

## 空肠弯曲杆菌感染与肠道及肠道外疾病综述

齐诗蕊<sup>1</sup>, 孙刚<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>解放军总医院 消化内科, 北京 100853; <sup>2</sup>解放军总医院海南分院 消化内科, 海南三亚 572000

**摘要:** 空肠弯曲杆菌是引起人类细菌性腹泻的主要原因。随着分子生物学和菌株分离技术的发展, 空肠弯曲杆菌肠炎在发展中国家的检出率明显提高。不仅如此, 与该菌感染相关的其他肠道及肠道外疾病相关报道逐年增多。本文就空肠弯曲杆菌感染相关肠道及肠道外疾病、其发病机制以及近年该菌检测方法的发展作一综述。

**关键词:** 空肠弯曲杆菌; 感染; 肠道疾病

中图分类号: R 574 文献标志码: A 文章编号: 2095-5227(2017)06-0581-03 DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2017.06.025

网络出版时间: 2017-03-31 11:44 网络出版地址: http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3275.R.20170331.1144.012.html

### Research advance in campylobacter jejuni infection and relevant diseases

QI Shirui<sup>1</sup>, SUN Gang<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Gastroenterology and Hepatology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; <sup>2</sup>Department of Gastroenterology and Hepatology, Hainan Branch of Chinese PLA General Hospital, Sanya 572000, Hainan Province, China  
Corresponding author: SUN Gang. Email: sunok301@126.com

**Abstract:** *Campylobacter jejuni* is the main cause of human bacterial diarrhea worldwide, particularly in developing countries. With the development of molecular biology and strains identification technique, the detection rate of *campylobacter jejuni* in gastroenteritis in developing countries has improved significantly. In addition, other diseases related to *campylobacter jejuni* infection have been increasingly reported. In this review, we discuss *campylobacter jejuni* and its relevant diseases including intestinal and extra-intestinal diseases, and also describe the development of the *campylobacter jejuni* detection methods in recent years.

**Keywords:** *Campylobacter jejuni*; infection; intestinal diseases

空肠弯曲杆菌(*Campylobacter jejuni*)是弯曲菌属的一种,是近年受到国内外广泛重视的食源性人畜共患病原菌,可以引起人和动物发生多种疾病。1972年,Butzier首次从急性肠炎患者粪便中分离出空肠弯曲杆菌,现该菌被认为是引起全世界特别是发展中国家人群细菌性腹泻的主要原因<sup>[1]</sup>。虽然该菌引发疾病病死率低,但其感染后遗症较为严重,如炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)、肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)、格林-巴利综合征(Guillain-Barre syndrome, GBS)、反应性关节炎(reactive arthritis, ReA)等<sup>[2]</sup>。本文将对空肠弯曲杆菌的流行病学、相关肠道内外疾病和近年来检测方法的发展作一综述。

#### 1 空肠弯曲杆菌概述

空肠弯曲杆菌是革兰阴性微需氧杆菌,有鞭毛,无芽孢,无荚膜;有侵袭力,既有内毒素也分泌外毒素。该菌耐寒, -20℃可存活2~5个月;而在室温下仅可存活数天,对热敏感,60℃ 20 min即可杀死。该菌耐酸碱,故易在胃

道中生存。该菌在水、牛奶及粪便中存活较久,人粪中如每克含菌数10<sup>8</sup>,可保持活力达7 d以上<sup>[3]</sup>。

空肠弯曲杆菌主要的传染源为动物,以家禽、野禽及家畜带菌量最多。传播途径主要包括饮食、饮水及直接接触(人-畜,人-人)。食用未经加工或加工不当的肉、蛋、奶等易被弯曲菌污染的食物或是饮用被污染生水均可引起疾病传播。过去的几十年中,世界范围内的弯曲杆菌病发病率呈上升趋势,其中空肠弯曲杆菌相关疾病排在首位<sup>[4-7]</sup>。近10年,我国在广东省、广西壮族自治区、贵州省、北京市等地均有空肠弯曲杆菌引起腹泻的相关报道<sup>[8-11]</sup>。

#### 2 空肠弯曲杆菌肠炎

典型的空肠弯曲杆菌肠炎常在感染病原菌24~72 h后起病,临床表现为急性水样或血样腹泻、发热及腹部绞痛,可同时伴有恶心呕吐、轻度脱水等,症状平均持续6 d。腹痛可与急性阑尾炎类似,应避免因误诊造成不必要的手术。发热可为低热也可高达40℃以上。前期有报道称,该病在发展中国家中以儿童多见,而发达国家中同时感染儿童与成人<sup>[12]</sup>。近期我国部分地区的流行病学调查显示,学龄前儿童是空肠弯曲杆菌肠炎的易感人群,尤以1岁以下儿童发病率最高,夏秋季是发病高峰,季节性在发达地区较为明显<sup>[3]</sup>。研究表明,当感染人体的空肠弯曲杆菌浓度达到800 CFU时,即可导致腹泻,浓度的增加可导致疾病感染率的增加<sup>[13]</sup>。患者粪便中可检测出多核白细胞及红细胞,血常规检查白细胞可有轻度升高,其他实验室检查通常无明显异常,结肠镜检查下可见弥漫性炎症表现。空肠弯曲

收稿日期: 2017-02-16

基金项目: 国家科技支撑计划课题(2015BAI13B00); 全军医学科技十二五科研项目(BWS13C028)

Supported by the National Key Technologies R&D Program (2015BAI13B00); the Key Project of the "Twelfth Five-year Plan" for Medical Science and Technology of PLA (BWS13C028)

作者简介: 齐诗蕊,女,硕士。研究方向: 肠道微生态。Email: qisrlulu@163.com

通信作者: 孙刚,男,博士,主任医师,主任。Email: sunok301@126.com

杆菌引起的肠炎可与早期炎症性肠病混淆。本病为自限性疾病,多数患者无抗生素治疗亦能自行缓解。一项队列研究发现经抗生素治疗后空肠弯曲杆菌感染仍会出现复发<sup>[14]</sup>。最近的一项动物研究阐述了空肠弯曲杆菌相关肠胃炎发病机制与Toll样受体(toll-like receptor, TLR)通路有关,TLR4信号通路在空肠弯曲杆菌感染中起到促进炎症反应的作用。相反,TLR2信号通路则起到保护作用<sup>[15]</sup>。

### 3 空肠弯曲杆菌感染相关其他肠道疾病

**3.1 炎症性肠病** 炎症性肠病是一种病因尚不明确的慢性、复发性肠道炎症性疾病,包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD)。研究表明UC及CD患者中肠道生物多样性减少,优势菌群及条件致病菌群发生变化,并与空肠弯曲杆菌等致病菌感染相关<sup>[16]</sup>。2009年丹麦学者Gradel等<sup>[17]</sup>证实了空肠弯曲杆菌感染可以增加IBD的患病风险,其可能机制为空肠弯曲杆菌感染造成的肠道上皮紧密连接破坏和脂质筏介导的胞吞作用增加导致肠道上皮细胞屏障功能损伤,引起肠道微生物群落异位,如定居在肠道内黏膜层的细菌转移至黏膜下层,从而使IBD的患病风险增加<sup>[18-19]</sup>。然而,是肠黏膜上皮细胞屏障功能障碍导致了肠黏膜紧密连接的损伤还是肠黏膜上皮细胞损伤引起的屏障功能障碍仍需进一步探究。一项葡聚糖硫酸钠(dextran sodium sulphate, DSS)诱导的小鼠结肠炎实验证实了空肠弯曲杆菌干扰了保护性Toll样受体9(toll-like receptor 9, TLR9)信号通路,从而加重了小鼠结肠炎<sup>[20]</sup>。

**3.2 感染后肠易激综合征** 感染后肠易激综合征(post-infectious irritable bowel syndrome, PI-IBS)定义:无IBS病史的个体,早期胃肠道感染恢复后出现IBS症状;胃肠道感染符合以下 $\geq 2$ 条特征:1)发热;2)呕吐;3)腹泻;4)粪便标本致病微生物培养阳性<sup>[21]</sup>。空肠弯曲杆菌感染后PI-IBS患者中63%以腹泻症状为主,表现为稀便并伴有紧迫感;24%为腹泻、便秘症状交替出现,仅有13%以便秘症状为主<sup>[22]</sup>。研究表明感染空肠弯曲杆菌后PI-IBS的发病率达9%~13%,而空肠弯曲杆菌与大肠埃希菌O157:H7双重感染者,PI-IBS的发病率则高达36%<sup>[23]</sup>。PI-IBS的发病机制目前仍不清楚,但可能与肠道微生态失调,肠黏膜细胞、肠嗜铬细胞、肥大细胞及肠神经的持续性改变有关<sup>[21]</sup>。而一些宿主因素,如女性、抑郁、吸烟等也是PI-IBS发生发展的危险因素。

### 4 空肠弯曲杆菌感染相关肠道外疾病

**4.1 格林-巴利综合征** 格林-巴利综合征是细菌或病毒感染介导的一种自身免疫性疾病。患者起病前数日至数周常有感染史,多数急性起病,表现为两个或两个以上肢体进行性、对称性无力,近端重于远端,可伴有感觉异常及自主神经功能异常。空肠弯曲杆菌是GBS最常见的致病菌。研究发现GBS患者血清空肠弯曲杆菌IgM抗体阳性率达53%<sup>[24]</sup>。1982年Rhodes等从1例腹泻患者的粪便中培养出空肠弯曲杆菌,两周以后,该患者被确诊为GBS,其血清中还检测出高滴度空肠弯曲杆菌抗体<sup>[25]</sup>。该病目前公认的发病机制:1)空肠弯曲杆菌感染人体后产生相应的抗体不仅与空肠弯曲杆菌上的脂寡糖抗原发生反应,还与人体神经

节苷脂(ganglioside, GM)发生交叉反应导致周围神经脱髓鞘,从而造成神经功能的损伤;2)空肠弯曲杆菌可产生霍乱样肠毒素,这种肠毒素能和GM1结合,损伤神经组织;3)空肠弯曲杆菌的感染激活体内细胞免疫机制,在各种细胞因子的作用下发生神经脱髓鞘改变<sup>[26]</sup>。Penner分型以细胞表面成分O抗原为基础,基于空肠弯曲杆菌的热稳定性(heat stability, HS)抗原可将空肠弯曲杆菌分成近100个血清型。GBS患者中最常见的血清型为HS:19<sup>[27]</sup>。虽然某些空肠弯曲杆菌特定血清型与GBS高度相关,但感染同一型空肠弯曲杆菌的患者疾病发展不尽相同,由此可知,空肠弯曲杆菌感染后是否导致GBS也由宿主因素共同决定<sup>[28]</sup>。

Miller-Fisher综合征于1956年由Fisher首先提出,是GBS的一种亚型。该病临床表现主要为急性发作的眼外肌麻痹、共济失调和腱反射减弱,这些症状主要是由暴露于空肠弯曲杆菌LOS抗原后,机体产生的抗GQ1-b抗体造成神经损伤而导致<sup>[29]</sup>。

**4.2 反应性关节炎** 反应性关节炎是机体某些非关节部位感染后所发生的一种急性、无菌性关节炎。ReA的主要临床表现为前驱感染后外周关节的非对称性关节炎,主要累及下肢关节,多以膝关节肿痛为首发症状。30~40岁男性为该病的易感人群。一项系统性评价表明,弯曲杆菌(主要为空肠弯曲杆菌和结肠弯曲杆菌)感染后ReA发病率为1%~5%<sup>[30]</sup>。而空肠弯曲杆菌感染导致反应性关节炎的机制可能与细菌表面抗原与关节发生免疫交叉反应有关,确切的机制仍需进一步探索。

**4.3 心肌炎和心包心肌炎** 最常见的与心肌炎、心包炎相关的细菌为沙门菌和志贺菌。近年越来越多的研究报道弯曲杆菌,尤其是空肠弯曲杆菌和结肠弯曲杆菌感染后出现的心血管系统并发症病例,包括心内膜炎、心肌炎、心肌心包炎、房颤和伴有主动脉夹层的主动脉炎等<sup>[31-33]</sup>。目前,弯曲杆菌导致心血管系统疾病的发病机制仍有待进一步探索,可能与细菌毒素、循环免疫复合物、细胞毒性T细胞等作用相关<sup>[34]</sup>。

### 5 空肠弯曲杆菌检测方法

空肠弯曲杆菌为微需氧菌,普通培养基难以生长,在凝固血清和血培养基上,37℃或42℃,5% O<sub>2</sub>条件下培养2~7 d可见无色半透明毛玻璃样菌落<sup>[2]</sup>。将培养所得供试菌进行马尿酸钠水解试验。该方法所需时间长,试剂成本高,且空肠弯曲杆菌培养条件苛刻,检测难度大。随着分子生物学的飞速发展,PCR、ELISA等方法越来越多的被应用于检测空肠弯曲杆菌中。16S rRNA基因、23S rRNA基因以及两者中间的转录间隔区都被用来鉴别不同的弯曲菌属<sup>[35]</sup>。酶联免疫分析法灵敏度和特异性均较高,市场上已有多种空肠弯曲杆菌抗体试剂盒出售<sup>[36]</sup>。基因测序技术的发展大大降低了测序成本,已有部分空肠弯曲杆菌菌株完成了全基因组测序<sup>[1]</sup>。随着这一技术的不断进步,未来很可能成为检测空肠弯曲杆菌的常规手段之一。

### 6 结语

空肠弯曲杆菌是世界范围内引起人类细菌性腹泻的主

要原因。不仅如此,近年世界各地报道其相关肠道及肠道外慢性复发性疾病。包括IBD、IBS、GBS、ReA、心肌炎等呈上升趋势<sup>[1]</sup>。目前我国关于空肠弯曲杆菌相关肠道外疾病的病例报道较少,这可能与发病率及检测技术有关。空肠弯曲杆菌经典的检测方法为马尿酸钠水解试验鉴定,但该方法所需时间长、试剂成本高,不利于尽早发现和um控制疫情。近年来,随着分子生物学技术和菌株分离技术的广泛应用,空肠弯曲杆菌检出率和菌株分离率明显升高。空肠弯曲杆菌相关疾病机制尚不十分明确,可能与细菌毒素对肠黏膜的损伤以及介导的T细胞免疫反应相关,进一步探究空肠弯曲杆菌的致病机制有助于疾病防治。

#### 参考文献

- 1 Kaakoush NO, Castaño-Rodríguez N, Mitchell HM, et al. Global Epidemiology of *Campylobacter* Infection [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2015, 28 (3): 687-720.
- 2 Man SM. The clinical importance of emerging *Campylobacter* species [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2011, 8 (12): 669-685.
- 3 林玫,董柏青.空肠弯曲菌肠炎流行病学研究近况[J].实用预防医学,2008,15(4):1309-1311.
- 4 Fernández H. *Campylobacter* and campylobacteriosis: a view from South America [J]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*, 2011, 28(1): 121-127.
- 5 Inglis GD, Boras VF, Houde A. Enteric campylobacteria and RNA viruses associated with healthy and diarrheic humans in the Chinook health region of southwestern Alberta, Canada [J]. *J Clin Microbiol*, 2011, 49 (1): 209-219.
- 6 Larrosa-Haro A, Macías-Rosales R, Sánchez-Ramírez CA, et al. Seasonal variation of enteropathogens in infants and preschoolers with acute diarrhea in western Mexico [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2010, 51 (4): 534-536.
- 7 Sivadon-Tardy V, Porcher R, Orlikowski D, et al. Increased incidence of *Campylobacter jejuni*-associated Guillain-Barré syndromes in the Greater Paris area [J]. *Epidemiol Infect*, 2014, 142 (8): 1609-1613.
- 8 谢永强,钟华敏,魏艳,等.广州地区儿童空肠弯曲菌感染的检测与分析[J].国际检验医学杂志,2016,37(17):2448-2449,2450.
- 9 廖和壮,林玫,周凌云,等.广西南宁市腹泻人群空肠弯曲菌流行状况调查[J].应用预防医学,2013,19(3):132-134.
- 10 韦小瑜,游旅,马青,等.贵阳市412例腹泻病例空肠弯曲菌的检测分析[J].医学动物防制,2011,27(4):328-329.
- 11 Chen J, Sun XT, Zeng Z, et al. *Campylobacter* enteritis in adult patients with acute diarrhea from 2005 to 2009 in Beijing, China [J]. *Chin Med J*, 2011, 124 (10): 1508-1512.
- 12 Coker AO, Isokpehi RD, Thomas BN, et al. Human campylobacteriosis in developing countries [J]. *Emerging Infect Dis*, 2002, 8 (3): 237-244.
- 13 Black RE, Levine MM, Clements ML, et al. Experimental *Campylobacter jejuni* infection in humans [J]. *J Infect Dis*, 1988, 157 (3): 472-479.
- 14 Kirkpatrick BD, Tribble DR. Update on human *Campylobacter jejuni* infections [J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2011, 27 (1): 1-7.
- 15 Stahl M, Ries J, Vermeulen J, et al. A novel mouse model of *Campylobacter jejuni* gastroenteritis reveals key pro-inflammatory and tissue protective roles for Toll-like receptor signaling during infection [J]. *PLoS Pathog*, 2014, 10 (7): e1004264.
- 16 李舒,刘文奇,傅鹏婕,等.溃疡性结肠炎肠道微生物的研究进展[J].中华临床医师杂志(电子版),2015,9(4):674-677.
- 17 Gradel KO, Nielsen HL, Schönheyder HC, et al. Increased short- and long-term risk of inflammatory bowel disease after salmonella or campylobacter gastroenteritis [J]. *Gastroenterology*, 2009, 137 (2): 495-501.
- 18 Kalischuk LD, Inglis GD, Buret AG. *Campylobacter jejuni* induces transcellular translocation of commensal bacteria via lipid rafts [J]. *Gut Pathog*, 2009, 1 (1): 2.
- 19 Mann EA, Saeed SA. Gastrointestinal infection as a trigger for inflammatory bowel disease [J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2012, 28 (1): 24-29.
- 20 O'Hara JR, Feener TD, Fischer CD, et al. *Campylobacter jejuni* disrupts protective Toll-like receptor 9 signaling in colonic epithelial cells and increases the severity of dextran sulfate sodium-induced colitis in mice [J]. *Infect Immun*, 2012, 80 (4): 1563-1571.
- 21 Spiller R, Garsed K. Postinfectious irritable bowel syndrome [J]. *Gastroenterology*, 2009, 136 (6): 1979-1988.
- 22 Dunlop SP, Jenkins D, Neal KR, et al. Relative importance of enterochromaffin cell hyperplasia, anxiety, and depression in postinfectious IBS [J]. *Gastroenterology*, 2003, 125 (6): 1651-1659.
- 23 王子恺,杨云生.感染后肠易激综合征[J].胃肠病学和肝病学杂志,2012,21(10):966-970.
- 24 Winer JB. Guillain-Barré syndrome [J]. *BMJ*, 2008, 337 (17): a671-a671.
- 25 殷香宇,杨珊珊,申龙健,等.吉兰-巴雷综合征与空肠弯曲菌感染[J].现代生物医学进展,2015,(9):1788-1790.
- 26 Taboada EN, van Belkum A, Yuki N, et al. Comparative genomic analysis of *Campylobacter jejuni* associated with Guillain-Barré and Miller Fisher syndromes: neuropathogenic and enteritis-associated isolates can share high levels of genomic similarity [J]. *BMC Genomics*, 2007, 8: 359.
- 27 Lastovica AJ, Goddard EA, Argent AC. Guillain-Barré syndrome in South Africa associated with *Campylobacter jejuni* O:41 strains [J]. *J Infect Dis*, 1997, 176 (Suppl 2): S139-S143.
- 28 Zhang MJ, Zhang JZ. Campylobacteriosis and Guillain Barre syndrome [J]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*, 2008, 29 (6): 618-621.
- 29 Koga M, Gilbert M, Takahashi M, et al. GQ1b-seronegative Fisher syndrome: clinical features and new serological markers [J]. *J Neurol*, 2012, 259 (7): 1366-1374.
- 30 Pope JE, Krizova A, Garg AX, et al. *Campylobacter* reactive arthritis: a systematic review [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2007, 37 (1): 48-55.
- 31 Murphy D, Jolly C, MacDonald S, et al. Myocarditis associated with *Campylobacter jejuni* [J]. *N Z Med J*, 2013, 126 (1375): 95-98.
- 32 Hessulf F, Ljungberg J, Johansson PA, et al. *Campylobacter jejuni*-associated perimyocarditis: two case reports and review of the literature [J]. *BMC Infect Dis*, 2016, 16: 289.
- 33 Bucknell SJ, Le T, Amerena J, et al. Aortic dissection associated with *Campylobacter* aortitis [J]. *Heart Lung Circ*, 2000, 9 (2): 88-91; discussion 91.
- 34 Alzand BS, Ilhan M, Heesen WF, et al. *Campylobacter jejuni*: enterocolitis and myopericarditis [J]. *Int J Cardiol*, 2010, 144 (1): e14-e16.
- 35 Colles FM, Maiden MC. *Campylobacter* sequence typing databases: applications and future prospects [J]. *Microbiology (Reading, Engl)*, 2012, 158 (Pt 11): 2695-2709.
- 36 Granato PA, Chen L, Holiday I, et al. Comparison of premier CAMPY enzyme immunoassay (EIA), ProSpecT *Campylobacter* EIA, and ImmunoCard STAT! CAMPY tests with culture for laboratory diagnosis of *Campylobacter* enteric infections [J]. *J Clin Microbiol*, 2010, 48 (11): 4022-4027.