

上消化道症状与幽门螺杆菌感染及胃癌前疾病的相关性

谢琼 卢月月 易宏锋

【摘要】目的 探讨上消化道症状与幽门螺杆菌(HP)感染及胃黏膜癌前病变的相关性。**方法** 选择2013年1月至2014年10月于本院门诊初诊为慢性胃炎的患者,其中上消化道症状阳性组的患者360例,上消化道症状阴性组患者360例,所有患者均通过碳14呼气试验进行HP检测及胃镜下活检,分别比较有无上消化道症状与患者HP阳性检出率的相关性;以及有无上消化道症状与胃镜活检诊断为胃癌前疾病的相关性。**结果** 上消化道症状阳性组患者HP检出率高于上消化道症状阴性组($\chi^2 = 353.892$, $P = 0.000$);上消化道症状阳性组患者慢性胃炎伴不典型增生发病率显著高于上消化道症状阴性组,差异具有统计学意义($\chi^2 = 12.328$, $P = 0.000$)。**结论** 上消化道症状与HP感染具有相关性,上消化道症状与慢性胃炎伴不典型增生具有相关性。

【关键词】 幽门螺杆菌; 上消化道症状; 胃癌前疾病; 相关性

Correlation of upper gastrointestinal symptoms between *Helicobacter pylori* infection and gastric precancerous disease Xie Qiong, Lu Yueyue, Yi Hongfeng. Department of Gastroenterology, The First People's Hospital of Jingzhou, Hubei 434000, China

Corresponding author: Yi Hongfeng, Email: 364964899@qq.com

【Abstract】 Objective To explore the correlation of gastrointestinal symptoms, *Helicobacter pylori* (HP) infection and gastric precancerous diseases. **Methods** Patients diagnosed as chronic gastritis were selected from January 2013 to October 2014. Then the patients were divided into upper gastrointestinal symptoms of positive group (360 cases) and negative group (360 cases). All patients were tested by 14C breath test and diagnosed with biopsy in endoscopy. The relationship between the upper gastrointestinal symptoms in patients with HP positive rate and the upper gastrointestinal symptoms with endoscopy biopsy diagnosis of precancerous disease were compared, respectively. **Results** The HP detection rate of upper gastrointestinal symptoms positive group was significantly higher than that of negative group ($\chi^2 = 353.892$, $P = 0.000$). The incidence of chronic gastritis with symptoms of upper gastrointestinal dysplasia positive group was significantly higher than that of negative group ($\chi^2 = 12.328$, $P = 0.000$). **Conclusions** Upper gastrointestinal symptoms was correlated with HP infection, and there were relevance between upper gastrointestinal symptoms and chronic gastritis.

【Key words】 *Helicobacter pylori*; Upper gastrointestinal symptoms; Precancerous diseases; Correlation

上消化道症状是上消化道急慢性疾病的常见症状,自从幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)发现以来,两者相关性已被广泛研究,有研究证明二者之间

存在着一定的相关性。同时上消化道症状也是上消化道肿瘤的重要临床表现之一;近年来,也有研究发现上消化道症状与胃癌前疾病具有一定的相关性,同时HP也是胃癌及胃癌前疾病的一个重要的致病因素^[1]。多项流行病学研究发现,HP感染与胃癌具有重要的关联,HP感染与胃癌的相关性已成为当今消化界研究的热点,胃癌前疾病的患者已广泛开展根除HP治疗,成

为指南的强烈推荐,但目前的上消化道症状与HP以及胃癌前疾病的相关性主要是借鉴于大量的流行病学资料,其临床和基础研究资料较少^[2]。本文从两者之间的相关性方面进行探讨,观察上消化道症状与HP感染以及不同类型的胃癌前疾病之间关系,以期为临床循证学提供一定的依据,现报道如下。

资料和方法

一、病例选择及分组

纳入本院2013年1月至2014年10月期间的门诊初诊为慢性胃炎的患者共720例,其中上消化道症状阳性组的患者360例,上消化道症状阴性组的患者360例。上消化道症状阳性组中男性218例,女性142例,年龄14~86岁,平均年龄49.6岁;上消化道症状阴性组中男性198例,女性162例,年龄14~75岁,平均年龄48.3岁。两组患者在纳入例数、年龄、性别、病程等方面差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。所有患者均详细询问病史,签署知情同意书,研究方案经医院伦理委员会批准。

入组标准:①年龄在20周岁以上;②纳入前的1周内未服用过任何抗菌药物及护胃药(包括中药);③患者1个月内未服用过类固醇或非类固醇类的抗炎药物;④患者无各类系统的严重疾病;⑤患者均无各类肿瘤疾病;⑥所有患者均完成胃镜检查并进行胃镜下取病理活检;⑦能配合完成问卷调查。

排除标准:①年龄不满20周岁;②有严重的系统疾病和其他躯体性疾病;③上消化道大出血的患者;④有精神疾病和意识不清的患者;⑤严重的听力、视力疾病的患者;⑥之前有服用过精神科药物的患者;⑦酒精、成瘾类药物使用史的患者。

二、方法

1. 14C呼气试验:对所有纳入患者入组以后给予空腹或者饭后1 h口服尿素14C胶囊,凉开水送

服,服药30 min后进行呼气试验。于本院胃镜室通过应用幽门螺杆菌检测仪(型号为:HUBT-01)进行HP检测,其步骤严格按照说明书进行操作,在护理人员的配合下完成。

2. 胃镜检查并取组织活检:所有患者均顺利进行胃镜检查,同时行镜下取活检术,对取样标本进行病理检查。

3. 染色方法:对病理标本进行HE染色,应用常规病理诊断及组织学分类、分型及分级。Warthin-Starry细菌染色用于HP的检测。

4. HID-AB (pH2.5) -PAS黏液染色^[3]:唾液酸黏液染蓝色,中性黏液染紫红色,硫酸黏液染棕黑色。根据黏液染色及形态学标准定义各类胃癌前疾病:肠上皮化生,慢性萎缩性胃炎;胃上皮不典型增生。

三、统计学处理

应用SPSS 21.0软件进行统计学处理,患者消化道症状与胃癌前病变检出率的计数资料以例(%)表示,统计采用卡方检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、两组上消化道症状与幽门螺杆菌检出率的比较

两组上消化道症状与幽门螺杆菌的检出率,经卡方检验结果显示,上消化道症状阳性组HP检出率为87.8% (316/360),显著高于上消化道症状阴性组17.8% (64/360),差异具有统计学意义($\chi^2 = 353.892$ 、 $P = 0.000$),提示上消化道症状与HP感染具有显著的相关性。

二、上消化道症状与癌前病变的相关性

两组上消化道症状与癌前病变的关系,经卡方检验结果显示,胃上皮不典型增生与上消化道症状有显著相关性($\chi^2 = 12.328$ 、 $P = 0.000$),而慢性萎缩性胃炎、肠上皮化生与HP感染无显著相关性($\chi^2 = 0.109$ 、 $P = 0.741$),提示上消化道症状与胃上皮不典型增生密切相关,详见表2。

表2 上消化道症状与胃癌前病变检出率的比较 [例(%)]

上消化道症状	慢性萎缩性胃炎	胃上皮不典型增生	肠上皮化生
阳性	28 (7.8)	46 (12.8)	49 (13.6)
阴性	22 (6.1)	19 (5.3)	46 (12.8)
χ^2 值	0.774	12.328	0.109
P 值	0.379	0.000	0.741

讨 论

上消化道症状是各类上消化道疾病中最常见的表现形式,且该症状是一组多病因的症候群,与HP感染密切相关。自HP发现以来,上消化道的研究一直在不断更新和深入,其可以通过损伤上消化道的黏膜层参与上消化道疾病的发生发展,但也因长期大量使用抗菌药物和抗菌药物的滥用而疗效受限,由于其对胃黏膜的侵害,故上消化道症状随之发生,两者相互影响^[4]。有研究报道,西方发达国家HP感染率高于50%,而发展中国家由于卫生条件等环境因素的影响,感染率会更高,可高达80%以上;有文献报道HP感染率与年龄呈正相关,由于HP感染是引起慢性胃炎、胃癌前疾病、胃癌以及胃溃疡的重要的相关因素,随着年龄的增加,老年患者各方面机能衰退,全身器官和以及自身免疫力均下降,随着胃黏膜变薄,黏膜屏障的免疫力也随之下降,从而导致黏膜上皮细胞的类型发生了变化,一些癌前疾病的发病率升高,上皮的正常细胞也随之减少,对HP的自我清除能力也下降,故导致HP感染的发病率升高,一定程度也提高了上消化道肿瘤的发病率^[5]。

本组研究对象纳入前进行问卷调查,共纳入有上消化道症状患者360例,上消化道症状阴性患者360例,入组后均行14C尿素呼气试验方法检测,并进行胃镜检查及胃镜下活检诊断,上消化道症状阳性组患者HP检出率为87.8%(316/360),显著高于上消化道症状阴性组患者17.8%(64/360),差异具有统计学意义。胃上皮不典型增生与上消化道症状存在密切的相关性,而慢性萎缩性胃炎、肠上皮化生与HP感染无显著相关性。研究提示,具有消化道症状的患者的HP感染显著高于无消化道症状的患者,说明HP感染与上消化道疾病关系密切^[6]。但是,目前尚未明确HP感染与上消化道疾病的发病机制,可能与胃黏膜屏障学相关,HP感染对上消化道的肌肉张力的变化产生影响,属于上消化道的胃食管屏障功能的改变;HP感染可以对胃内容物的性质产生了一定的影响,对壁细胞的功能产生了一定的抑制因素^[7]。已有动物实验提示,HP感染会产生壁细胞的抑制蛋白,会抑制胃酸的分泌,因胃癌前疾病中的萎缩性胃炎、肠上皮化生和不典型增生的发病时也会因HP感染导致胃酸分泌的抑制^[8]。故HP感染以

后,会导致胃酸对胃黏膜的损害侵蚀,对胃黏膜细胞类型变化产生影响,三者之间相互影响。

萎缩性胃炎、肠上皮化生和不典型增生均为胃黏膜重要的癌前病变。研究发现,HP感染者诱发胃癌前疾病发生胃癌的几率和危险性增加^[9]。迄今,肠上皮化生的分型为3种类型,包括完全型或小肠型、不完全型、不完全型或结肠型。其中不完全型和结肠型是与肠型胃癌发生密切相关的肠化类型。有研究发现,胃癌前疾病中伴肠化的HP感染者的胃组织活检病理检查标本诊断,发现HP偏向于在胃黏膜的肠化上皮尤其是不完全型和结肠型的表面表达和定植,原因可能是由于胃黏膜肠上皮化生以后会分泌硫酸黏液,该黏液为HP的生长繁殖提供了良好的微环境,适应HP的生长^[10]。肠上皮化生的胃黏膜的细胞型转变并不是最后结局,细胞随着HP的定植会进一步的转变,很有可能转变为胃的肿瘤细胞,在胃癌的形成过程中起到积极的推动作用。研究还发现,胃黏膜细胞不典型增生的周围液中有HP的定植,同样也可以促进癌前病变甚至胃癌的发生、发展。

已有研究详细观察了整个从肠型胃癌前疾病到胃癌的形成过程细节:首先是正常胃黏膜的浅表性胃炎,由于HP感染,胃黏膜细胞型的变化,出现了慢性萎缩性胃炎肠化生,肠上皮化生以后会分泌硫酸黏液,为HP的生长繁殖提供了良好的微环境,细胞进一步发展为不典型增生,最后形成肠型胃癌^[11]。随着对该疾病认识的不断发展,也有研究发现HP感染与其他类型的胃癌的发生间的关系也同样遵循这一发病的规律和形成过程。在已经构建好的HP诱发胃癌的动物模型中,得出直接和肯定的证据,不需要通过演变的繁杂过程,由于过程中影响因素较多,研究需要验证HP是否为直接致癌的客观证据,目前已经被证实^[12]。本研究从另外一个角度进行临床观察,即从上消化道症状与胃癌前疾病上研究,分析二者之间的相关性,通过比较得出了胃上皮不典型增生与上消化道症状之间存在密切的相关性,由于胃上皮的不典型增生是胃癌前疾病一种特殊的类型,且处在前述的肠型胃癌形成过程中的最后一个环节,胃黏膜由于严重的肠型细胞形成,形态学的改变,HP的黏膜入侵,会使患者出现上消化道症状的几率大大增加,本研究虽然未得到肠上皮化生的胃癌前疾病与HP感染直接具有统计学差异的确切证据,但发现黏膜的不典型增生

与上消化道症状的密切相关,初步从病理学形态上在胃癌形成过程中的一个重要环节上证明了上消化道症状与胃癌前疾病确实存在着一定的相关性。本研究为发现上消化道症状的患者进行胃镜下黏膜组织活检治疗的必要性提供了一定依据。

综上所述,虽然不典型增生尚未形成癌,但是也是癌发生的一个重要的环节,消化界已经公认不典型增生是一种重要的癌前疾病,消化道症状在不典型增生中的表现提示,遇到严重的上消化道不适的患者,进行HP检查以及胃镜和黏膜下活检的必要性,应密切观察病情,积极地进行根除HP治疗,定期复查胃镜是防范胃癌形成的关键因素。

参 考 文 献

- Adamczyk M, Peczek L, Rudnicki C, et al. The clinical significance of gastropanel in diagnostics of *Helicobacter pylori* eradication efficiency in patients with dyspepsia with correlation of family history of gastric cancer[J]. Pol Merkuri Lekarski, 2013, 35(207): 141-147.
- 刘文忠, 萧树东. 幽门螺杆菌新国际共识解读[J]. 胃肠病学, 2012, 17(1): 1-4.
- Suzuki H, Nishizawa T, Hibi T. Can *Helicobacter pylori*-associated dyspepsia be categorized as functional dyspepsia?[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2011, 26(3): 42-45.
- Jafarzadeh A, Nemati M, Rezayati MT, et al. Higher circulating levels of anti-phosphatidylserine antibody in peptic ulcer patients infected with CagA-positive strains of *Helicobacter pylori*[J]. Clin Lab, 2013, 59(9-10): 977-984.
- Liu J, He C, Chen M, et al. Association of presence/absence and on/off patterns of *Helicobacter pylori* oipA gene with peptic ulcer disease and gastric cancer risks: a meta-analysis[J]. BMC Infect Dis, 2013, 13: 555.
- 黄叶妮, 刘丽. 幽门螺杆菌感染的治疗进展[J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(17): 3398-3399.
- 成积儒, 蔡永林, 黄德旺, 等. 336例上消化道疾病患者的幽门螺杆菌抗体谱检测结果分析[J]. 广西医学, 2009, 31(6): 807-808.
- Futagami S, Shimpuku M, Yin Y, et al. Pathophysiology of functional dyspepsia[J]. J Nihon Med Sch, 2011, 78(5): 280-285.
- Lansdorp-Vogelaar I, Sharp L. Cost-effectiveness of screening and treating *Helicobacter pylori* for gastric cancer prevention[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2013, 27(6): 933-947.
- Miwa H, Watari J, Fukui H, et al. Current understanding of pathogenesis of functional dyspepsia[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2011, 26(3): 53-60.
- Suzuki H, Matsuzaki J, Hibi T. What is the difference between *Helicobacter pylori*-associated dyspepsia and functional dyspepsia?[J]. J Neurogastroenterol Motil, 2011, 17(2): 124-130.
- Saito Y, Suzuki H, Tsugawa H, et al. Dysfunctional gastric emptying with down-regulation of muscle-specific microRNAs in *Helicobacter pylori*-infected mice[J]. Gastroenterology, 2011, 140(1): 189-198.
- Takeuchi K, Ohishi M, Ota S, et al. Metabolic profiling to identify potential serum biomarkers for gastric ulceration induced by nonsteroid anti-inflammatory drugs[J]. J Proteome Res, 2013, 12(3): 1399-1407.
- 于中麟. 慢性胃炎的内镜分型分级标准及治疗的试行意见[J]. 中华消化内镜杂志, 2004, 21(2): 4-5.
- Kato M, Ono S, Yoshida T, et al. Significance of *H. pylori* eradication in treatment and prevention for low-dose aspirin induced gastric ulcer of elderly[J]. Nihon Rinsho, 2010, 68(11): 2089-2095.
- Naqano Y, Matsui H, Tamura M, et al. NSAIDs and acidic environment induce gastric mucosal cellular mitochondrial dysfunction[J]. Digestion, 2012, 85(2): 131-135.
- 朱玉群, 杨绍徐. 幽门螺旋菌感染与胃癌的相关性研究[J]. 首都医科大学学报, 2009, 3(17): 49-50.
- Boike JR, Kao R, Meyer D, et al. Does concomitant use of paracetamol potentiate the gastroduodenal mucosal injury associated with aspirin? A prospective, randomised, pilot study[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2012, 36(4): 391-397.
- 朱敏, 袁昌琼, 杨慧英, 等. 胃肠外疾病患者幽门螺旋杆菌感染治疗探析[J]. 河北医学, 2013, 19(12): 1795-1797.
- Seo PJ, Kim N, Kim JH, et al. Comparison of indomethacin, diclofenac and aspirin-induced gastric damage according to age in rats[J]. Gut Liver, 2012, 6(2): 210-217.
- Tamural I, Fujita T, Tsumura H, et al. Low-dose aspirin-induced gastroduodenal mucosal injury in Japanese patients with arteriosclerotic disease[J]. Inter Med, 2010, 49(23): 2537-2545.
- Ryter SW, Cloonan SM, Choi AM. Autophagy: a critical regulator of cellular metabolism and homeostasis[J]. Mol Cells, 2013, 36(1): 7-16.
- Chen HC, Fong TH, Lee AW, et al. Autophagy is activated in injured neurons and inhibited by methylprednisolone after experimental spinal cord injury[J]. J Spine, 2012, 37: 470-475.
- He LQ, Lu JH, Yue ZY. Autophagy in ageing and ageing-associated diseases[J]. Acta Pharmacol Sin, 2013, 34(5): 605-611.
- Naqano Y, Matsui H, Tamura M, et al. NSAIDs and acidic environment induce gastric mucosal cellular mitochondrial dysfunction[J]. Digestion, 2012, 85(2): 131-135.

(收稿日期: 2015-07-27)

(本文编辑: 孙荣华)

谢琼, 卢月月, 易宏锋. 上消化道症状与幽门螺杆菌感染及胃癌前疾病的相关性[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2016, 10(3): 319-322.