

# 重视根除幽门螺杆菌预防胃癌

刘文忠

上海交通大学医学院附属仁济医院消化内科 上海市消化疾病研究所 (200001)

**摘要** 胃癌在中国癌症死亡最常见原因中位居第二。90% 以上的胃癌被认为是胃黏膜长期炎症的终末结果。幽门螺杆菌感染是胃炎最主要的病因,可导致胃黏膜萎缩、肠化生和异型增生,最终发生胃癌 (Correa 提出的肠型胃癌发生过程)。这一已被完全了解的胃癌发生自然史为胃癌的一级预防和二级预防策略提供了合理依据。大量证据表明,一级预防 (根除幽门螺杆菌) 与二级预防 (内镜筛查和随访) 联合的策略可预防或限制胃癌发生的进程。本文旨在强调胃癌一级预防的重要性。

**关键词** 幽门螺杆菌; 感染; 根除; 胃肿瘤; 预防; 一级预防; 二级预防

**Pay Attention to Eradication of *Helicobacter pylori* for Prevention of Gastric Cancer** LIU Wenzhong. Division of Gastroenterology and Hepatology, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University; Shanghai Institute of Digestive Disease, Shanghai (200001)

**Abstract** Gastric cancer ranks second among the most common causes of cancer death in China. More than 90% of gastric cancer are considered as the ultimate consequence of a longstanding mucosal inflammation. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection is the leading etiological cause of gastritis, which may result in atrophy, intestinal metaplasia and dysplasia of the gastric mucosa, and finally the occurrence of gastric cancer (Correa's Cascade of intestinal type of gastric cancer). This well-understood natural history provides the rationale for primary and secondary cancer prevention strategies. A large body of evidence demonstrates that combined strategies of primary (*H. pylori* eradication) and secondary (endoscopic screening and surveillance) prevention may prevent or limit the progress of gastric oncogenesis. In this article, the importance of primary prevention of gastric cancer is emphasized.

**Key words** *Helicobacter pylori*; Infection; Eradication; Stomach Neoplasms; Prevention; Primary Prevention; Secondary Prevention

胃癌是发生于胃黏膜上皮的恶性肿瘤,占有所有胃恶性肿瘤的 95% 以上。虽然近年来胃癌发病率已有所下降,但随着人类平均寿命的延长和总人口数的增加,胃癌绝对发病人数仍有可能增加<sup>[1]</sup>。目前胃癌仍是世界上最常见的恶性肿瘤之一,但其发病率分布存在明显地域差异<sup>[2]</sup>。我国总体上属于胃癌高发区,但发病率也存在明显地区差异<sup>[3]</sup>。

一、目前我国的胃癌负担 (burden of gastric cancer)

根据世界卫生组织 (WHO) 提供的资料,2012 年全球新发生胃癌约 952 000 例,胃癌死亡 723 000 例;我国胃癌新发病例和死亡病例分别约占全球总数的 42.6% 和 45.0%<sup>[4]</sup>。根据全国肿瘤登记中心 (NCCR) 提供的资料,2015 年我国胃癌发病率仅次于

肺癌,居所有恶性肿瘤的第二位;新发病例 679 100 例,死亡 498 000 例,男性发病率高于女性<sup>[3]</sup>。此外,目前我国发现的胃癌约 90% 属于进展期<sup>[5]</sup>,预后较差。

二、幽门螺杆菌 (Hp) 感染是胃癌的主要病因

Hp 已于 1994 年被 WHO 下属的国际癌症研究机构 (IARC) 列为人类胃癌 I 类 (肯定的) 致癌原<sup>[6]</sup>。目前认为:①Hp 感染是肠型胃癌 (占胃癌绝大多数) 发生的必要条件,但尚不是充分条件<sup>[7-8]</sup>;②胃癌的发生是 Hp 感染、遗传因素和环境因素共同作用的结果<sup>[7-10]</sup>;③环境因素在胃癌发生中的作用次于 Hp 感染<sup>[9]</sup>;④根除 Hp 可降低胃癌发生风险,在胃黏膜萎缩/肠化生发生前进行根除可取得更好的效果<sup>[11-13]</sup>。

约 90% 非贲门部胃癌的发生与 Hp 感染有密切联系<sup>[14]</sup>。根据 WHO 的 GLOBOCAN 2012 (<http://>

globocan.iarc.fr/Pages/summary\_table\_pop\_sel.aspx)估算,2012年我国人群中个体一生中的胃癌发生风险(lifetime risk of gastric cancer)为2.51%,其中男性为3.62%,女性为1.38%。然而这一数据并未考虑是否有Hp感染,Hp感染者的胃癌发生风险可能更高。

三、目前我国可归因于感染所致的癌症负担(burden of cancers)中,Hp感染居首位

胃癌已被认为是一种感染所致的疾病<sup>[15]</sup>。WHO 2012年资料显示,全球约15.4%的癌症可归因于感染。在归因于感染的癌症负担中,Hp感染(致胃癌)居首位(占35.4%),其余依次为人类乳头状瘤病毒感染(致宫颈癌)、肝炎病毒感染(致肝癌)等<sup>[14]</sup>。上述全球数据的细分资料显示,我国2012年归因于感染的癌症比例为24.2%,其中Hp感染占感染所致癌症的45%<sup>[14]</sup>。这意味着我国归因于感染的癌症负担高于全球平均水平,尤其是Hp感染。

#### 四、Hp感染预防尚缺乏有效疫苗

感染所致癌症的最佳预防策略是应用疫苗。目前,人类乳头状瘤病毒感染和肝炎病毒感染已有疫苗可进行有效预防<sup>[16-17]</sup>,前者已开始在我国实施,后者则早已实施。目前Hp疫苗似已看到了曙光<sup>[18]</sup>,但其前景尚不明朗(感染产生的抗体缺乏有效保护)<sup>[19]</sup>。

WHO 2008年资料显示,归因于感染的癌症负担中,肝炎病毒感染和人类乳头状瘤病毒感染居第一、第二位,Hp感染居第三位<sup>[20]</sup>。但在2012年的类似资料中,Hp感染已居第一位<sup>[14]</sup>,排位改变的主要原因可能是另两种病毒感染已有相应疫苗可以预防。

五、用药物进行治疗是目前消除Hp感染的惟一策略

虽然随着Hp耐药率的上升,其根除难度在不断增加,但到目前为止,Hp仍可用药物进行有效根除。目前主要推荐四联疗法<sup>[9,21]</sup>,可以分成铋剂四联疗法(铋剂+质子泵抑制剂+2种抗菌药物)和非铋剂四联疗法(质子泵抑制剂+3种抗菌药物),我国主要推荐铋剂四联疗法。按照我国共识推荐的7种方案,疗程14d的Hp根除率仍可达90%<sup>[21]</sup>。但目前四环素、呋喃唑酮等常用的根除Hp药物短缺或流通不正常,在一定程度上影响根除疗效。

#### 六、根除Hp应作为肠型胃癌的一级预防措施

Correa教授提出的肠型胃癌发生模式(从正常胃黏膜、非萎缩性胃炎、萎缩性胃炎、肠化生、异型增生逐步发展至胃癌)早已得到公认<sup>[22]</sup>。大量研究显示,Hp感染者均会发生慢性活动性胃炎(多数无症状)<sup>[23]</sup>,Hp感染在胃黏膜萎缩、肠化生和异型增生的发生和发展中也起重要作用<sup>[24-26]</sup>;根除Hp可改善胃黏膜炎症,阻止或延缓胃黏膜萎缩、肠化生的发生和发展,并能部分逆转萎缩<sup>[9,12,24-26]</sup>。这些事实均提示,根除Hp应作为肠型胃癌的一级预防措施<sup>[1,7,9,12]</sup>。

七、根除Hp预防胃癌具有成本-效益比(cost-benefit ratio)优势

1. 根除Hp可降低胃癌发生率:根除Hp可不同程度地降低胃癌发生风险(34%~50%)<sup>[11,13,27-29]</sup>,在胃黏膜萎缩/肠化生发生前根除Hp,几乎可完全预防肠型胃癌发生<sup>[13]</sup>,已有胃萎缩/肠化生者再进行根除,则效果会不同程度地下降。

2. 根除Hp预防胃癌以外的益处:根除Hp不仅可降低胃癌发生风险,也可有效预防消化性溃疡<sup>[30-31]</sup>和Hp相关消化不良的发生和复发<sup>[12,32]</sup>。除胃癌外,Hp感染者中最终有15%~20%的个体发生消化性溃疡,约10%发生Hp相关消化不良,即感染者中约30%的个体可显著获益。

3. 根除Hp预防胃癌策略在我国具有成本-效益比优势:IARC指出,在亚洲胃癌高发国家,实施根除Hp预防胃癌策略具有成本-效益比优势<sup>[33]</sup>。我国内镜检查和Hp检测费用均较低;多数根除Hp的国产药品价格低廉;早期胃癌检出率很低,晚期胃癌预后差;根除Hp是短期治疗,但在预防Hp相关疾病方面具有长期效果。因此,在我国胃癌高发区实施根除Hp预防胃癌策略应具有成本-效益比优势<sup>[21]</sup>。

#### 八、根除Hp的负面影响

IARC指出,根除Hp预防胃癌的干预应根据当地条件,在评估可行性、效果和不良反应后再考虑实施<sup>[33]</sup>。我国山东临朐进行的根除Hp预防胃癌的干预研究已于2013年完成根除治疗(PPI+铋剂+四环素+甲硝唑)和复查,近10万人参加,无一例发生严重不良反应<sup>[34]</sup>。大规模根除治疗时抗菌药物多选用四环素、甲硝唑和阿莫西林这些“老”药,不仅价格低廉,而且增加其他细菌耐药压力也

非常有限。根除 Hp 方案中包含抗菌药物,其应用不可避免地会对肠道微生态产生短期影响,但长期影响尚不清楚<sup>[21]</sup>。

强调 Hp 起保护作用的学者认为,根除 Hp 可增加胃食管反流病(增加 Barrett 食管、食管腺癌风险)、哮喘、炎症性肠病等疾病的发生风险<sup>[35-37]</sup>。根除 Hp 确实可增加胃体为主胃炎(胃癌表型)者的胃食管反流风险,但不根除会增加胃癌发生风险,“两害相权取其轻”,结论为应根除 Hp<sup>[9]</sup>。我国 Hp 感染率呈下降趋势,但食管腺癌仍罕见,由此可否定 Hp 感染对其发生起保护作用<sup>[38]</sup>。Hp 感染对哮喘发生起保护作用的证据不足<sup>[38]</sup>,已趋向于否定<sup>[39]</sup>。有证据显示,Hp 感染与炎症性肠病之间存在负相关性<sup>[40]</sup>,但因果关系尚不明确。基于“卫生假说”(hygiene hypothesis)(幼年时暴露于各种生物,包括微生物和寄生虫,可降低随后生命中发生免疫性疾病的风险),肠道寄生虫感染对炎症性肠病的发生也起保护作用<sup>[41]</sup>,难道我们还希望回到寄生虫肆虐的时代吗?

对于无抗衡因素(伴存疾病、卫生资源优先度、高龄?)的个体,根除 Hp 治疗利远大于弊<sup>[38]</sup>。已报道的与 Hp 感染呈正相关但因果关系不明确的疾病数量远超过已报道的与 Hp 感染呈负相关的疾病数量。我们应该正视根除 Hp 可能产生的负面影响,但不要片面夸大。

### 九、日本的经验值得借鉴

日本对 Hp 致病性的认识晚于我国,2001 年才将消化性溃疡列入根除指征<sup>[42]</sup>(我国 1999 年召开第一次 Hp 共识会议);上世纪 80 年代初,我国和日本的 Hp 感染率均为 60%~80%<sup>[43]</sup>。30 余年后,上述情况发生了极大变化:目前日本人群 Hp 感染率为 25%~30%(儿童中仅 4%~5%)<sup>[43-44]</sup>,而我国的 Hp 感染率约为 40%~50%<sup>[45]</sup>(儿童中为 10%~33%<sup>[46]</sup>)。日本医疗保险已于 2013 年将慢性胃炎列为根除 Hp 指征<sup>[42]</sup>,也就是说根除治疗已被医疗保险所覆盖。预计到 2050 年,日本人群 Hp 感染率可降至 5% 以下<sup>[42]</sup>。

日本在 30 多年前即已开始胃癌筛查<sup>[47]</sup>,并不断改进筛查方法。这一策略提高了早期胃癌检出率,改善了患者预后,但未能起到显著降低胃癌发病率的作用,早期胃癌检出率无法再提高时,则不能再有效降低死亡率<sup>[48]</sup>。日本在认识到根除 Hp

对预防胃癌的重要性后,提出了消灭胃癌路线图<sup>[49]</sup>:根除 Hp 作为胃癌一级预防(primary prevention),胃癌高危人群的筛查和随访作为二级预防(secondary prevention)。从降低胃癌发病率而言,一级预防(针对病因)比二级预防更重要,两者应有效结合<sup>[47-50]</sup>。据乐观预计,基于这一策略,2020 年日本的胃癌死亡人数将降至 3 万以下(目前每年约 4.5 万)<sup>[48]</sup>。

### 十、我国目前存在的主要问题

1. 对 Hp 致病性缺乏统一认识:这是目前存在的最大问题,认识不统一,行动就难以统一。“幽门螺杆菌胃炎京都全球共识”<sup>[12]</sup>强调,Hp 胃炎是一种感染性疾病;应治疗所有 Hp 阳性者,除非有抗衡因素。我国“幽门螺杆菌胃炎京都全球共识研讨会”<sup>[51]</sup>和“第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告”<sup>[21]</sup>均接受 Hp 胃炎是一种感染性疾病的观点,但同时强调,目前我国 Hp 感染率仍很高,主动筛查所有 Hp 阳性者并进行治疗并不现实。

“治疗所有 Hp 阳性者”意味着所有 Hp 菌株均是有害的(致病菌)。1997 年微生物学教授 Blaser 提出 Hp 菌株有好坏之分<sup>[52]</sup>,胃肠病学教授 Graham 则反驳“惟一好的 Hp 是死的 Hp”(即活的 Hp 均是有害的)<sup>[53]</sup>。Blaser 教授现已承认 Hp 是致病菌<sup>[54]</sup>,而我国仍有学者错误引用他早年的一些观点,在主流杂志上发表 Hp 是“共生菌”的观点<sup>[36]</sup>,并不恰当地夸大根除 Hp 的负面影响<sup>[37]</sup>。

2. 胃癌的一级预防和二级预防未结合或未有效结合:目前我国已将胃癌早期筛查列入国家重点研究课题,消化内镜医师参与热情很高。日本的经验告诉我们,胃癌筛查并不能降低其发病率,要降低发病率,必须与筛查(检测)和根除 Hp 相结合。消化内镜医师理应是检测和根除 Hp 的主力军。遗憾的是,目前我国不少消化内镜医师对胃癌重视的是“早发现”,轻视或漠视了我国 Hp 感染处理共识报告中检测和根除 Hp 的相关要求(接受胃镜检查者几乎均应检测 Hp),甚至将诊治 Barrett 食管(其意义在于预防食管腺癌,而食管腺癌在我国罕见,发病率仅为胃癌的 1/150)作为重点<sup>[55]</sup>,这些均在很大程度上影响了我国 Hp 的检测和治疗,不利于胃癌的一级预防。

3. 不正规根除 Hp 治疗问题突出:尽管用于根除 Hp 的部分抗菌药物耐药率已显著上升,但如能

严格按照“第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告”<sup>[21]</sup>推荐的方案治疗,初次治疗的根除率仍可接近90%。再经过1次或2次补救治疗,几乎能将Hp完全根除。相关问卷调查显示,目前不正规根除治疗的问题仍非常突出,严重影响了根除率。

### 十一、目前我国应采取的措施

1. 针对上述问题应采取的措施:Hp的研究已有海量文献,这些文献中有不少是我国学者的贡献<sup>[56]</sup>。因此只要大家能基于循证医学原则,统一认识其实并不难。以从事该领域研究的专家为主体的各种形式的争辩(会议、杂志发表等)是统一认识最好的方法。胃癌一级、二级预防相结合已有日本经验可以借鉴,我国早癌筛查已落后日本很多,根除Hp预防胃癌不能再落伍了!筛查胃癌与Hp筛查/检测/治疗可同步进行,不要顾此失彼。不正规根除Hp治疗问题的解决除加强宣教外,应列入相关部门考核指标。

2. 提高公众Hp和胃癌相关知识知晓度:在控制Hp感染策略中,除检测和治疗外,预防感染也很重要。Hp主要通过“口-口传播”,母(祖母/外祖母)-婴传播可能是最重要的途径<sup>[57-58]</sup>。日本已提倡将Hp感染作为婚前检查项目,以消灭新婚家庭Hp感染。Hp感染是胃癌发生的主要因素,胃癌的发生是Hp感染、环境因素(吸烟、高盐饮食、摄入过量亚硝酸胺等,摄入新鲜蔬菜/水果不足<sup>[59]</sup>)和遗传因素共同作用的结果。遗传因素不能纠正,但Hp可以根除,不利环境因素可以改变。3个因素中去除2个,胃癌发生风险就会大幅降低。

3. 胃癌高发区无症状人群Hp筛查、治疗:这一策略已在日本有计划地进行<sup>[48]</sup>。我国山东正在进行全球最大样本的根除Hp预防胃癌的研究<sup>[34]</sup>,结果将在2020年揭晓。“第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告”<sup>[21]</sup>已推荐在我国胃癌高发区进行Hp筛查、治疗。根除Hp作为胃癌的一级预防措施,应引起临床医师和政府相关部门的高度重视,列入国家胃癌防治计划。

综上所述,绝大多数胃癌被认为是一种Hp感染所致的疾病,在归因于感染所致的癌症负担中,Hp感染居首位。曾居感染所致癌症负担第一、第二位的肝炎病毒感染(肝细胞癌)和人类乳头状瘤病毒感染(宫颈癌)因相关疫苗的应用而退居二、三位。目前Hp感染尚缺乏有效疫苗预防,正规根除

治疗可获得高根除率。胃癌在我国发病率仅次于肺癌,每年死亡约50万人,严重危害国人身体健康。日本的经验显示,通过根除Hp(一级预防)和筛查、随访胃癌高危人群(二级预防),胃癌的发生可得到有效预防,胃癌是一种“可预防的疾病”。目前我国已开始重视胃癌二级预防,但对一级预防的重视程度仍不够或很不重视。根除Hp作为胃癌的一级预防措施,应引起临床医师和政府相关部门的高度重视。

### 参考文献

- Herrero R, Parsonnet J, Greenberg ER. Prevention of gastric cancer[J]. JAMA, 2014, 312 (12): 1197-1198.
- Balakrishnan M, George R, Sharma A, et al. Changing Trends in Stomach Cancer Throughout the World[J]. Curr Gastroenterol Rep, 2017, 19 (8): 36.
- Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66 (2): 11532.
- International Agency for Research on Cancer. Stomach cancer. Estimated incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012[R/OL]. <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/stomach-new.asp>.
- 中华医学会消化内镜学分会, 中国抗癌协会肿瘤内镜专业委员会. 中国早期胃癌筛查及内镜诊治共识意见[J]. 中华消化杂志, 2014, 34 (7): 433-448.
- International Agency for Research on Cancer. Schistosomes, Liver Flukes and *Helicobacter pylori* [R]. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum, 1994, 61: 1-241.
- Rugge M, Genta RM, Di Mario F, et al. Gastric Cancer as Preventable Disease [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2017, 15 (12): 1833-1843.
- Graham DY. *Helicobacter pylori* update: gastric cancer, reliable therapy, and possible benefits[J]. Gastroenterology, 2015, 148 (4): 719-731.
- Malfetheriner P, Megraud F, O' Morain CA, et al; European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of *Helicobacter pylori* infection - the Maastricht V/Florence Consensus Report [J]. Gut, 2017, 66 (1): 6-30.
- El-Omar EM. Role of host genes in sporadic gastric cancer [J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2006, 20 (4): 675-686.
- Ford AC, Forman D, Hunt RH, et al. *Helicobacter pylori*

- eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals; systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials [ J ]. *BMJ*, 2014, 348: g3174.
- 12 Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al; faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis [ J ]. *Gut*, 2015, 64 ( 9 ): 1353-1367.
  - 13 Wong BC, Lam SK, Wong WM, et al; China Gastric Cancer Study Group. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial [ J ]. *JAMA*, 2004, 291 ( 2 ): 187-194.
  - 14 Plummer M, de Martel C, Vignat J, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2012; a synthetic analysis [ J ]. *Lancet Glob Health*, 2016, 4 ( 9 ): e609-e616.
  - 15 Piazuelo MB, Epplen M, Correa P. Gastric cancer: an infectious disease [ J ]. *Infect Dis Clin North Am*, 2010, 24 ( 4 ): 853-869, vii.
  - 16 McKee SJ, Bergot AS, Leggatt GR. Recent progress in vaccination against human papillomavirus-mediated cervical cancer [ J ]. *Rev Med Virol*, 2015, 25 Suppl 1: 54-71.
  - 17 Kao JH. Hepatitis B vaccination and prevention of hepatocellular carcinoma [ J ]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2015, 29 ( 6 ): 907-917.
  - 18 Zeng M, Mao XH, Li JX, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of an oral recombinant *Helicobacter pylori* vaccine in children in China: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [ J ]. *Lancet*, 2015, 386 ( 10002 ): 1457-1464.
  - 19 Abbasi J. Barry Marshall, MD; *H pylori* 35 Years Later [ J ]. *JAMA*, 2017, 317 ( 14 ): 1400-1402.
  - 20 de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008; a review and synthetic analysis [ J ]. *Lancet Oncol*, 2012, 13 ( 6 ): 607-615.
  - 21 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; 刘文忠, 谢勇, 陆红, 等. 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 ): 346-360.
  - 22 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.
  - 23 Dooley CP, Cohen H, Fitzgibbons PL, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and histologic gastritis in asymptomatic persons [ J ]. *N Engl J Med*, 1989, 321 ( 23 ): 1562-1566.
  - 24 Asaka M, Sugiyama T, Nobuta A, et al. Atrophic gastritis and intestinal metaplasia in Japan: results of a large multicenter study [ J ]. *Helicobacter*, 2001, 6 ( 4 ): 294-299.
  - 25 Zhou L, Lin S, Ding S, et al. Relationship of *Helicobacter pylori* eradication with gastric cancer and gastric mucosal histological changes: a 10-year follow-up study [ J ]. *Chin Med J ( Engl )*, 2014, 127 ( 8 ): 1454-1458.
  - 26 Hojo M, Miwa H, Ohkusa T, et al. Alteration of histological gastritis after cure of *Helicobacter pylori* infection [ J ]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2002, 16 ( 11 ): 1923-1932.
  - 27 Ma JL, Zhang L, Brown LM, 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 ( 6 ): 488-492.
  - 28 Ford AC, Forman D, Hunt R, et al. *Helicobacter pylori* eradication for the prevention of gastric neoplasia [ J ]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015 ( 7 ): CD005583.
  - 29 Lee YC, Chiang TH, Chou CK, et al. Association Between *Helicobacter pylori* Eradication and Gastric Cancer Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis [ J ]. *Gastroenterology*, 2016, 150 ( 5 ): 1113-1124.
  - 30 孟灵梅, 周丽雅, 林三仁, 等. 幽门螺杆菌与消化性溃疡关系的 10 年随访研究 [ J ]. *中华消化杂志*, 2009, 29 ( 6 ): 361-364.
  - 31 Tytgat GN. No *Helicobacter pylori*, no *Helicobacter pylori*-associated peptic ulcer disease [ J ]. *Aliment Pharmacol Ther*, 1995, 9 Suppl 1: 39-42.
  - 32 Moayyedi PM, Lacy BE, Andrews CN, et al. ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia [ J ]. *Am J Gastroenterol*, 2017, 112 ( 7 ): 988-1013.
  - 33 Herrero R, Park JY, Forman D. The fight against gastric cancer - the IARC Working Group report [ J ]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2014, 28 ( 6 ): 1107-1114.
  - 34 Pan KF, Zhang L, Gerhard M, et al. A large randomised controlled intervention trial to prevent gastric cancer by eradication of *Helicobacter pylori* in Linq County, China: baseline results and factors affecting the eradication [ J ]. *Gut*, 2016, 65 ( 1 ): 9-18.
  - 35 Cover TL, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* in health and disease [ J ]. *Gastroenterology*, 2009, 136 ( 6 ): 1863-1873.

- 36 张澍田, 程芮. 换个角度看幽门螺杆菌[J]. 中华内科杂志, 2017, 56 (5): 331-334.
- 37 冯跃, 张川, 张澍田. 重新审视幽门螺杆菌的诊治[J]. 中华消化杂志, 2017, 37 (7): 488-491.
- 38 刘文忠. 如何看待根除幽门螺杆菌的负面影响[J]. 中华消化杂志, 2017, 37 (3): 164-166.
- 39 den Hollander WJ, Sonnenschein-van der Voort AM, Holster IL, et al. *Helicobacter pylori* in children with asthmatic conditions at school age, and their mothers[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 43 (8): 933-943.
- 40 Castaño-Rodríguez N, Kaakoush NO, Lee WS, et al. Dual role of *Helicobacter* and *Campylobacter* species in IBD: a systematic review and meta-analysis[J]. *Gut*, 2017, 66 (2): 235-249.
- 41 Maizels RM. Parasitic helminth infections and the control of human allergic and autoimmune disorders [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2016, 22 (6): 481-486.
- 42 Hiroi S, Sugano K, Tanaka S, et al. Impact of health insurance coverage for *Helicobacter pylori* gastritis on the trends in eradication therapy in Japan: retrospective observational study and simulation study based on real-world data[J]. *BMJ Open*, 2017, 7 (7): e015855.
- 43 Kamada T, Haruma K, Ito M, et al. Time Trends in *Helicobacter pylori* Infection and Atrophic Gastritis Over 40 Years in Japan [J]. *Helicobacter*, 2015, 20 (3): 192-198.
- 44 Akamatsu T, Okamura T, Iwaya Y, et al. Screening to Identify and Eradicate *Helicobacter pylori* Infection in Teenagers in Japan [J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2015, 44 (3): 667-676.
- 45 Nagy P, Johansson S, Molloy-Bland M. Systematic review of time trends in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in China and the USA[J]. *Gut Pathog*, 2016, 8: 8.
- 46 Ding Z, Zhao S, Gong S, et al. Prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori* infection in asymptomatic Chinese children: a prospective, cross-sectional, population-based study[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015, 42 (8): 1019-1026.
- 47 Asaka M. A new approach for elimination of gastric cancer deaths in Japan [J]. *Int J Cancer*, 2013, 132 (6): 1272-1276.
- 48 Tsuda M, Asaka M, Kato M, et al. Effect on *Helicobacter pylori* eradication therapy against gastric cancer in Japan [J]. *Helicobacter*, 2017, 22 (5): e12415.
- 49 Asaka M, Kato M, Sakamoto N. Roadmap to eliminate gastric cancer with *Helicobacter pylori* eradication and consecutive surveillance in Japan [J]. *J Gastroenterol*, 2014, 49 (1): 1-8.
- 50 Graham DY, Asaka M. Eradication of gastric cancer and more efficient gastric cancer surveillance in Japan: two peas in a pod[J]. *J Gastroenterol*, 2010, 45 (1): 1-8.
- 51 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组. 幽门螺杆菌胃炎京都全球共识研讨会纪要[J]. 中华消化杂志, 2006, 36 (1): 53-57.
- 52 Blaser MJ. Not all *Helicobacter pylori* strains are created equal: should all be eliminated? [J]. *Lancet*, 1997, 349 (9057): 1020-1022.
- 53 Graham DY. The only good *Helicobacter pylori* is a dead *Helicobacter pylori* [J]. *Lancet*, 1997, 350 (9070): 70-71.
- 54 Kienesberger S, Cox LM, Livanos A, et al. Gastric *Helicobacter pylori* Infection Affects Local and Distant Microbial Populations and Host Responses[J]. *Cell Rep*, 2016, 14 (6): 1395-1407.
- 55 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, 中国医师协会消化医师分会. 中国巴雷特食管及其早期腺癌筛查与诊治共识[J]. 中华内科杂志, 2017, 56 (9): 701-711.
- 56 Xie C, Lu NH. Review: clinical management of *Helicobacter pylori* infection in China [J]. *Helicobacter*, 2015, 20 (1): 1-10.
- 57 Osaki T, Konno M, Yonezawa H, et al. Analysis of intra-familial transmission of *Helicobacter pylori* in Japanese families[J]. *J Med Microbiol*, 2015, 64 (Pt 1): 67-73.
- 58 Urita Y, Watanabe T, Kawagoe N, et al. Role of infected grandmothers in transmission of *Helicobacter pylori* to children in a Japanese rural town [J]. *J Paediatr Child Health*, 2013, 49 (5): 394-398.
- 59 Wang T, Cai H, Sasazuki S, et al. Fruit and vegetable consumption, *Helicobacter pylori* antibodies, and gastric cancer risk: A pooled analysis of prospective studies in China, Japan, and Korea [J]. *Int J Cancer*, 2017, 140 (3): 591-599.

(2017-12-12 收稿)