

· 特约文稿 ·

# 用卫生经济学观点看筛查并根除幽门螺杆菌预防胃癌\*

蒋颖溢<sup>#</sup> 黄晓銓 陈世耀<sup>&</sup>

复旦大学附属中山医院消化科 复旦大学循证医学中心(200032)

**摘要** 胃癌在我国恶性肿瘤中的发病率和死亡率均较高。幽门螺杆菌(Hp)感染在胃黏膜炎症、萎缩和肠化生中起重要作用,大量流行病学研究证据显示,Hp感染与胃癌发病呈正相关。目前,我国人群Hp现症感染率接近50%,根除Hp可降低胃癌发生风险,并具有成本效果优势,但筛查并根除Hp在我国应用并不广泛。本文从卫生经济学角度阐述Hp筛查与根除在胃癌预防中的作用,并分析影响这一决策实施的关键因素。

**关键词** 胃肿瘤; 幽门螺杆菌; 筛查; 根除治疗; 决策; 卫生经济学

**Screening and Eradication of *Helicobacter pylori* to Prevent Gastric Cancer: From the Health Economics Perspective View** JIANG Yingyi, HUANG Xiaquan, CHEN Shiyao. Department of Gastroenterology and Hepatology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Evidence-based Medicine Center, Shanghai (200032)

**Correspondence to:** CHEN Shiyao, Email: chen.shiyao@zs-hospital.sh.cn

**Abstract** The morbidity and mortality of gastric cancer are very high in China. *Helicobacter pylori* (Hp) infection plays an important role in gastric mucosa inflammation, atrophy and intestinal metaplasia. A large number of epidemiological researches have shown a positive correlation between Hp infection and morbidity of gastric cancer. The current infection rate of Hp in China is nearly 50%. Eradication of Hp may reduce the risk of gastric cancer and bring a better cost-effectiveness. However, screening and eradication of Hp had not been taken seriously in China. This article analyzed the effectiveness and affecting factors of screening and eradication of Hp for gastric cancer prevention from the health economics perspective view.

**Key words** Stomach Neoplasms; *Helicobacter pylori*; Screening; Eradication; Decision Making; Health Economics

胃癌是世界三大恶性肿瘤之一,尽管近年来胃癌发病率在发达国家有所下降,但在发展中国家仍呈上升趋势。大量研究表明,幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)感染与胃癌的发生、发展密切相关。目前,我国Hp现症感染率约为50%<sup>[1]</sup>。从欧洲Maastricht共识到我国《第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告》,相关共识越来越强调根除Hp预防胃癌的重要性<sup>[2-3]</sup>。尽管通过根除Hp预防胃癌是一项简单易行的措施,但由于存在Hp耐药率升高、根除率降低、再感染率升高等问题,是否所有人群都应筛查Hp并进行根除、根除Hp是否具有成本效果优势,对根除Hp预防胃癌决策的影响存在

争议。

## 一、根除Hp预防胃癌的效果

胃癌的发生是遗传、环境等多因素共同作用的结果。大量流行病学调查显示,Hp感染是胃癌发生的危险因素之一。欧洲一项观察性研究<sup>[4]</sup>调查了英国、德国、意大利、日本、美国等17个国家和地区共3194人,发现Hp感染率与胃癌发病率呈显著正相关,高Hp感染区亦为胃癌高发区。前瞻性研究显示Hp阳性人群发生胃癌的风险与阴性人群相比增加4~6倍<sup>[5]</sup>。1994年Hp已被世界卫生组织(WHO)下属国际癌症研究机构(IARC)列为人类胃癌I类致癌原。Hp感染可使慢性非萎缩性胃炎发展为慢性萎缩性胃炎,继而经肠化生、异型增生,最终发展至胃癌。近年一些研究还发现Hp可激活原癌基因c-Met、促进表皮生长因子受体(EGFR)表达,或抑制抑癌基因Runx3、TFF1,从而激活Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路,上调Nanog、Oct4基因表达,促进

DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2019.02.001

\* 基金项目:上海市第四轮公共卫生三年行动计划重点学科建设项目“循证公共卫生与卫生经济学”(15GWZK0901)

<sup>#</sup> Email: jyystudy@163.com

<sup>&</sup> 本文通信作者,Email: chen.shiyao@zs-hospital.sh.cn

胃腺基底部分细胞活化,增加上皮细胞增殖,使胃癌发生风险增高<sup>[6-7]</sup>。

欧洲 Maastricht 共识、我国 Hp 感染处理共识均强调了根除 Hp 作为胃癌一级预防措施的重要性,越来越多的证据也证明了根除 Hp 预防胃癌的效果。一项纳入 6 个随机对照临床研究、共 6 497 例无症状 Hp 阳性个体的 meta 分析显示,在 3 294 例接受 Hp 根除治疗者中,共 51 例(1.6%)发生胃癌,而未接受根除治疗的对照组胃癌发生率为 2.4%(76/3 203),根除 Hp 可使胃癌发生风险降低约 1/3 (RR = 0.66, 95% CI: 0.46 ~ 0.95,  $I^2 = 0$ )<sup>[8]</sup>。另一项纳入 8 个队列研究的 meta 分析提示,在 12 899 例成功根除 Hp 的个体中,119 例(0.9%)在随访期间发生胃癌,而 18 654 例未根除者胃癌发生率为 1.1%(208 例)(RR = 0.46, 95% CI: 0.32 ~ 0.66,  $I^2 = 32.3%$ )<sup>[9]</sup>。一项纳入 24 个 Hp 根除治疗随机对照临床研究和队列研究的 meta 分析显示,在 20 484 例接受 Hp 根除治疗者中,253 例发生胃癌,27 580 例未根除者中 462 例发生胃癌,经校正基线胃癌发生率,分析显示根除治疗组胃癌发生率显著降低 (RR = 0.53, 95% CI: 0.44 ~ 0.64,  $I^2 = 0$ )<sup>[10]</sup>。基于瑞典国家数据库、以人群为基础的队列研究<sup>[11]</sup>发现,95 176 例接受 Hp 根除治疗的个体中,胃腺癌标化发病比 (standardized incidence ratios, SIRs) 随时间延长逐渐下降,随访 1 ~ 3 年、3 ~ 5 年、5 ~ 7.5 年的 SIRs 分别为 8.65、2.02 和 0.31 (95% CI: 6.37 ~ 11.46、1.25 ~ 3.09 和 0.11 ~ 0.67)。

然而 Hp 感染存在地区差异,不同地区的人群易感性不同、菌株毒力不同,根除获益亦不相同。Hp 感染高发区台湾省马祖地区开展的大规模 Hp 根除治疗研究<sup>[12]</sup>对 4 121 名 30 岁以上居民以<sup>13</sup>C-尿素呼气试验 (<sup>13</sup>C-UBT) 筛查 Hp 感染情况,2 598 例(63.0%)阳性者给予 Hp 根除治疗并进行内镜检查,随访 4 年后,根据内镜复查结果,胃黏膜萎缩发生率从 59.9% (1 056/1 762) 降至 13.7% (115/841) (RR = 0.228, 95% CI: 0.188 ~ 0.277,  $P < 0.01$ ),肠化生发生率则无明显变化 (31.7% 至 38.9%),胃癌 5 年平均发生率从 40.3/100 000 降至 30.4/100 000 (RR = 0.753, 95% CI: 0.372 ~ 1.524),但该研究仍需更长随访时间评估根除 Hp 与胃癌预防之间的联系程度。胃癌高发区山东省临朐县进行的一项大型前瞻性随机对照干预试验随访 8 年时,1 130 例接受 Hp 根除治疗者中 19 例发生胃癌,1 128 例安慰剂治疗者中 28 例发生胃癌,

差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ );随访 15 年时, Hp 根除组和安慰剂组胃癌发生率分别为 3.0% (34 例) 和 4.6% (52 例) (OR = 0.61, 95% CI: 0.38 ~ 0.96,  $P = 0.032$ )<sup>[13]</sup>。福建省长乐进行的一项前瞻性随机对照临床研究<sup>[14]</sup>纳入 1 630 例无症状 Hp 阳性个体,平均随访 7.5 年后, Hp 根除治疗组 817 例中 7 例发生胃癌,安慰剂组 813 例中 11 例发生胃癌,两组间差异无统计学意义 ( $P = 0.33$ );然而亚组分析显示,在基线期无胃黏膜萎缩和(或)肠化生的个体中,治疗组随访期末无一例发生胃癌,安慰剂组则有 6 例发生胃癌 ( $P = 0.02$ ),因此认为对于无癌前病变者,根除 Hp 可降低胃癌风险,而对于已有癌前病变者,根除治疗并不降低胃癌风险。

但关于已有胃黏膜萎缩和(或)肠化生者根除 Hp 能否取得较好的胃癌预防效果仍存在争议。一项纳入 12 个临床研究共 2 658 例患者的 meta 分析比较了根除 Hp 前后胃黏膜萎缩、肠化生的变化情况,萎缩加权平均差 (weighted mean difference, WMD) 在胃窦、胃体分别为 0.12 (95% CI: 0.00 ~ 0.23,  $P = 0.06$ ) 和 0.32 (95% CI: 0.09 ~ 0.54,  $P = 0.006$ ),肠化生 WMD 在胃窦、胃体分别为 0.02 (95% CI: -0.12 ~ 0.16,  $P = 0.76$ ) 和 -0.02 (95% CI: -0.05 ~ 0.02,  $P = 0.42$ ),提示根除 Hp 仅有利于改善胃体黏膜萎缩<sup>[15]</sup>。另一项纳入 8 个随机对照临床研究的 meta 分析发现,4 211 例已有肠化生或异型增生者中, Hp 根除治疗组 2.1% 发生胃癌 (44/2 115),对照组胃癌发生率为 2.4% (50/2 096) (RR = 0.88, 95% CI: 0.59 ~ 1.31,  $I^2 = 0$ ,  $P = 0.702$ );而在 2 662 例无肠化生或异型增生者中,治疗组与对照组胃癌发生率分别为 0.1% (1/1 337) 和 0.8% (11/1 325) (RR = 0.25, 95% CI: 0.08 ~ 0.81,  $I^2 = 0$ )<sup>[16]</sup>。由此提示对于已有肠化生或异型增生者,根除 Hp 并不能降低胃癌发生风险。韩国国家癌症中心最近发表的一项随机双盲安慰剂对照临床研究<sup>[17]</sup>中,396 例接受早期胃癌或高级别上皮内瘤变内镜下切除患者纳入 ITT 分析 (Hp 根除治疗组 194 例,安慰剂组 202 例),在 5.9 年的中位随访期内,治疗组和安慰剂组分别有 14 例 (7.2%) 和 27 例 (13.4%) 发生异时性胃癌 (HR = 0.50, 95% CI: 0.26 ~ 0.94,  $P = 0.03$ )。进一步对原有胃体小弯黏膜萎缩 (310 例) 或肠化生 (325 例) 者进行亚组分析,治疗组 69/135 例萎缩程度改善,对照组仅 30/175 例萎缩程度改善 ( $P < 0.001$ , 95% CI: 3.01 ~ 8.48);治疗组 55/139 例肠化生程度改

善,对照组仅 34/186 例肠化生程度改善 ( $P < 0.001$ , 95% CI: 1.77 ~ 4.85)。该研究结果表明,即使患者已有胃黏膜萎缩和(或)肠化生, Hp 根除治疗仍可减少胃癌发生。Leung 等<sup>[18]</sup>的一项大型队列研究发现,60 岁以上的个体接受 Hp 根除治疗后胃癌发生风险低于一般人群 (SIR = 0.82, 95% CI: 0.69 ~ 0.97,  $P = 0.02$ ),在更年轻的个体中却未观察到类似结果。60 岁以上年龄段人群大多已有胃黏膜萎缩,但接受根除治疗后仍可降低胃癌发生风险,这也支持即使患者已有胃黏膜萎缩,根除 Hp 仍能减少胃癌发生的观点。

## 二、筛查并根除 Hp 预防胃癌的成本-效果

目前 Hp 的筛查方法主要包括血清学 Hp IgG 检测、<sup>13</sup>C-UBT、胃镜活检组织快速尿素酶试验 (RUT)、粪便 Hp 抗原 (HpSA) 检测等。大部分研究提出以血清学方法筛查 Hp 发现胃癌高危人群最具成本效果优势,分析发现对 50 岁人群行 Hp 筛查,并予阳性者根除 Hp,减少胃癌发生每增加 1 个生命年需花费 25 000 ~ 50 000 美元<sup>[19]</sup>。一项研究<sup>[20]</sup>使用 Markov 模型模拟对新西兰 25 ~ 69 岁人群进行 Hp 血清学筛查,增量成本为 1.96 亿美元 (95% UI: 1.82 ~ 2.11),健康获益为 14 200 质量调整生命年 (QALYs, 95% UI: 5 100 ~ 26 300),每增加 1 QALY 需 16 500 美元 (7 600 ~ 38 400 美元),可使未来胃癌发生减少 17% (6% ~ 29%)。血清学 Hp IgG 检测属于非侵入性检查,不受应用质子泵抑制剂 (PPI)、抗菌药物等因素影响,敏感性、特异性均较好,但不能诊断 Hp 现症感染,也不能判断根除治疗效果。<sup>13</sup>C-UBT 也属于非侵入性检查,敏感性和特异性均在 95% 左右,可用于判断 Hp 根除治疗效果,临床应用广泛,但易受 PPI、抗菌药物应用的影响<sup>[21]</sup>。在英国的 Leeds 随机对照双盲临床研究<sup>[22]</sup>中,8 407 例行<sup>13</sup>C-UBT 筛查者中 2 329 例结果阳性,阳性患者随机进入 Hp 根除治疗组和安慰剂组,随访 2 年发现治疗组因腹部不适等症状减少,相关就诊和药物费用减少,每人可节省 11.42 英镑,但差异无统计学意义 (95% CI: 30.04 ~ -7.19,  $P = 0.23$ )。应用上述数据以 Markov 模型模拟 100 万例 45 岁人群的 Hp 筛查和根除,可节省超过 600 万英镑并获益 1 300 个生命年。胃镜活检组织 RUT 敏感性和特异性均较好,活检标本便于病理分析,但成本高于血清学检查和<sup>13</sup>C-UBT 且属于侵入性检查,不适用于群体大规模筛查。HpSA 检测属于非侵入性检查,成本也较低,但由于需处理粪便,临床应用较少<sup>[23]</sup>,

缺乏相应的成本效果分析。

我国 Hp 根除治疗的推荐方案为 PPI + 铋剂 + 2 种抗菌药物,常用抗菌药物包括阿莫西林、克拉霉素、左氧氟沙星、甲硝唑等<sup>[3]</sup>,多数国产药品价格低廉。王倩等<sup>[24]</sup>2003 年的研究应用 Markov 模型估计 Hp 筛查的远期效果和费用,结果显示在 30 ~ 40 岁人群中进行一次性血清学筛查并应用铋剂 + 青霉素 + 甲硝唑三联疗法治疗 2 周,可减少 16.6% 的胃癌发生,每减少 1 例胃癌的费用为 10 405 元 (95% CI: 4 238 ~ 27 727)。但经济学研究背景和研究结果随社会发展而发生巨大变化,现阶段国内大规模筛查并根除 Hp 预防胃癌的卫生经济学评价资料尚少。针对不同国家人群计算预防 1 例胃癌需根除 Hp 的例数,即需治疗例数 (number need to treat, NNT),胃癌低危人群如美国人,男性 NNT = 163 (103 ~ 1 111),女性 NNT = 245 (154 ~ 1 666);胃癌高危人群如中国人,男性 NNT = 15 (10 ~ 103),女性 NNT = 24 (15 ~ 161)<sup>[11]</sup>。参照 WHO 提出的预防 1 例恶性肿瘤费用阈值低于人均 GDP 的 3 倍为可以接受<sup>[25]</sup>,中国男性每根除 15 例 Hp 可预防 1 例胃癌,2017 年中国人均 GDP 为 59 660 元<sup>[26]</sup>,结合我国 Hp 现症感染率约为 50%,筛查并根除 15 例 Hp 的成本据估计远低于 3 倍人均 GDP,且根除 Hp 还可减少 Hp 相关消化不良、消化性溃疡等的发生,进而减少相关支出。IARC 也指出,在亚洲胃癌高发国家,根除 Hp 预防胃癌具有成本效果优势<sup>[27]</sup>。需指出的是,不同地区、不同人群的 NNT 差异极大,中国男性 NNT 范围为 10 ~ 103,即随着 NNT 增至 103 边缘,其成本也将增加约 7 倍,相当于在低危地区推行 Hp 筛查与根除预防胃癌策略。此外,根除 Hp 预防胃癌取得效果需 10 ~ 15 年或更长,这段时间内发生的通货膨胀以及人均 GDP 增长对根除 Hp 成本的影响需进一步分析。

## 三、筛查并根除 Hp 预防胃癌决策的影响因素

1. 早期胃癌筛查方法的影响:亚太地区共识推荐对胃癌高发区 (发病率大于 0.02%) 人群进行胃癌筛查,主要筛查手段包括血清胃蛋白酶原 (pepsinogen, PG)、胃泌素、内镜检查等<sup>[28]</sup>。不同地区、不同筛查方法的成本-效果也不同,最佳胃癌筛查手段不仅要具备高敏感性和高特异性,还应考虑其经济学成本和效果。

2016 年一项应用 Markov 模型、针对新加坡华人胃癌筛查的研究<sup>[29]</sup>显示,在 50 ~ 69 岁的新加坡华人中进行上消化道内镜检查筛查胃癌,无癌前病

变者每2年接受1次内镜检查,有癌前病变者每年接受1次内镜检查,每年内镜筛查的增量成本效果比(incremental cost-effectiveness ratio, ICER)为34 200美元/QALY,与新加坡的消费意愿(willingness-to-pay, WTP)44 000美元/QALY相比具有成本效果优势。2009年发表的一项美国上消化道恶性肿瘤内镜筛查研究<sup>[30]</sup>结果显示,对在初级医疗机构就诊、已排除报警症状的2 741例消化不良患者进行胃镜筛查,如将筛查年龄阈值设定为50岁,一次检查成本计为500美元,则发现一例上消化道恶性肿瘤的成本为82 900美元(95% CI: 35 714 ~ 250 000),这一成本仍然是非常高的。在低收入地区,对大量无症状人群进行内镜筛查以发现早期胃癌,将带来更大的经济负担。

联合不同方法筛查胃癌可能有助于提高效益。日本一项关于ABC法(血清PG+Hp抗体检测)初筛+高危人群胃镜筛查的成本效果分析显示,与每年1次内镜筛查相比,ABC法筛查+根除Hp+内镜监测的效果更好(18.16 QALY对18.30 QALY),成本也更低(64 074美元/年对64 489美元/年)<sup>[31]</sup>。2016年《Gut》发表的美国人群中PG、内镜和Hp筛查三项胃癌筛查手段的比较研究<sup>[32]</sup>则显示PG筛查最具成本效果优势,在50岁人群中,可减少26.4%的胃癌发生,ICER为105 400美元/QALY,在吸烟者中ICER更是降至76 000美元/QALY,均低于2017年美国人均GDP(60 000美元)的3倍,具有成本效果优势。但该研究中Hp筛查仅能减少0.2%的胃癌发生,与既往研究结论不同。在山东省临朐县进行的一项血清PG初筛+高危人群胃镜检查与直接胃镜筛查的对照研究<sup>[33]</sup>发现,直接胃镜筛查方案检出胃癌的能力是血清PG初筛+高危人群胃镜检查方案的2.83倍(95% CI: 1.34 ~ 5.98),对高级别上皮内瘤变和早期胃癌的检出能力是后者的2.12倍(95% CI: 1.12 ~ 4.02),但联合筛查能否保证有效的检出率有待更多研究证实。辽宁省庄河地区一项胃癌筛查研究<sup>[34]</sup>针对40~69岁高危人群进行血清PG、胃镜和病理检查,并对筛查阳性者及时进行治疗,2008—2013年间共筛查9 328人,筛查费用共计2 432 160元,平均筛查1例费用为260元;阳性病例共56例,其中高级别上皮内瘤变19例,早期胃癌25例,进展期胃癌12例,筛查出1例高级别上皮内瘤变/早期胃癌的成本为55 276元,这一数据同样低于2013年我国人均GDP的3

倍,与不进行早期胃癌筛查相比,具有成本效果优势。因此,推广筛查并根除Hp预防胃癌也需考虑竞争措施的影响,需进行更科学的成本效果分析,并考虑两种筛查措施带来的不同临床结果。选择合适的人群进行Hp筛查可能是较好的解决途径之一。Brenner等<sup>[35]</sup>在德国进行的一项Hp感染和胃癌家族史与胃癌风险关系的研究发现,Hp感染与胃癌家族史呈正相关,两者均独立与胃癌发生相关,且有胃癌家族史的CagA阳性Hp感染者胃癌发生风险是无家族史Hp阴性者的8.2倍(95% CI: 2.2 ~ 30.4),提示在有胃癌家族史的人群中筛查并根除Hp预防胃癌效率更高。

2. 耐药性、再感染和不良事件的影响:Hp耐药性增加是根除Hp预防胃癌决策的挑战之一。《第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告》指出,铋剂四联方案的根除率均可达到85%~94%<sup>[3]</sup>。然而,随着甲硝唑、克拉霉素、氟喹诺酮类耐药菌株的增加,根除Hp将承受更大的经济负担。近年来,根据药敏试验等选择Hp根除治疗方案逐渐进入临床应用,个体化治疗可能是未来Hp根除治疗的方向,但细胞色素P450(CYP)酶等基因多态性检查增加的支出以及耐药减少带来的获益需进一步研究验证,尤其是在筛查-治疗预防胃癌的策略中。

Hp根除后的再感染率也将影响保险覆盖以及是否根除Hp的卫生决策。一项纳入132个研究的meta分析发现,全球Hp根除后年复发率为4.3%(95% CI: 4~5),年再感染率为3.1%(95% CI: 2~5),年再燃率为2.2%(95% CI: 1~3),复发率与国家人口发展指数(human development index, HDI)呈显著负相关,并与Hp感染率直接相关<sup>[36]</sup>。但根除Hp可降低33%~47%的胃癌发生风险<sup>[8,10]</sup>,这一数据已将Hp再感染的不良影响考虑在内,如不存在再感染,胃癌风险降幅会更高。因此,在明确根除Hp可降低胃癌发生风险的前提下,再感染率带来的影响是比较小的。

根除Hp还应考虑治疗相关不良事件的影响,不良事件将增加治疗人群的支出,还会降低用药依从性,但大多数卫生经济学评价研究未考虑这一因素。早期一项多中心临床研究<sup>[37]</sup>提示,含PPI的Hp根除治疗一线三联方案,治疗相关不良事件发生率高,但均较轻微,很少有危及生命的不良事件发生。二线和三线方案相关不良事件会多一些,包括与氟喹诺酮类药物相关的跟腱炎、肝毒性

等<sup>[38]</sup>。山东省临朐县进行的根除 Hp 预防胃癌的随机对照临床研究<sup>[39]</sup>已于 2013 年完成四联 Hp 根除治疗,方案包含枸橼酸铋 + 奥美拉唑 + 四环素 + 甲硝唑,疗程为 10 d,根除治疗组 Hp 根除率达 72.9%,无一例严重不良事件发生。有研究<sup>[40]</sup>发现 Hp 根除后可影响胃酸水平,也有研究<sup>[12]</sup>报道 Hp 根除后会增加胃食管反流发生,进而增加未来长期 PPI 的应用。根除 Hp 对胃肠道微生态的影响近年也备受关注,抗菌药物和 PPI 使用所致黏膜菌群改变的长期影响未知<sup>[41-42]</sup>。

#### 四、结语

根除 Hp 预防胃癌有助于降低胃癌相关经济支出,同时可减少 Hp 相关腹部不适、消化不良、消化性溃疡等导致的支出,取得较好的卫生经济学效益。改变医师和人群观念是筛查并根除 Hp 决策推行中的一部分工作, Hp 的耐药问题、根除治疗相关不良事件、胃癌筛查措施的竞争等是影响该决策的重要因素。选择合适的人群(胃癌高发区、胃癌高危人群)进行筛查,血清 Hp 抗体、PG 等指标初筛联合高危人群内镜监测可能是突破口之一。

#### 参考文献

- 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.
- Malfertheiner P, Megraud F, O' Morain CA, et al. European Helicobacter Study Group. Management of *Helicobacter pylori* infection - the Maastricht IV/Florence Consensus Report[J]. Gut, 2012, 61 (5): 646-664.
- 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.
- The EUROGAST Study Group. An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer [J]. Lancet, 1993, 341 (8857): 1359-1362.
- Forman D, Webb P, Parsonnet J. *H. pylori* and gastric cancer[J]. Lancet, 1994, 343 (8891): 243-244.
- Song X, Xin N, Wang W, et al. Wnt/ $\beta$ -catenin, an oncogenic pathway targeted by *H. pylori* in gastric carcinogenesis [J]. Oncotarget, 2015, 6 (34): 35579-35588.
- Yong X, Tang B, Xiao YF, et al. *Helicobacter pylori* upregulates Nanog and Oct4 via Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway to promote cancer stem cell-like properties in human gastric cancer[J]. Cancer Lett, 2016, 374 (2): 292-303.
- 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.
- Doorakkers E, Lagergren J, Engstrand L, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* and Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Cohort Studies[J]. J Natl Cancer Inst, 2016, 108 (9). pii: djw132.
- 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. e5.
- Doorakkers E, Lagergren J, Engstrand L, et al. *Helicobacter pylori* eradication treatment and the risk of gastric adenocarcinoma in a Western population[J]. Gut, 2018, 67 (12): 2092-2096.
- Lee YC, Chen TH, Chiu HM, et al. The benefit of mass eradication of *Helicobacter pylori* infection; a community-based study of gastric cancer prevention [J]. Gut, 2013, 62 (5): 676-682.
- 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.
- 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.
- Wang J, Xu L, Shi R, et al. Gastric atrophy and intestinal metaplasia before and after *Helicobacter pylori* eradication; a meta-analysis [J]. Digestion, 2011, 83 (4): 253-260.
- Chen HN, Wang Z, Li X, et al. *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 (1): 166-175.
- 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.
- Leung WK, Wong IOL, Cheung KS, et al. Effects of *Helicobacter pylori* Treatment on Incidence of Gastric

- Cancer in Older Individuals[J]. *Gastroenterology*, 2018, 155 (1): 67-75.
- 19 Parsonnet J, Harris RA, Hack HM, et al. Modelling cost-effectiveness of *Helicobacter pylori* screening to prevent gastric cancer: a mandate for clinical trials[J]. *Lancet*, 1996, 348 (9021): 150-154.
  - 20 Teng AM, Kvizhinadze G, Nair N, et al. A screening program to test and treat for *Helicobacter pylori* infection: Cost-utility analysis by age, sex and ethnicity[J]. *BMC Infect Dis*, 2017, 17 (1): 156.
  - 21 Ferwana M, Abdulmajeed I, Alhajiahmed A, et al. Accuracy of urea breath test in *Helicobacter pylori* infection: meta-analysis[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21 (4): 1305-1314.
  - 22 Mason J, Axon AT, Forman D, et al. Leeds HELP Study Group. The cost-effectiveness of population *Helicobacter pylori* screening and treatment: a Markov model using economic data from a randomized controlled trial [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2002, 16 (3): 559-568.
  - 23 Cullen KP, Broderick BM, Jayaram J, et al. Evaluation of the *Helicobacter pylori* stool antigen (HpSA) test in routine clinical practice -- is it patient-friendly? [J]. *Ir Med J*, 2002, 95 (10): 305-306.
  - 24 王倩,金丕焕,林果为,等. 筛查幽门螺杆菌预防胃癌的 Markov 模型卫生经济学评价[J]. *中华流行病学杂志*, 2003, 24 (2): 135-139.
  - 25 Bertram MY, Lauer JA, De Joncheere K, et al. Cost-effectiveness thresholds: pros and cons [J]. *Bull World Health Organ*, 2016, 94 (12): 925-930.
  - 26 国家统计局. 中华人民共和国 2017 年国民经济和社会发展统计公报 [EB/OL]. (2018-02-28) [2018-12-12]. [http://www.stats.gov.cn/tjsj/zxfb/201802/t20180228\\_1585631.html](http://www.stats.gov.cn/tjsj/zxfb/201802/t20180228_1585631.html).
  - 27 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.
  - 28 Leung WK, Wu MS, Kakugawa Y, et al; Asia Pacific Working Group on Gastric Cancer. Screening for gastric cancer in Asia: current evidence and practice [J]. *Lancet Oncol*, 2008, 9 (3): 279-287.
  - 29 Wu JT, Zhou J, Naidoo N, et al. Determining the cost-effectiveness of endoscopic surveillance for gastric cancer in patients with precancerous lesions [J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2016, 12 (4): 359-368.
  - 30 Vakil N, Talley N, van Zanten SV, et al; STARS I Study Group. Cost of detecting malignant lesions by endoscopy in 2741 primary care dyspeptic patients without alarm symptoms [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2009, 7 (7): 756-761.
  - 31 Saito S, Azumi M, Muneoka Y, et al. Cost-effectiveness of combined serum anti-*Helicobacter pylori* IgG antibody and serum pepsinogen concentrations for screening for gastric cancer risk in Japan [J]. *Eur J Health Econ*, 2018, 19 (4): 545-555.
  - 32 Yeh JM, Hur C, Ward Z, et al. Gastric adenocarcinoma screening and prevention in the era of new biomarker and endoscopic technologies: a cost-effectiveness analysis [J]. *Gut*, 2016, 65 (4): 563-574.
  - 33 吕艳丽,李毅,刘光顺,等. 胃癌高发区血清胃蛋白酶原初筛加高危人群胃镜检查方案与直接胃镜筛查方案的效果比较 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2013, 35 (5): 394-397.
  - 34 李丹. 庄河地区胃癌筛查及早诊早治评价研究 [D]. 辽宁: 中国医科大学, 2014.
  - 35 Brenner H, Arndt V, Stürmer T, et al. Individual and joint contribution of family history and *Helicobacter pylori* infection to the risk of gastric carcinoma [J]. *Cancer*, 2000, 88 (2): 274-279.
  - 36 Hu Y, Wan JH, Li XY, et al. Systematic review with meta-analysis: the global recurrence rate of *Helicobacter pylori* [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017, 46 (9): 773-779.
  - 37 Misiewicz JJ, Harris AW, Bardhan KD, et al. One week triple therapy for *Helicobacter pylori*: a multicentre comparative study. Lansoprazole Helicobacter Study Group [J]. *Gut*, 1997, 41 (6): 735-739.
  - 38 van der Linden PD, Sturkenboom MC, Herings RM, et al. Fluoroquinolones and risk of Achilles tendon disorders: case-control study [J]. *BMJ*, 2002, 324 (7349): 1306-1307.
  - 39 Pan KF, Zhang L, Gerhard M, et al. A large randomised controlled intervention trial to prevent gastric cancer by eradication of *Helicobacter pylori* in Linqu County, China: baseline results and factors affecting the eradication [J]. *Gut*, 2016, 65 (1): 9-18.
  - 40 Malfetheriner P. The intriguing relationship of *Helicobacter pylori* infection and acid secretion in peptic ulcer disease and gastric cancer [J]. *Dig Dis*, 2011, 29 (5): 459-464.
  - 41 Jackson MA, Goodrich JK, Maxan ME, et al. Proton pump inhibitors alter the composition of the gut microbiota [J]. *Gut*, 2016, 65 (5): 749-756.
  - 42 O'Connor A, O'Morain CA, Ford AC. Population screening and treatment of *Helicobacter pylori* infection [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14 (4): 230-240.

(2018-12-12收稿;2018-12-27 修回)