

文章编号: 1672-3384 (2007) -03-0001-04

幽门螺杆菌致病因子与胃黏膜屏障

【作者】 胡伏莲

北京大学第一医院 (北京 100034)

【中图分类号】 R573

【文献标识码】 B

1 正常胃及十二指肠黏膜屏障的保护作用

早在 1954 年 Hollander 提出双层黏障学说,“双障”是指黏液屏障和黏膜屏障,它可使黏膜上皮免遭机械损伤和各种化学刺激,并可中和胃酸和灭活胃蛋白酶。

1.1 正常的胃黏膜屏障

所谓胃黏膜的防御机制是指胃黏膜有抵御各种物理和化学方面损伤的机能。它包括黏液、碳酸氢盐的分泌,胃上皮细胞间的紧密连接及脂蛋白层,胃黏膜血流及细胞的更新。这些防御功能降低或破坏,就可能导致溃疡形成。

1.1.1 黏液-碳酸氢盐屏障 胃黏液以两种形式存在,即附着于胃黏膜上皮层的不溶性凝胶层以及腔内的水溶性粘稠的黏液。糖蛋白分子形成不溶于水的凝胶贴附于胃黏膜表面,当暴露于低 pH 环境时,则凝胶溶解脱落于胃液中。附着于胃黏膜表面的黏液凝胶是防止胃酸、胃蛋白酶及各种有害因素对胃黏膜损害的第一道防线,但这道防线不足以维持黏膜上皮的 pH,但黏膜尚能分泌少量的碳酸氢盐(HCO_3^-),构成所谓的黏液-碳酸氢盐屏障,当 H^+ 逆向弥散时,与正向扩散的 HCO_3^- 相遇,使 H^+ 得到中和,这样便形成了黏液层的 pH 梯度。当腔内 pH 为 2~3 时,上皮表面 pH 保持在 6~7.5,胃蛋白酶不能透过这层屏障,而使胃黏膜上皮不致于被消化。

1.1.2 黏膜屏障 是指胃黏膜具有在酸性胃液浸泡下 H^+ 不能向胃黏膜反渗,同时钠离子不能由浆膜面向黏膜及胃腔内弥散的特征,因而胃腔内保持极高的 H^+ 浓度。血浆中 H^+ 浓度为 $5 \times 10^{-5} \text{ mmol/L}$ (pH=7.4),而胃腔内 H^+ 浓度达 (150~170) mmol/L (pH=

1 左右),其浓度梯度高达 300 万:1。

1.1.3 黏膜血流和酸碱平衡 正常人的胃黏膜血量占心搏出量的 1%,其正常值为 (59.8~11.4 mL) / (min·100g),胃黏膜血流不仅为黏膜供应营养物质和氧气,而且可以运走组织中 H^+ 和向黏膜表面运送 HCO_3^- ,从而对维持细胞内的酸碱平衡起重要作用。

1.2 十二指肠黏膜屏障

十二指肠液 pH 接近中性,且十二指肠黏膜有吸收 H^+ 的作用,所以 H^+ 的逆向弥散对十二指肠黏膜的致病作用不如它对胃黏膜的作用重要。但刺激胃黏膜的损伤因素同样也可损伤十二指肠黏膜;而且十二指肠球部经常暴露于由胃腔流入的酸性液体中;幽门螺杆菌 (Hp) 感染时酸分泌异常、十二指肠球内胃腺化生、Hp 定植等,这些因素都在十二指肠溃疡的发生中起重要作用。

1.3 对胃及十二指肠黏膜有损害的因素

各种理化因素、药物因素、胆盐、乙醇、浓茶及咖啡等,都有可能损伤胃及十二指肠黏膜,破坏其防御功能。

许多药物可以损伤胃黏膜,如解热镇痛药、抗癌药、某些抗生素、肾上腺皮质激素,特别是 NSAIDs/阿司匹林,长期摄入可以诱发溃疡,原有溃疡者可使溃疡不愈或增加溃疡的复发率,以及出血、穿孔等并发症的发生率。长期服用 NSAIDs 患者中,约 50% 内镜观察有胃及十二指肠黏膜糜烂和(或)出血,5%~30% 有消化性溃疡。NSAIDs 通过两个主要机制损害胃黏膜:①破坏胃黏膜屏障,因为 NSAIDs 多系弱酸脂溶性药物,能直接穿过胃黏膜屏障导致 H^+ 反弥散造成黏膜损伤;②抑制前列腺

素的合成,削弱黏膜的保护机制。

在消化性溃疡的发病机制中, Hp 与 NSAIDs 是两个独立危险因素,在胃酸的作用下而导致胃黏膜损伤或溃疡形成。消化性溃疡的发生是黏膜屏障破坏的结果。

2 幽门螺杆菌致病因子及其对胃黏膜的损伤^[1,2]

Hp 致病机制非常复杂, Hp 致病因子对胃黏膜的损伤及其对人体损伤机制至今尚未完全明了。目前认为 Hp 的致病机制包括: Hp 的定植、毒素引起的胃黏膜损害、宿主的免疫应答介导的胃黏膜损伤以及 Hp 感染后胃泌素和生长抑素调节失衡所致的胃酸分泌异常等。参与 Hp 致病的因子分为定植因子和毒力因子等。其中定植因子是 Hp 感染的首要条件。Hp 本身的动力装置、粘附特性、有毒性作用的酶以及多种毒素既有利于其定植,也有助于 Hp 在高酸环境下存活,最终是否致病,有赖于 Hp 菌株的不同及宿主的差异。

Hp 致病因子很多,按其致病机制及其特点,通常将 Hp 致病因子大致分成 4 大类:①与 Hp 定植有关的致病因子;②以损伤胃黏膜为主的致病因子;③与炎症和免疫损伤有关的致病因子;④其他致病因子。

2.1 与 Hp 定植有关的致病因子

Hp 在胃黏膜的定植与 Hp 的鞭毛、尿素酶及 Hp 本身的粘附特性密切相关。Hp 一端有 4~6 根单极带鞘鞭毛,这是 Hp 特殊的动力装置, Hp 的动力对于其定植是必需的。Hp 的尿素酶位于 Hp 的表面和胞浆内,其产生的“氨云”围绕在 Hp 的周围,使细菌周围呈中性环境,保护 Hp 免遭破坏。尿素酶在 Hp 的定植中可能还存在其他机制,包括:①尿素酶是细胞外膜蛋白,可作为粘附分子参与 Hp 定植;②尿素酶能产生电化学梯度,参与 ATP 合成,即与 Hp 的能量代谢有关,而促进其定植。Hp 定植于胃内的一个重要因素是细菌具有粘附于胃黏膜的特性。Hp 紧密粘附于胃黏膜表面,避免其与胃内食物一道排空,及因表面上皮细胞和黏液层的脱落而被快速清除。近期研究显示, Hp 对黏膜的特殊

粘附能力不仅有助于其定植在胃黏膜表面,而且粘附本身即能通过改变上皮细胞的骨架直接损伤胃黏膜,可能与 Hp 粘附到上皮细胞后形成的粘附垫座(adherence pedestals)有关,使微绒毛减少或消失。

2.2 以损伤胃黏膜为主的致病因子

Hp 的空泡毒素(VacA)基因在所有 Hp 菌株中均存在,但仅有 50%左右菌株有 VacA 表达。VacA 对胃上皮有直接的毒性作用,损伤上皮细胞,使胞浆内形成空泡,造成胃黏膜的损伤和延缓胃上皮的修复。细胞毒素相关蛋白(CagA)常在 VacA 阳性菌株中出现,与 VacA 活性密切相关。国内外已有许多研究证实了 Hp 毒素对胃黏膜的损伤。我们的研究证实了 Hp 标准菌株(NCTC11637)的培养上清液可致 BALB/C 小鼠的胃黏膜损伤。光镜下可见上皮细胞有空泡形成,部分上皮细胞排列紊乱,腺体结构破坏或消失,有的小鼠黏膜出现糜烂,糜烂处可有大量炎细胞浸润;超微结构观察可见细胞间隙增宽,微绒毛稀疏、脱落,线粒体和粗面内质网肿胀,部分形成空泡,吞噬溶酶体增多;而无毒素组及生理盐水组小鼠胃黏膜的普通病理及超微结构基本正常。我们的研究还证实了 Hp 标准菌株(NCTC11637)培养上清液在 1:10, 1:20, 1:40~1:320 均能使 Hela 细胞形成空泡变性; Hp 阳性者 72.7% (24/33) 病人血清具有中和 VacA 的活性,而 Hp 阴性者无 1 例有中和 VacA 的活性(0/22)。其研究结果显示了 Hp 毒素在胃黏膜的损伤中起十分重要的作用。Hp 分泌脂多糖(LPS),刺激胃上皮细胞分泌 IL-8,在感染宿主的胃黏膜内诱导局部的炎症反应;LPS 还参与胃上皮细胞分泌胃蛋白酶原,胃蛋白酶的蛋白水解作用,造成上皮的损伤,与溃疡病的形成有关。Hp 的溶血素能阻止吞噬细胞的吞噬功能,对 Hp 有一定的保护作用,但它有细胞毒性,能介导炎症反应,造成胃黏膜屏障的损害。Hp 合成和分泌脂酶与蛋白酶,能降解胃上皮的黏液层,使其失去保护特性。蛋白酶使粘蛋白多聚体解聚,而脂酶尤其磷脂酶 A₂ 使黏液脂质降解,最终导致溶血卵磷脂生成和黏膜疏水性保护层丧失。溶血

卵磷脂的破坏作用还表现在 Hp 抑制黏液细胞的分泌,对胃上皮的保护功能丧失。尿素酶也是损害胃黏膜的主要致病因子,高浓度的氨可导致细胞的空泡变性,其结果类似于 VacA 所致的空泡变性。

2.3 与炎症和免疫损伤有关的致病因子

尿素酶、脂多糖及细胞毒素也是与炎症和免疫损伤有关的毒性因子,除此之外,近来研究较多的有热休克蛋白(Hsp)、过氧化氢酶(触酶)、过氧化物歧化酶(SOD)及 iceA 基因等致病因子。Hsp 是存在于原核生物和真核生物中的一种高度保守的蛋白质,正常细胞低表达,对维持正常细胞功能有一定作用。近来的研究发现 Hp 阳性患者的胃黏膜上皮内 γ/δ T 细胞增多,同时上皮细胞表达 Hsp,故推测 γ/δ T 细胞参与了 Hp 引起的自身免疫,与自身 Hsp 有交叉反应,引起胃组织的炎性损伤。Hp 能分泌中性粒细胞和单核细胞的趋化因子,这些趋化因子穿过黏膜,进入组织后诱发趋化反应、氧化反应、中性粒细胞脱颗粒等免疫病理反应。Hp 的过氧化氢酶和过氧化物歧化酶,此两种酶能使 Hp 免受中性粒细胞杀伤,而发挥保护作用。新近研究发现, Hp 接触上皮后可诱生一种潜在的毒力因子,由 ice A 基因编码, ice A 基因功能尚不清楚,但与 II 型限制性核酸内切酶有显著同源性,主要有两种等位基因变异: ice A₁ 和 ice A₂, ice A₁ 基因表达意味着上调 Hp 与上皮细胞的接触,与溃疡的发病密切相关, ice A 等位基因型是独立于 cagA 和 VacA 的一种毒力因子态。

2.4 Hp 的定植与粘附特性对胃黏膜所致的损伤

Hp 的螺旋形、鞭毛、粘附素和尿素酶等毒力因子使 Hp 能够克服胃的蠕动排空作用、胃内低 pH 值、胃黏膜表面的稠厚黏液等不利于定居的因素而长期在胃黏膜表面寄生,而粘附又是 Hp 定植在胃黏膜表面的前提。这种粘附特性反映了 Hp 存在某些粘附因子,而胃上皮细胞存在相应的特异受体。在较早的研究中已分离出多种粘附因子,主要有可溶性 N-乙酰神经氨酸乳糖结合纤维血凝素(NLBH)和胞外酶 S 样粘附素,胃上皮细胞表面存

在着相应受体,有神经节苷脂 GM1、GM2、GM3, 磷酸乙酰醇胺, N-乙酰神经氨酸乳糖等。

近年来,通过 Hp 粘附机制研究的深入,又发现了几种重要的粘附因子,包括:①中性粒细胞活化蛋白(NAP);②热休克蛋白 60(Hsp60);③al-pAB 基因;④HopZ 蛋白质。

同时也发现了胃黏膜上皮细胞表面与 Hp 粘附有关的受体,如①硫酸脑苷脂:是一种存在于人胃黏膜上的酸性糖鞘脂,是 Hp 的主要粘附受体,有作者用胃黏膜细胞系 KATOIII 作 Hp 粘附的细胞模型,证实其在 Hp 粘附中的作用,抗硫酸脑苷脂单抗可以减少 Hp 对 KATOIII 细胞的粘附;②血型抗原 Lewis B (Le^b):人胃上皮细胞表达 Le^b 抗原,而部分 Hp (亚洲)也表达 Le^b 抗原。人胃上皮 Le^b 能否作为 Hp 粘附受体有争论,有人认为其不是 Hp 粘附的受体;另有研究持相反意见,Ilver 等研究显示 90% Hp 呈现抗原结合能力,其中 66% Hp 可与人胃上皮 Le^b 结合。国内学者研究显示 Hp 表达的 Le^b 不影响 Hp 粘附于人胃 Le^b 上,提示人胃 Le^b 是 Hp 粘附受体;③硫酸粘蛋白:通常认为 Hp 定植于胃小凹上皮细胞,其中性黏液是 Hp 的必需物质,而极少定植于肠化细胞,因为其酸性黏液对 Hp 不利;而有研究显示, Hp 粘附于不完全肠化生细胞与硫酸粘蛋白有关。该型肠化与胃癌高度相关,提示 Hp 在胃癌发生中起重要作用;④信号传导途径与整合素:有研究提示酪氨酸磷酸化的信号传导途径与整合素在 Hp 粘附于胃上皮细胞中起重要作用。

2.5 抗 Hp 定植或粘附的药物和物质

Hp 之所以能粘附于胃黏膜表层,基于这些粘附因子及受体都发挥了非常重要的作用。研究发现许多物质或药物有抑制 Hp 粘附的作用,如①牛奶:Hata 等研究显示牛奶能抑制 Hp 粘附于硫酸脑苷脂 MKN-45 细胞和 Le^b 抗原包被的聚苯乙烯盘,提示牛奶对胃黏膜有保护作用;②Ecadet Sodium:是一种抗溃疡药,能直接影响 Hp 粘附于胃上皮细胞。Hayashi 等研究显示 Ecadet Sodium 能显著抑制 Hp 粘附于 MKN-28 细胞;③Rebamipide:也是一种抗

溃疡药,具有抗氧化和清除自由基的活性,直接作用于胃上皮细胞而影响 Hp 的粘附。Hayashi 等研究,用 Rebamipide 预处理 MKN-28、MKN-45 细胞之后,能明显抑制 Hp 粘附于这两种细胞;④硫糖铝:能竞争性结合与 Hp 粘附有关的受体—乳酸基酰基鞘氨醇和 GM3 神经节苷脂,而抑制 Hp 粘附于胃上皮细胞;⑤Sofalcone:它能以剂量依赖的方式显著抑制 Hp 粘附于胃黏膜。由此可见, Hp 能损伤胃黏膜,而某些胃黏膜保护剂、抗溃疡药和微生态制剂不仅具有保护胃黏膜的作用,可能还具有一定的抗 Hp 的作用,但其作用机理还有待进一步研究。

3 黏膜保护剂对胃黏膜损伤的治疗作用

胃黏膜保护剂种类繁多,包括西药和中药,不论哪一种,其胃黏膜保护作用的机制不外乎以下几个方面:①增加胃黏膜血流;②增加胃黏膜细胞粘液分泌;③增加碳酸氢盐的分泌;④增加胃黏膜细胞前列腺素的合成;⑤增加胃黏膜和粘液中糖蛋白的含量;⑥增加胃黏膜和粘液中磷脂的含量,从而增加粘液层的疏水性;⑦隔离胃酸、吸附毒素等。我们曾有动物实验证实 Hp 毒素可以引起小鼠胃黏膜损伤^[3],而胃黏膜保护剂(包括中药在内)可以减轻或预防 Hp 毒素所致的胃黏膜损伤^[4,5];动物实验还证实胃黏膜保护剂同样也能对乙醇、吲哚美辛、阿司匹林所致小鼠的胃黏膜损伤具有保护和预防作用^[6-8]。我们的临床研究也证实对用 H₂ 受体阻

断剂治疗消化性溃疡患者若同时给予胃黏膜保护剂则能明显加速溃疡愈合,并增加溃疡愈合的 S2 获得率,显著提高溃疡愈合质量^[9]。而这种保护作用可能是通过上述胃黏膜保护剂的作用机制来实现的。对于 Hp 感染所致的胃黏膜损伤除了保护胃黏膜之外,还必须根除 Hp,消除其损伤因素。

【参考文献】

- [1] 杨桂彬,胡伏莲,郭飞.幽门螺杆菌毒素与临床疾病的关系和检测方法.见胡伏莲,周殿元主编.幽门螺杆菌感染的基础与临床.修订版.北京:中国科技出版社,2002:97-105
- [2] 胡伏莲.Hp 致病因子研究现状.中华医学杂志,2002,82(13):865-867
- [3] 孙兆金,胡伏莲.幽门螺杆菌培养上清液诱发鼠胃黏膜组织学损伤的研究.胃肠病学和肝胆病学杂志,1998,7(3):219
- [4] 崔梅花,胡伏莲,董欣虹.胃黏膜保护剂对预防幽门螺杆菌培养上清液所致小鼠胃黏膜损伤的实验研究.世界华人消化杂志,2003,11:1993-1996
- [5] 杨桂彬,胡伏莲,牟方宏.替普瑞酮预防幽门螺杆菌所致的小鼠胃黏膜损伤的实验研究.中华医学杂志,2006,86(14):992-995
- [6] 金哲,胡伏莲,杨桂彬.枸橼酸铋钾对乙醇所致大鼠急性胃黏膜损伤的实验研究.中国新药杂志,2001,10(8):587-589
- [7] 纪开宇,胡伏莲,李爱东,等.幽门螺杆菌与吲哚美辛在 Balb/c 小鼠胃黏膜损伤中的相互作用.中华医学杂志,2003,82(5):731-735
- [8] 金哲,胡伏莲,杨桂彬.吉法酯对阿司匹林致大鼠急性胃黏膜损伤的保护作用.中国新药杂志,2004,13(5):401-403
- [9] 胡伏莲,钱可大,袁爱力.醋氨己酸锌对提高消化性溃疡愈合质量的作用.中华消化杂志,2001,21(11):703-704

(上接第9页)

- reassessed after a decade of new drugs. J Clin Pharmacol, 1984, 24: 129-147
- [2] 楚英杰.常用口服抗心律失常药物的临床应用要点.医师进修杂志(内科版),2004,7(1):6-7
 - [3] 付志材,魏学兰.与抗心律失常药物配伍应用易诱发心律失常的药物研究.药物与临床,2006,3(23):118-119
 - [4] 王智勇.常用静脉抗心律失常药物的临床应用要点.医师进修杂志(内科版),2004,7(1):7-8
 - [5] 周玉淑.常用抗心律失常药的注意事项.中国医刊,2000,35(12):33-34
 - [6] Camm AJ, Yap YC. What should we expect from the next generation of antiarrhythmic drugs? J Cardiovasc Electrophysiol,

1999, 10: 307-317

- [7] Roy D, Talajic M, Dorian P, et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. New Engl J Med, 2000, 342: 913-920
- [8] Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. Atrial fibrillation: current knowledge and recommendations for management. Eur Heart J, 1998, 19: 1294-1330
- [9] 王鸣和.抗心律失常药物的致心律失常作用.世界临床药物,2003,24(1):21-25
- [10] 中国生物医学工程学会心脏起搏与心电生理分会,中华医学学会心血管病分会,中华心血管病杂志编辑委员会,中国心脏起搏与心电生理杂志编辑委员会.胺碘酮抗心律失常治疗应用指南.中华心血管病杂志,2004,32(12):1065-1071