· 短 篇 论 著 · Brief Article ·

中国现代普通外科进展
Chin J Curr Adv Gen Surg

2025年10月 第28卷 第10期 Oct. 2025 Vol. 28 No. 10

幽门螺杆菌感染与胆囊癌关系的Meta分析

任龙 张楷

宜兴市人民医院(江苏大学附属宜兴医院) 普外科 (江苏 宜兴 214200)

【摘要】对幽门螺杆菌感染与胆囊癌之间的关系进行Meta分析,探讨幽门螺杆菌感染在胆囊癌发生中的作用。检索建库至2024年6月PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science、知网、万方等数据库中的相关文献,使用纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)评估纳入研究的方法学质量,使用RevMan 5.2软件进行数据分析。最终纳入9篇文献,包括幽门螺杆菌阳性患者196例(其中胆囊癌86例)和幽门螺杆菌阴性患者437例(其中胆囊癌76例)。Meta分析结果显示,幽门螺杆菌感染显著增加胆囊癌的风险(合并*OR*=4.64,95%*CI*:2.98~7.21,*P*<0.00001)。亚组分析结果显示,不同的地区、检测方法和样本类型,幽门螺杆菌感染与胆囊癌的风险相关性基本一致。幽门螺杆菌感染与胆囊癌的发生显著关联,可能的机制包括慢性炎症、氧化应激及胆汁酸代谢紊乱等。

【关键词】胆囊癌•幽门螺杆菌•Meta分析

【中图分类号】R735.8

【文献标识码】B DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2025.10.009

【文章编号】1009-9905(2025)10-0809-06

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)作为一种微需氧、螺旋形细菌,广泛定植于人类胃部,被认为是胃炎、胃溃疡乃至胃癌的重要致病因子[1-2]。近年来,幽门螺杆菌感染与肝胆疾病特别是胆囊癌的关系也逐渐引起关注[3-4]。胆囊癌作为一种侵袭性较强的消化系统恶性肿瘤,尽管发病率较低,但治疗手段有限,预后不佳[5-6]。研究表明,幽门螺杆菌感染可能通过炎症反应、细胞增殖异常等机制影响胆囊癌的发生发展[7-8]。幽门螺杆菌的毒性因子(如CagA、VacA等)在胆囊黏膜中高度表达,可能引发局部细胞损伤和DNA变异,从而增加癌变风险[9-10]。此外,感染诱导的氧化应激反应及胆汁酸成分的改变也可能对胆囊癌的发生产生间接作用[11-12]。有研究对幽门螺杆菌与胆囊癌之间的关联性提出了质疑,认为幽门螺杆菌的检出率较高可能与当地的感染流行情况有关,而未必对胆囊癌有直接影响[13]。本研究对现有相关文献数据进行Meta分析,评估幽门螺杆菌感染与胆囊癌之间的关系,报道如下。

1 资料与方法

1.1 文献检索 参考Cochrane协作网的检索策略,用自由词和主题词相结合的方法检索PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science、知网和万方等数据库。检索时间跨度为建库至2024年6月。英文检索词包括"*Helicobacter pylori*""*H. pylori*""gallbladder cancer",中文检索词包括"幽门螺杆菌""胆囊癌"。同时,对所有获得的研究的参考文献列表进行手动检索,避免遗漏相关研究。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:(1)关于幽门螺杆菌感染与胆囊癌关系的病例对照研究、队列研究或观察性研究;(2)研究对象为幽门螺杆菌感染的胆囊癌患者和对照组;(3)研究需明确指出幽门螺杆菌感染状况,且可以提取感染和未感染的具体人数;(4)幽门螺杆菌感染的检测方法需采用PCR、免疫组化、Western blot、ELISA或Giemsa染色等标准

[通信作者]张楷,E-mail:staff750@yxph.com

化方法。排除标准包括：(1)非原始研究，如综述、评论、病例报告或会议摘要；(2)研究对象为动物模型或细胞培养；(3)研究中幽门螺杆菌感染的诊断方法不明确或不可靠；(4)研究数据不完整，无法提取必要的统计信息；(5)研究重复发表或数据重叠。

1.3 数据提取 两名独立研究人员根据预设的数据提取表格，从每项纳入研究中提取以下信息：第一作者，发表年份，国家，研究设计，样本量，病例组和对照组的幽门螺杆菌感染率、胆囊癌病例数、入组例数、使用的诊断方法和标本类型。

1.4 质量评估 质量评价采用纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa Scale，NOS)，从研究对象的选择、比较组的相容性、结果的测量等方面对研究质量进行评分，满分为9分。评分≥6分的研究视为高质量；对于低质量研究，采用敏感性分析评估其对整体结果的影响。

1.5 统计分析 所获数据应用RevMan 5.2软件进行统计分析。幽门螺杆菌感染与胆囊癌风险之间的相关性通过计算*OR*和相应的95%*CI*进行评估。通过I^2统计量和*Q*检验评估研究间的异质性，若I^2>50%或P<0.10，采用随机效应模型，否则采用固定效应模型。据检测方法、地域、样本来源等进行亚组分析，探讨不同因素对结果的影响。敏感性分析通过逐一排除低质量研究验证结果稳健性，并用Egger检验和漏斗图分析检测发表偏倚，若P<0.05，考虑存在发表偏倚。

2 结果

2.1 文献纳入和基本特征 检索共获得文献586篇。阅读研究标题和摘要后，排除明显不符合研究纳入标准的102篇，再排除综述、病例报告及无法进行最终效应量比较的研究413篇，纳入文献71篇。经仔细阅读全文，严格筛选后，最终纳入符合标准的9篇研究[1-4,6-7,12-14](图1)，来自日本、德国、印度、巴基斯坦、土耳其和埃及等多个国家。文献纳入的涵盖幽门螺杆菌阳性患者196例，其中胆囊癌患者86例；幽门螺杆菌阴性患者437例，其中胆囊癌患者76例。幽门螺杆菌感染的检测方法包括PCR、Giemsa染色和Western blot，样本类型主要为胆囊组织、胆汁以及联合组织样本(表1)。

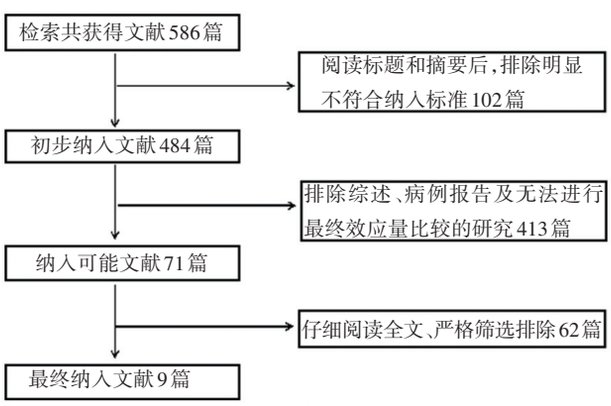

图1 文献筛选流程图

表1 纳入文献的基线资料情况

第一作者	发表年份	国家	Hp+		Hp−		检测方法	检测的样本	质量评分
			胆囊癌	对照组	胆囊癌	对照组			
Kenzo Fukuda[1]	2002	日本	2	3	1	16	PCR	胆汁和胆囊组织	6
Milutin Bulajic[2]	2002	德国	2	3	1	8	PCR	胆汁和胆囊组织	7
Norio Matsukura[3]	2002	日本	1	8	0	8	PCR	胆汁	6
Takashi Kobayashi[4]	2005	日本	2	2	1	19	PCR	胆汁	6
Raghvendra R Mishra[6]	2010	印度	24	18	30	36	PCR	胆囊组织	7
Tadashi Shimoyama[7]	2009	日本	7	4	11	30	Western blot	血清	6
J. Yakoob[12]	2011	巴基斯坦	22	5	22	84	PCR	胆汁和胆囊组织	7
Ehsan Hassan Hassan[13]	2015	埃及	19	6	6	19	Giemsa染色	胆囊组织	7
Sirin Kucuk[14]	2021	土耳其	7	61	4	141	Giemsa染色	胆囊切除术组织	8

2.2 质量评价 使用纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)对9篇研究的质量进行评估，结果显示，9篇研究得分均≥6分，为高质量研究(表1)。总体来看，纳入研究在研究对象的选择和结果的测量方面表现良好，但在组间的可比性控制方面得分略低，部分研究未能完全控制混杂因素。

2.3 整体效应值 采用固定效应模型计算的合并*OR*为4.64(95%*CI*：2.98，7.21)，P<0.00001，表明幽门螺杆菌感染与胆囊癌风险之间存在显著正相关，提示幽门螺杆菌感染显著提高了胆囊癌的发生风险。该结果支持幽门螺杆菌可能作为一种致病因子，参与了胆囊癌的发生机制。见图2。

2.4 亚组分析

2.4.1 地区亚组分析 将研究按地区分为亚洲组和非亚洲组，亚洲组的合并*OR*为5.30(95%*CI*：2.19，12.81)，异质性为中等(I^2=57%)；非亚洲组的合并

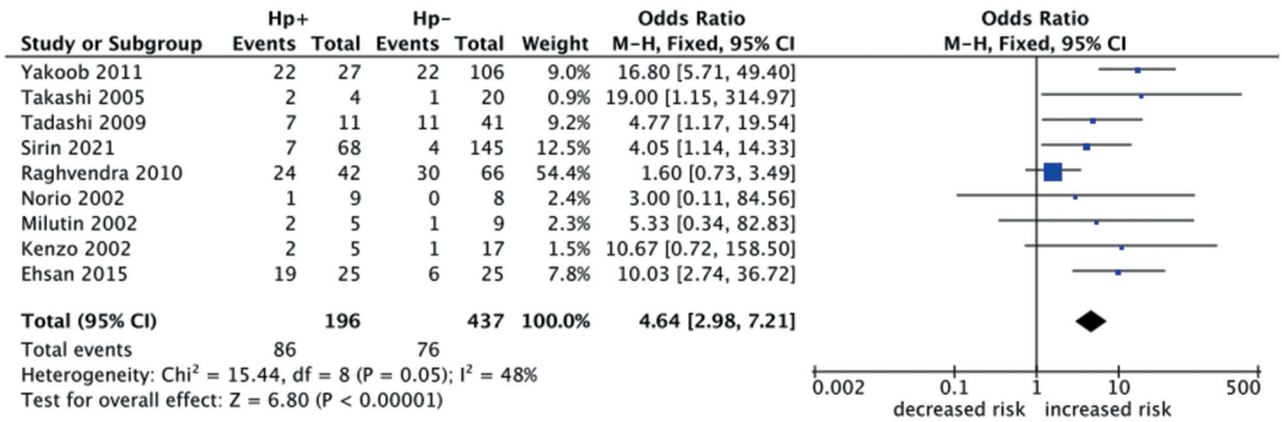

图2　幽门螺杆菌感染与胆囊癌关系的Meta分析

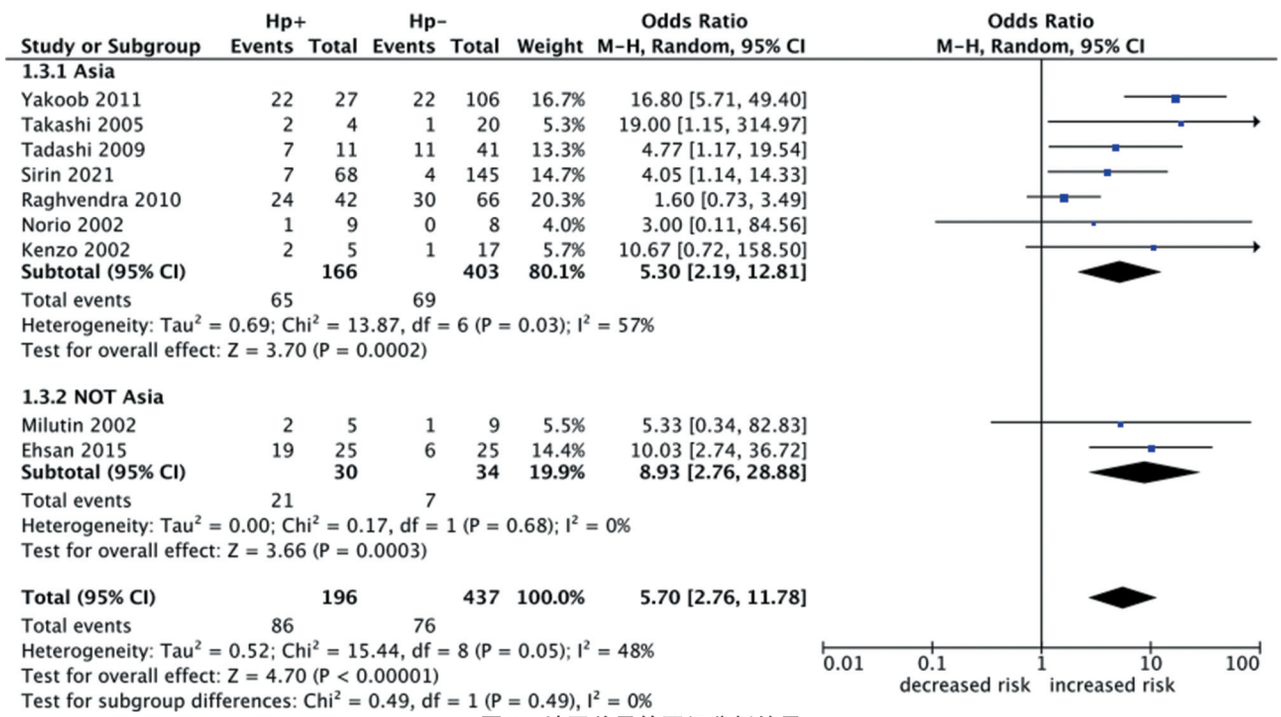

图3　地区差异的亚组分析结果

OR 为 8.93（95%*CI*：2.76，28.88），异质性较低（I^2=0%）。表明不同地区幽门螺杆菌感染与胆囊癌风险的关联性一致，亚组差异检验提示地区之间无显著差异。但观察到的效应量大小存在一定差别，这可能与不同地区幽门螺杆菌感染的流行情况、菌株类型及研究人群的特征相关。见图3。

2.4.2　检测方法亚组分析　按照检测方法不同，将研究分为PCR亚组、Giemsa染色和Western blot亚组。PCR亚组的合并 *OR* 为 6.13（95%*CI*：1.78，21.16），异质性较高（I^2=64%）；Giemsa染色和Western blot亚组的合并 *OR* 为5.81（95%*CI*：2.71，12.44），异质性较低（I^2=0%）。这表明不同检测方法的结果基本一致，但PCR检测方法的异质性更高，可能与检测的灵敏度和特异性差异有关。见图4。

2.4.3　样本类型亚组分析　按样本来源将研究分为胆汁亚组、胆囊组织亚组、胆囊组织和胆汁联合样本亚组。3个亚组的 *OR* 合并 *OR* 为 5.98（95%*CI*：2.57，13.90），显示幽门螺杆菌感染与胆囊癌风险显著关联，表明无论使用何种样本类型，幽门螺杆菌的感染均显著增加胆囊癌的风险。见图5。

2.5　漏斗图分析　本研究的漏斗图显示，在较高的SE（log[*OR*]）值区域，存在少量不对称点，提示可能存在轻微的发表偏倚（图6）。

3　讨论

幽门螺杆菌可能通过多种机制促进胆囊癌发生。研究认为，细胞毒素相关基因A蛋白（CagA）和空泡毒素（VacA）等幽门螺杆菌的毒力因子发挥了关键作用[15-16]。CagA能够通过T4SS（type Ⅳ secretion system）注入宿主细胞内，并直接激活ERK、NF-κB和JAK/STAT等信号通路。这些通路的激活可导

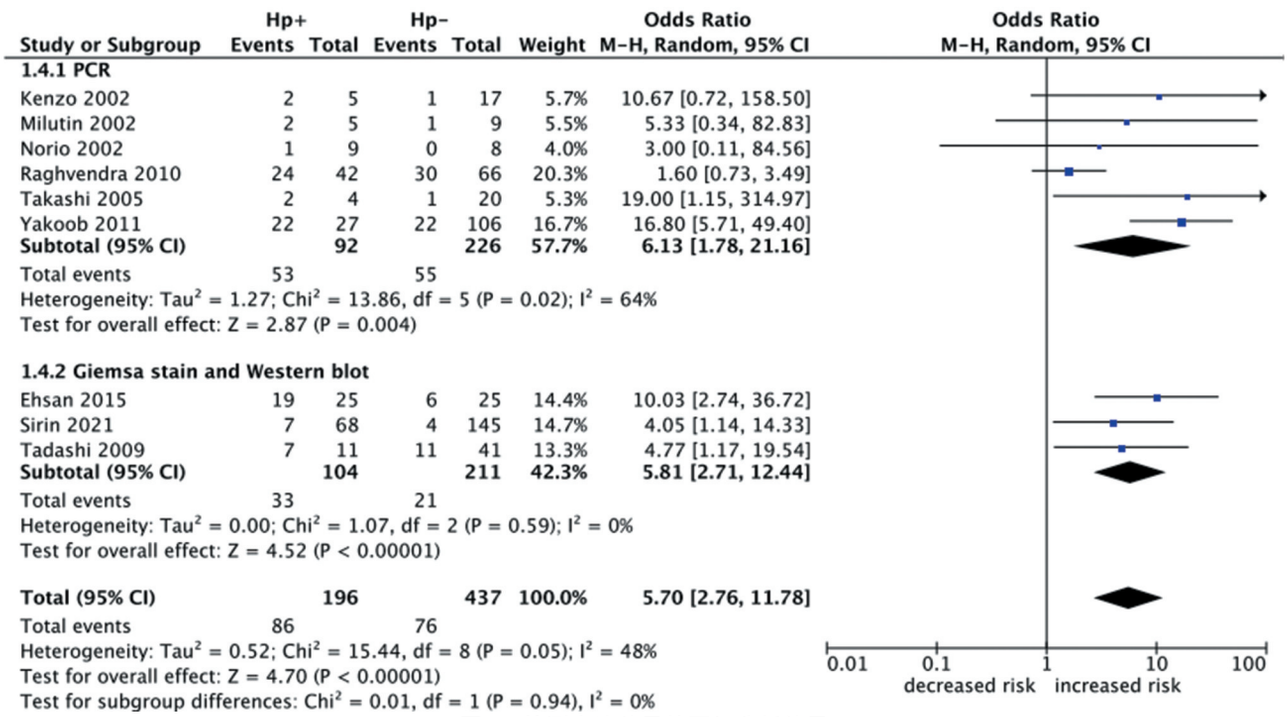

图 4　检测方法差异的亚组分析结果

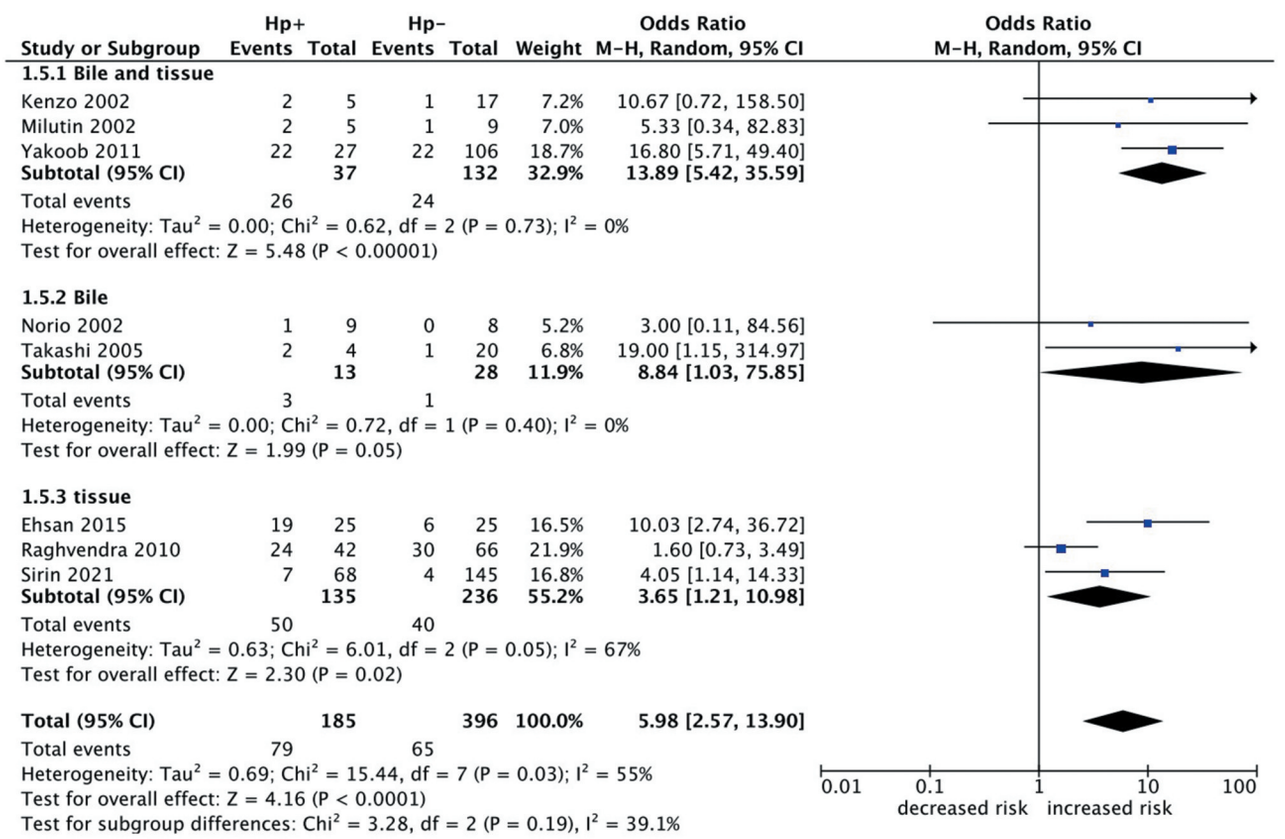

图 5　样本来源差异的亚组分析

致宿主细胞增殖失控、细胞骨架重组及凋亡抑制，从而增加癌变风险[17-19]。CagA 的这种“刺突效应”还会干扰细胞极性，破坏上皮屏障，使胆囊上皮细胞长期暴露于致炎和致癌环境中[20]。VacA 通过形成细胞膜孔结构导致细胞空泡样损伤，促进促炎症细胞因子释放，加剧局部炎症反应，使组织处于持久的氧化应激状态[21]。这些因素为胆囊上皮细胞的恶性转化提供了微环境。

幽门螺杆菌感染可以使胆囊上皮组织中的促炎症因子如 IL-6 和 TNF-α 水平显著升高[22-24]。这

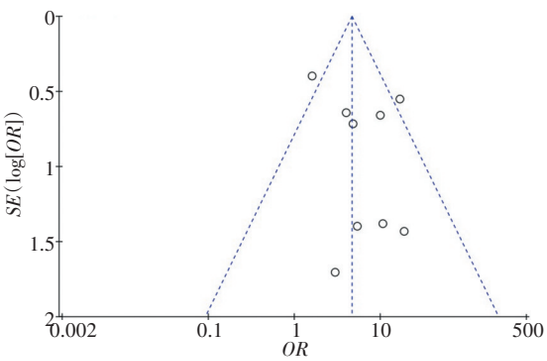

图6　漏斗图分析

些因子通过自分泌和旁分泌途径激活下游信号通路，促进上皮细胞的异常增殖和分化，并通过调控细胞内氧化还原状态，生成大量活性氧（ROS）。ROS是一种重要的致癌因子，可以直接损伤DNA，并干扰DNA修复机制，增加基因组不稳定性[25]；还影响肿瘤抑制基因的表达，使机体对肿瘤的免疫监视功能下降[26]。

幽门螺杆菌感染通过改变胆汁酸代谢促进胆囊癌的发生。研究表明，幽门螺杆菌感染与次级胆汁酸（如脱氧胆酸）的代谢失衡密切相关[27]。脱氧胆酸等次级胆汁酸在胆囊中积聚后，通过激活PKC信号通路，刺激上皮细胞增殖并引发恶性转化，增加胆囊上皮细胞的癌变风险[28-30]。

幽门螺杆菌感染所导致的慢性炎症和氧化应激还可通过表观遗传途径进一步影响癌变[31-32]。Jan等[33]研究发现，幽门螺杆菌感染导致的慢性炎症可以显著改变DNA的甲基化模式，抑制抑癌基因表达，增强促癌基因的活性。此外，幽门螺杆菌感染还可通过调控特定的miRNA水平影响基因表达，尤其是调控与细胞增殖和凋亡相关的通路，从而增加胆囊上皮细胞的癌变倾向[34]。

本研究对9篇研究进行Meta分析，结果显示，幽门螺杆菌感染与胆囊癌的发生存在显著关联，幽门螺杆菌感染者患胆囊癌的风险显著增加，证实幽门螺杆菌可能是胆囊癌潜在致癌因子的假设，提示幽门螺杆菌感染的检测和根除可能成为预防胆囊癌的一种有效策略，尤其对于幽门螺杆菌感染率和胆囊癌发病率较高的地区，幽门螺杆菌的积极筛查和治疗可能有助于降低胆囊癌的发生率。但本研究也存在一定的不足。（1）异质性来源复杂。纳入的研究来自不同地区，这些地区幽门螺杆菌的感染率、毒力因子（如CagA基因携带率）以及胆囊疾病的流行病学特征存在显著差异，可能导致研究结果的异质性增加。不同幽门螺杆菌检测方法的敏感性和特异性可能影响结果的可靠性，研究使用的样本类型（如胆汁、胆囊组织、血清）也会对幽门螺杆菌的检测率产生影响，而这些差异未能完全量化或分层分析。（2）本研究纳入的研究类型单一，大部分为横断面研究或病例对照研究，这些研究设计仅能提示相关性而难以明确因果关系。（3）部分纳入研究的样本量较小，可能导致统计效能不足，结果不确定性增加。（4）部分研究未详细报告患者幽门螺杆菌感染状态的分层数据或其他可能混杂因素（如肥胖、高胆固醇饮食、遗传易感性、性别和年龄等），导致Meta分析结果偏倚。（5）具体致病机制（如次级胆汁酸代谢失衡、慢性炎症导致的氧化应激）大多是基于假设或体外研究，而非来自临床研究的直接证据。（6）胆囊癌作为胆囊疾病的恶性转归，其相关数据较少，且纳入的研究质量和数据完整性参差不齐，限制了进一步分析幽门螺杆菌感染在胆囊癌发生中的具体作用。未来尚需多中心前瞻性研究和随机对照试验验证幽门螺杆菌根除对胆囊癌预防的有效性，并进一步揭示幽门螺杆菌感染在胆囊癌发生机制中的具体作用；同时深入探讨幽门螺杆菌在不同地理、种族和生活方式人群中的致癌风险，为疾病的预防和治疗提供科学依据。

参　考　文　献

[1] Fukuda K, Kuroki T, Tajima Y, et al. Comparative analysis of Helicobacter DNAs and biliary pathology in patients with and without hepatobiliary cancer[J]. Carcinogenesis, 2002, 23(11): 1927-1931. DOI: 10.1093/carcin/23.11.1927.

[2] Bulajic M, Maisonneuve P, Schneider-Brachert W, et al. Helicobacter pylori and the risk of benign and malignant biliary tract disease [J]. Cancer, 2002, 95(9): 1946-1953.DOI: 10.1002/cncr.10893.

[3] Matsukura N, Yokomuro S, Yamada S, et al. Association between Helicobacter bilis in bile and biliary tract malignancies: H. bilis in bile from Japanese and Thai patients with benign and malignant diseases in the biliary tract[J]. Jpn J Cancer Res, 2002, 93(7): 842-847.DOI: 10.1111/j.1349-7006.2002.tb01327.x.

[4] Kobayashi T, Harada K, Miwa K, et al. Helicobacter genus DNA fragments are commonly detectable in bile from patients with extrahepatic biliary diseases and associated with their pathogenesis[J]. Dig Dis Sci, 2005, 50(5): 862-867.DOI: 10.1007/s10620-005-2654-1.

[5] Roa J C, García P, Kapoor V K, et al. Gallbladder cancer[J]. Nat Rev Dis Primers, 2022, 8(1): 69.DOI: 10.1038/s41572-022-00398-y.

[6] Mishra R R, Tewari M, Shukla H S. Helicobacter pylori and pathogenesis of gallbladder cancer[J]. Journal of gastroenterology and hepatology, 2010, 26(2): 260-266. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06435.x.

[7] Shimoyama T, Takahashi R, Abe D, Mizuki I, et al. Serological analysis of Helicobacter hepaticus infection in patients with biliary and pancreatic diseases[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2010, 25 Suppl 1: S86-89.DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06224.x

[8] Boonyanugomol W, Chomvarin C, Baik S C, et al. Role of cagA-positive Helicobacter pylori on cell proliferation, apoptosis, and inflammation in biliary cells[J]. Dig Dis Sci, 2011, 56(6): 1682-1692. DOI: 10.1007/s10620-010-1512-y.

[9] 周迪.胆囊癌危险因素再探讨及幽门螺杆菌和雌激素促进胆道上皮异常增殖的研究[D].2016.

[10] 邵妙伟.幽门螺杆菌相关基因在胆囊癌和胆囊炎胆汁中与胆囊黏膜中表达的差异[J].中国卫生检验杂志,2014,24(8):1151-1152,1167.

[11] 王晶,宫瑜,张茜,等.miR-21/PTEN/Akt信号通路水平与Hp感染结石性胆囊炎胆囊黏膜病变的关系[J].中华医院感染学杂志,2023,33(17):2643-2646. DOI: 10.11816/cn.ni.2023-230129.

[12] Yakoob J, Khan M R, Abbas Z, et al. Helicobacter pylori: association with gall bladder disorders in Pakistan[J]. Br J Biomed Sci, 2011, 68(2): 59-64. DOI: 10.1080/09674845.2011.11730324.

[13] Hassan E H, Gerges S S, El-Atrebi K A, et al. The role of H. pylori infection in gall bladder cancer: clinicopathological study[J]. Tumour Biol, 2015, 36(9): 7093-7098. DOI: 10.1007/s13277-015-3444-9.

[14] Kucuk S, Kucuk I G. The relationship between Helicobacter pylori and gallbladder pathologies, dysplasia and gallbladder cancer[J]. Acta Med Mediterr, 2021, 37: 2613-2620. DOI: 10.3748/wjg.v23.i43.7756.

[15] 文睿,程天恒,王妮涵,等.幽门螺杆菌治疗药物研究进展[J].中国药学志,2024,59(18):1695-1704. DOI: CNKI: SUN: ZGYX.0.2024-18-005.

[16] Knorr J, Ricci V, Hatakeyama M, et al. Classification of Helicobacter pylori Virulence Factors: Is CagA a Toxin or Not[J]. Trends Microbiol, 2019, 27(9): 731-738. DOI: 10.1016/j.tim.2019.04.010.

[17] Wang H, Zhao M, Shi F, et al. A review of signal pathway induced by virulent protein CagA of Helicobacter pylori[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2023, 13.1062803. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1062803.

[18] Hatakeyama M. Oncogenic mechanisms of the Helicobacter pylori CagA protein[J]. Nat Rev Cancer, 2004, 4(9): 688-694. DOI: 10.1038/nrc1433.

[19] Boonyanugomol W, Chomvarin C, Sripa B, et al. Helicobacter pylori in Thai patients with cholangiocarcinoma and its association with biliary inflammation and proliferation[J]. HPB(Oxford), 2012, 14(3): 177-184. DOI: 10.1111/j.1477-2574.2011.00423.x.

[20] Tegtmeyer N, Wessler S, Backert S. Role of the cag-pathogenicity island encoded type IV secretion system in Helicobacter pylori pathogenesis[J]. Febs j, 2011, 278(8): 1190-1202. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2011.08035.x.

[21] Cover T L, Krishna U S, Israel D A, et al. Induction of gastric epithelial cell apoptosis by Helicobacter pylori vacuolating cytotoxin[J]. Cancer Res, 2003, 63(5): 951-957.

[22] Kasprzak A, Szmyt M, Malkowski W, et al. Analysis of immunohistochemical expression of proinflammatory cytokines(IL-1α, IL-6, and TNF-α) in gallbladder mucosa: comparative study in acute and chronic calculous cholecystitis[J]. Folia Morphol(Warsz), 2015, 74(1): 65-72.DOI: 10.5603/FM.2015.0011.

[23] Zhou D, Guan W B, Wang J D, et al. A comparative study of clinicopathological features between chronic cholecystitis patients with and without Helicobacter pylori infection in gallbladder mucosa[J]. PLoS One, 2013, 8(7): e70265.DOI: 10.5603/FM.2015.0011.

[24] Bagheri V, Memar B, Momtazi A A, et al. Cytokine networks and their association with Helicobacter pylori infection in gastric carcinoma[J]. J Cell Physiol, 2018, 233(4): 2791-2803. DOI: 10.1002/jcp.25822.

[25] Feng M, Wang Y, Bi L, Zhang P, et al. CRL4A(DTL) degrades DNA-PKcs to modulate NHEJ repair and induce genomic instability and subsequent malignant transformation[J]. Oncogene, 2021, 40(11): 2096-2111. DOI: 10.1038/s41388-021-01690-z.

[26] Renaudin X. Reactive oxygen species and DNA damage response in cancer[J]. Int Rev Cell Mol Biol, 2021, 364: 139-161. DOI: 10.1016/bs.ircmb.2021.04.001.

[27] Noto J M, Piazuelo M B, Shah S C, et al. Iron deficiency linked to altered bile acid metabolism promotes Helicobacter pylori-induced inflammation-driven gastric carcinogenesis[J]. J Clin Invest, 2022, 132(10). DOI: 10.1172/JCI147822.

[28] Cai J, Rimal B, Jiang C, et al. Bile acid metabolism and signaling, the microbiota, and metabolic disease[J]. Pharmacol Ther, 2022, 237: 108238. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2022.108238.

[29] Lin R, Zhan M, Yang L, et al. Deoxycholic acid modulates the progression of gallbladder cancer through N(6)-methyladenosine-dependent microRNA maturation[J]. Oncogene, 2020, 39(26): 4983-5000. DOI: 10.1038/s41388-020-1349-6.

[30] Kong Y, Wang K, Suo A-L. Abnormal Inflammatory Status Promotes Lymphatic Metastasis of Gallbladder Cancer Cells Through the CACUL1/NRF2/ITGBL1/ITGA9/VEGF-C Pathway[J]. Re. Sq, 2021.

[31] Sue S, Shibata W, Maeda S. Helicobacter pylori-Induced Signaling Pathways Contribute to Intestinal Metaplasia and Gastric Carcinogenesis[J]. Biomed Res Int, 2015, 2015: 737621. DOI: 10.1155/2015.

[32] 李太想,丛培培,钊守凤,等.山东青岛地区幽门螺杆菌与胆石病的相关性研究[J].中国现代普通外科进展,2019,22(3):192-194. DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2019.03.006.

[33] Jan I, Rather R A, Mushtaq I, et al. Helicobacter pylori Subdues Cytokine Signaling to Alter Mucosal Inflammation via Hypermethylation of Suppressor of Cytokine Signaling 1 Gene During Gastric Carcinogenesis[J]. Front Oncol, 2020, 10: 604747. DOI: 10.3389/fonc.2020.604747.

[34] Liu J, Wang L, Li J, et al. Upregulation of microRNA-650 by PBX1 is correlated with the development of Helicobacter pylori-associated gastric carcinoma[J]. Neoplasma, 2021, 68(2): 262-272. DOI: 10.4149/neo_2020_200806N823.

（收稿日期:2025-03-26）