doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.26.049

幽门螺杆菌感染与胃癌相关性的研究进展

吴 锋 杨幼林△ 房 彧 张慧超 牛思佳

（哈尔滨医科大学附属第一临床医院 黑龙江 哈尔滨 150001）

摘要：胃癌(gastric cancer)是人类最常见的恶性肿瘤之一，是全球性的医疗难题，其病因尚未完全明确。自 20 世纪 80 年代初两位澳大利亚科学家 Marshall 和 Warren 首先从胃黏膜中分离出幽门螺杆菌(*helicobacter pylori, Hp*)至今，*Hp* 与胃癌的关系为人们所关注。经过多年的研究，人们逐渐接受了 *Hp* 感染为胃癌发生发展的重要因素，大多数学者认为根除 *Hp* 治疗可以降低胃癌发生的风险。然而，近年来随着研究的不断深入，一些研究报道根除 *Hp* 治疗并不能预防胃癌的发生发展，也不能降低胃癌的发生率。胃癌的发病机制错综复杂，*Hp* 感染作为单一致病因素如何引起胃癌的发生目前尚未阐述清楚。本文旨在对 *Hp* 感染与胃癌相关性的研究进展做一综述。

关键词：幽门螺杆菌；胃癌；相关性；根除治疗

中图分类号：R735.2 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273(2014)26-5198-03

Research Progress on the Correlation of *H.pylori* infection with Gastric Cancer

WU Feng, YANG You-lin△, FANG Yu, ZHANG Hui-chao, NIU Si-jia

(The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Heilongjiang, Harbin, 150001, China)

ABSTRACT: Gastric cancer was one of the most common malignant tumors in humans and also a global medical problem, the pathogeny of which was not yet clear. The relationship between *Hp* and gastric cancer was started to atrract the attention when two Australian scientists Marshall and Warren isolated *Helicobacter pylori* (*Hp*) from the gastric mucosa firstly in eraly 1980s. After years of research, people gradually accepted the opinion that helicobacter pylori infection played an significant role in the development of gastric cancer, and most scholars believed that *Hp* eradication therapy could reduce the risk of gastric cancer. However, with the deepening of research, several studies reported that *Hp* eradication therapy could not prevent the development of gastric cancer and could not reduce the incidence of gastric cancer in recent years. Due to the complexed pathogenesis of gastric cancer, it was hard to explain clearly how *Hp* infection as one single pathogenic mechanism caused the gastric cancer. This article was aimed to review the research progress on the correlation of *Hp* with gastric cancer.

Key words: *Helicobacter pylori*; Gastric cancer; Correlation; Eradication therapy

Chinese Library Classification: R735.2 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2014)26-5198-03

胃癌是威胁人类身体健康的主要疾病之一，其死亡率仍居世界癌症的第二位[1]。胃癌的发生发展一般经历慢性胃炎经过萎缩、肠上皮化生和异型增生，最后到胃癌[2]。一些流行病学研究表明，*Hp* 感染与胃癌发生发展的风险增加有关[3]。然而，Hp 致胃癌仍有很多盲点，目前尚无证据直接证明 *Hp* 感染导致胃癌的发生。下文将对 *Hp* 感染与胃癌的临床相关性研究进展做一综述。

1 胃癌的病因研究

胃癌的发生是一个多因素、多步骤、多基因参与的过程，个别的风险因素不能作为其单独的致病原因[4]。目前，关于胃癌致病因素的基础研究主要集中在 *Hp* 致病性和基因因素等方面，环境、饮食、吸烟等因素也被认为是重要的致病因素。

1.1 *Hp* 感染

1993 年，一个大量病例的对照研究显示 *Hp* 感染阳性的患者发生胃癌的风险是 *Hp* 感染阴性患者的 2.1-16.7 倍[5]。次年，国际癌症研究机构将 *Hp* 列为 I 类致癌因子[6]。Lynch DA 等人[7]认为 *Hp* 和胆汁在胃癌的发生过程中扮演类似的角色，表明其存在对胃上皮细胞的改变有协同效应，*Hp* 感染是胃癌发生发展的主要危险因素。因此认为根除 *Hp* 可能是预防胃癌的重要途径。这是第一次细菌被认为是致癌物质，以至于被一些研究者认为是不成熟的。Lee WJ 等人[8]对 *Hp* 感染阳性并行胃大切除手术的 128 名患者进行了随访研究，术后 5 年整体 *Hp* 的血清学阳性反应率为 64%，因此认为 *Hp* 抗体阳性对于胃癌术后患者不是一个独立的预后因素，*Hp* 在胃癌发生过程中的潜在作用及生物学意义值得进一步研究。近年的研究显示，*Hp* 可使胃癌发病率增加也主要基于流行病学，目前大多数研究者认为根除 *Hp* 可以延缓胃粘膜萎缩的进展，也可能降低胃癌发生的危险性[9]。

1.2 基因因素

随着新技术的发展以及其在流行病学研究中的应用，研究证实了基因多态性和胃癌之间的关联。在胃癌的病因学模型中，个人的遗传易感性在胃致癌作用的种种相关进程中可能是重要的[10]。研究最广泛的是基因多态性相关的促炎细胞因子，白细胞介素 -1 和肿瘤坏死因子的基因簇，并且这方面研究取得了较满意的结果[11]。

1.3 其他因素

研究已证实环境因素与胃癌的发生密切相关[12]。水果、蔬菜和盐的摄入量被认为与胃癌的发生相关，但是缺乏足够的证

作者简介：吴锋（1984-），男，硕士研究生，主要研究方向：消化道恶性肿瘤，电话：13604800656，E-mail:house522_7@sina.com

△通讯作者：杨幼林，男，硕士生导师，教授

（收稿日期：2013-11-27 接受日期：2013-12-23）

据以达到一致的结果，并且这些风险比当初想象的要弱一些[13]，对于其他方式，如肉类的摄入量，证据也不是很可靠。相反，吸烟被认为与胃癌的发生密切相关[14]。

2 *Hp* 感染和胃癌的流行病学

据世界胃肠病学组织(WGO-OMGE)统计[15]：全球 *Hp* 感染率大于 50 %，其中亚洲地区感染率约为 50 %-80 %，发展中国家高于发达国家，种族、性别、年龄、地理位置和社会经济水平等是影响 *Hp* 感染率的因素。目前大多数学者认为“口 - 口”和“粪 - 口”为 *Hp* 传播的主要途径，亦可通过内镜传播。*Hp* 感染在不同人群中存在着显著的差异，感染多发生在儿童时期，且多数感染不出现临床症状，随着年龄的增加感染率也在增加，而且 *Hp* 感染在家庭内有明显的聚集现象[16]。Konno 等人[17]发现数名 2-5 岁的幼儿感染的 *Hp* 的 DNA 指纹与其母亲相同，为 *Hp* 的家庭内部传播提供了直接的证据。

有研究显示胃癌发病率在全球范围内呈现下降趋势，近 10 年间下降约 10 %[18]。但仍然位居常见肿瘤的第 4 位。流行病学调查显示 2010 年全球新增 110 万胃癌患者，其中 60 % 病例发生在发展中国家[16]。胃癌与 *Hp* 感染具有相似的流行病学特征：胃癌高发区人群中，*Hp* 感染率高，萎缩性胃炎和肠化生也多于低发区；社会经济较差者，胃癌发生率较高，*Hp* 感染率也高；发展中国家较发达国家胃癌发生率高，*Hp* 感染率也高[19]。

3 根除 *Hp* 治疗与胃癌的关联

3.1 根除 *Hp* 治疗对胃黏膜的影响

有研究认为 *Hp* 感染可引起胃黏膜急慢性炎症，同时可使胃黏膜上皮细胞增生活跃，也可使胃黏膜上皮细胞凋亡数量增加，从而致使细胞的增值与凋亡失衡，引起胃黏膜病变，根除 *Hp* 可减少胃黏膜病变的发生[19]。北京大学第三医院在山东对 1,006 名患者进行了一项 10 年随访研究，萎缩性胃炎患者在根除 *Hp* 后第 2 年其黏膜萎缩情况已有所改善，随访 10 年时，治疗组胃体部萎缩明显少于安慰剂组，即根除 *Hp* 可延缓胃体部萎缩的进展[20]。组织病理学表明：在无慢性活动性胃炎的情况下罕有胃癌发生，胃炎的范围、严重性与萎缩和肠化一起与胃癌呈正相关。*Hp* 阳性患者长期接受抑酸治疗与发生胃体为主的胃炎相关，这可加速特殊腺体的丢失，从而导致萎缩性胃炎，接受长期抑酸治疗的患者根除 *Hp* 可愈合胃炎，预防萎缩性胃炎发生，但尚无直接证据表明，这可降低胃癌发生的风险[21]。

3.2 根除 *Hp* 治疗与胃癌的关系

Wu 等人[22]通过 80,255 例患者的队列研究发现，早期根除 *Hp* 的消化性溃疡患者具有较小的胃癌风险。此外，在频繁的使用非甾体类抗炎药和阿司匹林的患者中被证实为独立的保护因素。还有一些研究认为 *Hp* 在残胃癌病变过程中起着重要的作用，因此早期胃癌行内镜切除术后或胃大切术后建议接受预防性的行 *Hp* 根除治疗，以防止发生异时性胃癌[23]。最近有报道指出：早期胃癌手术或内镜下切除后 5 年乃至 10 年生存率均很高，但是仍存在再次发生胃癌的风险，根除 *Hp* 可显著降低这一风险。不仅胃癌，高级别上皮内瘤变(异型增生)内镜下切除者根除 *Hp* 对预防胃癌的发生也是有益的[24]。此外，De Vries 等人对一些根除 *Hp* 后 4 年和 14 年的患者胃癌发展情况进行过研究[25-27]，发现这些患者当时已经有胃溃疡、癌前病变(肠化生和胃萎缩)和不典型增生，由此认为根除 *Hp* 不能阻止胃癌发展，尤其是那些已经存在癌前病变的患者。该报告进一步指出在胃癌患者中，即使是成功根除 *Hp* 后密切和有效的的内镜随访和监控都是必要的。另外，Take S 等[28]通过对成功根除幽门螺旋杆菌的 1,674 名患者进行前瞻性的根除后评价，在确认感染治愈后每年进行后续内窥镜检查，随访超过 10 年，发现所有受感染的患者中 *Hp* 根除治疗不能预防胃癌的发生发展。Maehata Y 等[29]对成功根除 *Hp* 的早期胃癌患者行内镜下切除术后的长期发展进行了研究，发现 *Hp* 根除不减少异时性胃癌的发病率。

综上所述，虽然大多数研究者仍然认为 *Hp* 感染是胃癌发生发展最重要的因素，*Hp* 感染与胃癌之间存在着一定的因果关系；然而随着研究的不断深入，已有一些研究报道指出根除 *Hp* 治疗不能预防胃癌的发生发展，也不能减少胃癌的发生率。胃癌的发生发展机制复杂，*Hp* 感染如何引起胃癌的发生目前仍未完全阐述清楚，有待于进一步的研究和证实。相信不久的将来，关于 *Hp* 感染在胃癌中的作用会更加清晰明了，对胃癌的预防及临床针对存在个体差异的不同人群制定合理科学的治疗方案也会有积极的指导意义。

参 考 文 献(References)

[1] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2005, 55(2): 74-108

[2] 林三仁, 张莉. 幽门螺杆菌与胃癌关系的研究进展 [J]. 中华医学杂志, 2004, 84(14): 1210-1211
Lin San-ren, Zhang Li. Progression of the association of Helicobacter pylori with gastric cancer [J]. Natl Med J China, 2004, 84(14): 1210-1211

[3] Wroblewski LE, Peek RM Jr, Wilson KT. Helicobacter pylori and gastric cancer: factors that modulate disease risk [J]. Clin Microbiol Rev, 2010, 23(4): 713-739

[4] Yu J, Miehlke S, Ebert MP, et al. Frequency of TPR-MET rearrangement in patients with gastric carcinoma and in first-degree relatives[J]. Cancer, 2000, 88(8): 1801-1806

[5] Hansson LE, Engstrand L, Nyré n O, et al. Helicobacter pylori infection: independent risk indicator of gastric adenocarcinoma [J]. Gastroenterology, 1993, 105(4): 1098-1103

[6] IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori[C]. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum, 1994, 61: 1-241

[7] Lynch DA, Mapstone NP, Clarke AM, et al. Cell proliferation in the gastric corpus in Helicobacter pylori associated gastritis and after gastric resection[J]. Gut, 1995, 36(3): 351-353

[8] Lee WJ, Lin JT, Shun CT, et al. Comparison between resectable gastric adenocarcinomas seropositive and seronegative for *Helicobacter pylori*[J]. Br J Surg, 1995, 82(6): 802-805

[9] 周丽雅, 崔丽荣. 胃癌与幽门螺杆菌 [J]. 中华消化杂志, 2010,30(7): 497-499
Zhou Li-ya, Cui Li-rong. Gastric cancer and Helicobacter pylori [J]. Chinese Journal of Digestion, 2010, 30(7): 497-499

[10] Gonzalez CA, Sala N, Capella G. Genetic susceptibility and gastric cancer risk[J]. Int J Cancer, 2002, 100(3): 249-260

[11] Peleteiro B, Lunet N, Carrilho C, et al. Association between cytokine gene polymorphisms and gastric precancerous lesions: systematic review and meta-analysis [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2010, 19(3): 762-776

[12] Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process-First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention[J]. Cancer Res, 1992, 52(24): 6735-6740

[13] Heggie SJ, Wiseman MJ, Cannon GJ, et al. Defining the state of knowledge with respect to food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer[J]. J Nutr, 2003, 133(11): 3837S-3842S

[14] Ladeiras-Lopes R, Pereira AK, Nogueira A, et al. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies [J]. Cancer Causes Control, 2008, 19(7): 689-701

[15] Hunt RH, Xiao SD, Megraud F, et al. 世界胃肠病学组织（WGO-OMGE）临床指南 - 发展中国家幽门螺杆菌[J]. 胃肠病学, 2007, 12(1): 40-52
Hunt RH, Xiao SD, Megraud F, et al. World Gastroenterology Organization （WGO-OMGE）Clinical guidelines-Developing countries *Helicobacter pylori*[J]. Chin J Gastroenterol, 2007, 12(1): 40-52

[16] Konturek PC, Konturek SJ, Brzozowski T. Helicobacter pylori infection in gastric cancerogenesis[J]. Physiol PharmacoI, 2009, 60(3): 3-21

[17] Konno M, Fujii N, Yokota S, et al. Five-year follow-up study of mother-to-child transmission of Helicobacter Pylori infection detected by a random amplified polymorphic DNA fingerprinting method[J]. Clin Microbiol, 2005, 43(5): 2246-2250

[18] Ferlay J, Shin H, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008[J]. Int J Cancer, 2010, 127(12):2893-2917

[19] 时昭红, 刘浩. 幽门螺杆菌感染与胃癌 [J]. 世界华人消化杂志, 2011, 19(32): 3327-3331
Shi Zhao-hong, Liu Hao. Helicobacter pylori infection and Gastric cancer[J]. World Journal of Gastroenterology, 2011, 19(32): 3327-3331

[20] 周丽雅, 崔丽荣. 幽门螺杆菌与胃癌十年 [J]. 中华内科杂志, 2010, 49(8): 646-647
Zhou Li-ya, Cui Li-rong. Helicobacter pylori and gastric cancer decade[J]. Journal of Internal Medicine, 2010, 49(8): 646-647

[21] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht IV/ Florence Consensus Report[J]. Gut, 2012, 61(5): 646-664

[22] Wu CY, Kuo KN, Wu MS, et al. Early Helicobacter pylori eradication decreases risk of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease[J]. Gastroenterology, 2009, 137(5): 1641-1648

[23] Fukuhara K, Osugi H, Takemura M, et al. Helicobacter pylori induces gastritis and oxidative stress after distal gastrectomy[J]. Hepatogastroenterology, 2008, 55(85): 1484-1486

[24] 刘文忠, 谢勇, 成虹,等. 第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告[C]. 中华内科杂志, 2012, 51(10): 832-837
Liu Wen-zhong, Xie Yong, Cheng Hong, et al. Fourth National Helicobacter pylori infection process consensus report [C]. Journal of Internal Medicine, 2012, 51(10): 832-837

[25] De Vries AC, Kuipers EJ, Rauws EA. Helicobacter pylori eradication and gastric cancer: when is the horse out of the barn [J]. Am J Gastroenterol, 2009, 104(6): 1342-1345

[26] Fuccio L, Eusebi LH, Zagari RM, et al. Helicobacter pylori eradication treatment reduces but does not abolish the risk of gastric cancer[J]. Am J Gastroenterol, 2009, 104(12): 3100-3102

[27] Cannizzaro R, De PP. Helicobacter pylori eradication, endoscopic surveillance, and gastric cancer [J]. Am J Gastroenterol, 2009, 104 (12): 3100-3101

[28] Take S, Ishiki K, Mizuno M. Helicobacter pylori eradication therapy does not prevent gastric cancer development in all patients[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2011, 38(3): 353-357

[29] Maehata Y, Nakamura S, Fujisawa K, et al. Long-term effect of Helicobacter pylori eradication on the development of metachronous gastric cancer after endoscopic resection of early gastric cancer[J]. Gastrointest Endosc, 2012, 75(1): 39-46