

Research Progress of *Helicobacter pylori* in Reversing Gastric Precancerous Lesions

Shuangshuang Zhang, Zhe Zhang, Yichao Feng

Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an Shaanxi
Email: 1144307729@qq.com

Received: Sep. 2nd, 2018; accepted: Oct. 1st, 2018; published: Oct. 8th, 2018

Abstract

Gastric cancer is one of the most common malignant tumors of the digestive tract. With the participation of many factors, such as environment, diet, gene mutation, host and *Helicobacter pylori*, etc., according to Correa, the steps of intestinal type gastric cancer gradually develop from normal gastric mucosa to superficial gastritis, atrophic gastritis, intestinal metaplasia to dysplasia, which is a highly heterogeneous disease with different molecular and genetic alterations. Precancerous lesions of gastric cancer (PLGC) are pathological change which are easy to develop into cancerous tissues, including incomplete intestinal metaplasia and moderate severe atypical hyperplasia of gastric mucosa (also known as intraepithelial neoplasia). As we all know, Hp infection and associated chronic atrophic gastritis are the two major risk factors for gastric cancer. A large number of studies have shown that Hp infection increases the overall incidence of gastric mucosal atrophy, IM and atypical hyperplasia. Therefore, eradication of Hp can block the progress of PLGC and reduce the carcinogenesis of gastric mucosa. This idea has been recognized by many researchers at home and abroad. This article reviews the latest research progress in reversing PLGC after Hp eradication.

Keywords

Helicobacter pylori, Eradication, Precancerous Lesions of Gastric Cancer, Progress

根除幽门螺杆菌对逆转胃癌前病变的研究进展

张双双, 张喆, 冯义朝

延安大学附属医院, 陕西 延安
Email: 1144307729@qq.com

收稿日期: 2018年9月2日; 录用日期: 2018年10月1日; 发布日期: 2018年10月8日

摘要

胃癌是最常见的消化道恶性肿瘤之一,在环境、饮食、基因突变、宿主及幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)等众多因素共同参与下,根据Correa描述的肠型胃癌发生的步骤,由正常胃黏膜→浅表性胃炎→萎缩性胃炎→肠上皮化生(Intestinal Metaplasia, IM)→异型增生而逐渐向胃癌演变,这是高度异质性疾病,具有不同的分子和基因改变。胃癌前病变(Precancerous Lesions of Gastric Cancer, PLGC)是指较易发展为癌组织的病理学变化,包括胃黏膜不完全肠上皮化生和中重度不典型增生(又称上皮内瘤变)。众所周知, Hp感染和伴随的慢性萎缩性胃炎是胃癌发生的两个主要危险因素。大量研究表明Hp感染增加了胃黏膜萎缩、IM及非典型增生的总体发生率,因此,根除Hp可阻断PLGC的进展,从而降低胃黏膜癌变,这个理念被国内外众多研究人员所认可。本文就目前根除Hp后对逆转PLGC作用的最新研究进展做一综述。

关键词

幽门螺杆菌, 根除, 胃癌前病变, 逆转

Copyright © 2018 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. Hp 感染与 PLGC 的关系

如今,胃癌是世界上最常见的肿瘤和癌症相关死亡的第四个原因之一[1]。Hp 是一种螺旋形的革兰氏阴性微需氧细菌,定植于胃黏膜表面和黏膜层,全球大约有一半人口感染了 Hp,使之成为世界上最普遍感染的病原体[2]。Hp 生存能力极强,能够在胃中强酸性环境中生存,是目前发现的唯一能够在胃里面生存的细菌,由于其在体外培养困难而在胃中长时间未被检测到。1983 年澳大利亚学者 Robin Warren 和 Barry Marshall 首次将其从慢性萎缩性胃炎患者的胃黏膜中分离并培养出[3]。Hp 已被国际确定为胃癌的主要发病原因,1994 年国际癌症研究中心(IARC)将其列为第一类致癌物质[4]。我国是 Hp 感染较高的国家,感染率高达 50%~80%, Hp 感染是引起慢性胃部病变的主要发病原因,并与胃癌的发生密切相关,其主要作用在癌变起始阶段,在 Correa [5]胃癌发生的多阶段复杂模式,正常胃黏膜长时间被 Hp 感染可导致持续性慢性胃炎,易感个体甚至发展为萎缩、IM 及异型增生(Dysplasia, DYS),最后可发展为肠型胃癌,从而激活致癌通路[6]。Mera, R.M. [7]等对 456 例接受抗 Hp 治疗的 PLGC 患者进行了长达 16 年的随访观察,证实了根除 HP 能使 PLGC 逆转甚至消失,是目前预防胃癌发生的最有效措施。因此,研究促使 PLGC 逆转成为正常胃黏膜的药物、饮食调理、途径及机制等,是当前医学研究领域中的重要课题和热点。

2. 根除 Hp 可逆转 PLGC 的研究

面临根除 Hp 感染后对 PLGC 的发展影响,国内外学者做了很多前瞻性及回顾性的研究,但结论不尽相同。大部分研究认为,根除 Hp 感染后可以在很大程度上控制、减轻或延缓胃黏膜进一步萎缩及 IM 的加重程度,支持根除 Hp 可以逆转 PLGC 的理论。梁华敏等[8]在探讨 Hp 感染与 PLGC 发生的关系时将 335 例胃部疾病患者随机分成四组,在研究观察时发现胃癌前病变组血清及胃组织中 Hp 抗体的阳性

率最高, 良性病变组和正常对照组这两者之间的 Hp 抗体阳性率无显著差异($P > 0.05$)。考虑为进展期胃癌患者的胃黏膜很可能已经出现了炎症、萎缩及肠化生的病理改变, 或者是大量癌组织被破坏, 胃黏膜暂时失去 Hp 最适宜的生存环境, 造成其衰亡, 而早期胃癌患者胃黏膜的萎缩性胃炎和肠化生程度较轻, 所以导致 Hp 感染率较高, 提示 Hp 感染很可能主要作用在胃癌发生的起始阶段。周丽雅等[9]对胃癌高发区 552 例 Hp 阳性患者进行长达 8 年的随访观察发现, Hp 感染大大地提高了胃癌的发病率, 长期 Hp 感染加重了胃黏膜萎缩及肠化生的进展程度, 同时发现根除 Hp 后, 患者胃黏膜萎缩病变发展较为缓慢, 而未根除 Hp 组中胃黏膜萎缩病变的发生率明显提高, 两组相比差异有统计学意义($P < 0.01$), 提示根除 Hp 感染后能促使胃黏膜炎症反应减轻或消失, 而且能延缓或阻断黏膜萎缩的进程, 部分萎缩的黏膜还能逆转成为接近正常的胃黏膜, 尤其是对于无黏膜萎缩、肠化生等的患者, 可明显降低胃癌发展的危险性。汤金海等[10]采用随机对照方法随机地将 236 例 Hp 阳性患者分为两组, 治疗组给予标准疗法根除 Hp, 对照组给予安慰剂治疗, 使用胃镜和病理学活检观察胃黏膜炎症、萎缩及肠化生的病变程度, 随后进行长达 3 年的随访发现, Hp 根除组中胃黏膜主要转变为轻度炎症, 未发现有重度炎症者, 与 3 年前比较差异有显著性($P < 0.05$); 黏膜萎缩和肠化的程度较前减轻, 但无显著性差异($P > 0.05$); 而对照组中胃黏膜炎症程度未见明显减轻, 大部分患者仍可见中度或重度炎症, 黏膜萎缩和肠化的总人数大量增多($P < 0.01$)。又一次证明了根除 Hp 感染后可显著降低胃黏膜炎症、萎缩和肠化生的发生率。

一项以根除 Hp 感染对 PLGC 的影响的 Meta [11]分析结果表明: 根除 Hp 可在很大程度上降低胃黏膜炎症及萎缩程度, 而对于肠化生的组织学改善并无作用, 从另一方面证实了 Hp 感染所致的慢性萎缩性胃炎伴肠化形成后, 仅仅清除 Hp 是不能够延缓黏膜肠化的进展, 可能还要采取其他一些相关措施。在一些研究中, IM 被认为是肠型胃癌的前驱病变, 例如, 在日本 Hp 感染的病人中, IM 的存在是与肠型胃癌发生有关的唯一条件[12] [13] [14]。总体上, 根除 Hp 可降低胃癌发生率, 其中最有效的干预时间为 PLGC 发生之前, 根除前患者已有胃黏膜萎缩及肠化生发生, 预防效果就不会理想, 可能与根除 Hp 后部分患者胃黏膜炎症反应及萎缩得到控制及减轻, 肠化生则难以发生逆转有关[12] [15]。还有一些研究表明胃黏膜萎缩在发展过程中可能存在不可逆转点, 如果在该点之后干预萎缩就很难逆转, 因此, 最好在 PLGC 发生之前进行根除 Hp 治疗, 才能有效地阻断病变进一步加重。目前更多的研究也支持上述观点。部分临床试验也已经证实 Hp 根除可预防 PLGC 和胃癌的发生。然而, 在有些研究中, Hp 根除并未降低异型增生或胃癌的总体发病率[16] [17] [18], 因为胃癌通常需要几十年的时间才能在易受感染的宿主中发展。

一些因素可能会对胃黏膜萎缩及 IM 逆转造成影响, 如取材部位的不同、患者年龄的增长、随访时间的长短、治疗上的差异、某些药物的作用等。在治疗后的前几年, 胃部病变的明显改善和胃癌发病率的降低是不可能的, 在随后的研究中, 有必要招募更多的高危人群进行临床试验, 并进行长期随访, 以验证 Hp 根除 PLGC。

Lu B.等[19]研究了 179 例慢性萎缩性胃炎合并 Hp 感染的患者, 其中接受 Hp 根除治疗的只有 92 例患者, 经过长达 3 年的随访发现, 未治疗组的 IM 程度增加, 但根除组的萎缩程度显著降低, 表明根除 Hp 可改善胃萎缩并预防 PLGC 的进展。然而, 一项 Meta 分析系统地回顾了 Hp 根除对胃组织学的长期影响表明, 根除 Hp 可以改善萎缩而不是 IM [20]。来自台湾的一项试验表明, 基于人群的 Hp 根除治疗在相对短的研究时间内与胃萎缩的显著减少有关[21]。Mansour-Ghanaei, Fariborz 等[22]前瞻性地研究了 27 例 PLGC 患者, 使用标准四联疗法治疗 Hp 感染 10 天, 两年后于相同部位取组织进行病理学检查, 对治疗前后的胃黏膜变化进行比较, 结果: 两年后成功根除率为 15/27 (55.6%), 抗生素治疗后, 患者的低度不典型增生的数量显著下降($P = 0.03$), 萎缩性病变减少($P = 0.01$), 但肠化生几乎没改变; 结论: 根除 Hp 可能是防止 PLGC 发展的有效疗法。一项 Meta 分析[23]表明: 根除 Hp 与胃癌发生风险显著降低有关, 对预防这种癌症有重要意义, 受益最大化时 Hp 根除应用于细菌感染的早期阶段。

3. 讨论

虽然根除 Hp 感染是预防 PLGC 的一个合理的方法, 也出现了一些矛盾的报道, 只有一些长期的随访数据展示了这种方法的有效性。这些矛盾可能是由于样本小、相对较短的随访时间、研究设计的不合理、以及根除 Hp 的时间和方案等有关。而若想明确根除 Hp 后能否使胃黏膜肠化生发生逆转, 其关键在于进行大样本长期随访研究。

4. 结语

综上所述, Hp 感染与慢性萎缩性胃炎、肠化生、胃癌之间的关系十分密切, 根除 Hp 感染对临床上预防胃癌有着重要意义, 其在胃癌的发展过程中扮演一个举足轻重的促使因素, 在胃癌发展进程中的任何一个阶段清除 Hp, 可显著减轻或延缓黏膜炎症、萎缩及肠化生的加重程度, 进而使 PLGC 发生逆转, 这是预防胃癌发生的有效措施。在治疗过程中保护胃黏膜, 促进血液循环, 增强上皮细胞的再生和修复功能, 部分慢性萎缩性胃炎可逐步转变为慢性浅表性胃炎, 甚至可以恢复正常黏膜, 但是根除 Hp 后能否使 IM 发生逆转仍存在争议。总之, 根除 Hp 感染能减少或延缓 PLGC 的发生已经得到国内外学者的证实。值得注意的是, 即使在成功根除 Hp 治疗后 PLGC 仍能发展, 这和病变发展的多因素有关, 但 Hp 感染的致病机制尚不完全清楚, 还需要我们更深入、更严密地实施大量研究去探索。

5. 展望

胃癌是最常见的癌症之一, 其特点是发病率高, 死亡率高。直到上世纪 80 年代, 它一直是癌症的第一个死因。胃癌在过去几十年中急剧下降, 这与胃癌发病率的持续下降有关[24]。不幸的是, 尽管总体上有所下降, 但每年新增病例的绝对数量仍在增加, 这主要是由于世界人口逐渐老龄化所致, 事实上, 胃癌发生的风险也受宿主遗传因素及多种因素共同的影响, Hp 感染不是其唯一的危险因素。Hp 感染具有促进突变和诱发致癌的作用。根据这些观察, 唯一能够阻断 PLGC 演变的条件就是根除 Hp。显然, 预防胃癌的最佳策略就是: 根除 Hp。刘文忠[25]提出根除 Hp 应作为肠型胃癌的一级预防措施。另外, 根除 Hp 后补充各种抗氧化剂和(或)微量元素可能对预防胃癌的发生有一定效果, 比如: 全反式维甲酸、丁酸钠、天然胡萝卜素、叶酸、茶多酚[26]等。

中药是我国的国粹。对于 PLGC 的逆转治疗, 近年来中医界进行了大量研究, 目前临床报道已经取得卓越的效果[27] [28]。这已成为目前逆转 PLGC 中医药研究的主导方向。

目前我国已将胃癌早期筛查列入国家重点研究课题, 日本的经验告诉我们, 胃癌筛查并不能降低其发病率, 要降低发病率, 必须要与筛查和根除 Hp 相结合。

我国人口众多, Hp 的感染率及复发率均较高, 根治后复发的患者数以万计, Hp 复发的影响因素众多, 然而我们对其复发的影响因素尚未完全明确, 因此我们需要对 Hp 的复发做出更深入的研究, 掌握复发的危险因素、切断其传播途径, 必要时进行疫苗免疫来减少 Hp 的复发, 从而减少 Hp 相关疾病的发病率, 为人类健康做出力所能及的贡献。

参考文献

- [1] Puculek, M., Machlowska, J., Wierzbicki, R., *et al.* (2018) *Helicobacter pylori* Associated Factors in the Development of Gastric Cancer with Special Reference to the Early-Onset Subtype. *Oncotarget*, **9**, 31146-31162. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.25757>
- [2] Matsunaga, S., Nishiumi, S., Tagawa, R., *et al.* (2018) Alterations in Metabolic Pathways in Gastric Epithelial Cells infected with. *Microbial Pathogenesis*, **124**, 122-129. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.08.033>
- [3] Warren, J.R. and Marshall, B. (1983) Unidentified Curved Bacilli on Gastric Epithelium in Active Chronic Gastritis.

Lancet, **1**, 1273-1275.

- [4] International Agency for Research on Cancer (IARC) (1994) Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Schistosomes, Liver Flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Press, Lyon, 177-240.
- [5] Correa, P. (1995) *Helicobacter pylori* and Gastric Carcinogenesis. *American Journal of Surgical Pathology*, **19**, 37-43.
- [6] 刘炯, 李兆申. 幽门螺杆菌感染与胃癌发生[J]. 中国实用内科杂志, 2014, 34(5): 538-544.
- [7] Mera, R.M., Bravo, L.E., Camargo, M.C., *et al.* (2018) Dynamics of *Helicobacter pylori* Infection as a Determinant of Progression of Gastric Precancerous Lesions: 16-Year Follow-Up of an Eradication Trial. *Gut*, **67**, 1239-1246. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-311685>
- [8] 梁华敏, 李春燕, 黄唯, 谭建敏. 幽门螺杆菌感染与胃癌前疾病的关系[J]. 岭南急诊医学杂志, 2012, 17(2): 107-108.
- [9] 周丽雅, 林三仁, 丁士刚, 黄雪彪, 郭长吉, 张莉, 崔荣丽, 金珠, 孟灵梅, 张静. 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[J]. 中华消化杂志, 2005, 25(6) :324-327.
- [10] 汤金海, 陈易, 陆海林, 赵光明, 徐华, 苏荣华. 根除幽门螺杆菌对胃黏膜组织学变化及胃癌患病率的 3 年随访研究[J]. 现代消化及介入诊疗, 2010, 15(1): 47-49.
- [11] 张煜敏, 靖大道, 仇玉兰. 根除幽门螺杆菌对胃黏膜癌前病变的影响的 Meta 分析[J]. 临床消化病杂志, 2009, 21(5): 268-272.
- [12] Wong, B.C., Lam, S.K., Wong, W.M., *et al.* (2004) *Helicobacter pylori* Eradication to Prevent Gastric Cancer in a High-Risk Region of China: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*, **291**, 187-194. <https://doi.org/10.1001/jama.291.2.187>
- [13] Uemura, N., Okamoto, S., Yamamoto, S., *et al.* (2001) *Helicobacter pylori* Infection and the Development of Gastric Cancer. *New England Journal of Medicine*, **345**, 784-789. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa001999>
- [14] Shimoyama, T., Fukuda, S., Tanaka, M., *et al.* (2000) Evaluation of the Applicability of the Gastric Carcinoma Risk Index for Intestinal Type Cancer in Japanese Patients Infected with *Helicobacter pylori*. *Virchows Archiv*, **436**, 585-587. <https://doi.org/10.1007/s004289900179>
- [15] Ford, A.C., *et al.* (2014) *Helicobacter pylori* Eradication Therapy to Prevent Gastric Thematic in Healthy Asymptomatic Infected Individuals: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *BMJ*, **348**, 3174. <https://doi.org/10.1136/bmj.g3174>
- [16] You, W.C., Brown, L.M., Zhang, L., *et al.* (2006) Randomized Double-Blind Factorial Trial of Three Treatments to Reduce the Prevalence of Precancerous Gastric Lesions. *Journal of the National Cancer Institute*, **98**, 974-983. <https://doi.org/10.1093/jnci/djj264>
- [17] Mera, R., Fontham, E.T., Bravo, L.E., *et al.* (2005) Long Term Follow-Up of Patients Treated for *Helicobacter pylori* Infection. *Gut*, **54**, 1536-1540. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.072009>
- [18] Leung, W.K., Lin, S.R., Ching, J.Y., *et al.* (2004) Factors Predicting Progression of Gastric Intestinal Metaplasia: Results of a Randomized Trial on *Helicobacter pylori* Eradication. *Gut*, **53**, 1244-1249. <https://doi.org/10.1136/gut.2003.034629>
- [19] Lu, B., Chen, M.T., Fan, Y.H., *et al.* (2005) Effects of *Helicobacter pylori* Eradication on Atrophic Gastritis and Intestinal Metaplasia: A 3-Year Follow-Up Study. *World Journal of Gastroenterology*, **11**, 6518-6520. <https://doi.org/10.3748/wjg.v11.i41.6518>
- [20] Rokkas, T., Pistiolas, D., Sechopoulos, P., *et al.* (2007) The Long-Term Impact of *Helicobacter pylori* Eradication on Gastric Histology: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Helicobacter*, **12**, 32-38. <https://doi.org/10.1111/j.1523-5378.2007.00563.x>
- [21] Lee, Y.C., Chen, T.H., Chiu, H.M., *et al.* (2013) The Benefit of Mass Eradication of *Helicobacter pylori* Infection: A Community-Based Study of Gastric Cancer Prevention. *Gut*, **62**, 676-682. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302240>
- [22] Mansour-Ghanaei, F., Joukar, F., Mojtahedi, K., *et al.* (2015) Does Treatment of *Helicobacter pylori* Infection Reduce Gastric Precancerous Lesions? *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **16**, 1571-1574.
- [23] Rokkas, T., Rokka, A. and Portincasa, P. (2017) A Systematic Review and Meta-Analysis of the Role of *Helicobacter pylori* Eradication in Preventing Gastric Cancer. *Annals of Gastroenterology*, **30**, 414-423. <https://doi.org/10.20524/aog.2017.0144>
- [24] Dore, M.P., Cipolli, A., Ruggiu, M.W., *et al.* (2018) *Helicobacter pylori* Eradication May Influence Timing of Endoscopic Surveillance for Gastric Cancer in Patients with Gastric Precancerous Lesions: A Retrospective Study. *Medicine (Baltimore)*, **97**, e9734. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000009734>
- [25] 刘文忠. 重视根除幽门螺杆菌预防胃癌[J]. 胃肠病学, 2017, 22(12): 705-710.

- [26] 张国新, 党旖旎, 严谨. 胃癌前病变的治疗[J]. 医学与哲学(B), 2015, 36(11): 19-21+87.
- [27] 王萍, 唐旭东. 慢性胃炎背景下胃癌前病变的疗效评价问题[J]. 现代中医临床, 2017, 24(6): 1-3+14.
- [28] 李映姗, 杨晓军, 张理选. 胃癌前病变的病理类型与中医证型的相关性初探[J]. 新中医, 2015, 47(6): 231-233.

知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2161-8712, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>
期刊邮箱: acm@hanspub.org