

• 循证医学 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.27.017

## 幽门螺杆菌感染和 Barrett 食管的相关性 Meta 分析

杨晓琼<sup>1</sup>, 刘畅<sup>2</sup>, 姜政<sup>1△</sup>

(1. 重庆医科大学附属第一医院消化内科 400016; 2. 重庆市北部新区第一人民医院消化内科 401121)

**[摘要]** **目的** 探讨幽门螺杆菌(Hp)感染与 Barrett 食管发生发展的关系。**方法** 采用计算机检索和手工检索相结合的方法搜索 Pubmed, CNKI, OVID, Wiley InterScience, 万方数据库, Embase 数据库, 时间从建库到 2014 年 1 月, 纳入分析 Hp 感染与 Barrett 食管相关性的病例对照研究。使用 RevMan 5.2 及 Stata 12.0 进行 Meta 分析, 采用  $I^2$  检验判断各研究间的异质性, 敏感性分析评估其结果稳定性, 应用 Begg's 漏斗图和 Egger's 回归图评价发表偏倚。**结果** 共纳入 14 篇文献, 病例组 2 103 例, 对照组内镜检查健康者 7 009 例, 胃食管反流性疾病(GERD)患者 2 213 例。Barrett 食管患者的 Hp 感染率及 CagA 阳性的 Hp 感染率, 与健康者比较( $OR=0.60, 95\%CI:0.52\sim0.68; OR=0.24, 95\%CI:0.11\sim0.52$ ); Barrett 食管患者的 Hp 感染率及 CagA 阳性的 Hp 感染率, 与 GERD 患者比较( $OR=0.02, 95\%CI:0.06\sim0.02; OR=0.44, 95\%CI:0.14\sim1.45$ )。 **结论** Hp 尤其是 CagA 阳性的菌株可能对 Barrett 食管的发生有保护作用。

**[关键词]** 幽门螺杆菌; Barrett 食管; 胃食管反流性疾病; Meta 分析

**[中图分类号]** R571

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2015)27-3798-05

### The association between helicobacter pylori infection and Barrett's esophagus: a Meta-analysis

Yang Xiaoqiong<sup>1</sup>, Liu Chang<sup>2</sup>, Jiang Zheng<sup>1△</sup>

(1. Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Chongqing

Medical University, Chongqing 400016, China; 2. Department of Gastroenterology,

the First People's Hospital of Chongqing New North Zone, Chongqing 401121, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the relationship between Helicobacter pylori infection and Barrett's esophagus. **Methods** Adopt the method of combining the computer retrieval and manual retrieval search Pubmed, CNKI, OVID, Wiley InterScience, ten thousand party database, Embase database, the time from the library to January 2014, included in the correlation of helicobacter pylori infection and Barrett's esophagus case-control study. Using RevMan 5.2 and Stata 12.0 Meta analysis, the heterogeneity between studies judgement by using  $I^2$  inspection, sensitivity analysis to evaluate its stability as a result, application Begg's funnel chart and Egger's return to figure to evaluate publication bias. **Results** Included 14 articles, Barrett's esophagus patients 2 103 cases, control group normal persons 7 009 and gastro-esophagealreflux disease patients 2 213. Barrett esophagus in patients with Hp infection rate and CagA positive Hp infection rate, compared with healthy subjects ( $OR=0.60, 95\%CI:0.52-0.68$ );  $OR=0.24, 95\%CI:0.11-0.52$ ; Barrett esophagus in patients with Hp infection rate and CagA positive Hp infection rate, compared with patients with GERD ( $OR=0.02, 95\%CI:0.06-0.02; OR=0.44, 95\%CI:0.14-1.45$ ). **Conclusion** Helicobacter pylori especially CagA-positive strains may have protective effect on Barrett's esophagus.

**[Key words]** helicobacter pylori; Barrett's esophagus; gastro-esophagealreflux disease; Meta-analysis

Barrett 食管是指食管下层的复层鳞状上皮被化生的单层柱状上皮所替代的一种病理现象, 为胃食管反流性疾病(GERD)的严重并发症。Barrett 食管已被证实与食管腺癌的发生密切相关, 超过 80% 的食管腺癌发生于 Barrett<sup>[1-2]</sup>。幽门螺杆菌(Hp)是上消化道的重要致病菌, 1994 年 WHO 将其定为胃癌的一类致癌原。GERD 是指胃十二指肠内容物反流入食管引起胃灼热等症状, 可引起反流性食管炎以及咽喉、气道等食管邻近组织的损害。有研究发现在 Hp 感染被控制的同时, GERD、Barrett 食管及食管腺癌的发病率却呈上升趋势<sup>[3]</sup>。Hp 感染和 Barrett 食管的关系受到越来越多的关注, 有研究指出 Hp 感染对 Barrett 食管有保护作用<sup>[4-7]</sup>, 有研究则认为 Hp 感染是 Barrett 食管的致病因子<sup>[8-9]</sup>, 还有研究指出 Hp 感染与 Barrett 食管的发生无关<sup>[10]</sup>。本文将采用 Meta 分析法对已发表的相关研究进行评价, 从而探讨 Hp(包括 CagA 阳性菌株)感染与 Barrett 食管的关系。

### 1 资料与方法

**1.1 文献检索** 计算机检索 Pubmed, CNKI, OVID, Wiley InterScience, 万方数据库, Embase 数据库, 从建库到 2014 年 1

月, 英文检索式: Barrett's esophagus, BE, gastro-esophagealreflux disease, GERD 用“and”连接 Helicobacter pylori infection; 中文检索式: Barrett 食管、胃食管反流性疾病用“and”连接幽门螺杆菌感染、Hp 感染。同时追溯所有对象的参考文献, 并对所获文献的参考文献进行手工检索, 以避免遗漏。

**1.2 纳入与排除标准** 纳入标准: (1)能搜索到文献全文; (2)关于 Hp 感染和 Barrett 食管的相关研究; (3)对于同一样本人发表多于一篇文章时, 选用最近发表的一篇; (4)对 Barrett 食管患者、健康者和(或)GERD 患者的 Hp 感染数据进行了统计学分析。排除标准: (1)相同数据重复报告; (2)缺少原始数据或无法查找到原文献; (3)研究总样本量小于 10 例; (4)研究不是对人类进行的研究。

**1.3 数据提取及质量评价** 由 2 名研究者独立进行文献检索、数据提取及文献质量评价, 如果遇到意见不一则与第 3 名研究者讨论决定。根据预先设计的表格提取 Hp 和 CagA 阳性 Hp 菌株分别在 Barrett 食管患者、GERD 患者及健康者中的感染数据, 且首选指标为 Hp 感染率, 次选指标为 CagA 阳性的 Hp 感染率。按照 Lichtenstein 等<sup>[11]</sup>推荐, 对纳入的研

究质量进行评价,结果纳入研究质量均较高。

**1.4 统计学处理** 使用 RevMan 5.2 及 Stata 12.0 进行统计分析,计算比值比(OR)及 95%CI。采用  $I^2$  检验分析各研究间异质性, $I^2 \geq 50\%$  提示存在明显的统计学异质性,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。研究间若无明显统计学异质性,则采用固定效应模型合并分析;若存在明显统计学异质性,则采用随机效应模型合并分析,并进行亚组分析和敏感性分析寻找异质性来源<sup>[12-13]</sup>,绘制 Begg's 漏斗图和 Egger's 回归图评价发表偏倚。

**2 结 果**

**2.1 文献检索结果及纳入研究的基本特征** 共检索到 620 篇文献,通过浏览题目及摘要后初筛出 48 篇相关文献,阅读全文排除会议报告、综述、个案报道、Meta 分析等后有 24 篇,其中 3 篇因缺乏原始数据被排除,5 篇因以 Hp 阳性病例为对照探讨 Hp 阳性和阴性病例 Barrett 食管的发生率而被排除,2 篇因未以人为研究对象而排除,最终纳入 14 篇文献,其中 5 篇中文,9 篇英文。病例组 2 103 例,对照组内镜检查健康者 7 009 例,胃食管反流性疾病(GERD)患者 2 213 例。纳入文献的基本信息见表 1。

**2.2 Meta 分析结果**

**2.2.1 Hp 感染率的比较** 纳入的 Barrett 食管患者与健康者、GERD 患者 Hp 感染率的研究均无明显的统计学异质性,采用固定效应模型进行合并分析,结果提示 Barrett 食管患者与健康者的 Hp 感染率分别为 36.76% 和 34.43%, $[OR = 0.60, 95\%CI: 0.52 \sim 0.68]$ ,Barrett 食管患者与 GERD 患者的 Hp 感染率分别为 27.21% 和 24.81%, $[OR = 0.02, 95\%CI: 0.02 \sim 0.06]$ ,前者差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见图 1,后者差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见图 2。

**2.2.2 CagA 阳性的 Hp 感染率比较** 纳入的 Barrett 食管患者与健康者、GERD 患者 CagA 阳性 Hp 感染率的研究均有明显的统计学异质性,采用随机效应模型进行合并分析,结果提示 Barrett 食管患者与健康者的 CagA 阳性 Hp 感染率分别为 12.37% 和 31.50%, $(OR = 0.24, 95\%CI: 0.11 \sim 0.52)$ ,Barrett 食管患者与 GERD 患者的 CagA 阳性 Hp 感染率分别为 13.44% 和 19.85%, $(OR = 0.44, 95\%CI: 0.14 \sim 1.45)$ ,前者差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见图 3,后者差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见图 4。

表 1 纳入文献的基本特征

文献作者	年份 国家	Barrett 诊断标准	Hp 检测方法	对照组
Newton 等 <sup>[14]</sup>	1997 英国	Z 线以上可见柱状上皮,非圆形、星状或环周	快速尿素酶实验/组织学	内镜检查健康者及 GERD 患者
Werdmuller 等 <sup>[15]</sup>	1997 荷兰	可见舌样柱状上皮	快速尿素酶实验/组织学/培养/血清学	内镜检查健康者及 GERD 患者
Vicari 等 <sup>[7]</sup>	1998 美国	可见特殊柱状上皮	组织学/血清学	内镜检查健康者及 GERD 患者
Vieth 等 <sup>[16]</sup>	2000 澳大利亚	胃食管交界处经病理证实有特殊柱状上皮	组织学	内镜检查健康者及 GERD 患者
Lord 等 <sup>[17]</sup>	2000 德国	可见特殊柱状上皮,有肠上皮化生	组织学	内镜检查健康者及 GERD 患者
Vaezi 等 <sup>[4]</sup>	2000 美国	可见特殊柱状上皮,短节段小于 3 cm,长节段大于或等于 3 cm	组织学	内镜检查健康者及 GERD 患者
Rugge 等 <sup>[18]</sup>	2001 意大利	胃食管交界处 3 cm 以上病理证实有特殊柱状上皮	组织学	内镜检查健康者
董来华等 <sup>[19]</sup>	2003 中国	Z 线 3 cm 以上黏膜呈天鹅绒色改变或条状糜烂,病理证实有典型的化生黏膜	快速尿素酶实验/PCR/组织学	内镜检查健康者及 GERD 患者
Loffeldr 等 <sup>[20]</sup>	2004 荷兰	可见典型的化生黏膜	培养/组织学	内镜检查健康者及 GERD 患者
Rajendra 等 <sup>[21]</sup>	2007 马来西亚	可见有肠上皮化生的柱状上皮,短节段小于 3 cm,长节段大于或等于 3 cm	组织学/血清学/快速尿素酶实验/蛋白免疫印迹	内镜检查健康者及 GERD 患者
赵晶京等 <sup>[22]</sup>	2008 中国	参照 2005 年重庆全国 Barrett 会议制订的标准	速尿素酶实验/Warthin-Starry 银染法	内镜检查健康者及 GERD 患者
王清华等 <sup>[23]</sup>	2009 中国	参照 2005 年重庆全国 Barrett 会议制订的标准	快速尿素酶实验/病理学	内镜检查健康者及 GERD 患者
刘国和 <sup>[24]</sup>	2010 中国	参照 2005 年重庆全国 Barrett 会议制订的标准	血清学	内镜检查健康者
陈耀明等 <sup>[25]</sup>	2012 中国	胃食管交界线以上,有鳞状上皮被伴有肠上皮化生的柱状上皮取代	快速尿素酶实验/病理学/ <sup>13</sup> C 呼气实验	内镜检查健康者

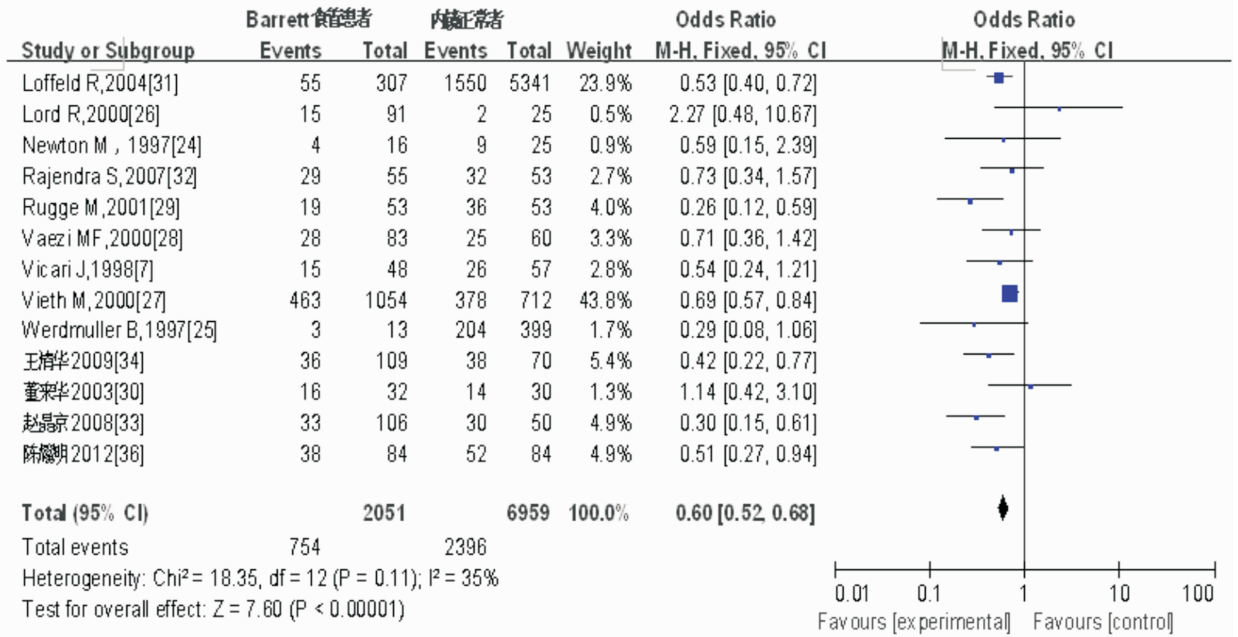


图 1 Barrett 食管患者与内镜检查健康者 Hp 感染率比较

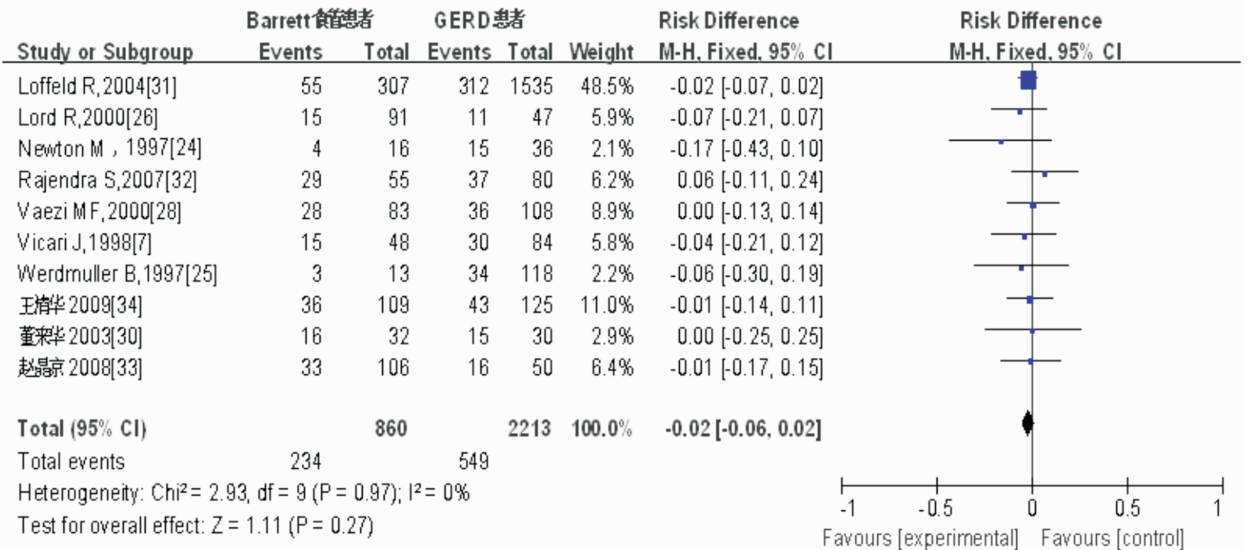


图 2 Barrett 食管患者与 GERD 患者 Hp 感染率比较

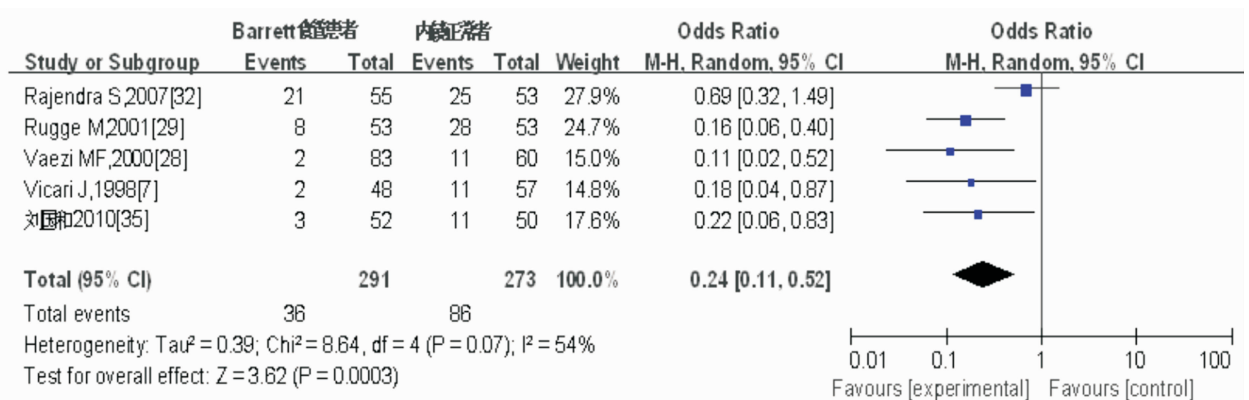


图 3 Barrett 食管患者与内镜检查健康者 CagA 阳性 Hp 感染率比较

2.3 亚组分析和敏感性分析 进行亚组分析(中国人群和非中国人群),结果显示与亚组分型前比较各组的统计学意义及统计学异质性均无明显改变。寻找异质性:在 Barrett 食管患者与健康者的 CagA 阳性 Hp 感染率比较中,剔除 Rajendra

等<sup>[21]</sup>后统计学异质性消失(P=0.93, I<sup>2</sup>=0),其他组无明显改变。采用单因素敏感性分析法,随机剔除 1 篇研究文献及去除样本量小或权重较大的研究,以探索 Meta 分析结果敏感性及变异程度,结果提示合并分析 OR 值及统计学意义无明显改

变,故结果稳定性较高。

2.4 发表偏倚分析 通过 Stata12.0 对 Meta 分析的发表偏倚进行检验,应用 Begg's 秩相关法和 Egger's 回归法量化检查

结果均未见发表偏倚。其中 Barrett 食管患者与健康者 Hp 感染率比较的 Begg's 漏斗图和 Egger's 回归图见图 5、6。

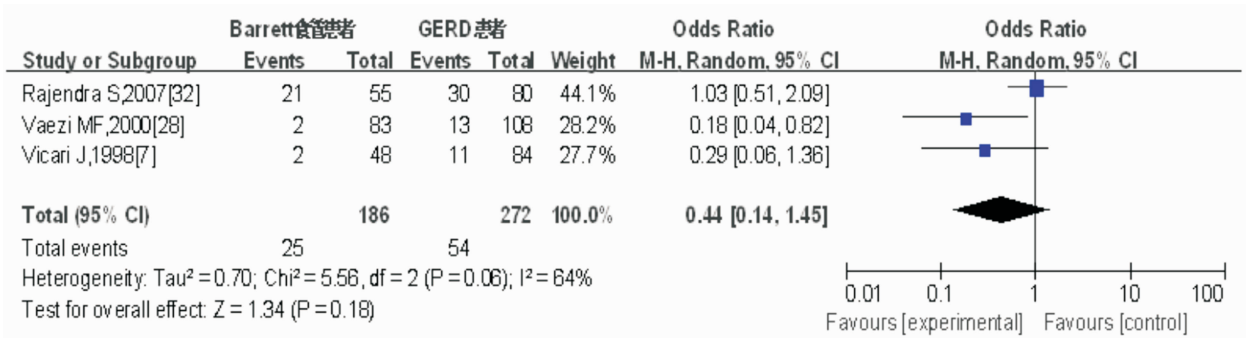


图 4 Barrett 食管患者与 GERD 患者 CagA 阳性 Hp 感染率比较

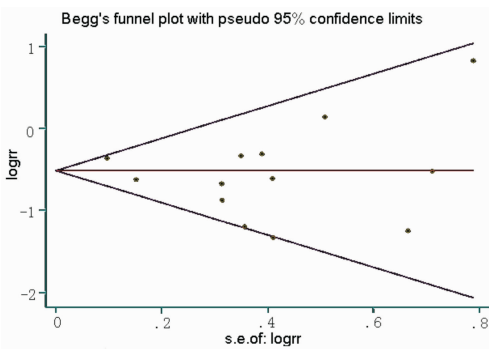


图 5 Barrett 食管患者与内镜检查健康者 Hp 感染率比较的 Begg's 漏斗图

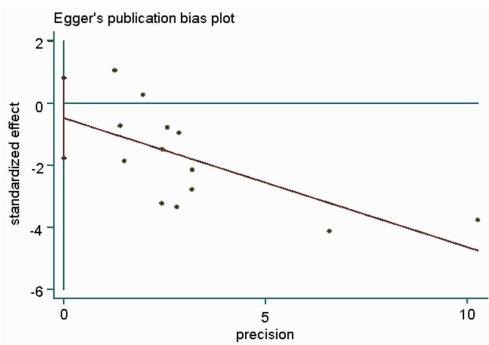


图 6 Barrett 食管患者与内镜检查健康者 Hp 感染率比较的 Egger's 回归图

### 3 讨论

目前对 Hp 感染和 Barrett 食管关系的研究尚无确切定论。Vieth 等<sup>[16]</sup>研究认为 Hp 感染对 Barrett 食管的发生可能有保护作用,Rajendra 等<sup>[21]</sup>进一步研究认为 CagA 阳性菌株对 Barrett 食管的保护作用可能更强;董来华等<sup>[19]</sup>认为 Hp 感染是引起 Barrett 食管的重要原因之一;Lord 等<sup>[17]</sup>和陈耀明等<sup>[25]</sup>则认为 Hp 感染与 Barrett 食管发生无关。本文通过 Barrett 食管患者分别与健康者及 GERD 患者比较 Hp 感染率,计算 OR(95%CI),以探讨 Barrett 食管的发生与 Hp 及 CagA 阳性 Hp 感染之间可能存在的关系。本研究结果发现,Barrett 食管患者 Hp 感染率与健康者无显著差异,CagA 阳性 Hp 感染率却显著低于内镜检查健康者,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。这与大多数研究结果相似,提示 Hp(尤其是 CagA 阳性菌株)感染可能是 Barrett 食管发生的保护因素。有研究指出其保护机制可能为:长期的 Hp 感染可导致胃黏膜腺体破

坏、萎缩,胃酸分泌减少,且 Hp 可使胃内产氨量增多,使更多的胃酸被中和,从而减轻食管黏膜暴露;此外,CagA 阳性菌株在胃黏膜内的定植更为密集,产氨量可能更多,因而能中和更多胃酸,从而对 Barrett 食管的发生起保护作用。虽然已明确 Hp 会增加消化性溃疡、胃癌及黏膜相关淋巴样组织淋巴瘤的危险,但广泛根除 Hp 则可能带来另一些风险。在临床工作中,对 Hp 的根除治疗应考虑个体风险与获益比。

本研究可能受到纳入研究样本、方法、检索范围等因素的限制,上述结论有待进行更大样本和更全面的研究验证。

### 参考文献

- [1] Taylor JB, Rubenstein JH. Meta-analyses of the effect of symptoms of gastroesophageal reflux on the risk of Barrett's esophagus[J]. Am J Gastroenterol, 2010, 105(8): 1729-1729.
- [2] Wiseman EF, Ang YS. Risk factors for neoplastic progression in Barrett's esophagus[J]. World J gastroenterol, 2011, 17(32): 3672-3683.
- [3] Malfertheiner P, Lind T, Willich S, et al. Prognostic influence of Barrett's oesophagus and Helicobacter pylori infection on healing of erosive gastro-oesophageal reflux disease(GORD) and symptom resolution in non-erosive GORD: report from the ProGORD study[J]. Gut, 2005, 54(6): 746-751.
- [4] Vaezi MF, Falk GW, Peek RM, et al. Caga-positive strains of Helicobacter pylori May protect against Barrett's esophagus [J]. Am J Gastroenterol, 2000, 95(9): 2206-2211.
- [5] Loffeld RJ, Werdmuller BF, Kuster JG, et al. Colonization with cagA-positive Helicobacter pylori strains inversely associated with reflux esophagitis and Barrett's esophagus[J]. Digestion, 2000, 62(2/3): 95-99.
- [6] Henihanr D, Stuart RC, Nolan N, et al. Barrett's esophagus and the presence of Helicobacter pylori [J]. Am J Gastroenterol, 1998, 93(4): 542-546.
- [7] Vicari JJ, Peek RM, Falk GW, et al. The seroprevalence of cagA-positive Helicobacter pylori strains in the spectrum of gastroesophageal reflux disease[J]. Gastroenterology, 1998, 115(1): 50-57.

- [8] Mccoll KE, Watabe H, Derakhshan MH. Role of gastric atrophy in mediating negative association between *Helicobacter pylori* infection and reflux oesophagitis, Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma [J]. *Gut*, 2008, 57(6):721-723.
- [9] Ferreres JC, Fernandez F, Rodriquez VA, et al. *Helicobacter pylori* in Barrett's oesophagus [J]. *Histol Histopathol*, 1991, 6(3):403-408.
- [10] Ferrández A, Benito R, Arenas J, et al. CagA-positive *Helicobacter pylori* infection is not associated with decreased risk of Barrett's esophagus in a population with high *H. pylori* infection rate [J]. *BMC gastroenterol*, 2006, 6:7
- [11] Lichtenstein MJ, Mulrow CD, Elwood PC. Guidelines for reading case-control studies [J]. *J Chronic Dis*, 1987, 40(9):893-903.
- [12] 刘关键, 吴泰相, 康德英. Meta 分析中的统计学过程 [J]. *中国临床康复*, 2003, 7(4):538-539.
- [13] 吴泰相, 刘关键, 赵娜, 等. 观察性研究系统评价/Meta 分析的方法 [J]. *中国循证医学杂志*, 2004, 4(5):337-341.
- [14] Newton M, Bryan R, Burnham WR, et al. Evaluation of *helicobacter pylori* in reflux oesophagitis and barrett's oesophagus [J]. *Gut*, 1997, 40(1):9-13.
- [15] Werdmuller B, Loffeld R. *Helicobacter pylori* Infection Has No Role in the Pathogenesis of Reflux Esophagitis [J]. *Dig Dis Sci*, 1997, 42(1):103-105.
- [16] Vieth M, Masoud B, Meining A, et al. *Helicobacter pylori* infection; protection against Barrett's mucosa and neoplasia? [J]. *Digestion*, 2000, 62(4):225-231.
- [17] Lord RV, Frommer DJ, Inder S, et al. Prevalence of *helicobacter pylori* infection in 160 patients with barrett's oesophagus or barrett's adenocarcinoma [J]. *Aust N Z J Surg*, 2000, 70(1):26-33.
- [18] Rugge M, Russo V, Busatto G, et al. The phenotype of gastric mucosa coexisting with Barrett's oesophagus [J]. *J Clin Pathol*, 2001, 54(6):456-460.
- [19] 董来华, 陈龙根, 王维武. Barrett 食管与幽门螺杆菌感染关系的研究 [J]. *医师进修杂志*, 2003, 26(12):24-25.
- [20] Loffeldr J, Van der putten a B. *helicobacter pylori* and gastro-oesophageal reflux disease; a cross-sectional epidemiological study [J]. *Neth J Med*, 2004, 62(6):188-191.
- [21] Rajendra S, Ackroyd R, Robertson IK, et al. *Helicobacter pylori*, ethnicity, and the gastroesophageal reflux disease spectrum: a study from the East [J]. *Helicobacter*, 2007, 12(2):177-183.
- [22] 赵晶京, 房殿春. 幽门螺杆菌感染与 Barrett 食管关系的研究 [J]. *第三军医大学学报*, 2008, 30(4):355-357.
- [23] 王清华, 郭新宁. Barrett 食管、反流性食管炎与幽门螺杆菌相关性研究 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2009, 23(1):26-27.
- [24] 刘国和. Barrett 食管与幽门螺杆菌 Cag 基因型的关系 [J]. *中国医疗前沿*, 2010, 5(3):10-10.
- [25] 陈耀明, 颜士岩, 范建高. 不同检测方法探讨幽门螺杆菌感染与 Barrett 食管之间的关系 [J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2012, 21(4):347-349.

(收稿日期:2015-03-21 修回日期:2015-06-23)

(上接第 3798 页)

- effusions: a review [J]. *Clin Chest Med*, 2013, 34(3):459-471.
- [2] Heffner JE. Management of the patient with a malignant pleural effusion [J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2010, 31(6):723-733.
- [3] Burrows CM, Mathews WC, Colt HG. Predicting survival in patients with recurrent symptomatic malignant pleural effusions: an assessment of the prognostic values of physiologic, morphologic, and quality of Life measures of extent of disease [J]. *Chest*, 2000, 117(1):73-78.
- [4] Morgensztern D, Waqar S, Subramanian J, et al. Prognostic impact of malignant pleural effusion at presentation in patients with metastatic non-small-cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2012, 7(10):1485-1489.
- [5] Ryu JS, Ryu HJ, Lee SN, et al. Prognostic impact of minimal pleural effusion in non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(9):960-967.
- [6] Gonzalez-Angulo AM, Morales-Vasquez F, Hortobagyi GN. Overview of resistance to systemic therapy in patients with breast cancer [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2007, 608:1-22.
- [7] Duncan DR, Morgenthaler TI, Ryu JH, et al. Reducing i-atrogenic risk in thoracentesis: establishing best practice via experiential training in a zero-risk environment [J]. *Chest*, 2009, 135(5):1315-1320.
- [8] Helm EJ, Matin TN. Gleeson FV imaging of the pleura [J]. *Magn Reson Imaging*, 2010, 32(6):1275-1286.
- [9] Swiderek J, Morcos S, Donthireddy V, et al. Prospective study to determine the volume of pleural fluid required to diagnose malignancy [J]. *Chest*, 2010, 137(1):68-73.
- [10] 黄金长, 张功亮. 细胞块石蜡包埋及免疫细胞化学染色技术在胸腹水细胞病理学诊断中的应用价值 [J]. *实验与检验医*, 2013, 10(31):489-490.
- [11] Maskell NA, Gleeson FV, Davies RJ. Standard pleural biopsy versus CT-guided cutting-needle biopsy for diagnosis of malignant disease in pleural effusions: a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2003, 361(9366):1326-1330.
- [12] Bibby AC, Maskell NA. Pleural procedures: intercostal chest drains and indwelling pleural catheters [J]. *Br J Hosp Med (Lond)*, 2011, 72(6):331-335.

(收稿日期:2015-03-10 修回日期:2015-05-19)