

· 中青年学者论坛 ·



杜奕奇 海军军医大学（第二军医大学）第一附属医院消化内科副主任，教授、主任医师，博士生导师。现任中华医学会消化病学分会胰腺学组副组长，中华医学会消化内镜学分会小肠镜学组副组长，中国医师协会胰腺病学专业委员会副主任委员，上海市消化病学会副主任委员。长期致力于消化道早癌筛查和幽门螺杆菌感染防治研究。承担国家重点研发计划项目1项、国家自然科学基金项目6项、上海市课题7项，作为第一或通信作者在SCI收录期刊发表论文50余篇，作为第三完成人获国家科技进步奖二等奖2项。入选军队学科拔尖人才、上海市优秀学术带头人、海军军医大学（第二军医大学）“深蓝”人才工程卓越团队。

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20220597

防治幽门螺杆菌感染是预防胃癌的必经之路

周显祝，杜奕奇*

海军军医大学（第二军医大学）第一附属医院消化内科，上海 200433

[摘要] 我国是消化道肿瘤高发国家，也是胃癌发病率和幽门螺杆菌（*H. pylori*）感染率双高国家。*H. pylori*是胃癌的明确致癌物，同时也是胃癌最重要的可控危险因素。根除*H. pylori*的时机越早越好，对于已发生肠上皮化生的患者通过根除*H. pylori*也可获益。*H. pylori*感染的管理策略已经从“检测和治疗”“筛查和治疗”向“以家庭为单位防控”转变。筛查并根除*H. pylori*是降低我国胃癌发生率的可行途径。

[关键词] 胃肿瘤；筛查；幽门螺杆菌；根除治疗；预防

[中图分类号] R 735.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2097-1338(2022)12-1349-07

Prevention and treatment of *Helicobacter pylori* infection is a feasible way to prevent gastric cancer

ZHOU Xian-zhu, DU Yi-qi*

Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

[Abstract] China is a country with a high incidence of gastrointestinal cancer, as well as a country with a high incidence of gastric cancer and a high infection rate of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). *H. pylori* is a definite carcinogen of gastric cancer, hence is the most important controllable risk factor of gastric cancer. The earlier to eradicate *H. pylori*, the better outcomes could be obtained. For patients with intestinal metaplasia, can also benefit from eradicating *H. pylori*. The management strategy for *H. pylori* infection has been changed from “test and treat”, “screening and treat” to “family-based prevention and control”. Screening and eradicating *H. pylori* is a feasible way to reduce the incidence of gastric cancer in China.

[Key words] stomach neoplasms; screening; *Helicobacter pylori*; eradication; prevention

[Acad J Naval Med Univ, 2022, 43(12): 1349-1355]

近年来，胃癌的早期诊断和治疗愈发受到大众关注。国际癌症研究所发布的全球癌症发病及死亡数据显示，2020年全世界胃癌新发病例约为109万

例，占新发肿瘤病例的6%，居全球第5位；年龄标准化发病率为15.8/10万人（男性）和7.0/10万人（女性），年龄标准化死亡率为11.0/10万人（男性）

[收稿日期] 2022-07-18 **[接受日期]** 2022-08-30

[基金项目] 上海市卫生健康委员会先进适宜技术推广项目（2019SY001）。Supported by Advanced and Appropriate Technology Popularization Project of Shanghai Municipal Health Commission (2019SY001).

[作者简介] 周显祝，博士生，住院医师。E-mail: zhouxianzhu1994@163.com

*通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-31161344, E-mail: duyiqi@hotmail.com

和4.9/10万人(女性)^[1]。胃癌的发生在不同地域存在明显差异,其中东亚和东欧等地区的胃癌发病率最高,高达(17.4~32.5)/10万人,病死率高达(7.1~13.2)/10万人^[1]。WHO数据显示,2020年中国有47.85万胃癌新发病例和37.38万胃癌相关死亡病例,分别占全球胃癌新发和死亡病例的44.0%和48.6%^[2],且胃癌发病率和死亡率在我国呈上升趋势^[3]。降低胃癌的发病率和死亡率是我国亟待解决的重要公共卫生问题。

胃癌的发生由遗传、环境、饮食、感染等多种因素共同作用,其中幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染被认为是胃癌的最重要影响因素之一^[4-5]。*H. pylori*是一种以人类为宿主的病原体微生物,可在人与人之间传播,并在所有定植对象中引起慢性活动性胃炎,导致消化性溃疡、慢性萎缩性胃炎、胃腺癌和黏膜相关淋巴组织(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)淋巴瘤等疾病。*H. pylori*与胃癌的相关性于20世纪90年代逐步得到确认,1994年被WHO国际癌症研究机构列为I类致癌原^[6],并于2022年被进一步明确为与黄曲霉毒素和亚硝胺同级的致癌物^[7]。数据显示,2018年我国有78万例癌症患者可归因于感染,其中*H. pylori*占感染所致肿瘤的43.6%^[8],位居第一,故其在肿瘤防治中的重要性不言而喻。

2017—2021年,我国消化病临床医学研究中心(上海)牵头发布了5项专家共识,对推动我国开展广泛筛查并根除*H. pylori*以预防胃癌发挥了积极作用^[9-13]。其中*H. pylori*根除与胃癌防控共识^[14]及居民家庭*H. pylori*感染防控共识^[15]还分别于2020年和2022年在国际期刊发表,引起了广泛关注。最新发布的《第六次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告(非根除治疗部分)》依然强调*H. pylori*感染是胃癌最主要的可控危险因素,并建议提高公众对根除*H. pylori*可预防胃癌的知晓度^[16]。

1 *H. pylori*是胃癌的明确致癌物

*H. pylori*感染引起胃炎的模式被描述为急性-慢性炎症,即初感者经历急性期感染后发生慢性化转变,这种慢性进行性损伤可直接和间接导致胃上皮细胞的遗传性改变,引起胃黏膜萎缩并最终导致

胃癌的发生^[17]。*H. pylori*与胃癌的相关性已经得到流行病学的广泛证实。1994年美国的一项前瞻性流行病学调查显示,*H. pylori*感染者发生胃癌的危险增加4~6倍^[18]。2001年日本学者对1526例胃溃疡患者随访7.8年发现,*H. pylori*感染组中36例(2.9%,36/1246)患者发生了胃癌,而*H. pylori*未感染组无胃癌发生^[19]。为了揭示*H. pylori*引起胃癌的具体过程,美国学者Correa^[20]提出了肠型胃癌的发展模型(Correa模型):正常胃黏膜在*H. pylori*的诱导下进展为慢性炎症、萎缩性胃炎、肠上皮化生、上皮内瘤变,并最终进展为胃癌。其中萎缩性胃炎和肠上皮化生被称为癌前状态,上皮内瘤变被称为癌前病变。上述理论得到诸多研究的证实。2021年中国的一项多中心横断面研究分析了14929例胃癌高危受试者的胃黏膜状态,结果显示*H. pylori*是萎缩性胃炎和肠上皮化生的独立危险因素($OR=1.4$),证实了*H. pylori*感染与胃癌前状态的相关性^[21]。2018年一项纳入超过40万例受试者的meta分析显示,肠上皮化生患者相比正常人群有更高的胃癌发生风险($OR=3.6$),证实Correa模型中的癌前状态是胃癌发生的重要危险因素^[22],为肠型胃癌的发生提供了基础条件。

值得注意的是,上述*H. pylori*相关胃癌风险的流行病学研究均集中在远端胃癌,部分学者认为*H. pylori*对近端胃癌(贲门癌)的影响仍存争议。马斯特里赫特V共识^[4]肯定了*H. pylori*对近端胃癌的致病作用,并认为*H. pylori*是所有部位胃腺癌的主要危险因素。2021年发表的一项来自中国的病例队列研究同样证实了*H. pylori*对贲门癌的影响^[23]。

2 *H. pylori*感染是胃癌最重要的可控危险因素

尽管非洲和部分亚洲国家(如印度)的*H. pylori*感染率很高,但其胃癌并不高发,这说明还有其他因素同样参与了胃癌的发生。大量研究显示胃癌是*H. pylori*感染、遗传和环境(如高盐饮食)等多种因素共同作用的结果^[24]。明确各类致病因素在胃癌发生过程中作用的大小,将为胃癌防治提供重要依据。2022版马斯特里赫特VI共识^[5]明确提出*H. pylori*感染是胃癌发生的主要致病因素,

而环境的影响次于 *H. pylori* 感染。Watanabe 等^[25] 的研究显示,蒙古沙鼠经口接种 *H. pylori* 的 62 周内,有 37% 动物的幽门区域能够观察到腺癌病变,而并无证据表明单纯环境因素能够诱导胃癌的发生^[26]。Rogers 等^[27] 的研究表明, *H. pylori* 感染组小鼠诱导胃黏膜癌变的能力远高于环境因素组(高盐饮食)。上述研究均提示 *H. pylori* 感染而非环境因素是胃癌发生的重要条件。2020 年我国台北全球共识认为全球范围内 89% 的非贲门胃癌可归因于 *H. pylori*, 进一步肯定了 *H. pylori* 感染对胃癌发生、发展的重要作用^[17]。

与此同时, *H. pylori* 感染作为胃癌危险因素的另一大特点——可控性,同样不容忽视。这体现在 *H. pylori* 能够被抗菌药物根除,并通过卫生环境的改善阻断后续传播,从而降低人群感染率。多项国内外临床观察和国际共识均明确指出,根除 *H. pylori* 可减轻胃黏膜活动性炎症、降低血液炎症指标^[28-29]、阻止黏膜向萎缩性胃炎和肠上皮化生甚至上皮内瘤变的发展进程,并最终降低胃癌发生率。我国福建长乐 1994—2020 年间开展的一项前瞻性随机对照研究显示,1 630 例无症状 *H. pylori* 感染者中,根除 *H. pylori* 治疗组的胃癌发生率为 2.57%,显著低于安慰剂组的 4.31%,胃癌发生风险下降约 40%^[30]。山东临朐自 1995 年开展的一项随机对照研究将 *H. pylori* 抗体阳性的 35~64 岁居民随机分入 *H. pylori* 根除组、维生素补充剂组与安慰剂组,结果显示根除 *H. pylori* 后胃癌发生风险随访 8 年下降 29%,随访 15 年下降 39%,随访 22 年下降 52%,提示根除 *H. pylori* 后随访时间越长,降低胃癌风险越明显^[31-33]。一方面, *H. pylori* 根除产生的收益可能具有时间累积效应,根除时间越长,获益越大;另一方面,胃癌发病率在 50 岁后显著升高,在上述胃癌高发病率人群中根除 *H. pylori* 可能存在更显著获益,表现为低胃癌风险的时间依赖性变化。此外,多项证据表明根除 *H. pylori* 同样会降低早期胃癌根治性内镜切除术后异时性胃癌的发生风险^[34-36],进一步肯定了 *H. pylori* 作为胃癌可控危险因素的作用。

尽管数据提示我国 *H. pylori* 感染率以每年 0.9% 的速度不断下降^[37],但我国的总体

H. pylori 感染率仍高达 41.9%,其中成年人感染率为 48.5%,儿童感染率为 15.3%^[38];当以家庭为单位计算 *H. pylori* 感染率时,有 80% 的家庭存在 *H. pylori* 感染者^[39],提示我国 *H. pylori* 感染现状仍值得警惕。

3 根除 *H. pylori* 的时机越早越好

明确 *H. pylori* 根除的积极获益后,应如何正确选择 *H. pylori* 根除时机呢?肠型胃癌的发展遵循 Correa 级联路径,其发生风险与胃黏膜损伤的范围和严重程度密切相关,当萎缩性胃炎变得广泛并进展为肠上皮化生时胃癌风险会成倍增加^[11]。研究显示, *H. pylori* 根除的获益同样与根除时胃黏膜的损伤程度相关。2016 年一项纳入 7 955 名受试者的 meta 分析显示,在接受 *H. pylori* 根除治疗的 2 115 名基线时处于癌前状态(肠上皮化生)的参与者中胃癌的相对风险为 0.88,而在 1 337 名无癌前病变(或仅存在萎缩)参与者中胃癌的相对风险仅为 0.25^[40]。这一趋势表明,在黏膜损伤程度较轻的患者中根除 *H. pylori* 预防胃癌的效果优于已有肠上皮化生损伤的个体。根除 *H. pylori* 可以阻止损伤的进展,但不太可能完全扭转已经发生的遗传损害。因此,在出现不可逆的遗传不稳定性之前进行 *H. pylori* 根除可使个体获得最大的益处,即 *H. pylori* 根除越早越好。此外,尽早根除 *H. pylori* 可以最大程度阻断 *H. pylori* 在家庭内的继发传播,是防止新生儿及儿童感染、保护家庭未感染者的有效方式。由于 *H. pylori* 感染通常是在儿童时期获得,患者年龄一定程度反映了感染的持续时间,因此我国台北全球共识也认为在较年轻(20~40 岁)的个体中进行 *H. pylori* 根除更具成本效益优势^[17]。尽管高龄 *H. pylori* 患者的胃黏膜状态通常较差,致根除 *H. pylori* 的获益并不突出,但高龄 *H. pylori* 患者作为家庭内重要的 *H. pylori* 传播源,是新生儿及青少年感染的重大威胁,因此我们认为基于 *H. pylori* 家庭管理的观念,高龄患者根除 *H. pylori* 仍有获益。

需要注意的是,对于已发生肠上皮化生的患者,根除 *H. pylori* 并非完全没有意义。既往部分观点认为胃黏膜癌变过程存在“不可逆点”,即 *H. pylori* 根除仅能逆转胃黏膜萎缩等轻度病变,

但无法改善肠上皮化生。上述观点在2017年的马斯特里赫特V共识^[4]中有所体现。然而最新研究显示,当随访时间进一步延长时,肠上皮化生患者根除*H. pylori*仍能获得显著收益^[41]。但由于此时黏膜损伤已经发生,*H. pylori*的根除并不能将胃癌风险重置为零,仅能阻止风险的升高或降低后续风险。

4 *H. pylori* 检测、筛查与治疗策略的转变

尽管大量研究已经确认根除*H. pylori*能减少胃癌的发生风险,但距离通过全民筛查和根除*H. pylori*,将上述基础和临床知识转化为公共卫生干预措施并最终防止胃癌的发生还存在较大现实差距。其中,*H. pylori*筛查策略(识别胃癌高危人群)的选择和成本效益的高低是阻碍政策推行的关键因素。早在1997年,西方学者就提出对45岁以上消化不良症状患者进行*H. pylori*检测^[42],该论述在2007年发表的马斯特里赫特III共识中被正式表述为“检测和治疗(test and treat)”策略^[43]。然而该策略的目标人群主要是西方国家(内镜检查费用高)无报警症状的消化不良患者。基于我国较低的内镜检测费用,该策略并没有被我国历次*H. pylori*感染共识采纳。2017年的马斯特里赫特V共识在局限于消化不良患者*H. pylori*筛查的基础上,进一步提出了基于人群的主动筛查策略——在胃癌高风险社区使用*H. pylori*“筛查和治疗(screen and treat)”策略^[4]。我国马祖列岛2004—2018年开展的*H. pylori*大规模筛查项目使当地居民胃癌患病率从64.2%下降到15.0%,胃癌发病率和死亡率分别降低53%和25%,肯定了基于人群的*H. pylori*根除对降低胃癌发病率的作用^[44]。研究显示“筛查和治疗”策略对预防胃癌具有成本效益^[45-46],其中*H. pylori*感染率、根除*H. pylori*降低胃癌的比率、筛查年龄、胃癌发病率、检查或癌症治疗的成本等5个变量决定了成本效益的大小。我国有近半数人口感染*H. pylori*^[38],且整体胃癌发病率近30例/(10万·年),远超胃癌高发区的>20例/(10万·年)标准^[17],因此在我国推行基于人群的*H. pylori*“筛查和治疗”策略更符合实际状况。

我国是人口大国,第七次全国人口普查结果显示,我国有超14亿人口和近5亿个家庭。相较最早提出的“检测和治疗”策略,“筛查和治疗”策略显得更加主动。但若仅将上述“筛查和治疗”策略应用于我国,会在筛查实施的漫长进程中不可避免地造成人群再感染,尤其是在缺乏被感染家庭成员的共同参与时,很难从源头上控制感染。为了将“筛查和治疗”策略更好地与我国客观实际相结合,我国学者在前2种筛查策略的基础上提出了“以家庭为单位的*H. pylori*感染控制和管理”的理念^[9,15],用于在社区层面上预防和控制*H. pylori*感染。

该策略是对所有感染*H. pylori*的家庭成员进行筛查、识别、治疗和随访,是既往根除*H. pylori*共识的延伸,能够提高家庭成员的参与度和对感染的认识,防止或减少细菌在家庭中的传播,并节省后期的医疗费用。2021年的一项meta分析显示,与治疗单一感染者的方法相比,基于家庭的*H. pylori*治疗具有更高的根除率(93.4% vs 83.2%)和更低的复发率(6.0% vs 9.1%)^[47]。与*H. pylori*感染者生活在一起的家庭成员,由于具有相似的生活习惯、共用餐具、亲密接触以及给幼儿咀嚼喂食等因素,导致感染风险及根除后再次感染的风险增加。最新的卫生经济学分析进一步指出,与不筛查相比,基于家庭的*H. pylori*治疗策略和全民筛查治疗策略在胃癌预防方面都具有成本效益,其中基于家庭的策略支出更低[基于家庭的策略为9.18美元/质量调整寿命年(quality-adjusted life year, QALY),全民筛查策略为12.08美元/QALY]^[48]。因此基于家庭的*H. pylori*管理和筛查策略被认为是减少*H. pylori*感染并预防相关疾病的有效实用新策略。

5 问题与展望

我国胃癌的医疗负担依然很重,胃癌的防控任重道远。胃癌作为一种可预防的疾病,*H. pylori*感染是其最重要的可控危险因素,也是胃癌防控的必经之路。基于家庭为单位的*H. pylori*筛查流程是今后防控胃癌的新策略,该策略具有更高的*H. pylori*根除率和更低的复发率^[47],且同时适用于*H. pylori*高感染区和低感染区^[15],有更高的效

益成本比^[48],便于全国范围推行。目前 *H. pylori* 家庭筛查策略的合理性已经得到充分论证,未来更需大规模以家庭为单位的流行病学调查以为相关政策的制定提供数据支撑。同时,家庭筛查策略的患者依从性难度也由于受试对象的增加而快速提高,这仍需我们在政策的推行中不断摸索解决方案。相信随着相应卫生政策的制定和临床医师、社区医师的共同持续努力,积极推动胃癌预防工作,我国的胃癌防治之路将前景光明。

[参考文献]

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, LAVERSANNE M, SOERJOMATARAM I, JEMAL A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71: 209-249.
- [2] QIU H B, CAO S M, XU R H. Cancer incidence, mortality, and burden in China: a time-trend analysis and comparison with the United States and United Kingdom based on the global epidemiological data released in 2020[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2021, 41: 1037-1048.
- [3] 曹毛毛,李贺,孙殿钦,何思怡,雷林,彭绩,等.2000—2019年中国胃癌流行病学趋势分析[J]. *中华消化外科杂志*, 2021, 20: 102-109.
- [4] MALFERTHEINER P, MEGRAUD F, O'MORAIN C A, GISBERT J P, KUIPERS E J, AXON A T, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence consensus report[J]. *Gut*, 2017, 66: 6-30.
- [5] MALFERTHEINER P, MEGRAUD F, ROKKAS T, GISBERT J P, LIOU J M, SCHULZ C, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report[J/OL]. *Gut*, 2022. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327745.
- [6] IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. Lyon, 7-14 June 1994[J]. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, 1994, 61: 1-241.
- [7] The U.S. Department of Health and Human Services. *Helicobacter pylori* (chronic infection). The 15th report on carcinogens 2021[EB/OL]. [2022-05-07]. <http://ntp.niehs.nih.gov/go/roc>.
- [8] DE MARTEL C, GEORGES D, BRAY F, FERLAY J, CLIFFORD G M. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis[J/OL]. *Lancet Glob Health*, 2020, 8: e180-e190. DOI: 10.1016/S2214-109X(19)30488-7.
- [9] 国家消化系统疾病临床医学研究中心(上海),消化道早癌防治中心联盟,中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌和消化性溃疡学组,全国幽门螺杆菌研究协作组.中国居民家庭幽门螺杆菌感染的防控和管理专家共识(2021年)[J]. *中华消化杂志*, 2021, 41: 221-233.
- [10] 国家消化系统疾病临床医学研究中心(上海),中华医学会健康管理学分会,中华医学会核医学分会.幽门螺杆菌-尿素呼气试验临床应用专家共识(2020年)[J]. *中华消化杂志*, 2020, 40: 797-802.
- [11] 国家消化系统疾病临床医学研究中心(上海),国家消化道早癌防治中心联盟,中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组,中华医学会健康管理学分会,中国医师协会内镜医师分会消化内镜专业委员会,中国抗癌协会肿瘤内镜专业委员会.中国胃黏膜癌前状态和癌前病变的处理策略专家共识(2020年)[J]. *中华消化杂志*, 2020, 40: 731-741.
- [12] 国家消化系统疾病临床医学研究中心(上海),国家消化道早癌防治中心联盟,中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组,中华医学会外科学分会胃癌学组,中华医学会健康管理学分会,中国医师协会内镜医师分会消化内镜专业委员会,等.中国幽门螺杆菌根除与胃癌防控的专家共识意见(2019年,上海)[J]. *中华健康管理学杂志*, 2019, 13: 285-291.
- [13] 国家消化系统疾病临床医学研究中心,中华医学会消化内镜学分会,中华医学会健康管理学分会,中国医师协会内镜医师分会消化内镜专业委员会,中国医师协会内镜医师分会消化内镜健康管理及体检专业委员会,国家消化内镜质控中心,等.中国早期胃癌筛查流程专家共识意见(草案2017年,上海)[J]. *中华消化内镜杂志*, 2018, 35: 77-83.
- [14] DU Y Q, ZHU H Y, LIU J, LI J N, CHANG X, ZHOU L Y, et al. Consensus on eradication of *Helicobacter pylori* and prevention and control of gastric cancer in China (2019, Shanghai)[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2020, 35: 624-629.
- [15] DING S Z, DU Y Q, LU H, WANG W H, CHENG H, CHEN S Y, et al. Chinese consensus report on family-based *Helicobacter pylori* infection control and management (2021 edition)[J]. *Gut*, 2022, 71: 238-253.
- [16] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组.第六次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告(非根除治疗部分)[J]. *中华消化杂志*, 2022, 42: 289-303.
- [17] LIOU J M, MALFERTHEINER P, LEE Y C, SHEU B S, SUGANO K, CHENG H C, et al. Screening and eradication of *Helicobacter pylori* for gastric cancer prevention: the Taipei global consensus[J]. *Gut*, 2020, 69: 2093-2112.

- [18] FORMAN D, WEBB P, PARSONNET J. *H pylori* and gastric cancer[J]. Lancet, 1994, 343: 243-244.
- [19] UEMURA N, OKAMOTO S, YAMAMOTO S, MATSUMURA N, YAMAGUCHI S, YAMAKIDO M, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer[J]. N Engl J Med, 2001, 345: 784-789.
- [20] CORREA P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process: first American Cancer Society award lecture on cancer epidemiology and prevention[J]. Cancer Res, 1992, 52: 6735-6740.
- [21] ZHOU X Z, ZHU H Y, ZHU C P, LIN K, CAI Q C, LI Z S, et al. *Helicobacter pylori* infection and serum pepsinogen level with the risk of gastric precancerous conditions: a cross-sectional study of high-risk gastric cancer population in China[J]. J Clin Gastroenterol, 2021, 55: 778-784.
- [22] SHAO L M, LI P W, YE J, CHEN J M, HAN Y H, CAI J T, et al. Risk of gastric cancer among patients with gastric intestinal metaplasia[J]. Int J Cancer, 2018, 143: 1671-1677.
- [23] YANG L, KARTSONAKI C, YAO P, DE MARTEL C, PLUMMER M, CHAPMAN D, et al. The relative and attributable risks of cardia and non-cardia gastric cancer associated with *Helicobacter pylori* infection in China: a case-cohort study[J/OL]. Lancet Public Health, 2021, 6: e888-e896. DOI: 10.1016/S2468-2667(21)00164-X.
- [24] SMYTH E C, NILSSON M, GRABSCH H I, VAN GRIEKEN N C, LORDICK F. Gastric cancer[J]. Lancet, 2020, 396: 635-648.
- [25] WATANABE T, TADA M, NAGAI H, SASAKI S, NAKAO M. *Helicobacter pylori* infection induces gastric cancer in Mongolian gerbils[J]. Gastroenterology, 1998, 115: 642-648.
- [26] PRITCHARD D M, PRZEMECK S M C. Review article: how useful are the rodent animal models of gastric adenocarcinoma? [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2004, 19: 841-859.
- [27] ROGERS A B, TAYLOR N S, WHARY M T, STEFANICH E D, WANG T C, FOX J G. *Helicobacter pylori* but not high salt induces gastric intraepithelial neoplasia in B6129 mice[J]. Cancer Res, 2005, 65: 10709-10715.
- [28] GATTA L, DI MARIO F, VAIRA D, RUGGE M, FRANZÈ A, PLEBANI M, et al. Quantification of serum levels of pepsinogens and gastrin to assess eradication of *Helicobacter pylori*[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2011, 9: 440-442.
- [29] OKUBO M, TAHARA T, SHIBATA T, NAKAMURA M, YOSHIOKA D, MAEDA Y, et al. Changes in gastric mucosal patterns seen by magnifying NBI during *H. pylori* eradication[J]. J Gastroenterol, 2011, 46: 175-182.
- [30] YAN L J, CHEN Y, CHEN F, TAO T, HU Z J, WANG J Z, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on gastric cancer prevention: updated report from a randomized controlled trial with 26.5 years of follow-up[J/OL]. Gastroenterology, 2022, 163: 154-162.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2022.03.039.
- [31] YOU W C, BROWN L M, ZHANG L, LI J Y, JIN M L, CHANG Y S, et al. Randomized double-blind factorial trial of three treatments to reduce the prevalence of precancerous gastric lesions[J]. J Natl Cancer Inst, 2006, 98: 974-983.
- [32] MA J L, ZHANG L, BROWN L M, LI J Y, SHEN L, PAN K F, et al. Fifteen-year effects of *Helicobacter pylori*, garlic, and vitamin treatments on gastric cancer incidence and mortality[J]. J Natl Cancer Inst, 2012, 104: 488-492.
- [33] LI W Q, ZHANG J Y, MA J L, LI Z X, ZHANG L, ZHANG Y, et al. Effects of *Helicobacter pylori* treatment and vitamin and garlic supplementation on gastric cancer incidence and mortality: follow-up of a randomized intervention trial[J/OL]. BMJ, 2019, 366: 15016. DOI: 10.1136/bmj.15016.
- [34] CHOI I J, KOOK M C, KIM Y I, CHO S J, LEE J Y, KIM C G, et al. *Helicobacter pylori* therapy for the prevention of metachronous gastric cancer[J]. N Engl J Med, 2018, 378: 1085-1095.
- [35] CHOI J M, KIM S G, CHOI J, PARK J Y, OH S, YANG H J, et al. Effects of *Helicobacter pylori* eradication for metachronous gastric cancer prevention: a randomized controlled trial[J/OL]. Gastrointest Endosc, 2018, 88: 475-485.e2. DOI: 10.1016/j.gie.2018.05.009.
- [36] FUKASE K, KATO M, KIKUCHI S, INOUE K, UEMURA N, OKAMOTO S, et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial[J]. Lancet, 2008, 372: 392-397.
- [37] LI M M, SUN Y Y, YANG J, DE MARTEL C, CHARVAT H, CLIFFORD G M, et al. Time trends and other sources of variation in *Helicobacter pylori* infection in mainland China: a systematic review and meta-analysis[J/OL]. Helicobacter, 2020, 25: e12729. DOI: 10.1111/hel.12729.
- [38] ZAMANI M, EBRAHIMTABAR F, ZAMANI V,

- MILLER W H, ALIZADEH-NAVAEI R, SHOKRI-SHIRVANI J, et al. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, 47: 868-876.
- [39] YU X C, SHAO Q Q, MA J, YU M, ZHANG C, LEI L, et al. Family-based *Helicobacter pylori* infection status and transmission pattern in central China, and its clinical implications for related disease prevention[J]. *World J Gastroenterol*, 2022, 28: 3706-3719.
- [40] CHEN H N, WANG Z, LI X, ZHOU Z G. *Helicobacter pylori* eradication cannot reduce the risk of gastric cancer in patients with intestinal metaplasia and dysplasia: evidence from a meta-analysis[J]. *Gastric Cancer*, 2016, 19: 166-175.
- [41] PIAZUELO M B, BRAVO L E, MERA R M, CAMARGO M C, BRAVO J C, DELGADO A G, et al. The Colombian chemoprevention trial: 20-year follow-up of a cohort of patients with gastric precancerous lesions[J/OL]. *Gastroenterology*, 2021, 160: 1106-1117. e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.11.017.
- [42] Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht consensus report. European *Helicobacter Pylori* Study Group[J]. *Gut*, 1997, 41: 8-13.
- [43] MALFERTHEINER P, MEGRAUD F, O'MORAIN C, BAZZOLI F, EL-OMAR E, GRAHAM D, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report[J]. *Gut*, 2007, 56: 772-781.
- [44] CHIANG T H, CHANG W J, CHEN S L S, YEN A M F, FANN J C Y, CHIU S Y H, et al. Mass eradication of *Helicobacter pylori* to reduce gastric cancer incidence and mortality: a long-term cohort study on Matsu Islands[J]. *Gut*, 2021, 70: 243-250.
- [45] LANSDORP-VOGELAAR I, SHARP L. Cost-effectiveness of screening and treating *Helicobacter pylori* for gastric cancer prevention[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2013, 27: 933-947.
- [46] AREIA M, CARVALHO R, CADIME A T, ROCHA GONÇALVES F, DINIS-RIBEIRO M. Screening for gastric cancer and surveillance of premalignant lesions: a systematic review of cost-effectiveness studies[J]. *Helicobacter*, 2013, 18: 325-337.
- [47] ZHAO J B, YUAN L, YU X C, SHAO Q Q, MA J, YU M, et al. Whole family-based *Helicobacter pylori* eradication is a superior strategy to single-infected patient treatment approach: a systematic review and meta-analysis[J/OL]. *Helicobacter*, 2021, 26: e12793. DOI: 10.1111/hel.12793.
- [48] MA J, YU M, SHAO Q Q, YU X C, ZHANG C, ZHAO J B, et al. Both family-based *Helicobacter pylori* infection control and management strategy and screen-and-treat strategy are cost-effective for gastric cancer prevention[J/OL]. *Helicobacter*, 2022, 27: e12911. DOI: 10.1111/hel.12911.

[本文编辑] 孙岩