

幽门螺杆菌与化生性病变在胃黏膜中的分布

金仁顺, 朴东明

■背景资料

*H. pylori*感染引起的慢性胃炎伴有化生性病变除了肠化以外还有假幽门腺化生和颈黏液细胞的增生, 但对后者的研究国内尚少。

金仁顺, 朴东明, 延边大学医院病理科 吉林省延吉市 133000
通讯作者: 金仁顺, 133000, 吉林省延吉市局子街119号, 延边大学医院病理科. kimyinsun2004@yahoo.com.cn
电话: 0433-2660121
收稿日期: 2006-01-10 接受日期: 2006-05-26

Distribution of *Helicobacter pylori* and metaplastic lesions in gastric mucosa

Ren-Shun Jin, Dong-Ming Piao

Ren-Shun Jin, Dong-Ming Piao, Department of Pathology, Hospital of Yanbian University, Yanji 133000, Jilin Province, China

Correspondence to: Ren-Shun Jin, Department of Pathology, Hospital of Yanbian University, 119 Juzi Road, Yanji 133000, Jilin Province, China. kimyinsun2004@yahoo.com.cn

Received: 2006-01-10 Accepted: 2006-05-26

Abstract

AIM: To investigate the distribution of *Helicobacter pylori* and metaplastic lesions as well as their correlations in gastric mucosa.

METHODS: Whole-mucosal step sectioning were performed using 10 surgically resected stomach specimens (5 cases of gastric or duodenal ulcers, 5 of gastric carcinoma) that histologically showed *H. pylori* infection. Serial paraffin sections were prepared and stained as follows: (1) hematoxylin and eosin staining; (2) immunohistochemical staining for *H. pylori*, and (3) immunohistochemical and alcian blue (AB) double-staining for human gastric mucin (M1). After each section was histologically evaluated, the positively stained areas were plotted on photographic copies showing the stomach specimens.

RESULTS: The staining properties were as follows: (1) *H. pylori*⁺; (2) complete intestinal metaplasia (IM); (3) incomplete intestinal metaplasia, and (4) pseudopyloric gland metaplasia (PM) and mucous neck cells. The 10 stomach specimens were then classified into three types: In type I (*H. pylori*⁺IM⁺PM⁺), the distributions of *H. pylori* and the metaplastic changes, especially

PM, overlapped. In types II (*H. pylori*⁺IM⁺PM⁻) and III (*H. pylori*⁺IM⁺PM⁺), the distributions of *H. pylori* and the metaplastic changes, especially IM, did not overlap. In 4 out of 5 type I cases, *H. pylori* was observed in the areas of incomplete IM epithelia. Type II and III cases generally showed higher degrees of mucosal inflammation and atrophy of proper glands than type I cases. Four out of 5 type II and III cases were associated with carcinoma, whereas only 1 type I case was associated with carcinoma. The other cases were associated with ulcer lesions.

CONCLUSION: In conclusion, areas of PM with mild IM may include areas of *H. pylori* infection, as observed in type I stomach specimens, which may associated with the induction of ulcers. On the other hand, areas of marked IM associated with severe inflammation, as observed in type II and III specimens, do not contain areas of *H. pylori* infection, which may increase the risk of carcinogenesis.

Key Words: *Helicobacter pylori*; Intestinal metaplasia; Pseudopyloric gland metaplasia; Mucous neck cells

Jin RS, Piao DM. Distribution of *Helicobacter pylori* and metaplastic lesions in gastric mucosa. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2006;14(20):2030-2033

摘要

目的: 探讨在胃黏膜中幽门螺杆菌(*H. pylori*)与化生性病变的分布及其相关性。

方法: *H. pylori*感染的胃病患者10例(胃或十二指肠溃疡5例, 癌症病例5例), 手术切除胃标本做全胃取材, 把所有标本做连续切片做(1)HE染色; (2)*H. pylori*免疫组化染色, (3)人胃黏蛋白(human gastric mucin, M1)做免疫组化染色后用奥新蓝(alcian blue, AB)做双重染色, 把染色结果画在取材图上。

结果: 根据(1)*H. pylori*; (2)完全性肠上皮化生; (3)不完全性肠上皮化生及(4)奥新蓝阳性的假幽门腺化生和/或颈黏液细胞(PM)的分布

结果, 全部病例分为3型; 在 I 型(HP⁺IM⁺PM⁺)以假幽门腺化生为主, *H pylori*与化生性病变的分布重复, II 型(HP⁺IM⁺PM⁻)和 III 型(HP⁺IM⁻PM⁺)是以肠上皮化生为主, 与*H pylori*的分布不重复, 呈相反。I 型5例中4例在不完全性肠上皮化生细胞上见*H pylori*感染。II 型和 III 型的炎症细胞浸润及萎缩程度比 I 型重。II 型和 III 型5例均是癌症病例, I 型5例中仅有1例是癌症病例, 其余4例是溃疡病例。

结论: I 型胃黏膜中的假幽门腺化生和伴有*H pylori*感染的轻度肠上皮化生, 可能与诱发溃疡性病变有关; II, III 型的肠上皮化生, 加上严重的炎症持续, 可能增加癌发生的危险性。

关键词: 幽门螺杆菌; 肠上皮化生; 假幽门腺化生; 颈黏液细胞

金仁顺, 朴东明. 幽门螺杆菌与化生性病变在胃黏膜中的分布. 世界华人消化杂志 2006;14(20):2030-2033
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/2030.asp>

0 引言

近年的研究表明幽门螺杆菌(*H pylori*)感染引起的慢性胃炎, 从浅表性胃炎发展到萎缩性胃炎的过程中常伴有肠上皮化生, 且与胃癌的发生有关^[1]。但因肠上皮化生细胞上常常不见*H pylori*, 对与胃癌的关系研究带来一定的困难, 另一方面*H pylori*感染引起的慢性萎缩性胃炎伴有的化生性病变除了肠上皮化生以外还有胃体腺区出现的假幽门腺化生, 但目前为止没有得到足够的重视。Takizawa *et al*^[2]曾报道过慢性萎缩性胃炎除了肠上皮化生为主型胃炎外, 还有假幽门腺化生为主型的胃炎。为清楚*H pylori*感染与胃黏膜上皮的化生性病变关系, 本研究利用手术切除胃标本, 探讨了*H pylori*与肠上皮化生及假幽门腺化生的分布及其相关性。

1 材料和方法

1.1 材料 2000-2002年日本埼玉医科大学附属医院切除的胃标本中, 选择标本固定及保存良好, 伴有*H pylori*感染的胃癌及胃十二指肠溃疡标本10例, 其中胃溃疡2例, 十二指肠溃疡2例, 胃和十二指肠复合性溃疡1例, 早期胃癌3例(1例伴有胃溃疡), 进展期胃癌2例; 男6名, 女4名, 年龄43-79(平均59)岁, 所有患者无抗*H pylori*药物治疗史。

1.2 方法 把所有标本固定在40 g/L甲醛48-72 h后, 把胃的黏膜面照相。为了全面观察*H pylori*

和化生性病变在全胃中的分布, 以宽3-5 mm, 长25-35 mm大小做全胃取材, 平均每标本切成160个组织块、66个蜡块。在照片上画取材图后, 常规石蜡包埋, 5 μm厚度做连续切片, 做(1)HE染色; (2)*H pylori*免疫组化染色(抗体: 371/254.55, 稀释倍数为1:50, Novocastra Laboratoires, Newcastle, UK); (3)人胃黏蛋白(human gastric mucin, 抗体: 45M1, 稀释倍数为1:50, Novocastra Laboratoires, Newcastle, UK)做免疫组化染色后用奥新蓝(AB, pH2.5)做双重染色。*H pylori*用胰蛋白酶(37℃, 10 min), 人胃黏蛋白用苦味酸缓冲液高压3 min进行抗原修复, 用DAB显色。把所有标本用显微镜观察以后, 把各染色结果记录在取材图上。胃窦部及体部的炎症程度及萎缩程度是按照新悉尼^[3]诊断标准来判断。

2 结果

2.1 胃黏膜染色态度及*H pylori*的分布 胃黏膜的肠上皮化生上皮分两种, 完全性肠上皮化生细胞是奥新蓝呈阳性(IM·AB⁺), 不完全性肠上皮化生细胞是人胃黏蛋白和奥新蓝同时阳性(IM·AB⁺M1⁺), 在胃体腺部位, 颈黏液细胞及假幽门腺化生细胞奥新蓝呈阳性(PM·AB⁺)。 *H pylori*分布在黏膜上皮表面的黏液层, 在黏膜上皮的表面及细胞间也可见*H pylori*感染。在黏膜固有层可见被巨噬细胞吞噬的*H pylori*像, 其周围可见大量中性粒细胞浸润。隐窝内见中性粒细胞的部位, 常可见*H pylori*感染。在溃疡及癌黏膜表面未见*H pylori*感染。

2.2 *H pylori*及化生性病变的分布及相关性 把*H pylori*(HP⁺)、完全性肠上皮化生、不完全性肠上皮化生和奥新蓝阳性的颈黏液细胞或/和假幽门腺化生细胞(简称假幽门腺化生)的分布分别画在取材图上。其结果分3型; I 型(HP⁺IM⁺PM⁺): *H pylori*分布在全胃, 完全性与不完全性肠上皮化生从胃窦部到胃体下部轻度分布, 假幽门腺化生从胃窦部到胃体部广泛分布, 尤其在胃体部分布密集。在本型中*H pylori*分布与化生性病变, 二者分布重复。II 型(HP⁺IM⁺PM⁻): *H pylori*主要分布在胃体部, 完全性与不完全性肠上皮化生以胃小弯为中心主要分布在胃窦部, 少量分布在胃体部, 假幽门腺化生在全胃散在分布, 在此型*H pylori*分布与肠上皮化生的分布不重复, 呈相反。III 型(HP⁺IM⁻PM⁺): *H pylori*主要分布在胃体部, 完全性与不完全性肠上皮化生从胃窦以胃小弯为中心分布到胃体部, 尤其完全性肠上皮化生

■创新盘点

根据本研究结果, 在胃黏膜中*H pylori*与化生性病变的分布可分3型, 即 I 型(HP⁺IM⁺PM⁺)、II 型(HP⁺IM⁺PM⁻)和 III 型(HP⁺IM⁻PM⁺)。

■同行评价

本研究幽门螺杆菌与化生性病变在胃黏膜中的分布,选题准确,研究目的明确,实验设计基本合理,结论基本明确具有一定的理论价值。

表 1 各病例的胃黏膜慢性炎症细胞浸润和黏膜萎缩程度

	I型					II型		III型		
	例1	例2	例3	例4	例5	例6	例7	例8	例9	例10
炎症细胞: 胃窦小弯	++	++	+	++	++	+	++	++	+++	++
	++	++	++	++	++	+	++	++	++	++
	+	++	+	+	+	++	++	++	+++	+++
黏膜萎缩	+	+	+	+	++	++	++	++	++	++
	+	+	++	+	++	+++	+++	+++	++	+++
	++	++	++	++	++	++	++	++	+	++
胃体部小弯	+	++	+	++	+	++	++	++	++	+++
	++	++	+	++	+	++	++	++	++	+++
	++	++	+	++	+	++	++	++	+	++

的分布更为明显,在此型假幽门腺化生分布与*H pylori*分布相似在胃体部,二者分布重复,与II型一样,*H pylori*分布与肠上皮化生的分布不重复,呈相反。I型有5例,其中4例是胃或/和十二指肠溃疡,1例是胃溃疡合并早期胃癌;II型有进展期胃癌1例及早期胃癌1例,III型有3例,其中胃溃疡1例,早期胃癌及进展期胃癌各1例。

2.3 各型与炎症和黏膜萎缩程度的关系 I型及II型炎症细胞浸润程度以轻-中度为主,在I型幽门部的炎症细胞浸润比胃体部重,II型是胃体部比幽门部重,在III型炎症细胞浸润程度呈中-重度,但部位差异不明显。黏膜萎缩程度是II型和III型比I型重(表1)。

2.4 肠上皮化生细胞上的*H pylori*感染 本组10例中4例在不完全性肠上皮化生细胞上见*H pylori*感染。4例均属I型,3例是溃疡性病例,1例是胃溃疡合并早期胃癌病例。

3 讨论

胃的肠上皮化生细胞除了出现刷状缘及杯状细胞等形态学改变以外,还有黏液性质的改变,我们根据Ota *et al*^[4]标准利用标记胃黏液性质的人胃黏蛋白和标记肠黏液性质的奥新蓝做双重染色,分完全型肠上皮化生及不完全肠上皮化生。从黏液性质分析不完全肠上皮化生细胞是具有胃黏液性质。在胃体腺区肠上皮化生在假幽门腺化生的基础上发生^[5],假幽门腺化生细胞与肠上皮化生细胞一样,也出现在慢性萎缩性胃炎,我们特别注意观察奥新蓝阳性的假幽门腺化生与肠上皮化生比较。因奥新蓝阳性可出现在颈黏液细胞中,从黏液性质分析,可把颈黏液细胞和假幽门腺化生细胞看成同类细胞。动物实验已证实胃体部黏膜糜烂或溃疡部位的颈黏液细胞增多和假幽门腺化生的出现^[6],认为是黏膜损伤部位的修复和保护反应^[6-7]。从此考虑本研究中出现的颈黏液细胞增多和假幽门腺化生是对*H pylori*感染以及由此而出

现的胃炎引起的黏膜损伤的修复及防御性改变。

慢性胃炎发生在全胃或具有一定的区域性,一般认为肠上皮化生首先发生在胃窦部,随*H pylori*感染持续、炎症程度的加重,肠上皮化生程度也加重,并从胃窦部向胃体、底部移行,同时*H pylori*的分布也发生变化^[8-10]。所以利用胃黏膜活检标本研究*H pylori*在胃内的分布及化生性病变的相关性,有一定的局限性。本文利用全胃切片观察*H pylori*、完全性和不完全性肠上皮化生以及假幽门腺化生的分布,结果把*H pylori*分布及黏膜的化生性病变的分布关系可分3型。I型在胃窦部见轻度的肠上皮化生分布,*H pylori*分布在全胃,二者分布重复,而在II型二者分布呈相反,我们考虑*H pylori*的感染最初发生在全胃,但随着肠上皮化生的加重、炎症程度的改变等环境的变化,肠上皮化生的从胃窦部向胃体部移行的过程中,*H pylori*逐步被根除残存在肠上皮化生较轻、炎症较重的胃体部,支持肠上皮化生是对*H pylori*的持续感染的免疫学适应现象的学说^[5]。上述3型,其合并的胃病变也不同,即II型和III型5例中4例是癌症,I型是5例中1例溃疡合并早期癌,其余4例是单纯溃疡病例。上述3型是*H pylori*感染相关性慢性萎缩性胃炎的不同形态表现,但均有上皮的肠型黏液性质的改变,但II和III型是肠上皮化生为主,I型是假幽门腺化生为主。从此考虑II和III型是由肠上皮化生来根除*H pylori*,但因炎症的持续发生癌的危险性高,而在I型出现的化生性病变是比肠上皮化生弱的假幽门腺化生,从此癌的发生率低,相反因对*H pylori*的根除不充分,从而发生溃疡性病变。

本组10例中4例见不完全肠上皮化生细胞上*H pylori*的感染,Genta *et al*^[11]报道胃黏膜活检标本的8.5%中见不完全肠上皮化生细胞上的*H pylori*感染,其中溃疡病例占85%,本组4例均是溃疡,而且是I型,说明I型中的肠上皮化生对

*H. pylori*的根除不充分, 提示在不完全肠上皮化生细胞上的*H. pylori*感染, 可能成为溃疡发生的一种危险因子。

本研究结果表明*H. pylori*感染性胃炎中*H. pylori*及化生性病变的分布呈不同的表现形式, 在 I 型*H. pylori*和化生性病变, 二者重复, 在 II 型呈相反, 提示两者可能是独立的表现形式, 而在 III 型中*H. pylori*和假幽门腺化生分布重复, 类似 I 型, 一方面*H. pylori*和肠上皮化生分布呈相反, 也类似 II 型, 从此认为 III 型可能是 I 型和 II 型的中间型或过度型。在胃黏膜中*H. pylori*和化生性病变呈不同的分布形式, 其原因不清楚, 与宿主免疫反应的多样性、菌种的不同有无关系, 需今后进一步探讨。

4 参考文献

- 1 Correa P. *Helicobacter pylori* and gastric carcinogenesis. *Am J Surg Pathol* 1995; 19 Suppl 1: S37-S43
- 2 Takizawa T, Koike M. Chronic gastritis from pathomorphological aspect with refence to pathological changes of corpus gland mucosa. *I to Cho(Stomach and intestine)* 1985; 20: 611-624
- 3 Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1161-1181
- 4 Ota H, Katsuyama T, Nakajima S, El-Zimaity H, Kim JG, Graham DY, Genta RM. Intestinal metaplasia with adherent *Helicobacter pylori*: a hybrid epithelium with both gastric and intestinal features. *Hum Pathol* 1998; 29: 846-850
- 5 堤宽. 肠上皮化生的免疫学意义. 病理和临床. 1992; 10: 1258-1268
- 6 Tani T, Tsuchihashi Y, Yorioka S, Maruyama K, Mitsuhuzi S, Tokita K, Kodama T, Oka T, Ashihara T. Chronic gastritic changes induced in rats after pyloromyotomy and per os administration of acetic acid-glycerin. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 1990; 87: 173-180
- 7 Hanby AM, Poulsom R, Playford RJ, Wright NA. The mucous neck cell in the human gastric corpus: a distinctive, functional cell lineage. *J Pathol* 1999; 187: 331-337
- 8 魏端生, 邵发保. 幽门螺杆菌长期感染与胃黏膜炎症和肠上皮化生的关系. 中华消化内镜杂志 2003; 20: 34-36
- 9 赖铭裕, 李素艳, 刘莹. 幽门螺杆菌在慢性胃炎及消化性溃疡患者胃内分布的探讨. 广西医科大学学报 2005; 22: 379-380
- 10 周丽雅, 林三仁, 丁士刚, 黄雪彪, 郭长吉, 张莉, 崔荣丽, 金珠, 孟灵梅, 张静. 根除幽门螺杆菌对胃癌患病率及胃黏膜组织学变化的八年随访研究. 中华消化杂志 2005; 25: 324-327
- 11 Genta RM, Gurer IE, Graham DY, Krishnan B, Segura AM, Gutierrez O, Kim JG, Burchette JL Jr. Adherence of *Helicobacter pylori* to areas of incomplete intestinal metaplasia in the gastric mucosa. *Gastroenterology* 1996; 111: 1206-1211

电编 李琪 编辑 潘伯荣

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2006年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

第八届中西医结合实验医学研讨会

本刊讯 第八届中西医结合实验医学研讨会将于2006-10在南京举行, 现将征文通知如下:

1 截稿日期

2006-08-31截稿

2 联系方式

南京中山东路305号南京军区总医院 齐名; 邮编: 210002; 电话: 025-52926620.