

# 幽门螺杆菌感染与大肠癌关系的 Meta 分析

张妍□高昶 翟景花

**【摘要】目的** 应用 Meta 分析方法对国内外已发表的有关幽门螺杆菌(Hp)感染与大肠癌(包括结直肠腺瘤)关系的研究进行综合评价。**方法** 对符合纳入标准的 14 篇文献用 Review manager 4.2 软件进行 Meta 分析,计算比值比(OR)、95%可信区间(95%CI)并做出几何漏斗图。**结果** 纳入总样本量为 3165 例,其中病例组为 1330 例,对照组为 1835 例;Meta 分析合并  $OR=1.36$ ,  $95\%CI: 1.01 \sim 1.82$ 。几何的漏斗图形虽不对称,但经敏感性分析和失效安全数分析结果显示,发表偏倚对研究结果影响较小。**结论** Hp 感染可导致大肠癌发生的危险性增加。

**【关键词】** 幽门螺杆菌;大肠癌;Meta 分析

**Meta - analysis on the relationship between colorectal cancer and *Helicobacter pylori* infection**  
ZHANG Yan, GAO Chang, ZHAI Jing-hua. School of Public Health, Jining Medical University, Jining 272013, China

**【Abstract】 Objective** Analyzing all the related studies that have been published in the world to evaluate the relationship between colorectal cancer (including colorectal adenomas) and *Helicobacter pylori* infection by means of Meta-analysis. **Methods** To analyze the 14 references consistent with inclusion criteria by reviewing manager 4.2, calculating the odds ratio and 95% confidence interval, then drawing funnel plot. **Results** The total sample size is 3165, cases and controls are 1330 and 1835, respectively. The pooled OR is 1.36, and 95% confidence interval 1.01, 1.82. The graphical funnel plot appearing asymmetrical, but analyzing by sensitivity analysis and fail-safe number calculation. The results are affected by publication bias. **Conclusion** The results of our Meta-analysis show that *Helicobacter pylori* infection is a possible risk of colorectal cancer.

**【Key words】** *Helicobacter pylori*; Colorectal cancer; Meta-analysis

大肠癌的发生是一个多因素多步骤的过程。流行病学研究已经证实,大肠癌与环境、遗传和生活方式等因素有关。近些年的研究报道,结直肠癌或腺瘤患者的幽门螺杆菌(Hp)感染率高于其他患者,认为 Hp 感染可能是结直肠癌的一种潜在危险因素。其理论基础为 Hp 感染可致高胃泌素血症,而胃泌素可以促进大肠黏膜的增殖和刺激肿瘤生长<sup>[1,2]</sup>。然而,目前 Hp 感染与大肠癌关系的报道中,结论尚未达成一致,且国内相关研究甚少。因此,为从总体上进行 Hp 与大肠癌关系的流行病学研究,我们对国内外 14 篇有关的病例对照研究结果进行 Meta 分析,以期通过综合评价,对 Hp 与大肠癌的关系得到新的启示,从而为大肠癌的防治及其进一步的病因机制研究提供一定科学依据。

## 材料与方法

### 1. 资料来源:以“大肠癌”或“结肠腺瘤”(结直肠

腺瘤已经被证实为大肠癌的癌前病变)及“幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)”为检索词,通过中文科技期刊全文数据库、万方数据库、维普咨询网、Pub Med、MEDLINE、High Wire Press、Ovid 检索,搜集 1991—2007 年公开发表的相关中英文研究结果(其中 1 篇为中文,其余均为英文)。

2. 文献资料纳入标准:①1991—2007 年国内、外发表独立的病例对照研究或队列研究的原始文献;②研究内容涉及 Hp 感染与大肠癌的关系;③各文献必须包括研究目的、设计、统计方法等,并报告 Hp 与大肠癌关系研究结果的样本量,或可以通过原文数据推算得到;④对于样本人群相同而文献多于一篇的情况,选择最近发表的一篇文献作为研究对象。

3. 文献资料剔除标准:①数据不完整或无法从文献中得出各研究结果样本量的文献;②重复报告、质量差、报道信息太少的文献。

4. 文献资料数据提取:根据纳入标准及排除标准的要求,选入文献共 14 篇,从纳入研究的 14 篇文献中提取本研究所需的数据(表 1)。

5. 统计学分析:数据应用 Meta 分析专用软件

表1 纳入研究的原始文献数据

序号	发表年代	作者	病例组		对照组	
			Hp 阳性例数	样本量	Hp 阳性例数	样本量
1	1991	Talley 等 <sup>[3]</sup>	41	80	96	252
2	1994	Penman 等 <sup>[4]</sup>	25	42	18	34
3	1995	Moss 等 <sup>[5]</sup>	23	41	26	41
4	1995	Ciccotosto 等 <sup>[6]</sup>	9	19	31	60
5	1997	Meucci 等 <sup>[7]</sup>	21	38	49	100
6	1998	Thorburn 等 <sup>[8]</sup>	159	233	158	233
7	1999	Breuer-Katschinski 等 <sup>[9]</sup>	76	98	61	98
8	2000	Fireman 等 <sup>[10]</sup>	41	51	32	51
9	2001	Hartwich 等 <sup>[11]</sup>	34	40	96	160
10	2001	Shmuely 等 <sup>[12]</sup>	50	67	63	92
11	2001	Siddheshwar 等 <sup>[13]</sup>	110	189	110	187
12	2002	Limburg 等 <sup>[14]</sup>	86	118	172	236
13	2005	Mizuno 等 <sup>[15]</sup>	117	142	67	119
14	2007	宋玉芳等 <sup>[16]</sup>	102	172	121	172

RevMan 4.2 及 Excel 2003 进行统计分析。

### 结 果

1. 文献基本情况: 表2列出所纳入文献的基本情况。总病例数为3165例, 其中1330例为大肠癌或大

肠腺瘤, 1835例为对照。

2. 初步分析: 采用固定效应模型(fixed effect model)用 RevMan4.2 分析软件得到初步综合评价(图1)。从图1中可见, 有5项研究的单组文献数据为有统计学意义结论<sup>[3, 9, 11, 15, 16]</sup>, 其余均为无统计学意义结果。综合分析显示, 病例组(1330例)感染率为67.22%, 对照组(1835例)感染率为59.95%, 合并  $OR=1.27, 95\%CI: 1.08 \sim 1.47$ 。初步认为Hp感染与大肠癌有关。

3. 异质性分析: 对纳入分析的各研究结果进行异质性分析,  $P=0.0001 < 0.05$ (图1左下角), 因此认为各研究结果存在异质性, 应改选随机效应模型(random effect model)进行Meta分析。图2为随机效应模型分析结果: 合并  $OR=1.36, 95\%CI: 1.01 \sim 1.82$ 。初步说明Hp感染可使大肠癌发病的危险性增加36%。

4. 敏感性分析: 为保证结论的稳定性, 对Meta分析的结果进行敏感性分析。

(1) 选用不同模型时效应合并值点估计和区间

表2 纳入文献一般情况

序号	国家	设计类型	对照选择	匹配信息	平均年龄(岁)	
					病例组	对照组
1	美国	病例对照	76名健康志愿者, 176例非癌症患者	未匹配	60.5	61.0
2	英国	病例对照	医院非癌症患者	按年龄和性别匹配	68.3	67.7
3	美国	病例对照	结肠镜检查者	按年龄、性别和种族匹配	68.0	65.0
4	澳大利亚	病例对照	无胃或十二指肠肠疾病史或癌症史者	未匹配	66.0	49.0
5	意大利	病例对照	医院非癌症患者	按年龄和性别匹配	65.3	63.1
6	美国	巢式病例对照(前瞻性)	健康保险计划参加者	按年龄、性别、教育程度及采样时间地点匹配	52.7	52.6
7	德国	病例对照	一般人群	按年龄和性别匹配	62.2	62.6
8	以色列	病例对照	做内镜检查的缺铁性贫血或腹痛患者	未匹配	66.6	62.7
9	波兰	病例对照	未说明	按年龄和性别匹配	64.0	63.0
10	以色列	病例对照	47例其他肿瘤患者, 45例做超声心电图者	未匹配	69.0	不详
11	英国	病例对照	结肠镜检查正常或钡剂灌肠治疗者	按年龄、性别、社会阶层匹配	72.0	61.0
12	芬兰	巢式病例对照(前瞻性)	非癌症的男性吸烟者	按年龄、采样日期匹配	58.8	59.1
13	日本	病例对照	病例、对照来自同一研究人群	未匹配	25.5	62.7
14	中国	病例对照	医院非癌症无消化系统疾病者、社区人群	按年龄、性别、城乡分布匹配	58.5	58.5

Review: 大肠癌(腺瘤)与幽门螺杆菌关系的分析  
 Comparison: 01 病例组versus对照组  
 Outcome: 01 结局事件是Hp阳性或阴性

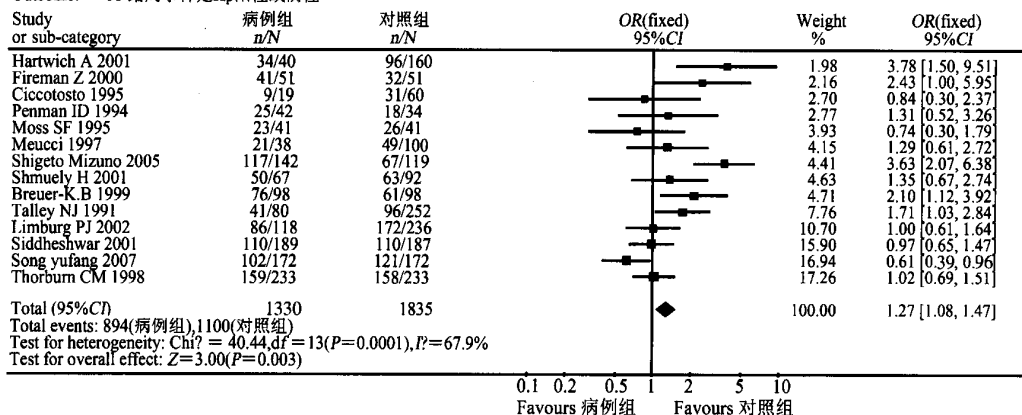


图1 固定效应模型

估计的差异:通过固定效应模型(图1)和随机效应模型(图2)分析可见,虽然采用随机效应模型增大了结果的置信区间,但研究结论并未发生变化。

(2) 剔除小样本量文献: Penman 等<sup>[4]</sup>和 Ciccotosto 等<sup>[6]</sup>的研究样本量最小,且后者权重值最低(4.69%),剔除这两篇文献后,从图3A中可见,合并  $OR=1.39, 95\%CI: 1.03 \sim 1.88$ , 与图2结果相近,结

论无变化。

(3) 改变纳入和剔除标准:纳入文献中有两篇为前瞻性设计的巢式病例对照研究(Thorburn 等<sup>[8]</sup>)和 Limburg 等<sup>[14]</sup>,且前者权重值最高(9.47%),将这两篇文献剔除。从图3B中可见,合并  $OR=1.45, 95\%CI: 1.02 \sim 2.08$ , 与图2结果相近,结论未发生变化。

敏感性分析表明可将以上所纳入文献数据进行

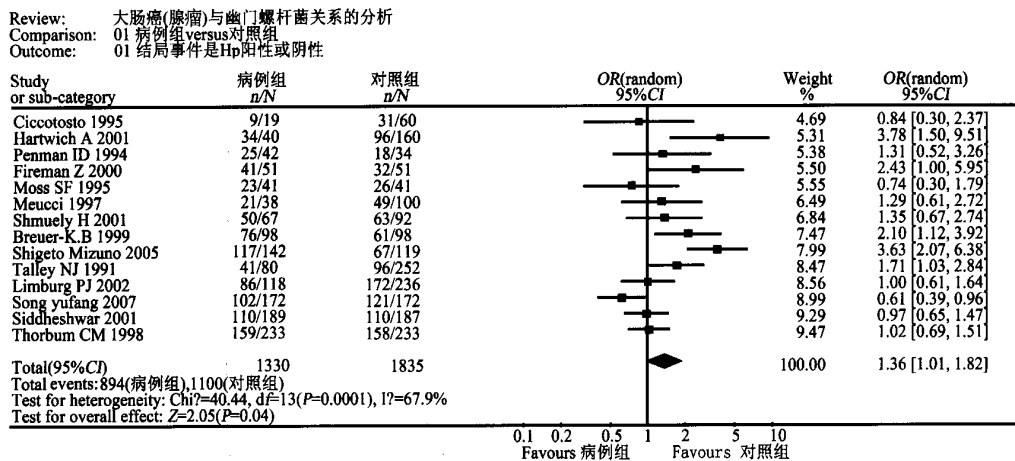


图2 随机效应模型

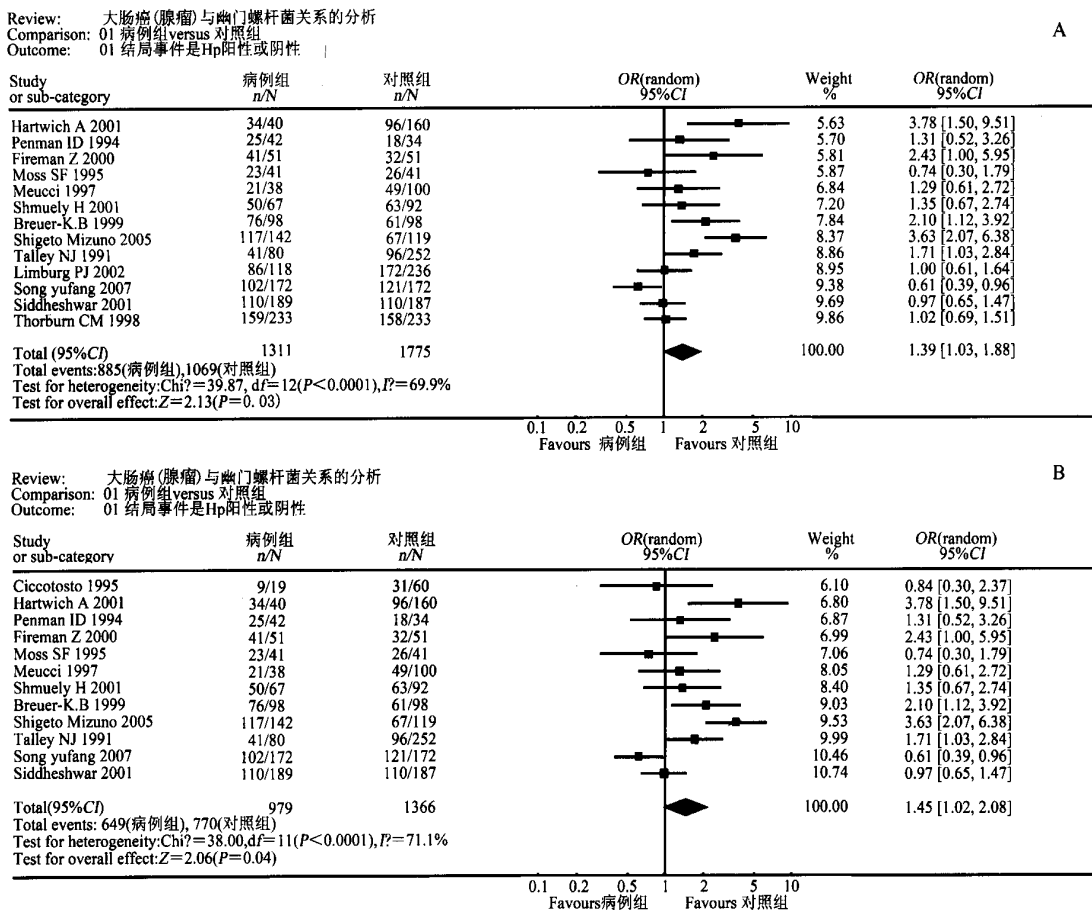


图3 敏感性分析(随机效应模型)

综合分析,结果说明此研究具有较好的可靠性。

5. 发表偏倚分析:

(1) 倒漏斗图分析:从图4可见,本研究的漏斗图呈不对称分布,且底部左右两侧均出现缺失,提示可能存在发表偏倚。

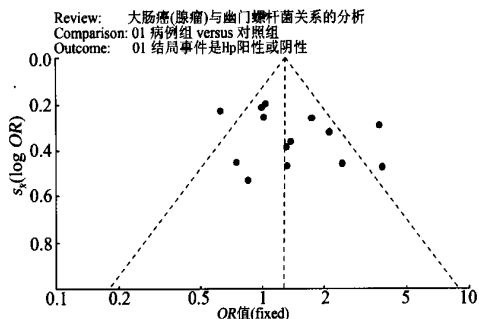


图4 Hp与大肠癌关系的漏斗图分析

(2) 失安全系数(fail-safe number, Nfs)分析:按  $P=0.05$  水平计算 Nfs,  $Nfs_{0.05} = (\sum Z / 1.64)^2 - K = 3.50$ ,说明需要4个阴性结果的研究能使Meta分析结论逆转(各研究的P值及相应的Z值整理见表3)。Nfs<sub>0.05</sub>数值较小,同样提示研究可能存在发表偏倚,且对研究的稳定性需要给予进一步的综合评价。

讨 论

Zumkeller等<sup>[7]</sup>在2006年第一次应用Meta分析方法综合评价Hp感染与结肠癌之间关系,在Zumkeller等的研究中共纳入了11篇相关文献,得到Hp感染可能引起结肠癌危险性小幅度增加的结果( $OR=1.4, 95\% CI: 1.1 \sim 1.8$ )。本研究纳入1991—2007年发表的有关Hp感染与大肠癌(腺瘤)之间关系研究的14篇文献进行系统评价(其中增加2篇东亚人群的研究文献<sup>[15, 16]</sup>),结果显示合并 $OR=1.36$ ,

表3 各研究的P值及相应的Z值

序号	a	b	c	d	$\chi^2$ 值	P值	Z值
1	41	96	39	156	4.3355	0.0373	-1.79
2	25	18	17	16	0.3314	0.5648	0.16
3	23	26	18	15	0.4564	0.4993	0.00
4	9	31	10	29	0.1067	0.7440	0.65
5	21	49	17	51	0.4322	0.5109	0.03
6	159	158	74	75	0.0099	0.9209	1.41
7	76	61	22	37	5.4559	0.0195	-2.07
8	41	32	10	19	3.9027	0.0482	-1.67
9	34	96	6	64	8.7912	0.0030	-2.75
10	50	63	17	29	0.7128	0.3985	-0.26
11	110	110	79	77	0.0150	0.9025	1.29
12	86	172	32	64	0.0000	1.0000	3.90
13	117	67	25	52	21.1920	0.0000	-3.90
14	102	121	70	51	4.6023	0.0319	-1.86
$\Sigma Z$							-6.86

95% CI: 1.01 ~ 1.82,说明Hp感染有低度的增加大肠癌发生的危险性,与Zumkeller等的研究结论相似。结果虽有统计学意义,但95%CI的下限值十分接近1,提示Hp感染可能是大肠癌的一个危险因素。

对研究结果可能产生影响的因素主要包括:存在潜在的发表偏倚、纳入研究的文献质量较低、各研究间存在异质性及混杂因素的控制情况等。

由分析结果可见,各个研究间存在异质性( $P=0.0001 < 0.05$ ),其主要来源可能有:①研究纳入和剔除标准不一致(如本研究纳入的文献中有2篇为前瞻性的研究);②各个研究的基线资料水平不同(如各文献的年龄分布不同,性别、种族、社会阶层、生活环境不同,对照人群的选择标准不同以及匹配信息不同等);③各研究采用的检测Hp感染的手段不同;④各研究的结局变量定义差别等。通过随机效应模型分析和敏感性分析结果可见,本研究中异质性的存在对效应合并值的影响很小,合并各研究结果具有可行性,因此考虑采用随机效应模型分析结果作为系统分析结果,且分析结果可靠。

本文倒漏斗分析图形不对称,散点主要集中在倒漏斗的尖部,左右底部均出现缺失,提示可能有发表偏倚存在。此外研究间的异质性、小样本研究及文献研究质量低也可能为漏斗图不对称分布的影响因素。发表偏倚对Meta分析结果的真实性和可靠性会有较大的影响,特别是当入选Meta分析的研究主要以小样本研究为主时,发表偏倚常使Meta分析的效应合并值被高估,甚至使结论逆转,产生误导,使本来没有统计学意义的Meta分析结果变为有统计学意义的结果。本研究通过敏感性分析剔除小样本研究文献后,结果未发生改变,尚不能说明其对本研究的结论可产生影响。Nfs<sub>0.05</sub>=3.50,说明需要4个阴性结果的研究能使Meta分析结论逆转。Nfs数值较小,但考虑到本研究纳入文献数量只有14篇,Nfs已达到本研究中纳入文献数的将近30%。综上所述,可认为发表偏倚对本研究的影响较小,研究的可靠性较好。

此外,纳入研究的文献大多数没有对混杂因素的影响进行控制,只有3篇文献在研究Hp感染与大肠癌危险性之间关系时采用多元分析方法,对潜在的混杂因素进行了控制。但这些研究使用的调整变量却各不相同。Breuer-Katschinski等<sup>[9]</sup>的研究,控制了体重指数和不同营养状况的影响,得到调整估计结果( $OR=2.6$ );Limburg等<sup>[14]</sup>的研究,以体重指数、营养状况、吸烟、乙醇摄入情况以及身体状况来调整结果( $OR=1.0$ );而宋玉芳等<sup>[16]</sup>的研究,则是考虑了

文化程度、职业的混杂影响及各因素间的相互作用后,得到了Hp感染与大肠癌无相关性的结论。这也是可能影响本研究结论的一个因素。

尽管Meta分析存在自身的局限性,但本研究在考虑了发表偏倚、各研究间异质性等可能因素的影响,增加了研究结果的可靠性。

大肠癌是一种可以预防和早期发现的恶性肿瘤。通过筛检可以提高大肠癌的早期诊断率和治疗效果,改善患者的预后。本文研究结果证实Hp感染可能是大肠癌的危险因素之一。

### 参 考 文 献

- [1] Koh TJ, Goldenring JR, Ito S, et al. Gastrin deficiency results in altered gastric differentiation and decreased colonic proliferation in mice. *Gastroenterology*, 1997, 113(3):1015-1025.
- [2] Hollande F, Imdahl A, Mantamadiotis T, et al. Glycine-extended gastrin acts as an autocrine growth factor in a nontransformed colon cell line. *Gastroenterology*, 1997, 113(5):1576-1588.
- [3] Talley NJ, Zinsmeister AR, Weaver A, et al. Gastric adenocarcinoma and *Helicobacter pylori* infection. *J Natl Cancer Inst*, 1991, 83: 1734-1739.
- [4] Penman ID, El-Omar E, Ardill JES, et al. Plasma gastrin concentrations are normal in patients with colorectal neoplasia and unaltered following tumor resection. *Gastroenterology*, 1994, 106: 1263-1270.
- [5] Moss SF, Neugut AI, Gabrowski GC, et al. *Helicobacter pylori* seroprevalence and colorectal neoplasia: evidence against an association. *J Natl Cancer Inst*, 1995, 87: 762-763.
- [6] Ciccotosto GD, Mcleish A, Hardy KJ, et al. Expression, processing, and secretion of gastrin in patients with colorectal carcinoma. *Gastroenterology*, 1995, 109: 1142-1153.
- [7] Meucci G, Tatarella M, Vecchi M, et al. High prevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with colonic adenomas and carcinomas. *J Clin Gastroenterol*, 1997, 25: 605-607.
- [8] Thorburn CM, Friedman GD, Dickinson CJ, et al. Gastrin and colorectal cancer: a prospective study. *Gastroenterology*, 1998, 115: 275-280.
- [9] Breuer-Katschinski B, Nemes K, Marr A, et al. *Helicobacter pylori* and the risk of colonic adenomas. *Digestion*, 1999, 60: 210-215.
- [10] Fireman Z, Trost L, Kopelman Y, et al. *Helicobacter pylori*: seroprevalence and colorectal cancer. *Isr Med Assoc J*, 2000, 2: 6-9.
- [11] Hartwich J, Konturek SJ, Pierzchalski P, et al. Molecular basis of colorectal cancer-role of gastrin and cyclooxygenase-2. *Med Sci Monit*, 2001, 7: 1171-1181.
- [12] Shmueli H, Passaro D, Figer A, et al. Relationship between *Helicobacter pylori* CagA status and colorectal cancer. *Am J Gastroenterol*, 2001, 96: 3406-3410.
- [13] Siddheshwar RK, Muhammad KB, Gray JC, et al. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in patients with colorectal polyps and colorectal carcinoma. *Am J Gastroenterol*, 2001, 96: 84-88.
- [14] Limburg PJ, Stolzenberg-Solomon RZ, Colbert LH, et al. *Helicobacter pylori* seropositivity and colorectal cancer risk: a prospective study of male smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2002, 11: 1095-1099.
- [15] Mizuno S, Morita Y, Inui T, et al. *Helicobacter pylori* infection is associated with colon adenomatous polyps detected by high-resolution colonoscopy. *Int J Cancer*, 2005, 117: 1058-1059.
- [16] 宋玉芳, 张妍, 崔彬彬, 等. 幽门螺杆菌感染等因素与大肠癌关系的病例对照研究. *现代肿瘤医学*, 2007, 15: 1003-1006.
- [17] Zumkeller N, Brenner H, Zwahlen M, et al. *Helicobacter pylori* infection and colorectal cancer risk: a meta-analysis. *Helicobacter*, 2006, 11: 75-80.

(收稿日期:2008-04-07)

(本文编辑:张林东)

## · 疾病控制 ·

### 宫内感染致新生儿麻疹一例

庄莉 范斌

患儿男,出生后5 d,孕1产1,足月,剖宫产,Apgar评分:10分。患儿于生后第2天出现发热,体温高达39.5℃,伴阵发性咳嗽,轻度流涕,但无咳嗽、喘憋及青紫,初按上呼吸道感染给予对乙酰氨基酚滴剂退热,静滴头孢曲松抗炎治疗,体温不降。于生后第4天发现其面部、躯干出现红色皮疹,随后皮疹逐渐增多,蔓延至四肢、手掌及足底。其母亲于分娩前4 d开始发热,分娩前1 d出现皮疹,检测血清麻疹抗体IgM(+),诊断为麻疹,目前正住院治疗。妊娠前未患过麻疹或接种麻疹疫苗。患儿行人工喂养。患儿查体:体温37.6℃,心率120次/min,呼吸30次/min,呈急性病容,颜面、躯干、四肢及手掌、足底可见散在淡红色斑丘疹,疹间皮肤正常,压之褪色;结膜充血,双眼可见较多淡黄色分泌物,双侧颊黏膜可见Koplik斑,双肺呼吸音粗糙,右肺可闻及湿啰音。血常规:WBC 12.8×10<sup>9</sup>/L, N 0.56, L 0.44;血清麻疹抗体IgM(+);胸片示:右肺中内带片絮状影。诊断:新生儿麻疹并肺炎。经给

予抗病毒、抗感染、补液、吸氧及对症治疗,3 d后热退,皮疹自颜面、躯干及四肢依次消退,消退后有浅褐色色素沉着,肺部湿啰音逐步减少至消失,复查胸片正常。治疗8 d后痊愈出院。

讨论:麻疹是一种急性病毒性呼吸道传染病,麻疹患者是惟一传染源,主要通过喷嚏、咳嗽和说话等由飞沫传播,也可以通过胎盘垂直传播给胎儿,但非常罕见。以往认为,若母亲曾患麻疹,含有可抵抗麻疹的抗体,婴儿生后4~6个月内可获得来自母体的特异性抗体,故很少患麻疹,尤其是新生儿。但本例患儿母亲妊娠前未患过麻疹也未接种过麻疹疫苗,所以为易感者,使该婴儿对麻疹亦无免疫力。该患儿母亲在分娩前已经患病,患儿出生后第2天发病,明显短于麻疹的潜伏期(潜伏期一般为10~14 d),说明该患儿为宫内感染。过去罕见妊娠期麻疹,由于实施计划免疫后成人麻疹发病比例上升,妊娠期麻疹的发病比例较前也有相对增高。妊娠期麻疹后果严重,若在妊娠早期患病往往会导致流产、死胎或胎儿畸形,因此,预防妊娠期麻疹尤为重要。

(收稿日期:2008-05-28)

(本文编辑:张林东)