

· 2005 年诺贝尔奖介绍 ·

幽门螺杆菌与 2005 年诺贝尔医学奖

张发云 杨真威 李国明 梁伟*

(中国科学院生物物理研究所, 生物大分子国家重点实验室, 北京 100101)

摘要 今年的诺贝尔医学或生理学奖授予 Robin Warren 和 Barry Marshall 两位坚韧不拔且敢于挑战传统观念的科学家. 奖励他们所做出的非凡的和出人意料的发现: 慢性胃炎、胃溃疡以及十二指肠溃疡主要是由幽门螺杆菌感染所导致的.

关键词 诺贝尔医学或生理学奖, 幽门螺杆菌, 胃炎, 消化性溃疡

学科分类号 R378

1 出人意料的发现挑战传统观念

在 Marshall 和 Warren 于 1982 年发现幽门螺杆菌之前, 来至外界的压力和不良的生活习惯被认为是导致消化性溃疡的主要原因. 长期以来 Schwarz 于 1910 年提出的“没有酸就没有溃疡”的学说一直被视为经典, 并作为消化性溃疡治疗的理论基础, 抑制胃酸可以治愈溃疡. 1975 年第一代组织胺拮抗剂 (histamine-receptor antagonists, H₂RRs) 如西咪替丁、雷尼替丁等应用于临床后, 消化性溃疡的治愈率大大提高, 第二代、第三代产品也相继问世, 丰富了抑酸剂的品种. 20 世纪 80 年代中期, 第一代质子泵抑制剂 (proton pump inhibitors, 如奥美拉唑等) 这一强力抑酸剂的出现更增强了溃疡的治疗效果, 溃疡的治愈已不困难, 但愈合后 1 年的复发率高达 60%~90%, 即使采用药物长期治疗, 一旦停药仍不能避免复发. 基于这一事实, 使“一旦溃疡, 终身溃疡”成为名言.

1979 年, 澳大利亚珀斯皇家医院 Robin Warren 博士在胃炎患者的胃黏膜活体标本中发现了一种不寻常的细菌. 这项发现受到诸多质疑, 当时的医学界普遍认为健康的胃是无菌的, 因为胃酸会将胃内的细菌迅速杀灭. Warren 并未因此放弃自己的研究工作, 经过两年多的研究, 确认这种感染是有普遍性的, 并与某一特定类型的胃炎有紧密的关联. 然而, 没有临床提供的大量活体组织样本以及医学和病理学等相关学科的配合, Warren 无法进行更深入的研究. 1981 年, 一位名叫 Barry Marshall 的珀斯皇家医院消化科医生加入到 Warren 的研究行列. 两人的密切协作, 导致近二三十年来

澳大利亚医学史上乃至世界医学史上最重大事件之一的发现. Warren 和 Marshall 从分析大量的曾做过胃内窥镜检查的患者着手进行研究, 进而再次证明胃溃疡与 Warren 两年前发现的细菌之间有密切联系, 并指出在所有十二指肠溃疡患者体内以及大多数的胃炎患者体内和约一半的胃癌患者体内存在这种细菌. 研究结果同样显示, 在没有感染这种新细菌的情况下很少会得这种胃炎或发展成胃溃疡. 1982 年, Warren 和 Marshall 成功培育出该细菌, 并发现它与能引起肠炎的弯曲杆菌 (campylobacter) 类似. 最后, 新发现的细菌被宣布为一个新种: 螺杆菌, 并命名为幽门螺杆菌. 他们得出了如下假设: 感染幽门螺杆菌会引起胃炎, 并能转化为胃溃疡. 这一研究结果于 1984 发表在著名医学杂志《柳叶刀》^[1].

Warren 和 Marshall 的发现对胃炎和胃溃疡发病机制的传统观念形成了严重的挑战因而招致诸多质疑, 在随后的几年里, 大多数的医生放弃了这个理论. 尽管如此, Warren 领导的珀斯研究小组继续收集与这个理论有关的证据, 并不惜“以身试菌”, 表现出可贵的科学献身精神. 他们认为证明此发现最好的办法就直接观察幽门螺杆菌感染后是否会致病. 为此, Marshall 吞下自己培养的活细菌, 一周后他患了严重的胃病, 实验室化验及活组织检查都证明, 他感染了这种细菌, 并出现了胃炎症状, 证明幽门螺杆菌的感染确能引发胃炎. 不过幸运的是,

* 通讯联系人.

Tel: 010-64889861, Fax: 010-64888572

E-mail: weixx@sun5.ibp.ac.cn

收稿日期: 2005-10-30, 接受日期: 2005-10-31

他在随后一年多的时间逐渐康复了^[2].

2 意义和影响深远

幽门螺杆菌是引起胃炎和胃溃疡的病原菌，这一发现具有深刻的意义：它最终使原来认为很难治

愈的疾病在短时间内就可以治愈，从而使无数的人从痛苦、沮丧和麻烦中解脱出来. 现在已经证实，有大约 90%的十二指肠溃疡和 80%左右的胃溃疡是由于幽门螺杆菌感染导致的. 而细菌感染和继发的胃部溃疡之间的联系也已经被对一些志愿者的研

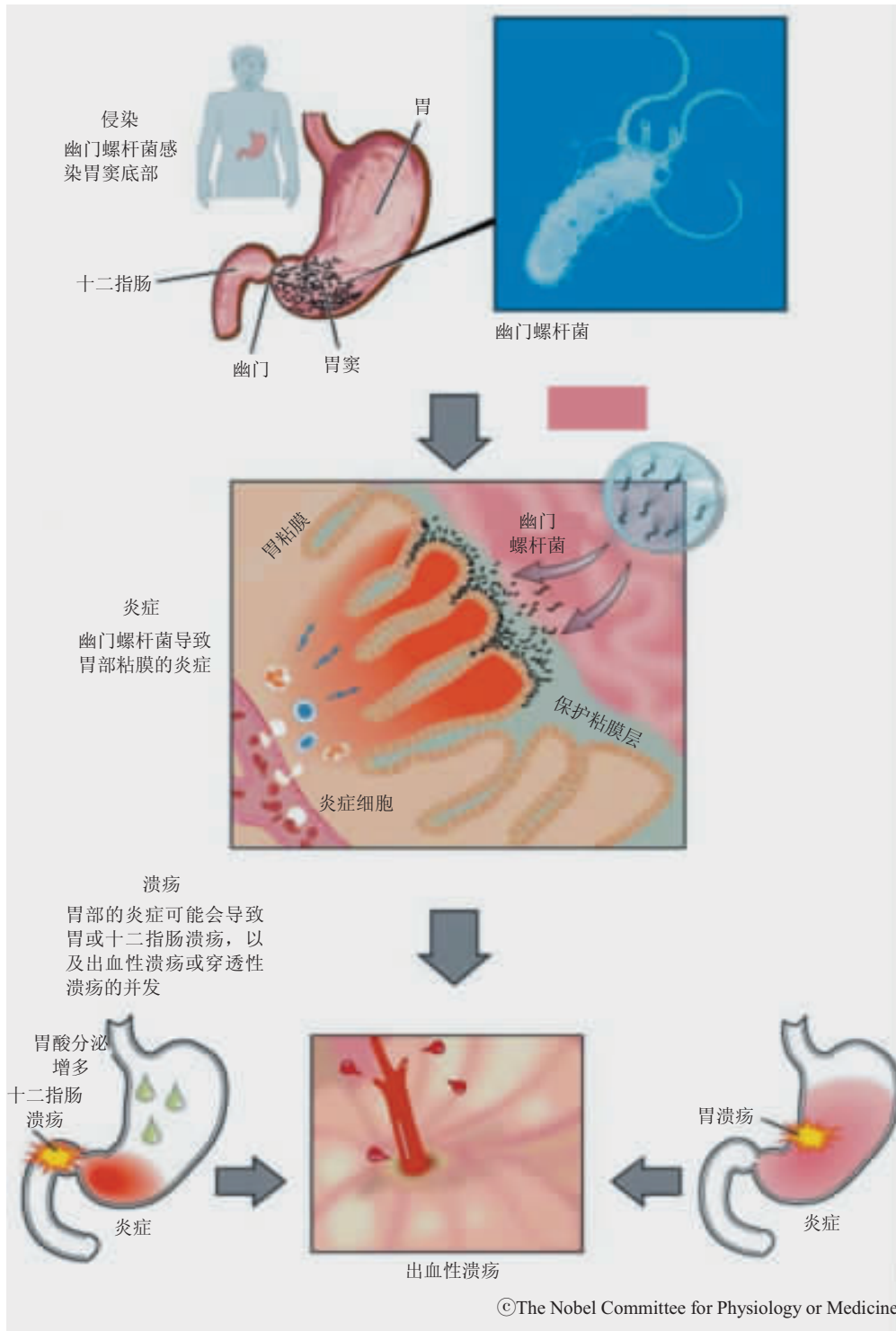


Fig. 1 *Helicobacter pylori*: the bacterium causing peptic ulcer disease

图 1 幽门螺杆菌——胃溃疡的致病菌

究、抗生素治疗以及免疫学的研究反复证明. 1985年到1987年间, Warren和Marshall研究了抗生素在治疗溃疡方面的作用. 在根除幽门螺杆菌感染后, 80%的患者能够痊愈, 这是肠胃病学临床治疗史上里程碑式的发现. 它使人们重新审视以前的溃疡治疗方案, 并把此方案作为溃疡治疗的重要一部分.

虽然慢性胃溃疡可以通过抑制胃酸分泌来治愈, 但是却经常复发, 这是因为导致胃部慢性炎症的细菌依然存在, Marshall和Warren通过临床研究发现, 只有当致病细菌被清除后, 慢性胃溃疡类疾病才能被完全治愈, 由于他们的这一突破性发现, 胃溃疡不再是一个慢性而且经常复发的顽症, 这类疾病现在可以通过抗生素和胃酸分泌抑制剂在较短的疗程内治愈. 根据临床观察, “无幽门螺杆菌无溃疡复发”已成为不争的事实. 自从1984年Warren和Marshall在著名的医学杂志《柳叶刀》发表第一篇有关幽门螺杆菌的文章后, 在全球范围内掀起了研究幽门螺杆菌热潮, 发表的相关论文不计其数. 这一事实也从另一侧面证明了Warren和Marshall的发现在肠胃病临床医学领域的重要性.

对于幽门螺杆菌是如何在胃的酸性环境下生存的这一问题依然存在. Warren指出, 这种病菌生活在覆盖有很厚的黏液层的表皮细胞上, 它们只需要耐受与表皮细胞同样的环境即可. 另外, Marshall发现这种菌能产生大量将尿素分解成氨和二氧化碳的脲酶, 从而在它们周围形成一个碱性的保护层. 这个发现使Marshall发明出一种快速的脲酶诊断法, 通过活体组织检查, 在20 min内就能做出诊断, 进而及时进行药物治疗. 后来, Marshall发明了一种非侵入式的呼吸诊断法: 患者服用少量碳同位素标记的尿素, 如果有幽门螺杆菌存在, 尿素就会被分解, 并呼出同位素标记的二氧化碳. 经过

1993年到1997年的临床验证, 此诊断法已经成为一种普遍而又准确的诊断患者是否感染幽门螺杆菌的方法^[1].

幽门螺杆菌本身是高度可变的, 而且其不同变种间存在明显的差异, 如黏附于胃黏膜引发炎症的能力, 甚至在单一寄主内的细菌之间也存在着差异, 而且在慢性炎症的过程中, 感染菌株能实时地适应胃部环境的改变. 人基因型的差异是导致对幽门螺杆菌敏感程度不同的又一因素. 幽门螺杆菌的感染和致病过程见图1. 最近, 幽门螺杆菌感染的动物模型已经建立, 一种蒙古沙鼠可被幽门螺杆菌感染造成类似临床的病理变化, 利用这种动物模型通过对胃溃疡和肿瘤转移的研究有望揭示更多的病理学的细节.

很多人类疾病如克朗氏病、溃疡性结肠炎、风湿性关节炎及动脉硬化等都是由于慢性炎症导致的, 胃溃疡作为最为常见的人类疾病之一, 其微生物致病机理的发现, 激励人们去研究其他慢性感染性疾病的潜在病原微生物. 虽然现在还没有足够明确的答案, 但现有的数据已经表明, 免疫系统对微生物代谢产物的识别功能障碍会导致疾病的发生. 对于幽门螺杆菌的发现将会使人们更进一步地了解慢性感染、炎症和肿瘤之间的关系^[2].

参 考 文 献

- 1 Marshall B J, Warren J R. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*, 1984, **1** (8390): 1311~1315
- 2 The bacterium *Helicobacter pylori* and its role in gastritis and peptic ulcer disease. Press Release: The 2005 Nobel Prize in Physiology or Medicine, 3 October 2005
- 3 Lee A. Faulding Florey Medal Nomination. National Health & Medical Research Council. Annual Report, 1998. 20~22

Helicobacter pylori and Nobel Prize in Physiology and Medicine 2005

ZHANG Fa-Yun, YANG Zhen-Wei, LI Guo-Ming, LIANG Wei*

(National Laboratory of Biomacromolecules, Institute of Biophysics, The Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

Abstract Nobel Prize in Physiology or Medicine 2005 goes to Barry Marshall and Robin Warren, who with tenacity and a prepared mind challenge prevailing dogmas. They made the remarkable and unexpected discovery

that inflammation in the stomach (gastritis) as well as ulceration of the stomach or duodenum (peptic ulcer disease) is the result of an infection of the stomach caused by the bacterium *Helicobacter pylori*.

Key words Nobel Prize in Physiology of Medicine, *Helicobacter pylori*, gastritis, peptic ulcer disease

*Corresponding author . Tel: 86-10-64889861, Fax: 86-10-64888572, E-mail: weixx@sun5.ibp.ac.cn

Received: October 30, 2005 Accepted: October 31, 2005