维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253－3626(2003)04－0548－03

幽门螺杆菌相关性缺铁性贫血

陈道荣 综述;王丕龙 审校

(重庆医科大学临床学院消化内科,重庆 400016)

【中国图书分类法分类号】R378 【文献标识码】B 【收稿日期】2002－09－09

最近研究发现幽门螺杆菌(Helicobacter pylori, Hp)感染与多种胃肠外疾病有关,如:心脑血管疾病,自身免疫性疾病,皮肤病,儿童发育迟滞,缺铁性贫血(iron deficiency anemia, IDA)等[1]。Hp 感染在这些疾病中的潜在作用表现为:局部的胃炎可引起全身炎症反应或诱导免疫反应,而后者又可引发远处病变;并且根除细菌后可明显改善胃肠外的病理学变化。其中,Hp 感染和铁代谢之间的相互作用,铁代谢动力学和微生物学证据引起了广大研究者的兴趣。缺铁性贫血是由于体内储存铁(包括骨髓、肝、脾及其他组织内)消耗殆尽,不能满足正常红细胞生长需要而发生的贫血,属小细胞低色素性贫血。许多研究都发现 Hp 感染是顽固性缺铁性贫血的一个新病因。这种 IDA 对单纯的铁剂治疗无效,其致病机制也不能用通常的病因来解释,如:肠道丢失、摄入不足、吸收不良或铁在网状内皮系统中的转移等。目前这方面的研究在国内外都不太多,因此本文就此作一综述。

1 HP 感染与缺铁性贫血的关系

1.1 临床证据

1993 年,Dufou[2]等首先描述了一名男孩,有长期的,无法解释的,铁剂治疗无效的顽固性缺铁性贫血,最后发现它和 Hp 感染有关。这个孩子因贫血而出现苍白,乏力现象,却没有任何胃肠道症状。进一步的诊断学检查既没发现胃肠道出血,也没有摄入不足、吸收不良和铁在网状内皮系统中的转移等。唯一的病理学发现是慢性浅表性、非活动性、Hp 阳性的小结性胃窦炎。并且其贫血能在根除 Hp 后逆转,甚至不必补充铁剂。

继之,又有数个临床研究也证实了 Hp 感染和铁代谢状态之间的关系。如:Milman[3]选择 2794 例健康丹麦成人作 Hp 感染和低铁蛋白血症的流行病学调查,结果显示男性及绝经妇女中 Hp 抗体阳性者的平均血清铁蛋白浓度明显低于阴性者。在多因素逻辑回归分析中,考虑了可能混淆的因素后,发现 Hp 抗体阳性率与血清铁蛋白水平下降之间仍有显著相关性。Peach[4]等研究了 312 名受试者的 Hp 感染和铁代谢状态,结果表明有 Hp 感染的育龄期妇女 IDA 发病率明显高于未感染者,而在男性中却无显著差别,提示 Hp 感染可加重铁营养不良。Parkinson[5]等所作的 2080 例阿拉斯加成人实验也支持 Hp 的 IgG 抗体阳性患者均有较低的血清铁蛋白水平。

并且在治疗中观察到这种 IDA 对单纯的铁剂治疗不敏感,若有持续 HP 感染,即使使用足剂量,足疗程的口服铁剂,也不能有效增加血红蛋白(hemoglobin, Hb)水平。只有在根除 Hp 和口服铁剂协同治疗时,血红蛋白才可能出现显著的提高。在 Choe[6]等的双盲安慰剂对照治疗实验中,实验对象是 43 例青少年期及前期 IDA 患者,有 25 例(58%)患者经内镜发现 Hp 阳性,均无其它可引起低铁血症的因素。结果表明:接受三联抗 Hp 治疗者出现了 Hb 水平的显著提高,而 Hp 根除加铁剂治疗组 Hb 水平上升最明显。单纯用铁剂,未接受 Hp 根除治疗者贫血无多大改善。这个实验结果清楚地证明了 Hp 感染和 IDA 之间的因果关系。也表明了 Hp 感染的根除不仅可使机体对口服铁剂的反应更迅速,而且还可增强铁代谢,甚至在那些未曾接受过铁剂治疗的患者中的。Choe[7]等在后期为评估 IDA 和 Hp 感染的血清学联系而收集 995 份血清标本中也证实了该观点。

作者介绍:陈道荣(1973－),女,住院医师,博士研究生,主要研究方向:消化系统疾病。

维普资讯 http://www.cqvip.com

从上述的临床研究还可看出:Hp 相关性 IDA 在儿童、青少年女性、育龄期妇女中的发病率较高。这可能与他们的需求量较高,而储存量相对不足,较男性及绝经期妇女更早表现出贫血症状有关。

1.2 铁代谢动力学证据

铁代谢动力学试验也可明确 Hp 感染与 IDA 的关系。静脉注射标记的铁(^{59}Fe)是研究铁代谢动力学的首选试剂。而口服铁剂因摄入较差、丢失较多、吸收率低,易受胃酸及抗坏血酸等的影响,故不宜用来做铁代谢动力学研究。铁代谢动力学试验发现:IDA 患者较正常人的^{59}Fe有较短的血浆半衰期(约为 20min,而正常标准范围为 60min～120min),能很快地被骨髓摄取。注入 10 天后就可被红细胞利用。在新生细胞 Hb 中^{59}Fe结合量是给予量的 90% 以上,而正常范围是 70%～80%[8]在那些 Hp 感染合并 IDA 患者中,铁代谢内循环研究表明:铁很快地从血浆中移出(半衰期是 13～25s)但不是全都到达骨髓[9]。因为 10 天内红细胞的利用率低于期望值。根据进一步的诊断学检查证实:铁的摄入不足,丢失过多,吸收不良并不涉及贫血的产生,而清楚地表明了铁已被转移到了髓外中心－可能是 Hp 的感染灶。必须承认的是,患者胃内放射活性的存在不可否认地证实了这个假说。

1.3 微生物学的证据

铁在生物系统中占据了一个特殊的位置。它参与了广泛的、生命所必需的氧化还原反应。事实上它也是所有细菌的一个决定性生长因素。粘膜和组织中低浓度的游离铁是宿主抵抗细菌入侵的第一道屏障。Hp 为了克服宿主的铁限制,就必须拥有高度特异的、有效的铁摄取系统以完成铁的摄入[3,10,11]。为保护自己免受无机铁的毒性作用,细菌就必须有能储存铁的铁蛋白产生[12]。

1993 年,Husson[13]等证明,在体外试验中,人乳铁蛋白(lactoferrin,LF)在缺乏其他铁资源的基质中可支持 Hp 的生长。Hp 可能通过一种特殊的 LF 受体摄取铁,这在 Hp 感染的毒力中占有重要的地位。细菌利用人 LF 作为铁资源的能力和细胞—蛋白之间的相互作用有关。进一步的试验证明:在体内,Hp 相关性胃炎患者的活检标本[14]及胃液[15]中 LF 浓度是增高的,而且 LF 的组织水平与胃粘膜炎症的程度显著相关。Hp 的根除治疗可明显降低胃粘膜 LF 含量。Hp 感染使胃和十二指肠粘膜组织中的 LF 增加,于是 Hp 能从 LF 中得到更多的铁,结果就造成恶性循环:即外源性补充的铁不仅不能使血色素提高,反而促进了 Hp 的生长。虽然 Hp 细菌本身对铁的需求极低,但当胃中存在大量细菌时,这种需求因累加就会变得明显,从而增大了机体对铁的需求量。因为 Hp 感染者的细菌数量现还无法测定,故本观点仍需进一步的研究来证实。

1997 年,Dhaenens[16]等从 Hp 的外膜蛋白中鉴定出了一个 70kDa 的乳铁蛋白结合蛋白(lactoferrin－binding protein,Lbp)。它仅存在于处于铁饥饿状态基质的细菌中。这意味着此蛋白在铁摄取中起着重要作用。递增浓度乳铁蛋白直接结合测定法发现:在高浓度情况下,乳铁蛋白与 Hp 外膜蛋白的相互作用呈可饱和状态,属配体－受体作用。因为细胞膜上每种受体的数目是相对恒定的,这说明 Lbp 很可能是特异的 LF 受体。牛或人 LF、马转铁蛋白与 Lbp 的结合实验发现:这种蛋白只对人 LF 有高度的特异性。它能解释 Hp 的严格人类特异性和通过 Lbp 绕过人低铁血症的保护性反应。

2 Hp 相关性 IDA 的可能致病机制

大多数研究都证实 Hp 感染可引起或加重缺铁性贫血,但 Hp 相关性 IDA 的发病机制目前尚不清。本文就现有的几种观点分析如下。

2.1 幽门螺杆菌感染造成铁吸收减少

部分研究者认为:Hp 感染可引起萎缩性胃体炎,多伴有胃酸和抗坏血酸的减少或缺乏,从而减少了铁吸收。铁吸收的主要部位为十二指肠和近端空肠,而十二指肠炎症或溃疡也可干扰铁吸收。在研究对象中观察到,IDA 患者因吸收不良使红细胞对铁的利用率明显低于期望值[2,9]。这似乎有理由支持:在 Hp 阳性的萎缩性胃体炎患者中,胃酸分泌的减少使铁吸收不良,可能在 IDA 的形成发挥了重要作用。然而值得一提的是:这些试验仅仅是在有胃窦炎的患者中实施,因此并不能概括全貌。铁吸收试验和铁代谢动力学在除外 Hp 相关性胃炎中胃酸和抗坏血酸分泌减少干扰铁吸收的可能后发现红细胞对铁的利用率仍低[6,17]故不能将 Hp 相关性 IDA 的发病完全归于此因素。

2.2 幽门螺杆菌感染会增加机体的铁需求

在正常情况下,吸收的铁能从血清中很快转移到骨髓中,供红细胞利用。在前面的微生物学和铁代谢动力学实验中发现铁从骨髓内转移至髓外的某

维普资讯 http://www.cqvip.com

些部位:Hp 感染灶可能是作为铁储存的一个隐蔽中心存在[9]。另外,幽门螺杆菌和其他的微生物一样,也需要宿主提供铁来维持和促进其生长。Hp 感染增高了胃 LF 水平,后者可从转铁蛋白中捕获铁。结合到 LF 上的铁通过 Hp 外膜受体 Ibp,依次被拾取。这种机制或模式,可解释为什么补给的铁不能供给血细胞生成,而仅加强了 Hp 的增殖。

2.3 幽门螺杆菌感染间接抑制血红蛋白的合成

研究发现,Hp 阳性患者的胃黏膜诱导型一氧化氮合成酶活性增强,而且其可溶性蛋白可增强巨噬细胞株 INOS 基因的表达[18],使胃黏膜细胞产生过多的 NO,过多的 NO 与造血抑制有重要关系。NO 能够选择性抑制造血干/祖细胞向红系分化,促进向髓系分化[19]。Rafferty[20]等证实 NO 对血红蛋白合成的调节主要通过抑制 eALAS 的活性减少血红蛋白的合成来实现的。NO 还通过与含有 Fe-S 中心的蛋白质中的 Fe 结合形成 Fe-NO 发挥细胞毒性作用,除可直接引起造血细胞的 DNA 断裂,导致造血干细胞受损外,还可介导细胞因子参与造血细胞的凋亡。

2.4 幽门螺杆菌感染引起铁丢失

在正常情况下,机体主要通过表皮和黏膜细胞的脱落而丢失铁,约为 1mg/d。胃 Hp 感染可诱导胃及十二指肠黏膜细胞的过度凋亡,其储存在细胞内的铁也随着凋亡的细胞排出体外,使铁的丢失增多。同样的,Hp 生长周期短,更新快,细菌内的铁储存也与死菌一起从大便中迅速丢失了。当然 Hp 的根除治疗大量杀死细菌,也可引起铁流失。

Hp 感染可以使胃十二指肠黏膜发生相应的病理改变:如糜烂、溃疡等,发生消化道出血,从而引起铁丢失。但 Hp 感染引起出血的情况并不多见。大部分 Hp 感染者胃镜检查发现有胃炎、十二指肠炎、蛋白丢失性肠病、营养不良等,均伴有上皮细胞功能紊乱,主要是上皮细胞通透性增加。Hp 水提取物会促进白细胞粘附和渗出,并增加小鼠肠系膜微静脉蛋白漏出[3]。因此,有学者推测,这些改变是否会引起元素铁、含铁蛋白从人的胃、十二指肠黏膜中少量但持久的流失。这需进一步的实验证实。

3 结论

总而言之,Hp 感染可引起或加重缺铁性贫血,尤其是在那些铁营养状况相对不良的情况下。但有关 Hp 相关性 IDA 致病机理的知识仍很贫乏。几种观点中 Hp 感染灶的铁转移似乎更易为人们所接受。但这种假说也并没有回答为什么在广泛的人群 Hp 感染中 IDA 的发生率这么低。只提出可能是特殊菌株的存在和在特殊情况下宿主对铁的高需求所致[21]。故仍有待于进一步的来研究来阐明 Hp 感染相关性缺铁性贫血的发病机制。

参 考 文 献

[1] 胡伏莲.幽门螺杆菌与胃肠外疾病[J].中华消化杂志,2002;22(5):304.

[2] Dufour C, Brisigotti M, Fabretti G, et al. Helicobacter pylori gastric infection and sideropenic refractory anemia[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 1993; 17(2): 225-227.

[3] Milman N, Rosenstock S, Andersen L, et al. Serum ferritin, hemoglobin, and Helicobacter pylori infection: a seroepidemiologic survey comprising 2794 Danish adults[J]. Gastroenterology, 1998; 115(2): 268-274.

[4] Peach HG, Bath NE, Farish SJ. Helicobacter pylori infection: an added stressor on iron status of women in the community[J]. Med J Aust, 1998; 169(4): 188-190.

[5] Parkinson AJ, Gold BD, Bulkow L, et al. High prevalence of Helicobacter pylori in the Alaska native population and association with low serum ferritin levels in young adults[J]. Clin Diagn Lab Immunol, 2000; 7(6): 885-888.

[6] Choe YH, Kim SK, Son BK, et al. Randomized placebo-controlled trial of Helicobacter pylori eradication for iron-deficiency anemia in preadolescent children and adolescents[J]. Helicobacter, 1999; 4(2): 135-139.

[7] Choe YH, Lee JE, Kim SK. Effect of helicobacter pylori eradication on sideropenic refractory anaemia in adolescent girls with Helicobacter pylori infection[J]. Acta Paediatr, 2000; 89(2): 154-157.

[8] Lewis SM, Erythropoiesis [M]. In: Hoffbrand AU, Lewis SM, eds. Postgraduate Haematology. Oxford, UK: Heineman, 1990; 1-25.

[9] Barabino A, Dufour C, Marino CE, et al. Unexplained refractory iron-deficiency anemia associated with Helicobacter pylori gastric infection in children: further clinical evidence[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 1999; 28(1): 116-119.

[10] Otto BR, Verweij-van Vught AM, MacLaren DM. Transferrins and heme-compounds as iron sources for pathogenic bacteria [J]. Crit Rev Microbiol, 1992; 18(3): 217-233.

(下转第 558 页)

维普资讯 http://www.cqvip.com

[14] Yuh DD, Gandy KL, Reitz BA, et al. Perinatal induction of immunotoleranceto cardiac and pulmonary allografts[J]. J Thorac Cardiovasc Surg ,1997;114(1):64－75.

[15] LI RK, Weisel RD, Mickle DA, et al. Autologous porcine heart cell transplantation improved heart funtion after a myocardial infraction[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2000; 119 (1):62－68.

[16] Ito H, Hiroe M, Hirata Y, et al. Insulin－like growth factor－1 induces hypertrophy with enhanced rat cardiomyocytes[J]. Circulation. 1993;87:1715－1721.

[17] Li RK, Mickle DA, Weisel RD, et al. In vivo survival and function of transplanted rat cardiomyocyte[J]. Circ Res, 1996, 78(2):283－286.

[18] Reinecke H, Zhang M, Bartosek T, et al. Survival integration and differentiation of cardiomyocyte grafts: A study in normal and injured rat hearts[J]. Circulation, 1999, 100(2); 193－202.

(上接第 545 页)

影响复合树脂的应用效果。

银汞合金由白合金粉与汞等调合而成[4]。银汞合金的体积收缩,可使充填体与牙齿组织间出现微小裂隙,易发继发龋。它与牙齿组织无粘接性,主要通过牙体洞型预备而获得固位力,因而制备洞型特别重要,但在临床上不易制备理想洞型,所以在 3 种材料中银汞合金充填的脱落率最高,可能与上述因素有关。

楔状缺损充填以后,患者主要关心美观、保存时间等问题。光固化复合树脂的满意率稍低,主要因为患者认为树脂容易变色、易色素沉着等。银汞合金有金属光泽,与牙齿颜色反差大,不美观,所以患者的满意率最低。

本组病例统计只考虑了脱落率、满意率等因素,但在使用的方便性、费用等方面,玻璃离子亦优于其它两种材料。对于牙体楔状缺损的治疗建议最好使用含氟的玻璃离子水门汀,并在操作过程中应注意隔湿,充填完后涂布表面保护剂,24h 后进行表面修整、抛光。这样可取得相对理想的治疗效果。

参 考 文 献

[1] 樊明文,主编. 牙体牙髓病学正[M]. 第 1 版,北京:人民卫生出版社,2001:150.

[2] 赵忠诚. 三种充填材料治疗牙颈部龋临床疗效的对比分析[J]. 现代口腔医学杂志,2002;16(3):256－257.

[3] Ryge G. Clinical Criteria. Int Dent J, 1980;30:347.

[4] 陈治清,主编. 口腔材料学[M]. 第 2 版,北京:人民卫生出版社,2001:132;180;72.

(上接第 550 页)

[11] Payne SM. Iron acquisition in microbial pathogenesis [J]. Trends Microbiol, 1993;1(2):66－69.

[12]Frazier BA, Pfeifer JD, Russell DG, et al. Paracrystalline inclusions of a novel ferritin containing nonheme iron, produced by the human gastric pathogen Helicobacter pylori: evidence for a third class of ferritins[J]. J Bacteriol, 1993; 175(4):966－972.

[13] Husson MO, Legrand D, Spik G, et al. Iron acquisition by Helicobacter pylori: importance of human lactoferrin [J]. Infect Immun, 1993;61(6):2694－2697.

[14] Nakao K, Imoto I, Ikemura N, et al. Relation of lactoferrin levels in gastric mucosa with Helicobacter pylori infection and with the degree of gastric inflammation [J]. Am J Gastroenterol, 1997;92(6): 1005－1011.

[15] Nakao K, Imoto I, Gabazza EC, et al. Gastric juice levels of lactoferrin and Helicobacter pylori infection[J]. Scand J Gastroenterol, 1997;32(6):530－534.

[16] Dhaenens L, Szczebara F, Husson MO. Identification, characterization, and immunogenicity of the lactoferrin－binding protein from Helicobacter pylori [J]. Infect Immun, 1997; 65(2):514－518.

[17] Annibale B, Capurso G, Martino G, et al. Iron deficiency anaemia and Helicobacter pylori infection[J]. Int J Antimicrob Agents, 2000 ;16(4):515－519.

[18] Wilson KT, Ramanujam KS, Mobley HL, et al. Helicobacter pylori stimulates inducible nitric oxide synthase expression and activity in a murine macrophage cell line [J]. Gastroenterology, 1996; 111 (6): 1524－1533.

[19] Shami PJ, Weinberg JB. Differential effects of nitric oxide on erythroid and myeloid colony growth from CD34＋ human bone marrow cells [J]. Blood, 1996;87(3):977－982.

[20] Rafferty SP, Domachowske JB, Malech HL. Inhibition of hemoglobin expression by heterologous production of nitric oxide synthase in the K562 erythroleukemic cell line [J]. Blood, 1996;88(3): 1070－1078.

[21] Barabino A. Helicobacter pylori－related iron deficiency anemia: a review[J]. Helicobacter, 2002;7(2):71－75.