

# 幽门螺杆菌定植部位和密度对胃黏膜炎症及耐药性的影响

王莉, 谢会忠, 刘友斌, 符仲标, 杨维忠, 王炳淑, 叶长华, 陈桂妃, 刘昌江

王莉, 刘友斌, 王炳淑, 叶长华, 陈桂妃, 海南省农垦总医院  
病理科 海南省海口市 570311

谢会忠, 符仲标, 刘昌江, 海南省农垦总医院消化内科 海南  
省海口市 570311

杨维忠, 海南省农垦总医院内镜科 海南省海口市 570311

王莉, 主任医师, 副教授, 硕士研究生导师, 主要进行临床病理与  
幽门螺杆菌致病机制的研究。

海南省自然科学基金资助项目, No. 811170

作者贡献分布: 王莉与谢会忠对此文所作贡献均等; 课题设计由  
谢会忠完成; 病理阅片与论文撰写由王莉完成; 病理学染色由刘  
友斌完成; 病理资料收集由王炳淑、叶长华及陈桂妃完成; 统计  
学分析由符仲标完成; 部分临床资料收集由刘昌江完成; 内镜下  
胃黏膜病变诊断由杨维忠完成。

通讯作者: 谢会忠, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 570311,  
海南省海口市龙华区白水塘路48号, 海南省农垦总医院消化内  
科. hnxiehui@163.com

电话: 0898-66808026

收稿日期: 2014-05-12 修回日期: 2014-05-23

接受日期: 2014-06-02 在线出版日期: 2014-07-18

## Influence of *Helicobacter pylori* colonization location and density on gastric mucosal inflammation and drug resistance

Li Wang, Hui-Zhong Xie, You-Bin Liu, Zhong-Biao Fu,  
Wei-Zhong Yang, Bing-Shu Wang, Chang-Hua Ye,  
Gui-Fei Chen, Chang-Jiang Liu

Li Wang, You-Bin Liu, Bing-Shu Wang, Chang-Hua Ye,  
Gui-Fei Chen, Department of Pathology, Nongken Hospi-  
tal, Haikou 570311, Hainan Province, China

Hui-Zhong Xie, Zhong-Biao Fu, Chang-Jiang Liu, De-  
partment of Gastroenterology, Nongken Hospital, Haikou  
570311, Hainan Province, China

Wei-Zhong Yang, Department of Endoscopy, Nongken  
Hospital, Haikou 570311, Hainan Province, China

Supported by: Natural Science Foundation of Hainan  
Province, No. 811170

Correspondence to: Hui-Zhong Xie, Professor, Chief Phy-  
sician, Department of Gastroenterology, Nongken Hospital,  
48 Baishuitang Road, Longhua District, Haikou 570311,  
Hainan Province, China. hnxiehui@163.com

Received: 2014-05-12 Revised: 2014-05-23

Accepted: 2014-06-02 Published online: 2014-07-18

## Abstract

**AIM:** To analyze the correlation between *Helico-  
bacter pylori* (*H. pylori*) colonization density and the  
severity and activity of gastric mucosal inflamma-  
tion, to approach the possible reason of drug resis-

tance of *H. pylori* and *H. pylori* infection relapse.

**METHODS:** The *H. pylori* density in the gastric  
mucosa was studied in 158 no-neoplasm gastric  
mucosal biopsy specimens by Giemsa's stain-  
ing, boracic acid methylene blue staining and  
immunohistochemical staining, and the sever-  
ity and activity of gastric mucosal inflammation  
were evaluated by HE staining. The relation-  
ship between *H. pylori* density and the severity  
and activity of gastric mucosal inflammation  
was analyzed. The relationship between the  
colonization of *H. pylori* in different parts of the  
gastric mucosa (gastric mucosal surface, gastric  
pits, superficial glands) and drug resistance of  
*H. pylori* and *H. pylori* infection relapse was also  
explored.

**RESULTS:** *H. pylori* density was significantly  
correlated with the severity and activity of  
gastric mucosal inflammation ( $P < 0.05$ ), and  
increased density of *H. pylori* was associated  
with more severe and active gastritis ( $P < 0.05$ ).  
There was also a significant correlation between  
*H. pylori* colonization location and the severity  
and activity of gastric mucosal inflammation. *H.  
pylori* colonization location was associated with  
drug resistance of *H. pylori* and *H. pylori* infec-  
tion relapse.

**CONCLUSION:** *H. pylori* colonization location  
and density significantly correlate with the se-  
verity and activity of gastric mucosal inflamma-  
tion and drug resistance of *H. pylori*.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights  
reserved.

**Key Words:** *Helicobacter pylori* density; Colo-  
nization; Inflammatory severity; Activity; Drug  
resistance

Wang L, Xie HZ, Liu YB, Fu ZB, Yang WZ, Wang BS,  
Ye CH, Chen GF, Liu CJ. Influence of *Helicobacter pylori*  
colonization location and density on gastric mucosal  
inflammation and drug resistance. *Shijie Huaren Xiaohua  
Zazhi* 2014; 22(20): 2997-3002 URL: [http://www.  
wjgnet.com/1009-3079/22/2997.asp](http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2997.asp) DOI: [http://dx.doi.  
org/10.11569/wcjd.v22.i20.2997](http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i20.2997)

## ■背景资料

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染与  
胃黏膜病变有相  
关性,*H. pylori*引  
起胃黏膜病变程  
度轻重不一且治  
疗后复发率也不  
一样,尤其是*H.  
pylori*耐药性的  
产生亦成为临床  
关注热点。研究  
*H. pylori*在胃黏  
膜层不同深度的  
定植与胃黏膜病  
变的关系,或许  
可以从*H. pylori*  
的定植深度解  
释其产生耐药  
性的机制。

## ■同行评议者

谭周进, 教授, 湖  
南中医药大学

## ■ 研发前沿

*H. pylori*可以定植在胃黏膜上皮表面,分泌空泡毒素等诱导胃黏膜产生细胞因子直接损伤胃黏膜,引起炎症或溃疡等病变。*H. pylori*定植密度与胃黏膜病变的严重程度和活动性有相关性。*H. pylori*在胃黏膜不同深度的定植与耐药性的相关性是亟待研究的热点之一。

## 摘要

**目的:**探讨幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)定植密度与胃黏膜炎症程度及*H. pylori*定植部位与*H. pylori*耐药和复发的关系。

**方法:**对158例*H. pylori*阳性胃黏膜非肿瘤性病变活检标本,应用特殊染色(吉姆萨染色及硼酸亚甲蓝染色)方法检测*H. pylori*密度;免疫组织化学染色判定*H. pylori*在胃黏膜不同深度定植密度;常规HE染色对胃黏膜炎症程度及活动性程度分级;分析特殊染色组织中*H. pylori*密度与炎症程度及活动性程度的关系;分析免疫组织化学染色组织中*H. pylori*在黏膜不同深度(黏膜表面、胃小凹、浅层腺体)的定植密度与炎症程度及活动性程度的关系。

**结果:***H. pylori*密度与胃黏膜炎症程度及活动性程度均有相关性,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),*H. pylori*密度越高,中度胃炎越多,活动性胃炎比例及程度均增高;胃黏膜表面、胃小凹及浅层腺体中*H. pylori*定植密度与胃黏膜炎症程度及活动性程度均有相关性,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),*H. pylori*在黏膜不同深度的定植密度越高,中度慢性胃炎越多,活动性胃炎的比例及程度也增高。

**结论:***H. pylori*在胃黏膜定植密度与胃黏膜炎症程度有关;*H. pylori*在胃黏膜层不同深度定植可能与*H. pylori*耐药和复发有关。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:**幽门螺杆菌密度;定植;炎症程度;活动性;幽门螺杆菌耐药性

**核心提示:**幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)可以在胃黏膜层不同深度定植;定植在胃黏膜层不同深度的*H. pylori*密度与胃黏膜炎症程度和活动性有相关性;*H. pylori*可以在胃黏膜层不同深度的定植或许可以解释*H. pylori*耐药产生及*H. pylori*相关性胃黏膜疾病治疗后复发的原因。

王莉, 谢会忠, 刘友斌, 符仲标, 杨维忠, 王炳淑, 叶长华, 陈桂妃, 刘昌江. 幽门螺杆菌定植部位和密度对胃黏膜炎症及耐药性的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22(20): 2997-3002 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2997.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i20.2997>

## 0 引言

研究表明,幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.*

*pylori*)感染是慢性胃炎、消化性溃疡发病的相关因素,甚至与胃癌、胃黏膜相关淋巴组织结外边缘区淋巴瘤(MALT淋巴瘤)的发病亦有关。临床发现*H. pylori*感染引起的病变程度轻重不一、治疗后复发率也不一样。本研究通过病理组织学方法观察*H. pylori*密度及*H. pylori*在胃黏膜表面、胃小凹、浅层腺体部位的定植密度与胃黏膜炎症程度及活动性程度的关系,旨在探讨不同定植部位*H. pylori*密度与*H. pylori*相关性胃黏膜炎症的程度、治疗效果的差异,为临床医生确定*H. pylori*相关性慢性胃炎及消化性溃疡患者的个体化治疗方案提供理论依据。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 收集2012-01-01/2012-12-31在海南省农垦总医院消化内科接受胃镜检查的门诊及住院患者共计577例,其中胃镜下诊断消化性溃疡190例;非溃疡性炎症病变218例;组织病理学诊断胃癌169例。首先分析190例溃疡标本及218例非溃疡炎症病变标本HE染色切片,对病变程度(炎症程度及活动性程度)分级,同时进行*H. pylori*半定量分析。然后对*H. pylori*阳性的158例(溃疡组55例,非溃疡炎症病变组103例)样本进行特殊染色(吉姆萨染色及硼酸亚甲蓝染色)及免疫组织化学染色,了解*H. pylori*的定植密度。吉姆萨染色试剂购自武汉致诚科技开发公司代理的Baso牌;硼酸亚甲蓝染色试剂购自福州邁新生物技术开发有限公司;*H. pylori*免疫组织化学染色试剂购自福州邁新生物技术开发有限公司。

## 1.2 方法

**1.2.1 实验过程:**复诊577例病理组织标本HE染色切片,选取*H. pylori*阳性非肿瘤性病变158例(溃疡组55例;非溃疡性炎症病变组103例)进行特殊染色(吉姆萨染色及硼酸亚甲蓝染色)及免疫组织化学染色,了解*H. pylori*的定植密度。吉姆萨染色、硼酸亚甲蓝染色及免疫组织化学染色分别按试剂说明书染色步骤染色。综合HE染色、吉姆萨染色及硼酸亚甲蓝染色,对*H. pylori*密度进行半定量分析;对*H. pylori*免疫组织化学染色组织进行黏膜不同深度(黏膜表面、胃小凹、浅层腺体)定植密度分析。

**1.2.2 组织病理学观察:**由1位资深病理医师进行炎症程度、活动性程度及*H. pylori*半定量分析。低倍镜下(10×10)观察黏膜炎症程度,分为轻度、中度及重度。轻度:炎症细胞较少并局限

表 1 *H. pylori*密度与胃黏膜炎症程度

胃黏膜炎症程度	<i>H. pylori</i> (+)	<i>H. pylori</i> (++)	<i>H. pylori</i> (+++)
轻度慢性胃炎	8	2	0
中度慢性胃炎	26	26	52
重度慢性胃炎	7	10	27

$\chi^2 = 19.279$ ,  $P = 0.001$ . *H. pylori*: 幽门螺杆菌.

表 2 *H. pylori*密度与胃黏膜炎症活动性程度

胃黏膜炎症活动性程度	<i>H. pylori</i> (+)	<i>H. pylori</i> (++)	<i>H. pylori</i> (+++)
静止性胃炎	6	0	1
轻度慢性活动性胃炎	20	15	18
中度慢性活动性胃炎	11	17	33
重度慢性活动性胃炎	3	7	27

$\chi^2 = 30.302$ ,  $P = 0.000$ . *H. pylori*: 幽门螺杆菌.

于黏膜浅层, 不超过黏膜1/3; 中度: 炎症细胞较密集, 超过黏膜层1/3, 但不超过2/3; 重度: 炎症细胞密集, 累及黏膜全层. 高倍镜下(40×10)观察活动性程度, 以黏膜固有层、上皮内嗜中性粒细胞浸润的量分级, 阴性: 无中性粒细胞浸润; 轻度: 黏膜固有层有少数中性粒细胞浸润; 中度: 中性粒细胞较多存在于黏膜层并出现在表面上皮间, 小凹上皮间, 腺管上皮间; 重度: 中性粒细胞较密集, 或除了中度所见外还见小凹脓肿<sup>[1,2]</sup>.

1.2.3 *H. pylori*阳性结果判定: 高倍镜下(400×)观察黏膜表面、胃小凹及浅层腺腔内的*H. pylori*分布情况. 镜下见到染色分别呈紫蓝色(HE染色)、紫红色(吉姆萨染色)、蓝色(硼酸亚甲蓝染色)及棕黄色(免疫组织化学染色)的逗点状或短棒状小体为*H. pylori*阳性. 采用修订后的悉尼标准进行*H. pylori*半定量诊断. *H. pylori*密度定为+~+++级, “+”为偶见或小于标本全长1/3有少量*H. pylori*; “++”为*H. pylori*分布超过全长1/3, 未在标本全长2/3或似连续性, 稀疏地存在于上皮表面; “+++”为*H. pylori*成堆存在, 分布于标本全长.

**统计学处理** 采用SPSS17.0统计软件统计分析, 配对设计双向有序资料的 $\chi^2$ 检验,  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

## 2 结果

2.1 *H. pylori*密度与胃黏膜炎症程度 *H. pylori*密度与胃黏膜炎症程度有相关性, 差异有统计学

意义( $P < 0.05$ )(表1), *H. pylori*密度越高中重度胃炎明显增多.

2.2 *H. pylori*密度与胃黏膜炎症活动性程度 *H. pylori*密度与胃黏膜炎症活动性有相关性, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )(表2), *H. pylori*密度越高, 活动性胃炎比例及程度均增高.

2.3 胃黏膜不同深度*H. pylori*定植密度与胃黏膜炎症程度 胃黏膜表面、胃小凹及浅层腺体的*H. pylori*定植密度与胃黏膜炎症程度有相关性, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), *H. pylori*在黏膜不同深度的定植密度越高, 中重度胃炎越多(表3, 图1).

2.4 胃黏膜不同深度*H. pylori*定植密度与胃黏膜炎症活动性程度 胃黏膜表面、胃小凹及浅层腺体的*H. pylori*定植密度与胃黏膜炎症活动性程度有相关性, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), *H. pylori*在黏膜不同深度的定植密度越高, 活动性胃炎的比例及程度均增高(表4).

## 3 讨论

相对于其他*H. pylori*检测方法, 胃黏膜活检组织*H. pylori*检测的优势在于可以定位及密度比较. 通过对活检组织中*H. pylori*定植密度差异与炎症程度、活动性程度分析, 可以较为准确的评估二者之间的关系.

3.1 4种*H. pylori*染色方法的比较 HE染色较其他几种方法的优点在于, 无需加做其他染色, 在观察病变程度的同时对*H. pylori*进行半定量分析,

## ■ 相关报道

徐存美等比较了*H. pylori*对4种抗生素的耐药率, 认为*H. pylori*产生耐药性与不同定植部位有关系, 后者使*H. pylori*逃脱抗生素的打击而产生耐药, 并且*H. pylori*定植密度与其根除效果有相关性, 过多的*H. pylori*可产生接种物效应, 在胃黏膜细胞形成一层生物膜使*H. pylori*不与抗生素接触而导致治疗失败.



## ■创新盘点

本研究表明 *H. pylori* 感染密度与胃黏膜炎症程度及活动性有相关性; 通过 *H. pylori* 可以定植在胃黏膜不同深度(黏膜表面、胃小凹及浅层腺体)的观察, 可以解释 *H. pylori* 耐药性或许与抗生素不易透过黏液层作用于深部位的 *H. pylori* 有关系。

表 3 胃黏膜不同深度 *H. pylori* 密度与胃黏膜炎症程度

胃黏膜炎症程度	黏膜表面 <i>H. pylori</i> 密度 <sup>1</sup>				胃小凹 <i>H. pylori</i> 密度 <sup>2</sup>				浅层腺体 <i>H. pylori</i> 密度 <sup>3</sup>			
	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++
轻度慢性胃炎	0	8	2	0	2	5	0	3	3	4	2	1
中度慢性胃炎	0	26	26	52	8	18	35	43	18	35	37	14
重度慢性胃炎	0	7	10	27	3	6	7	28	5	12	12	15

<sup>1</sup>黏膜表面 *H. pylori* 密度与炎症程度:  $\chi^2 = 19.279, P = 0.001$ ; <sup>2</sup>胃小凹 *H. pylori* 密度与炎症程度:  $\chi^2 = 18.305, P = 0.006$ ; <sup>3</sup>浅层腺体 *H. pylori* 密度与炎症程度:  $\chi^2 = 10.985, P = 0.089$ . *H. pylori*: 幽门螺杆菌。

表 4 胃黏膜不同深度 *H. pylori* 密度与胃黏膜炎症活动性程度

胃黏膜炎症活动性程度	黏膜表面 <i>H. pylori</i> 密度 <sup>1</sup>				胃小凹 <i>H. pylori</i> 密度 <sup>2</sup>				浅层腺体 <i>H. pylori</i> 密度 <sup>3</sup>			
	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++
静止性胃炎	0	6	0	1	3	3	1	0	4	2	1	0
轻度慢性活动性胃炎	0	20	15	18	6	14	16	16	15	18	16	3
中度慢性活动性胃炎	0	11	17	33	5	9	14	33	7	16	22	15
重度慢性活动性胃炎	0	3	7	27	0	3	10	25	2	12	14	11

<sup>1</sup>黏膜表面 *H. pylori* 密度与活动性程度:  $\chi^2 = 30.302, P = 0.000$ ; <sup>2</sup>胃小凹 *H. pylori* 密度与活动性程度:  $\chi^2 = 30.806, P = 0.000$ ; <sup>3</sup>浅层腺体 *H. pylori* 密度与活动性程度:  $\chi^2 = 25.500, P = 0.002$ . *H. pylori*: 幽门螺杆菌。

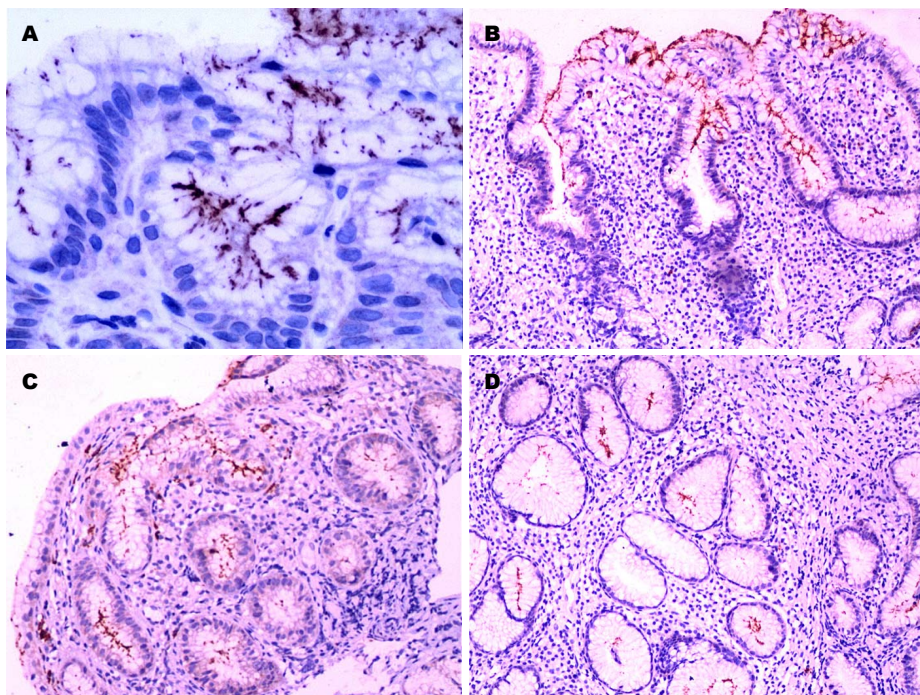


图 1 胃黏膜不同深度幽门螺杆菌的检出情况. A: 胃黏膜表面及胃小凹中短棒状、逗点状棕黄色小体为 *H. pylori* (免疫组织化学染色  $\times 400$ ); B: *H. pylori* 分布于胃黏膜表面及胃小凹 (免疫组织化学染色  $\times 200$ ); C: *H. pylori* 分布于胃小凹 (免疫组织化学染色  $\times 200$ ); D: *H. pylori* 分布于浅层腺体 (免疫组织化学染色  $\times 200$ ). *H. pylori*: 幽门螺杆菌。

但因 *H. pylori* 显色较淡, 不易观察, 容易漏诊. 江南等<sup>[3]</sup>认为吉姆萨法检测敏感性优于硼酸美蓝法, 杨江辉等<sup>[4]</sup>认为硼酸美蓝法与吉姆萨法染色结果相似, 但前者操作简单耗时短. 本研究显示

吉姆萨染色 *H. pylori* 显色清晰容易被检出, 但背景着色较深, 易与胃小凹和腺腔内的杂质混淆. 硼酸亚甲蓝染色较吉姆萨染色方法简单且时间短, 检出结果近似. 免疫组织化学染色 *H. pylori*

显色结果清晰,背景不着色易于分辨,尤其是对于胃小凹、腺腔内的细菌定位准确,但该染色方法费用较高且耗时相对较长,我们认为硼酸亚甲蓝染色因操作简便,耗时短,费用低廉,易于大范围普查*H. pylori*感染.针对免疫组织化学染色法对*H. pylori*特异性显色的特点,可用于分析*H. pylori*在胃黏膜不同部位的定植情况.

**3.2 *H. pylori*密度与炎症程度及活动性的关系** 卜建朝等<sup>[5]</sup>调查显示*H. pylori*是慢性胃炎、消化性溃疡的主要病因,与胃癌的发生密切相关.初步统计,全世界超过50%的人群有*H. pylori*感染,其中西方国家的感染率为25%-50%,发展中国家有的高达80%.查健忠等<sup>[6]</sup>研究表明*H. pylori*感染与胃黏膜炎症程度、活动性程度等密切相关.马应杰等<sup>[7]</sup>认为不同*H. pylori*定植密度与胃窦黏膜慢性炎症程度有所不同,但差异无显著性,原因可能是:(1)*H. pylori*是基因多态性较强的细菌,不同基因型*H. pylori*其致病性不同,若胃黏膜感染的*H. pylori*是高毒力株,其损害黏膜程度较同样数量低毒力株明显;(2)*H. pylori*相关性慢性胃炎,*H. pylori*感染虽是主要病因,但胃酸及黏液分泌异常亦在黏膜炎症的发展中起重要作用,同样数量的*H. pylori*感染,炎症程度可因胃酸和黏液分泌异常程度不同而不同,本研究结果表明胃黏膜炎症程度及活动性程度与*H. pylori*定植密度有关,随着*H. pylori*密度的增加,胃黏膜炎症程度及活动性程度逐渐加重,支持*H. pylori*感染是胃黏膜炎症发病的重要相关因素,而且*H. pylori*密度与炎症程度正相关,密度越大炎症程度越重.

**3.3 胃黏膜不同深度*H. pylori*定植密度与炎症程度及活动性的关系** *H. pylori*感染是慢性胃炎最主要的发病因素.*H. pylori*通过多方面作用引起慢性胃炎:(1)*H. pylori*通过鞭毛穿过黏液层到达胃黏膜,再通过黏附素结合于上皮细胞,由此定居于胃窦黏膜小凹处及其邻近上皮细胞;(2)*H. pylori*产生空泡毒素蛋白,损伤上皮细胞;(3)*H. pylori*分解尿素产生尿素氮,后者在保持细菌周围中性环境的同时还可以损伤上皮细胞;(4)*H. pylori*产生细胞毒素相关基因蛋白,产生剧烈的炎症反应;(5)*H. pylori*菌体细胞壁可以作为抗原诱发免疫反应<sup>[8]</sup>.柳云恩等<sup>[9]</sup>研究发现*H. pylori*可以定植在胃小凹上皮细胞表面且大量游离于表面黏液内,从浅表性胃炎-萎缩性胃炎-胃癌过程中,胃黏液内游离的*H. pylori*密度逐渐升高,表明胃黏液内游离*H. pylori*参与了对胃黏膜的损

伤过程.本研究通过免疫组织化学染色方法观察*H. pylori*在胃黏膜层不同深度的*H. pylori*定植分布,在中度及重度慢性胃炎,黏膜表面、胃小凹及黏膜固有层浅层腺体中*H. pylori*密度随着炎症程度及活动性程度的加重而递增,说明胃黏膜炎症程度与胃黏膜不同深度*H. pylori*定植密度有关,随着黏膜较深部位*H. pylori*定植密度增加,炎症程度及活动性程度亦加重.

**3.4 胃黏膜层不同深度*H. pylori*定植密度与胃黏膜炎性病变治疗后复发或耐药的关系** 临床抗*H. pylori*治疗慢性胃炎和消化性溃疡常出现治疗后复发或耐药现象.*H. pylori*根除失败原因很多,可归纳为菌株因素、宿主因素和环境因素<sup>[10]</sup>,其中菌株因素包括*H. pylori*球形变、毒力因子和基因型、*H. pylori*定植部位与密度及混合感染<sup>[11]</sup>.*H. pylori*定植部位与密度影响根除效率,通常认为定植于细胞内及胃窦胃体交界处的*H. pylori*不易根除<sup>[12]</sup>.胃内定植菌量多时,巨大的细菌负荷会产生接种物效应,使*H. pylori*黏附于胃黏膜细胞,形成一层具有保护作用的生物被膜,隔断细菌与抗生素接触,导致治疗失败.进入黏液细胞内的*H. pylori*对抗生素的敏感性降低则更容易导致*H. pylori*根除治疗的失败.有研究资料表明进入胃黏膜上皮空泡内的*H. pylori*存活的半衰期约24 h,而且还有可能返回到细胞外重新定植<sup>[13]</sup>.有研究发现*H. pylori*根除治疗成功的患者,每年有3%-9%的患者快速尿素酶试验或尿素呼气试验再转为阳性,提示*H. pylori*感染的复发或再感染.因*H. pylori*再次转为阳性的发生率在根除后第1年最高,提示多为原感染菌株的复发,而不是新菌株的再感染<sup>[14]</sup>.针对复发多发于根除后第1年,有人建议对抗*H. pylori*治疗多次失败者,间隔3-6 mo之后,让*H. pylori*恢复其活性,之后再行*H. pylori*根除治疗,以便提高*H. pylori*根除率<sup>[15]</sup>.以上研究均表明*H. pylori*定植部位和密度在慢性胃炎和消化性溃疡治疗后复发中起重要作用.本研究结果显示*H. pylori*定植部位越深导致的炎症反应越重,可能与*H. pylori*定植部位较深,抗生素不易穿透黏液层作用于较深部位的*H. pylori*,导致较深部位*H. pylori*持续不断地引起致炎作用有关,同时定植较深部位的*H. pylori*受抗生素的作用小,相当于小剂量持续刺激易导致耐药.*H. pylori*定植部位因素或许可以解释胃黏膜慢性炎症或溃疡迁延不愈或停药后复发的原因.提示黏膜深部*H. pylori*的定植生长对胃黏膜炎症的进展及转归有影响.

#### ■应用要点

本研究表明*H. pylori*可以定植在胃黏膜层不同深度并且定植部位的深度与黏膜病变的严重性有相关性.基于此点,部分*H. pylori*相关性胃黏膜病变迁延不愈或停药后易于复发的原因或许与抗生素不易穿透黏液层作用于较深部位的*H. pylori*有关系.临床抗*H. pylori*治疗需考虑*H. pylori*定植的不同深度提出不同的个体化治疗方案.

## ■同行评价

本文表明 *H. pylori* 可在胃黏膜层不同深度定植并且不同深度的 *H. pylori* 密度与胃黏膜炎症程度和活性有相关性。结果提示 *H. pylori* 在胃黏膜层不同深度的定植或许可以解释 *H. pylori* 耐药产生及停药后 *H. pylori* 复发的原因, 为临床拟定抗 *H. pylori* 治疗需考虑个体化方案提供了理论依据。

## 4 参考文献

- 1 Ruge M, Correa P, Dixon MF, Fiocca R, Hattori T, Lechago J, Leandro G, Price AB, Sipponen P, Solcia E, Watanabe H, Genta RM. Gastric mucosal atrophy: interobserver consistency using new criteria for classification and grading. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1249-1259 [PMID: 12144574 DOI: 10.1046/j.1365-2036.2002.01301]
- 2 Karttunen T, Niemelä S, Lehtola J. Helicobacter pylori in dyspeptic patients: quantitative association with severity of gastritis, intragastric pH, and serum gastrin concentration. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1991; 186: 124-134 [PMID: 1759120 DOI: 10.3109/00365529109103999]
- 3 江南, 刘泳冬. 改良Giemsa法和磷酸美蓝法检测幽门螺杆菌感染的临床比较. *中国实验诊断学* 2011; 15: 1131-1132
- 4 杨江辉, 余琦, 刘成龙, 周会芹, 罗焕超, 王炎. 3种幽门螺杆菌染色方法的比较. *诊断病理学杂志* 2009; 16: 392
- 5 卜建朝, 曹群奋, 徐宇玫, 马海峰, 车海斌. 幽门螺杆菌感染与胃黏膜病理变化的关系. *中国高等医学教育* 2013; 28: 129-130
- 6 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. *临床儿科杂志* 2010; 28: 54-57
- 7 马应杰, 曾建生, 付真烈, 方立峰. 胃窦粘膜幽门螺杆菌定植密度与炎症程度及血清抗体水平的相关性. *中华消化内镜杂志* 2001; 18: 106-107
- 8 Ikeda K, Chiba T, Sugai T, Kangawa K, Hosoda H, Suzuki K. Correlation between plasma or mucosal ghrelin levels and chronic gastritis. *Hepatogastroenterology* 2011; 58: 1622-1627 [PMID: 21940353 DOI: 10.5754/hge10271]
- 9 柳云恩, 于秀文, 董楠楠, 宫月华, 孙丽萍, 袁媛. 幽门螺杆菌在不同胃部疾病中的定植状态. *中华医学杂志* 2008; 88: 230-232
- 10 伏永正. 根除幽门螺杆菌三种治疗方案疗效观察及耐药性分析. *临床医学* 2012; 32: 40-41
- 11 徐存美, 王秀莲, 栗鹏. 幽门螺杆菌耐药性及治疗失败的原因分析. *中国医药指南* 2012; 10: 168
- 12 胡伏莲. 幽门螺杆菌耐药性及治疗失败原因分析. *中国消化内镜* 2009; 3: 1-8
- 13 Amieva MR, Salama NR, Tompkins LS, Falkow S. Helicobacter pylori enter and survive within multivesicular vacuoles of epithelial cells. *Cell Microbiol* 2002; 4: 677-690 [PMID: 12366404 DOI: 10.1046/j.1462-5822.2002.00222]
- 14 王蔚虹. 幽门螺杆菌的耐药性及根除治疗对策. *中国实用内科杂志* 2010; 30: 864-865
- 15 谢昆华, 农兵. 幽门螺杆菌耐药现状及临床治疗对策. *中华临床新医学* 2011; 4: 90-93

编辑 郭鹏 电编 都珍珍

