

·研究综述·

# 幽门螺杆菌感染与胃癌关系的流行病学研究\*

胡品津 李瑜元\*\*

(附属第一医院消化内科)

**提 要** 本研究包括: <1>建立一系列检测幽门螺杆菌(HP)的方法以在流行病学研究中应用; <2>对胃癌高发和低发区的血清学调查; <3>对胃癌高发和低发区的胃镜调查; <4>其它有关研究。结果表明: ① HP 感染的年龄分布曲线分为剧增期、缓增期、平坦期 3 个时期, 5 岁以内儿童的剧增期是获得 HP 感染的关键时期; ②通过密切接触口——口传播可能是 HP 传播的重要方式; ③ HP 通过启动慢性活动性胃炎的发生在胃癌发病中起关键作用, 但需有其它促进因素(主要是早年 HP 感染及饮食因素)参与促进慢性胃炎向癌前期病变发展, 最终导致胃癌发生。因此, 防治人群特别是儿童 HP 感染可成为预防胃癌的重要措施。

**关键词** 幽门螺杆菌; 胃癌; 流行病学; 慢性胃炎; 血清学; 胃镜

**中图分类号** R573

胃癌居我国恶性肿瘤死亡率之首, 而病因尚未清楚。幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, HP)是慢性胃炎的重要病因, 若一旦感染, 多终身存在, 这意味着 HP 相关性慢性胃炎有最终发展为萎缩性胃炎的危险性, 而萎缩性胃炎则是已确认的胃癌前期疾病, 因此, HP 感染与胃癌的关系备受关注。本研究通过资料集成分析(Meta-analysis)证实中国属世界 HP 高感染区<sup>[1]</sup>, 我国各地 HP 感染和胃癌死亡率差异很大<sup>[1,2]</sup>, 是进行 HP 流行病学研究的理想基地。作者在我国胃癌高发和低发区对包括儿童在内的大样本人群进行流行病学的前瞻性研究, 目的是: <1>探讨 HP 流行病学的规律; <2>确认 HP 与胃癌有密切关系; <3>研究 HP 在胃癌发病中所起的作用。以便为胃癌的防治提供依据。兹就研究结果报道如下。

## 研究方法学的建立

### HP 血清学检查<sup>[3,4]</sup>

\* 本研究部分由中澳大学机构合作项目基金资助

\*\* 校友, 现在广州市第一人民医院内科

ELISA 法测定血清 HP IgG 抗体。为排除空肠弯曲菌抗体交叉反应, 本研究对接近临界值的阳性血清加做空肠弯曲菌吸收试验, 结果明显提高血清学检查特异性。经对 113 名接受胃镜检查者鉴定, 本法敏感性 100%、特异性 91.4%, 阳性预测值 96.0%, 阴性预测值 100%。

### HP 组织学检测及慢性胃炎模式分析方法(悉尼胃炎新分类法的应用)<sup>[5]</sup>

1990 年第九届世界胃肠病大会专家小组提出悉尼胃炎分类法, 取代以往各种胃炎分类法<sup>[6]</sup>。我院率先应用该分类法对连续胃镜检查 1 006 例进行前瞻性研究。将内镜分类与组织学分类分开。组织学分类, 常规于胃窦、胃体各取活检 2 块, 病理切片作 HE 及改良 Giemsa 染色。病理报告包括 HP, 炎症、活动性、萎缩、肠化及其分级、胃窦、胃体分开填报, 以印章形式发出, 输入电脑程序分析。应用结果表明: ①HP 是我国慢性胃炎最主要病因, 其组织学表现明显有别于 HP 阴性的所谓“特发性”慢性胃炎, 后者只表现为胃窦轻度慢性炎症不伴活动性及萎缩, 可能没有实质临床意义<sup>[4]</sup>; ②要提高研究 HP 感染率的资料的可靠

性, 必须排除胃镜检查前 1 个月内有使用抗 HP 药物史的病例, 或结合血清学检查<sup>[7]</sup>; 悉尼胃炎新分类法能全面而明确地表达不同的慢性胃炎模式(病变分布、性质、程度), 为大宗病例或人群普查的分析比较提供了一个有可比性的统一标准。该分类法为本研究组其后的流行病学研究所采用。

**<sup>14</sup>C—尿素呼吸试验<sup>[8,9]</sup>**

参照 Marshall 方法加以改良, 改良后具有放射活性低, 方法简便易行等优点。经过对 113 名受试者鉴定, 其敏感性为 98.7%, 特异性为 97.1%。因其能准确测定 HP 阴转及复发或再感染, 可作为抗 HP 治疗药物筛选及疗效监测的非侵入性手段<sup>[9]</sup>, 本研究组用作胃癌介入预防的研究。

**多聚酶链式反应(PCR)<sup>[10]</sup>**

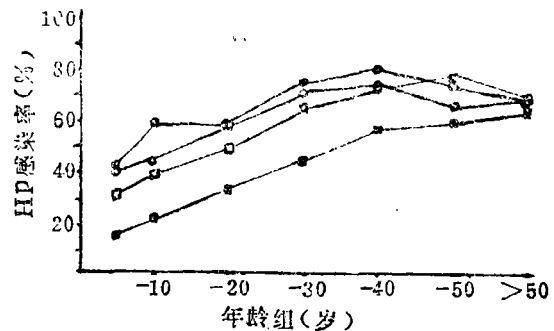
以 HP 尿素酶 A 基因片断衍生物 HPU<sub>1</sub>、HPU<sub>2</sub> 为引物, PCR 30 个循环后斑点杂交。敏感性可测出 10 个细菌, 不与肠道、口腔 11 种常见细菌反应。因能准确检测以往细菌培养方法所不能检测的、有严重污染的标本, 如牙垢、唾液、粪便、水源等各类标本的 HP, 而成为研究 HP 传播途径的重要手段。

**胃癌患者 HP 检出率<sup>[11]</sup>**

有鉴于胃癌患者 HP 检出率各家报道不一, 作者对 51 例胃癌患者同时进行组织学及血清学 HP 检测并分析影响 HP 检出率的因素。结果发现活检取材部位不当、取材不足、近期使用抗 HP 药物等, 均明显影响 HP 组织学的检出率。而血清学则不受这些因素影响, 其检出率为 92.2%, 显著高于相匹配的非胃癌其它消化系恶性肿瘤患者的 47.8% ( $P < 0.01$ ) 及当地同期 40 岁以上普通人群的 70.5% ( $P < 0.01$ )。胃癌扩展越广泛, HP 检出率越低, 提示胃癌发展可能影响 HP 的生存, 部分 HP 阴性胃癌可能曾经有过 HP 感染。上述结果肯定胃癌与 HP 感染的密切相关性。

**广州地区 HP 感染血清学调查<sup>[12,13]</sup>**

用随机抽样法对广州地区城乡各年龄组共 1 848 例(广州市按街区分布; 市郊农村选 3 个县每县选相互邻近饮用河水和井水自然村各 1 个共 6 个点)进行前瞻性血清学及问卷调查。城乡各年龄组 HP 感染率见附图。HP 感染率年龄分布曲线可分为 3 个时期: 其一是“剧增期”, 见于 5 岁以内儿童; 其二是“缓增期”, 见于 5~40 岁人群, 感染率以每年平均 1% 速度递增; 其三是“平坦期”, 见于 40 岁以上人群, 感染率基本不再上升。感染率越低, “剧增期”越不明显, 据国外某些资料报道西方发达国家只有“缓增期”<sup>[13]</sup>。本研究首次显示 HP 感染率年龄分布的全貌, 并提出 5 岁以内儿童是获得 HP 感染的关键时期, 也是造成各地 HP 感染率高低差异的关键。



附图 广州、兰州地区城乡各年龄组 HP 感染率  
 □—□广州市区; ■—■广州农村;  
 ○—○兰州市区; ●—●兰州农村;

本研究比较相邻饮用河水及井水自然村人群 HP 感染率, 两者各年龄组感染率并无显著性差异 ( $P > 0.05$ ), 提示广州地区 HP 感染与水源无关。对问卷调查 48 个变量进行多因素 logistic 回归分析, 结果显示 HP 感染率和人群居住地相关, 与居住密度呈正相关, 但与水源、饮食习惯、卫生条件、社会经济无关。这些结果提示 HP 感染有聚集性倾向, 通过密切接触传播, 而不支持粪—口传播学说。本

研究曾通过体内和体外试验证明十二指肠液对 HP 有强大杀菌作用, 令 HP 难以通过十二指肠在粪便存活<sup>[14,15]</sup>。用 PCR 检测 50 例胃镜检查患者, 发现 43 例胃粘膜 HP 阳性者中 72% 胃液, 24% 牙垢、4% 唾液 HP 阳性, 但未见 1 例粪便 HP 阳性<sup>[10]</sup>。上述结果进一步支持密切接触通过口一口传播。

### 胃癌高发和低发区 HP 感染血清学调查的比较<sup>[16]</sup>

用同样方法对兰州地区城乡(兰州市及市郊农村 3 个县)各年龄组共 3712 人进行调查, 并与广州地区调查结果比较, 各年龄组 HP 感染率分布见附图。兰州地区为胃癌高发区(胃癌死亡率市区为 26/10 万, 市郊县 40/10 万左右), 与胃癌低发区的广州地区(胃癌死亡率城乡均在 5/10 万左右)比较, 胃癌高发区的 HP 感染率高, 且感染年龄提前, 5 岁以内儿童已达 40% 左右, 显著高于相应低发区感染率(P 值均 < 0.001)。这有力支持 HP 与胃癌发病的相关学说, 即早年感染 HP 的人群所引起的慢性活动性胃炎, 随年龄增长发生胃粘膜萎缩、肠化等癌前病变的机会更多, 以致发

生胃癌的可能更大。

值得注意的是, 兰州市区与其市郊县胃癌死亡率相差很大, 但 HP 感染率并无显著差异; 而广州市区与其郊县胃癌死亡率相近, 但 HP 感染率显著高于市郊县。可见, HP 感染率低的地区必伴低胃癌发病率, 但 HP 感染率高的地区并不总伴高胃癌发病率。提示 HP 虽然是胃癌发病的重要因素, 但其本身似不足导致胃癌发病, 而需有其它因素参与。

### 胃癌高、低发区内镜调查

#### 连续病人内镜调查<sup>[17]</sup>

在兰州和广州各选择一家医院对同月连续胃镜检查分别 274 例和 264 例进行前瞻性对照研究。结果: ①兰州胃癌检出率 9.9%, 显著高于广州的 3.3% (P < 0.05); 十二指肠溃疡与胃溃疡之比两地显著不同, 兰州为 2.9:1, 广州为 14.0:1。②两地胃癌和胃、十二指肠溃疡 HP 检出率无显著性差异。但非溃疡性消化不良 (NUD) HP 检出率, 兰州为 71.6%, 显著高于广州的 47.7% (P < 0.05)。③两地 NUD 病人不同年龄组 HP 检出率及 HP 相关性慢性胃炎组织学特征见附表。

附表 广州、兰州 NUD 病人 HP 检出率及 HP 相关性慢性胃炎组织学特征

年龄组 (岁)	HP 检出率 (%)		中重度萎缩 (%)*		中重度肠化 (%)	
	广州	兰州	广州	兰州	广州	兰州
20~	36.7	70.4	0	9.6	0	9.6
30~	41.0	69.4	5.9	11.1	5.9	7.4
40~	68.8	75.0	9.1	22.6	9.1	15.6
50~	63.9	70.6	22.2	45.8	11.1	37.5
60~	66.7	72.7	16.7	43.8	16.7	31.3
合计	47.7	71.6	9.1	25.2	6.5	19.3

(注: \* 重度萎缩广州为 1.8%, 兰州 10.9%)

结果显示, 兰州 HP 感染率显著高于广州, 且这一差异在早年已形成。随年龄增长, 感染 HP 的胃粘膜萎缩及肠化的发生率及发展速度均显著高于广州。这提示, HP 可能通过引起慢性活动性胃炎而成为胃癌的起动力, 其它促进因素(早年 HP 感染、饮食、环境、

遗传)则通过影响慢性胃炎的发展进程, 促进癌前期变化(胃溃疡、萎缩、肠化), 进而导致胃癌发生。

#### 胃癌高发区儿童内镜调查<sup>[18]</sup>

本研究又进一步在胃癌高发区陕西省安塞县(胃癌死亡率 54/10 万)某小学对 135 例

7~12岁儿童进行胃镜抽样检查,并与46例成人该校职工对照。结果:HP感染率7~8岁为44.3%、9~10岁67.7%、11~12岁为64.0%,成人65.2%。组织学上,儿童HP阳性者全部有中重度慢性炎症,其中77.8%有活动性,伴萎缩7~10岁占14.3%、11~12岁占25%(均为轻度)、成人占46.7%(其中10%为中重度)。相反,儿童HP阴性者仅有27.0%有慢性非活动性炎症且绝大部分为轻度并均不伴胃粘膜萎缩。在胃癌高发区对普通人群中儿童的大样本胃镜调查属世界首次报道,本研究以直接而可靠的资料证明:①胃癌高发区HP早年感染率确实相当高;②在胃癌高发区HP感染是引起儿童期慢性活动性胃炎的最主要病因;③胃癌高发区儿童中慢性胃炎可出现胃粘膜早期萎缩改变。进而为作者先前根据血清学调查所提出早年HP感染是胃癌发病的重要因素提供更直接证据。

## 针对HP感染环节对胃癌进行介入性预防的可行性探讨

### 改良三联疗法根除HP<sup>[19]</sup>

三联疗法根除HP的疗效已经确认,但因原方案副反应多而难于推广。本研究将原方案剂量减少、疗程缩短(三钾二铋铬合铋110mg 4次/d,四环素0.25g 4次/d,灭滴灵0.2g 3次/d共两周),初步临床试验结果对21例HP阳性患者HP根除率为85.7%,1年后HP阳转率为15.8%,治疗无明显副反应。大样本临床研究正在进行中。一个HP根除率高,复发率(或再感染率)低,副反应少的治疗方案有可能用于胃癌高发区感染人群,通过根除HP阻断慢性胃炎的发展,以预防胃癌的发生。

### HP感染的免疫预防<sup>[20]</sup>

本课题组通过动物模型,在世界上首次证明HP可以免疫预防。深入研究正在进行中,疫苗研制成功有可能为胃癌预防揭开新的一章。

## 结 语

本研究是世界上首次在胃癌高发、低发区对包括儿童在内的大样本人群进行的血清学及胃镜检查的前瞻性横向流行病学研究。结果提示:①在HP感染率高的地区,HP感染的年龄分布曲线分为3个时期:“剧增期”见于5岁以内儿童,“缓增期”见于5~40岁人群,以每年1%速度递增;“平坦期”见于40岁以上人群,感染率不再上升。5岁以内儿童是获得HP感染的关键时期,也是决定各地感染率高低的关键。②HP经人—人传播,但具体方式未明。许多学者认为是粪—口传播,但本研究从多方面证明密切接触通过口—口传播可能更为重要。③胃癌是多因素疾病,HP在胃癌发病中起关键作用,其启动慢性活动性胃炎的发生,维持慢性胃炎的存在和发展。但胃癌的发生还必须要有其它促进因素的参与。早年HP感染是胃癌高发区的显著特征,是重要的促进因素,因为早年存在的HP相关性慢性胃炎有更多机会发生胃粘膜萎缩、肠化等癌前期病变进而导致胃癌发生。其他环境因素(可能主要是饮食因素)在HP相关性慢性胃炎的发展及胃癌发生进程中亦起重要促进作用。④进一步查明HP的传播方式、寻找可行的HP根除疗法,以及疫苗研制,将可通过防治人群特别是儿童HP感染,以达到防癌目的。这将对胃癌的预防有重大突破。

## 参 考 文 献

1. Li YY, Hu PJ, Du GG, et al. The prevalence of helicobacter pylori infection in the Peoples Republic of China. *Am J Gastroenterol* 1991; 86(4):446
2. 杜国光, 李瑜元, 胡品津. 胃癌流行病学. *广州医药* 1991; 22(3):56
3. 胡品津, 李瑜元, Mitchell HM, 等. <sup>14</sup>C-尿素呼吸试验及血清学检查诊断幽门螺杆菌感染的应用价值. *中华消化杂志* 1993;

- (1):30~33
4. Hu PJ, Li YY, Mitchell HM, et al. Oxyntic and antral gastritis in the People's Republic of China: Diagnosis and relationship to helicobacter pylori. *Am J Gastroenterol* 1992; 87(6):741
  5. 胡品津, 陈旻湖, 唐端芳, 等. 悉尼胃炎新分类法在连续胃镜检查 1 006 例的应用. *中山医科大学学报* 1992; 13(3):56
  6. 胡品津. 悉尼系统: 新的胃炎分类法. *国外医学(内科分册)* 1991; (7):289~92
  7. 唐端芳, 胡品津. 药物使用史对幽门螺杆菌检测的影响分析. *新医学* 1992; 23(6):297
  8. 胡品津, 李瑜元, 杜国光, 等.  $^{14}\text{C}$ -尿素呼吸试验检测胃幽门弯曲菌. *中山医科大学学报* 1990; 11(3):5
  9. 胡品津, 张秋生, 章天子, 等.  $^{14}\text{C}$ -尿素呼吸试验及血清学对治疗幽门螺杆菌感染的疗效监测作用. *新医学* 1993; 待发表
  10. 胡品津, 黄安根, 章天子, 等. 多聚酶链反应检测胃粘膜、胃液、牙垢、唾液及粪便幽门螺杆菌. 成都-香港国际胃肠病会议论文, 1993.
  11. 胡品津, 章天子, 叶华清, 等. 胃癌患者幽门螺杆菌的检出情况. *癌症 成都-香港国际胃肠病会议论文* 1993
  12. 李瑜元, 胡品津, 王志瑾, 等. 胃幽门螺杆菌感染流行病学调查. *中华医学杂志* 1993; 73(3):168
  13. Mitchell HM, Li YY, Hu PJ, et al. Epidemiology of helicobacter pylori in Southern China: Identification of early childhood as the critical period for acquisition. *J Inf Dis* 1992; 166:149
  14. 杜国光, 李瑜元, 林赛贞, 等. 胆汁返流与胃幽门螺杆菌感染的关系. *中华消化杂志* 1992; 12(3):158~60
  15. Mitchell HM, Li YY, Hu PJ, et al. The susceptibility of Helicobacter pylori to bile may be an obstacle to faecal transmission. *Europ J Gastroenterol Hepatol* 1992; 4(Suppl 1):S79
  16. 胡品津, 李瑜元, 赵世民, 等. 幽门螺杆菌感染流行病学调查—胃癌高、低发区对比研究. *中华内科杂志* 待发表
  17. 李瑜元, 胡品津, 赵世民, 等. 胃癌高、低发区连续胃镜检查病例幽门螺杆菌相关性胃炎的比较. *成都-香港国际胃肠病会议论文* 1993
  18. 胡品津, 刘端祺, 李瑜元, 等. 胃癌高发区人群中学龄期儿童胃镜调查. *成都-香港国际胃肠病会议论文* 1993
  19. 胡品津、崔毅、陈为. 改良三联疗法根除幽门螺杆菌及预防十二指肠溃疡复发的临床研究. *临床消化病杂志* 1993; 5(增刊): 17~18
  20. Chen M, Lee A, Hazell LS. Immunization against gastric helicobacter infection in a mouse/Helicobacter felis model. *lancet (letter)* 1992; 339:1120

(1993-04-18收稿 1993-05-18修回)

# EPIDEMIOLOGICAL STUDY OF HELICOBACTER PYLORI INFECTION IN RELATION TO GASTRIC CANCER

Hu Pinjin

(Department. of Gastroenterology, First Affiliated Hospital)

Li Yuyuan

(First Municipal People's Hospital of Guangzhou)

This study included: (1) establishment of a series of methods for the detection of helicobacter pylori (HP) infection for epidemiological study; (2) serological survey in the population in the areas with higher and lower incidences of gastric cancer; (3) endoscopic survey in the population in the same areas; (4) other related studies. The results suggest that ① There are three phases in the age distribution curve of HP infection, i.e. rapid increase phase, steady increase phase and flat phase, the rapid increase phase in children under age 5 is the critical period for the acquisition of HP. ② Oral-oral transmission through close contact is possibly the most important way in HP transmission. ③ Infection with HP may be a necessary but not sufficient factor in the development of gastric cancer. It may occupy a key position in the sequence of events leading to gastric cancer particularly in initiating chronic gastritis, but additional factors (mainly early HP infection and dietary factors) may be necessary for promoting the progress of chronic gastritis to precancerous lesions and finally to gastric cancer. In conclusion, it is possible to prevent gastric cancer by prevention and treatment of HP in the population particularly in children.

**Key words** helicobacter pylori; gastric cancer; epidemiology; chronic gastritis; serology; gastroscopy

(上接封2)

的是胎心搏的建立可提供穿刺辨认的标记。但超过妊娠12周亦无好处,可能引起保留胎儿流产,或因胎儿与附属物坏死吸收对母体不利。

## 参 考 文 献

1. Evans M I, Fletcher J C, Zador IE, et al: Selective first-trimester termination in octuplet and quadruplet pregnancies: Clinical and ethical issues. *Am J Obstet Gynaecol* 1988;71(3):289
2. Itskovitz-Eldor J, Thaler I, Drugan A, et al. Transvaginal embryo aspiration-A safe method for selective reduction in multiple pregnancies. *Fertil Steril* 1992;58(2):351
3. Landy H, Wermer S, Conson SL, et al: The vanishing twin ultrasonic assessment of fetal disappearance in the first trimester. *Am J Obstet Gynaecol* 1986;14:155