

幽门螺杆菌(HP)与胃溃疡

王凌娟

【编者按】近年来,不少作者报道 MEBO 或美宝胃肠胶囊对包括胃溃疡在内的多种胃肠疾病治疗有效。关于胃溃疡的发病机制说法不一,但近来研究认为,胃溃疡、胃炎的发病与幽门螺杆菌(HP)有关。为了进一步探讨其发病机制及包括美宝口服胶囊治疗胃肠疾病的疗效,我们发表了此文,供研究参考。

【关键词】 幽门螺杆菌,胃溃疡

【中图分类号】R573.1 R573.6 【文献标识码】A 【文章编号】1001-0726(2001)02-0112-03

较多研究证明,幽门螺杆菌(HP)与胃炎、胃溃疡甚至胃癌等消化系统疾病的发病关系密切^[1-4]。据统计,约 50% 的人一生中有 HP 感染史^[5]。近年来,对 HP 的研究进展较快,许多学者从各方面阐述了 HP 与胃溃疡等消化系统疾病的关系。

自然环境中 HP 仅能存活很短时间,而人类是 HP 唯一的天然宿主^[6]。HP 隐藏在胃粘膜腺凹中,由于胃—食道返流使 HP 到达口腔,通过口—口途径或从大便中排出而传播。胃酸在 HP 的传播过程中起重要作用,HP 不能在酸性环境中长期存活,人胃中各种细菌和寄生虫感染可抑制胃酸分泌,营养不良也是引起胃酸减少的一种因素。这些因素均可增加 HP 感染的可能性。幽门螺杆菌(HP)感染几乎总伴有炎症,但仅有小部分发展成消化性溃疡和胃癌,造成这种反应的差异有细菌和宿主两方面的原因。

有关 HP 的致病机理,学者们从不同角度提出两种不同假说^[7],一是胃泌素相关(gastrin-link)假说,即 HP 感染—胃泌素释放增多—胃酸增高—胃

十二指肠粘膜损伤;一种是漏顶(leaking roof)假说,即 HP 损伤胃十二指肠的粘液屏障和粘膜屏障,使粘膜易受 H⁺ 等攻击因子的损作^[8]。HP 作为一个胃病病原菌有赖于毒力(定居)因素和致病因素,前者为能使 HP 在胃腔不利环境中的因素如螺旋形和能动性,适应性酶类和蛋白以及粘附于细胞和粘液的能力。后者指直接破坏胃粘膜屏障或使胃酸和消化活性增加的因素,包括毒素和炎性介质。

一、HP 产生的酶类对胃粘液屏障的破坏作用

胃粘液屏障是一层连续分布于胃粘膜表面、不溶于水的凝胶样粘液。正常人胃窦部此层的厚度为 50 μ m ~ 450 μ m^[9],由蛋白质(占 70%)、碳水化合物(占 14%)、脂质(占 16%)等组成。其中粘蛋白占粘液层干重的 30% ~ 40%,粘蛋白含 70% ~ 80% 的碳水化合物(糖链)、20% ~ 30% 的核心蛋白和 0.3% ~ 0.4% 的共价结合的脂肪酸。核心蛋白的肽链有糖基化及非糖基化部位,非糖基化部位易受蛋白酶作用而使粘蛋白裂解。

已知粘蛋白是由四个分子量 500 的糖蛋白亚单位以二硫键与连接蛋白相连的分子量为 2 \times 10⁶ 的多聚体^[10]。多个 2 \times 10⁶ 的粘蛋白多聚体掺入脂质

形成球形或椭圆形的微胶粒,微胶粒相互作用形成具有弹性、疏水性和抗蛋白水解特性的粘液层^[11]。过去认为胃粘液层的结构主要是粘蛋白的结构,近十几年来逐步认识到胃粘液层中的脂类,尤其是磷脂在胃粘液层中的作用类似于肺表面活性物质中的磷脂,其分子在粘液层中呈疏水端向外的线状排列,形成疏水层,阻止 H⁺ 逆弥散^[12-14]。Slomiany^[10]等也指出,脂质可增强胃粘液层拮抗 H⁺ 的渗透,其中以磷脂作用最强。并认为磷脂是与核心蛋白非糖基化部位相结合的,而糖脂和中性脂则似结合于粘蛋白的外周部位,形成粘蛋白与脂质等相结合的动态粘液层。

HP 产生的尿素酶、磷脂酶、蛋白酶、脂肪酶及糖基硫酸脂酶等均有破坏胃十二指肠粘膜表面粘液层结构的作用,损伤其屏障功能。尿素酶是 HP 产生的最重要的酶之一^[7],在体内对胃上皮和粘液有直接的毒性作用,也可分解尿素生成氨和二氧化碳,使局部 pH 值升高,不但藉以维持 pH 生存所需的外部环境,也为 HP 产生的其他酶提供合适的 pH。氨还有破坏胃粘膜屏障的作用,Sidedbocham^[15]认为氨可加速粘液细胞内储存的粘液向细胞外转运。这些不能与脂质结合成微胶粒的粘蛋白所组成的粘液结构疏松,屏障功能弱。实验表明,与粘液屏障作用密切相关的粘蛋白与脂质形成微胶粘结构,不能被尿素酶或蛋白酶解体。但在 pH 达到 9 左右的碱性条件下则解体;HP 产生的尿素酶分解尿素产生的氨,加上局部固有的碳酸氢盐,可在粘膜表面形成 25mm ~ 50mm 的硫酸盐—碳酸氢盐缓冲液(pH9),足以使粘液层中微胶粒解体而降低其屏障作用^[11]。动物实验中,将鼠胃暴露于含有尿素和尿素酶的环境中,可导致胃粘膜的组织学损伤,且与尿素浓度呈正相关。而单一用尿素或尿素酶却不引起任何组织学损伤。将鼠胃暴露于氨(NH₄-OH: 0.01 ~ 0.1%)溶液产生的组织损伤与浓度相关。由 0.5 ~ 1% 浓度的氨所导致的损伤特点是微循环淤滞,表面上皮细胞崩解,粘膜坏死^[16]。Triebling 等发现人的胃液氨水平越高,间质中多形核白细胞浸润越严重,即胃液中氨水平与胃炎症程度相平行^[17]。Langton^[18]等报道,HP 感染者胃液内的磷脂酶 A₂(PLA₂)活性显著高于 HP 阴性者。PLA₂ 作用最适 pH 为 7.4,当 pH4.0 时其活性降低约 60%,pH2.0 时其活性全部丧失。试验发现,HP 感染者粘液层中磷脂结构破坏和减少^[9]。还有实验表明,PLA₂ 可使粘液层中的磷脂酰胆

碱和磷脂酰乙醇胺转变为溶血磷脂酰胆碱及溶血磷脂酰乙醇胺^[20],而 10mM 的磷脂酰胆碱可使粘蛋白的粘度下降 74%,粘蛋白的抗 H⁺ 弥散能力下降 12%,胃蛋白酶对粘蛋白的裂解效应增加 75%^[21]。同时部分溶血磷脂酰胆碱经乙酰转移酶作用可生成血小板激活因子,后者是致胃粘膜损伤的炎性介质^[7]。因此,HP 产生的 PLA₂ 对粘液屏障的破坏具有重要的作用。HP 产生的脂肪酶可参与胃粘液层脂质结构的变化^[22]。Sarosiek^[23]等的实验表明,HP 的滤液中含有蛋白酶,并能分解蛋白质,使粘液层中的粘蛋白多聚体解体,破坏粘液屏障结构。该酶的最适 pH7.0, pH3.0 时活性降低 60%, pH8.0 时活性降低 45%^[24]。HP 还可产生糖基硫酸脂酶(glycosulfatase)^[25],该酶有利于 HP 定植于上皮细胞表面,胃粘膜上皮细胞膜糖蛋白和糖脂中的唾液酸和含硫酸脂的糖基被视为 HP 的受体,HP 通过其血凝素与这类结构结合而粘附于细胞表面。胃粘液层中有大量含硫酸脂的糖蛋白(粘蛋白)和糖脂,可竞争性地干扰 HP 与细胞膜的粘附^[24],HP 的糖基硫酸脂酶可移除粘液层中的糖脂和粘蛋白分子中的 N-乙酰葡萄糖胺、半乳糖及葡萄糖 C-6 位置的硫酸脂,但不能移除细胞膜糖脂中糖基上的硫酸脂,因为其 3 酸脂在 C-3 位置上。因此,HP 可通过此酶移去粘液层中粘蛋白和糖蛋白结构中的硫酸脂,不但破坏了粘液层的有机结构,也失去了对其粘附细胞的干扰作用,从而得以定植于上皮细胞膜上。

二、HP 产生的毒素及炎症因子对胃粘膜的破坏作用

与 HP 相关的毒素及炎症因子如细胞毒素、溶血素、白三稀 B₄(LTB₄)、血小板活化因子(PAF)等对胃粘膜均有破坏作用。50% ~ 60% 的 HP 分离株培养上清液中可检出毒素,能导致许多细胞系的非致死性空泡样变。在自然感染的人类,细胞毒素可能是一种重要的毒力因子,消化性溃疡者的 HP 分离株较仅有胃炎者表现出更明显的细胞毒活性。一种 HP 菌株,可分泌出一种能裂解多种动物红细胞的成分,其他细菌产生的溶血素具有细胞毒活性,且能介导炎症反应。因此,HP 溶血素可能也有损伤胃粘膜屏障的作用。花生四稀酸的代谢产物 LTB₄ 是一种化学趋化因子和胃粘膜毒性因子,HP 阳性者胃粘膜较阴性者含更高水平的 LTB₄,且在有急性炎症反应的胃粘膜中 LTB₄ 水平也显著高于无炎症者,因此,认为内源性 LTB₄ 至少是 HP 相关胃炎的促进因子。血小

板活化因子 PAF 是由真核细胞和原核细胞产生的强炎性介质,能引起包括胃溃疡在内的严重的病理改变。HP 可能增加胃粘膜局部 PAF 形成,加剧粘膜损害。

此外,HP 对胃粘膜的损伤可能还和其他一些因素有关,许多科研工作者正在进行深入地研究。清楚地了解 HP 和各种相关因素的关系,将有利于消化性溃疡的治疗和预防。值得提出的是,近来不少人采用 MEBO(烧伤湿润膏)口服胶囊治疗消化性溃疡,而且取得了良好效果。相信本文对 MEBO 治疗消化性溃疡机制研究也必将起到促进作用。

参 考 文 献

- [1] Jang SJ et al. Scand J Gastroenterol, 1987; 22: 553-558.
- [2] Blaser MJ et al. Gastroenterology, 1987; 93: 371-383.
- [3] Gyraham DY, Malaty HM, Evans DG, et al. Gastroenterology, 1991; 100: 1459-1501.
- [4] Fox JG, Gorrea P, Taylor NS, et al. Am. J. Gastroenterology, 1992; 87: 1554-1560.
- [5] Lee A et al. Microb Ecol Health Dis, 1983; 1: 1-6.
- [6] 王瑞娟编译. 国外医学. 消化系统疾病分册. 1996 年第 16 卷第一期 33-34.
- [7] Dunn BE, Gastroenterol Clin North Am, 1993; 22(1): 43.
- [8] Goodwin CS, Lancet, 1988; 2(32): 1467.
- [9] Allen A et al. J Intern Med, 1990; 228(Suppl 1): 83.
- [10] Slomiany BL et al. Dig Dis, 1987; 5(1): 125.

- [11] Sidebotham RL et al. J Clin Pathol, 1991; 44(1): 52.
- [12] Kao YJ et al. Gastroenterology, 1991; 101(1): 7.
- [13] Kao YJ et al. J Histochem Cytochem, 1990; 38(3): 427.
- [14] Hills BA. J Gastroenterology Hepatol, 1992; 7(3): 305.
- [15] Sidebotham RL et al. Lancet, 1990; 335(27): 193.
- [16] Murakami M et al. J Clin Gastroenterol, 1990; 12(Suppl 1): S104-S109.
- [17] Triebing AT et al. Dig Dis Sci, 1991; 36(8): 1089-1096.
- [18] Langton SR et al. J Clin Pathol, 1992; 45(3): 221.
- [19] Goggin PM et al. Scand J Gastroenterol, 1991; 26(Suppl 181): 65.
- [20] Slomiany BL et al. Am J Gastroenerol, 1989; 84(10): 1273.
- [21] Slomiany BL et al. Scand J Gastroenterol, 1986; 21(19): 1073.
- [22] Slomiany BL et al. Digestion, 1989; 43(1): 33.
- [23] Sarosiek J et al. Scand J Gastroenterol, 1988; 23(5): 585.
- [24] Slomiany BL et al. J Clin Gastroenterol, 1992; 14(Suppl 1): S 114.
- [25] Slomiany BL et al. Biochem Biophys Res Commun. 1992; 183(2): 506.

(收稿日期:2000-12-15)

【作者简介】

王凌娟(1963-),女(汉族),江苏连云港人,上海医科大学毕业,副研究员。