

NGHIÊN CỨU ĐỔI CHIẾU TỔN THƯƠNG MÔ BỆNH HỌC VỚI MỨC ĐỘ NHIỄM H.PYLORY Ở BỆNH NHÂN VIÊM DẠ DÀY MẠN TÍNH

HOÀNG THANH TUYỀN, TRẦN MINH ĐẠO

ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm dạ dày là một bệnh thường gặp ở Việt Nam cũng như trên thế giới. Tỷ lệ viêm dạ dày nói chung ở Việt Nam chiếm từ 50% - 60% trong các bệnh lý dạ dày- tá tràng (3). Viêm dạ dày mạn tính (VDDMT) là một bệnh tiến triển tiềm tàng. VDDMT sẽ dẫn tới viêm teo dạ dày, dị sản ruột, và ung thư dạ dày đã ghi nhận (4,9,10,23,25,26,27).

Có rất nhiều yếu tố gây VDDMT, trong đó nhiễm khuẩn *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) là một nguyên nhân đã được khẳng định. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này, nhằm mục tiêu: đổi chiếu mô bệnh học của VDDMT ở những BN nhiễm *H. pylori* với những BN không nhiễm *H. pylori*; tìm hiểu tỷ lệ nhiễm các type *H. pylori* và mối liên quan với các loại VDDMT.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu.

350 BN bị bệnh lý VDDMT được nội soi dạ dày- tá tràng tại Phòng Nội soi tiêu hoá Bệnh viện 19/8 (Bộ Công an).

2. Phương pháp nghiên cứu.

Nghiên cứu được tiến hành theo phương pháp nghiên cứu ngang mô tả, phân tích đặc điểm lâm sàng, nội soi, tổn thương mô bệnh học.

- Nội soi dạ dày và sinh thiết, nhận định tổn thương khi nội soi, đánh giá mức độ, làm test urease tại phòng soi. Gửi bệnh phẩm làm xét nghiệm mô bệnh học; phân loại hình thái tổn thương dạ dày. Xác định vai trò của nhiễm *H. pylori*, các type *H. pylori* với mức độ tổn thương mô bệnh học của viêm dạ dày mạn tính.

- Thực hiện kỹ thuật PCR.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Tỷ lệ nhiễm *H. pylori*.

	Nhiễm HP	Không nhiễm HP	Tổng số
Số BN	176	174	350
Tỷ lệ %	50,3	49,7	100

Có 176 BN (50,3%) nhiễm *H. pylori* (cả mô bệnh học và test urease đều dương tính).

2. Đặc điểm về tuổi, giới ở hai nhóm nghiên cứu.

Nhóm BN	Nhiễm HP (n = 176)	Không nhiễm HP (n = 174)	p
Đặc điểm			
Tuổi thấp nhất (năm)	19	19	
Tuổi cao nhất (năm)	73	74	
Tuổi trung bình (năm)	41,3±10,2	39,9 ± 10,4	>0,05
Nam/ Nữ (người)	120 / 56	116 / 58	>0,05

3. Hình ảnh nội soi của viêm dạ dày.

Hình ảnh nội soi	Nhiễm HP		Không nhiễm HP		p
	n	%	n	%	
Phù nề xung huyết	80	45,5	95	54,6	>0,05
Trợt phẳng	51	28,9	31	17,8	<0,05
Trợt lồi	18	10,2	13	7,5	>0,05
Chám chảy máu	10	5,7	20	11,5	>0,05
Viêm teo	17	9,7	15	8,6	>0,05
Tổng số	176	100	174	100	

4. Mô bệnh học của VDDMT theo vị trí:

Mô Bệnh Học	Nhiễm HP		Không nhiễm HP		p
	n	%	n	%	
Viêm hang vị đơn thuần	38	21,6	64	36,8	<0,05
Viêm thân vị đơn thuần	0	0	0	0	
Viêm hang vị và thân vị	138	78,4	110	63,2	<0,01
Tổng số	176	100	174	100	

5. Nhiễm *H.pylori* và các hình thái mô bệnh học của VDDMT.

5.1. Phân loại VDDMT:

MBH	Nhiễm HP		Không nhiễm HP		p
	n	%	n	%	
Viêm mạn nồng	27	15,3	97	55,7	<0,01
Viêm mạn teo	149	84,7	77	44,3	<0,01
Tổng số	176	100	174	100	

Nhận xét: Tỷ suất chênh nguy cơ viêm teo ở những BN nhiễm *HP* so với những BN không nhiễm *HP* là: OR = 6,95 (95% CI: 4,29 – 11,25).

5.2. Mức độ VDDMT:

Mức độ	Nhiễm HP		Không nhiễm HP		p
	Số BN	Tỷ lệ%	Số BN	Tỷ lệ%	
Nhẹ	34	19,3	53	30,5	<0,05
Vừa	67	38,1	39	22,4	<0,01
Nặng	75	42,6	82	47,1	>0,05
Tổng số	176	100	174	100	

5.3. Mức độ viêm teo tuyến:

Mức độ	Nhiễm HP		Không nhiễm HP		p
	Số BN	Tỷ lệ%	Số BN	Tỷ lệ%	
Nhẹ	100	67,1	49	63,6	>0,05
Vừa	45	30,2	28	36,4	>0,05
Nặng	4	2,7	0	0	
Tổng số	149	100	77	100	

6. Liên quan giữa thay đổi mô bệnh học và mức độ nhiễm *H. pylori*:

6.1. VDDMT và mức độ nhiễm *H. pylori*:

VDDMT	Nhiễm HP			p
	(+) n (%)	(++) n (%)	(+++) n (%)	
Viêm mạn nồng	21 (37,5)	6 (9,8)	0	<0,01
Viêm mạn teo	35 (62,5)	55 (90,2)	59 (100)	<0,05
Tổng số	56	61	59	176

6.2. Mức độ nhiễm *H. pylori* và tổn thương phối hợp với VDDMT:

Tổn thương phối hợp với VDDMT	Nhiễm HP			p
	(+) n = 56	(++) n = 61	(++++) n = 59	
Viêm mạn hoạt động n (%)	40 (71,4)	55 (90,2)	59 (100)	<0,05
Dị sản ruột n (%)	8 (14,3)	16 (26,2)	25 (42,3)	<0,01
Loan sản n (%)	2 (3,6)	5 (8,2)	12 (20,3)	<0,05

7. Mối liên quan giữa VDDMT và type *H.pylori*:

Trong số những bệnh nhân viêm dạ dày có nhiễm *H.pylori* trong nghiên cứu, làm xét nghiệm PCR xác định gen cagA, vacA cho 100 BN:

7.1. CagA và viêm dạ dày mạn:

VDDMT	Nhiễm <i>H.pylori</i>		p
	cagA (+) n (%)	cagA (-) n (%)	
Viêm mạn nồng	1 (4)	4 (5,3)	> 0,05
Viêm mạn teo	24 (96)	71 (94,7)	> 0,05
Tổng số (n)	25	75	

7.2. CagA và mức độ viêm teo:

Viêm teo	Nhiễm HP		p
	cagA (+) n (%)	cagA (-) n (%)	
Nhe	9 (37,5)	46 (64,8)	< 0,05
Vừa	13 (54,2)	25 (35,2)	
Nặng	2 (8,3)	0	< 0,05
Tổng số viêm teo	24	71	

7.3 CagA và viêm mạn hoạt động, dị sản ruột, loạn sản:

Tổn thương phổi hợp với VDDMT	Nhiễm HP		p
	cagA (+) n (%)	cagA (-) n (%)	
VMHD	25 (100)	71 (94,7)	> 0,05
DSR, LS	17 (68)	23 (30,7)	< 0,05
n	25	75	

7.4. VacA và viêm dạ dày mạn:

VDDMT	Nhiễm HP		p
	vacA (+) n (%)	vacA (-) n (%)	
Viêm mạn nồng	1 (2,1)	4 (7,5)	> 0,05
Viêm mạn teo	46 (97,9)	49 (92,5)	> 0,05
Tổng số (n)	47	53	

7.5. VacA và mức độ viêm teo.

Viêm mạn teo	Nhiễm HP		p
	vacA (+) n (%)	vacA (-) n (%)	
Nhe	24 (52,2%)	31 (63,3%)	> 0,05
Vừa	20 (43,5%)	18 (36,7%)	
Nặng	2 (4,3%)	0	> 0,05
Tổng số viêm teo	46	49	

7.6. VacA và viêm mạn hoạt động, dị sản ruột, loạn sản.

Tổn thương phổi hợp với VDD mạn	Nhiễm HP		p
	vacA (+) n (%)	vacA (-) n (%)	
VMHD	47 (100)	49 (92,5)	> 0,05
DSR, LS	24 (51,1)	16 (30,2)	< 0,05
Tổng số VDD mạn	47	53	

8. Kiểu gen *H. pylori* và viêm dạ dày mạn:

8.1. Tỷ lệ các type *H.pylori* ở hai nhóm bệnh nhân:

Type <i>H.pylori</i>	Số lượng	Tỷ lệ %
cagA (+), vacA (+) I	25	25
cagA (-), vacA (-) II	53	53
cagA (+), vacA (-) III	0	0
cagA (-), vacA (+) IV	22	22
Tổng số	100	100

8.2. Tỷ lệ cagA, vacA ở hai nhóm bệnh nhân.

Gen HP	Số lượng	Tỷ lệ %
cagA (+)	25	25
vacA (+)	47	47

8.3. Kiểu gen *H.pylori* và mô bệnh học của viêm dạ dày mạn.

Kiểu gen HP	Viêm da dày man	
	Viêm man nồng n(%)	Viêm man teo n(%)
cagA (+), vacA (+)	1 (4)	24 (96)
cagA (-), vacA (-)	4 (7,5)	49 (92,5)
cagA (-), vacA (+)	0	22 (100)
p	> 0,05	> 0,05

8.4. Kiểu gen *H.pylori* và mức độ viêm teo dạ dày mạn.

Kiểu gen HP	Viêm mạn teo n (%)			Tổng số
	Nhe	Vừa	Nặng	
cagA (+) vacA (+)	9 (37,5)	13 (54,2)	2 (8,3)	24
cagA (-) vacA (-)	31 (63,3)	18 (36,7)	0	53
cagA (-) vacA (+)	15 (68,2)	7 (31,8)	0	22
p	< 0,05	< 0,05		

8.5. Kiểu gen *H.pylori* với viêm mạn hoạt động và dị sản ruột, loạn sản.

Kiểu gen HP	Tổn thương phổi hợp với VDD man		Tổng số
	VMHD n (%)	DSR, LS n (%)	
cagA (+) vacA (+)	25 (100)	17 (68)	25
cagA (-) vacA (-)	49 (92,5)	16 (30,2)	53
cagA (-) vacA (+)	22 (100)	7 (31,8)	22
p	> 0,05	< 0,05	

Nhân xét: Tỷ lệ dị sản ruột và loạn sản ở những BN nhiễm HP type I cagA(+), vacA (+) là 68%, cao hơn có ý nghĩa so với ở các BN nhiễm HP type II và type IV lần lượt là: 30,2% và 31,8% với p < 0,05.

Tỷ suất chênh nguy cơ xuất hiện DSR, LS ở những BN nhiễm *H.pylori* type I so với nhiễm các type *H.pylori* khác là: OR = 4,8 (95% CI: 1,9 – 12,3).

Viêm mạn hoạt động chiếm tỷ lệ cao và không có khác biệt giữa các nhóm BN (p > 0,05).

BÀN LUẬN

1. Về tỷ lệ nhiễm *H.pylori*:

Nhiễm khuẩn *H.pylori* xuất hiện phổ biến trên thế giới, tần suất nhiễm có liên quan chặt chẽ với điều kiện kinh tế xã hội. Tỷ lệ nhiễm HP ở người lớn trung niên là trên 80% ở nhiều nước đang phát triển so với 20%-50% ở các nước phát triển [12,13,16,17]. Nhiễm *H.pylori* kéo dài dẫn đến VDDMT, trong đó có những người bị chuyển thành loét dạ dày tá tràng, ung thư dạ dày. Ở Việt Nam, tỷ lệ nhiễm *H.pylori* trên những người khỏe mạnh khoảng 75%, nam và nữ tương đương nhau, trẻ nhỏ nhiễm *H.pylori* thấp hơn người lớn, xuất hiện ở cả lứa tuổi từ 1-2 tuổi [1,2,3,6,7]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấy số BN bị nhiễm *H.pylori* là 176 BN (50,3%), thấp hơn so với các nghiên cứu ở những năm trước, kể cả trong và ngoài nước. Ở Việt Nam, trong những năm 1996 - 1998, tỷ lệ HP(+) gấp ở trên 70% ở những BN bị VDDMT [5,8,11], nhưng gần đây, nhiều nghiên cứu cho thấy tỷ lệ đó đã giảm xuống, thậm chí một số nghiên cứu chỉ gấp 30% *H.pylori* (+). Theo chúng tôi, tỷ lệ *H.pylori*

giảm xuống có thể do điều kiện kinh tế xã hội của nước ta được cải thiện, đồng thời việc dùng kháng sinh tự do trong nhân dân cũng là một trong những nguyên nhân làm cho tỷ lệ nhiễm *H.pylori* giảm thấp.

2. Nhiễm *H.pylori* và các hình thái mô bệnh học của VDDDMT:

Nghiên cứu của chúng tôi thấy tỷ lệ VDDDMT nồng ở nhóm bệnh nhân nhiễm *H.pylori* (15,3%), thấp hơn nhiều so với tỷ lệ ở nhóm bệnh nhân không nhiễm *H.pylori* (55,7%) với $p < 0,01$. Theo chúng tôi, có thể do nhiễm *H.pylori* đã ảnh hưởng tới diễn biến của VDDDMT nồng, làm đẩy nhanh tốc độ tiến triển tới những giai đoạn viêm mạn tính nặng hơn, do đó làm giảm tỷ lệ viêm mạn nồng ở những bệnh nhân nhiễm *H.pylori*.

Hình ảnh mô bệnh học viêm dạ dày mạn teo nhiễm *H.pylori* chiếm 84,7%, cao hơn đáng kể so với tỷ lệ viêm dạ dày mạn teo ở những bệnh nhân không nhiễm *H.pylori* (44,3%) với $p < 0,01$. Những BN nhiễm *H.pylori* có nguy cơ viêm teo cao gấp 6,95 lần so với những BN không nhiễm *HP* ($OR = 6,95$; 95% CI: 4,29 – 11,25). Nghiên cứu ở Nigeria (15) trên 1047 BN, thấy tỷ lệ nhiễm *H.pylori* tới 78% và nhiễm *H.pylori* là nguyên nhân quan trọng nhất của tình trạng viêm mạn tính niêm mạc dạ dày- tá tràng, bao gồm viêm teo và dị sản ruột. Các tác giả ở Nhật bản đã rút ra nhận xét: nhiễm *H.pylori* dẫn đến tăng xâm nhập tế bào viêm vào niêm mạc dạ dày và gây tổn thương DNA thông qua các phân tử oxy và nitơ phản ứng, đây là một yếu tố nguy cơ cao của ung thư dạ dày.

VDDDMT hoạt động ở nhóm BN nhiễm *H.pylori* chiếm 87,5%, cao hơn nhiều so với nhóm BN không nhiễm *H.pylori* (57,5%) với $p < 0,01$. Nguy cơ viêm mạn hoạt động ở những BN nhiễm *H.pylori* cũng tăng cao gấp 5,18 lần so với những BN không nhiễm *H.pylori* ($OR = 5,18$; 95% CI: 3,1 – 8,65). Các nghiên cứu của Maroos HI (24), Florent TC (20) và Trịnh Tuấn Dũng (5) thấy có sự tương ứng rõ rệt giữa mức độ viêm hoạt động của niêm mạc dạ dày với mức độ nhiễm *H.pylori*. Nghiên cứu của Nguyễn Duy Thắng (11) cũng thấy viêm dạ dày mạn thể hoạt động chiếm tỷ lệ cao (66 - 83,7%) và tỷ lệ nhiễm *H.pylori* cũng rất cao (90 - 96,8%).

Ở nghiên cứu của chúng tôi, trong số những bệnh nhân có viêm niêm mạc dạ dày mạn tính, tỷ lệ viêm teo kèm theo dị sản ruột ở nhóm nhiễm *H.pylori* là 27,8% cao hơn có ý nghĩa so với ở nhóm không nhiễm *H.pylori* là 11,5%. Nhiễm *H.pylori* sẽ làm tăng nguy cơ xuất hiện dị sản ruột ở những BN viêm dạ dày mạn gấp 2,97 lần so với nhóm BN không bị nhiễm *H.pylori* ($OR = 2,97$; 95% CI: 1,7 – 5,18).

Về sự thay đổi mô bệnh học ở niêm mạc dạ dày như viêm mạn tính, viêm teo niêm mạc dạ dày và dị sản ruột do nhiễm *H.pylori*, nghiên cứu của Craanen M.E. và cs (19) thấy tỷ lệ dị sản ruột tăng tỷ lệ thuận với tỷ lệ nhiễm *H.pylori*: ở lứa tuổi dưới 30, tỷ lệ nhiễm *H.pylori* là 35,3% thì dị sản ruột là 2,9%; nhưng ở nhóm 50- 59 tuổi, tỷ lệ nhiễm *H.pylori* là 65,1% thì dị sản ruột lên tới 23,6%: tỷ lệ nhiễm *H.pylori* càng cao

thì dị sản ruột cũng càng cao, chứng tỏ *H.pylori* thực sự ảnh hưởng đến dị sản ruột.

Tổn thương niêm mạc dạ dày nặng nhất trong số những bệnh nhân của chúng tôi là loạn sản dạ dày. Tỷ lệ loạn sản ở nhóm BN nhiễm *H.pylori* (10,8%) cao hơn có ý nghĩa so với ở nhóm không nhiễm *H.pylori* (1,7%) với $p < 0,05$. Những BN viêm dạ dày mạn nhiễm *H.pylori* thì nguy cơ xuất hiện loạn sản tăng cao gấp 6,89 lần so với những BN không nhiễm *H.pylori* ($OR = 6,89$; 95% CI: 2,33 – 20,39).

Xét về mức độ loạn sản, trong số 19 BN có loạn sản ở nhóm nhiễm *H.pylori*, loạn sản mức độ vừa (LS II) có 3 BN, còn ở nhóm không nhiễm *H.pylori* loạn sản mức độ vừa có 1 BN, còn lại là loạn sản mức độ nhẹ (LS I). Tuy nhiên, vì số lượng loạn sản còn ít nên khó có được sự so sánh chính xác về mức độ loạn sản ở hai nhóm.

Như vậy, với tỷ lệ viêm teo dạ dày và dị sản ruột, loạn sản đều gấp nhiều hơn trên những bệnh nhân nhiễm *H.pylori* so với những bệnh nhân không nhiễm *H.pylori* cho thấy: nhiễm *H.pylori* là một yếu tố quan trọng có liên quan đến mức độ nặng của viêm niêm mạc dạ dày. Điều đó phản ánh nguy cơ cao tiến triển thành tổn thương ác tính của dạ dày ở những BN bị VDDDMT có nhiễm *H.pylori*.

3. Về mức độ nhiễm *H.pylori* và viêm dạ dày:

Các hình thái mô bệnh học của VDDDMT có sự thay đổi rất khác nhau giữa các mức độ nhiễm *H.pylori*.(14,18,21,22). Ở những BN nhiễm *H.pylori* mức độ nhẹ (*HP* +), tỷ lệ viêm dạ dày mạn nồng là 37,5%, cao hơn đáng kể so với những BN nhiễm *H.pylori* mức độ vừa (*HP*++) và nặng (*HP*+++), lần lượt là 9,8% và 0% ($p < 0,05$). Ngược lại, ở những BN nhiễm *H.pylori* mức độ vừa và nặng thì viêm teo tuyến niêm mạc dạ dày là hình ảnh chủ yếu và chiếm tỷ lệ lần lượt là 90,2% và 100%, cao hơn nhiều so với tỷ lệ viêm teo ở những bệnh nhân nhiễm *H.pylori* mức độ nhẹ là 62,5% ($p < 0,05$).

Hình ảnh mô bệnh học gấp ở tất cả các bệnh nhân nhiễm *H.pylori* mức độ nặng là viêm teo mạn tính hoạt động vùng hang vị (100%). Hơn nữa, ở những bệnh nhân này còn gặp một tỷ lệ khá cao dị sản ruột (42,3%), cao hơn có ý nghĩa so với tỷ lệ dị sản ruột ở những bệnh nhân nhiễm *H.pylori* mức độ nhẹ (14,3%) với $p < 0,01$. Trong số những BN nhiễm *H.pylori* mức độ nặng, có 12 trường hợp (20,3%) có hình ảnh loạn sản dạ dày, tỷ lệ này cũng cao hơn có ý nghĩa so với tỷ lệ loạn sản ở nhóm BN nhiễm *H.pylori* mức độ nhẹ: 2 BN (3,6%) với $p < 0,05$.

Xem xét hình ảnh viêm mạn tính hoạt động ở những BN nhiễm *H.pylori* thấy tỷ lệ viêm mạn tính hoạt động tăng dần, tỷ lệ thuận với mức độ nhiễm *H.pylori*, trong đó: tỷ lệ viêm mạn tính hoạt động ở những BN nhiễm *H.pylori* mức độ vừa và nặng là 90,2% và 100%, cao hơn có ý nghĩa so với tỷ lệ viêm mạn tính hoạt động ở những BN nhiễm *H.pylori* mức độ nhẹ là 71,4% ($p < 0,05$). Kết quả của chúng tôi cũng tương đương với một số kết quả khác ở trong nước cũng như nước ngoài (4,9,10,28,29,30,31,32)

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên 350 BN bị VDDMT, so sánh giữa nhóm BN nhiễm *H.pylori* với không nhiễm *H.pylori*, giữa các BN nhiễm các type *H.pylori* khác nhau, chúng tôi rút ra kết luận sau:

1. Hình ảnh nội soi dạ dày gấp hình ảnh viêm trẹt phẳng ở những BN nhiễm *H.pylori* cao hơn có ý nghĩa so với ở những BN không nhiễm *H.pylori* (28,9% và 17,8%, $p < 0,05$).

- Mức độ VDDMT ở nhóm BN nhiễm *H.pylori* nặng hơn (tỷ lệ viêm mạn nồng thấp hơn và viêm mạn teo cao hơn), so với ở nhóm không nhiễm *H.pylori* (15,3% và 84,7% so với 55,7% và 44,3% với $p < 0,01$). Tỷ suất chênh nguy cơ viêm teo ở những BN nhiễm *H.pylori* so với những BN không nhiễm *H.pylori* là 6,95 lần ($OR = 6,95$; 95% CI: 4,29 – 11,25).

- Tỷ lệ viêm dạ dày mạn tính hoạt động, dị sản ruột, loạn sản ở nhóm nhiễm *H.pylori* cao hơn có ý nghĩa so với ở nhóm không nhiễm *H.pylori* (87,5%; 27,8%; 10,8% so với 57,5%; 11,5%; 1,7% với $p < 0,05$).

- Những BN viêm dạ dày mạn nhiễm *H.pylori* có nguy cơ xuất hiện viêm mạn hoạt động cao gấp 5,18 lần (95% CI: 3,1 – 8,65), dị sản ruột cao gấp 2,97 lần (95% CI: 1,7 – 5,18), loạn sản cao gấp 6,89 lần (95% CI: 2,33 – 20,39) so với những BN không nhiễm *H.pylori*.

2. Tỷ lệ nhiễm *H.pylori* type I là 25%, type II là 53%, type III là 0% và type IV là 22%. Tỷ lệ nhiễm

H.pylori cagA (+) là 25%, tỷ lệ nhiễm *H.pylori* vacA (+) là 47%.

- Những BN nhiễm HP type I: cagA (+), vacA (+) thì VDDMT nặng hơn (tỷ lệ viêm teo mức độ vừa và nặng: 62,5%, tỷ lệ dị sản ruột và loạn sản: 68%), đều cao hơn có ý nghĩa so với ở những BN nhiễm *H.pylori* type II, type IV (36,7%; 30,2% và 31,8%; 31,8% với $p < 0,05$).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trần Ngọc ánh (2006). Nghiên cứu các typ của *Helicobacter pylori* và sự biểu lộ protein p53 ở bệnh nhân ung thư dạ dày. Luận án Tiến sĩ y học, trường Đại học Y Hà Nội.

2. Nguyễn Thị Hòa Bình (2001). Nghiên cứu chẩn đoán bệnh viêm dạ dày mạn tính bằng nội soi, mô bệnh học và tỷ lệ nhiễm *Helicobacter pylori*. Luận án Tiến sĩ y học, trường Đại học Y Hà Nội.

3. Nguyễn Quang Trung, Ta Long, Trinh Tuấn Dũng (1997). Đặc điểm lâm sàng, nội soi và mô bệnh học của viêm dạ dày mạn. Nội khoa, 1, tr 58-62.

4. Phạm Quang Cử (1999). Nghiên cứu mối liên quan giữa nhiễm *Helicobacter pylori* với viêm teo, dị sản, loạn sản và ung thư dạ dày. Luận án tiến sĩ y học, Học viện quân y, Hà Nội.

5. Trịnh Tuấn Dũng (2000). Nghiên cứu hình thái học của loét dạ dày. Luận án tiến sĩ y khoa. Trường đại học Y Hà Nội.

6. Trần Minh Đạo (2009). Ung thư dạ dày – một cách nhìn tổng thể và một cách tiếp cận mới. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.