

胃黏膜肠上皮化生、胃上皮内瘤变与胃癌的组织发生

高泽立, 张成, 盛飞英, 金丽雯

高泽立, 张成, 盛飞英, 金丽雯, 上海市浦东新区周浦医院消化科 上海市 201318

作者贡献分布: 课题选题设计、撰写由高泽立完成; 张成与金丽雯参与文献检索、资料整理; 本综述写作文字校对由盛飞英完成。

通讯作者: 高泽立, 主任医师, 硕士生导师, 201318, 上海市, 上海市浦东新区周浦医院消化科, 上海交通大学医学院附属第九人民医院周浦分院消化科。gzeli@163.com

收稿日期: 2011-03-05 修回日期: 2011-05-18

接受日期: 2011-06-21 在线出版日期: 2011-07-08

Intestinal metaplasia, intraepithelial neoplasia and gastric carcinogenesis

Ze-Li Gao, Cheng Zhang, Fei-Ying Sheng, Li-Wen Jin

Ze-Li Gao, Cheng Zhang, Fei-Ying Sheng, Li-Wen Jin, Department of Gastroenterology, Zhoupu Hospital, Pudong New District, Shanghai 201318, China

Correspondence to: Ze-Li Gao, Department of Gastroenterology, Zhoupu Hospital, Pudong New District; Department of Gastroenterology, Zhoupu Hospital, the Ninth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 201318, China. gzeli@163.com

Received: 2011-03-05 Revised: 2011-05-18

Accepted: 2011-06-21 Published online: 2011-07-08

Abstract

Gastric cancer is a common disease that greatly endangers people's health. The mechanism of gastric carcinogenesis is still unknown. Gastric carcinogenesis is a long-term multistep process, during which a series of precancerous lesions develop sequentially. Intraepithelial dysplasia and intestinal metaplasia are two types of gastric precancerous lesions. Because of high malignancy and unclear etiology of gastric cancer, there are some difficulties in carrying out successful primary prevention. Here, we give an overview of the definitions and classification of gastric intraepithelial neoplasia and intestinal metaplasia, and elaborate the relationship among *Helicobacter pylori* infection, atrophic gastritis, intestinal metaplasia and gastric carcinoma.

Key Words: Gastric precancerous lesions; Intestinal metaplasia; Intraepithelial neoplasia; *Helicobacter pylori*; Stem cells

Gao ZL, Zhang C, Sheng FY, Jin LW. Intestinal metaplasia, intraepithelial neoplasia and gastric carcinogenesis.

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2011; 19(19): 1981-1984

摘要

胃癌是严重危害人民健康的疾病之一, 其发病机制尚不明确。胃癌的发生常在癌变之前经历相当漫长的演变过程, 即由正常胃黏膜转变成胃癌前病变, 部分再发展成胃癌。目前公认, 胃黏膜异型增生和肠上皮化生是胃癌前病变。鉴于胃癌的高度恶性, 且其病因发病机制尚未完全阐明, 实施针对病因的一级预防比较困难。本文就胃上皮内瘤变、异型增生和肠化生的定义和分类, 幽门螺杆菌感染、萎缩性胃炎、肠化生与胃癌发生的相关性等问题进行综述, 旨在提高对胃癌前病变的认识水平, 以便于临床医师对胃癌前病变、特别是萎缩性胃炎进行密切的监测及予以及时有效的干预。

关键词: 胃癌前病变; 肠上皮化生; 胃上皮内瘤变; 幽门螺杆菌; 干细胞

高泽立, 张成, 盛飞英, 金丽雯. 胃黏膜肠上皮化生、胃上皮内瘤变与胃癌的组织发生. 世界华人消化杂志 2011; 19(19): 1981-1984

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/1981.asp>

0 引言

胃癌是严重危害人们健康的疾病之一, 位居恶性肿瘤死亡原因的第2位, 约2/3的病例发生在发展中国家^[1]。我国胃癌死亡率为25.16/10万, 占恶性肿瘤死亡率的23.35%, 每年世界范围内约1百万人被诊断为胃癌, 每年有70万人死于胃癌。在西方国家进展期胃癌5年生存率<20%, 而早期胃癌及时手术后5年生存率可达90%^[2]。胃癌的发生机制不明, 肠型胃癌来源于幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*)感染的癌前病变, Correa^[3]提出了慢性非萎缩性胃炎-慢性萎缩性胃炎-胃黏膜肠上皮化生-异型增生-黏膜内癌-浸润性癌的模式。胃癌前期变化包括癌前状态和癌前病变两个方面。癌前状态为临床概念, 指胃癌前期疾病, 如慢性萎缩性胃炎、胃溃疡、胃息肉、残胃炎及肥厚性胃炎等。癌前病变(precancerous

■背景资料

胃癌的发生机制不明, 肠型胃癌来源于幽门螺杆菌(*H.pylori*)感染的癌前病变, 胃癌前期变化包括癌前状态和癌前病变两个方面。癌前病变是病理概念, 包括肠上皮化生、不典型增生或称异型增生。

■同行评议者

陈国忠, 副主任医师, 广西中医学院第一附属医院消化内科

■相关报道

Kudo等探讨黏膜高度, 腺体数目, 肠化生程度与胃癌的发生及胃癌的组织病理类型, 发现胃型胃癌肠化发生少于肠型胃癌, 黏膜萎缩也轻于肠型胃癌。

lesions)是病理概念, 包括肠上皮化生、不典型增生或称异型增生。感染诱发胃黏膜慢性炎症(非萎缩性胃炎), 进而引起萎缩性胃炎及肠上皮化生, 经非典型增生而发生胃癌^[4]。

1 胃黏膜异型增生和上皮内瘤变

不典型增生(atypia)和异型增生(dysplasia): 不典型增生多用于与良性反应性增生相关的形态学改变; 异型增生多被认为是一种良性的、具有恶性潜能的肿瘤性上皮内病变, 组织学有别于浸润癌及良性增生病变。胃上皮内瘤变(gastric epithelial neoplasia, GIN)或称胃上皮异型增生(gastric intraepithelial dysplasia, GED), Orlowska和Kolodziejczyk等^[5,6]认为GIN是胃癌的前期病变, 并提示胃黏膜其他部位发生胃癌的风险增加。西方Grundmann 1975年首次使用异型增生表示与胃癌前状态相关的组织学改变, 异型增生多被认为是一种良性的、具有恶性潜能的肿瘤性上皮内病变。2000年, WHO推荐使用非浸润性低级别/高级别上皮内瘤变(non-invasive low-grade and high-grade intraepithelial neoplasia); 而癌(carcinoma)定义为肿瘤细胞浸润至固有层及更深^[7]。

低级别上皮内瘤变(low-grade intraepithelial neoplasia, LGIN)指上皮结构和细胞学异常局限于上皮的下半部, 相当于胃黏膜轻度和中度异型增生, 经治疗可部分消退; 高级别上皮内瘤变(high-grade intraepithelial neoplasia, HGIN)指上皮结构和细胞学异常扩展至上皮的上半部乃至全层, 相当于胃黏膜重度异型增生和原位癌。轻度的异型增生及完全性小肠型化生属于胃黏膜的炎症反应, 多被认为是一种良性的病变; 而不完全性肠化生、重度异型增生具有明显的癌变倾向。

2 胃黏膜上皮内瘤变的转归

阮洪军等^[8]回顾分析46例经胃镜钳取活组织病理诊断为胃黏膜HGIN患者胃镜下表现, 并对照分析28例接受外科手术切除标本的病理学检查, 研究分析显示28例术前病理诊断HGIN的患者中术后仅4例维持HGIN的诊断, 其余24例均报道为胃癌, 提示胃镜活检胃黏膜病理诊断为HGIN在大部分情况下同时已经存在癌变。国外文献显示, LGIN患者38%-75%可以消退, 19%-50%持续存在; 而HGIN患者不到16%可消退, 持续存在者占14%-58%^[9,10]。LGIN进展为癌时间10 mo到4年, HGIN 60%-85%的患者4-48

mo, 而3 mo内诊断者很可能是事先的癌未能诊断^[11,12]。

3 胃黏膜的肠化生及胃萎缩

3.1 胃黏膜的肠化生 应用过碘酸(periodic acid-schiff, PAS)和高铁二胺氧化酶(high-iron diamine, HID)技术, 将胃黏膜的肠化生分成3种亚型: I型为完全性肠化生: 带有刷状缘的吸收上皮、杯状细胞及潘氏细胞; 不完全性肠化生类似结肠柱状上皮, 根据柱状细胞分泌黏液的不同, 不完全性肠化生又可分为II型和III型, II型分泌唾液黏蛋白, III型分泌硫黏蛋白; 仅III型肠化生发生胃癌的风险较高^[13]。

3.2 胃萎缩 胃黏膜腺体由化生的腺体(化生性萎缩)或纤维组织取代(非化生性萎缩)。组织学上有2种类型: (1)化生性萎缩: 胃黏膜固有腺体被肠化或假幽门腺化生腺体替代; (2)非化生性萎缩: 胃黏膜固有腺体被纤维组织或纤维肌性组织替代, 或炎症细胞浸润引起固有腺体数量减少^[14]。Karaman等^[15]对240例带有活检的自身免疫性萎缩性胃炎(autoimmune metaplastic atrophic gastritis, AMAG)进行临床病理分析, 结果显示息肉179例; 46例分化良好的神经内分泌肿瘤(类癌); 11例腺癌; 3例淋巴瘤, 1例胃肠间质瘤。

4 *H.pylori*与肠化生

*H.pylori*慢性感染在萎缩性胃炎和肠化生中起重要作用。*H.pylori*感染被认为是I类致癌因素, 人群中*H.pylori*感染率约50%^[16]。*H.pylori*感染者胃癌的发生几率比非感染者高10.9倍。并非所有*H.pylori*感染者都产生胃的病变, 他可因*H.pylori*菌株不同或宿主的免疫状态不同而异^[17]。Rokkas等^[18]在研究*H.pylori*根除与胃癌发生关系发现*H.pylori*根除仅有益于萎缩性胃炎而非肠化生患者, 表明预防性*H.pylori*根除应在化生发生之前进行。在一些个体, 肠化生可能是进展到胃癌的“非可逆点”。在中国45岁以上胃癌高危人群肠化进展为肿瘤大约在45%, 而西方国家报道肠化进展为肿瘤仅为少数病例^[19,20]。

5 肠化的分子生物学改变

有关肠化的基因改变知之甚少, 如基因不稳定性, 端粒酶活性改变, *p53*基因突变已有相关报道, 然而这些变化与肠化进展到肿瘤的关系还远远未被揭示, 微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)及杂合性丧失(loss of heterozy-

gosity, LOH)2种主要的基因不稳定与胃癌有关. 微卫星是正常短的, 重复系列DNA, 重复系列的长度因人而异. 在肿瘤时, MSI可以出现. 当一个基因的等位基因丢失时, LOH发生, 余下的等位基因突变或缺失^[14]. Hamamoto等^[21]研究表明47%的胃癌患者及27%的不完全肠化患者至少1/9的位点出现MSI, LOH仅发生2/15. Sugai等^[22]对148例早期胃癌的黏膜内癌和黏膜下癌检测LOH, MSI和甲基化状况. 与黏膜内癌相比较, 黏膜下癌显示高的LOH和低的甲基化, 提示胃黏膜下癌是基因改变的积累.

端粒是染色体末端DNA重复区, 其生理功能是维持染色体结构的完整性, 防止染色体结构在复制时丢失及防止其被核酸酶降解, 端粒缩短到一定程度, 细胞不可避免的出现衰老, 反之, 肿瘤细胞端粒酶活性明显升高. 从正常黏膜慢性胃炎, 肠化生到胃癌, 端粒酶活性逐渐升高, 在一项研究^[23]中, 肠化、腺瘤、胃癌端粒酶阳性分别是15%、45%和89%. Kameshima等^[24]研究表明不完全肠化端粒活性高于完全肠化. *p53*基因是肿瘤抑制基因, 与细胞周期调控, DNA修复, 细胞凋亡有关, 在胃癌常伴有P53突变, 肠型胃癌常发生在A:T位点^[25].

6 肠上皮化生、萎缩性胃炎与胃癌的组织发生

郭鹏等^[26]对12例早期胃癌癌灶及周围1 cm范围胃壁作连续切片, 以探讨胃癌的组织发生, 结果显示10例表面上皮杵指状增生, 部分癌旁表面上皮细胞部分缺失, 由肉芽组织取代, 说明有急慢性胃炎反复发作的过程; 胃小凹阻塞7例, 小凹由炎性肉芽组织充塞, 所属腺体部分萎缩, 部分代偿扩张; 12例癌旁都有不同程度的不典型增生, 伴萎缩性胃炎, 肠上皮化生有4例. 不完全肠化、不典型增生、胃癌之间的关系已有较多报道, 王益民等^[27]对68例胃癌和同期胃镜检查的67例非溃疡性消化不良病例行病理学和组织化学评估, 研究胃黏膜肠化生与胃癌组织发生关系, 结果显示在胃癌组肠化检出率是86.8%(59/68), 对照组检出率是38.8%(26/67), 不完全肠化主要位于胃窦部及小弯区胃体. Kudo等^[28]探讨黏膜高度, 腺体数目, 肠化生程度与胃癌的发生及胃癌的组织病理类型, 发现胃型胃癌肠化发生少于肠型胃癌, 黏膜萎缩也轻于肠型胃癌. 显示胃型胃癌及中至低度分化腺癌常伴有黏膜萎缩及较少化生. 较少发生肠化生的萎缩型胃炎是胃型胃癌发生的主要基础.

7 干细胞、胃癌干细胞与肠上皮化生及胃癌发生

正常干细胞(normal stem cells, NSCs)保留着一部分未分化的细胞, NSCs存在于某些正常组织, 如脑组织, 骨髓和胃肠道. 这些NSCs具有自我复制和多向分化的能力外, 其中胃肠道NSCs存在于颈/颊增生区, 从上部颈和下颊部经历了复杂的迁移, 成为分化的上皮细胞^[29]. 由于缺乏特有标识, 人胃肠NSCs很难鉴定.

胃成体干细胞能分化形成完整的小肠隐窝和胃腺体. 当受到持续的炎性刺激、自身抗体或其他理化因素作用时增殖为肠上皮细胞, 如吸收细胞、杯状细胞和潘氏细胞, 即肠上皮化生. 肠上皮化生的过程是组织细胞分化异常所致, 这种细胞分化异常发生在干细胞水平^[30].

胃癌的发生发展经历长期的多步骤演变, 正常胃黏膜-慢性非萎缩性胃炎-慢性萎缩性胃炎-胃黏膜肠上皮化生-上皮内瘤变-浸润性胃癌. Tatematsu等^[31]研究发现, 胃干细胞在肠上皮化生中表现出异常的细胞分化, 即同一干细胞可产生胃、肠表型细胞, 早期胃癌主要包括胃型细胞, 进展期胃癌则有肠型代替胃型细胞, 认为肠上皮化生并不是癌前病变, 肠型细胞可独立地出现在胃上皮肠化生和胃癌中, 胃黏膜细胞和胃癌细胞的肠上皮化生是一种同源转化. 说明胃癌本身是一种干细胞疾病, 是干细胞发生了癌变.

8 结论

目前多数学者认为胃黏膜癌变和生理性再生、病理性修复、化生和不典型增生始发于具有多向分化的干细胞, 胃腺干细胞位于胃小凹底部和腺颈部. 在*H.pylori*感染基础上, 多次急慢性胃炎反复发作引发萎缩性胃炎, 萎缩性胃炎没有得到积极有效治疗, 胃黏膜在多次重创及修复过程中, 可造成胃黏膜的糜烂、坏死及溃疡形成并产生多种致癌物质. 这种损伤与修复伴炎性坏死产生的致癌物质, 导致细胞出现异型增生, 由炎性增生-异型型增生-致癌变这个过程大约需10-20年. 可见对胃的癌前病变, 特别是萎缩性胃炎进行早期干预治疗, 防止肠化生的发生, 是预防胃癌的关键.

9 参考文献

- 1 Khorana HG. Polynucleotide synthesis and the genetic code. *Fed Proc* 1965; 24: 1473-1487
- 2 Yamamoto H, Kita H. Endoscopic therapy of early gastric cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 909-926

■同行评价

本文层次清晰, 可读性较强, 有一定的科学价值.

- 3 Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res* 1988; 48: 3554-3560
- 4 Filipe MI, Muñoz N, Matko I, Kato I, Pompe-Kirn V, Jutersek A, Teuchmann S, Benz M, Prijon T. Intestinal metaplasia types and the risk of gastric cancer: a cohort study in Slovenia. *Int J Cancer* 1994; 57: 324-329
- 5 Orłowska J, Jarosz D, Pachlewski J, Butruk E. Malignant transformation of benign epithelial gastric polyps. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 2152-2159
- 6 Kolodziejczyk P, Yao T, Oya M, Nakamura S, Utsunomiya T, Ishikawa T, Tsuneyoshi M. Long-term follow-up study of patients with gastric adenomas with malignant transformation. An immunohistochemical and histochemical analysis. *Cancer* 1994; 74: 2896-2907
- 7 施尧. 胃上皮异型增生的国际分类及其临床应用. 外科理论与实践 2000; 5: 202-203
- 8 阮洪军. 胃黏膜高级别上皮内瘤变46例分析. 全科医学临床与教育 2009; 7: 430-431
- 9 Bearzi I, Brancorsini D, Santinelli A, Rezai B, Mannello B, Ranaldi R. Gastric dysplasia: a ten-year follow-up study. *Pathol Res Pract* 1994; 190: 61-68
- 10 Lansdown M, Quirke P, Dixon MF, Axon AT, Johnston D. High grade dysplasia of the gastric mucosa: a marker for gastric carcinoma. *Gut* 1990; 31: 977-983
- 11 Kokkola A, Haapiainen R, Laxén F, Puolakkainen P, Kivilaakso E, Virtamo J, Sipponen P. Risk of gastric carcinoma in patients with mucosal dysplasia associated with atrophic gastritis: a follow up study. *J Clin Pathol* 1996; 49: 979-984
- 12 Yamada H, Ikegami M, Shimoda T, Takagi N, Maruyama M. Long-term follow-up study of gastric adenoma/ dysplasia. *Endoscopy* 2004; 36: 390-396
- 13 Correa P, Piazuelo MB, Wilson KT. Pathology of gastric intestinal metaplasia: clinical implications. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 493-498
- 14 Busuttill RA, Boussioutas A. Intestinal metaplasia: a premalignant lesion involved in gastric carcinogenesis. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 193-201
- 15 Karaman A, Kabalar ME, Binici DN, Oztürk C, Pirim I. Genetic alterations in gastric precancerous lesions. *Genet Couns* 2010; 21: 439-450
- 16 De Luca A, Iaquinto G. Helicobacter pylori and gastric diseases: a dangerous association. *Cancer Lett* 2004; 213: 1-10
- 17 Peek RM, Blaser MJ. Helicobacter pylori and gastrointestinal tract adenocarcinomas. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 28-37
- 18 Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, Robotis I, Margantinis G. The long-term impact of Helicobacter pylori eradication on gastric histology: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2007; 12 Suppl 2: 32-38
- 19 Leung WK, Lin SR, Ching JY, To KF, Ng EK, Chan FK, Lau JY, Sung JJ. Factors predicting progression of gastric intestinal metaplasia: results of a randomised trial on Helicobacter pylori eradication. *Gut* 2004; 53: 1244-1249
- 20 El-Zimaity HM, Ramchatesingh J, Saeed MA, Graham DY. Gastric intestinal metaplasia: subtypes and natural history. *J Clin Pathol* 2001; 54: 679-683
- 21 Hamamoto T, Yokozaki H, Semba S, Yasui W, Yunosaki S, Miyazaki K, Tahara E. Altered microsatellites in incomplete-type intestinal metaplasia adjacent to primary gastric cancers. *J Clin Pathol* 1997; 50: 841-846
- 22 Sugai T, Habano W, Endoh M, Konishi Y, Akasaka R, Toyota M, Yamano H, Koeda K, Wakabayashi G, Suzuki K. Molecular analysis of gastric differentiated-type intramucosal and submucosal cancers. *Int J Cancer* 2010; 127: 2500-2509
- 23 Maruyama Y, Hanai H, Fujita M, Kaneko E. Telomere length and telomerase activity in carcinogenesis of the stomach. *Jpn J Clin Oncol* 1997; 27: 216-220
- 24 Kameshima H, Yagihashi A, Yajima T, Kobayashi D, Denno R, Hirata K, Watanabe N. Helicobacter pylori infection: augmentation of telomerase activity in cancer and noncancerous tissues. *World J Surg* 2000; 24: 1243-1249
- 25 Yokozaki H, Kuniyasu H, Kitadai Y, Nishimura K, Todo H, Ayhan A, Yasui W, Ito H, Tahara E. p53 point mutations in primary human gastric carcinomas. *J Cancer Res Clin Oncol* 1992; 119: 67-70
- 26 郭鹏, 邸军. 早期胃癌的组织发生. 白求恩医科大学学报 2000; 26: 56-58
- 27 王益民, 张庆. 胃黏膜肠化与胃癌组织发生的关系. 蚌埠医学院学报 2004; 29: 123-125
- 28 Kudo Y, Morohashi S, Takasugi K, Tsutsumi S, Ogasawara H, Hanabata N, Yoshimura T, Sato F, Fukuda S, Kijima H. Histopathological phenotypes of early gastric cancer and its background mucosa. *Biomed Res* 2011; 32: 127-134
- 29 Saikawa Y, Fukuda K, Takahashi T, Nakamura R, Takeuchi H, Kitagawa Y. Gastric carcinogenesis and the cancer stem cell hypothesis. *Gastric Cancer* 2010; 13: 11-24
- 30 黄文生, 陈柳静. 肿瘤干细胞与结直肠癌肿瘤干细胞. 医学综述 2007; 13: 691
- 31 Tatematsu M, Tsukamoto T, Inada K. Stem cells and gastric cancer: role of gastric and intestinal mixed intestinal metaplasia. *Cancer Sci* 2003; 94: 135-141

编辑 李军亮 电编 何基才