

# 胃幽门螺杆菌感染清除后黏膜病理的动态变化

徐翠兰, 王琳, 赵丽华, 李军

徐翠兰, 赵丽华, 李军, 威海市立医院病理科 山东省威海市 264200  
王琳, 威海市立医院内科 山东省威海市 264200  
徐翠兰, 女, 1961-07-15 生, 山东省招远市人, 汉族. 1982 年毕业于滨州医学院, 副教授, 副主任医师. 主要从事临床病理诊断、胃肠肿瘤病理等研究工作. 山东省科技厅计划项目, No. 2000(69)  
项目负责人: 徐翠兰, 264200, 山东省威海市环翠区和平路 70 号, 威海市立医院病理科. wh-xcl@163.net  
电话: 0631-2877631 传真: 0631-5224816  
收稿日期: 2003-12-19 接受日期: 2004-02-01

## Dynamic changes of gastric mucosal pathology after clearance of *Helicobacter pylori* infection

Cui-Lan Xu, Lin Wang, Li-Hua Zhao, Jun Li

Cui-Lan Xu, Li-Hua Zhao, Jun Li, Department of Pathology, Weihai Municipal Hospital, Weihai 264200, Shandong Province, China  
Lin Wang, Department of Gastroenterology, Weihai Municipal Hospital, Weihai 264200, Shandong Province, China  
Supported by Scientific and Technological Bureau, Shandong Province, No. 2000(69)  
Correspondence to: Cui-Lan Xu, Department of Pathology, Weihai Municipal Hospital, Weihai 264200, Shandong Province, China. wh-xcl@163.net  
Received: 2003-12-19 Accepted: 2004-02-01

## Abstract

**AIM:** To investigate the characteristics of pathological changes in the gastric mucosa after anti-*Helicobacter pylori* (*H pylori*) therapy.

**METHODS:** The samples were obtained through electronic gastroscope or operation and divided into two groups: therapy group ( $n=32$ ) in which the patients received standard anti-*H pylori* therapy; and control group ( $n=25$ ) without anti-*H pylori* therapy. Histological examinations were carried out after gastroscopic inspection or operation, half a year and one year later.

**RESULTS:** *H pylori* in the mucous membrane of the stomach in all 32 cases in therapy group diminished or disappeared and pathological changes (inflammation, intestinal metaplasia and dysplasia) attenuated to some extent. There were significant differences between samples at different time points of examination ( $P<0.05$ ). In all 25 cases in group control, changes of *H pylori* and pathology of the mucous membrane were not apparent. There was not a statistical significance between samples at different time points of examination ( $P>0.05$ ). There was significant difference between samples of therapy and control groups ( $P<0.05$ ).

**CONCLUSION:** Anti-*H pylori* therapy has active significance for the improvement of pathological changes in the mucous membrane of the stomach.

Xu CL, Wang L, Zhao LH, Li J. Dynamic changes of gastric mucosal pathology after clearance of *Helicobacter pylori* infection. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2004;12(5):1092-1095

## 摘要

**目的:** 探讨幽门螺杆菌(简称 *H pylori*) 在胃部感染经抗 *H pylori* 药物治疗后, 黏膜病变的病理变化规律。

**方法:** 应用电子胃镜或手术标本取胃黏膜行病理观察, 抗 *H pylori* 规范治疗组( $n=32$ )和非抗 *H pylori* 规范治疗组( $n=25$ )对照, 间隔 6 mo, 1 a 随诊再次取材行胃黏膜组织学检查, 并做对比分析。

**结果:** 在 *H pylori* 感染治疗组 32 例中胃 *H pylori* 数量减少或消失, 胃黏膜病变(炎症、肠化及异型增生)均有不同程度的好转, 各组间差异均有显著性( $P<0.05$ )。未经抗 *H pylori* 治疗组 25 例, *H pylori* 数量及胃黏膜病变变化不明显, 无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗组与对照组重度病变对比分析有统计学意义( $P<0.05$ )。

**结论:** 抗 *H pylori* 感染治疗对胃黏膜组织学病变的好转有着积极的意义; 而未经系统抗 *H pylori* 治疗组胃黏膜病变有待进一步研究。

徐翠兰, 王琳, 赵丽华, 李军. 胃幽门螺杆菌感染清除后黏膜病理的动态变化. 世界华人消化杂志 2004;12(5):1092-1095

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/1092.asp>

## 0 引言

近 20 a 来, 人们对 *H pylori* 的认识逐渐深入<sup>[1-12]</sup>. 特别是 1990 年以来, 对 *H pylori* 的研究非常之多<sup>[13-17]</sup>, 甚至达到了胃黏膜病变必谈 *H pylori* 的境地. 国内外大量的研究结果表明: *H pylori* 与慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌与黏膜相关淋巴组织淋巴瘤有着密切的关系<sup>[18-24]</sup>. 口服大量抗 *H pylori* 药物后, 究竟胃黏膜有何变化, 组织结构和细胞形态变化有何规律, 迄今无客观指标衡量. 目前, *H pylori* 感染胃黏膜病变的研究基本上处于横向阶段, 为了观察 *H pylori* 感染治疗后胃黏膜病变的变化规律, 深入探讨其相关性, 我们进行了随诊复检相关患者的病理研究, 并进行了纵横向比较及相关分析。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料 2001-2002 年病理科胃镜和手术切除胃窦部胃

黏膜标本 85 例, 其中胃镜活检标本 77 例, 胃大部切除标本(胃早期癌及不典型增生)8 例. 抗 H pylori 治疗组, 胃黏膜 H pylori 阳性者 45 例, 给予洛赛克 20 mg, 2 次/d, 克拉霉素 500 mg, 2 次/d, 阿莫西林 500 mg, 4 次/d, 连续 po 1 wk. 不能系统规范用药及未能坚持重复黏膜活检者 13 例, 材料完整者 32 例, 其中男 19 例, 女 13 例; 年龄 23-72 岁, 平均 48.9 岁; 病程最短 5 mo, 最长 12 a, 平均病程 40 mo. 未抗 H pylori 治疗组, 胃黏膜 H pylori 阳性者 40 例, 未应用抗 H pylori 药物. 复查失访者 15 例, 材料完整者 25 例, 男 16 例, 女 9 例; 年龄 33-70(平均 49.6 岁); 病程最短 2 mo, 最长 11 a, 平均 45 mo.

1.2 方法 胃炎患者从第 1 次胃镜开始取胃窦部黏膜, 间隔 6 mo, 1 a 分别再次在相同部位取胃黏膜进行病理组织学检查. 标本均经 40 g/L 甲醛固定, 常规脱水、透明浸蜡处理, 3  $\mu$ m 厚度连续切片, 捞取 2 张分别行 Giemsa 染色和 HE 染色. 切片由同一高年资病理医师按双盲法观察. H pylori 数量: 观察胃黏膜的黏液层、表面上皮、小凹上皮和腺管上皮表面的 H pylori 分布, +: 轻度: 在一个或两个高倍视野发现数个 H pylori; ++: 中度: 半数以上高倍视野有散在 H pylori 或 1-2 个高倍视野有成堆 H pylori; +++: 重度: 在多个高倍视野均可见成堆 H pylori. 慢性炎症: 根据慢性炎症细胞密集程度和浸润深度分级, 轻度(I): 慢性炎细胞较少并局限于黏膜浅层, 不超过黏膜层的 1/3. 中度(II): 慢性炎细胞较密集, 超过黏膜层的 1/3, 达到 2/3. 重度(III): 慢性炎细胞密集, 占居黏膜全层. 萎缩: 即胃固有腺体不同程度的萎缩和消失. 萎缩程度以胃固有腺体减少各 1/3 来计算. 轻度(I): 固有腺体数减少不超过原有腺体的 1/3, 大部分腺体仍保存. 中度(II): 固有腺体数减少超过 1/3, 但未超过 2/3. 重度(III): 固有腺体数减少超过 2/3, 仅残留少数腺体, 甚至完全消失. 取材过浅者已剔除. 肠化: 肠化部分占腺体和表面上皮总面积 1/3 以下的为轻度(I), 1/3-2/3 的为中度(II), 2/3 以上的为重度(III). 异型增生: 轻度(I): 发生在黏膜表面, 细胞异型性小, 核分裂少, 罕见病理性核分裂, 核的位置多位于整个细

胞的一半以下, 核仁小; 重度(III): 腺体有背靠背、共壁现象, 有时见出芽, 细胞异型性明显, 细胞排列不整, 见复层排列, 核深、核仁大, 可见病理性核分裂像. 中度(II): 介于轻度与重度之间. 以上 0 级表示无此病变.

统计学处理 两组计数资料采用  $\chi^2$ .

## 2 结果

镜检发现 H pylori 绝大多数仅限于黏膜上皮表面(图 1), 极少位于细胞内, 细胞间隙以及胃固有膜中. 抗 H pylori 规范治疗 32 例, 其 H pylori 数量明显减少, 28 例根除, 根除率达 87.5%. 第 3 次黏膜活检无重度感染者. H pylori 根除后患者上腹痛和烧心症状的频度和严重性均有好转, 无 1 例患者出现严重不良反应而导致治疗复查中断. 黏膜炎症和腺体萎缩情况: 黏膜炎症一般表现为慢性浅表性炎, 多部分合并急性炎(活动期), 镜检发现胃小凹固有膜内较多的浆细胞、淋巴细胞和一些中性粒细胞或嗜酸性粒细胞浸润(图 2), 一般表面上皮和腺上皮无明显受损, 重度炎症时可见有上皮细胞的破坏, 急性炎时合并较多的中性粒细胞浸润和糜烂. 经抗 H pylori 治疗组炎症明显减轻. 轻度炎症比例增加, 而重度炎症比例明显减少. 相关检验比较有明显差异( $P < 0.05$ ). 腺体萎缩情况: 表现为腺体层数减少或腺体间距增宽和固有膜纤维致密(图 3). 各检验指标比较有显著差异( $P < 0.05$ ). 腺上皮肠化及异型增生: 腺上皮肠化表现为出现杯状细胞、纹状缘、潘氏细胞和各种内分泌细胞, 个别出现纤毛细胞(图 4), 在根除 H pylori 后活检无明显差异( $P > 0.05$ ). 异型增生表现为部分黏膜增厚, 正常黏膜结构被增生性上皮取代, 腺腔不规则, 部分细胞大小不一、核染色加深、排列不齐, 并见异型性腺管呈囊性扩张(图 5). 腺上皮异型增生程度表达了显著的差异( $P < 0.05$ ). 根除 H pylori, 异型增生的上皮程度减轻, 部分恢复正常(表 1).

两组间对照: 就第 3 次黏膜活检, 在重度病变的各指标比较显示抗 H pylori 治疗组其炎症、腺体萎缩、腺上皮化生及胃黏膜上皮异型增生方面比例明显低于非抗 H pylori 治疗组. 二者有显著性差异( $P < 0.05$ , 表 2).

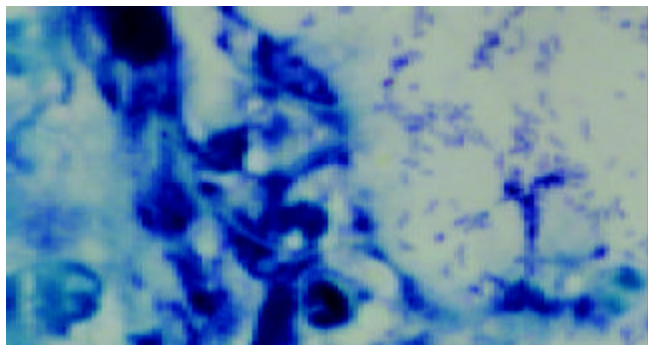
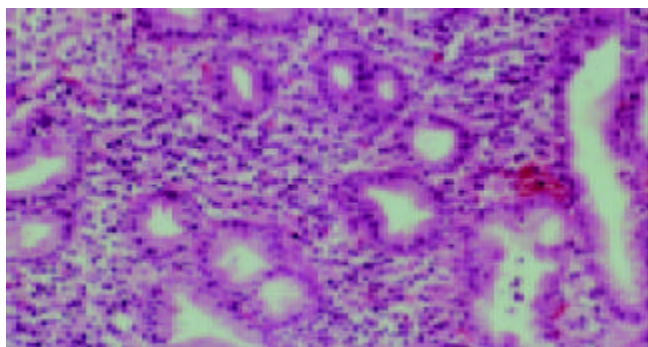
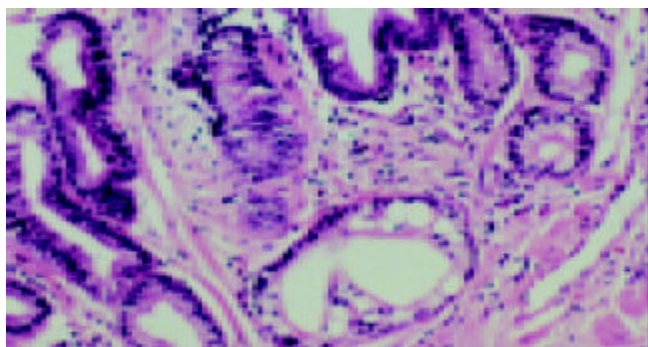
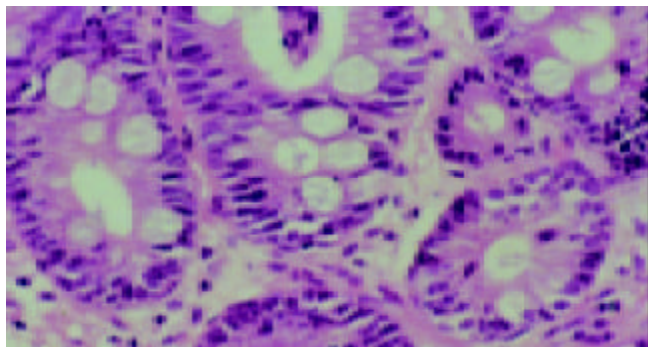
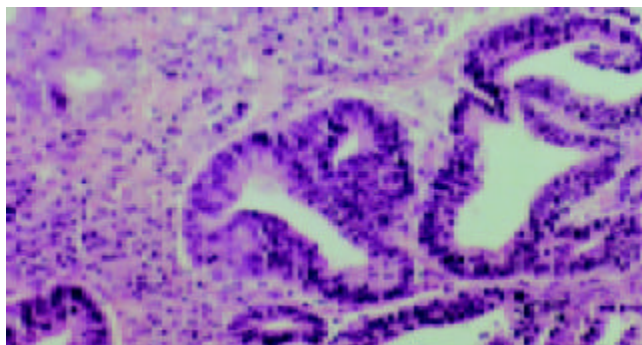
表 1 抗 H pylori 治疗组胃黏膜病变各指标对照

H pylori		H pylori <sup>a</sup>				黏膜炎症 <sup>a</sup>			黏膜萎缩 <sup>a</sup>				肠化 <sup>a</sup>				异型增生 <sup>a</sup>			
		-	+	++	+++	I	II	III	0	I	II	III	0	I	II	III	0	I	II	III
抗( $n=32$ )	第 1 次	0	10	14	8	11	12	9	16	8	6	2	10	6	10	6	17	10	4	1
	第 2 次	25	3	3	1	14	10	8	19	8	3	2	12	6	9	5	17	12	3	0
	第 3 次	28	2	2	0	19	11	2	27	1	2	2	11	8	8	5	29	2	1	0
非抗( $n=25$ )	第 1 次	0	10	6	9	7	9	9	10	6	7	2	6	8	7	4	11	8	5	1
	第 2 次	0	12	8	5	11	10	4	11	7	5	2	7	9	5	4	12	7	5	1
	第 3 次	1	8	6	10	10	5	10	10	4	4	7	5	6	2	12	12	8	1	4

<sup>a</sup> $P < 0.05$ .

表2 第3次活检胃黏膜重度病变对照表  $n$  (%)

	$n$	H pylori 根除	炎症(III)	萎缩(III)	肠化(III)	异型增生(III)
抗 <sup>a</sup>	32	28 (87.5)	2 (6.2)	2 (6.2)	5 (15.6)	0 (0.0)
非抗	25	1 (4.0)	10 (40.0)	7 (28.0)	12 (48.0)	4 (16.0)

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 非抗.图1 胃黏膜表面感染 H pylori Giemsa $\times 1\,000$ .图2 胃黏膜重度慢性炎 HE $\times 100$ .图3 胃黏膜腺体萎缩 HE $\times 100$ .图4 胃黏膜腺细胞肠上皮化生 HE $\times 200$ .图5 胃黏膜腺体异型增生 HE $\times 100$ .

### 3 讨论

我国在不同地区、不同环境、不同年龄 H pylori 感染率不等, 平均 50% 左右, H pylori 通过特异的黏附素位于胃型上皮, 目前认为是慢性胃炎的主要致病菌. 迟晶 et al<sup>[25]</sup>研究了沙土鼠胃 H pylori 长期感染的病理改变, 得出 H pylori 长期感染引起沙土鼠胃黏膜严重炎症、肠上皮化生及不典型增生. H pylori 感染可直接引起胃癌<sup>[26-27]</sup>. 与一般感染不同, H pylori 系慢性感染过程, 罕见有自发愈合, 可以存在很久, 直至发生黏膜萎缩、腺上皮肠化, 其中一部分增加了异型增生, 甚至癌变的危险, 其作用机制不十分清楚, 很多研究试图弄清 H pylori 感染在胃癌发生中的确切机制<sup>[28-29]</sup>. 我们认为, 不予以抗 H pylori 治疗, 随着时间的推移, H pylori 也必将对胃黏膜引起一系列的损害.

我们研究的是随访患者 3 次胃黏膜活检, 进行纵向观察对比并横向对照比较, 证实治疗以后胃黏膜变化均有不同程度的改观. 在 H pylori 感染的患者中, 给予抗 H pylori 治疗组胃黏膜病变除肠化外, 炎症、萎缩及异型增生逐渐减轻或消失, 各组间第 1 次与第 3 次比较有显著意义( $P < 0.05$ ), 对消除病变逐渐恢复正常有着积极的意义, 与刘天舒 et al<sup>[30]</sup>报道一致. 同时我们还发现抗 H pylori 治疗组根除 H pylori 几率达 87.5%, 与非抗 H pylori 治疗组在重度病变指标比较, 炎症、萎缩、肠化和异型增生的比例两组比较有显著性差异( $P < 0.05$ ). 因此我们认为有消化道症状、H pylori 阳性患者、中度炎症以上应给予系统规范抗 H pylori 治疗.

本结果显示, 给予根除 H pylori 至少可以防止病变的进一步加重, 相当一部分可以向好的方向转化. 我国是胃癌高发区, H pylori 感染率显著高于胃癌低发区<sup>[31]</sup>. 我们医务工作者迫切要解决的是采取切实可行的措施减少胃癌的发病, 并且在胃癌高危人群中进行积极的干预, 给予有效的抗 H pylori 治疗, 我们认为在一定程度上能够预防胃癌的发生. 当然, 胃癌的发生是多因素的, 并是渐变的, 可能有环境因素、饮食因素或有基因突变的发生, 尤其是胃癌形成期或进展期. 因为胃癌不论其组织类型如何, 最初都是由于胃黏膜表面上皮(胃小凹深部细胞)或胃腺管上皮的肠上皮化生、异型增生而最终形成癌, 所以根除 H pylori 仍然可认为是有

效可行的防癌措施. 同时我们还发现, 非抗 *H pylori* 治疗组炎症有所减轻, 而萎缩、肠化及异型增生无明显加重倾向, 各指标间比较无统计学意义. 我们认为主要是时间因素, 而慢性活动性胃炎→萎缩→肠化→异型增生→胃癌一般需要 20 a 左右, 因此, 不能过早地下结论, 而需要进一步长时期的追踪观察和研究.

胃黏膜 *H pylori* 感染是一个历史长久的问题, 可能会追溯到古代<sup>[32]</sup>, 我们认为, 只要有消化道症状的患者胃镜检查都建议取胃黏膜至少 3 块行病理组织学检查, 确定 *H pylori* 感染与否、严重程度及炎症分类、萎缩、肠化及异型增生的病变程度, 提供是否需要根除 *H pylori* 的可靠依据, 使更多的患者得到确切而有效治疗, 对提高全人口的劳动力和生活质量, 延长寿命是极为有益的.

致谢 承蒙纪小龙教授指导.

#### 4 参考文献

- 高晓红, 潘伯荣. 幽门螺杆菌感染与胃癌. 新消化病学杂志 1995; 3:223-224
- 丁松泽, 李怀斌, 黄河. 幽门螺杆菌感染时致炎性因子的研究进展. 新消化病学杂志 1995;3:221-222
- 梁后杰, 刘为纹, 房殿春, 刘卫, 王俊茹. 幽门螺杆菌培养滤液诱导胃黏膜细胞恶性转化. 新消化病学杂志 1997;5:213-215
- 姜海行, 胡翠娥, 梁秀就. 幽门螺杆菌感染与胃黏膜增生细胞核抗原表达的关系. 新消化病学杂志 1997;5:223-224
- 纪小龙, 刘小兵. Hp 与胃癌: 已知的与未知的. 世界华人消化杂志 1998;6:451-453
- 卢世云, 潘秀珍, 彭孝伟, 施作霖. 幽门螺杆菌感染与胃黏膜上皮细胞增生和凋亡. 世界华人消化杂志 1999;7:975-977
- 郭浩岩, 张建中. 幽门螺杆菌黏附素研究进展. 世界华人消化杂志 2000;8:690-692
- 汪荣泉, 房殿春, 刘为纹, 罗元辉. 幽门螺杆菌感染与胃癌和癌旁组织中 MUC1 和 MUC6 基因表达的关系. 世界华人消化杂志 2000;8:584-585
- 张万岱, 徐智民. 幽门螺杆菌研究现状及共识. 世界华人消化杂志 2000;8:1084-1088
- Hobsley M, Tovey FI. *Helicobacter pylori*: the primary cause of duodenal ulceration or a secondary infection. *World J Gastroenterol* 2001;7:149-151
- Hua JS, Ho B, Zheng PY, Yeoh GK, Ng CH, Lin SG. Coexistence of *Helicobacter pylori* spiral and coccoid forms in experimental mice. *World J Gastroenterol* 1998;4:485-488
- Haas G, Karaali G, Ebermayer K, Metzger WG, Lamer S, Zimny-Arndt U, Diescher S, Goebel UB, Vogt K, Roznowski AB, Wiedenmann BJ, Meyer TF, Aebischer T, Jungblut PR. Immunoproteomics of *Helicobacter pylori* infection and relation to gastric disease. *Proteomics* 2002;2:313-324
- 潘秀珍, 陈明红. 幽门螺杆菌的毒力研究与分型. 世界华人消化杂志 2000;8:551-553
- 崔梅花, 胡伏莲. 幽门螺杆菌的致病因子. 世界华人消化杂志 2003; 11:1993-1996
- 宋春芳, 袁媛. 细胞凋亡与胃癌及幽门螺杆菌相关胃疾病. 世界华人消化杂志 2002;10:427-429
- 庄小强, 林三仁. 幽门螺杆菌与胃癌的研究进展. 世界华人消化杂志 2000;8:206-207
- 姜海行, 梁淡涓, 王琳琳, 陈振依, 覃山羽, 单庆文. 儿童幽门螺杆菌感染的特征. 世界华人消化杂志 2001;9:1457-1459
- 庄小强, 林三仁. 胃癌及癌前病变中幽门螺杆菌分布的感染研究. 世界华人消化杂志 2000;8:710-711
- Cai L, Yu SZ, Zhang ZF. *Helicobacter pylori* infection and risk of gastric cancer in Changle County, Fujian Province, China. *World J Gastroenterol* 2000;6:374-376
- 刘建生, 施尧, 刘文忠. 胃黏膜萎缩与 Hp 感染淋巴组织增生的关系. 世界华人消化杂志 1998;6:521-523
- 高利利, 梁浩, 纪小龙. 幽门螺杆菌相关性胃 MALT 淋巴瘤的发病机制及治疗. 世界华人消化杂志 1999;7:789-790
- 李兰更, 蒋树林, 姚希贤. 幽门螺杆菌对功能性消化不良黏膜病变的影响. 新消化病学杂志 1997;5:227-228
- Lin JT, Wang JT, Wang TH, Wu MS, Lee TK, Chen CJ. *Helicobacter pylori* infection in a randomly selected population, healthy volunteers, and patients with ulcer and gastric adenocarcinoma. A seroprevalences in Taiwan. *Scand J Gastroenterol* 1993;28:1067-1072
- Holcombe C, Omotora BA, Eldridge J, Jones DM. *H pylori*, the most common bacterial infection in Africa random serological study. *Am J Gastroenterol* 1992;87:28-30
- 迟晶, 傅宝玉, 宋敏, 展广智, 吴利波, 服部隆则. 砂土鼠胃黏膜幽门螺杆菌长期感染的病理改变. 世界华人消化杂志 2002;10:415-417
- Watanabe T, Tada M, Nagai H, Sasaki S, Nakao M. *Helicobacter pylori* infection induces gastric cancer in Mongolian gerbils. *Gastroenterology* 1998;115:642-648
- Honda S, Fujioka T, Tokieda M, Satoh R, Nishizono A, Nasu M. Development of *Helicobacter pylori*-induced gastric carcinoma in Mongolian gerbils. *Cancer Res* 1998;58:4255-4259
- Kuipers EJ. Review article: Relationship between *Helicobacter pylori*, atrophic gastritis and gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12(Suppl 1):25-36
- Kuipers EJ. Review article: exploring the link between *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13 (Suppl 1):3-11
- 刘天舒, 王吉耀, 陈世耀, 乐凡. 幽门螺杆菌相关性胃部疾病的病理变迁. 中华消化杂志 2001;21:15-17
- Wang RT, Wang T, Chen K, Wang JY, Zhang JP, Lin SR, Zhu YM, Zhang WM, Cao YX, Zhu CW, Yu H, Cong YJ, Zheng S, Wu BQ. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer: evidence from a retrospective cohort study and nested case-control study in China. *World J Gastroenterol* 2002;8:1103-1107
- 纪小龙, 申明识, 贾平, 龙学德. Hp 与胃黏膜病变 - 20 年前后比较. 新消化病学杂志 1994;2:32-33