

根除幽门螺杆菌对胃癌患病率及胃黏膜组织学变化的八年随访研究

周丽雅 林三仁 王刚 黄雪彪 郭长吉 张莉 崔荣丽 金珠 孟灵梅 张静

【摘要】 目的 观察胃癌高发区中幽门螺杆菌(*H. pylori*)阳性患者根除 *H. pylori* 后 8 年的胃癌患病率及胃黏膜组织学变化,探讨 *H. pylori* 感染与胃黏膜组织学变化的关系。方法 1996 年在胃癌高发区山东烟台市自然人群中整群抽样选择 1006 例成年人(年龄 35~75 岁,入组时无胃癌患者)。将 *H. pylori* 阳性患者 552 例随机分为治疗组(T 组,276 例)和安慰剂组(P 组,276 例),采用随机、双盲、安慰剂对照平行试验方法,T 组给予奥美拉唑、羟氨苄青霉素和克拉霉素口服治疗 1 周,P 组给予安慰剂对照。停药 1 个月后进行¹³C-尿素呼气试验(¹³C-UBT),T 组 *H. pylori* 根除率为 89%。再按 *H. pylori* 状况重新分为 *H. pylori* 根除组(246 例)和 *H. pylori* 阳性组(306 例),分别于 1、5、8 年后进行内镜复查。将 8 年后复查胃镜及相同部位胃黏膜组织病理检查与 8 年前结果进行比较。结果 ① 8 年随访共发现 7 例胃癌患者,*H. pylori* 根除组 1 例,*H. pylori* 阳性组 6 例,两组胃癌患病率按人年计算:*H. pylori* 根除组为 1/1968 人年,*H. pylori* 阳性组为 6/2448 人年。用泊松分布比较,两组胃癌患病率差异有统计学意义($P < 0.05$)。② 5 年随访时两组胃癌患病率及死亡共 6 例,*H. pylori* 根除组 1 例,*H. pylori* 阳性组 5 例,两组胃癌患病率按人年计算:*H. pylori* 根除组为 1/1230 人年,*H. pylori* 阳性组为 5/1530 人年。用泊松分布比较,两组胃癌患病率差异无统计学意义($P > 0.05$)。③ *H. pylori* 根除 8 年后,患者胃体部萎缩进展缓慢,而 *H. pylori* 阳性组患者胃体部萎缩发生率明显增加,两组相比差异有统计学意义($P < 0.01$)。根除 *H. pylori* 8 年后胃窦部萎缩肠化改变两组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 *H. pylori* 感染可增加胃癌发病率,根除 *H. pylori* 有利于减少胃癌发生,并可使胃体部萎缩进展缓慢。持续 *H. pylori* 感染可使萎缩及肠化呈进行性加重。

【关键词】 幽门螺杆菌;胃癌;胃体部;萎缩;肠化

Eight-year follow-up study on prevalence of gastric cancer and the histopathological changes of gastric mucosa after *H. pylori* eradication ZHOU Li-ya, LIN San-ren, DING Shi-gang, et al. Department of Gastroenterology, the Third Hospital, Peking University, Beijing 100083, China

【Abstract】 Objective To investigate the prevalence of gastric cancer and the relationship between *H. pylori* infection and the histopathologic changes of gastric mucosa in patients who had their *H. pylori* eradicated for 8 years in the high incidence region of gastric cancer. **Methods** One thousand and six adults (age from 35 to 75 years old) were randomly selected in Yantai area, Shandong province in 1996. Five hundreds and fifty two individuals with *H. pylori* positive were randomly divided into treatment group ($n = 276$) and placebo group ($n = 276$). Treatment group received triple therapy (omeprazole, amoxycillin and clarithromycin) for one week. The placebo group was served as control. One month after completion of treatment, *H. pylori* status was reassessed by ¹³C-UBT. Eradication rate of *H. pylori* in the treatment group was 89%. Follow-up study was carried out with endoscopy in the 2nd, 5th and 8th year, respectively. The endoscopic appearance and histology of the biopsies from the same site obtained at the first and final endoscopy were compared. **Results** ① At the 8th year's follow up, 7 patients developed gastric cancer, 1 in the *H. pylori* negative group ($n = 246$) and 6 in the *H. pylori* positive group ($n = 306$). The prevalence was 1/1968 person years in the treatment group and 6/2448 person years in placebo group ($P < 0.05$). ② At the 5th year's follow up, 6 patients had gastric cancer, 1 in the *H. pylori* negative group ($n = 246$) and 5 in *H. pylori* positive group ($n = 306$). The prevalence was 1/1230 person years in the *H. pylori* negative group and 5/1530 person years in *H. pylori* positive group ($P > 0.05$). ③

作者单位: 100083 北京大学第三医院消化科

Email: liyazhou@medmail.com.cn

©1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

Eight years after eradication of *H. pylori*, the proportion of gastric atrophy in the body in the *H. pylori* eradication group was much lower than that in the non-eradication group ($P < 0.01$). However, the proportion of gastric atrophy and intestinal metaplasia of antrum had no significant difference after *H. pylori* eradication ($P > 0.05$). **Conclusions** *H. pylori* infection increased the risk of gastric cancer occurrence, *H. pylori* eradication is able to reduce such risk. *H. pylori* eradication results in reduction in the prevalence of gastric atrophy in the body, while continued *H. pylori* infection leads to progressive aggravation of gastric atrophy and intestinal metaplasia.

【Key words】 *Helicobacter pylori*; Gastric cancer; Gastric body; Atrophy; Intestinal metaplasia

目前研究证实, 幽门螺杆菌(*Hp*)是胃癌发生的启动因子之一。本研究旨在探讨胃癌高发区自然人群中根除 *Hp* 对胃癌患病率的影响以及与胃黏膜组织变化的关系。慢性胃炎与胃癌关系密切, 根除 *Hp* 后, 多数或全部患者的黏膜炎症活动度消失^[1], 我们以前的研究证实, 根除 *Hp* 可使胃慢性炎症及活动度明显减轻^[2], 但对肠化生及萎缩的影响仍有争议^[3]。本研究观察长期根除 *Hp* 后胃黏膜炎症变化, 以探讨根除 *Hp* 后是否可减少胃癌发生。

材料与方法

1. 入选条件: 我们于 1996 年 4 月在胃癌高发区山东烟台高陵镇 14 个自然村中, 随机抽样选择 35~75 岁成年人 1006 例, 其中男 497 例, 女 509 例, 平均年龄为 (52.34 ± 10.41) 岁。纳入研究时无胃癌患者。1996 年、2001 年及 2004 年均均有快速尿素酶试验(UBT)、胃镜及病理组织学结果。以上参加者均被作为研究对象。

2. 胃黏膜活检及 *Hp* 检测方法: 内镜下距幽门 3 cm 窦小弯、窦大弯、体小弯及胃底各取 1 块黏膜行组织学检查, W-S 染色及快速尿素酶试验检查 *Hp*。以上 2 项均阳性为 *Hp* 阳性; 2 项均阴性为 *Hp* 阴性。 *Hp* 根除标准为停药 1 个月¹³C-UBT 检查为阴性。

3. 治疗方法及随访: 1996 年, 将经 UBT 及组织学 W-S 染色 *Hp* 均阳性的 552 例患者随机分为治疗组(T 组)和安慰剂组(P 组), 各 276 例。采用随机、双盲、安慰剂对照平行试验, T 组给予奥美拉唑 20 mg, 克拉霉素 0.5 g, 阿莫西林 1.0 g, 均为每天 2 次, 疗程 7 d。P 组给予安慰剂对照。停药 1 个月后进行¹³C-UBT 检测, T 组 *Hp* 根除率为 89%。两组入选者再按 *Hp* 根除状况重新分为 *Hp* 根除组(246 例)和 *Hp* 未根除组(306 例), 分别于 1、5、8 年后再次行胃镜检查并于相同部位取胃窦、胃体各 2 块组织进行病理检查, 观察两组患者的胃内疾患及黏膜炎症变化。

4. 评价标准: 每例诊断胃癌患者均有胃镜活检病理组织学检查结果。每例标本均做石蜡切片, H-E 及 W-S 染色, 组织学诊断根据 2000 年全国慢性胃炎研讨会所定病理组织学诊断标准^[3]。萎缩标准分级: 轻度为固有腺体数减少不超过原有腺体的 1/3, 中度为固有腺体数减少超过 1/3 但未超过 2/3, 重度为固有腺体数减少超过 2/3, 仅留少数腺体甚至完全消失。肠化生分级标准: 肠化生部分占腺体和表面上皮总面积 1/3 以下为轻度, 1/3~2/3 为中度, 2/3 以上为重度。

5. 统计学方法: 胃癌患病率均经泊松分布检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。两组胃黏膜病变情况对比及病变转归情况采用 χ^2 检验。

结 果

在随机抽样的 1006 例中, 男 497 例, 女 509 例, 检出 *Hp* 阳性者 552 例(阳性率为 54.9%)。治疗停药 1 个月后接受¹³C-UBT 检查者 503 例(应答率为 91.12%), T 组 *Hp* 根除率为 88.89%。8 年后复查胃镜者 421 例(试验前 *Hp* 阳性的 552 例 8 年间死亡 31 例), 应答率为 80.81%(421/521)。

1. 随访 8 年(2004 年)时检出胃癌患者结果: 两组胃癌患者的诊断时间及胃镜组织病理结果见表 1。两组胃癌患病及死亡共 7 例, *Hp* 根除组(246 例)1 例, *Hp* 未根除组(306 例)6 例。两组胃癌患病率按人年计算: *Hp* 根除组为 1/1968 人年, *Hp* 未根除组为 6/2448 人年。用泊松分布比较两组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2. 随访 5 年(2001 年)时检出胃癌患者结果: 两组胃癌患病及死亡共 6 例, *Hp* 根除组 1 例, *Hp* 未根除组 5 例。两组胃癌患病率按人年计算: *Hp* 根除组为 1/1230 人年, *Hp* 未根除组为 5/1530 人年。用泊松分布比较两组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3. 胃癌发病及死亡时间: 共发现 7 例胃癌患者, 1999 年 1 例(*Hp* 未根除组), 2000 年 2 例(*Hp* 未根

除组), 2001 年 3 例(*Hp* 根除组 1 例, *Hp* 未根除组 2 例), 2002 年 1 例(*Hp* 未根除组)。见表 1。

表 1 两组胃癌患者的诊断时间及胃镜组织病理结果				
分组	年龄 (岁)	胃镜 诊断	病理 诊断	诊断 时间
<i>Hp</i> 未根除组	53	溃疡型胃癌	低分化腺癌	2000 年 9 月
<i>Hp</i> 未根除组	57	胃癌	晚期未做	2000 年 11 月
<i>Hp</i> 未根除组	54	胃癌	乳头状腺癌	2001 年普查
<i>Hp</i> 未根除组	54	溃疡型胃癌	腺癌	1999 年
<i>Hp</i> 未根除组	52	胃癌	低分化腺癌	2001 年
<i>Hp</i> 未根除组	75	溃疡	重度异型增生	2002 年
<i>Hp</i> 根除组	65	胃癌	管状腺癌	2001 年普查

4. 胃癌发病及死亡年龄分布: 40~49 岁 0 例, 50~59 岁 4 例, 60~69 岁 1 例, 70 岁以上 2 例。
5. 胃癌发病及死亡性别分布: 男 3 例, 女 4 例。男:女为 3:4。
6. 8 年中 *Hp* 根除组中 *Hp* 持续阴性 121 例, *Hp* 未根除组中 *Hp* 持续阳性 160 例。治疗前两组萎缩胃窦部多于胃体部, 胃窦部分别为 18.2% 及 21.3%, 胃体部分别为 0% 及 1.2%, 胃窦和胃体间相比差异有统计学意义($P<0.01$)。肠化生胃窦部多于胃体部, 胃窦部分别为 54.5% 及 50.0%, 胃体部分别为 6.6% 及 10.6%, 胃窦和胃体间相比差异有统计学意义($P<0.01$)。两组胃窦、胃体部萎缩及肠化生在治疗前差异无统计学意义($P>0.05$, 表 2)。

表 2 <i>Hp</i> 持续阴性者与持续阳性者治疗前比较(1996 年)			
部位	<i>Hp</i> 持续阴性者 (121 例)	<i>Hp</i> 持续阳性者 (160 例)	<i>P</i> 值
窦部			
萎缩	22(18.2%)	34(21.3%)	0.626
肠化	66(54.5%)	80(50%)	0.526
体部			
萎缩	0(0%)	2(1.2%)	0.605
肠化	8(6.6%)	17(10.6%)	0.338

根除治疗 *Hp* 8 年后, *Hp* 根除组与未根除组相比, 胃窦部萎缩差异无统计学意义($P>0.05$), 胃窦部肠化生差异亦无统计学意义($P>0.05$, 表 3), 胃体部萎缩发展进展缓慢并差异有统计学意义($P<0.01$, 表 3)。

表 3 <i>Hp</i> 持续阴性与阳性者治疗后比较(2004 年)			
部位	<i>Hp</i> 持续阴性者 (121 例)	<i>Hp</i> 持续阳性者 (160 例)	<i>P</i> 值
窦部			
萎缩	81(66.94%)	110(68.75%)	0.539
肠化	70(57.85%)	94(58.75%)	0.977
体部			
萎缩	23(19%)	62(38.75%)	0.000
肠化	30(24.79%)	59(36.88%)	0.117

讨 论

胃癌是严重危害人类健康最常见的恶性肿瘤之一, 在全世界恶性肿瘤中约占第 2 位^[4, 5]。胃癌病因尚未完全清楚, 环境因素与胃癌发生有关已得到共识。自 1983 年 Warren 和 Mashall 发现 *Hp* 后, 1994 年世界卫生组织国际癌症研究机构得出“*Hp* 是一种致癌因子, 在胃癌的发病中起病因作用”的结论^[6]。*Hp* 感染作为环境因素之一, 越来越受到重视。

Correa^[7] 提出, *Hp* 感染后胃癌发生遵循“*Hp* 感染→慢性胃炎→胃黏膜萎缩→肠上皮化生→不典型增生→肠型胃癌”疾病自然史模式, 这一现点已日益被越来越多的学者所接受。因此, 通常认为萎缩和肠化生是胃癌的癌前状态。胃癌发生是一个多病因, 多阶段的过程。目前多数学者认为, *Hp* 感染主要作用于癌变起始阶段, 也就是启动因子的作用。我们以前的研究提示, *Hp* 感染导致胃炎发生, 并进一步促进胃黏膜炎症, 使萎缩与肠化生逐渐发生并进行性加重, 进而产生胃癌^[2, 8-10]。这一过程符合 Correa^[11] 提出的 *Hp* 致胃癌模式。在任何一个阶段, 根除 *Hp* 感染后可减轻萎缩及肠化生程度, 尤其对胃窦部肠化生的影响更为显著, 因而根除 *Hp* 在一定程度上可减少或延缓胃癌发生。本研究在 *Hp* 根除治疗 8 年后, *Hp* 根除组胃癌发病及死亡率明显低于 *Hp* 阳性组, 与多数临床研究相一致, 说明 *Hp* 感染是胃癌的致病因子, 根除 *Hp* 有利于减少胃癌的发病率。Wong 等^[12] 的研究提示, 经内镜证实无癌前病变的无症状 *Hp* 携带者在根除 *Hp* 治疗后发生胃癌的可能性减少。

胃黏膜萎缩、肠化生是胃癌的癌前病变, 但 *Hp* 根除对其影响的结论还不一致。Van der Hulst 等^[13] 对 155 例患者根除 *Hp* 后随访 1 年, 未发现萎缩、肠化生有明显变化。Forbes 等^[14] 对 54 例患者

随访 7 年, 其中 32 例成功根除 *Hp*, 但两组患者萎缩和肠化生变化无显著差异。吕宾等^[15]对胃窦部萎缩患者随访 3 年, 根除 *Hp* 后萎缩评分明显下降, 而未进行 *Hp* 根除治疗组萎缩评分变化不明显。根除 *Hp* 后萎缩改善比例高于未进行根除治疗组, 但差异无统计学意义。本研究结果显示, 是否根除 *Hp*, 肠化生变化的比例差异无统计学意义, 但未进行 *Hp* 根除治疗组肠化生评分增加, 说明根除 *Hp* 治疗至少能阻止肠化生的进一步发展。

陈世耀等^[16]的研究结果提示, *Hp* 感染能促进肠上皮化生的形成和发展, 根除 *Hp* 感染不仅减轻患者的炎症程度, 同时能阻止肠上皮化生的发展。Correa 等^[17]在胃癌高发区哥伦比亚进行了一项随机对照干预试验, 有 852 例 *Hp* 感染的萎缩性胃炎、肠化生患者进入研究, 随访 6 年, 发现根除 *Hp* 后萎缩和肠化生好转比例明显增加, 与安慰剂组比较差异有统计学意义。

本研究通过对 121 例根除 *Hp* 感染后一直未再发的患者和 160 例 *Hp* 持续感染患者 8 年随访观察显示: *Hp* 感染持续存在时, 明显增加胃体部黏膜萎缩发生率, 以上结果提示, 根除 *Hp* 感染在阻止胃体黏膜萎缩发生中起重要作用, 提示胃体部萎缩与胃癌发生关系密切, 本结果符合国际最新研究成果^[18]。根除 *Hp* 感染后, 胃窦黏膜萎缩及胃窦胃体黏膜肠化生的发生率两组差异无统计学意义, 对此还需做进一步研究, 增加随访时间可能会得出根除 *Hp* 感染后可阻止肠化生发生的结果。

我们的研究证实, *Hp* 感染可增加胃癌发病率, 持续 *Hp* 感染可使萎缩及肠化呈进行性加重。根除 *Hp* 有利于减少胃癌发生, 可使胃体部萎缩进展缓慢。

参 考 文 献

- 1 Valle J, Seppala K, Sipponen P, et al. Disappearance of gastritis after eradication of *Helicobacter pylori*. A morphometric study. Scand J Gastroenterol, 1991, 26: 1057-1065.
- 2 周丽雅, 沈祖尧, 林三仁, 等. 根除幽门螺杆菌对胃黏膜炎症变化的人群随访研究. 中华内科杂志, 2003, 42: 162-164.
- 3 Sakaki N, Kozarwa H, Sanaka M, et al. Improvement of atrophic gastritis after *Helicobacter pylori* eradication therapy. Stomach Intest, 2002, 37: 559-568.
- 4 Parsonnet J. *Helicobacter pylori* and gastric cancer. Gastroenterol Clin North Am, 1993, 22: 89-104.
- 5 Yoshida S, Saito D. Gastric premalignancy and cancer screening in high-risk patients. Am J Gastroenterol, 1996, 91: 839-843.
- 6 Vainio H. International agency for research on cancer. Schistosomes, Liver flukes and *Helicobacter Pylori*. Monograph Lyon, France: IARC, 1994.
- 7 Correa P. *Helicobacter pylori* and gastric carcinogenesis. Am J Surg Pathol, 1995, 19(suppl 1): s37-s43.
- 8 Zhou L, Sung JJ, Sanren L, et al. A five-year follow-up study on the pathological changes of gastric mucosa after *H. pylori* eradication. Chin Med J(Engl), 2003, 116: 11-14.
- 9 Sung JJ, Lin SR, Ching JY, et al. Atrophy and intestinal metaplasia one year after cure of *H. pylori* infection: a prospective, randomized study. Gastroenterology, 2000, 119: 7-14.
- 10 Sung JY, Lin SR, Leung WK, et al. Does eradication of *H. pylori* prevent deterioration of gastric atrophy and intestinal metaplasia? A 5-year follow-up. Gastroenterology, 2002, 122: Abstract.
- 11 Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. Cancer Res, 1988, 48: 3554-3560.
- 12 Wong BC, Lam SK, Wong WM, et al. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China. A randomized controlled trial. JAMA, 2004, 291: 187-194.
- 13 van der Hulst RW, van der Ende A, Dekker FW, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on gastritis in relation to cagA: a prospective 1-year follow-up study. Gastroenterology, 1997, 113: 25-30.
- 14 Forbes GM, Warren JR, Glaser ME, et al. Long-term follow-up of gastric histology after *Helicobacter pylori* eradication. J Gastroenterol Hepatol, 1996, 11: 670-673.
- 15 吕宾, 王慧萍, 陈明涛, 等. 根除幽门螺杆菌对胃黏膜萎缩和肠化影响的随访研究. 中华内科杂志, 2004, 43: 299-301.
- 16 陈世耀, 朱畴文, 刘天舒, 等. 幽门螺杆菌感染对胃黏膜病变作用的五年随访观察. 中华医学杂志, 2001, 81: 422-424.
- 17 Correa P, Fontham ET, Bravo JC, et al. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-*Helicobacter pylori* therapy. J Natl Cancer Inst, 2000, 92: 1881-1888.
- 18 Stolte M. The histopathology of gastric carcinogenesis. Asian Pacific Digestive Week, 2004, 126-127.

(收稿日期: 2004-08-16)

(本文编辑: 侯虹鲁)