri S, Savarino V. Stool antigen assay (HpSA) is less reliable than urea breath test for post-treatment diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1733-1738
- 20 Makristathis A, Pasching E, Schutze K, Wimmer M, Rotter ML, Hirschl AM. Detection of *Helicobacter pylori* in stool specimens by PCR and antigen enzyme immunoassay. *J Clin Microbiol* 1998;36:2772-2774
- 21 Caselli M, Zaffoni E, Trevisani L, Sartori S, Alvisi V. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection by Hp SA test. *Lancet* 1999; 354:1209-1210