

良性和恶性病因术后残胃黏膜组织学变化特征及幽门螺杆菌感染状况

李富林 李雪 彭代荣

【摘要】目的 分析良性和恶性病因术后残胃黏膜组织学变化特征与幽门螺杆菌感染状况的关系。

方法 回顾性分析2014年2月至2019年2月于四川省石棉县人民医院因良性和恶性病因行胃部手术治疗患者共80例, 其中36例为良性消化性溃疡患者(良性组), 44例为早期胃癌患者(胃癌组), 两组患者术后均行黏膜组织学与胃镜检测。分析入组患者病例资料(首次行胃大部切除手术时年龄、性别、术后病程、行胃镜检测年龄、幽门螺杆菌感染、手术病因、病理和胃镜检测结果和手术方式等), 观察患者胃黏膜病变[慢性萎缩性胃炎(CAG)、肠化生(IM)和异型增生(DYS)发生率]、幽门螺杆菌感染率与胃黏膜炎症与活动性异常等, 比较两组患者中幽门螺杆菌感染者与未感染者胃黏膜的病理特征。**结果** 良性组患者手术年龄为(40.46 ± 6.71)岁, 低于胃癌组[(54.08 ± 8.17)岁], 胃镜检测年龄及术后病程分别为(67.78 ± 11.36)岁、(27.26 ± 8.87)年, 高于胃癌组[(61.99 ± 11.03)岁和(8.04 ± 6.57)年], 差异均有统计学意义($t = 10.419$ 、 $P < 0.001$, $t = 3.102$ 、 $P = 0.003$, $t = 13.964$ 、 $P < 0.001$); 良性组患者幽门螺杆菌感染和胃黏膜活动性异常比例分别为47.22% (17/36)和66.67% (24/36), 均显著高于胃癌组[31.82% (14/44)和40.91% (18/44)], 差异有统计学意义($\chi^2 = 4.147$ 、 $P = 0.039$, $\chi^2 = 8.239$ 、 $P = 0.003$)。良性组、胃癌组患者中幽门螺杆菌感染者胃黏膜活动性异常、CAG及癌前病变比例均高于无幽门螺杆菌感染者, 而NAG比率低于无幽门螺杆菌感染者, 差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。**结论** 胃大部切除手术后残胃黏膜病变与进展和幽门螺杆菌感染存在一定关系, 为预防残胃黏膜癌变可在幽门螺杆菌检测基础上加强胃镜随访。

【关键词】 胃切除术; 幽门螺杆菌; 胃黏膜; 病理组织

Histological changes of gastric mucosa and *Helicobacter pylori* infection status in patients after operation due to benign or malignant gastric diseases Li Fulin, Li Xue, Peng Dairong. Department of General Surgery, Shimian County People's Hospital, Ya'an 625400, China
Corresponding author: Li Fulin, Email: green779922@163.com

【Abstract】 To analyze the relationship between histologic changes of gastric mucosa and *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection after operation caused by benign and malignant gastric disease. **Methods** Total of 80 patients after operation with benign or malignant causes in Shimian County People's Hospital of Sichuan Province from February 2014 to February 2019 were collected, retrospectively, among whom, 36 cases with benign peptic ulcer (benign group) and 44 cases with early gastric cancer (gastric cancer group); after operation, mucosal histology and gastroscopy were performed, respectively. The clinical data of the patients were analyzed (age of the first subtotal gastrectomy, sex, course of operation, age of gastroscopy detection, *H. pylori* infection, surgical causes, pathology, results of gastroscopy and surgical methods). The gastric mucosal lesions [incidences of chronic atrophic gastritis (CAG), intestinal metaplasia (IM) and dysplasia (DYS)], the infection rates of *H. pylori* and the abnormal inflammation and activity of gastric mucosa were analyzed, respectively. **Results** The age of receiving operation in benign group was (40.46 ± 6.71) years old, significantly lower than that of gastric cancer group [(54.08 ± 8.17) years old] ($t = 10.419$, $P < 0.001$). The age of taking gastroscopy examination and postoperative course were (67.78 ± 11.36) years old and (27.26 ± 8.87) years old, significantly higher than

those of gastric cancer group [(61.99 ± 11.03) years old and (8.04 ± 6.57) years old], with significant differences ($t = 3.102, P = 0.003; t = 13.964, P < 0.001$). The rates of *H. pylori* infection and abnormal gastric mucosal activity in benign group were 47.22% (17/36) and 66.67% (24/36), respectively, which were significantly higher than those in the gastric cancer group [31.82% (14/44) and 40.91% (18/44)], with significant differences ($\chi^2 = 4.147, P = 0.039; \chi^2 = 8.239, P = 0.003$). Abnormal gastric mucosal activity, CAG and precancerous lesions of cases with *H. pylori* infection were significantly higher than cases without *H. pylori* infection in benign groups and gastric cancer groups, but the rate of NAG was significantly lower (all $P < 0.05$). **Conclusions** There was a certain relationship between gastric mucosal lesions and progression and *H. pylori* infection after subtotal gastrectomy. In order to prevent the carcinogenesis of residual gastric mucosa, the follow-up of gastroscopy based on the detection of *H. pylori* should be strengthened.

【Key words】 Gastrectomy; *Helicobacter pylori*; Gastric mucosa; Pathological tissue

20世纪70年代行胃大部切除手术患者的主要病因为消化性溃疡及相关并发症,而近年来患者进行手术的主要病因是恶性肿瘤^[1-2]。胃部原发疾病性质不同,同时患者术后残胃黏膜组织学改变基线状况也不尽相同。患者发生癌变的主要触发因子之一是幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)感染,不同阶段的胃癌患者均与幽门螺杆菌感染有关^[3-5]。在慢性炎症的基础上,残胃黏膜组织受幽门螺杆菌感染经萎缩、异型增生及肠化生等癌前病变(gastric cancer precursor lesion, GCPL)的演变进程,最终进展成残胃癌^[6]。本研究通过分析胃良性和恶性病因术后残胃黏膜组织学变化特征及与幽门螺杆菌感染关系,为该类患者诊疗提供借鉴。

资料与方法

一、病例资料

回顾性分析2014年2月至2019年2月于石棉县人民医院行手术治疗的早期胃癌和良性消化性溃疡患者共80例,年龄37~85岁,术后病程为5~30年;其中良性消化性溃疡患者36例(良性组),早期胃癌患者44例(胃癌组),年龄28~82岁,术后病程1~28年。良性消化性溃疡和胃癌的诊断均符合《实用内科学》^[7]中相关标准。

二、纳入与排除标准

1. 纳入标准:①患者手术病因是早期胃癌或良性消化性溃疡;②手术方式为Billroth II(毕II)或Billroth I(毕I);③胃大部切除手术后1年以上;④患者或家属知情并签署同意书。

2. 排除标准:①近半年内曾进行过化疗、放疗和其他手术者;②曾有幽门螺杆菌感染治疗史者;③手术后未进行胃黏膜病理检测和胃镜检测或

有检测禁忌证;④近1个月内采用铋剂、质子泵抑制剂、H₂受体拮抗剂和抗菌药物等。

三、方法

1. 采集患者病例资料,包含首次行胃大部切除手术时年龄、性别、术后病程、最近行胃镜检测年龄、幽门螺杆菌感染、手术病因、病理和胃镜检测结果和手术方式等。

2. 黏膜组织学与胃镜(上海维世康公司)检测,患者行胃镜检测并依据黏膜的异常表征,分别选取吻合口胃侧、中-高位残胃体、贲门部黏膜组织2块,固定、包埋及切片后行改良Giemsa染色,行幽门螺杆菌和黏膜组织学检测,病理分析由高级职称医师采用盲法完成。

3. 残胃黏膜组织学分级准则^[8],病变程度由轻至重分别是慢性非萎缩性胃炎(chronic non-atrophic gastritis, NAG)、慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)、肠化生(intestinal metaplasia, IM)、异型增生(dysplasia, DYS)。癌前病变包含DYS、IM和CAG。患者病变程度判定以最为严重的胃黏膜为准,患者残胃黏膜活动性与炎症均为组织学改变,表示为阴性或者阳性。

4. 幽门螺杆菌感染诊断根据胃黏膜组织染色镜检结果,表示为阴性或阳性。胃癌分期标准,依据美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)在2010年所制定标准患者癌组织仅局限为黏膜下层或黏膜层,无论是否有淋巴结转移均称为早期胃癌,若癌细胞经黏膜下层浸润至肌层及以下则称进展期胃癌。

四、观察指标

观察患者胃黏膜病变指标,包含NAG、CAG、IM、DYS发生率、幽门螺杆菌感染率与胃

黏膜炎症与活动性，两组患者中幽门螺杆菌感染与无幽门螺杆菌感染者的胃黏膜病理特征。

五、统计学处理

应用SPSS 19.0统计软件包行数据分析，患者手术年龄、镜检年龄、BMI、术后病程为计量资料且呈正态分布，以 $\bar{x} \pm s$ 表示，两组比较采用成组设计 t 检验；计数资料（患者性别、胃黏膜病变、幽门螺杆菌感染率、炎症等）采用 χ^2 检验、Fisher确切概率检验（癌前病变比率）或非参数检验（NAG、CAG、IM、DYS）。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、患者的临床资料

良性组和胃癌组患者的手术年龄、镜检年龄、

手术方式及术后病程差异均有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表1。

二、两组患者的胃黏膜病变

良性组患者胃黏膜活动性异常和幽门螺杆菌感染比例均高于胃癌组，差异均有统计学意义（ $\chi^2 = 8.239$ 、 $P = 0.003$ ， $\chi^2 = 4.147$ 、 $P = 0.039$ ）；两组患者炎症、NAG、CAG、IM、DYS及癌前病变发生率差异无统计学意义（ P 均 > 0.05 ），见表2。患者残胃黏膜肠化生、萎缩、不典型增生以及残胃黏膜高分化腺癌病理特征见图1~2。

三、幽门螺杆菌感染与残胃黏膜病变

良性组和胃癌组中幽门螺杆菌感染者胃黏膜活动性异常、CAG及癌前病变比例高于无幽门螺杆菌感染者，而NAG比率则低于无幽门螺杆菌感染者，差异均有统计学意义（ P 均 < 0.05 ），见表3。

表1 两组患者的临床资料

组别	例数	手术年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	性别 (男/女例)	镜检年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	手术方式 (毕I/毕II, 例)	术后病程 ($\bar{x} \pm s$, 年)
良性组	36	40.46 ± 6.71	28/8	67.78 ± 11.36	23.15 ± 3.08	15/21	27.26 ± 8.87
胃癌组	44	54.08 ± 8.17	34/10	61.99 ± 11.03	23.04 ± 3.27	29/15	8.04 ± 6.57
统计量		10.419	1.967	3.102	0.368	6.498	13.964
P 值		< 0.001	0.138	0.003	0.204	0.010	< 0.001

表2 两组患者的胃黏膜病变 [例 (%)]

组别	例数	幽门螺杆菌感染	胃黏膜活动性	炎症	NAG	CAG	IM	DYS	癌前病变
良性组	36	17 (47.22)	24 (66.67)	34 (94.44)	17 (47.22)	10 (27.78)	6 (16.67)	3 (8.33)	19 (52.78)
胃癌组	44	14 (31.82)	18 (40.91)	39 (88.64)	23 (52.27)	12 (27.27)	4 (9.09)	6 (13.64)	22 (50.00)
χ^2 值		4.147	8.239	0.854	0.308	0.019	0.339	0.854	0.308
P 值		0.039	0.003	0.349	0.579	0.879	0.074	0.361	0.576

注：NAG：慢性非萎缩性胃炎，CAG：慢性萎缩性胃炎，IM：肠化生，DYS：异型增生

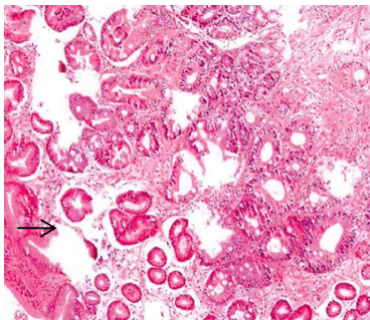


图1 患者典型残胃黏膜肠化生、萎缩和不典型增生 (HE染色、×200)

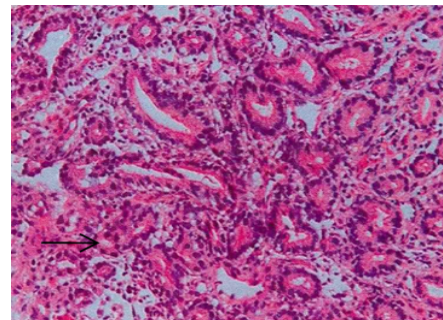


图2 患者典型残胃黏膜高分化腺癌 (HE染色、×200)

表3 两组患者不同胃黏膜病理的幽门螺杆菌感染情况 [例 (%)]

组别	例数	胃黏膜活动性	炎症	NAG	CAG	IM	DYS	癌前病变
良性组	36							
幽门螺杆菌 (+)	17	15 (88.24)	16 (94.12)	4 (23.53)	8 (47.06)	4 (23.53)	1 (5.88)	13 (76.47)
幽门螺杆菌 (-)	19	9 (47.37)	18 (94.74)	13 (68.42)	2 (10.53)	2 (10.53)	2 (10.53)	6 (31.58)
χ^2 值		9.682	0.196	11.746	9.617	1.240	0.928	11.746
P值		0.002	0.647	0.001	0.002	0.237	0.341	0.001
胃癌组	44							
幽门螺杆菌 (+)	15	13 (86.67)	13 (86.67)	3 (20.00)	9 (60.00)	2 (13.33)	2 (13.33)	13 (86.67)
幽门螺杆菌 (-)	29	5 (17.24)	26 (89.66)	20 (68.97)	3 (10.34)	2 (6.90)	4 (13.79)	9 (31.03)
χ^2 值		28.371	0.067	17.342	18.876	0.317	0.106	17.345
P值		< 0.001	0.743	< 0.001	< 0.001	0.566	0.872	< 0.001

注: NAG: 慢性非萎缩性胃炎、CAG: 慢性萎缩性胃炎、IM: 肠化生、DYS: 异型增生

讨 论

胃大部切除术后残胃被视为癌前病变, 发生残胃黏膜癌变机率与原发胃癌一致, 是受多因素影响的复杂过程。相关流行病学调查显示, 目前残胃癌发病率逐年升高, 同时受患者手术病因转变的影响, 在残胃人群中倍受重视^[9-10]。有研究显示, 幽门螺杆菌感染及炎症刺激与残胃黏膜病变存在一定相关性^[11], 故比较病因不同患者术后残胃黏膜组织学特点, 分析与幽门螺杆菌感染的相关性对残胃黏膜癌变的预防和治疗有一定的指导价值。因原发疾病性质和手术方式不同, 残胃患者人口学特征也不尽一致。本研究显示, 良性组患者手术年龄低于胃癌组, 同时胃癌患者受随访时间和生存期影响, 其镜检年龄较年轻, 术后病程较良性组短。另外, 两组患者中男性比例均高于女性, 提示男性消化性疾病发病率和行胃部手术概率较女性高。

胃大部切除手术后, 胃部完整性被破坏, 残胃黏膜逐渐发生病理学和形态学变化, 具体表征为胃黏膜基层胃小凹增生、残胃腺体囊样扩张和慢性萎缩性胃炎、异型增生及肠化生等病变^[12-14], 多发于吻合口位置, 与术后病程及手术方式等关系密切, 可能致病原因包含遗传与环境因素、幽门螺杆菌感染、饮食刺激、碱性液反流、迷走神经切断术及胃酸缺乏造成的细菌定植等, 尤其幽门螺杆菌感染对残胃黏膜癌变进程有促进作用^[15-18]。本研究根据患者胃黏膜组织幽门螺杆菌感染诊断的特异性和灵敏度均高于90%, 但易受患者幽门螺杆菌灶状分布特征、胃动力、解剖结构以及残胃pH环境等因素影响。

本研究两组患者残胃黏膜病变特征不尽相同, 但均无完全正常残胃黏膜组织, 与有关研究相似, 同时出现DYS、IM、CAG和NAG等黏膜病变概率接近, 患者癌前病变的发生率差异亦无统计学意义, 但良性组患者胃黏膜活动性异常和幽门螺杆菌感染比例均高于胃癌组, 可能机制: 一是良性组患者术后病程更长, 提示残胃黏膜病变有时间依赖性; 二是良性组患者的手术方式以毕II为主, 该手术方式切除较多的胃体和胃窦, 胃部正常生理结构也发生了改变, 胃黏膜屏障被碱性反流液损坏, 造成局部残胃黏膜活动性炎症加重^[19-22]; 三是不同手术病因和术前患者幽门螺杆菌感染程度不同可能会对术后幽门螺杆菌感染产生影响, 同时和癌灶邻近移行黏膜区域对幽门螺杆菌定植不利, 这也导致胃癌组患者术后幽门螺杆菌感染率下降。Safatle-ribeiro等^[23]研究显示, 手术时患者残胃黏膜形态学变化可能显现, 术后病程内黏膜病变发展与幽门螺杆菌感染或者其他不明确因素等均相关。本研究显示, 良性组和胃癌组患者幽门螺杆菌感染者胃黏膜活动性和发生CAG概率均高于无幽门螺杆菌感染者, 提示残胃黏膜发生癌前病变和幽门螺杆菌感染关系密切。目前, 很多国家和地区相关指南已建议对残胃行幽门螺杆菌根除, 患者根除幽门螺杆菌感染后虽然无法使胃黏膜肠化生和萎缩逆转, 但能够有效降低局部活动性与炎症, 预防肠化生和萎缩进展, 有利于癌变的延缓或者降低发生率^[24-25]。本研究显示, 良性组和胃癌组幽门螺杆菌感染者炎症危险性以及合并DYS、IM差异均无统计学意义, 提示幽门螺杆菌感染者生活方式、环境和宿主等协同影响也可能决定术后残胃黏膜病变程度、类型与进展, 同时

患者手术后的碱性液反流和幽门螺杆菌感染一致,也为导致胃黏膜病变因素之一。

综上,胃大部切除术后其残胃黏膜病变与进展和幽门螺杆菌感染有一定相关性,为预防残胃黏膜癌变可在幽门螺杆菌检测基础上加强胃镜随访。

参 考 文 献

- [1] 张海涛,孙浩,李凯,等.胆汁反流性胃炎患者幽门螺杆菌感染及其胃粘膜病理学表现研究[J].实用肝脏病杂志,2018,21(6):149-152.
- [2] Burkiitt MD, Duckworth CA, Williams JM, et al. *Helicobacter pylori*-induced gastric pathology: insights from in vivo and ex vivo models[J]. Dis Model Mech,2017,10(2):89-104.
- [3] 何星,徐凯进,黄伟,等.幽门螺杆菌感染与胃黏膜“血清学活检”指标及病理改变的相关性分析[J].中华临床感染病杂志,2019,12(1):50-55.
- [4] 崔建芳,杨爱明,姚方,等.胃上皮内瘤变内镜活组织检查与内镜切除标本病理结果差异分析[J].中华消化内镜杂志,2017,34(1):30-33.
- [5] 杜亮,吴学勇,吴伟.慢性萎缩性胃炎与胃镜,胃黏膜病理及幽门螺旋杆菌感染的相关性研究[J].陕西医学杂志,2017,46(12):1676-1677.
- [6] Kuo SH, Yeh KH, Wu MS, et al. First-line antibiotic therapy in *Helicobacter pylori*-negative low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma[J]. Sci Rep,2017,7(1):1433-1437.
- [7] 张之南.切合临床实用,追踪医学发展--评《实用内科学》(第12版)[J].中华内科杂志,2005,44(10):754-754.
- [8] 中华医学会消化病学分会.中国慢性胃炎共识意见(上)(2006,上海)[J].中华消化杂志,2007,27(1):45-49.
- [9] Kuo S, Tsai H, Lin C, et al. The B-cell-activating factor signalling pathway is associated with *Helicobacter pylori* independence in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma without t(11;18)(q21;q21)[J]. J Pathol,2017,241(3):420-433.
- [10] 辛华.幽门螺杆菌L型感染对胃癌组织中增殖,凋亡,侵袭分子表达的影响[J].海南医学院学报,2017,23(10):1395-1397.
- [11] Estevam RB, Silva NMJWD, Silva EAWD, et al. Modulation of Galectin-3 and Galectin 9 in gastric mucosa of patients with chronic gastritis and positive *Helicobacter pylori* infection[J]. Pathol Res Pract,2017,213(10):420-425.
- [12] Talarico S, Leverich C, Bing W, et al. Increased *H. pylori* stool shedding and EPIYA-D cagA alleles are associated with gastric cancer in an East Asian hospital[J]. PLoS One,2018,13(9):925-928.
- [13] 李顺清.胃癌病变过程中恶性生物学分子表达与幽门螺杆菌感染的关系探究[J].海南医学院学报,2017,23(8):1106-1108.
- [14] Hou Q, Ye L, Liu H, et al. *Lactobacillus accelerates* ISCs regeneration to protect the integrity of intestinal mucosa through activation of STAT3 signaling pathway induced by LPLs secretion of IL-22[J]. Cell Death Differ,2018,25(9):305-309.
- [15] Negovan A, Pantea M, Banescu C, et al. Response to: comment on “factors associated with recurrent ulcers in patients with gastric surgery after more than 15 years: A cross-sectional single-center study”[J]. Gastroent Res Pract,2019,19(58):1-4.
- [16] 常如琦,霍丽娟,田玲琳,等.幽门螺杆菌感染人胃黏膜上皮细胞GES-1增殖与S100A8和S100A9表达的研究[J].中华消化杂志,2018,38(6):377-381.
- [17] 胡世裕,霍惠虹,徐瑞,等.幽门螺杆菌根除后胃早癌的特点[J].中华消化内镜杂志,2018,35(5):378-380.
- [18] Hanifeh M, Rajamäki MM, Syrjä P, et al. Identification of matrix metalloproteinase-2 and -9 activities within the intestinal mucosa of dogs with chronic enteropathies[J]. Acta Veterinaria Scandinavica,2018,60(1):16-20.
- [19] 钟世顺,梁玮,邓万银,等.胃黏膜平坦型病变194例的胃镜下诊断和病理分析[J].中华消化杂志,2017,37(5):331-333.
- [20] Abadi ATB. Strategies used by *helicobacter pylori* to establish persistent infection[J]. World J Gastroenterol,2017,23(16):2870-2882.
- [21] 高杰,林倩云,彭文玲,等.幽门螺杆菌和胃微生态系统与胃疾病的关系[J].中华消化杂志,2017,37(3):205-208.
- [22] Tahara T, Tahara S, Tuskamoto T, et al. Magnifying NBI patterns of gastric mucosa after *Helicobacter pylori* eradication and its potential link to the gastric cancer risk[J]. Digest Dis Sci,2017,62(9):241-244.
- [23] Safatleribeiro AV, Ribeiro U, Sakai P, et al. Gastric stump mucosa: is there a risk for carcinoma?[J]. Arquivos De Gastroenterologia, 2001,38(4):227-231.
- [24] Chey WD, Wong BC. American college of gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection[J]. Am J Gastroenterol, 2007,102(8):1808-1825.
- [25] Fock KM, Katelaris P, Sugano K, et al. Second Asia-Pacific Consensus Guidelines for *Helicobacter pylori* infection[J]. J Gastroen Hepatol,2009,24(10):1587-1600.

(收稿日期:2019-02-27)

(本文编辑:孙荣华)

李富林,李雪,彭代荣.良性和恶性病因术后残胃黏膜组织学变化特征及幽门螺杆菌感染状况[J/CD].中华实验和临床感染病杂志(电子版),2020,14(3):253-257.