

## 幽门螺杆菌感染对胃癌围手术期治疗及预后的影响

王威, 吴超, 梁一鸣, 任浩崧, 李泽群, 周岩冰, 曹守根\*

青岛大学附属医院 胃肠外科, 山东 青岛 266000

**【摘要】** 幽门螺杆菌感染在全球范围内广泛存在,其全球感染率约为44.3%,被视为非贲门胃癌形成过程当中极为关键的致病因素。幽门螺杆菌借助毒力因子触发Correa级联反应,从而促进癌症的发生。根治性胃切除术联合辅助治疗已成为局部进展期胃癌的标准治疗策略。然而,胃癌术后幽门螺杆菌根除治疗的有效性及其与围手术期化学治疗、免疫治疗的协同效应尚未达成共识。现有临床指南明确指出,早期胃癌患者在接受内镜下黏膜切除术,应进行幽门螺杆菌根除治疗,以减少术后复发的风险。然而,针对接受手术治疗的进展期胃癌患者,术后是否需要清除幽门螺杆菌以及何时进行清除,目前缺乏明确的结论。本文将系统阐述胃癌患者幽门螺杆菌对围手术期辅助治疗与免疫治疗疗效的影响以及术后根除幽门螺杆菌治疗的研究进展与未来的发展方向,旨在为临床实践提供科学依据和指导。

**【关键词】** 幽门螺杆菌; 胃癌; 胃切除术; 根除治疗; 自发清除

## The influence of *Helicobacter pylori* infection on perioperative management and prognosis of gastric cancer

Wang Wei, Wu Chao, Liang Yiming, Ren Haoyu, Li Zequn, Zhou Yanbing, Cao Shougen\*

Department of Gastrointestinal Surgery, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266000, Shandong, China

\*Corresponding author: Cao Shougen, E-mail: shougencao@qdu.edu.cn

**【Abstract】** *Helicobacter pylori* (Hp) infection is prevalent worldwide, with a global prevalence rate of approximately 44.3%. Such an infection is considered a critically important pathogenic factor in the development of non-cardia gastric cancer. Hp triggers the Correa cascade reaction through its virulence factors, thereby promoting the occurrence of cancer. Radical gastrectomy combined with neoadjuvant and adjuvant therapy has become the standard treatment strategy for locally advanced gastric cancer. However, the effectiveness of Hp eradication treatment after gastric cancer surgery and its synergistic effect with perioperative chemotherapy and immunotherapy have not yet reached a consensus. The current clinical guidelines clearly state that for patients with early-stage gastric cancer who undergo endoscopic mucosal resection, Hp eradication therapy should be administered to reduce the risk of postoperative recurrence. However, for patients with advanced gastric cancer who have undergone surgical treatment, there is currently no clear conclusion regarding whether Hp needs to be eradicated after the surgery and when it should be done. This article will systematically elaborate on the impact of Hp in gastric cancer patients on the efficacy of perioperative adjuvant therapy and immunotherapy, as well as the research progress and future development direction of postoperative Hp eradication treatment. The aim is to provide scientific evidence and practical guidance for clinical practice.

**【Key words】** *Helicobacter pylori*; Gastric cancer; Gastrectomy; Eradication therapy; Spontaneous clearance

胃癌是全球范围内重大的公共卫生挑战,其发病率在全球恶性肿瘤中位居第五,每年新发胃

癌病例约109万例,与之相关的死亡人数约为76.9万<sup>[1]</sup>,2022年我国胃癌新发35.87万例,死亡26.04万例<sup>[2]</sup>。根据解剖部位的不同,胃癌可分为贲门胃癌和非贲门胃癌两类<sup>[3]</sup>。流行病学研究证

\*通信作者:曹守根, E-mail: shougencao@qdu.edu.

实,慢性幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)感染是非贲门胃癌的主要致病因素,大约有89%的非贲门胃癌病例和Hp感染存在关联<sup>[4]</sup>。Hp感染已经被世界卫生组织国际癌症研究机构明确列为I类致癌物,并且是胃癌发生过程中的主要危险因素<sup>[5]</sup>。Correa<sup>[6]</sup>首次揭示了肠型胃癌与特定胃部炎症进程相关,即Correa级联反应,涵盖从正常胃黏膜起始,经历非萎缩性胃炎、萎缩性胃炎、肠上皮化生、上皮内瘤变(不典型增生)等不同阶段,最终逐步发展为胃癌的过程,这一级联反应很好地描绘了从慢性炎症向癌症逐步演变的具体轨迹。因此,早期识别和干预胃部炎症的发生与发展对于有效降低胃癌的发生率,有着极为关键且重要的意义<sup>[5-6]</sup>。

根除Hp可以有效降低胃癌的发生风险。对于已经接受手术治疗的胃癌患者而言,术后是否应当再次监测并根除Hp,目前尚未形成统一的意见。同样,对于那些行新辅助治疗、辅助治疗和免疫治疗的患者来说,Hp对其治疗效果的影响也尚未有明确意见。现有的临床指南普遍认同,早期胃癌患者在接受内镜切除后应接受Hp根除治疗<sup>[7-8]</sup>,以降低异时性胃癌(metachronous gastric cancer, MGC)发生的可能。相比之下,对于进展期胃癌并接受手术治疗的患者,在术后是否需要根除Hp则未有明确结论。2025年发布的《日本胃癌治疗指南》(第7版),并没有针对胃切除术后患者的Hp根除作出明确的推荐<sup>[9]</sup>。考虑到当下已经存在的这些争议以及证据方面的更新情况,本文将系统阐述Hp对辅助治疗与免疫治疗疗效的影响以及术后Hp根除治疗的研究进展,并探讨其未来的发展方向。

## 1 Hp感染的流行病学特征

Hp感染在全球范围内十分普遍,其感染程度往往被视为衡量一个国家社会经济水平和公共卫生健康状况的关键指标<sup>[10]</sup>。全球范围内Hp感染率约为44.3%,发展中国家感染率更是达到了50.8%<sup>[10]</sup>。2022年全国多中心横断面研究数据表明,中国当前Hp感染率为44.2%,西北、东部和西南地区的患病率相对较高<sup>[11]</sup>,但与过去相比,感染率已经出现了明显的下降,从1983—1994年的58.3%降至2015—2019年的40.0%<sup>[12]</sup>。这种下降趋势在很大程度上归因于社会经济水平的不断提高以及卫生条件的持续改善。尽管如此,在发展中

地区和胃癌高发区域,Hp感染率仍持续处于较高水平。其中,Hp阳性患者中胃癌的总患病率约为8.97%<sup>[4]</sup>。Hp感染大多发生在儿童时期,除非进行特定的治疗,一旦感染将会伴随终身。据统计,全球大约有32.3%的儿童感染了Hp,感染率呈现出明显的年龄分布特点,13~18岁青少年群体感染率最高(41.6%),其次分别是7~12岁儿童(33.9%)和0~6岁婴幼儿及学龄前儿童(26.0%)<sup>[13]</sup>。

由于Hp感染在人群的广泛流行及其对人体健康的危害,京都全球共识明确指出,Hp胃炎本质上就是一种感染性疾病,不论患者是否存在相关临床症状,都应该进行相应的评估和管理<sup>[14]</sup>。Hp传播的主要模式包括口-口途径和粪-口途径,其中家庭内的垂直传播是儿童感染的关键途径<sup>[15]</sup>。根除Hp的治疗方式,主要包括2~3种抗生素组合(如阿莫西林、克拉霉素、甲硝唑、四环素、左氧氟沙星和利福平)同时配合抑酸药物及铋剂的应用<sup>[12, 16]</sup>。然而,由于抗生素的过度使用或不当使用,导致Hp和其他细菌耐药性的产生。目前关于Hp治疗的新方式也在探索中,其中就包括使用益生菌的辅助疗法、噬菌体疗法、疫苗研发及人工智能临床决策系统等<sup>[17-18]</sup>。

## 2 Hp与胃癌的关系

流行病学研究表明,2%~3%的Hp感染者会发展为胃腺癌,而其中有0.1%会发展成为黏膜相关淋巴组织淋巴瘤<sup>[19]</sup>。Hp是一种螺旋形、微需氧、对体外生长条件要求苛刻的革兰氏阴性杆菌<sup>[20]</sup>。在人们还未发现这种细菌之前,传统观念普遍认为胃部的强酸环境无法支持任何细菌定植,再加上Hp体外培养困难,所以在很长一段时间内Hp都未能在胃中被检测到。然而,Marshall和Warren<sup>[21]</sup>的突破性研究彻底改变了这一认知,他们首次从有慢性胃炎或消化性溃疡患者的胃黏膜中分离出了Hp。为了更深入地阐明Hp在胃癌发生过程中的作用机制,Correa<sup>[22]</sup>于1992年提出了肠型胃癌发生模型,在这一模型中,Hp感染被确立为整个癌变过程的关键始动因素。

Hp依赖其鞭毛提供的运动能力来穿透胃黏膜层,其产生的尿素酶以及鞭毛结构是Hp在强酸性胃环境中得以生存的关键要素<sup>[23]</sup>。尿素酶通过水解尿素生成氨和二氧化碳,以此来中和胃酸并维持Hp生存所需的最佳pH值<sup>[24]</sup>。此外,尿素酶

还参与了细菌鞭毛运动调控以及免疫反应调节,它能够诱导宿主细胞释放白介素-8,随后招募免疫细胞并促进局部炎症反应的发生,从而有助于造成持续感染和黏膜损伤<sup>[25]</sup>。自1998年Van Doorn等<sup>[26]</sup>将Hp的分子致病机制和临床研究首次关联以来,该菌所具有的各类致病因子便成为研究的重要关注点。在这些致病因子中,细胞毒素相关基因A(cytotoxin-associated gene A, CagA)蛋白被广泛关注,其基因编码于cag致病岛(cag pathogenicity island, cag PAI)内。cag PAI是1个大约40 kb的DNA插入元件,其中包含27~31个基因,这些基因不仅编码CagA蛋白本身,也编码构成Cag IV型分泌系统(type IV secretion system, T4SS)的其他关键蛋白<sup>[27]</sup>。CagA会经由T4SS被转运到胃上皮细胞当中<sup>[28]</sup>,经过磷酸化后会触发下游的信号级联反应<sup>[29-30]</sup>。CagA对宿主上皮细胞有着多种不同的影响,主要包括诱导细胞骨架结构发生重排、抑制上皮细胞凋亡、破坏细胞间连接以及诱发上皮-间质转化和细胞异常增殖相关的表型改变等。

细胞空泡毒素A(vacuolating cytotoxin A, VacA)是由Hp所分泌的另一种关键毒性蛋白,它是一种可形成孔道的毒素,在诱导宿主细胞空泡化过程中发挥关键作用<sup>[31]</sup>。VacA蛋白不仅可以诱发靶细胞线粒体及内质网的损伤,导致细胞形成明显的空泡并诱导细胞凋亡,还可通过作用于上皮细胞、淋巴细胞和巨噬细胞等多种细胞参与Hp的定植与致病过程<sup>[32-33]</sup>。除了CagA和VacA, Hp还具有其他重要的致病因子,例如上皮细胞接触诱导因子、血型抗原结合黏附素、前炎症外膜蛋白以及十二指肠溃疡促进因子A。另外,其产生的多种酶类和毒素,如尿素酶、黏液酶、脂肪酶、脂多糖和磷脂酶A等,在胃癌的发生发展过程中同样扮演着十分重要的角色,并可能与其他毒力因子发挥协同作用。

### 3 Hp在胃癌不同阶段的作用

#### 3.1 Hp阴性患者与不良预后有关

Hp感染是公认的胃癌主要风险因素,随机对照试验已证实根除Hp可显著降低胃癌的发病风险<sup>[34]</sup>,甚至可以逆转一部分癌前病变的发展进程<sup>[35-36]</sup>。尽管根除Hp是预防胃癌的基石,但在已确诊的胃癌患者中, Hp阴性状态却与不良预后相

关。Meimarakis等<sup>[37]</sup>研究表明Hp阳性患者的无病生存(disease-free survival, DFS)期(56.7个月, 95%CI 4.7~108.7)和总生存(overall survival, OS)期(61.9个月, 95%CI 13.0~110.9)均长于Hp阴性患者(DFS期:19.2个月, 95%CI 12.7~25.6,  $P=0.0009$ ; OS期:19.2个月, 95%CI 7.1~31.3,  $P=0.0017$ )。另一项随访时间更长的回顾性研究同样表明, Hp阳性组10年OS率高于Hp阴性组(71.1%比21.3%,  $P<0.0001$ )<sup>[38]</sup>。最近一项大型多中心回顾性研究揭示,在未分化型胃癌中, Hp未感染状态是生存结局的独立危险因素;与Hp感染者相比, Hp未感染者的5年无事件生存(event-free survival, EFS)率和5年OS率均更低(EFS率:46.3%比64.3%,  $P<0.001$ ; OS率:54.3%比67.7%,  $P<0.001$ ),其疾病进展和死亡风险分别增加57%和50%<sup>[39]</sup>。由此可见,对于Hp阴性患者,术后应加强监测和随访密度以便早期发现复发,进行积极治疗。

关于这一现象背后机制的探索,一些研究表明, Hp感染在调节磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)通路中起着重要作用,感染Hp的胃癌患者,特别是EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)阴性和肠型胃癌患者,其PI3K/AKT通路所出现的基因突变频率是比较低的,这类患者的复发率也相对较低<sup>[40]</sup>。此外,干扰素 $\gamma$ (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )在Hp感染慢性胃炎的发展过程中也起着关键作用, IFN- $\gamma$ 主要由CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T细胞产生,这些细胞在Hp感染和胃炎期间增殖。慢性Hp感染可能导致相应的T细胞数量增加,从而增加抗肿瘤细胞因子的产生,这与抗肿瘤活性的增强和复发转移率的降低密切相关。现有队列研究证实, Hp感染在微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)阳性患者中更为常见<sup>[41]</sup>,而MSI高表达型胃癌患者预后相对较好<sup>[42-43]</sup>。Hp阳性患者较Hp阴性患者预后更好,可能也与宿主的系统性免疫反应及一定程度的抗肿瘤活性相关, Hp感染的存在刺激了机体的局部免疫系统,使其对肿瘤有一定程度的识别和抑制能力。

#### 3.2 Hp感染对化学治疗疗效的影响

对于局部进展期胃癌,单纯术后辅助治疗的模式正在被围手术期治疗所取代<sup>[44]</sup>。在接受胃癌术后辅助治疗的患者中, Hp阳性状态与更优的长

期生存结局显著相关, Hp 阳性患者的 10 年 OS 率要高于阴性患者(71.1%比 21.3%,  $P<0.0001$ )<sup>[38]</sup>。同样的,在接受术后替吉奥辅助化学治疗(简称化疗)的患者中, Hp 阳性患者也展现出更优的 OS 期( $HR=0.593$ ,  $95\%CI$  0.417~0.843,  $P=0.003$ )和 DFS 期( $HR=0.679$ ,  $95\%CI$  0.492~0.937,  $P=0.018$ )<sup>[45]</sup>。新辅助化疗(neoadjuvant chemo-therapy, NAC)可以显著提高进展期胃癌患者的 R0 切除率并改善患者生存预后<sup>[46-48]</sup>。现有研究表明 Hp 感染状态与胃癌 NAC 疗效及患者预后存在关联,但不同研究结论完全相反,尚未形成统一共识。一项单中心回顾性队列研究表明, Hp 阳性患者的主要病理缓解率低于 Hp 阴性患者(19.6%比 39.4%,  $P=0.009$ ),并且 Hp 阳性患者的 OS 期和 DFS 期均明显缩短<sup>[49]</sup>。然而,另一项多中心回顾性队列研究却得出了截然不同的结论,其结果显示,在接受 NAC 的进展期胃癌患者中, Hp 阳性患者的生存结局要明显优于阴性患者,其 3 年 OS 率(75.9%比 60.2%,  $P<0.001$ )和 3 年 DFS 率(70.2%比 52.3%,  $P<0.001$ )均更高, Hp 感染阳性状态是 OS 和 DFS 的独立保护因素<sup>[50]</sup>。该研究根据结果建议,对于 Hp 阳性的可切除进展期胃癌患者,采用“ $\geq 4$  个周期 NAC+ $\geq 4$  个周期辅助化疗”的序贯强化化疗策略可能为该部分患者带来最佳的生存获益。两项研究中患者的基线特征、Hp 检测方法及时机、NAC 方案与周期差异,可能是导致结论分歧的关键变量。期待未来的研究能明确 Hp 阳性患者的获益亚组或找到 Hp 影响 NAC 疗效的生物学机制,从而为胃癌患者制定更个体化的 NAC 方案,进一步提升治疗精准度。

Hp 感染导致胃癌患者化疗预后差异的关键原因,在于 Hp 对化疗药物敏感性的调控作用。目前,基于 5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)的化疗方案为可切除胃癌或胃食管结合部癌患者带来了生存获益。Hp 在感染胃黏膜后,其所含有的毒力因子 CagA 蛋白通过 T4SS 注入到胃上皮细胞当中,从而诱导核因子  $\kappa B$  (nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa B$ )信号通路持续异常表达<sup>[51-52]</sup>。既往研究发现,在接受替吉奥辅助化疗的胃癌患者细胞系模型中, NF- $\kappa B$  转录因子在细胞核内出现异常表达,以及 TP53 基因第 72 密码子存在多态性,提示 NF- $\kappa B$  与 p53 蛋白可能作为预测 5-FU 化疗敏感性的潜在生物标志物<sup>[53-54]</sup>。这也表明 Hp 感染可能

通过诱导 NF- $\kappa B$  发生活化,进而增强胃癌患者对 5-FU 的敏感性。此外, Hp 感染也被认为可干扰肿瘤细胞内的受体酪氨酸激酶信号过程,这可能是其影响患者对铂类和氟尿嘧啶类药物化疗产生耐药性的另一潜在机制<sup>[55]</sup>。关于紫杉烷类化疗药物的疗效,部分研究表明,抑制 PI3K/AKT 通路可降低缺氧诱导因子-1 $\alpha$  的表达,从而增强紫杉烷对胃癌细胞的治疗效果<sup>[56]</sup>。鉴于 Hp 阳性患者在 PI3K/AKT 通路所出现的基因突变频率比较低<sup>[40]</sup>,据此推测出 Hp 可以通过减少 PI3K/AKT 通路的激活来增加胃癌患者对紫杉烷类药物的敏感性。总的来说, Hp 可通过多途径差异化调控胃癌细胞对不同化疗药物的敏感性,这不仅部分解释了 Hp 感染导致胃癌患者化疗预后出现差异的原因,也为后续机制细节的阐明及临床治疗优化的转化应用提供了方向。

### 3.3 Hp 感染对免疫治疗疗效的影响

胃癌的免疫治疗疗效与肿瘤免疫微环境的特征密切相关<sup>[57]</sup>。Hp 感染通过慢性炎症、毒力因子释放和免疫调控塑造了胃癌患者独特的肿瘤免疫微环境,其特征表现为更高密度的程序性死亡受体配体 1(programmed death-ligand 1, PD-L1)阳性免疫细胞、基质重塑以及富含非耗竭表型的 CD8<sup>+</sup> T 细胞。一项评估 Hp 感染状态与胃癌患者肿瘤组织 PD-L1 表达关联的荟萃分析显示,两者之间存在正相关关系( $OR=1.90$ ,  $95\%CI$  1.33~2.72,  $P<0.001$ ),而且这种关联在 Hp 高流行地区或人群中表现得更为突出<sup>[58]</sup>。这也提示,由 Hp 诱导的 PD-L1 高表达,或许能让这部分患者从免疫治疗中获益。在使用程序性死亡受体 1(programmed death-1, PD-1)/PD-L1 抑制剂时有必要考虑 Hp 的感染状态<sup>[59]</sup>。从具体的机制来看, Hp 的 CagA 蛋白可上调角鲨烯环氧化酶(squalene epoxidase, SQLE)的表达,而该酶是胆固醇生物合成途径中的关键酶。SQLE 活性一旦增强就会提高细胞内棕榈酰辅酶 A 的水平,进而促进 PD-L1 的棕榈酰化,减少其泛素化,最终使 PD-L1 的稳定性得以提高,抑制 T 细胞的活性,从而促进了胃癌的免疫逃逸过程<sup>[60]</sup>。然而,另一项纳入 4 项研究的荟萃分析却得出了相反结论,该分析发现,和未感染者相比, Hp 感染者在接受免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)治疗后,其 OS 期和无进展生存期均显著缩短,这一结果提示 Hp 感染可能对 ICI 疗效

产生负面影响,因此该研究建议在ICI治疗之前考虑进行Hp的根除<sup>[61]</sup>。这两项荟萃分析所存在的矛盾,凸显出Hp在肿瘤免疫治疗中所起作用的复杂性。一项基于超万人的真实世界队列展开的相关探索研究揭示,Hp感染对于免疫治疗疗效的影响具有很强的癌种依赖性:在EBV阴性/微卫星稳定型胃癌患者中,Hp感染是免疫治疗的有利因素,能够显著延长免疫治疗相关无进展生存期( $HR=0.76,95\%CI\ 0.62\sim 0.95,P=0.015$ )、提高客观缓解率( $OR=0.45,95\%CI\ 0.30\sim 0.69,P<0.001$ ),并且显示出延长免疫治疗相关OS期的趋势;与之相反,在结直肠癌(错配修复缺陷/高微卫星不稳定亚型)和食管鳞状细胞癌患者中,Hp感染则成为免疫治疗的不利因素<sup>[62]</sup>。这一重要发现为针对不同癌种和患者感染状态的精准免疫治疗策略制定提供了全新的关键维度。

当前证据显示,Hp感染在胃癌发生发展的整个过程中扮演着一种颇为矛盾的双重角色,一方面,它显著增加健康个体胃黏膜出现恶性转化的风险,是胃癌一级预防的关键靶点。另一方面,在胃癌形成后,Hp长时间的感染情况可诱导产生持续不断的炎症反应,并且还伴随着特定免疫微环境出现重塑的状况,在这样的情形下,反倒有可能赋予肿瘤细胞对于某些治疗方式(如化疗以及特定免疫治疗)产生更强的敏感性,进而转化为相对更好的生存预后。这种矛盾的“双刃剑”效应凸显了Hp在胃癌不同阶段对生物学影响的复杂性,同时也为深入理解胃癌的异质性和开发个体化治疗策略提供了重要视角。这种双重效应不仅直接关系到术后是否根除Hp的临床决策,还很有可能对患者的整体康复进程以及长期的预后状况产生极为深远的影响。

## 4 胃癌术后根除Hp对预后的影响

### 4.1 早期胃癌术后的Hp根除治疗

中国胃肠肿瘤外科联盟的数据显示,我国早期胃癌(early gastric cancer, EGC)患者所占比例略有上升,目前总体水平达到19.7%<sup>[63]</sup>。针对这种早期病变,内镜切除术已成为主要治疗手段<sup>[64]</sup>。MGC通常被定义为在首次内镜切除术后1年,于原发性EGC远处发生的胃癌<sup>[65]</sup>。相关研究显示,相比于接受传统外科手术的患者,接受内镜切除术的EGC患者,其后续发生MGC的可能性相对更高<sup>[66]</sup>。

自从Uemura等<sup>[67]</sup>提出Hp根除可能对EGC内镜治疗后新发癌起到抑制作用这一观点之后,多项研究针对内镜切除术后根除Hp在预防MGC方面的作用展开探讨。Fukase等<sup>[8]</sup>开展的前瞻性随机对照研究,纳入了544例EGC患者,经过中位随访3年后发现,根除Hp使内镜切除术后患者出现MGC的风险降低了66.1%( $HR=0.339,95\%CI\ 0.157\sim 0.729,P=0.003$ )。在此之后开展的回顾性研究也支持这一结论。Maehata等<sup>[68]</sup>的长期随访研究显示,根除Hp在术后5年内能够显著降低MGC发生率(5.3%比18.2%, $P=0.007$ ),但这种保护作用在随访时间超过5年之后便不复存在了。该研究也提示,中重度黏膜萎缩或肠化生的出现有可能是根除治疗无法预防胃癌的“不可逆点”。Kim等<sup>[69]</sup>的回顾性研究将纳入患者进行多组分析,分为Hp阴性组、根除成功组和持续感染组,结果表明,持续感染是引发MGC的独立危险因素,而成功根除Hp可将风险降至与Hp阴性者相当的水平,即使未能成功根除Hp,接受根除治疗仍可降低90%的MGC风险。而且多项荟萃分析同样也证实,内镜切除术后对Hp进行根除处理能够显著降低MGC的发生风险<sup>[70-71]</sup>。然而,一项随机对照试验结果显示,在已经存在癌前病变,如萎缩性胃炎、肠上皮化生这类情况下,根除治疗组MGC的发生率为2.3%,对照组为3.9%,两组差异无统计学意义( $P=0.24$ )<sup>[72]</sup>。针对这一争议点,Choi等<sup>[7]</sup>纳入胃黏膜已存在显著萎缩或肠化生的患者,探讨Hp根除是否仍有效的问题,该研究共纳入396例患者,中位随访5.9年,结果显示,根除Hp的治疗方式使MGC风险降低了50%( $HR=0.50,95\%CI\ 0.26\sim 0.94,P=0.03$ );在根除治疗组中,48.4%的患者在胃体小弯侧的萎缩等级相较于基线有所改善。这表明,对于胃黏膜存在萎缩和肠化生或者明显癌前病变的患者,根除Hp仍然能在预防MGC方面起到作用,并且还有可能部分逆转胃黏膜的病理损伤。

目前大部分的指南共识都清晰表明,对于接受内镜切除术的EGC,无论胃黏膜萎缩、肠化生的程度如何,都应进行根除Hp治疗。即便对于那些已存在较为严重癌前病变的患者而言,进行根除治疗仍旧是有益的。因此,无论从预防角度还是治疗效果出发,根除Hp都是EGC内镜切除术后不可或缺的重要环节。

## 4.2 进展期胃癌术后的Hp根除治疗

对于进展期胃癌患者,手术治疗后进行Hp根除治疗对其长期生存的影响仍存在不同的观点。韩国一项中位随访9.4年的随机对照研究显示,根除治疗组与对照组的5年OS率和胃癌复发率差异均无统计学意义,该结果表明,对于接受远端胃切除术的患者,根除Hp并不会显著降低长期生存率或增加复发风险<sup>[73]</sup>。然而,一项随访长达15年的大样本研究得出了积极结论:根除治疗组的OS期优于非根除治疗组( $HR=3.41, 95\%CI 1.68\sim 6.94, P<0.001$ );根除治疗组的胃癌复发率更低,且在多变量分析中,未根除Hp是胃癌复发的独立危险因素( $HR=2.70, 95\%CI 1.35\sim 5.38, P=0.005$ )<sup>[74]</sup>。该研究证实手术后根除Hp可明显延长OS期和胃癌特异性生存期,并降低复发风险,且其获益情况不受肿瘤分期的影响。我国的一项研究同样支持胃癌术后根除Hp的生存获益,尤其对于II期和III期胃癌患者,术后根除Hp可显著提升其5年OS率(94.1%比73.8%, $HR=0.33, P<0.001$ )<sup>[75]</sup>。中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)指南建议进展期胃癌术后仍需检测Hp状态<sup>[64]</sup>。但《日本胃癌治疗指南》(第7版)在对现有临床证据展开较为系统的评估之后指出,尽管术后对Hp进行根除可能带来显著益处,包括延长患者OS期、降低复发风险以及减少MGC的发生,但鉴于治疗相关严重不良事件发生率升高,并且治疗所需花费的成本增加,最终并未对胃切除术后患者的Hp根除做出明确的推荐<sup>[9]</sup>。关于进展期胃癌术后根除Hp的获益,当前国际研究证据尚存分歧的原因可能包括研究人群的异质性、手术方式的不同、随访时间以及胃癌分子分型的差异等诸多因素。因此,对术后胃癌患者进行Hp检测应成为临床管理的重要环节。在此基础上,应综合考虑患者的辅助治疗(如化疗、免疫治疗)方案及个体情况,制定积极的个体化根除策略,以实现最大程度的临床获益。

关于残胃的Hp根除疗效,Matsukura等<sup>[76]</sup>系统评估了残胃中的Hp根除效果,发现其根除率与未行手术的胃相比差异无统计学意义。Kim等<sup>[77]</sup>的研究也证实,术后进行根除治疗与术前根除同样有效,且疗效不受消化道重建方式或胆汁反流的影响,Hp根除治疗可以在术后安全进行。此外,成功根除Hp可有效改善胃黏膜的萎缩性胃炎和

肠上皮化生状态。相较于未成功根除者,成功根除Hp患者的胃黏膜病理改善程度更加明显:在胃小弯处,根除成功组的萎缩评分 $[(0.55\pm 0.95)$ 分比 $(1.05\pm 1.10)$ 分, $P=0.0046$ ]和肠化生评分 $[(0.66\pm 0.99)$ 分比 $(1.05\pm 1.16)$ 分, $P=0.0284$ ]均更低;在胃大弯处,根除成功组的萎缩评分也更低 $[(0.14\pm 0.50)$ 分比 $(0.41\pm 0.75)$ 分, $P=0.0281$ ],且与基线相比,萎缩和肠化生评分改善的幅度更大<sup>[78]</sup>。Hwang等<sup>[79]</sup>的研究也得出同样的结论,成功根除Hp后患者的萎缩评分和肠化生评分均降低。由此可见,在残胃中进行Hp根除治疗是安全有效的,可以改善胃黏膜的病理状态。

## 5 Hp在胃切除术后的自发清除

胃切除术后发生的胆汁反流和胃酸分泌变化很可能影响Hp的感染状态,这种病理生理变化抑制了Hp在残胃中的定植与生长<sup>[80]</sup>。因此,术后Hp感染状态可以发生自发改变,这也使得术后是否需要筛查Hp并根除Hp成为一个值得讨论的问题。

目前已有多项研究关注了胃切除术后Hp自发清除的现象。Yanagawa等<sup>[81]</sup>的单中心回顾性研究显示Hp自发消失率为42.5%。Miyashita等<sup>[82]</sup>针对72例术前Hp阳性患者开展的研究发现,术后Hp感染率明显低于术前,并且Hp阳性患者的残胃炎在内镜下的严重程度、组织学炎症和活动性方面均高于Hp阴性患者。然而,这两项研究均为回顾性研究且样本量有限。另一项前瞻性研究纳入了76例既往因消化性溃疡并发症接受远端胃切除术的患者,并选择没有胃切除史的消化性溃疡患者作为对照组,结果发现,部分胃切除后患者的Hp定植率(22.4%,17/76)低于对照组(67.1%,51/76, $P<0.001$ );且随着术后时间的延长,Hp感染率呈现下降趋势,术后1至15年为29.5%,16至30年为13.6%,超过31年则为10%;相较于Billroth I式重建,Billroth II式重建术后的胆汁反流发生率更高,而相应的Hp感染率则更低<sup>[83]</sup>。我国一项针对胃大部切除术后残胃Hp感染的回顾性研究也同样证实,Billroth I式重建患者的Hp感染率高于Billroth II式患者(64.44%比32.08%, $P<0.05$ );Billroth II式患者的胆汁反流发生率高于Billroth I式患者(54.72%比33.33%, $P<0.05$ )<sup>[84]</sup>。胆汁反流和持续的Hp感染都被证实会加重残胃的内镜下炎症表现和慢性组织学炎症的严重程度<sup>[85]</sup>。

然而,大量胆汁反流会改变胃内环境,其抗菌效应导致了一个看似矛盾的现象:内镜下残胃炎程度越严重,Hp感染率反而越低,相关的炎症细胞浸润程度也相应减轻<sup>[80]</sup>。这可能是由于严重的胆汁反流所产生的抗菌作用,清除或抑制了Hp的定植;而此时内镜下的严重炎症表现,主要归因于胆汁本身的化学性损伤。有鉴于此,在选择重建方式时,采用能有效预防胆汁反流的技术至关重要。一项大规模多中心前瞻性队列研究提供了更具代表性的数据,其结果显示术后Hp自发清除率高达52.7%,且男性和老年患者的自发清除率更高<sup>[86]</sup>。鉴于术后Hp存在较高的自发清除率,因此,在进行术后根除治疗前,应对患者的Hp感染状态进行确认,以避免不必要的治疗和潜在的药物不良事件。未来的研究需进一步明确,在残胃这一特殊背景下,根除Hp对预防残胃癌和改善预后的确切价值。

## 6 总结

总体而言,Hp在胃癌防治方面呈现出颇为复杂的生物学特性。在健康人群中,根除治疗是预防胃癌发生的基石;在EGC患者中,根除Hp是降低MGC风险的重要手段;对于行手术治疗的进展期胃癌患者,术后Hp检测应作为临床管理的首要步骤,并需结合辅助治疗或免疫治疗等进行个体化考量。此外,胃切除术后存在Hp自发清除现象,应在制定根除决策前复查Hp感染状态,以避免无效干预,从而优化医疗资源配置并最终提升患者的生存质量。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**人工智能使用声明** 本文未使用任何人工智能相关工具对文字进行处理

## 参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, 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(3): 209–249.
- [2] 国家卫生健康委员会. 胃癌筛查与早诊早治方案(2024年版)[J/CD]. 消化肿瘤杂志(电子版), 2024, 16(4): 414–415.
- [3] ARNOLD M, FERLAY J, VAN BERGE HENEGOUWEN MI, et al. Global burden of oesophageal and gastric cancer by histology and subsite in 2018 [J]. Gut, 2020, 69(9): 1564–1571.
- [4] SHIRANI M, PAKZAD R, HADDADI MH, et al. The global prevalence of gastric cancer in Helicobacter Pylori -infected individuals: A systematic review and meta-analysis[J]. BMC Infect Dis, 2023, 23(1): 543.
- [5] MALFERTHEINER P, MEGRAUD F, ROKKAS T, et al. Management of Helicobacter pylori infection: The Maastricht VI/Florence consensus Report[J]. Gut, 2022, 71(9): 1724–1762.
- [6] CORREA P. A Human Model of Gastric Carcinogenesis [J]. Cancer Res, 1988(48): 3554–3560.
- [7] CHOI IJ, KOOK MC, KIM YI, et al. Helicobacter pylori Therapy for the Prevention of Metachronous Gastric Cancer[J]. N Engl J Med, 2018, 378(12): 1085–1095.
- [8] FUKASE K, KATO M, KIKUCHI 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.
- [9] 日本胃癌学会. 胃癌治療ガイドライン. 医師用 2025年3月改订(第7版)[M]. 東京: 金原出版株式会社, 2025.
- [10] ZAMANI M, EBRAHIMTABAR F, ZAMANI V, et al. Systematic review with meta-analysis: The worldwide prevalence of Helicobacter pylori Infection [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2018, 47(7): 868–876.
- [11] SONG Z, CHEN Y, LU H, et al. Diagnosis and treatment of Helicobacter pylori infection by physicians in China: A nationwide cross-sectional Study [J]. Helicobacter, 2022, 27(3): e12889.
- [12] REN S, CAI P, LIU Y, et al. Prevalence of Helicobacter pylori infection in China: A systematic review and Meta-analysis [J]. J Gastroen Hepatol, 2022, 37 (3): 464–470.
- [13] YUAN C, ADELOYE D, LUK TT, et al. The global prevalence of and factors associated with Helicobacter pylori infection in children: A systematic review and meta-analysis [J]. Lancet Child Adolesc, 2022, 6(3): 185–194.
- [14] SUGANO K, TACK J, KUIPERS EJ, et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori Gastritis [J]. Gut, 2015, 64(9): 1353–1367.
- [15] BURUCOA C, AXON A. Epidemiology of Helicobacter pylori Infection [J]. Helicobacter, 2017, 22 (S1): e12403.

- [16] HU Y, ZHU Y, LU N. The management of *Helicobacter pylori* infection and prevention and control of gastric cancer in China [J]. *Front Cell Infect Mi*, 2022, 12: 1049279.
- [17] HASANUZZAMAN M, BANG CS, GONG EJ. Antibiotic Resistance of *Helicobacter pylori*: Mechanisms and Clinical Implications[J]. *JKMS*, 2024, 39(4): e44.
- [18] HIGGINS K, NYSSSEN OP, SOUTHERN J, et al. The *Helicobacter pylori* AI –clinician harnesses artificial intelligence to personalise H. pylori treatment Recommendations [J]. *Nat Commun*, 2025, 16 (1): 6472.
- [19] DÍAZ P, VALENZUELA VALDERRAMA M, BRAVO J, et al. *Helicobacter pylori* and Gastric Cancer: Adaptive Cellular Mechanisms Involved in Disease Progression[J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 5.
- [20] MATSUNAGA S, NISHIUMI S, TAGAWA R, et al. Alterations in metabolic pathways in gastric epithelial cells infected with *Helicobacter Pylori* [J]. *Microb Pathog*, 2018, 124: 122–129.
- [21] MARSHALL B, WARREN JR. Unidentified Curved Bacilli in the Stomach of Patients with Gastritis and Peptic Ulceration[J]. *Lancet*, 1984, 323(8390): 1311–1315.
- [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(24): 6735–6740.
- [23] KAPLAN M, OIKONOMOU CM, WOOD CR, et al. Novel transient cytoplasmic rings stabilize assembling bacterial flagellar Motors [J]. *Embo Journal*, 2022, 41 (10): e109523.
- [24] ANSARI S, YAMAOKA Y. *Helicobacter pylori* Virulence Factors Exploiting Gastric Colonization and its Pathogenicity[J]. *Toxins*, 2019, 11(11): 677.
- [25] BAJ J, FORMA A, SITARZ M, et al. *Helicobacter pylori* Virulence Factors–Mechanisms of Bacterial Pathogenicity in the Gastric Microenvironment[J]. *Cells*, 2020, 10(1): 27.
- [26] VAN DOORN L, FIGUEIREDO C, SANNA R, et al. Clinical relevance of the *cagA*, *vacA*, and *iceA* status of *Helicobacter Pylori*[J]. *Gastroenterology*, 1998, 115(1): 58–66.
- [27] BACKERT S, TEGTMEYER N, FISCHER W. Composition, Structure and Function of the *Helicobacter Pylori* *cag* Pathogenicity Island Encoded type IV Secretion System [J]. *Future Microbiol*, 2015, 10(6): 955–965.
- [28] WU X, ZHAO Y, ZHANG H, et al. Mechanism of regulation of the *Helicobacter pylori* *Cagβ* ATPase by *CagZ*[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 479.
- [29] POPPE M, FELLER SM, RÖMER G, et al. Phosphorylation of *Helicobacter pylori* *CagA* by C–Abl leads to cell Motility [J]. *Oncogene*, 2007, 26 (24): 3462–3472.
- [30] ALIPOUR M. Molecular Mechanism of *Helicobacter Pylori*–Induced Gastric Cancer[J]. *J Gastrointest Cancer*, 2021, 52(1): 23–30.
- [31] FERREIRA RM, MACHADO JC, LETLEY D, et al. A Novel Method for Genotyping the *Helicobacter pylori* *vacA* Intermediate Region Directly in Gastric Biopsy Specimens [J]. *J Clin Microbiol*, 2012, 50(12): 3983–3989.
- [32] AKAZAWA Y, ISOMOTO H, MATSUSHIMA K, et al. Endoplasmic Reticulum Stress Contributes to *Helicobacter Pylori* *VacA*–Induced Apoptosis [J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e82322.
- [33] CHAUHAN N, TAY ACY, MARSHALL BJ, et al. *Helicobacter pylori* *VacA*, a distinct toxin exerts diverse functionalities in numerous cells: An Overview [J]. *Helicobacter*, 2019, 24(1): e12544.
- [34] CHOI IJ, KIM CG, LEE JY, et al. Family History of Gastric Cancer and *Helicobacter pylori* Treatment[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(5): 427–436.
- [35] 郭继尧, 杜奕奇, 李兆申. 根除幽门螺杆菌是降低胃癌发病率的必由之路 [J]. *中国实用内科杂志*, 2019, 39(6): 506–510.
- [36] FORD AC, YUAN Y, MOAYYEDI P. *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer: Systematic review and meta –Analysis [J]. *Gut*, 2020, 69 (12): 2113–2121.
- [37] MEIMARAKIS G, WINTER H, ASSMANN I, et al. *Helicobacter pylori* as a prognostic indicator after curative resection of gastric carcinoma: A prospective Study[J]. *Lancet Oncol*, 2006, 7(3): 211–222.
- [38] KANG SY, HAN JH, AHN MS, et al. *Helicobacter pylori* infection as an independent prognostic factor for locally advanced gastric cancer patients treated with adjuvant chemotherapy after curative Resection [J]. *Int J Cancer*, 2012, 130(4): 948–958.
- [39] REN Y, SUN K, YANG H, et al. *Helicobacter Pylori*–naive status is associated with poor prognosis and aggressive pathological features in undifferentiated –type gastric cancer: A multi–center retrospective cohort Study

- [J]. *Gastric Cancer*, 2025.
- [40] FANG W, HUANG K, CHANG S, et al. Comparison of the Clinicopathological Characteristics and Genetic Alterations Between Patients with Gastric Cancer with or Without *Helicobacter pylori* Infection [J]. *Oncologist*, 2019, 24(9): e845–e853.
- [41] KIM JJ, TAO H, CARLONI E, et al. *Helicobacter pylori* impairs DNA mismatch repair in gastric epithelial Cells [J]. *Gastroenterology*, 2002, 123(2): 542–553.
- [42] POLOM K, MARANO L, MARRELLI D, et al. Meta-analysis of microsatellite instability in relation to clinicopathological characteristics and overall survival in gastric Cancer[J]. *BJS*, 2018, 105(3): 159–167.
- [43] ZEPEDA-NAJAR C, XAVIER PALACIOS-ASTUDILLO R, CHÁVEZ-HERNÁNDEZ JD, et al. Prognostic impact of microsatellite instability in gastric Cancer [J]. *Wspolczesna Onkol*, 2021, 25(1): 68–71.
- [44] 白飞, 王伟, 李胜. 新辅助治疗时代对胃癌外科发展趋势的影响与思考[J/CD]. *消化肿瘤杂志(电子版)*, 2025, 17(1): 34–40.
- [45] NISHIZUKA SS, TAMURA G, NAKATOCHI M, et al. *Helicobacter pylori* infection is associated with favorable outcome in advanced gastric cancer patients treated with S-1 adjuvant Chemotherapy [J]. *J Surg Oncol*, 2018, 117(5): 947–956.
- [46] CUNNINGHAM D. Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(1): 11–20.
- [47] ZHANG X, LIANG H, LI Z, et al. Perioperative or postoperative adjuvant oxaliplatin with S-1 versus adjuvant oxaliplatin with capecitabine in patients with locally advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma undergoing D2 gastrectomy (RESOLVE): An open-label, superiority and non-inferiority, phase 3 randomised controlled Trial [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(8): 1081–1092.
- [48] KANG YK, YOON JH, PARK YK, et al. PRODIGY: A Phase III Study of Neoadjuvant Docetaxel, Oxaliplatin, and S-1 Plus Surgery and Adjuvant S-1 Versus Surgery and Adjuvant S-1 for Resectable Advanced Gastric Cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(26): 2903–2913.
- [49] ZHONG B, XIONG Z, ZHENG J, et al. Impact of *Helicobacter pylori* infection on neoadjuvant chemotherapy in locally advanced gastric cancer: A retrospective Analysis[J]. *BMC Cancer*, 2025, 25(1): 157.
- [50] HE Q, HUANG Z, LV C, et al. Effect of *Helicobacter pylori* infection on survival outcomes of patients undergoing radical gastrectomy after neoadjuvant chemotherapy: A multicenter study in China [J]. *BMC Cancer*, 2025, 25(1): 460.
- [51] MATSUMOTO Y, MARUSAWA H, KINOSHITA K, et al. *Helicobacter pylori* infection triggers aberrant expression of Activation-induced cytidine deaminase in gastric Epithelium[J]. *Nat Med*, 2007, 13(4): 470–476.
- [52] KIM DJ, PARK KS, KIM JH, et al. *Helicobacter pylori* proinflammatory protein Up-regulates NF- $\kappa$ B as a cell-translocating Ser/Thr Kinase[J]. *PNAS*, 2010, 107(50): 21418–21423.
- [53] FRANK AK, LEU JIJ, ZHOU Y, et al. The Codon 72 Polymorphism of p53 Regulates Interaction with NF- $\kappa$ B and Transactivation of Genes Involved in Immunity and Inflammation[J]. *MCB*, 2011, 31(6): 1201–1213.
- [54] ENDO F, NISHIZUKA SS, KUME K, et al. A Compensatory Role of NF- $\kappa$ B to p53 in Response to 5-FU-Based Chemotherapy for Gastric Cancer Cell Lines [J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e90155.
- [55] CHICHIRAU BE, DIECHLER S, POSSELT G, et al. Tyrosine Kinases in *Helicobacter pylori* Infections and Gastric Cancer[J]. *Toxins*, 2019, 11(10): 591.
- [56] ZHANG J, GUO H, ZHU J, et al. Inhibition of phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway decreases hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  expression and increases therapeutic efficacy of paclitaxel in human hypoxic gastric cancer Cells[J]. *Oncol Lett*, 2014, 7(5): 1401–1408.
- [57] 钱焱, 蔡世荣. 胃癌免疫治疗和靶向治疗的进展与挑战(2023—2024年)[J/CD]. *消化肿瘤杂志(电子版)*, 2024, 16(3): 272–283.
- [58] ZHU Y, ZHU F, BA H, et al. *Helicobacter pylori* infection and PD-L1 expression in gastric cancer: A Meta-analysis[J]. *Eur J Clin Invest*, 2023, 53(2): e13880.
- [59] 马刚, 张汝鹏, 梁寒. 幽门螺杆菌与胃癌相关的研究进展[J]. *中国肿瘤临床*, 2023, 50(1): 44–48.
- [60] LIU S, ZHANG N, JI X, et al. *Helicobacter pylori* CagA promotes gastric cancer immune escape by upregulating SQLE[J]. *Cell Death Dis*, 2025, 16(1): 17.
- [61] GONG X, SHEN L, XIE J, et al. *Helicobacter pylori* infection reduces the efficacy of cancer immunotherapy: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Helicobacter*, 2023, 28(6): e13011.
- [62] JIA K, CHEN Y, XIE Y, et al. *Helicobacter pylori* and immunotherapy for gastrointestinal Cancer [J]. *Innovation*, 2024, 5(2): 100561.
- [63] 苗儒林, 李子禹, 季加孚. 从中国胃肠肿瘤外科联盟

- 相关数据分析我国早期胃癌诊治现状和发展趋势 [J]. 中国实用外科杂志, 2019, 39(5): 419-423.
- [64] WANG F, ZHANG X, TANG L, et al. The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer, 2023 [J]. Cancer Commun, 2024, 44(1): 127-172.
- [65] ABE S, ODA I, MINAGAWA T, et al. Metachronous Gastric Cancer Following Curative Endoscopic Resection of Early Gastric Cancer [J]. Clin Endosc, 2018, 51(3): 253-259.
- [66] CHOI KS, JUNG HY, CHOI KD, et al. EMR versus gastrectomy for intramucosal gastric cancer: Comparison of long-term Outcomes [J]. Gastrointest Endosc, 2011, 73(5): 942-948.
- [67] UEMURA, N, MUKAI T, OKAMOTO S. Effect of Helicobacter pylori eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric Cancer[J]. CEBP, 1997, 6: 639-642.
- [68] MAEHATA Y, NAKAMURA S, FUJISAWA K, et al. Long-term effect of Helicobacter pylori eradication on the development of metachronous gastric cancer after endoscopic resection of early gastric Cancer [J]. Gastrointest Endosc, 2012, 75(1): 39-46.
- [69] KIM Y, CHOI IJ, KOOK M, et al. The Association Between Helicobacter pylori Status and Incidence of Metachronous Gastric Cancer After Endoscopic Resection of Early Gastric Cancer[J]. Helicobacter, 2014, 19(3): 194-201.
- [70] BANG CS, BAIK GH, SHIN IS, et al. Helicobacter pylori Eradication for Prevention of Metachronous Recurrence after Endoscopic Resection of Early Gastric Cancer[J]. J Korean Med Sci, 2015, 30(6): 749.
- [71] MORIBATA K, IGUCHI JKM, NAKACHI K, et al. Endoscopic features associated with development of metachronous gastric cancer in patients who underwent endoscopic resection followed by Helicobacter pylori Eradication.[J]. Digest Endosc, 2016, 28(4): 434-442.
- [72] CHOI J, KIM SG, YOON H, et al. Eradication of Helicobacter pylori After Endoscopic Resection of Gastric Tumors Does Not Reduce Incidence of Metachronous Gastric Carcinoma[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2014, 12(5): 793-800.e1.
- [73] KIM YI, CHO SJ, LEE JY, et al. Effect of Helicobacter pylori Eradication on Long-Term Survival after Distal Gastrectomy for Gastric Cancer [J]. Cancer Res Treat, 2016, 48(3): 1020-1029.
- [74] CHOI Y, KIM N, YUN CY, et al. Effect of Helicobacter pylori eradication after subtotal gastrectomy on the survival rate of patients with gastric cancer: Follow-up for up to 15 Years [J]. Gastric Cancer, 2020, 23(6): 1051-1063.
- [75] ZHAO Z, ZHANG R, CHEN G. Anti-Helicobacter pylori Treatment in Patients with Gastric Cancer after Radical Gastrectomy [J]. JAMA Netw Open, 2024, 7(3): e243812.
- [76] MATSUKURA N, TAJIRI T, KATO S, et al. Helicobacter pylori eradication therapy for the remnant stomach after Gastrectomy [J]. Gastric Cancer, 2003, 6(2): 100-107.
- [77] KIM CG, SONG HJ, KOOK MC, et al. Preoperative Versus Postoperative Helicobacter pylori Eradication Therapy in Gastric Cancer Patients: A Randomized Trial [J]. Am J Gastroenterol, 2008, 103(1): 48-54.
- [78] CHO SJ, CHOI IJ, KOOK MC, et al. Randomised clinical trial: The effects of Helicobacter pylori eradication on glandular atrophy and intestinal metaplasia after subtotal gastrectomy for gastric Cancer[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2013, 38(5): 477-489.
- [79] HWANG JJ, LEE DH, KANG KK, et al. Eradication rate and histological changes after Helicobacter pylori eradication treatment in gastric cancer patients following subtotal Gastrectomy [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(13): 3936.
- [80] ABE H, MURAKAMI K, SATOH S, et al. Influence of bile reflux and Helicobacter pylori infection on gastritis in the remnant gastric mucosa after distal Gastrectomy [J]. J Gastroenterol, 2005, 40(6): 563-569.
- [81] YANAGAWA S, FUJIKUNI N, TANABE K, et al. The influence of partial gastrectomy for gastric cancer on the spontaneous disappearance of Helicobacter pylori: A single-center prospective Study [J]. Cancer Rep (Hoboken), 2023, 6(12): e1903.
- [82] MIYASHITA T, MIWA K, INOKUCHI M, et al. Spontaneous clearance of Helicobacter pylori after Pylorus-preserving gastrectomy for gastric Cancer [J]. Oncol Rep, 2013, 30(1): 299-303.
- [83] BAIR MJ, WU M, CHANG W, et al. Spontaneous Clearance of Helicobacter pylori Colonization in Patients with Partial Gastrectomy: Correlates with Operative Procedures and Duration After Operation [J]. J Formos Med Assoc, 2009, 108(1): 13-19.
- [84] 朱建明, 王文强, 钱小毛. 胃大部切除术患者术后残胃幽门螺杆菌感染的影响研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(4): 898-900.

- [85] LI X, LU H, CHEN H, et al. Role of bile reflux and Helicobacter pylori infection on inflammation of gastric remnant after distal Gastrectomy[J]. J Digest Dis, 2008, 9(4): 208-212.
- [86] OMORI T, TAKAHASHI T, KUROKAWA Y, et al. Helicobacter pylori prevalence and its spontaneous eradication rate after distal or proximal gastrectomy for gastric cancer: A multicenter prospective cohort Study [J]. Ann Gastroenterol Surg, 2024, 9(2): 244-250.

收稿日期:2025-11-06