

根除幽门螺杆菌对萎缩性胃炎患者血清学指标的影响

刘德地¹, 王亚雷², 张磊²

摘要 在慢性萎缩性胃炎(CAG)患者中随访观察幽门螺杆菌(HP)根除治疗前后血清学指标的变化。采用前瞻性研究方法,观察CAG患者在根除HP前后的血清胃蛋白酶原(PG) I、PG II、胃蛋白酶原 I/II比值(PGR)、促胃液素-17(G-17)的变化,OLGA分期和OLGIM分期进行比较分析。CAG患者中,根除HP治疗结束6个月后来随访的患者共有36例,而在根除治疗12个月后来随访的患者共有51例。与根除治疗前比较,治疗6个月后的血清G-17水平下降,OLGA分期中Ⅲ期患者减少($P < 0.05$)。在成功根除HP 12个月, CAG患者的血清PGR水平上升,而血清G-17水平下降;随访对象中萎缩患者减少;OLGA分期中的0期患者增加,OLGIM分期中的I期患者也增加(P 均 < 0.05)。根除HP可以部分逆转慢性胃炎中萎缩的发生,血清学指标可反映CAG严重程度的改变。

关键词 胃蛋白酶原; 促胃液素-17; 幽门螺杆菌; 慢性萎缩性胃炎

中图分类号 R 573.3

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2019)08-1329-04
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2019.08.034

胃癌(gastric cancer, GC)是常见恶性肿瘤,其缓慢地演变为GC的防治提供契机。根据Correa假说,在GC病因作用下,胃黏膜由慢性非萎缩性胃炎可逐步进展为慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)(包括萎缩、肠化)、上皮内瘤变及肠型GC^[1]。而幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, HP)既是CAG最常见病因,也是GC I类致癌因子,根除HP可降低GC的患病率^[2]。胃镜及病理可诊断萎缩、肠化、上皮内瘤变,但胃镜的侵入性等因素限制了胃镜用于监测GC风险,而血清学指标可避免此影响,初筛异常者可进一步行胃镜及病理学检查。该文采用前瞻性研究,观察CAG在根除HP前后血清胃蛋

白酶原(pepsinogen, PG)及促胃液素-17(gastrin-17, G-17)的变化,与OLGA分期和OLGIM分期进行比较,以探讨血清学指标在CAG治疗随访中的临床意义。

1 材料与方法

1.1 病例资料 选取2014年11月~2017年11月因上腹部不适症状就诊于安徽医科大学第一附属医院消化内科门诊患者为研究对象。通过问卷方式,记录研究对象的一般资料,包括姓名、性别、年龄和联系电话。

1.1.1 纳入标准 同意进行血清学检查、胃镜、病理学检查及HP检测;年龄 ≥ 18 岁。

1.1.2 排除标准 消化性溃疡、消化道出血、胃肿瘤及胃手术史;4周内服用抑酸药物、胃黏膜保护药物、抗菌药物;长期口服抗凝药物、非甾体类抗炎药物;严重的心、肺、肝、肾脏等疾病。

1.2 胃镜和取材 胃镜检查者需空腹8 h以上,由经验丰富的内镜医师进行胃镜(XQ260型胃镜仪,日本Olympus公司)检查,取材5块胃黏膜进行病理学检查,包括胃窦2块(距幽门2~3 cm处大弯侧和小弯侧)、胃角1块和胃体2块(距贲门8 cm处大弯侧,距离贲门4 cm处小弯侧)。若胃镜下发现胃黏膜病变部位可酌情增加取材数量^[3]。取材后立即将标本放入装有10%中性福尔马林固定液(合肥新标志科技有限公司)的瓶中,分别在瓶身标明取材的部位及数量。

1.3 病理学检查 经2位胃肠病理学专家进行读片,并且各自作出病理学诊断,若两份病理学诊断存在明显差异,则协同第3位病理学专家经过讨论后作出最终诊断。

1.3.1 萎缩和肠化的分级 胃黏膜取材确保能观察到黏膜肌层,根据直观模拟评分法(visual analogue scale, VAS)^[3],观察萎缩和肠化(intestinal metaplasia, IM)的改变,并根据病变严重程度分为无、轻度、中度和重度4个等级。

1.3.2 上皮内瘤变分级 上皮内瘤变(intraepithelial neoplasia, IN)分为高级别IN和低级别IN^[4]。

2019-05-15 接收

基金项目:安徽省科技攻关计划项目(编号:15011d04043)

作者单位:¹中国科学技术大学附属第一医院西区消化内科,合肥 230031

²安徽医科大学第一附属医院消化内科,合肥 230022

作者简介:刘德地,男,硕士,医师;

张磊,女,博士,副教授,主任医师,责任作者, E-mail: chinazhanglei@163.com

1.3.3 OLGA 分期和 OLGIM 分期系统 OLGA 分期^[5]和 OLGIM 分期^[6]的分级系统是由国际萎缩研究小组提出,该分期系统结合了病理诊断的严重程度和病变累及范围,分别对萎缩和 IM 进一步分期分级,分为 0 期、I 期、II 期、III 期和 IV 期 5 个等级。

1.4 血清学检查 所有血清学检查者均需空腹 8 h 以上,静脉采血 5 ml 于促凝管中,离心后通过酶联免疫吸附试验(芬兰 Biohit 公司)检测血清 PG 和 G-17 水平,血清 PG 包括 PGI 和 PGII,并计算血清胃蛋白酶原 I / II 比值(pepsinogen ratio, PGR)。

1.5 HP 的诊断 研究对象在空腹状态下,口服¹⁴C 标记的尿素胶囊(深圳中核海得威生物科技有限公司) 20 min 后进行尿素酶呼气试验,阳性结果为每分钟衰变(disintegrations per minute, DPM) 值 ≥ 100, 或者进行胃镜检查时胃窦部取材 1 块,通过快速尿素酶试验(珠海克迪科技开发有限公司)检测 HP。上述 2 种检查方式中,有 1 项及以上阳性则可诊断为 HP 阳性^[7]。

1.6 根除 HP 菌及复查方案 明确 HP 阳性者,口服四联药物根除治疗共 14 d,药物剂量和用法如下^[7]:阿莫西林胶囊(珠海联邦制药股份有限公司)

1.0 g/次,每天 2 次,阿莫西林过敏者调整药物为呋喃唑酮片(襄汾云鹏制药有限公司) 0.1 g/次,每天 2 次;克拉霉素缓释片(连云港恒瑞医药股份有限公司) 0.5g /次,每天 2 次;胶体果胶铋胶囊(晋中振东安特生物制药有限公司) 0.2 g/次,每天 2 次;艾司奥美拉唑(英国阿斯利康制药有限公司) 20 mg/次,每天 2 次;根除治疗结束 4 周后复查 HP,通过¹⁴C 尿素酶呼气试验检查,若 DPM 值 < 100 则根除 HP 成功。

1.7 随访方案 以成功根除 HP 的 CAG 患者为随访研究对象,根除治疗 6 个月和 12 个月后进行随访复查,复查的内容包括血清学指标水平、¹⁴C 尿素酶呼气试验、胃镜及病理学检查。

1.8 统计学处理 采用 SPSS 19.0 进行统计分析,本研究中,年龄呈正态分布,使用 $\bar{x} \pm s$ 表示;血清 PG 和 G-17 水平为偏态分布资料,采用中位数、第 25 百分位数以及第 75 百分位数,即 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示。偏态分布计量资料中,两组配对设计资料运用 Wilcoxon 检验,两组间计数资料使用 χ^2 检验。检验水准为 $\alpha = 0.05$,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 根除 HP 治疗 6 个月后完成复查

的有 36 例,包括女 12 例,男 24 例,年龄为 35 ~ 74 (53.83 ± 10.56) 岁;根除治疗 12 个月后完成复查的有 51 例,包括女 21 例,男 30 例,年龄为 35 ~ 72 (52.24 ± 10.41) 岁。

2.2 根除 HP 治疗后 6 个月的随访结果

2.2.1 血清学指标水平 CAG 患者在成功根除 HP 6 个月后,血清 G-17 水平下降,而血清 PGI、PGII 以及 PGR 水平在根除治疗前后的变化差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 HP 成功根除 6 个月后血清学指标变化

血清学指标	治疗前	6 个月后	Z 值	P 值
PGI($\mu\text{g/L}$)	88.16(60.00, 144.81)	83.29(66.44, 127.52)	-0.047	0.962
PGII($\mu\text{g/L}$)	7.10(4.88, 10.28)	7.09(6.07, 8.30)	-0.416	0.677
PGR	13.73(9.03, 18.00)	13.04(10.71, 16.25)	-0.094	0.925
G-17(pmol/L)	3.74(2.31, 6.54)	2.46(2.22, 3.12)	-2.702	0.007

2.2.2 萎缩、IM 和 IN 的变化 在成功根除 HP 6 个月后,萎缩、IM 以及 IN 在所有随访对象中所占比例的变化均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 HP 成功根除 6 个月后萎缩、IM 和 IN 的变化 [$n(\%)$]

病理	治疗前	6 个月后	χ^2 值	P 值
萎缩	29(80.56)	30(83.33)	0	0.346
IM	21(58.33)	22(61.11)	0	0.810
IN	15(41.67)	11(30.56)	0.563	0.454

2.2.3 OLGA 分期的变化 在成功根除 HP 6 个月后,III 期患者在所有随访的 CAG 患者中的所占比例较根除治疗前下降,其余各期变化均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 成功根除 HP 6 个月后 OLGA 分期的变化

分期	治疗前(%)	6 个月后(%)	χ^2 值	P 值
0 期(n)	7(19.44)	6(16.67)	0	0.346
I 期(n)	0(0)	4(11.11)	*	*
II 期(n)	16(44.44)	21(58.33)	0.842	0.359
III 期(n)	11(30.56)	3(8.33)	4.083	0.039
IV 期(n)	2(5.56)	2(5.56)	0.500	1.000

* 卡方检验计算 $N \times N$ 表格时 N 必须大于 1

2.2.4 OLGIM 分期的变化 在成功根除 HP 6 个月后,所有随访的 CAG 患者在各期中的分布变化均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4。

2.3 根除 HP 治疗后 12 个月的随访结果

2.3.1 血清学指标水平的变化 在成功根除 HP 12 个月后,CAG 患者的血清 PGR 水平较根除治疗

前上升,而血清 G-17 水平较治疗前下降,其余血清学指标水平在根除治疗前后的变化差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 5。

表 4 成功根除 HP 6 个月后 OLGIM 分期的变化 [n(%)]

分期	治疗前	6 个月后	χ^2 值	P 值
0 期	15(41. 67)	14(38. 89)	0	0. 810
I 期	3(8. 33)	8(22. 22)	2. 286	0. 053
II 期	10(27. 78)	9(25. 00)	0	0. 197
III 期	7(19. 44)	5(13. 89)	0. 125	0. 727
IV 期	1(2. 78)	0(0)	*	*

* 卡方检验计算 N × N 表格时 N 必须大于 1

表 5 HP 治疗 12 个月后血清学指标的变化

血清指标	治疗前	12 个月后	Z 值	P 值
PGI($\mu\text{g/L}$)	78. 72(57. 08 , 107. 11)	75. 99(60. 98 , 105. 20)	- 0. 497	0. 619
PGII($\mu\text{g/L}$)	5. 56(4. 31 , 7. 94)	4. 89(3. 14 , 7. 13)	- 1. 940	0. 052
PGR	13. 54(9. 36 , 17. 49)	16. 54(11. 38 , 24. 32)	- 2. 457	0. 014
G-17(pmol/L)	3. 41(2. 09 , 4. 73)	1. 85(1. 05 , 3. 36)	- 3. 070	0. 002

2.3.2 萎缩、IM、IN 的变化 在成功根除 HP 12 个月后,萎缩在所有随访对象中所占比例减少,而 IM 和 IN 在治疗前后的变化无统计学意义($P > 0.05$)。见表 6。

表 6 HP 治疗 12 个月后萎缩、IM 和 IN 的变化 [n(%)]

病理	治疗前	12 个月后	χ^2 值	P 值
萎缩)	48(94. 12)	38(74. 51)	3. 063	0. 038
IM	31(60. 78)	33(64. 71)	0. 063	0. 804
IN	16(31. 37)	14(27. 45)	0. 046	0. 832

2.3.3 OLGA 分期的变化 在成功根除 HP 12 个月后 0 期患者较根除治疗前增加,其余各期差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 7。

表 7 HP 治疗 12 个月后 OLGA 分期的变化 [n(%)]

分期	治疗前	12 个月后	χ^2 值	P 值
0 期	5(9. 80)	13(25. 49)	3. 063	0. 038
I 期	4(7. 84)	5(9. 80)	0	0. 492
II 期	26(50. 98)	23(45. 10)	0. 190	0. 664
III 期	13(25. 49)	8(15. 69)	1. 067	0. 302
IV 期	3(5. 88)	2(3. 92)	0	0. 647

2.3.4 OLGIM 分期的变化 在成功根除 HP 12 个月后,I 期患者较根除治疗前增加,其余各期变化无统计学意义($P > 0.05$)。见表 8。

3 讨论

我国是 GC 高患病率和高死亡率的国家^[8],而

表 8 HP 治疗 12 个月后 OLGIM 分期的变化 [n(%)]

分期	治疗前	12 个月后	χ^2 值	P 值
0 期	20(39. 22)	18(35. 29)	0. 063	0. 804
I 期	10(19. 61)	17(33. 33)	1. 565	0. 002
II 期	11(21. 57)	10(19. 61)	0	0. 321
III 期	8(15. 69)	5(9. 80)	0. 308	0. 581
IV 期	2(3. 92)	1(1. 96)	*	*

* 卡方检验计算 N × N 表格时 N 必须大于 1

且 GC 发生风险也是随着萎缩、IM、IN 等胃癌前病变的逐步进展呈现逐步升高的趋势^[9],基于 GC 缓慢地多步骤发展的过程,监测和防治胃癌前病变的发生发展是保障我国公民的身体健康和生命安全的重要手段。目前临床上识别胃癌前病变的主要方法是胃镜及病理学检查,我国的共识意见中明确指出了 OLGA 分期、OLGIM 分期中的高危分期(III 期、IV 期)是 GC 发生的高危人群^[3],国外研究也建议 III 期和 IV 期的高危人群定期进行内镜及病理随访^[10],以便于早发现、早诊断和早治疗,降低 GC 的发生风险。除此之外,血清学指标中的 PG 和 G-17 也是临床上评估 GC 发生风险的重要方法之一,国内外研究^[11-12]显示血清 PGR 水平与 OLGA 分期呈负相关,比值越低,OLGA 分期越高,前期研究^[13]显示血清 G-17 水平在 OLGIM 分期中的 II 期就出现降低趋势。因此,定期检测血清学指标变化、复查胃镜及病理学检查是 GC 风险分层管理的重要方法,而根除 HP 是降低 GC 的患病率和病死率的关键。

本研究通过随访观察 CAG 患者,在根除 HP 前后病理学检查的变化,发现在根除治疗结束 6 个月后 OLGA 分期中的高危分期(III 期)患者减少,治疗结束 12 个月的 OLGA 分期中的低危分期(0 期)患者增加,有部分萎缩消失,由此可见,GC 发生风险在 HP 根除治疗后降低,而且证明了部分萎缩在去除病因后可逆转消失。与此同时,血清 PGR 水平在根除 HP 之后也出现了上升,进一步证实了血清 PGR 水平与 OLGA 分期呈负相关的既往研究结论。此外还发现在 HP 根除后,虽然 OLGIM 分期中的低危分期(I 期)患者增加,IM 严重程度有所减轻,但 IM 未出现逆转消失,同时血清 G-17 水平也仍处于较低水平,再次说明血清 G-17 水平与 IM 呈现一致性变化,回顾性研究与前瞻性研究结论一致。由于 HP 的根除使萎缩得到好转,胃酸分泌功能得到改善,胃酸的增加反馈性抑制胃黏膜 G-17 的分泌释放,所以在 HP 根除治疗后血清 G-17 水平较治疗前进一步下降。由此可见,在 HP 根除治疗后,血清学指标水

平发生了与病理学结果一致的变化。

综上所述,去除病因后 IM 虽仍然持续存在,但萎缩可逆转消失,积极根除 HP 可以有效地降低 GC 的发生风险,与目前公认结论一致。同时还发现血清学指标在 GC 发生风险降低的同时也出现了一致性变化,尤其是血清 PGR 和 G-17 水平,可以避免胃镜及病理学检查的限制因素,有利于监测 GC 发生风险的变化。

参考文献

- [1] 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(24): 6735–40.
- [2] Ma J L, Zhang L, Brown L M, et al. Fifteen-year effects of *Helicobacter pylori*, garlic, and vitamin treatment on gastric cancer incidence and mortality [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2012, 104(6): 488–92.
- [3] 中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识意见(2017年,上海) [J]. *中华消化杂志* 2017, 37(11): 721–38.
- [4] Dixon M F. Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited [J]. *Gut* 2002, 51(1): 130–1.
- [5] Rugge M, Genta R M. Staging and grading of chronic gastritis [J]. *Hum Pathol* 2005, 36(3): 228–33.
- [6] Capelle L G, de Vries A C, Haringsma J, et al. The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis [J]. *Gastrointest Endosc*, 2010, 71(7): 1150–8.
- [7] 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. 第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告 [J]. *胃肠病学* 2017, 22(6): 346–78.
- [8] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN, 2012 [J]. *Int J Cancer* 2015, 136(5): E359–86.
- [9] de Vries A C, van Grieken N C, Looman C W, et al. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands [J]. *Gastroenterology*, 2008, 134(4): 945–52.
- [10] Lage J, Uedo N, Dinis-Ribeiro M, et al. Surveillance of patients with gastric precancerous conditions [J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2016, 30(6): 913–22.
- [11] Rugge M, de Boni M, Pennelli G, et al. Gastritis OLGA-staging and gastric cancer risk: a twelve-year clinicopathological follow-up study [J]. *Aliment Pharmacol Ther* 2010, 31(10): 1104–11.
- [12] Wang X, Lu B, Meng L, et al. The correlation between histological gastritis staging—‘OLGA/OLGIM’ and serum pepsinogen test in assessment of gastric atrophy/intestinal metaplasia in China [J]. *Scand J Gastroenterol* 2017, 52(8): 822–7.
- [13] 刘德地, 张磊, 王亚雷, 等. 血清胃蛋白酶原、促胃液素-17 和幽门螺杆菌抗体对胃癌前状态筛查能力的评价 [J]. *安徽医科大学学报* 2017, 52(10): 1563–7.

Effect of *Helicobacter pylori* eradication on serum markers in patients with chronic atrophic gastritis

Liu Dedi¹, Wang Yalei², Zhang Lei²

(¹Dept of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China, Hefei 230031; ²Dept of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract To observe the change of serum markers in chronic atrophic gastritis patients after *Helicobacter pylori* (HP) eradication by follow-up. The changes of serum pepsinogen I (PG I), pepsinogen II (PG II), pepsinogen ratio (PGR) and gastrin-17 (G-17), meanwhile pathological OLGA and OLGIM staging among chronic atrophic gastritis after eradication of HP through prospective study. Among the patients with chronic atrophic gastritis, 36 cases were followed up 6 months after the eradication of HP, and 51 cases were followed up 12 months after the treatment. 6 months after the eradication of HP, serum G-17 level in patients with chronic atrophic gastritis were lower than before eradication treatment, and patients of stage III reduced in OLGA staging. 12 months after the eradication of HP, serum PGR level of patients with chronic atrophic gastritis was increased, while the serum G-17 level was decreased, and the positive rate of atrophy was decreased among the follow-up subjects. Meanwhile, patients of stage 0 increased in OLGA staging and stage I increased in OLGIM staging. Eradication of HP can partially reverse the occurrence of atrophy in chronic gastritis, and serum markers can reflect the change in the severity of chronic atrophic gastritis.

Key words pepsinogen; gastrin-17; *Helicobacter pylori*; chronic atrophic gastritis