

以柔克剛的生存之道—— 胃幽門螺旋桿菌的 存活伎倆

郭朝禎、邱姜硯

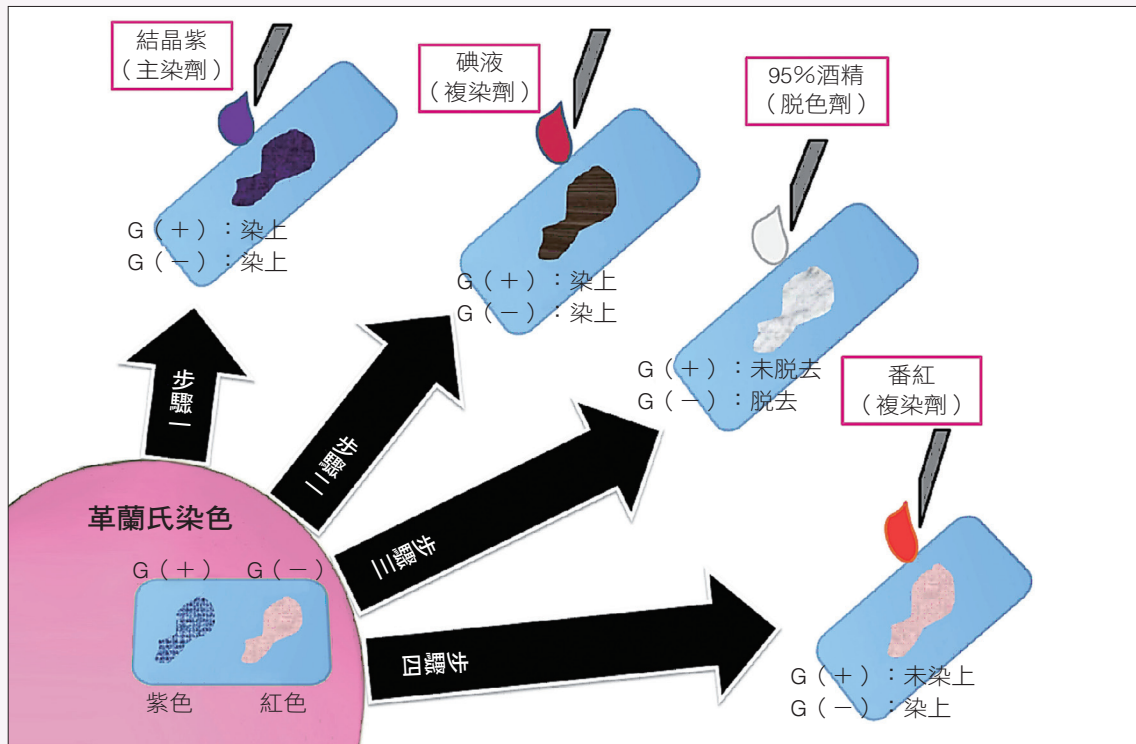
幽門螺旋桿菌是目前發現唯一能在人胃中存活的細菌，利用與生俱來的特殊構造與生理代謝機制，在胃部橫行無阻，甚至會改變環境攻占胃部，並以惡劣的手段導致胃炎、胃潰瘍、胃癌等病症。

胃幽門螺旋桿菌是一種微耗氧的細菌，外觀呈彎曲桿狀，生長在活體動物中時呈現螺旋形，因首次在胃幽門處發現而得名。菌體本身並非始終是單一固定的形狀，若在體外分離培養則呈現弧形，經長時間培養或在逆境環境中生長則呈球形。利用丹麥生物學家革蘭（Gram）於 1884 年所提出的細菌鑑別染色方法分類時，可把它歸類為革蘭氏陰性菌（G（-））。它的存在不是魔法，更不是偶然，而是天時地利人和所致。

透過 DNA 序列比對可知從幾萬年前開始，幽門螺旋桿菌就已寄生在人類的胃中，時間也許比祖先離開非洲時還早，它也隨著遷徙逐漸散布至世界各地，至今全球約有 50% 的人口曾受過它的折磨荼毒。幽門螺旋桿菌的發現在醫學病史上經歷半個世紀之久，它的存在曾為醫界帶來空前的震撼。但為什麼這樣的小東西生存得如此低調且隱密，卻會對人體造成如此重大的影響呢？接下來要利用近代生物醫學的研究結果來揭曉幽門螺旋桿菌的生存伎倆。

以柔克剛

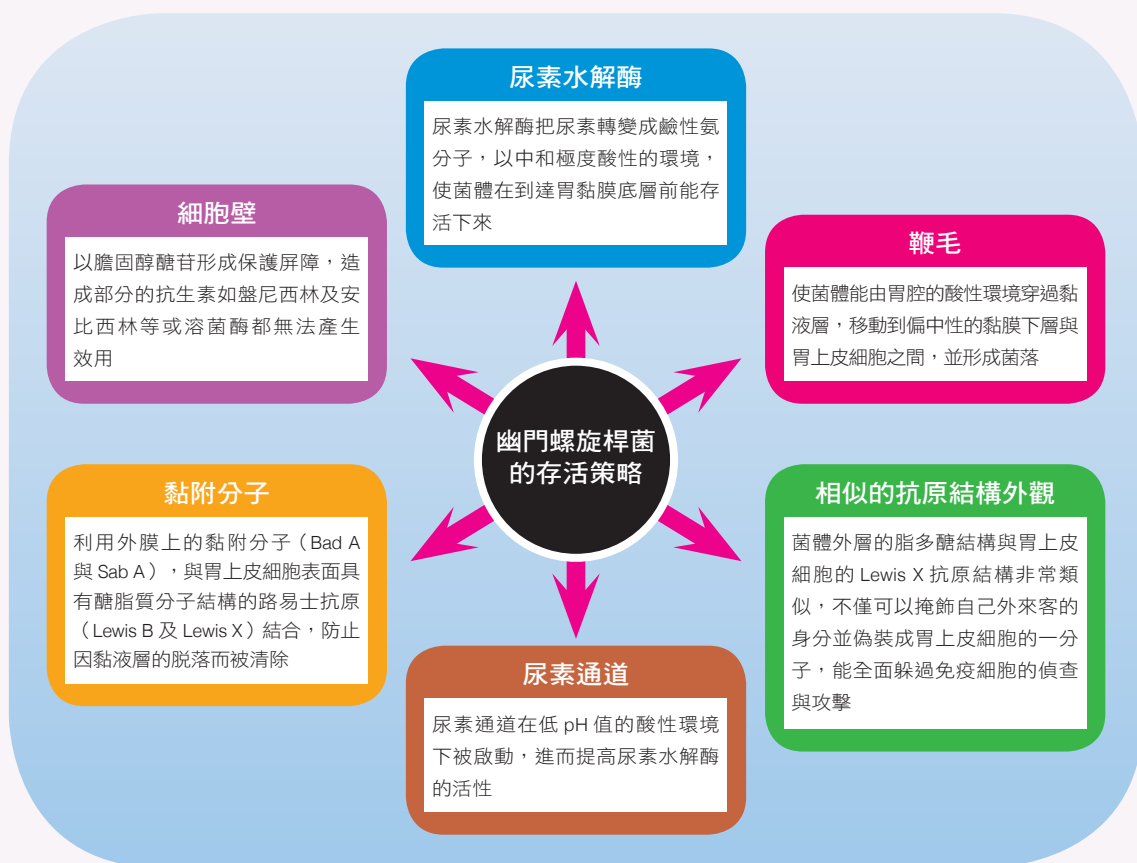
一般而言，成人在白天會因飲食而使胃液的 pH 值保持在近中性的 6。但夜晚禁食後，胃液酸度的 pH 值會降至 2 左右，如此低 pH 值的酸性環境對侵入人體的菌體勢必造成存亡的挑戰。



革蘭氏染色時，結晶紫與碘液的複合物會鑲嵌於細菌外膜的肽聚醣，然後利用 95%酒精使革蘭氏陰性菌 (G (-)) 外膜脂多醣溶解，因而釋出「結晶紫—碘液複合物」而退色，再以番紅進行複染色，這時只有革蘭氏陰性菌 (G (-)) 會被染色，如此就可做簡易分類。

微生物依氧氣需求程度不同的分類

| 氧氣需求 | 氧氣的影響 | 代表性菌屬 |
|-------|---|--------------------|
| 微嗜氧菌 | 只能在 5% 低氧濃度下生長，在含氧量 20% 的大氣環境中無法生存 | 幽門螺旋菌、淋病雙球菌、空腸彎曲桿菌 |
| 絕對厭氧菌 | 菌體因缺乏過氧化酶、過氧化氫酶及超氧化物歧化酶而無法消除氧氣所造成的生存壓力，所以只能在無氧狀態下生長，能量產生以無氧呼吸方式進行 | 肉毒桿菌、破傷風桿菌 |
| 絕對好氧菌 | 1. 菌體具有過氧化酶、過氧化氫酶及超氧化物歧化酶，能有效消除氧氣所造成的生存壓力 2. 能量產生以有氧呼吸方式進行，菌體必須在有氧的環境中才能生存 | 結核桿菌、白喉桿菌、百日咳桿菌 |
| 耐氧厭氧菌 | 無法利用氧氣，但在氧氣環境中也能生長，能量的產生以發酵方式進行 | 腸球菌屬、乳酸桿菌 |
| 兼性厭氧菌 | 在有氧狀態下，能量的產生以有氧呼吸方式進行；在無氧狀態下，能量以無氧呼吸或發酵方式進行 | 大腸桿菌、酵母菌屬 |



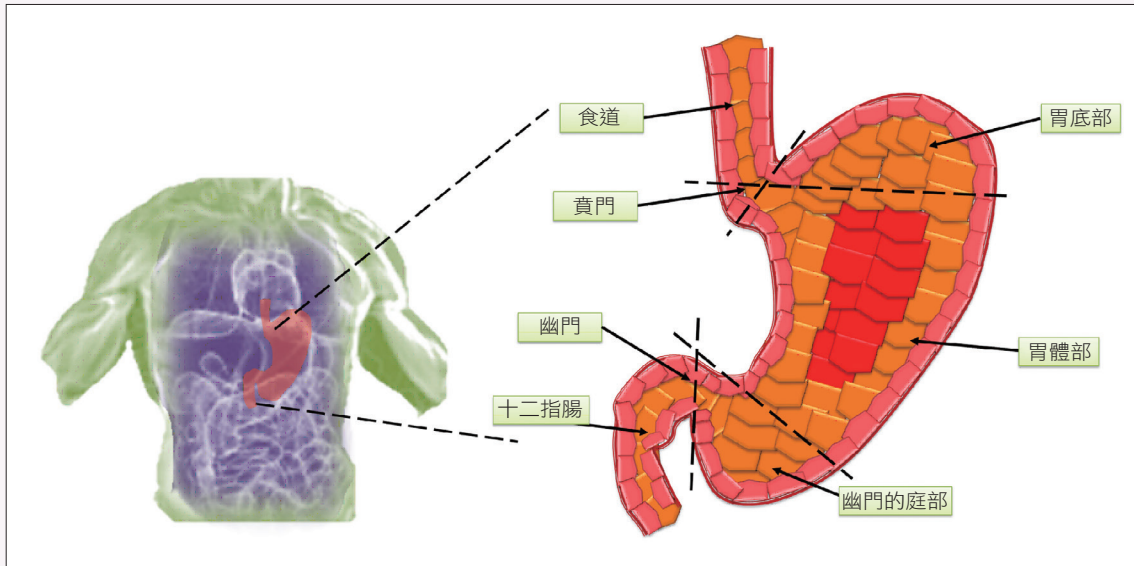
為抵抗來自胃酸中氫離子所造成的傷害，幽門螺旋桿菌會藉由本身所具有的尿素水解酶與尿素通道這二項利器，從劣勢的環境中轉化成有利生存的條件。其方法是：尿素水解酶產生之後，會停留在細胞質中，且需要鎳離子做為輔因子嵌入，才能從原先不具活性的狀態轉換成具催化功能的酵素；而尿素通道是內膜蛋白，能否啟動則取決於環境中的酸鹼值。

這通道蛋白只有在低 pH 值的酸性環境中才會開啟，這時胃中的尿素分子才能通過氫離子驅動的尿素通道進入菌體細胞質，進而被尿素水解酶轉變成鹼性氨分子及二氧化碳，並在周質空間進行中和反應，形成自我保護的護城河。因此一旦尿素水

解酶與尿素通道失靈無法正常運作時，幽門螺旋桿菌的生理代謝作用將受到氫離子的阻礙與干擾，存活率就大為降低。

相對地，在中性環境中，這些反應就不需啟動了。換句話說，在不受酸性威脅的情況下，若還費盡功夫產生氨分子反而是矯枉過正，會造成過度鹼化而傷害菌體。尿素雖然對幽門螺旋桿菌來說是救命丹，但一刀兩面，就像東西吃適量就好，身體若無需求，服用過多反而造成挫傷。

只是尿素不是在尿液中嗎？怎會跑到胃裡呢？實際上人體內的尿素是自肝臟代謝蛋白質的胺基酸產生的，雖然絕大部分的尿素會由尿液排出，但還是有部分的尿素會隨唾液經食道流進胃部，而胃液也有



人類的胃大約位於人體的左上腹，肋骨以下，向上承接食道，向下引接十二指腸。而幽門位在第一腰椎右側，在此胃徑巨幅縮窄，是胃徑往十二指腸的過渡帶。

由胃壁泌出的尿素，這些尿素恰巧可成為幽門螺旋桿菌產生鹼性氨的原料。部分腸道菌像是大腸桿菌、沙門氏菌進入胃部時，為了安全逃過胃酸的危害並通過幽門，也會啟動抗酸性機制，大量產生抵抗環境的蛋白質物質。

胃酸在人體消化系統中所扮演的角色，主要是活化胃蛋白酶以分解蛋白質，同時因具強酸性也能抑制部分細菌的生長。強酸既然能對具有細胞壁強韌結構的菌體細胞造成傷害，不具細胞壁結構的胃部細胞又何以能應付這樣的危機呢？其關鍵就在於胃部細胞上的防護罩——胃黏液。

胃壁由黏膜、黏膜下組織、肌膜和漿膜 4 層構造所組成。胃黏膜有許多皺襞，表面上有許多小溝，縱橫交錯，把黏膜分隔成胃區，每一胃區有許多胃小凹，小凹底部有數個外分泌腺的開口和多種內分泌細胞。胃黏膜層有單層柱狀細胞，排列整齊，能分泌黏液覆蓋於胃壁的表面，黏液

膜多半由醣基化蛋白所組成且具有黏稠性，而胃內腔端的黏液層富有磷脂，可使黏液維持流動性。胃黏液造成氫離子半通透的障蔽，因而形成濃度梯度，藉此避免胃酸和胃蛋白酶直接對胃上皮細胞產生傷害。

胃部的尿素則因為黏液膜阻擋的緣故，大多擴散於上皮細胞側附近，較少擴散至胃內腔側。如此一來，幽門螺旋桿菌為了獲得足夠的尿素，勢必逐水草而居，也因此造就了它趨向的特性。

幽門螺旋桿菌利用氫離子驅動模式擺動鞭毛，甚至利用水解尿素獲得的額外能量扭動鞭毛的螺旋槳。有趣的是，幽門螺旋桿菌並非水解黏液膜形成孔洞，或鑽進孔洞往胃壁前進，而是透過改變黏液膜層局部環境條件，進而改變黏液膜黏稠性與流動性，使自己可以更順利地在黏液膜裡游動著。胃與十二指腸交界處有個幽門瓣，是胃黏膜覆蓋於幽門括約肌的表面所形成

的環形黏膜皺襞，這裡的幽門腺所分泌的黏液屬於鹼性，形成了幽門螺旋桿菌安身立命的溫床。

抗原模擬的偽裝術

幽門螺旋桿菌有 4 ~ 6 條鞭毛。有別於一般陰性菌的細胞壁是以肽聚醣構成，它是以膽固醇醣苷形成細胞外的保護屏障，這樣的結構不僅能抵抗溶菌酶的水解，也能讓安比西林或盤尼西林等抗生素失去效用。

除此之外，幽門螺旋桿菌外膜主要由脂類、脂多醣類，以及多醣類組成，其中脂多醣類可利用醣分子移轉表現路易士抗原，人類的組織也同樣能表現這抗原。而幽門螺旋桿菌外膜上的蛋白質受體 Bab A 與 Sab A，能與人類胃上皮細胞表面的路易士抗原結合，這樣的作用如同在危險的環境中找到了一個可稍作喘息的歇腳處。

只是在胃中這些不速之客不是得面對免疫細胞的搜捕與攻擊嗎？出乎意外地，它們不但在宿主體內活得好好的，還能繼續擴大地盤蓄積實力。是否免疫細胞不敢面對這些外來客？抑或感到害怕而躲起來呢？

事實上，免疫細胞依然盡忠職守地來回巡邏，但它們之所以毫無採取拘捕及殲滅的行動，是因為菌體外層的脂多醣結構與胃上皮細胞的路易士抗原結構非常類似。這化學結構相似的特性足以讓幽門螺旋桿菌模擬胃上皮細胞的外觀，等於掩飾自己外來客的身分並偽裝成胃上皮細胞的一分

子。抗原模擬的作用如同施展了絕佳的易容術，得以躲過免疫細胞的偵查與攻擊。

因此免疫系統並非怠忽職守或裝死不敢吭聲，而是碰上了高超的偽裝客。這也說明了為什麼幽門螺旋桿菌感染人體後，可安然棲息在胃中長達數十年也不易被清除，若無法給予適當治療，人體可能得終生帶有幽門螺旋桿菌。

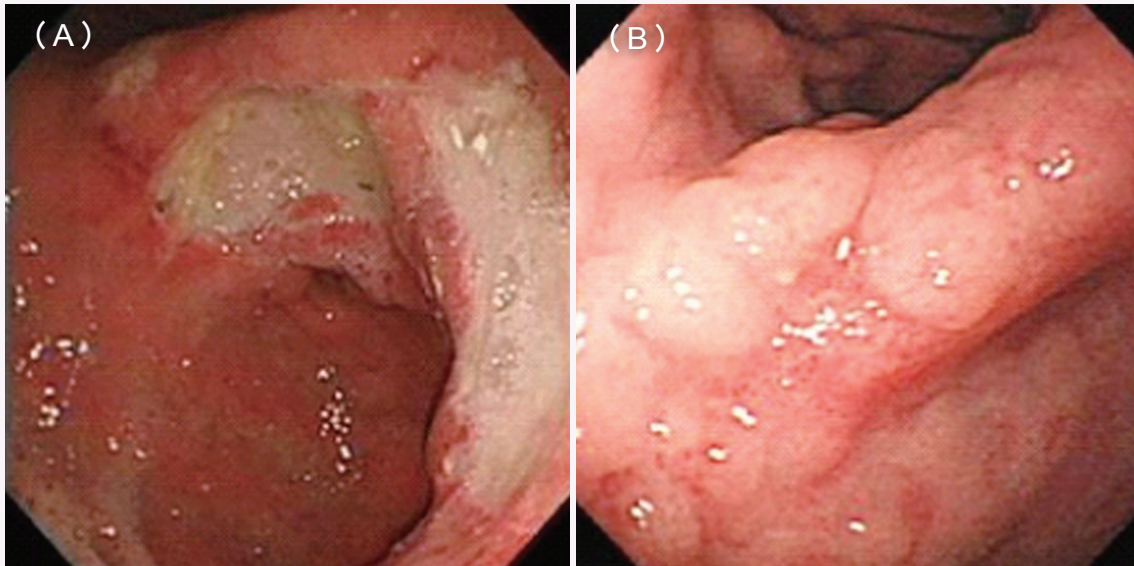
既然幽門螺旋桿菌可由醣分子移轉表現路易士血型抗原，那血型與受感染的機會有什麼樣的關係呢？雖然有文獻指出 O 型血的人罹患幽門螺旋桿菌的機會高於其他血型者，但是仍缺少確切證據可以說明幽門螺旋桿菌、路易士結構和 ABO 血型之間的三角謎題。至於 Rh 血型，則尚無文獻指出與被感染的相關性。

生物型的不定時炸彈

普遍認為幽門螺旋桿菌是經由飲食途徑進入人體，在發展中國家，幽門螺旋桿菌的感染率高達 80%，在台灣感染率也有 54%。許多臨床報告指出患有胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃腺癌或胃淋巴瘤的患者，胃部多半有幽門螺旋桿菌的存在。像慢性胃炎的患者有超過 70% 的人感染幽門螺旋桿菌，而十二指腸潰瘍的患者幾乎在幽門螺旋桿菌檢測中都呈陽性反應。

慢性發炎往往導致器官組織的癌化，而幽門螺旋桿菌的存在似乎間接或直接地跟這些疾病成了高度正相關，WHO 衛生組織在 1994 年就正式認定「幽門螺旋桿菌」是導致胃癌的第一類致癌因子。只是真的

幽門螺旋桿菌感染人體後，可安然棲息在胃中長達數十年也不易被清除，若無法給予適當治療，人體可能得終生帶有幽門螺旋桿菌。



胃鏡檢查是由口腔伸入一根細長的光學鏡頭，經由食道深入胃部觀察，除了可以捕捉胃部的影像外，也能切取局部組織供病理切片檢查。照片 (A) 幽門螺旋桿菌引起的胃癌，以及 (B) 胃淋巴瘤。(圖片來源：高雄醫學大學胃腸內科余方榮醫師)

只要胃裡有幽門螺旋桿菌，胃就會發炎、十二指腸就會潰瘍，然後會因此得癌症嗎？雖然慢性胃炎的患者有較高比率感染幽門螺旋桿菌，但是沒有慢性胃炎的人，體內就一定沒有這病菌嗎？

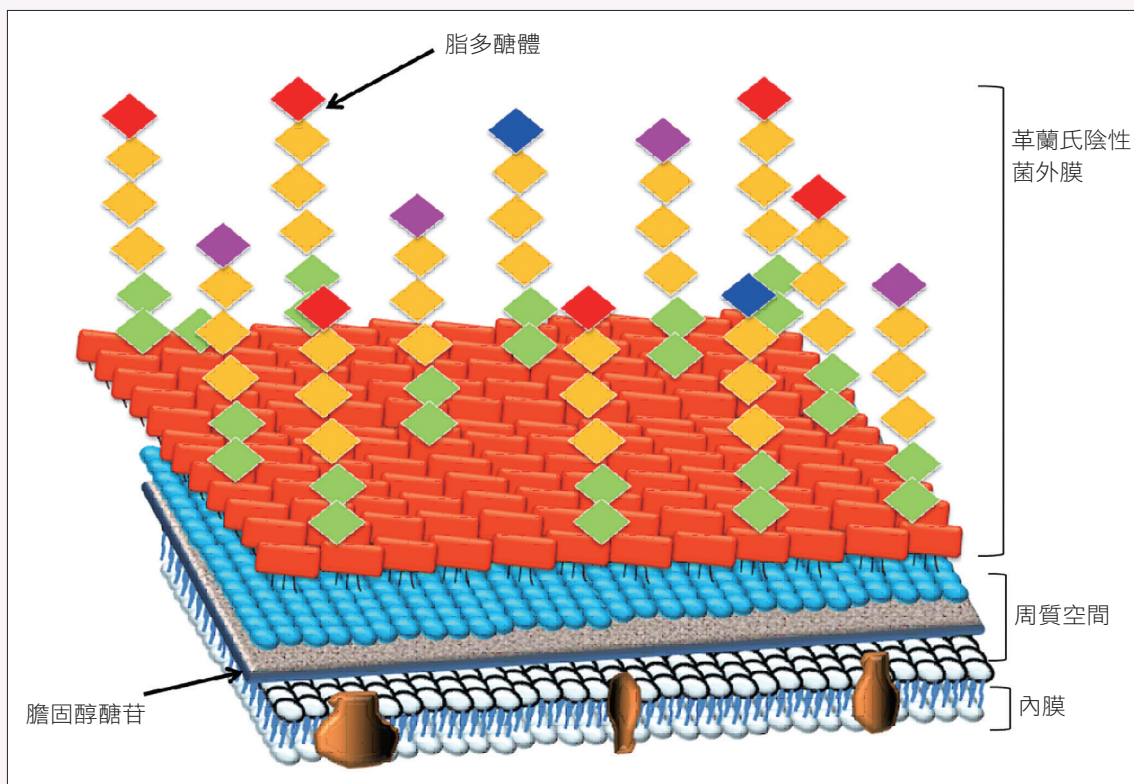
目前篩檢幽門螺旋桿菌的方式，可分成侵入性與非侵入性兩大類。侵入性系統主要透過內視鏡檢查或組織取樣診斷，包含快速尿素酶試驗、影像診斷、組織切片等方式；非侵入系統包含 C13 尿素氮呼吸法、糞便抗原檢測，以及血液抗體檢測。由於血液中抗體 IgG 會留存於體內一年以上，因此血液中若有抗體存在只代表當事人曾經受到感染，而不表示目前仍在感染的狀態。

我們可以透過這些方式得知是否受到幽門螺旋桿菌感染，只是我們的腸道也有為數不少的細菌生存著，我們是否就會因此腹痛拉肚子呢？曾有廣告台詞說「好的

腸道菌，照顧好腸道」，其實幽門螺旋桿菌也有致病性與非致病性之分，留在我們體內的不見得全是搗蛋鬼。

當抗藥性基因由致病性菌株傳遞至非致病性菌株時，這兩派勢力產生動態變化，致病性菌株成為占多數的惡勢力，容易進行激進的攻擊行為。幽門螺旋桿菌有兩項殺手鐮，第一項是細胞毒素相關蛋白 (CagA)，不過僅有 60 ~ 70 % 的幽門螺旋桿菌帶有細胞毒素相關蛋白的基因。細胞毒素相關蛋白表現在菌壁表面，會貼附於宿主的上皮細胞，並改變宿主細胞的構造形成柱狀病灶。

第二項是空泡毒素 (VacA)，所有幽門螺旋桿菌都有空泡毒素基因，但只有 50 % 的幽門螺旋桿菌會轉譯並分泌出空泡毒素，這也是這菌最毒辣的手段。幽門螺旋桿菌能利用空泡毒素讓胃上皮細胞內形成空泡狀，並且協助細胞毒素相關蛋白的



獨特的膽固醇酯細胞壁構造形成金鐘罩般的屏障保護幽門螺旋桿菌，可以抵抗部分抗生素以及溶菌酶的作用。

作用，使宿主細胞架構重組，阻礙細胞內膜的融合，提高細胞滲透性，進而加重了黏膜組織的傷害。

胃上皮細胞受到這些分子的合力攻堅，能抵擋得住嗎？受傷的黏膜組織會釋放細胞激素，這些細胞激素對顆粒中性白血球具有特殊的誘發與趨化作用，導致白血球朝向病灶集中，甚至產生氧自由基，造成不同程度的胃黏膜傷害。當長期浸潤在發炎物質充斥的環境中時，組織便開始走向癌化，最終發展成癌症。

既然幽門螺旋桿菌會對胃壁釋出蛋白毒素，難道不會引起體液免疫反應嗎？其實細胞毒素相關蛋白是一種特異性抗原，

宿主確實能夠對它產生體液免疫反應，只不過這種體液免疫反應所產生的抗體僅屬於辨別性質，並不會對這菌進行毒殺。

目前對於幽門螺旋桿菌的治療，已陸續發展出二合一療法、三合一療法、四合一療法、序列性療法等，這些治療方針是用質子幫浦阻斷劑、一至兩種抗生素，以及鉍劑進行數天的治療排程。而近年來，隨著抗藥菌株的增加，幽門螺旋桿菌的除菌率也有明顯下降的趨勢。根據抗生素的使用把治療分成3道防線，臨床醫師會透過熟悉其行醫地區的有效處方，給予患者適當的除菌治療，可以避免消化性潰瘍的復發，以及幽門螺旋桿菌抗藥菌株的產生。

遲遲未能遇伯樂

胃潰瘍曾是惱人的腸胃道疾病，既找不出病因，也無法有效治療。許多科學家與醫生曾費心尋找病因，也發現胃裡有菌體存在，然而就像千里馬遲遲未能遇伯樂，幽門螺旋桿菌的發現過程十分曲折，這故事從頭到尾都要半個世紀了。

約在 1940 年，從病患切除的胃組織中發現，高達 37% 的胃內壁黏膜中有一種細菌「spirochaetes」，然而當時這項發現受注目的時間並未持續太久。三十年後，德國科學家從內視鏡切片中，發現高達 80% 的胃潰瘍患者都有革蘭氏陰性彎曲菌的陽性反應。可惜它無法經由體外培養，且當時普遍認為胃液太酸，判斷這些彎曲菌應該是外來而非生長在胃腔裡的細菌，因此微生物寄生在胃裡的議題又再次沉寂。

直到 1983 年，澳大利亞醫師巴里·馬歇爾和羅賓·沃倫採集了胃潰瘍患者胃壁黏膜，在高倍顯微鏡下再次發現形態呈彎曲狀的細菌。而為了證明菌體能夠生長於人類的胃壁黏膜裡，且會誘發胃部發炎，他們事先收集 20 個患者胃部組織，發現菌體與胃炎程度呈現高度相關性；隨後再分析 100 位患者的胃部組織，得到將近 60% 的患者胃黏膜裡都可以找到這細菌。在 1986 年，他們進一步把抗生素投入治療，發現胃潰瘍患者再復發的機率大幅度下降，這項實驗證實了抗生素確能治療胃潰瘍。

從那時起，開始有人稱它為幽門彎曲菌（*Campylobacter pyloridis*）。但在 1989 年，

其他研究團隊指出這菌體的 16S rRNA 基因定序並不屬於彎曲菌屬，而為這菌體創一個新的屬別，稱作螺旋桿菌屬，又因常在胃部通往十二指腸的幽門處出沒，因此最終把它正名為 *Helicobacter pylori*，簡稱 *H. pylori*。

巴里·馬歇爾和羅賓·沃倫把這得來不易的發現刊登在英國醫學學刊《刺絡針》（*Lancet*）上。雖然當時這項發現仍受到高度質疑，但他們的發現推翻了當時醫界普遍的認知，多年後也成為備受重視的世紀大發現，而這兩位皇家伯斯醫院的醫師也在 2005 年共同榮獲諾貝爾生理醫學獎的殊榮。

當我們興高采烈訴說著幽門螺旋桿菌被人們發現，也可以有效消除時，流行病學的研究卻又傳達了一則訊息：當人們透過治療降低幽門螺旋桿菌感染機率的同時，無形中也增加了逆流性食道炎發生的機會，進而導致食道癌的病例相對應地增加。有人說這與幽門螺旋桿菌調節胃酸分泌有關，只是這看似友善的關係，是真？是假？至今仍無從得知。

郭朝禎

高雄醫學大學醫學研究所

邱姜硯

中山大學生物醫學研究所

