

幽门螺旋杆菌感染与巴雷特食管的相关性分析

程 洁, 纪文静*

新疆医科大学第二附属医院消化科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年11月7日; 录用日期: 2023年12月1日; 发布日期: 2023年12月8日

摘 要

许多研究表明幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, HP)感染可能减轻胃食管反流病(Gastroesophageal reflux disease, GERD)的症状, 从而起到一定的保护作用。本文旨在简要综述幽门螺旋杆菌感染, 特别是细胞毒素相关基因A (Cytotoxin related gene A, CagA)阳性幽门螺旋杆菌感染与巴雷特食管的负相关关系, 并探讨这种作用是否与反流性食管炎相关。

关键词

幽门螺旋杆菌, 巴雷特食管, 胃食管反流病, 细胞毒素相关基因A, 反流性食管炎

Correlation Analysis between *Helicobacter Pylori* Infection and Barrett's Esophagus

Jie Cheng, Wenjing Ji*

Department of Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi
Xinjiang

Received: Nov. 7th, 2023; accepted: Dec. 1st, 2023; published: Dec. 8th, 2023

Abstract

Many studies have shown that *Helicobacter pylori* infection may have a potential protective effect on gastroesophageal reflux disease. This article aims to briefly review the negative correlation between *Helicobacter pylori* infection, especially Cytotoxin related gene A positive *Helicobacter pylori* infection and Barrett's esophagus, and explore whether this effect is related to reflux esophagitis.

*通讯作者。

Keywords

Helicobacter Pylori, Barrett's Esophagus, Gastroesophageal Reflux Disease, Cytotoxin Related Gene A, Reflux Esophagitis

Copyright © 2023 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. 引言

巴雷特食管(Barrett's esophagus, BE)是食管腺癌的已知前兆[1], 虽然我国以食管鳞癌为主要组织学类型, 但是随着全球胃食管反流病(Gastroesophageal reflux disease, GERD)的增加, 我国食管腺癌及巴雷特食管的发病率也在不断增加, 威胁着人们的健康[2], 我国腺癌的发病率几乎是美国的5倍[3]。巴雷特食管是指易发生肿瘤的化生柱状黏膜取代食管远端鳞状黏膜的疾病, 这种化生变化与慢性胃食管反流密切相关[1]。幽门螺旋杆菌(Helicobacter pylori, HP)是一种特异性地定植在胃粘膜的革兰阴性的细菌, 为螺旋状, 其进入人体后很难自发清除, 易造成持久或终生感染[4]。幽门螺旋杆菌被认为是感染全球一半以上人口的普遍人类病原体, 其发生情况与水源供应、公共卫生条件、社会经济水平存在密切关系, 相较于发达国家, 发展中国家表现出较高的幽门螺旋杆菌感染率[5]。幽门螺旋杆菌的分型依据主要为细胞毒素相关基因 A (Cytotoxin related gene A, CagA)和空泡毒素基因 A (Vacuolating cytotoxin related gene A, VacA), 表达 CagA 和/或 VacA 的为 I 型高毒力菌株, 致病性强, 不表达 CagA 和 VacA 的为 II 型低毒力菌株, 致病力弱[6]。因 CagA 阳性幽门螺旋杆菌致病性强, 近年来受到广泛关注。近年来有许多研究表明幽门螺旋杆菌对胃食管反流病可能存在保护作用。最近的报道表明, 胃中幽门螺杆菌的存在与巴雷特食管风险降低 32%~56%有关[7], 表明幽门螺旋杆菌对巴雷特食管可能也具有保护作用。本文旨在简要综述幽门螺旋杆菌感染, 特别是 CagA 阳性幽门螺旋杆菌感染与巴雷特食管的负相关关系, 并探讨这种作用是否与反流性食管炎相关。

2. 幽门螺旋杆菌与胃食管反流

2.1. HP 感染与 GERD 相关性的研究

胃食管反流病(GERD)是消化系统的常见疾病, 其患病率在不同国家和地区存在较大的差异。研究结果表明, 全球 GERD 的患病率为 13.3%, 症状典型的 GERD 在我国的患病率为 2.5%~7.8% [8]。随着人口老龄化和肥胖人口的增加, 我国 GERD 发病率每年都在上升。白光内镜检查为胃食管反流病患者的基本检查手段, 内镜表现可分为: 非糜烂性食管炎(non erosive reflux disease, NERD)、反流性食管炎(Reflux esophagitis, RE)及巴雷特食管[9]。许多流行病学研究表明 HP 感染与 GERD 呈负相关。

近年来有不少研究表明 GERD 的发病率随着 HP 血清阳性率的相应下降而增加。一项系统评价和荟萃分析, 得出结论 HP 感染似乎与胃食管反流症状减轻相关[10]。Yalaki 等人进行的一项研究表明, 正如预期的那样, GERD 患者 HP 感染的发生率低于对照组[11]。一项针对根除 HP 后 GERD 的发病率是否增加的回顾性研究, 同样证明了根除 HP 后, GERD 的患病率在很长一段时间内增加[12]。一项来自日本的研究, 对 27 项研究进行了荟萃分析, 结果显示 GERD 和反流相关症状的发生率分别约为 15%和 20%。在该荟萃分析中, 根除治疗 HP 与内镜下 GERD 发生的风险增加有关[13]。研究表明 HP 与 GERD 之间不

存在负相关[14]。Ramin 等人进行了一项横断面研究,发现轻度 GERD 患者 HP 感染频率高于重度 GERD 患者,但差异不显著,从而得出结论,HP 感染与 GERD 之间没有关联[15]。虽然,HP 感染与 GERD 的关系尚不明确,但近年来更多的研究结果更倾向于 HP 感染对 GERD 具有一定的保护作用。

2.2. HP 感染与 GERD 负相关的可能机制

GERD 的发病机制包括:(1)胃食管交界处的结构和功能障碍,(2)上皮防御功能的减弱和食管的清除功能障碍,(3)食管的敏感程度增高,(4)食管的抗反流功能被一些生活相关因素削弱等因素[16]。即 GERD 与胃酸度、食管动力、食管保护屏障丧失和胃排空延迟有关。GERD 严重程度的主要决定因素是抗反流屏障功能失调和食管清除功能受损。HP 感染可通过这些因素影响胃食管反流病:(1)HP 感染可改善食管动力,从而防止高酸暴露和反流清除延迟;(2)HP 感染可刺激胃底和贲门上的迷走神经受体增加血清胃泌素分泌,可增强食管下括约肌压力,改变胃食管屏障的功能,以及减少胃酸和胃内容物反流,从而保护食管黏膜,避免食管酸暴露;(3)对 HP 感染对 GERD 的保护作用的一种解释是,某些感染 HP 的人会发展为胃炎,会存在整个胃部活跃的炎症和明显的胃粘膜萎缩。这些患者胃壁细胞数量减少,胃酸分泌减少,这可能对胃食管反流有保护作用。而根除 HP 感染可使胃酸分泌恢复到接近正常水平,并可能潜在地加剧反流疾病[17]。

3. 幽门螺旋杆菌与巴雷特食管

3.1. HP 感染可能对 BE 起保护作用

BE 影响全球约 1% 的人,影响约 2.3% 至 8.3% 的 GERD 患者[18]。BE 是指易发生肿瘤的化生柱状黏膜取代食管远端鳞状黏膜的疾病,这种化生变化与慢性 GERD 密切相关[1]。目前,BE 的发病机制主要归因于频繁的短暂性食管下括约肌松弛,导致胃酸反流,导致食管黏膜损伤[19]。

一些研究表明,HP 感染似乎降低了 BE 的风险。在一项法国的病例对照研究中,Bazin 等人发现,在 201 名 RE 和 BE 患者中感染 HP 的可能性显著降低[20]。Sonnenberg 等人进行了一项病例对照研究,对 HP 状态的影响进行了评估,得出结果,RE 和 BE 的 HP 感染的患病率低于对照组[21]。同时,有研究表明长段 BE 与 HP 感染存在一定的相关性。来自日本的 Genki Usui 等进行了一项大型横断面研究,得出结论,HP 感染与长段 BE 呈负相关,但仅在没有 RE 的受试者中与长段 BE 显著相关[22]。近年的一项时间依赖性 Cox 比例危害分析结果表明,HP 感染与预防长段 BE 的发展有关,无论是否为 RE [23]。以上研究提示 HP 感染更有可能与 BE 呈负相关。RE 是 BE 的主要危险因素,HP 感染对 BE 的保护作用可能通过减少胃酸的分泌和反流,降低患 RE 的可能性,进而降低 BE 的患病率。

3.2. 根除 HP 对 BE 的影响

关于 HP 与 BE 的关系,近年来有研究探讨了 HP 根除后对 BE 的影响。来自日本的一项针对巴雷特食管及其危险因素的横断面研究,结果表明,根除 HP 是 BE 的危险因素[24]。在墨尔本合作队列研究中的一项病例对照研究中得出结论,男性的 HP 血清阴性会增加 RE 和 BE 的风险[25]。根除 HP 会增加 BE 的患病率,这也是 HP 对 BE 具有保护作用的证据。也有研究表明,根除 HP 对 BE 没有影响。Eva 等进行的一项来自瑞典的队列研究,得出结论,没有任何证据表明,根除 HP 治疗后,BE 的风险增加[26]。对 BE 患者是否需要根除 HP 尚有争议。

4. CagA 基因与巴雷特食管的关系

HP 包含编码一系列毒力特征的 DNA 片段,并可在细菌之间转移;它们被称为致病性岛(Pathogenicity

island, PAI)。PAI中包含的40个基因,其中之一是细胞毒素相关基因A(CagA)。HP可以根据编码CagA蛋白的CagA基因的存在与否分为两个主要的亚群:CagA阳性和CagA阴性菌株。与CagA阴性的患者相比,感染具有CagA蛋白的细菌菌株的患者更易发生十二指肠溃疡病和慢性萎缩性胃炎。HP中有一类最具特点的毒力蛋白CagA,有研究指出,通过IV型分泌系统,CagA可进入宿主体内,胃粘膜内白细胞介素-8水平被CagA诱导后明显升高,从而导致T淋巴细胞、中性粒细胞等激活、趋化、黏附,加重上皮细胞炎症损害[27]。胃HP感染与BE的存在呈负相关,尤其是CagA阳性的HP[7]。Shaoze Ma等人、Lin等人近年进行的两项荟萃分析、Wang等进行的一项联盟分析都表明BE的发病率与HP感染呈负相关,并且带有CagA基因的HP感染的负相关性更强[28][29][30]。以上研究表明,CagA阳性的HP感染对BE的保护作用更加强烈,这种相关性的原因可能为:(1)GERD由于感染了CagA阳性的菌株降低了其发病率,进而降低了BE并发的可能性;(2)附着在食管黏膜的HPCagA基因通过反流作用使得I型干扰素和IL-12 β 对炎症刺激的反应被抑制[31]。

5. 反流性食管炎与巴雷特食管

反流性食管炎(RE)是由胃、十二指肠内容物反流入食管引起的食管黏膜糜烂和/或溃疡[32]。反流性食管炎的并发症包括食管溃疡、狭窄形成和BE的发生,其中BE是RE的严重并发症之一,因为它会增加进展为食管腺癌的风险。RE会损害通常排列在食管内的鳞状上皮,并促进BE的肠化生替代受损的鳞状内膜[33]。RE可能与HP感染负相关,但结论及相关机制尚存争议。杜艳林等人进行的一项回顾性研究发现,RE与胃黏膜活检组织中HP检出状况呈负相关[32]。同样地,在另一项近年进行的回顾性研究,得出了相似的结论,即RE患者HP感染率显著低于慢性浅表性胃炎患者,HP感染的RE患者中绝大多数以轻度炎症表现,重度较少[34]。前有研究表明BE与HP可能存在负相关,以上研究表明HP对RE也可能存在保护作用,而RE与BE密切相关,故HP对BE的保护作用很可能是由RE介导,HP感染通过降低RE的发病率及症状来降低BE的发病率。而上述提到的来自北美巴雷特和食管癌联盟的数据及Lin等进行的一项荟萃分析得出结论,HP感染,尤其是CagA阳性HP菌株与BE呈强烈的负相关,并且这种关系可能是由RE介导的[29][30],也证明了这一机制的可能性。

6. 结论

综上所述,HP感染与GERD之间的关系是复杂的。较多研究表明,GERD的发病率似乎随着HP感染的下降而增加,在一定程度上可预防GERD。但也有些研究表明两者并不存在相关性。HP感染对BE存在一定的保护作用,CagA阳性的HP似乎这种作用更强,这种作用可能由RE介导。未来需要更多大样本高质量的研究来证实HP与BE之间的负相关关系,并明确这种关系是否由RE介导,同时更加关注CagA阳性的HP感染。对于感染HP的BE患者,应该重点管理这些患者的胃食管反流,而不是为最小化HP感染的治疗努力,这为临床医生在治疗BE这一疾病时提供了一个新的思路。

参考文献

- [1] Sugano, K., Spechler, S.J., El-Omar, E.M., et al. (2022) Kyoto International Consensus Report on Anatomy, Pathophysiology and Clinical Significance of the Gastro-Oesophageal Junction. *Gut*, **71**, 1488-1514. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327281>
- [2] An, L., Zheng, R., Zeng, H., et al. (2023) The Survival of Esophageal Cancer by Subtype in China with Comparison to the United States. *International Journal of Cancer*, **152**, 151-161. <https://doi.org/10.1002/ijc.34232>
- [3] Liu, C.Q., Ma, Y.L., Qin, Q., et al. (2023) Epidemiology of Esophageal Cancer in 2020 and Projections to 2030 and 2040. *Thoracic Cancer*, **14**, 3-11. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.14745>
- [4] 中华医学会, 中华医学杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 幽门螺杆菌感染基层诊疗指南(2019年)[J]. 中

- 华全科医师杂志, 2020(5): 397-402.
- [5] Crowe, S.E. (2019) *Helicobacter pylori* Infection. *The New England Journal of Medicine*, **380**, 1158-1165. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1710945>
- [6] 郭金芝, 汤胜君, 王德录, 等. 幽门螺杆菌分型与上消化道疾病及幽门螺杆菌根除效果的研究[J]. 实用临床医药杂志, 2022, 26(7): 128-131.
- [7] Eröss, B., Farkas, N., Vincze, Á., et al. (2018) *Helicobacter pylori* Infection Reduces the Risk of Barrett's Esophagus: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Helicobacter*, **23**, e12504. <https://doi.org/10.1111/hel.12504>
- [8] Eusebi, L.H., Ratnakumaran, R., Yuan, Y., et al. (2018) Global Prevalence of, and Risk Factors for, Gastro-Oesophageal Reflux Symptoms: A Meta-Analysis. *Gut*, **67**, 430-440. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313589>
- [9] 中国医师协会消化医师分会胃食管反流病专业委员会, 中华医学会消化内镜学分会食管疾病协作组. 2020 年中国胃食管反流病内镜治疗专家共识[J]. 中华消化内镜杂志, 2021, 38(1): 1-12.
- [10] Zamani, M., Alizadeh-Tabari, S., Hasanpour, A.H., et al. (2021) Systematic Review with Meta-Analysis: Association of *Helicobacter pylori* Infection with Gastro-Oesophageal Reflux and Its Complications. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **54**, 988-998. <https://doi.org/10.1111/apt.16585>
- [11] Yalaki, S., Pulat, H. and Ilhan, A. (2020) Localization of *Helicobacter pylori* Gastritis and the Relation of Existing Histopathological Features with Reflux Esophagitis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, **55**, 27-33. <https://doi.org/10.1080/00365521.2019.1701071>
- [12] Hojo, M., Ueda, K., Takeda, T., et al. (2021) The Relationship between *Helicobacter pylori* Infection and Reflux Esophagitis and the Long-Term Effects of Eradication of *Helicobacter pylori* on Reflux Esophagitis. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, **14**, 1-10. <https://doi.org/10.1177/17562848211059942>
- [13] Sugimoto, M., Murata, M., Mizuno, H., et al. (2020) Endoscopic Reflux Esophagitis and Reflux-Related Symptoms after *Helicobacter pylori* Eradication Therapy: Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine*, **9**, 3007. <https://doi.org/10.3390/jcm9093007>
- [14] Bacaksiz, F., Ozturk, O., Tenlik, I., et al. (2022) Relationship among *Helicobacter pylori*, Lower Esophagus Sphincter Pressure, and Gastroesophageal Reflux: A Single-Center Experience. *Şişli Etfal Hastanesi tıp Bülteni*, **56**, 408-413. <https://doi.org/10.14744/SEMB.2022.55476>
- [15] Niknam, R., Lankarani, K.B., Moghadami, M., et al. (2022) The Association between *Helicobacter pylori* Infection and Erosive Gastroesophageal Reflux Disease; a Cross-Sectional Study. *BMC Infectious Diseases*, **22**, Article No. 267. <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07278-6>
- [16] 中华医学会消化病学分会. 2020 年中国胃食管反流病专家共识[J]. 中华消化杂志, 2020(10): 649-663.
- [17] Liu, L., Gao, H., Wang, H., et al. (2018) Comparison of Esophageal Function Tests to Investigate the Effect of *Helicobacter pylori* Infection on Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). *Medical Science Monitor*, **24**, 4791-4797. <https://doi.org/10.12659/MSM.908051>
- [18] Sharma, P. (2022) Barrett Esophagus: A Review. *JAMA*, **328**, 663-671. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.13298>
- [19] Steele, D., Baig, K.K.K. and Peter, S. (2019) Evolving Screening and Surveillance Techniques for Barrett's Esophagus. *World Journal of Gastroenterology*, **25**, 2045-2057. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i17.2045>
- [20] Bazin, C., Benezech, A., Alessandrini, M., et al. (2018) Esophageal Motor Disorders Are a Strong and Independent Associated Factor of Barrett's Esophagus. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, **24**, 216-225. <https://doi.org/10.5056/jnm17090>
- [21] Sonnenberg, A., Turner, K.O. and Genta, R.M. (2020) Interaction between Ethnicity and *Helicobacter pylori* Infection in the Occurrence of Reflux Disease. *Journal of Clinical Gastroenterology*, **54**, 614-619. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001274>
- [22] Usui, G., Sato, H., Shinozaki, T., et al. (2020) Association between *Helicobacter pylori* Infection and Short-Segment/Long-Segment Barrett's Esophagus in a Japanese Population: A Large Cross-Sectional Study. *Journal of Clinical Gastroenterology*, **54**, 439-444. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001264>
- [23] Usui, G., Shinozaki, T., Jinno, T., et al. (2020) Relationship between Time-Varying Status of Reflux Esophagitis and *Helicobacter pylori* and Progression to Long-Segment Barrett's Esophagus: Time-Dependent Cox Proportional-Hazards Analysis. *BMC Gastroenterology*, **20**, Article No. 270. <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01418-5>
- [24] Kubota, D., Takahashi, Y., Yamamichi, N., et al. (2022) Analysis of Barrett's Esophagus and Its Risk Factors: A Cross-Sectional Study of 10,122 Subjects at a Japanese Health Examination Center. *Digestion*, **103**, 411-420. <https://doi.org/10.1159/000526154>
- [25] Wang, S.E., Dashti, S.G., Hodge, A.M., et al. (2022) Mechanisms for the Sex-Specific Effect of *H. pylori* on Risk of Gastroesophageal Reflux Disease and Barrett's Esophagus. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, **31**, 1630-

1637. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-22-0234>
- [26] Doorakkers, E., Lagergren, J., Santoni, G., *et al.* (2020) *Helicobacter pylori* Eradication Treatment and the Risk of Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma. *Helicobacter*, **25**, e12688. <https://doi.org/10.1111/hel.12688>
- [27] Myint, T., Miftahussurur, M., Vilaichone, R.K., *et al.* (2018) Characterizing *Helicobacter pylori* cagA in Myanmar. *Gut and Liver*, **12**, 51-57. <https://doi.org/10.5009/gnl17053>
- [28] Ma, S., Guo, X., Wang, C., *et al.* (2022) Association of Barrett's Esophagus with *Helicobacter pylori* Infection: A Meta-Analysis. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, **13**, 1-14. <https://doi.org/10.1177/20406223221117971>
- [29] Wang, Z., Shaheen, N.J., Whiteman, D.C., *et al.* (2018) *Helicobacter pylori* Infection Is Associated with Reduced Risk of Barrett's Esophagus: An Analysis of the Barrett's and Esophageal Adenocarcinoma Consortium. *American Journal of Gastroenterology*, **113**, 1148-1155. <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0070-3>
- [30] Du, Y.L., Duan, R.Q. and Duan, L.P. (2021) *Helicobacter pylori* Infection Is Associated with Reduced Risk of Barrett's Esophagus: A Meta-Analysis and Systematic Review. *BMC Gastroenterology*, **21**, Article No. 459. <https://doi.org/10.1186/s12876-021-02036-5>
- [31] Luther, J., Owyang, S.Y., Takeuchi, T., *et al.* (2011) *Helicobacter pylori* DNA Decreases Pro-Inflammatory Cytokine Production by Dendritic Cells and Attenuates Dextran Sodium Sulphate-Induced Colitis. *Gut*, **60**, 1479-1486. <https://doi.org/10.1136/gut.2010.220087>
- [32] 杜艳林, 胡南, 王琨, 等. 基于自然人群的反流性食管炎与幽门螺杆菌感染相关性研究[J]. 中华内科杂志, 2022(12): 1330-1335.
- [33] Souza, R.F. (2017) Reflux Esophagitis and Its Role in the Pathogenesis of Barrett's Metaplasia. *Journal of Gastroenterology*, **52**, 767-776. <https://doi.org/10.1007/s00535-017-1342-1>
- [34] 刘雪兵. 反流性食管炎患者 Hp 感染情况分析[J]. 四川解剖学杂志, 2020, 28(2): 78-79.