

The Clinical Value of Oral *H. pylori* Antigen Test

Kuo Ching Yee

H. pylori Institute, Seattle, USA
Email: kcyee@ameritek.org

Received: Oct. 28th, 2012; revised: Nov. 20th, 2012; accepted: Dec. 2nd, 2012

Abstract: There are number of diagnostic methods detecting *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection. Each has their own character, however standard diagnosis technology apply in detecting *H. pylori* infection of stomach, not suitable for diagnosis of oral infection. For example, C¹³, C¹⁴ UBT test had been utilized as a gold standard for diagnosis of *H. pylori* infection in stomach more than two decades, however they have blinded zone detecting oral *H. pylori* infection. A simple noninvasive, new technology, *H. pylori* saliva antigen test (HPS) to detecting oral infection with a clean view of the line linking oral and stomach *H. pylori* infection. HPS is a sandwich immunoassay test, which utilizes an unique antibodies to selectively identify *H. pylori* Urease in saliva. The HPS technology has high sensitivity and specificity. It is very simple procedure of test and the results can be obtained within few minutes. It is suitable for lab use and over the counter. The combination uses of HPS and UBT can classify both oral and stomach infection, or simple oral infection or simple stomach infection. By this technology we can make an revolutionary treatment plan for cure *H. pylori* infection.

Keywords: *H. Pylori*; Diagnosis Method; HPS

口腔幽门螺杆菌尿素酶的检测及其临床意义

叶国钦

螺旋杆菌研究所, 西雅图, 美国
Email: kcyee@ameritek.org

收稿日期: 2012年10月28日; 修回日期: 2012年11月20日; 录用日期: 2012年12月2日

摘要: 幽门螺杆菌(Hp)感染诊断方法很多, 各种诊断方法有其各自的特点, 但传统Hp感染的诊断方法, 主要适用于胃Hp感染的检测, 对口腔Hp感染难以做出稳定的检测结果, 甚至存在检测盲区。唾液幽门螺杆菌抗原测试板(HPS), 是应用胶体金层析式双抗体夹心法技术, 采用Hp尿素酶单克隆抗体, 定性检测人体唾液中相应Hp产生的尿素酶, 主要应用于口腔Hp感染的检测, 具有较高的敏感性和特异性, 操作简便、快捷, 可在室外进行检测等特点。HPS与UBT联合检测, 可大致区分口腔Hp感染合并胃Hp感染、单纯口腔Hp感染、单纯胃Hp感染, 为临床制定更完善的、全新的Hp根除方案提供实验诊断依据。

关键词: 幽门螺杆菌; 检测方法; HPS

1. 引言

尿素在健康人口腔环境中的平均浓度一般是3~10 mmol·L⁻¹, 可以持续地从唾液和龈沟液中分泌出来, 被口腔细菌产生的尿素酶快速水解, 生成CO₂和NH₃^[1]。NH₃在溶于水后, 会产生碱性物质, 从而中和口腔中葡萄糖酵解产生的酸, 升高口腔环境中的pH

值^[2]。尿素酶是一种存在于多种原核和真核生物中的金属结合酶^[3], 口腔内具有尿素酶活性, 能分解尿素的细菌有唾液链球菌、内氏放线菌、幽门螺杆菌(Hp)等多种细菌^[1]。由于尿素的分解作用对口腔环境中微生物致病机制具有的重要影响^[4], 与口腔疾病与健康以及龋病的发生、预防等均密切相关^[5,6], 且尿素酶

及其抗体的检测可用于相关细菌感染的诊断, 并日益受到人们的关注。现将近年来报道的口腔细菌尿素酶的检测方法, 以及 Hp 尿素酶抗原检测法综述如下。

2. 口腔细菌尿素酶的检测

口腔细菌尿素酶的检测, 可以采用经典的 pH 指示剂法、纳氏试剂显色法、免疫学方法和聚合酶链反应(PCR)检测尿素酶基因法等。

2.1. pH 指示剂法

能方便地检测出液态或固态环境中的酸碱 pH 值变化, 是一种定性检测尿素酶活性的实验方法^[7]。酚红指示剂的变色范围是 6.8~8.4, 变色点是 7.81, 故当溶液中的 pH 值高于变色点时即呈现红色, 当溶液中的 pH 值低于变色点时即呈现黄色。细菌所产生的尿素酶具有分解尿素产生 NH₃ 的活性, 从而使含有酚红指示剂的试纸变成碱性而显现红色。内镜下胃黏膜快速尿素酶试验(RUT)就是据此原理通过颜色的改变判断有无 Hp 感染存在。但由于口腔内多种细菌都具有尿素酶活性, 故 RUT 用于口腔内 Hp 检测则缺乏特异性。

2.2. 纳氏试剂显色法

尿素酶分解尿素后生成 NH₃, NH₃ 可与纳氏试剂发生作用, 生成棕黄色的碘化双汞铵, 从而可以定性地观测到尿素的分解情况^[8]。该方法采用化学分析原理, 检测细菌所产生的尿素酶分解尿素后的最终产物 NH₃, 其阳性显色反应不是取决于试剂中 pH 的改变, 故可以避免一些影响 pH 的因素所导致的假阳性结果。但用于口腔内 Hp 检测则同 RUT 一样缺乏特异性。

2.3. 唾液尿素酶抗体检测

细菌尿素酶可刺激宿主产生免疫反应, 生成 IgG、IgA、IgM 抗体, 传统的血清学试验主要是检测可长期存在于血清中的 IgG 抗体。常用的方法主要有胶乳凝集试验法、酶联免疫吸附法(ELISA)、免疫酶试验、免疫印迹技术等。唾液、尿液等分泌物抗体检测方法, 取样简便, 其敏感度、特异度与血清学试验相似。唾液尿素酶抗体检测, 是用结合在胶乳颗粒或胶体金上

的尿素酶抗原检测样本中的尿素酶抗体, 利用抗原抗体之间的特异性结合, 出现肉眼可见的凝集反应, 对尿素酶进行定性检测^[9]。其特异性则取决于尿素酶抗原, 如采 CagA 阳性 Hp 尿素酶抗原, 则可特异性的检测样本中的 CagA 阳性 Hp 尿素酶抗体。由于抗 Hp-IgG 在 Hp 根除治疗后 6~8 个月内仍可持续阳性, 故无法区分现症感染或既往感染, 抗 Hp-IgG 阳性提示存在 Hp 感染, 但无法提示 Hp 感染的部位。

2.4. 唾液尿素酶抗原检测

尿素酶抗原检测法的研究临床上尚鲜见报道。2006 年俞莹莹等^[10]应用唾液 Hp 抗原 ELISA 检测法检测 Hp, 是采用免疫 Hp 多克隆抗体检测唾液中 Hp 抗原。2009 年叶国钦^[11]应用唾液 Hp 尿素酶抗原检测法检测 Hp, 是采用免疫 CagA 阳性 Hp 尿素酶单克隆抗体检测唾液中 CagA 阳性 Hp 尿素酶抗原, 下节将作详细介绍。

2.5. 聚合酶链反应(PCR)

由于尿素酶普遍存在于口腔内具有尿素分解活性的细菌中, 故可以设计合适的引物, 通过 PCR^[12]或者实时定量 PCR^[13]扩增定性检测标本中有无尿素酶的存在, 并进行定量检测。随机扩增多态性 DNA (*random amplified polymorphic DNA, RAPD*)法及限制性片段长度多态性 (*restriction fragment length polymorphism, RFLP*)法试验是在 PCR 试验技术基础上发展起来的两种方法^[9]。RAPD 法是以人工合成的寡核苷酸片段做随机引物, 以纯培养的细菌基因组 DNA 做模板, 通过 PCR 反应进行多态性片段的随机合成^[14]。RFLP 是指基因型之间限制性片段长度的差异, 采用 RFLP 法同样可以对细菌进行基因的分型研究^[15,16]。荧光原位杂交是一种运用非放射性原位杂交技术的检测方法, 通过 DNA 与携带报告分子(如生物素、地高辛等)的核酸探针之间的同源互补而形成杂交体, 利用报告分子与荧光素标记的特异亲和素之间的免疫化学反应, 经荧光检测体系在镜下对待测细菌的 DNA 进行分析^[16]。PCR 法是检测 Hp 很敏感的技术, 特异性强, 并且对标本要求较低, 适用于标本中 Hp 含量过少, 或因含大量正常菌群而降低 Hp 培养敏感性时 Hp 的检测, 对牙菌斑、舌背部与牙周病变黏膜刮取物、唾液、龈沟

液中的 Hp DNA 均可进行检测。但因受引物的影响，容易产生假阴性；亦因 PCR 对与 Hp 密切相关的细菌群，可由于交叉反应而出现假阳性。PCR 技术的关键是引物的特异性，为了增加 PCR 的特异性，必须使用两种不同的引物。目前 PCR 法检测是依据 Hp 特异的尿素酶 C 和 *CagA* 基因来设计引物的。

3. 唾液 Hp 抗原检测技术

唾液 Hp 抗原检测技术，是一种免疫显色的图解化验法。通过应用胶体金层析式双抗体夹心法原理，采用纯化的 *CagA* 阳性 Hp 尿素酶单克隆抗体，定性检测人体唾液中相应 Hp 产生的尿素酶，从而诊断 Hp 感染性疾病。唾液 Hp 抗原测试板，简称 HPS 测试板，是一种用于检测口腔中 *CagA* 阳性 Hp 尿素酶的新方法^[1]。

3.1. HPS 的检测流程

如受检者的唾液中含有 Hp 产生的尿素酶，此尿素酶伴随唾液流至胶体金乳胶试纸时，尿素酶可与试纸中的胶体金标记物结合，当此尿素酶与胶体金的结合物继续流至检测带时，此结合物又可与检测带中的尿素酶单克隆抗体(Hp 鼠抗体)再次结合，并被截留而聚集在检测带上，通过可目测的胶体金标记，直接观察到一条紫红色线(T 线)，即为阳性。如受检者的唾液中无 Hp 产生的尿素酶，检测带上就无尿素酶胶体金结合物与尿素酶单克隆抗体结合的沉淀物被截留，就不会出现紫红色线，即为阴性。未与唾液中 Hp 尿素酶结合的游离胶体金标记物，则可伴随唾液越过检测带，移动至对照带时与对照带中的羊尿素酶多克隆抗体(羊对鼠抗体)结合，并显示出红色的对照线(C 线)。见图 1。

3.2. HPS 的敏感度

HPS 是利用纯化的 *CagA* 阳性 Hp 尿素酶单克隆抗体，特异性地识别口腔相应 Hp 感染时存在于唾液中的尿素酶，其灵敏度达到 10 ng/ml，即用于检测的唾液中存在数个 Hp 产生的尿素酶，就可在 15 min 左右显示出阳性结果，表明 HPS 具有较高的敏感度。在实验室中 HPS 的最低灵敏度，是通过测定 Hp 尿素酶浓度间接取得的。尿素酶是 Hp 释放的一种蛋白质，

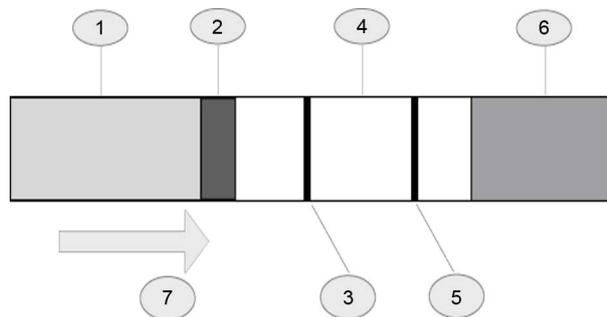


Figure 1. The Colloidal Latex complex while the liquid is moving along the membrane and transports these complexes along the membrane by capillary action: 1) Absorb Pad; 2) Latex Conjugate Pad; 3) Immobilized *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) urease come from cultured flagella of *H. pylori* in the test reaction zone (T); 4) Nitrocellulose membrane; 5) The “Control Line” is used for procedural control. The “Control Line” should always appear if the test procedure is performed properly and the test reagents are working well; 6) Absorb Paper; 7) The direction of saliva flow
图 1. HPS 检测流程示意图: 1) 吸样本纸; 2) 胶体金乳胶纸; 3) T 线(检测线——Hp 鼠抗体); 4) 玻璃纤维膜; 5) C 线(对照线——羊对鼠抗体); 6) 吸水纸; 7) 唾液流向

在实验室中测定其浓度是应用牛血清蛋白技术 (BSP)，同时通过光透射方法，把同一等级的蛋白质分子大小作为刻度去测定尿素酶的浓度，再在这个尿素酶浓度的刻度下去测定 HPS 的最低灵敏度。

3.3. HPS 的特异度

在口腔中很多细菌都可产生尿素酶，如变形杆菌属(*Proteus*)、克雷伯菌属(*Klebsiella*)、芽孢杆菌属(*Bacillus*)、埃希氏菌属(*Escherichia*)和螺杆菌属(*Helicobacter*)等。虽然各种细菌产生的尿素酶都是由 α 、 β 亚单位组成，但不同细菌产生的尿素酶，其空间构象各不相同，而且除 Hp 之外，各种细菌的尿素酶，均位于细胞质中，只有 Hp 的尿素酶，位于细胞膜上或细胞膜外^[3]，所以可应用针对 *CagA* 阳性 Hp 尿素酶的单克隆抗体特异性地检测口腔中相应 Hp 产生的尿素酶，而不受其它因素的影响。细菌实验室的检测结果显示：可能存在于口腔中的细菌产生的尿素酶与 Hp 产生的尿素酶，均不存在交叉反应^[1]。表明 HPS 具有较高的特异度。

3.4. HPS 测试板的使用方法

将受检者的唾液收集在标本杯中，用吸管吸取 4 滴唾液滴入取样杯中，再滴入 2 滴缓冲液；更换吸管并充分混匀后，吸取 3~4 滴混合液，滴入测试板的“吸样窗口”中，15 min 左右观察结果。如指示窗口中显

示 T 线和 C 线, 说明 HPS 检测结果呈阳性; 如指示窗口中只显示 C 线未显示 T 线, 说明 HPS 检测结果呈阴性; 如指示窗口 T 线和 C 线均未显示, 表示检测失败, 可更换测试板后再次进行检测。最近投入临床使用的唾液 Hp 抗原测试笔(HPS 测试笔), 是 HPS 测试板的改进型, 只需将试笔像口腔用体温表一样放置舌下, 即可自动采集唾液标本进行检测, 使用更为简便。检测时的注意事项为在测试前 1 小时内不能刷牙、漱口、进食和饮水。

3.5. HPS 的临床研究

2009 年叶国钦^[17]首次发表了“唾液幽门螺杆菌抗原检测法(HPS)的临床应用评价”。此后有关 HPS 与 UBT、RUT、Hp 联合检测(包括胃黏膜 Hp 培养、组织学检查、RUT、UBT)的对比研究结果相继在医学期刊上发表^[18-21], 运用 HPS 法检测唾液中 Hp 抗原的结果表明, 唾液中存在高 Hp 检出率现象(各组阳性率分别为 77.19%, 88/114; 47.50%, 38/80; 87.65%, 142/162; 43.33%, 65/150)。但以 UBT、RUT 或 Hp 联合检测标准为对照, HPS 的敏感度为 72.55%~98.55%, 特异度为 27.78%~96.55%, 准确度为 50.39%~95.06%, 阳性预测值为 39.80%~97.37%, 阴性预测值为 57.69%~92.94%。目前研究 HPS 的敏感度、特异度、准确度、阳性预测值和阴性预测值均是以 UBT、RUT 或联合检测标准为对照取得的结果。虽然 HPS 与 UBT、RUT 都是依赖于 Hp 产生的尿素酶来检测 Hp, 但 HPS 是采用纯化的 *CagA* 阳性 Hp 尿素酶单克隆抗体, 去跟踪唾液中相应的 Hp 产生的尿素酶, 因此 HPS 检出的阳性结果主要显示患者口腔中存在 *CagA* 阳性 Hp 尿素酶。UBT 是胃内 Hp 产生的尿素酶, 将口服入胃的 ¹³C 或 ¹⁴C 尿素分解成 NH₃ 和 ¹³CO₂ 或 ¹⁴CO₂, 通过测定呼气中 ¹³CO₂ 或 ¹⁴CO₂ 的量来判断胃内是否存在 Hp。胃黏膜 RUT 是 Hp 产生的尿素酶, 可将内源性尿素分解成 NH₃ 和 CO₂, NH₃ 的产生可使胃黏膜 pH 值升高, 通过加入 pH 指示剂试纸颜色的改变来判断有无 Hp 感染。因此, UBT 与 RUT 检测出的阳性结果, 主要显示患者胃内存在 Hp 尿素酶。因此, HPS 与 UBT、RUT、Hp 联合检测之间缺乏可比性, 致使以 UBT、RUT 或 Hp 联合检测标准为对照, 得出的 HPS 敏感度、特异度和准确度的结果不稳定。但因为

胃 Hp 感染者合并口腔 Hp 感染的机率甚高, 这又使在同步进行 HPS 与 UBT、RUT、Hp 联合检测时表现出较好的相关性。

最近我们应用 ¹³C-UBT、HPS、HPF (唾液幽门螺杆菌鞭毛抗原测试板)、血清 Hp-IgG、粪鞭毛抗原同步检测的方法, 对一组 91 例健康体检者进行检测。另一组 110 例有上消化道症状患者在检测 HPS、HPF 同期检测 ¹³C-UBT、血清 Hp-IgG、内镜下胃黏膜 RUT、切片染色镜检、Hp 培养。两组临床试验的结果显示: 1) HPS 与 HPF 比较, 2 组差异均无统计学意义; ¹³C-UBT 阳性组 HPS、HPF 与血 Hp-IgG, ¹³C-UBT 阴性组 HPS、HPF 与血 Hp-IgG 比较, 2 组差异也均无统计学意义(均 P > 0.05)。依据 HPS、HPF 检测的阳性结果可判断为口腔 Hp 感染。2) 粪 Hp 鞭毛抗原与 ¹³C-UBT, RUT、切片染色镜检、Hp 培养与 ¹³C-UBT 检测结果比较差异均无统计学意义; ¹³C-UBT 阳性组的粪 Hp 鞭毛抗原与血清 Hp-IgG, RUT、切片染色镜检、Hp 培养与血清 Hp-IgG 检测结果比较差异也均无统计学意义(均 P > 0.05); ¹³C-UBT 阴性组的粪 Hp 鞭毛抗原与血清 Hp-IgG, RUT、切片染色镜检、Hp 培养与血清 Hp-IgG 检测结果比较差异均有统计学意义(均 P < 0.05)。依据 ¹³C-UBT、RUT、切片染色、Hp 培养、粪 Hp 鞭毛抗原检测的阳性结果可以判断为胃内 Hp 感染。3) HPS、HPF 与 ¹³C-UBT 检测结果, 2 组差异均有统计学意义(均 P < 0.05), 提示 ¹³C-UBT 检测不能正确判断口腔 Hp 感染^[22]。

4. 胃 Hp 感染与口腔 Hp 感染的相关性

胃内 Hp 与口腔中 Hp 的关系学术界一直存在争议, 争议的焦点是在口腔中发现的 Hp, 是单纯由于含有 Hp 的胃液反流入口腔, 引起一过性在口腔中出现 Hp; 还是通过口 - 口、粪 - 口、胃 - 口传播进入口腔的 Hp, 定植于牙菌斑或牙周组织中所致。伦敦大学医学院 Allaker 等^[23]检查了 100 名儿童, 采用内镜下取胃黏膜进行 RUT、细菌培养法来诊断胃 Hp 感染, 从阳性患者的口腔牙菌斑中用 PCR 检测 Hp, 结果发现 68% 的患儿胃 Hp 阳性者, 其牙菌斑有 Hp 存在, 同时在胃 Hp 阴性的儿童中, 也有 24% 可以在牙菌斑中找到 Hp。张晶等^[21]检查了 150 名儿童, 采用内镜下取胃黏膜进行 RUT 法检测胃 Hp 感染, HPS 法

检测口腔 Hp 感染, 结果发现 27.33%(41/150)RUT 阳性, 43.33%(65/150)HPS 阳性, 41 例 RUT 阳性者中 HPS 阳性 35 例, 占 85.37%, 109 例 RUT 阴性者中 HPS 阳性 30 例, 占 27.52%。近年来 Eskandari 等^[24]采用 PCR 法, 在无胃 Hp 感染者的牙菌斑中检测到 Hp。以上发现说明人类口腔环境也适宜于 Hp 聚集和定植。

口腔存在 Hp 对胃 Hp 根除率的影响, Miyabayashi 等^[25]研究 47 例 Hp 阳性胃病者, 根除 Hp 治疗后, 用巢式 PCR 检测唾液中 Hp-DNA, 结果发现, 唾液中 Hp 阳性的患者其根除率(12/23, 52.1%)明显低于唾液中 Hp 阴性患者(22/24, 91.6%) ($P < 0.05$); 随访 2 年, 唾液中 Hp 阳性患者胃病缓解率 69.5%, 阴性患者缓解率 95.8% ($P < 0.05$)。侯海玲等^[26]对 102 例有上消化道症状, 并经全口牙周检查有不同程度牙周炎的患者进行胃镜检查, 每例均取口腔标本用 PCR 法进行 Hp 检测, 对胃 Hp 阳性患者经药物治疗后 4 周进行复查, 其中口腔 Hp 阳性者的胃 Hp 根除率(64.0%, 16/25)低于口腔 Hp 阴性者 (72.7%, 24/33); 治疗后 1 年, 口腔 Hp 阳性者的胃 Hp 根除率(36.0%, 9/25)与口腔 Hp 阴性者的根除率(63.6%, 21/33)相比差异有统计学意义($P < 0.05$)。高静等^[27]对 58 例有胃 Hp 感染患者进行 PPI 三联疗法治疗前后用 PCR 法进行了口腔中的 Hp 检测, 结果发现治疗前口腔 Hp 阳性者在治疗后 4 周复查胃 Hp 根除率, 稍低于治疗前口腔 Hp 阴性者 (68.0%比 69%); 治疗 1 年后, 前者的胃 Hp 根除率更是显著低于后者(32.0%比 66.0%, $P < 0.05$)。叶国钦等^[18]采用 HPS 与 ¹³C 或 ¹⁴C-UBT 同步检测的方法, 对 129 例经胃镜检查证实 Hp 阳性, 采用标准三联疗法根除治疗后 4 周进行复查, HPS 法检测阳性率为 75.97%, UBT 阳性率为 34.11%。Gzesnikiewicz-Guzik 等^[28]发现上消化道疾病患者经 Hp 治疗后, Hp 已在胃内根除, 却仍然存在于口腔中。以上报道显示, 口腔 Hp 感染可影响 Hp 根除方案的治疗效果, 尤其是远期疗效。由于口腔中的 Hp 存在于牙菌斑、龈袋、唾液中, 特别是牙菌斑微生物具有独特的“生物膜”(biofilm)结构, Hp 能借此逃避抗生素的杀灭, 故全身用药对其作用甚微。根除治疗后仍存留在口腔中的 Hp, 可随唾液不断吞咽入胃, 并可再次在胃内定植, 能导致临床观察到的胃 Hp 复发或再感染。口腔内 Hp 不仅

是 Hp 根除治疗失败的重要原因, 而且作为 Hp 另一主要储存地, 牙菌斑中的细菌可能是 Hp 重要的传染源, 口-口传播可能是 Hp 播散最重要的途径。清除口腔中的 Hp 对提高 Hp 根除率, 减少 Hp 的传播都具有重要意义。

5. HPS 与 UBT、RUT 联合检测的临床意义

Hp 能否定植于口腔中, 是国际医学界至今仍存在争议的一大问题^[29]。由于缺乏实用的口腔 Hp 检测技术, 致使定植在口腔中的 Hp 一直难以被确认。HPS 的临床应用不仅使口腔 Hp 是否存在的争议带到了终点, 它还提示了一个前瞻性的思路, “口源性 Hp”的存在是胃内 Hp 无法根除的主要原因, 只有正视“口源性 Hp”的存在, 从口腔中找到 Hp 诊治的突破口, 才能有效地根除胃内 Hp。

HPS 是近年研制成功并主要用于口腔 Hp 检测方法, UBT 是传统的主要用于胃 Hp 感染的非侵入性检测方法, RUT 已成为侵入性 Hp 检测方法的首选。目前基层医院胃 Hp 感染的检测, 仍以内镜下胃黏膜 RUT 为主要方法, 为查明口腔 Hp 感染情况, 并避免内镜检查完毕退出时胃内 Hp 带入口腔影响 HPS 的检测结果, 因此 HPS 检测需在内镜检查之前先进行, 以查明口腔 Hp 感染情况。两种检验方法同步检测结果可以显示: 1) HPS 阳性、UBT 或 RUT 阳性, 提示口腔和胃都存在 Hp 感染; 2) HPS 阳性、UBT 或 RUT 阴性, 提示单纯口腔 Hp 感染; 3) HPS 阴性、UBT 或 RUT 阳性, 提示单纯胃 Hp 感染; 4) HPS 阴性、UBT 或 RUT 阴性, 提示未受 Hp 感染。根据以上检测结果, 临床医师就可以为胃合并口腔 Hp 感染者、单纯口腔 Hp 感染者或单纯胃 Hp 感染者, 制定出更为个体化的 Hp 根除治疗方案。处理口腔中 Hp 感染是一个新的课题, 比治疗单纯胃内 Hp 感染要复杂得多。高文等^[30]观察含呋喃唑酮的四联疗法联合口腔洁治进行补救治疗对 Hp 根除多次失败患者的疗效, 联合口腔洁治的四联疗法组与单纯四联疗法组比较, 可提高 Hp 根除率 13.4%(85.9%比 72.5%, $P = 0.091$)。口腔洁治, 虽可暂时清除 Hp 在口腔中的孳生地, 但不能杀灭口腔中 Hp。叶国钦等^[11,31-34]报道多聚赖氨酸复合体

(L-GML)治疗口腔 Hp 感染的疗效观察中, 对 150 例经唾液 HPS 检测 2 次均呈阳性的口腔 Hp 感染者,

随机分为治疗组 105 例, 使用以 L-GML 配置的漱口水和口腔喷雾剂喷射在牙齿与口腔黏膜上, 每日 2 次, 疗程 2 个月; 对照组 45 例, 不用任何治疗。结果: 治疗组 105 例于治疗结束后 2 周复查, 经 2 次 HPS 检测结果, 其中 86 例(81.91%)转阴; 对照组 45 例, 与治疗组复查的同时检测 2 次 HPS, 结果无 1 例转阴, 两组比较差异有统计学意义($\chi^2 = 86.38, P < 0.05$), 提示 L-GML 对杀灭口腔中 Hp 有效。

目前多数学者认为耐药是 Hp 根除失败的主要原因, 但 Hp 在口腔内定植, 亦应是 Hp 根除治疗失败另一重要原因。我深信随着 Hp 研究工作的不断深入, 应用于口腔 Hp 检测的 HPS 法在临床上逐步推广使用, 口腔 Hp 感染的神秘面纱会被进一步揭开, 这一观点终将会得到广大学者和医务工作者所认同。现有的标准 PPI 三联疗法、经典含铋剂的四联疗法等 Hp 根除治疗方案, 仅仅局限于胃内 Hp 感染的治疗, 它没有涉及到处理口腔 Hp 感染。因此, 除了必须定期监测 Hp 的耐药率, 筛选敏感的抗生素外, 诊治口腔中 Hp 应是提高 Hp 根除率的关键。Hp 根除治为一项系统工程, 消化科与口腔科之间应构筑起一座桥梁, 两个学科需共同做出努力, 才有可能最终提高 Hp 根除率。

参考文献 (References)

- [1] 刘娅玲, 胡涛, 张静仪等. 内氏放线菌尿素酶对牙菌斑生物膜酸碱平衡调节作用的初步研究[J]. 上海口腔医学, 2005, 6(14): 605-607.
- [2] Y. Y. Chen, R. A. Burne. Identification and characterization of the nickel uptake system for urease biogenesis in *S-treptococcus salivarius* 57. I. Journal of Bacteriology, 2003, 185: 6773-6779.
- [3] 赵圣国, 王加启, 卜登攀等. 细菌尿素酶的生化 and 分子生物学特点[J]. 微生物学通报, 2008, 34(35): 1146-1152.
- [4] M. Shu, E. Morou-Bermudez, E. Surez-Pérez, et al. The relationship between dental caries status and dental plaque urease activity. Oral Microbiology and Immunology, 2007, 22(1): 61-66.
- [5] M. M. Nascimento, V. V. Gordan, C. W. Garvan, et al. Correlations of oral bacterial arginine and urea catabolism with caries experience. Oral Microbiology and Immunology, 2009, 24(2): 89-95.
- [6] E. Toro, M. M. Nascimento, E. Surez-Pérez, et al. The effect of sucrose on plaque and saliva urease levels in vivo. Archives of Oral Biology, 2010, 55(3): 249-254.
- [7] A. J. Degan, W. C. Sonzogni and J. H. Standridge. Development of a plating medium for selection of *Helicobacter pylori* from water samples. Applied and Environmental Microbiology, 2003, 69(5): 2914-2918.
- [8] 陈瑞川, 吴艳环, 张长弓等. 纳氏测氨法半定量诊断 HP 感染的方法及其应用[J]. 厦门大学学报(自然科学版), 1997, 36: 647-651.
- [9] 徐智民, 张万岱, 周殿元. 幽门螺杆菌的研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2003, 11: 635-639.
- [10] 俞莹莹, 吴勤勤, 许凯声等. 唾液幽门螺杆菌抗原检测与慢性胃炎活动性及癌前期病变关系的研究[J]. 中国实用内科学杂志, 2006, 26: 1421-1423.
- [11] 叶国钦. 螺旋杆菌临床研究新进展[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 56-71, 171-178, 179-195.
- [12] J. Yakoob, S. Abid, Z. Abbas, et al. Distribution of *Helicobacter pylori* virulence markers in patients with gastroduodenal diseases in Pakistan. BMC Gastroenterology, 2009, 9(1): 87.
- [13] M. Demir, H. S. Gokturk, N. A. Ozturk, et al. Clarithromycin resistance and efficacy of clarithromycin-containing triple eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection in type 2 diabetes mellitus patients. Southern Medical Journal, 2009, 102: 1116-1120.
- [14] 代敏, 段广才, 郝园林等. RAPD 法对 50 株幽门螺杆菌的分子流行病学[J]. 疾病控制杂志, 2002, 3(6): 12-14.
- [15] V. De Francesco, A. Zullo, E. Ierardi, et al. Phenotypic and genotypic *Helicobacter pylori* clarithromycin resistance and therapeutic outcome: Benefits and limits. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2010, 65(2): 327-332.
- [16] 谭昌成, 施理. 幽门螺杆菌临床分离株尿素酶基因及活性多样性[J]. 现代消化及介入诊疗, 2008, 6(13): 18-21.
- [17] 叶国钦. 唾液幽门螺杆菌抗原检测法——HPS 的临床应用评价[J]. 中国医疗前沿, 2009, 4(20): 18-19.
- [18] 叶国钦, F. Karin, T. Noriko 等. 口腔幽门螺杆菌感染与胃幽门螺杆菌感染相关性探讨[J]. 中华消化杂志, 2011, 30(31): 38-41.
- [19] 楼晓军, 楼雅依, 陈晓琴等. 唾液测试板检测幽门螺杆菌的临床价值[J]. 中国内镜杂志, 2009, 14(15): 886-888.
- [20] 郝庆, 宋军民, 李岩. 幽门螺杆菌唾液测试板与 ^{14}C 尿素呼气试验的比较研究[J]. 中华消化杂志, 2010, 30: 628-629.
- [21] 张晶, 徐樾巍, 丁召路等. 口腔唾液幽门螺杆菌测试板的临床筛查价值研究[J]. 医学综述, 2011, 34(17): 2696-2698.
- [22] 叶国钦. 口腔幽门螺杆菌感染的临床检测[J]. 中华医学杂志, 2012, 92: 1084-1086.
- [23] R. P. Allaker, K. A. Young, J. M. Hardie, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* at oral and gastrointestinal sites in children: evidence for possible oral to oral transmission. Journal of Medical Microbiology, 2002, 51(4): 312-317.
- [24] A. Eskandari, A. Mahmoudpour, N. Abolfazli, et al. Detection of *Helicobacter pylori* using PCR in dental plaque of patients with and without gastritis. Medicina Oral Patologia Oral y Cirugia Bucal, 2010, 15(1): e28-e31.
- [25] H. Miyabayashi, K. Fuhata, T. Shimizu, et al. Influence of oral *Helicobacter pylori*—The success of eradication therapy against gastric *Helicobacter pylori*. Helicobacter, 2000, 5(1): 30-37.
- [26] 侯海玲, 孟焕新, 胡文杰等. 口腔幽门螺杆菌对胃幽门螺杆菌根除的影响[J]. 中华口腔医学杂志, 2003, 38: 237-239.
- [27] 高静, 王庆才, 高德安等. 慢性胃炎患者口腔幽门螺杆菌对胃幽门螺杆菌根除率的影响[J]. 中华消化杂志, 2010, 31(30): 630-631.
- [28] M. Gzesnikiewicz-Guzik, B. Lofter, W. Bielanski, et al. Implication of oral *Helicobacter pylori* for the outcome of its gastric e radioation therapy. Journal of Clinical Gastroenterology, 2007, 41: 145-151.
- [29] S. A. Dowsett, M. J. Kowolik. Oral *Helicobacter pylori*: Can we stomach it? Critical Reviews in Oral Biology, 2003, 14(3): 226-233.
- [30] 高文, 胡伏莲, 王晓敏. 含咪唑啉酮的四联疗法联合口腔洁治对幽门螺杆菌根除多次失败的补救治疗[J]. 中华医学杂志, 2011, 91: 836-839.
- [31] 叶国钦, 叶小钦, 叶小培等. 多聚赖氨酸复合体治疗口腔幽门螺杆菌感染的疗效观察[J]. 中国医疗前沿, 2010, 5: 1-4.
- [32] 叶国钦. 口腔幽门螺杆菌感染的处理策略——必须面对的一个重要问题[J]. 中华医学杂志, 2012, 92(10): 659-661.

口腔幽门螺杆菌尿素酶的检测及其临床意义

- [33] 叶国钦. 幽门螺杆菌处理策略——必须针对胃与口腔同步进行综合干预[J]. 中国医学论坛报, 2012, 38(3): D3-D4.
- [34] 叶国钦. 探索清除口腔幽门螺杆菌的几条思路[J]. 中华医学杂志, 2012, 92(40): 2811-2813.