

慢性萎缩性胃炎诊治中的困惑和展望

房静远

房静远, 上海交通大学医学院附属仁济医院消化内科 上海市消化疾病研究所 上海市 200001
房静远, 主任医师、教授、博士生导师, 主要从事消化系统疾病, 尤其是消化系统肿瘤及其癌前疾病的临床和研究工作。
通讯作者: 房静远, 200001, 上海市山东中路145号, 上海交通大学医学院附属仁济医院消化内科。jingyuanfang@yahoo.com
电话: 021-63200874 传真: 021-63266027
收稿日期: 2008-01-18 修回日期: 2008-03-18

Perplexity and prospect for diagnosis and treatment of chronic atrophic gastritis

Jing-Yuan Fang

Jing-Yuan Fang, Department of Gastroenterology, Renji Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine; Shanghai Institute of Digestive Diseases, Shanghai 200001, China
Correspondence to: Jing-Yuan Fang, Department of Gastroenterology, Renji Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, 145 Shandong Middle Road, Shanghai 200001, China. jingyuanfang@yahoo.com
Received: 2008-01-18 Revised: 2008-03-18

Abstract

Chronic atrophic gastritis (CAG) is a commonly occurring disease, and at the same time, it is also an important precancerous disease for gastric cancer. There are some puzzles in the diagnosis and treatment of CAG. This article discusses its related issues and prospects, which might be useful in clinical work.

Key Words: Chronic atrophic gastritis; Gastric cancer; Diagnosis; Treatment

Fang JY. Perplexity and prospect for diagnosis and treatment of chronic atrophic gastritis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(10): 1027-1030

摘要

慢性萎缩性胃炎是常见病和多发病, 也是胃癌重要的癌前疾病, 其诊治过程中存在较多困惑, 本文就相关问题作一分析和展望, 有助于临床工作的开展。

关键词: 慢性萎缩性胃炎; 胃癌; 诊断; 治疗

房静远. 慢性萎缩性胃炎诊治中的困惑和展望. *世界华人消化杂志* 2008; 16(10): 1027-1030
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/1027.asp>

0 引言

消化系统疾病中最多发疾病是慢性胃炎, 其中慢性萎缩性胃炎特别是伴有异型增生者有一定的癌变倾向。我国先后召开过两次慢性胃炎的共识会议: 第一次是2000年井冈山会议, 在会议上全国慢性胃炎研讨会共识意见被制订^[1]; 第二次是2006年上海召开的第二届全国慢性胃炎共识会议, 通过了“中国慢性胃炎共识意见”的40项条款^[2]。虽然会议中专家经过热烈讨论, 但仍未能就某些问题取得一致意见, 在慢性胃炎的诊治中仍有一些困惑。

1 胃镜与病理组织学诊断的吻合

胃镜检查是目前慢性萎缩性胃炎的主要诊断手段。特别是内镜器械的长足发展, 使内镜观察更加清晰。但患者萎缩的确诊仍依赖于病理组织学检查。学者发现萎缩性胃炎的肉眼与病理的符合率仅为38%-78%^[3]。然而, 仅仅依靠我们取到的数块甚至只有2块胃黏膜活检组织可以诊断或排除萎缩或肠化吗? 我们明白, 无论是萎缩还是肠化甚至幽门螺杆菌(*H pylori*) 在胃黏膜的分布都是非均匀的, 或者说多灶性萎缩性胃炎的胃黏膜萎缩呈灶状分布。当然, 只要病理活检发现有萎缩, 就可诊断为萎缩性胃炎。但如果未能发现萎缩, 却不能轻易排除。如果不取足够多的标本或者内镜医生并未在病变最重(这也需要内镜医生的经验) 活检, 则势必可能遗漏病灶。反之, 当在糜烂或溃疡边缘的组织活检时, 即使病理发现了萎缩, 却不能简单地视为萎缩性胃炎, 这是因为活检组织太浅、组织包埋方向不当等因素均可影响萎缩的判断。还有, 根除*H pylori* 可使胃黏膜活动性炎症消退, 慢性炎症程度减轻。一些因素可影响结果的判断: (1) 活检部位的差异; (2) *H pylori* 感染时胃黏膜大量炎症细胞浸润, 形如萎缩; 但根除*H pylori* 后胃黏膜炎症细胞消退, 黏膜萎缩、肠

背景资料

慢性萎缩性胃炎是胃癌最主要的癌前疾病, 也是一种常见疾病。临床医生常常为较多的临床问题而困扰, 如随访时间、肠化分型的临床实用价值。本文结合2006年“中国慢性胃炎共识意见”, 就该疾病诊治中某些常见问题作一分析和解读, 并提出研究展望。

同行评议者
张声生, 教授, 首都医科大学附属北京中医医院消化中心; 郑鹏远, 教授, 郑州大学第二附属医院消化科

应用要点
本文对胃镜与病理组织学诊断的吻合、肠化分型的临床意义与价值、萎缩和肠化发生过程是否存在不可逆转点等热点问题进行了述评,适合临床医生参考使用。

化可望恢复。然而在胃镜活检取材多少问题上,病理学家的要求与内镜医生出现了矛盾。从病理组织学观点来看,5块或更多则有利于组织学的准确判断;然而,就内镜医生而言,考虑及患者的医疗费用,主张2-3块即可。

如何标准化胃黏膜活检的病理报告,使能够全息和高可复性,以便反映疾病程度,利于治疗评价和判断预后,并使全国临床研究资料有可比性,是个实际而有益的问题,宜在近期解决。

2 肠化分型的临床意义与价值

用AB-PAS和HID-AB黏液染色能区分肠化亚型,然而,肠化分型的意义并未明了。传统观念认为,肠化亚型中的小肠型和完全型肠化无明显癌前病变意义,而大肠型肠化的胃癌发生危险性增高,从而引起临床的重视。支持肠化分型有意义的学者认为^[4],化生是细胞表型的一种非肿瘤性改变,通常在长期不利环境作用下出现。这种表型改变可以是干细胞内出现体细胞突变的结果,或是表观遗传修饰的变化导致后代细胞向不同方向分化的结果。胃内肠化生部位发现很多遗传改变,这些改变甚至可出现在异型增生前。他们认为肠化生中不完全型结肠型者,具有大多数遗传学改变,有发生胃癌的危险性。但近年越来越多的临床资料显示其预测胃癌价值有限^[4,8],而更强调重视肠化范围,肠化分布范围越广,其发生胃癌的危险性越高。十多年来罕有从大肠型肠化随访发展成癌的报道。另一方面,从病理检测的实际情况看,肠化以混合型多见,大肠型肠化的检出率与活检块数有密切关系,即活检块数越多,大肠型肠化检出率越高。客观地讲,该型肠化生的遗传学改变和胃不典型增生(上皮内瘤)的改变相似。因此,对肠化分型的临床意义和价值的争论仍未有定论^[5]。

3 萎缩和肠化发生过程的不可逆转点

胃黏膜萎缩的产生主要有两种途径:一是干细胞区室(stem cell compartment)和(或)腺体被破坏;二是选择性破坏特定的上皮细胞而保留干细胞。这两种途径在慢性*H pylori*感染中均可发生。

萎缩与肠化的逆转报道已经不在少数,但是否所有疾病均有逆转可能,是否在萎缩的发生与发展过程中存在某一不可逆转点(the point of no return)以及这一转折点是否可能为肠化生。已明确*H pylori*感染可诱发慢性胃炎,经历慢性炎症→萎缩→肠化→异型增生等多个步骤最终

发展至胃癌(Correa模式)。可否通过根除*H pylori*来降低胃癌发生的危险性始终是近年来关注的热点。多数研究表明,根除*H pylori*可防止胃黏膜萎缩和肠化的进一步发展^[5],但萎缩、肠化是否能得到逆转尚待更多研究证实^[6]。

Mera和Correa *et al*最新报道了一项长达12年的大型前瞻性随机对照研究,纳入795例具有胃癌前病变的成人患者,随机给予他们抗*H pylori*治疗和/或抗氧化治疗。他们观察到萎缩黏膜在*H pylori*根除后持续保持阴性12年后可以完全消退,而肠化黏膜也有逐渐消退的趋向,但可能需要随访更为长时间。他们认为通过抗*H pylori*治疗来进行胃癌的化学预防是可行的策略^[9]。但是,部分学者认为^[5]在考虑萎缩的可逆性时,需区分缺失腺体的恢复和腺体内特定细胞的再生。在后一种情况下,干细胞区室被保留,去除有害因素可使壁细胞和主细胞再生,并完全恢复腺体功能。当腺体及干细胞被完全破坏后,腺体的恢复只能由周围未被破坏的腺窝单元(pit gland units)来完成。

当萎缩伴有肠化生时,逆转机会进一步减小。如果肠化生是对不利因素的适应性反应,而且不利因素可以被确定和去除,此时肠化生有可能逆转。但是,肠化生还有很多其他原因,如胆汁反流、高盐饮食、酒精。这意味着即使在*H pylori*感染个体,感染以外的其他因素亦可以引发或加速化生的发生。如果肠化生是稳定的干细胞内体细胞突变的结果,则改变黏膜的环境也许不能使肠化生逆转。

1992-2002年文献34篇,根治*H pylori*后萎缩可逆和无好转的基本各占一半^[10],主要由于萎缩诊断标准、随访时间和间隔长短、活检取材部位和数量不统一所造成。建议今后制定统一随访方案,联合各医疗单位合作研究,使能得到大宗病例的统计资料。根治*H pylori*可以产生某些有益效应,如消除炎症,消除活性氧所致的DNA损伤,缩短细胞更新周期,提高低胃酸者的泌酸量,并逐步恢复胃液维生素C的分泌。在预防胃癌方面,这些已被证实的结果可能比希望萎缩和肠化生逆转重要得多。

4 萎缩性胃炎的随访

萎缩性胃炎每年的癌变率约为0.5%-1%^[11],胃镜和病理检查的随访间期定位多长才既提高早期胃癌的诊断率,又方便患者和符合医药经济学要求,这也一直是不同地区和部分学者分歧较

大的问题. 在我国, 城市和乡村有不同胃癌发生率和医疗条件差异. 如果纯粹从疾病进展和预防角度考虑, 一般认为, 不伴有肠化和异型增生的萎缩性胃炎可1-2年作内镜和病理随访1次; 活检有中-重度萎缩伴有肠化的萎缩性胃炎1年左右随访1次. 伴有轻度异型增生并剔除取于癌旁者, 根据内镜和临床情况缩短至6-12 mo随访1次; 而重度异型增生者需立即复查胃镜和病理, 必要时手术治疗或内镜下局部治疗.

5 微营养素(生物活性食物成分)对胃癌发生的预防

生物活性食物成分即除了满足人体必需的营养成份外, 影响身体健康状态的食物和膳食成份. 近十年来, 有较多的证据表明具有生物活性功能的抗氧化维生素和硒可降低胃癌发生的危险度; 其中有不少过去很少涉及的内容. 如维生素C预防胃癌的作用可能与纠正由*H pylori*引起的高胺环境有关^[12-14]、维生素E是否具有预防胃癌的作用目前仍有争议^[15-18]、维生素A类衍生物对胃癌的发生有一定预防作用^[18-19]、叶酸也具有一定的预防胃癌的作用, 可能与改善萎缩性胃炎有关^[20-23]、以及茶多酚^[24]和大蒜素^[25-28]也具有一定的预防胃癌作用等. 但上述部分研究尚缺乏多中心、随机双盲对照研究.

6 参考文献

- 1 中华医学会消化病学分会. 全国慢性胃炎研讨会共识意见. 胃肠病学 2000; 5: 77-79
- 2 中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识意见. 中华消化杂志 2007; 27: 45-50, 118-120
- 3 Kim S, Harum K, Ito M, Tanaka S, Yoshihara M, Chayama K. Magnifying gastroendoscopy for diagnosis of histologic gastritis in the gastric antrum. *Dig Liver Dis* 2004; 36: 286-291
- 4 Dixon MF. Prospects for intervention in gastric carcinogenesis: reversibility of gastric atrophy and intestinal metaplasia. *Gut* 2001; 49: 2-4
- 5 Rugge M, Genta RM. Staging and grading of chronic gastritis. *Hum Pathol* 2005; 36: 228-233
- 6 Lauwers GY. Defining the pathologic diagnosis of metaplasia, atrophy, dysplasia, and gastric adenocarcinoma. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36: S37-S43; discussion S61-S62
- 7 Ectors N, Dixon MF. The prognostic value of sulphomucin positive intestinal metaplasia in the development of gastric cancer. *Histopathology* 1986; 10: 1271-1277
- 8 El-Zimaity HM, Ramchatesingh J, Saeed MA, Graham DY. Gastric intestinal metaplasia: subtypes and natural history. *J Clin Pathol* 2001; 54: 679-683
- 9 Mera R, Fontham ET, Bravo LE, Bravo JC, Piazuelo MB, Camargo MC, Correa P. Long term follow up of patients treated for *Helicobacter pylori* infection.

- 10 Nardone G, Rocco A, Malfertheiner P. Review article: *Helicobacter pylori* and molecular events in precancerous gastric lesions. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 261-270
- 11 Kuipers EJ, Klinkenberg-Knol EC, Vandenbroucke-Grauls CM, Appelmek BJ, Schenk BE, Meuwissen SG. Role of *Helicobacter pylori* in the pathogenesis of atrophic gastritis. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1997; 223: 28-34
- 12 Lee KW, Lee HJ, Surh YJ, Lee CY. Vitamin C and cancer chemoprevention: reappraisal. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 1074-1078
- 13 Kim DS, Lee MS, Kim YS, Kim DH, Bae JM, Shin MH, Ahn YO. Effect modification by vitamin C on the relation between gastric cancer and *Helicobacter pylori*. *Eur J Epidemiol* 2005; 20: 67-71
- 14 Kodama K, Sumii K, Kawano M, Kido T, Nojima K, Sumii M, Haruma K, Yoshihara M, Chayama K. Gastric juice nitrite and vitamin C in patients with gastric cancer and atrophic gastritis: is low acidity solely responsible for cancer risk? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 987-993
- 15 Yuan JM, Ross RK, Gao YT, Qu YH, Chu XD, Yu MC. Prediagnostic levels of serum micronutrients in relation to risk of gastric cancer in Shanghai, China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 1772-1780
- 16 Taylor PR, Qiao YL, Abnet CC, Dawsey SM, Yang CS, Gunter EW, Wang W, Blot WJ, Dong ZW, Mark SD. Prospective study of serum vitamin E levels and esophageal and gastric cancers. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1414-1416
- 17 Jacobs EJ, Connell CJ, McCullough ML, Chao A, Jonas CR, Rodriguez C, Calle EE, Thun MJ. Vitamin C, vitamin E, and multivitamin supplement use and stomach cancer mortality in the Cancer Prevention Study II cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 35-41
- 18 Malila N, Taylor PR, Virtanen MJ, Korhonen P, Huttunen JK, Albanes D, Virtamo J. Effects of alpha-tocopherol and beta-carotene supplementation on gastric cancer incidence in male smokers (ATBC Study, Finland). *Cancer Causes Control* 2002; 13: 617-623
- 19 Qiu JL, Chen K, Zheng JN, Wang JY, Zhang LJ, Sui LM. Nutritional factors and gastric cancer in Zhoushan Islands, China. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 4311-4316
- 20 Prasad KN, Kumar A, Kochupillai V, Cole WC. High doses of multiple antioxidant vitamins: essential ingredients in improving the efficacy of standard cancer therapy. *J Am Coll Nutr* 1999; 18: 13-25
- 21 Fang JY, Xiao SD. Folic acid, polymorphism of methyl-group metabolism genes, and DNA methylation in relation to GI carcinogenesis. *J Gastroenterol* 2003; 38: 821-829
- 22 Xiao SD, Meng XJ, Shi Y, Hu YB, Zhu SS, Wang CW. Interventional study of high dose folic acid in gastric carcinogenesis in beagles. *Gut* 2002; 50: 61-64
- 23 Zhu S, Mason J, Shi Y, Hu Y, Li R, Wahg M, Zhou Y, Jin G, Xie Y, Wu G, Xia D, Qian Z, Sohng H, Zhang L, Russell R, Xiao S. The effect of folic acid on the development of stomach and other gastrointestinal cancers. *Chin Med J (Engl)* 2003; 116: 15-19
- 24 Sun CL, Yuan JM, Lee MJ, Yang CS, Gao YT, Ross

同行评价
本文内容新颖, 行文流畅, 有较高的学术价值, 对临床医师具有一定的指导意义.

- RK, Yu MC. Urinary tea polyphenols in relation to gastric and esophageal cancers: a prospective study of men in Shanghai, China. *Carcinogenesis* 2002; 23: 1497-1503
- 25 Setiawan VW, Zhang ZF, Yu GP, Lu QY, Li YL, Lu ML, Wang MR, Guo CH, Yu SZ, Kurtz RC, Hsieh CC. Protective effect of green tea on the risks of chronic gastritis and stomach cancer. *Int J Cancer* 2001; 92: 600-604
- 26 Amagase H. Clarifying the real bioactive constituents of garlic. *J Nutr* 2006; 136: 716S-725S
- 27 Rivlin RS. Is garlic alternative medicine? *J Nutr* 2006; 136: 713S-715S
- 28 Sengupta A, Ghosh S, Bhattacharjee S. Allium vegetables in cancer prevention: an overview. *Asian Pac J Cancer Prev* 2004; 5: 237-245

编辑 程剑侠 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2008年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

世界华人消化杂志修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表,同时保护作者与《世界华人消化杂志》的合法权益,本刊对修回稿要求如下.

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函.内容包括:(1)保证无重复发表或一稿多投;(2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突;(3)所有作者均审读过该文并同意发表,所有作者均符合作者条件,所有作者均同意该文代表其真实研究成果,保证文责自负;(4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件;通讯作者应负责与其他作者联系,修改并最终审核核稿;(5)列出作者贡献分布;(6)来稿应附有作者工作单位的推荐信,保证无泄密,如果是几个单位合作的论文,则需要提供所有参与单位的推荐信;(7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部.

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后,认为内容需要修改、补充或删节时,本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见寄回给作者修改,而作者必须于15 d内将修改后的稿件及光盘寄回编辑部,同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统;逾期寄回的,作重新投稿处理.

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权,文责由作者自负.作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流,但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年;卷(期);起止页码.如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动,须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意,其编辑版权属本刊所有.编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布;作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》、《中国生物学文摘》等国内外相关文摘与检索系统收录.(常务副总编辑:张海宁 2008-04-08)