

幽门螺旋杆菌感染程度与胃癌及胃相关疾病的相关性分析

黄海¹, 张明凯¹, 彭志浩², 王建平³, 孙梅华¹, 李燕彬^{1*}

¹滨州医学院附属医院胃肠外科, 山东 滨州

²东营市胜利油田中心医院, 山东 东营

³滨州市中心医院, 山东 滨州

Email: *1079878436@qq.com

收稿日期: 2021年8月22日; 录用日期: 2021年9月12日; 发布日期: 2021年9月26日

摘要

目的: 探讨幽门螺旋杆菌感染程度对胃癌及胃相关疾病的影响。方法: 选取我院2012年9月至2016年9月在我院行胃镜检查的患者共8023例, 通过分析年龄、性别、幽门螺旋杆菌感染程度对胃癌及胃相关疾病的影响, 探讨其相关性。结果: 年龄、性别、幽门螺旋杆菌感染与胃癌及胃相关疾病的发生差异具有统计学意义($P < 0.05$)。进一步对发生胃癌的病人的发生部位进行单独分析发现HP阳性以胃窦部癌变为主, 且胃窦癌变的风险与幽门螺旋杆菌阳性程度成正比。结论: 性别、年龄、幽门螺旋杆菌感染程度与胃癌及胃相关疾病的发生有关, 进一步发现幽门螺旋杆菌感染与胃癌发生部位密切相关。

关键词

幽门螺旋杆菌, 胃癌前病变, 胃癌

Correlation between *Helicobacter pylori* Infection and Gastric Cancer and Gastric Related Diseases

Hai Huang¹, Mingkai Zhang¹, Zhihao Peng², Jianping Wang³, Meihua Sun¹, Yanbin Li^{1*}

¹Department of Gastrointestinal Surgery, Affiliated Hospital of Binzhou Medical College, Binzhou Shandong

²Dongying Shengli Oilfield Central Hospital, Dongying Shandong

³Binzhou Central Hospital, Binzhou Shandong

Email: *1079878436@qq.com

*通讯作者。

文章引用: 黄海, 张明凯, 彭志浩, 王建平, 孙梅华, 李燕彬. 幽门螺旋杆菌感染程度与胃癌及胃相关疾病的相关性分析[J]. 临床医学进展, 2021, 11(9): 4267-4274. DOI: 10.12677/acm.2021.119625

Abstract

Objective: To investigate the effect of *Helicobacter pylori* infection on gastric cancer and gastric related diseases. **Methods:** A total of 8023 patients who underwent gastroscopy in our hospital from September 2012 to September 2016 were selected to explore the correlation by analyzing the effects of age, gender and *Helicobacter pylori* infection on gastric cancer and gastric related diseases. **Results:** There were significant differences between age, sex, *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer and gastric related diseases ($P < 0.05$). Further analysis of the location of gastric cancer patients showed that HP positive was mainly gastric antrum carcinogenesis, and the risk of gastric antrum carcinogenesis was directly proportional to the positive degree of *Helicobacter pylori*. **Conclusion:** Gender, age and the degree of *Helicobacter pylori* infection were related to the occurrence of gastric cancer and gastric related diseases. It was further found that *Helicobacter pylori* infection was closely related to the location of gastric cancer.

Keywords

Helicobacter pylori, Precancerous Lesions of Gastric Cancer, Gastric Cancer

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

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



Open Access

1. 前言

胃癌(gastric cancer)是由多种因素引起的疾病,其中幽门螺旋杆菌感染对胃癌的发生有及其重要意义。近年来,人们饮食习惯的改变,生活及工作压力,导致我国的胃癌发生率逐年增加。相关研究表明,患有胃癌人群当中男性患病率明显高于女性[1] [2]。目前, Correa 提出的胃黏膜癌变模式得到认可,即:正常胃黏膜-浅表性胃炎(chronic superficial gastritis, CSG)-萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)-肠化生(Intestinal metaplasia)-异型增生(Dysplasia)-胃癌[3]。胃癌前病变(gastric precancerous lesion, GPL)即胃黏膜的异型增生和肠上皮化生。

幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, HP)是最常见的细菌感染,全球流行率约为 50%左右。HP 经口进入胃内,依靠鞭毛定居于黏液层与胃窦黏膜上皮细胞表面。一方面避免了胃酸的杀菌作用,另一方面难以被机体的免疫机能清除。HP 产生的尿素酶可分解尿素,产生的氨可中和反渗入黏液内的胃酸,形成有利于 HP 定居和繁殖的局部微环境[4],使感染慢性化凭借其产生氨和空泡毒素导致细胞损伤;促进上皮细胞释放炎症介质;菌体细胞壁相关抗原引起自身免疫反应;多种机制使炎症反应迁延或加重[5]。最终导致上皮细胞损伤、萎缩、化生甚至癌变。胃黏膜增殖动力学的研究发现,HP 阳性患者胃黏膜增殖指数、增殖细胞核抗原(Proliferating Cell Nuclear Antigen, PCNA)标记指数、核仁组成区嗜银蛋白(Argyrophil nucleolar organizer region, A)标记指数、核仁组成区嗜银蛋白(Argyrophil nucleolar organizer region, AgNOR)明显增高,HP 根除后则明显下降,未被根除者无明显变化,提示 HP 感染通过刺激胃黏膜细胞过度增殖,从而加速了黏膜腺体萎缩和肠化生等癌前病变的形成和发展,从而增加了胃癌的易感性[6] [7] [8] [9]。

2. 研究背景

本研究报告旨在评价 HP 感染阳性程度与胃病变的关系及 HP 感染阳性程度与胃癌部位的关系。

3. 资料与方法

3.1. 研究对象

选择在我院 2012 年 9 月至 2016 年 9 月行胃镜检查的门诊及住院患者 8023 例, 其中男性患者 4343 例(49.29 ± 13.64 岁); 女性患者 3680 例(49.16 ± 12.27 岁), 在患者知情同意的情况下对患者进行取胃镜活检和血清学检测。入选患者需排除: 1) 有心、脑、肾、脾等重要脏器的功能障碍; 2) 近期有胃部大出血、胃手术、胃穿孔等病史; 3) 四周内服用过 PPI (质子泵抑制剂)、抑酸剂、保护胃黏膜、抗生素等药物; 4) 凝血功能障碍或近期服用过抗凝药物者; 5) 临床资料不全者。据胃镜及病理活检证实: 慢性非萎缩性胃炎 5807 例, 慢性萎缩性胃炎 511 例, 胃癌前病变 1214 例, 胃癌 491 例, 根据胃癌发生部位对其进行分类, 位于贲门者 74 人, 胃底者 55 人, 胃体者 112 人, 胃角者 64 人, 胃窦者 186 人。

3.2. 检测方法

HP: 胃镜下取胃组织, 获取胃组织标本后, 放入染色剂中行快速尿素酶试验(RUT), 观察时间在 30 分钟至 24 小时不等, 颜色由黄褐色变为红色或紫红色, 则为阳性, 若试剂不变色则为阴性, 其试验的敏感度为 75%~100%, 特异度为 84%~100% [10] [11] [12] [13]。活检组织快速尿素酶法检测采用福建三强生物化工有限公司的 H. pylori 脲酶快速诊断试剂盒。阳性标准为(+)以上, 包括(+)、(++)、(+++)都记为阳性。

3.3. 观察指标

记录年龄、性别、HP 感染程度、病理组织学类型, 胃癌发生部位。

3.4. 统计分析方法

利用 SPSS25.0 统计软件以及 Excel 软件对资料进行统计分析, 计数资料用构成比表示, 对年龄、性别、HP 感染与胃癌及胃相关疾病的发生采用单因素分析, 用 χ^2 检验、秩和检验, 多因素分析采用 logistic 回归分析。P < 0.05 差异有统计学意义。

4. 结果分析

4.1. 幽门螺旋杆菌感染的阳性程度、乙型肝炎病毒与胃病理的关系

4.1.1. 基本情况

最终共采集的病人总数为 8023 人, 分组如下: CSG 组 5807 例, 其中 HP 感染有 1834 人(“+”即“弱阳性”有 702 人、“++”即“阳性”有 709 人、“+++”即“强阳性”及以上有 423 人); CAG 组 511 例, 其中 HP 感染有 450 人(“+”即“弱阳性”有 344 人、“++”即“阳性”有 58 人、“+++”即“强阳性”及以上有 48 人); GPL 组 1214 例, 其中 HP 感染有 609 人(“+”即“弱阳性”有 150 人、“++”即“阳性”有 258 人、“+++”即“强阳性”及以上有 201 人); GC 组 491 例, 其中 HP 感染有 361 人(“+”即“弱阳性”有 11 人、“++”即“阳性”有 342 人、“+++”即“强阳性”及以上有 8 人);

CSG 占病人总数的 72.38%, CAG 病人占 6.37%, GPL 占病人数的 15.1%, GC 占病人数的 6.12%。其中, 男性病人共 4343 人, 占总人数的 54.13%, 女性病人共 3680, 占总人数的 45.87%。年龄分布上调查的 8023 名病人中, 有 75.84%的病人在 60 以下, 24.16%的病人在 60 岁及以上。未感染 HP 的病人共

4769 人，占总人数 59.44%，弱阳性的病人占 15.04%，阳性的病人占 17.04%，强阳性的共有 680 人，占总人数的 8.48%。具体情况见表 1。

Table 1. Basic information

表 1. 基本情况

基本情况	慢性浅表性胃炎		慢性萎缩性胃炎		胃癌前病变		胃癌		合计 (人)	构成比 (%)
	人数 (人)	构成比 (%)	人数 (人)	构成比 (%)	人数 (人)	构成比 (%)	人数 (人)	构成比 (%)		
总人数	5807	72.38	511	6.37	1214	15.13	491	6.12	8023	100
性别										
男	2874	49.49	266	52.05	819	67.46	384	78.21	4343	54.13
女	2933	50.51	245	47.95	395	32.54	107	21.79	3680	45.87
年龄(岁)										
<60	4734	81.52	272	53.23	891	73.39	188	38.29	6085	75.84
≥60	1073	18.48	239	46.77	323	26.61	303	61.71	1938	24.16
幽门螺旋杆菌(HP)										
阴性(-)	3973	68.42	61	11.94	605	49.84	130	26.48	4769	59.44
弱阳性(+)	702	12.09	344	67.32	150	12.36	11	2.24	1207	15.04
阳性(++)	709	12.21	58	11.35	258	21.25	342	69.65	1367	17.04
强阳性(+++)	423	7.28	48	9.39	201	16.55	8	1.63	680	8.48

4.1.2. 单因素分析

通过卡方检验和秩和检验可得性别、年龄、幽门螺旋杆菌的感染与胃癌及胃相关疾病的发生差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体情况见表 2。

Table 2. Single factor analysis

表 2. 单因素分析

	χ^2	P 值
性别	252.756	<0.001
年龄	626.811	<0.001
HP	751.385	<0.001

4.1.3. 多因素分析

以疾病作为因变量 y ，1 = 慢性浅表性胃炎，2 = 慢性萎缩性胃炎，3 = 胃癌前病变，4 = 胃癌；以各影响因素作为自变量 x ， x_1 = 性别， x_2 = 年龄， x_3 = HP。具体赋值情况见表 3。

Table 3. Assignment table

表 3. 赋值表

变量	赋值			
Y	1 = 慢性浅表性胃炎	2 = 慢性萎缩性胃炎	3 = 胃癌前病变	4 = 胃癌
x_1	1 = 男性	2 = 女性		
x_2	1 = <60 岁	2 = ≥60 岁		
x_3	1 = HP 强阳性	2 = HP 阳性	3 = HP 弱阳性	4 = HP 阴性

Table 4. Multivariate logistic analysis of influencing factors of gastric cancer and gastric related diseases
表 4. 胃癌及胃相关疾病影响因素的多因素 logistic 分析结果

类别	B	SE	P	OR	95% CI	
					下限	上限
慢性萎缩性胃炎						
性别	0.07	0.094	0.46	1.072	0.891	1.289
年龄	-1.357	0.095	<0.001	0.257	0.214	0.31
HP						
HP = 1	0.394	0.167	0.018	1.484	1.07	2.056
HP = 2	0.062	0.142	0.664	1.063	0.805	1.404
HP = 3	-0.017	0.151	0.908	0.983	0.731	1.321
胃癌前病变						
性别	0.683	0.067	<0.001	1.981	1.735	2.261
年龄	-0.547	0.073	<0.001	0.578	0.501	0.668
HP						
HP = 1	1.122	0.098	<0.001	3.071	2.534	3.721
HP = 2	0.945	0.083	<0.001	2.573	2.185	3.03
HP = 3	0.309	0.101	0.002	1.362	1.116	1.661
胃癌						
性别	0.809	0.111	<0.001	2.246	1.808	2.79
年龄	-1.316	0.103	<0.001	0.268	0.219	0.328
HP						
HP = 1	-0.285	0.31	0.358	0.752	0.41	1.381
HP = 2	2.338	0.109	<0.001	10.357	8.359	12.834
HP = 3	-0.441	0.255	0.084	0.463	0.39	1.061

进一步进行无序多分类 logistic 回归分析，以慢性浅表性胃炎病人作为对照。

当慢性萎缩性胃炎与慢性浅表性胃炎相比时，年龄、幽门螺旋杆菌感染为强阳性时， $P < 0.05$ ，差异有统计学意义，尚无理由认为年龄、幽门螺旋杆菌感染程度与慢性萎缩性胃炎的发生无关。性别与慢性萎缩性胃炎的发生无统计学意义($P > 0.05$)，尚无理由认为性别与慢性萎缩性胃炎的发生有关。其中，60岁以上的人群比60岁以下的人群更容易发生萎缩性胃炎，当就诊人群诊断HP为强阳性时，患慢性萎缩性胃炎的危险性是患慢性浅表性胃炎的1.484倍(OR = 1.484)。具体情况见表4。

当胃癌前病变与慢性浅表性胃炎相比，性别、年龄、HP感染与胃癌前病变差异具有统计学意义($P < 0.05$)，尚无理由认为性别、年龄、幽门螺旋杆菌感染程度与胃癌前病变的发生无关。其中，男性比女性更容易患有癌前病变，60岁以上的人群比60岁以下的人群更容易患癌前病变。当就诊人群诊断HP为弱阳性时，患胃癌前病变的危险性是患慢性浅表性胃炎的1.362倍(OR = 1.362)；当就诊人群诊断HP为阳性时，患胃癌前病变的危险性是患慢性浅表性胃炎的2.573倍(OR = 2.573)；当就诊人群诊断HP为强阳性时，患胃癌前病变的危险性是患慢性浅表性胃炎的3.071倍(OR = 3.071)。

胃癌与浅表性胃炎相比，性别、年龄、HP为阳性时， $P < 0.05$ ，差异有统计学意义，尚无理由认为性别、年龄、幽门螺旋杆菌感染程度与胃癌的发生无关。其中，男性比女性更容易患有胃癌，60岁以上的人群比60岁以下的人群更容易患胃癌。当就诊人群诊断HP为阳性时，患胃癌的危险性是患浅表胃炎的10.357倍(OR = 10.357)。

4.2. 幽门螺旋杆菌感染程度与胃癌部位之间的关系

在胃癌患者中,当HP为阴性时,位于贲门和胃角者各有19人,各占17.76%,位于胃底者有35人,占HP阴性患者的32.71%,位于胃体者有25人,占23.36%,位于胃窦者有9人,构成比为8.41%;当HP为阳性时,位于贲门者有51人,占阳性患者的13.75%,位于胃底者有19人,占5.12%,位于胃体者有85人,占22.91%,位于胃角者有41人,占11.05%,位于胃窦者有175人,占47.17%。通过卡方检验可知, $\alpha = 0.05$ 的检验水准下,P小于0.001,差异具有统计学意义,可认为不同HP感染程度对胃癌位置的影响不全相同。具体情况看表5。

Table 5. Distribution of HP and gastric cancer
表 5. HP 与胃癌位置人数分布表

HP	患病人数(人)										χ^2	P 值
	贲门	构成比 (%)	胃底	构成比 (%)	胃体	构成比 (%)	胃角	构成比 (%)	胃窦	构成比 (%)		
阴性	19	17.76	35	32.71	25	23.36	19	17.76	9	8.41	109.48	<0.001
弱阳	4	50	0	0	2	25	2	25	0	0		
阳性	51	13.75	19	5.12	85	22.91	41	11.05	175	47.17		
强阳	1	20	1	20	0	0	2	40	2	40		

通过 Bonfferoni 调整法,进一步两两比较发现, $\alpha' = 0.0033$ 的检验水准下,在当HP为阴性时和HP为阳性时, $P < 0.001$,差异具有统计学意义,其余各组间差异均不具有统计学意义,可认为当HP分别为阴性和阳性(即一个加号)时,对胃癌位置的影响不同。当HP为阴性时,胃底占32.71%,依次是胃体23.36%,贲门、胃角17.76%和胃窦8.41%;当HP为阳性时,胃窦占47.17%,依次是胃体22.91%,贲门13.75%,胃角11.05%和胃底5.12%。具体情况见表5。

5. 讨论

通过上述对入院病人的综合分析可知,性别、年龄、HP感染与胃癌及胃相关疾病的发生相关。本文研究发现60岁以上的老年人更易得胃癌及胃相关疾病,这可能与老年人胃动力不足、排空延迟、内分泌系统、胃黏膜分泌能力不足及血流量降低有关[14][15]。在萎缩性胃炎与浅表性胃炎中,男女患病情况无差异,但在胃癌及胃癌前病变中,男性患病概率远远高于女性,可能与男性长期劳累过度、吸烟、饮酒等不良的生活习惯有关。且女性雌激素受体减少,发病率也相对下降[16],由于雌激素受体ER α 过度表达后导致 β -catenin的表达相对减少,阻滞了胃癌细胞的增殖与侵袭[17]。此结论与许青等[3]所表达对我国胃癌早期筛查特别是对胃癌前病变的预防和控制基本一致。

随着HP感染程度的增高,患胃癌及胃相关疾病的风险是递增的。全球约有70%的胃部疾病是由HP感染引起的[18]。HP进入人体后会寄居在人体胃黏膜表皮上导致患者出现胃黏膜炎症、溃疡,进一步使其发展成为异型增生,最后发展为恶性肿瘤[19][20]。HP感染后可导致多种炎性介质的浸润,扰乱胃上皮细胞环境,致使胃癌发生风险增加[21],除此之外,在炎症作用下,正常组织干细胞也可能变成肿瘤干细胞[22]。HP在多种胃病中均呈阳性,表明HP可能对某些基因及蛋白因子破坏有关,最终导致胃黏膜不可逆受损。HP感染主要作用于起始阶段,认为HP感染不仅可使萎缩和肠化生及癌前病变提前出现,加速肠化生及癌前病变的发展,起到“催化剂”的作用[4]。

本文通过进一步研究发现,HP感染对胃癌的发生部位存在相关性,且随着HP感染程度的增高,患

癌的风险也在增高。当 HP 为阳性时,以胃窦部患癌最为常见,且胃窦癌变的风险可能随着 HP 阳性程度的增加而增加。胃窦癌的发病率增加可能与胃的生理结构,幽门螺旋杆菌定植部位相关,也可能与患者携带 HP 菌株的基因型相关,携带 vacA s1m1/cagA⁺基因型 HP 菌株的人群比携带 vacA s2m2/cagA⁻基因型 HP 菌株的人群发病率可高达 5 倍[23]。考虑 HP 感染程度可能与 HP 菌株的基因表达存在相关性。所以,及早进行 HP 根除治疗能够显著降低胃癌的发生率及胃部疾病的发生与发展[22] [24] [25]。

综上所述,性别、年龄、幽门螺旋杆菌感染程度与胃癌及胃相关疾病的发生有关,进一步发现幽门螺旋杆菌感染程度与胃癌发生部位相关。因此,对于 60 岁以上的老年男性应着重检查胃窦及 HP 阳性程度,依据其阳性程度重点检查患癌风险较大的部位,尽量做到早期发现、早期诊断、早期治疗的原则,从而减少胃相关疾病的发生,提高胃癌患者的生存预后。

基金项目

LincRNA FEZF1-AS1 诱导 EMT 促进胃癌细胞侵袭转移的作用及机制研究,编号:ZR2019MH080 (由省卫生健康委,山东省自然科学基金委员会审批)。

参考文献

- [1] 熊红兵, 吴兴明, 肖然, 袁娟. 胃癌和胃幽门螺旋杆菌的相关性研究分析[J]. 中国医药科学, 2017, 7(17): 217-219, 226. <https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-0616.2017.17.065>
- [2] 孔玲玲, 董全江, 田字彬. 幽门螺旋杆菌多态性与胃癌发生的风险的相关性研究[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2016, 25(11): 1214-1216.
- [3] 许青, 郭献灵, 赵昆. 对 Correa 级联反应的完整确认: 西方低危发病人群胃癌前病变患者胃癌发病率的观察性队列研究[J]. 循证医学, 2016, 16(5): 274-275.
- [4] Askari, P., Mohsen, K., Kiarash, G. and Masoud, K. (2021) Severe Clinical Outcomes of Infection with babA2-Positive *Helicobacter pylori* Strains in the Iranian Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Meta Gene*, **29**.
- [5] Kim, N. (2019) Chemoprevention of Gastric Cancer by *Helicobacter pylori* Eradication and Its Underlying Mechanism. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **34**, 1287-1295. <https://doi.org/10.1111/jgh.14646>
- [6] Cheung, K.S., Chan, E.W., Wong, A.Y.S., Chen, L., Wong, I.C.K. and Leung, W.K. (2018) Long-Term Proton Pump Inhibitors and Risk of Gastric Cancer Development after Treatment for *Helicobacter pylori*: A Population-Based Study. *Gut*, **67**, 28-35. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314605>
- [7] Mizutani, T., Araki, H., Saigo, C., Takada, J., Kubota, M., Ibuka, T., Suzui, N., Miyazaki, T. and Shimizu, M. (2020) Endoscopic and Pathological Characteristics of *Helicobacter pylori* Infection-Negative Early Gastric Cancer. *Digestive Diseases*, **38**, 474-483. <https://doi.org/10.1159/000506120>
- [8] Bagheri, V., Memar, B., Momtazi, A.A., Sahebkar, A., Gholamin, M. and Abbaszadegan, M.R. (2018) Cytokine Networks and Their Association with *Helicobacter pylori* Infection in Gastric Carcinoma. *Journal of Cellular Physiology*, **233**, 2791-2803. <https://doi.org/10.1002/jcp.25822>
- [9] Geng, W. and Zhang, H.Y. (2017) Research on the Mechanism of HP Mediated PI3K/AKT/GSK3 β Pathways in Gastric Cancer. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **21**, 33-37.
- [10] 王桂月, 胡家君. 快速尿素酶和组织病理检测幽门螺杆菌的比较[J]. 实用医学杂志, 2008, 4(10): 1851.
- [11] 王海妮, 陈安青. 两种检验方法在幽门螺杆菌临床检验中的应用价值分析[J]. 中国卫生标准管理, 2015, 6(24): 153-154.
- [12] 李英存. 青海地区不同方法检测 HP 感染研究[J]. 中国民族民间医药, 2010, 19(15): 39, 41.
- [13] 张木武, 何新斌, 张卫平. 幽门螺旋杆菌三种检测方法的对比分析[J]. 总装备部医学学报, 2008, 4(2): 105-106.
- [14] Waldum, H.L., Sagatun, L. and Mjones, P. (2017) Gastrin and Gastric Cancer. *Frontiers in Endocrinology*, **8**, Article No. 1. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00001>
- [15] 苗瑞政, 姜言明, 张敏. 高龄胃癌患者临床病理学特点分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2016, 10(10): 1096-1097.
- [16] Horii, Y., Dohi, O., Naito, Y., Takayama, S., Ogita, K., Terasaki, K., et al. (2018) Efficacy of Magnifying Narrow Band Imaging for Delineating Horizontal Margins of Early Gastric Cancer. *Digestion*, **2018**, 93-99. <https://doi.org/10.1159/000494053>

- [17] Chen, C., Gong, X., Yang, X., Shang, X., Du, Q., Liao, Q., *et al.* (2019) The Roles of Estrogen and Estrogen Receptors in Gastrointestinal Disease (Review). *Oncology Letters*, **18**, 5673-5680. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.10983>
- [18] 李晓楠, 张雷. 胃癌相关基因与幽门螺旋杆菌感染关系的研究进展[J]. 医学研究与教育, 2017, 34(3): 48-55.
- [19] 王聪慧. 胃癌及癌前病变中 SFRPs 基因异常甲基化与幽门螺旋杆菌感染之间的相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 石家庄: 河北医科大学, 2013.
- [20] Liu, K.S., Wong, I.O. and Leung, W.K. (2016) *Helicobacter pylori* Associated Gastric Intestinal Metaplasia: Treatment and Surveillance. *World Journal of Gastroenterology*, **22**, 1311-1320. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i3.1311>
- [21] Lin, Y.H., Chiou, S.F., Lai, C.H., Tsai, S.-C., Chou, C.-W., Peng, S.-F., *et al.* (2012) Formulation and Evaluation of Water-in-Oil Amoxicillin-Loaded Nanoemulsions Using for *Helicobacter pylori* Eradication. *Process Biochemistry*, **47**, 1469-1478. <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2012.05.019>
- [22] Beresniak, A., Malfertheiner, P., Franceschi, F., Liebaert, F., Salhi, H. and Gisbert, J.P. (2020) *Helicobacter pylori* “Test-and-Treat” Strategy with Urea Breath Test: A Cost-Effective Strategy for the Management of Dyspepsia and the Prevention of Ulcer and Gastric Cancer in Spain—Results of the Hp-Breath Initiative. *Helicobacter*, **25**, Article ID: e12693. <https://doi.org/10.1111/hel.12693>
- [23] Gonzalez, C.A., Figueiredo, C., Lic, C.B., Ferreira, R.M., Pardo, M.L., Ruiz Liso, J.M., Alonso, P., Sala, N., Capella, G. and Sanz-Anquela, J.M. (2011). *Helicobacter pylori* cagA and vacA Genotypes as Predictors of Progression of Gastric Preneoplastic Lesions: A Long-Term Follow-Up in a High-Risk Area in Spain. *American Journal of Gastroenterology*, **106**, 867-874. <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.1>
- [24] 豆传辉. 幽门螺旋杆菌感染与胃癌发病及防治相关性的研究进展[J]. 甘肃科技, 2018, 34(11): 130-133.
- [25] Lahner, E., Carabotti, M. and Annibale, B. (2018) Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Atrophic Gastritis. *World Journal of Gastroenterology*, **24**, 2373-2380. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i22.2373>