

胃黏膜上皮内瘤变的研究进展

常琳琳, 张开光

背景资料

胃癌是一种全球高发的消化系统恶性肿瘤, 一般认为胃癌的发生发展是多基因、多因素、多阶段的动态演变过程。而胃黏膜上皮内瘤变作为胃癌的癌前病变始终是国内外研究的焦点。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)推荐将上皮内瘤变分为2级, 即低级别与高级别上皮内瘤变(high-grade intraepithelial neoplasia, HGIN)。

常琳琳, 张开光, 安徽医科大学附属安徽省立医院消化内科 安徽省合肥市 230001

常琳琳, 主要从事消化内科学的研究。

作者贡献分布: 本文综述由常琳琳完成; 张开光审校。

通讯作者: 张开光, 教授, 主任医师, 230001, 安徽省合肥市庐江路17号, 安徽医科大学附属安徽省立医院消化内科。zhangkaiguang0097@163.com

电话: 0551-62283336

收稿日期: 2015-01-07 修回日期: 2015-01-26

接受日期: 2015-01-30 在线出版日期: 2015-03-28

Progress in research of gastric intraepithelial neoplasia

Lin-Lin Chang, Kai-Guang Zhang

Lin-Lin Chang, Kai-Guang Zhang, Department of Gastroenterology, Anhui Provincial Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Hefei 230001, Anhui Province, China

Correspondence to: Kai-Guang Zhang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Anhui Provincial Hospital Affiliated to Anhui Medical University, 17 Lujiang Road, Hefei 230001, Anhui Province, China. zhangkaiguang0097@163.com

Received: 2015-01-07 Revised: 2015-01-26

Accepted: 2015-01-30 Published online: 2015-03-28

Abstract

Gastric carcinoma is one of the most common malignant tumors in the world, and the accurate diagnosis of precancerous lesions plays an important role in gastric cancer prevention. Intraepithelial neoplasia is a form of precancerous lesion of gastric cancer, and many efforts have been done to explore the relationship between gastric cancer and dysplasia. Recently, there has been much progress in the research of intraepithelial neoplasia, including genetic changes at the

molecular level, the eradication of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), regular follow-up and endoscopic therapy. All of these will play an important role in clinical management of this condition. However, the etiological mechanism, influencing factors and malignant transformation of GIN are still unclear. Hence, further multi-center and long-term prospective studies are needed to solve these problems.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Intraepithelial neoplasia; Molecular genetics; Follow-up; Treatment

Chang LL, Zhang KG. Progress in research of gastric intraepithelial neoplasia. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(9): 1426-1432 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1426.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1426>

摘要

胃癌是一种全球高发的消化系统恶性肿瘤, 早期胃癌的诊断是胃癌防治的要点。而胃黏膜上皮内瘤变作为胃癌的癌前病变始终是国内外研究的焦点。为了探索二者之间的关系, 近年来, 胃黏膜上皮内瘤变的相关领域、诸多方面都有较多研究进展, 包括分子遗传学水平相关基因、癌基因改变; 在临床处理方面的根除幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)、定期随访和内镜治疗等, 这些都为今后的临床工作带来一定的指导意义。但对胃黏膜上皮内瘤变的产生、影响因素和怎样演变为胃癌仍存在着很大疑问和未知领域, 这需要进行大量多中心、较长期、前瞻性的设计研究。

同行评议者

王小众, 教授, 福建医科大学附属协和医院消化内科

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 上皮内瘤变; 分子遗传学; 随访; 治疗

核心提示: 本文从分子遗传学水平相关基因、癌基因改变, 临床处理包括根除幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)、定期随访、内镜治疗等方面, 系统综述了近年来胃黏膜上皮内瘤变的研究进展。胃黏膜上皮内瘤变的产生、影响因素和怎样演变为胃癌仍需要进行大量多中心、较长期、前瞻性的设计研究。

常琳琳, 张开光. 胃黏膜上皮内瘤变的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(9): 1426-1432 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1426.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i9.1426>

0 引言

胃癌是一种全球高发的消化系统恶性肿瘤, 最新统计^[1]显示, 在过去10年里胃癌发病率呈总体下降趋势, 但其死亡率仍高居全球癌症第2位, 严重威胁人类的健康。在我国, 胃癌发生率在癌症发生率中位居第2位, 我国因胃癌死亡人数占因恶性肿瘤死亡总人数的14.33%, 居第3位, 仅次于肺癌和肝癌^[2]。一般认为胃癌的发生发展是多基因、多因素、多阶段的动态演变过程, 1988年Correa^[3]提出: “正常胃黏膜-慢性浅表性胃炎-慢性萎缩性胃炎-肠上皮化生-异性增生-胃癌(肠型)”这一胃癌发生模式, 已受大多数学者认可。异型增生作为公认的癌前病变早已成为国内外研究的热点, 2000年国际癌症研究机构出版的世界卫生组织(World Health Organization, WHO)肿瘤分类对胃肠道癌前病变和癌的诊断名称、定义以及标准作了一些新的规定, 首次将上皮内瘤变的定义引入消化系统肿瘤中。现就胃黏膜上皮内瘤变的研究现状及进展作简介综述。

1 胃黏膜上皮内瘤变的概念

上皮内瘤变是指胃黏膜上皮结构和细胞学上的异常。结构异常表现为上皮细胞紊乱和细胞极性丧失; 细胞学异常表现为细胞核不规则、深染, 核质比例增高和核分裂活性增加等。WHO推荐将上皮内瘤变分为2级, 即低级别与高级别上皮内瘤变(high-grade intraepithelial neoplasia, HGIN)。低级别上皮内瘤变是指上皮

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。高级别上皮内瘤变则是指上皮结构和细胞学异常扩展至上皮的上半部乃至全层, 相当于重度异型增生和原位癌, 即胃黏膜细胞和组织结构明显异常, 形态学上接近癌组织。GIN由于其既可以发生在胃固有黏膜腺体上皮, 也可以发生在肠化生的腺体上皮, 故有胃型和肠型之分^[4]。Vienna分类(修订案)中将过去在诊断中最易出现分歧的重度异型增生、原位癌甚至可疑浸润性癌、黏膜内癌均明确地归于高级别(或高度)上皮内瘤变, 并强调了各级病变的临床处理原则, 使之更贴近临床工作^[5]。

2 胃黏膜上皮内瘤变的分子遗传学改变

随着人们对胃癌癌前病变机制研究的不断加深, 胃黏膜上皮内瘤变的遗传分子生物学已经成为不容忽视的热点领域。

2.1 微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI) DNA错配修复系统的功能降低或丧失, 主要表现为MSI^[6]。MSI是指DNA错误复制而导致的肿瘤克隆性增殖。自1993年在遗传性非息肉性大肠癌中发现微卫星不稳定性现象以来, 在多种恶性肿瘤包括胃癌中均检测到MSI的存在, 提示其在胃癌的发生发展过程中可能具有重要意义^[7]。MSI在胃癌癌前病变组织中均有相当比例的存在, 杨永成等^[8]对我国兰州地区64例胃癌及胃异型增生患者进行MSI水平检测, 结果显示MSI表达阳性率结果分别为65.1%及28.6%, 且二者有显著性差异($P<0.05$)。庞瑾昱等^[9]对胃癌及HGIN组织的微卫星不稳定性研究中发现, HGIN组织中的MSI总发生率为28%, 基本与杨永成等^[8]的研究结果一致。我们推测在癌前病变阶段已出现基因的不稳定性现象, MSI可能是胃黏膜上皮内瘤变演进的机制之一, 是胃癌多步骤发生发展过程中的早期分子事件。

2.2 DNA甲基化 DNA甲基化是指在DNA甲基转移酶(DNA methyltransferase, Dnmts)的作用下, 形成5-甲基胞嘧啶^[10]。有学者研究发现MSI在胃癌中的发生率为15%-20%, 其可能的机制为*hMLH1*甲基化^[11,12]。胃癌中不仅存在很多癌相关基因的甲基化现象, 而且在胃癌的各个阶段都能检测到DNA甲基化的存在^[13]。Zou等^[14]对57例诊断为肠化、不典型增生、早期

■ 研究前沿 胃黏膜上皮内瘤变的分子遗传学领域, 临床处理方面包括根除幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)、定期随访和内镜治疗等方面取得了一定的进展, 但其产生、影响因素及与胃癌的关系仍是国内外研究的热点、难点。

□ 相关报道

Nishida等报道 LGIN发展为胃癌的发生率为10%, 而大部分 HGIN患者并存有早癌或进展期胃癌。对于临床处理胃黏膜上皮内瘤变方面, 我们需综合分析患者的临床、胃镜特点和病理资料, 选取合理治疗方案, 不能盲目地实施定期随访或反复活检, 必要时可考虑积极内镜下治疗或手术干预。

胃癌患者进行*p16*、*Runx3*、*MGMT*、*DAPK*及*RASSF1A*基因甲基化水平检测, 结果显示在*p16*、*Runx3*、*MGMT*、*DAPK*基因中, 随着胃癌癌前病变的进展, 此4种基因的甲基化水平逐渐提高。推测该4种基因的甲基化在胃癌的发生发展及癌前病变演进中扮演重要角色。Wen等^[15]发现在胃癌患者中存在*GATA-4*与*GATA-5*的异常高频率甲基化(53.8%和61.3%), 50%的不典型增生患者的胃黏膜标本中同样可观察到该两种基因的表现遗传失活现象, 对照来看, 在正常胃黏膜活组织中, *GATA-4*与*GATA-5*甲基化水平仅为12.5%、7.7%。提示*GATA*甲基化是胃黏膜病变过程中的早期高频事件, 可能对胃癌高危人群的早期筛查标志物指明新的方向。

2.3 *p53*基因 *p53*基因作为重要的肿瘤抑制基因调控着胃癌细胞的增殖分化。彭文新等^[16]研究*p53*在正常胃黏膜不表达, 在胃上皮异型增生表达11.1%, 胃癌表达阳性率56.5%。吴东寒等^[17]运用免疫组织化学检测肠化、中重度不典型增生、胃癌患者胃黏膜组织中*p53*的表达情况中发现P53蛋白在正常胃黏膜、肠化上皮无表达, 而在异型增生中有低表达, 且主要是在重度不典型增生中出现(阳性率14.3%), 在胃癌中的表达明显增高(阳性率47.8%), 组间比较差异均有统计学意义($P<0.01$)。国外学者同样发现高级别上皮内瘤变及早期胃癌患者中均存在*p53*基因突变, 且随着胃癌前病变的演进, *p53*表达率呈依次上升趋势^[18]。董平等^[19]在对胃癌与GIN差异基因表达谱的研究中发现, P53信号通路参与所筛选的185个基因的差异表达, 这提示P53蛋白的异常表达与胃癌的发生发展密切相关。

胃黏膜上皮内瘤变的发生还可有其他方面的分子生物学的改变, 包括端粒酶减少、环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)异常表达等。可以考虑将高频突变基因位点、异常活化癌基因、突变失活抑癌基因作为早期检测指标和新的治疗靶点, 为及早发现和摆脱胃癌的阴霾提供新的方向。

3 胃黏膜上皮内瘤变的临床处理

3.1 根除幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 理论上认为, 90%以上的慢性胃炎有*H. pylori*感染^[20]。但并非所有*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^[21]。*H. pylori*感染可引起胃黏膜上皮细胞增殖与凋亡失衡、调控基因异常、诱导氧化应激, 参与胃癌前病变的发生发展。流行病学研究^[22]显示, *H. pylori*感染是胃癌发生的高危因素。研究^[23]显示, *H. pylori*感染患者发展为胃癌的风险高于非*H. pylori*感染患者的2-6倍。Yoshida等^[24]在对4655位健康人群的研究中发现, *H. pylori*抗体阳性的感染者中存在高水平的胃蛋白酶原, 并提出*H. pylori*感染是发展为胃癌的高危因素。国内学者^[25]研究显示, 在慢性非萎缩性胃炎、慢性萎缩性胃炎伴肠化生、异性增生的发展过程中, *H. pylori*的感染率逐渐增高。Sun^[26]等在对80例LGIN患者予以正规根除*H. pylori*治疗后, 复查病理发现: 45例患者上皮内瘤变病灶随炎症的消失而消退。这些似乎证实了*H. pylori*与上皮内瘤变演进之间存在一定程度的关系。但由于胃癌发病的多因素性, *H. pylori*感染仅仅是胃癌发生发展的必要不充分致病因素^[27]。根除*H. pylori*可以降低高危人群的胃癌发生率, 并不意味着完全消除胃癌的风险。Fukase等^[28]在为期3年的观察研究中发现, 对进行内镜治疗术后早癌患者预防性根除*H. pylori*可使异时性胃癌的发生减少1/3(OR = 0.353), 并推荐对胃癌前病变及早癌患者在内镜治疗术后实施根除*H. pylori*的正规治疗。但与之截然相反的研究结果也多有报道, 即根除*H. pylori*对ER术后患者异时性胃癌的发生率并没有太大影响^[29,30]。推测*H. pylori*的地区流行性差异、研究的样本量大小、样本的不同观察随访时间都可能导致结果的不一致性。综上考虑, *H. pylori*的根除是否延缓GIN最终发展为胃癌仍没有明确定论, 对ER术后患者行根除*H. pylori*治疗的临床价值仍需进一步大量样本探究和考证。然而, 不可否认的是, 成功根除*H. pylori*可改善胃黏膜组织学, 这对降低胃癌发生的危险性是有所裨益的。

3.2 定期随访 一般认为, LGIN相对于HGIN而言, 最终发展为胃癌是相对缓慢的自然进程。国内有随访资料显示, 低级别上皮内瘤变消退率38%-40%, 持续存在19%-28%, 进展成高级别上皮内瘤变0%-15%^[31]。荷兰一项对胃癌前病变患者的大规模队列研究结果提示, 轻中度异性增生和重度异型增生的胃癌年发病

率为0.6%和6%^[32]. Nishida等^[33]对LGIN患者的长期随访研究提示LGIN发展为胃癌的发生率为10.00%. 李媛^[34]对低级别异型增生患者进行随访发现, 75%病变退缩, 11.80%保持不变, 2.90%进展为高级别上皮内瘤变, 10.30%进展为癌. 吴蓓等^[35]在对346例经内镜和病理诊断为LGIN患者进行1-10年的连续内镜的随访研究中发现: 随访的346例LGIN患者中, 轻度消失率和癌变率分别为78.70%、0.45%; 轻-中度的消失率和癌变率分别是60.50%、10.50%; 中度的消失率和癌变率分别是51.00%、14.30% ($P<0.05$). 因此, 我们提倡对于LGIN患者可长期随访. 但由于LGIN至HGIN是一个复杂的过程, 目前并没有指南指导患者的随访及治疗. 国内有学者推荐^[36]: 第1年对LGIN患者可每隔2-3 mo随访1次, 2次阴性后可间隔6 mo随访1次. 但对于LGIN患者随访过程中的病理消退是否为假阴性需要引起我们的关注. 朱燕华等^[37]研究发现, LGIN组随访结果为不变的患者中, 12.70%在后续随访中再次检出LGIN, 即随访过程中的病理消退为假阴性. 活检组织小、取材偏差、定位不准、病理医师诊断标准差异都可能导致假阴性结果. 困扰如此, 我们更倾向于推荐的随访策略: 对于初次活检病理诊断为LIN的患者, 建议于1-2 wk内复查胃镜, 重取活检行病理检查. 发现LIN 3 mo以内患者应复查病理. 若复查病理仍为LIN, 可继续观察, 6 mo后于相同位置取活检行胃镜复查, 以观察病变发展, 若LIN持续存在, 时间超过1年, 可行内镜下干预治疗^[38]. 范月娟等^[39]研究发现胃黏膜上皮内瘤变临床多见于老年人, 并以胃窦、胃角常见. Won等^[40]研究发现: 上皮内瘤变患者病灶 >15 mm、有凹陷性病变发生病变进展的几率分别为 ≤ 15 mm、无凹陷性病变者的2.7倍和2.8倍. 与此结论类似的, 肖强等^[41]在研究胃黏膜低级别上皮内瘤变的自然转归中提出: 年龄 >45 岁, 病变发生于贲门, 病变 >15 mm、有凹陷性病变、伴有不典型增生性肠化、*H. pylori*-cagA阳性均为GIN转归为胃癌的高危因素. 因此我们在随访此类患者时, 应综合分析患者的临床、胃镜特点和病理资料, 而不能盲目地实施定期随访或反复活检, 必要时考虑采取内镜下治疗.

3.3 内镜干预或手术治疗 有研究发现, 一旦活组织样本检测出发展为HGIN, 他们中的90%

最终在ER术后被诊断为胃癌^[42]. 基于HGIN潜在的高度恶性, 一般提倡HGIN患者早期进行内镜干预或外科治疗. 伴随着各种特色内镜技术日新月异发展, 内镜下治疗以其创伤小、并发症少且能达到与外科治疗效果的优势成为癌前病变的新兴治疗方法. 主要包括内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)和内镜下黏膜剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD). 目前多位学者接受ESD的适应症中包括^[43]: 癌前病变直径 <2 cm的病灶采用EMR, 直径 >2 cm的病灶推荐ESD治疗. ESD可用于治疗大块胃黏膜病变, 并能够提供精确的病理诊断而且病变的复发率低^[44]. 有研究^[45]发现, 相较于ESD相对精确的大块组织病理诊断, 胃镜下胃黏膜活检的病理诊断与其符合率仅为49%. 汪锋等^[46]研究发现诊断为胃浸润癌(包括早期胃癌71例)的病例术前电子胃镜活检病理诊断为LGIN与HGIN的比例分别为7.4%(7/94)及68.1%(64/94). 日本学者报道的468例胃非浸润癌的术前活检与ESD术后病理的对比研究中, 术前活检的低估率为44%, ESD治疗前后病理诊断一致率为56%^[47]. Choi等^[48]研究发现, 对胃镜活检LGIN者实施内镜下切除术, 术后分别有11.8%的患者诊断为胃癌. 另外, 国外一项397例胃黏膜上皮瘤患者ESD术后病理与术前活检病理的对比研究显示, ESD治疗前后病理诊断的一致率为59.9%, 术后病理程度加重占28.7%, 术后病理程度减轻占4.3%, 7.1%术后病理为炎症组^[49]. 由此, 基于考虑提高早期胃癌的检出率及改善患者预后, 对于胃镜下病理诊断为上皮内瘤变, 无论为LGIN或HGIN的癌前病变上的患者, 均可考虑接受ESD治疗. 另有报道^[33]显示大部分HGIN患者并存有早癌或进展期胃癌. 因此, 对HGIN患者, 在行进一步治疗之前, 可先考虑应用多种内镜技术, 如共聚焦显微内镜、超声内镜等来判断病灶深度从而选择更为合适的治疗方法: EMR或ESD或是外科手术. 对于肿块病灶较大、较深或超声内镜CT证实病灶深, 有外周可疑淋巴结情况下, 则不宜行内镜下治疗, 而应考虑外科手术. 对于ER术后的后期随访, 有学者^[50]提出: 在ER术后的第1年, 推荐患者进行每6 mo的定期内镜监测以侦查可能同期存在而漏诊的浸润性病灶, 在ER术后接下来的至少5年内, 则应持续进行每年的定期监

创新盘点

国内外对于胃黏膜上皮内瘤变的临床处理方面, 包括根除*H. pylori*的价值、定期随访的安全性、内镜干预的可靠性尚缺乏统一意见. 本文就近年来国内外相关研究进行了综述, 对临床诊疗有一定的参考价值, 为下一步的相关研究提供了一定的方向.

应用要点

本文从胃黏膜上皮内瘤变的发生所涉及的分子遗传学领域及临床处理方面的根除 *H. pylori*、定期随访和内镜治疗等方面作一综述。相信对胃癌前病变及胃癌的早期发现、早期干预临床防治及改善胃癌预后带来一定的帮助。

测。在确定ER术后的内镜监测持续时间时, 应结合评估异时性胃癌的发生风险进一步确定。Kobayashi等^[51]发现异时性胃癌的发生率将在ER术后的第10年达到相对平稳期, 其风险在十年后不再持续上升, 推测异时性胃癌的发生发展具有相对自限性, 但此定论仍需进一步的验证。

4 结论

GIN在胃癌的发生发展中起重要作用, 是胃黏膜癌变过程中的重要环节。针对GIN的分子遗传学研究正逐层深入, 这为应用分子生物学、分子病理学、定量分析等新技术, 从微观水平及早发现GIN, 提高早期胃癌的检出率, 改善胃癌预后指明新的方向。而如何选择合理最佳的临床处理方式: 根除 *H. pylori* 的价值、定期随访的安全性、内镜干预的可靠性、手术治疗的可行性还需继续探究, 以使胃黏膜上皮内瘤变的治疗方案不断规范与完善。除此之外, 我们发现对于GIN的多方位研究还存在一些空缺, 如针对胃多发部位的上皮内瘤变的治疗方案选择, 目前的研究资料还相对较少; LGIN病变一般经过多久时间会发展至癌, “发展”为癌或仅仅是因活检定位失准造成的漏诊, 还需更为详实的临床资料统计; 另外, 还应开展对异时性胃癌的风险评估及ER术后患者合理选择随访时间的大样本研究。相信高质量的循证医学证据将在不久的将来为GIN的研究带来新的曙光。

5 参考文献

- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]
- Chen W, Zheng R, Zhang S, Zhao P, Li G, Wu L, He J. Report of incidence and mortality in China cancer registries, 2009. *Chin J Cancer Res* 2013; 25: 10-21 [PMID: 23372337 DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2012.12.04]
- Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res* 1988; 48: 3554-3560 [PMID: 3288329]
- 吕宾. 胃上皮内瘤变的演变和逆转治疗. *胃肠病学* 2011; 16: 577-579
- Dixon MF. Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited. *Gut* 2002; 51: 130-131 [PMID: 12077106]
- Imai K, Yamamoto H. Carcinogenesis and microsatellite instability: the interrelationship between genetics and epigenetics. *Carcinogenesis* 2008; 29: 673-680 [PMID: 17942460 DOI: 10.1093/carcin/bym228]
- Rugge M, Bersani G, Bertorelle R, Pennelli G, Russo VM, Farinati F, Bartolini D, Cassaro M, Alvisi V. Microsatellite instability and gastric non-invasive neoplasia in a high risk population in Cesena, Italy. *J Clin Pathol* 2005; 58: 805-810 [PMID: 16049280 DOI: 10.1136/jcp.2004.025676]
- 杨永成, 周永宁, 罗冲, 郭嫻, 陈静, 王学红, 芦永福. 兰州胃癌及异型增生组织微卫星不稳定性的检测. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 1517-1521
- 庞瑾昱, 杨宣琴, 李丽, 王全红. 胃癌及高级别上皮内瘤变组织的微卫星不稳定性研究. *山西医科大学学报* 2008; 39: 607-610
- Cheng X, Blumenthal RM. Mammalian DNA methyltransferases: a structural perspective. *Structure* 2008; 16: 341-350 [PMID: 18334209 DOI: 10.1016/j.str.2008.01.004]
- Carneiro F, Oliveira C, Leite M, Seruca R. Molecular targets and biological modifiers in gastric cancer. *Semin Diagn Pathol* 2008; 25: 274-287 [PMID: 19013893 DOI: 10.1053/j.semdp.2008.07.004]
- Milne AN, Carneiro F, O'Morain C, Offerhaus GJ. Nature meets nurture: molecular genetics of gastric cancer. *Hum Genet* 2009; 126: 615-628 [PMID: 19657673 DOI: 10.1007/s00439-009-0722-x]
- Lu XX, Yu JL, Ying LS, Han J, Wang S, Yu QM, Wang XB, Fang XH, Ling ZQ. Stepwise cumulation of RUNX3 methylation mediated by *Helicobacter pylori* infection contributes to gastric carcinoma progression. *Cancer* 2012; 118: 5507-5517 [PMID: 22576578 DOI: 10.1002/cnrc.27604]
- Zou XP, Zhang B, Zhang XQ, Chen M, Cao J, Liu WJ. Promoter hypermethylation of multiple genes in early gastric adenocarcinoma and precancerous lesions. *Hum Pathol* 2009; 40: 1534-1542 [PMID: 19695681 DOI: 10.1016/j.humpath.2009.01.029]
- Wen XZ, Akiyama Y, Pan KF, Liu ZJ, Lu ZM, Zhou J, Gu LK, Dong CX, Zhu BD, Ji JF, You WC, Deng DJ. Methylation of GATA-4 and GATA-5 and development of sporadic gastric carcinomas. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 1201-1208 [PMID: 20222162]
- 彭文新, 雷凤生. 胃癌中p53、pTEN与VEGF蛋白表达意义. *中国医药指南* 2013; 11: 211-212
- 吴冬寒, 张学娟, 吴冬冰. 胃癌病变中p53和增殖细胞核抗原的表达及其与预后的关系. *重庆医学* 2013; 42: 3105-3109
- Fassan M, Simbolo M, Bria E, Mafficini A, Pilotto S, Capelli P, Bencivenga M, Pecori S, Luchini C, Neves D, Turri G, Vicentini C, Montagna L, Tomezzoli A, Tortora G, Chilosi M, De Manzoni G, Scarpa A. High-throughput mutation profiling identifies novel molecular dysregulation in high-grade intraepithelial neoplasia and early gastric cancers. *Gastric Cancer* 2014; 17: 442-449 [PMID: 24272205 DOI: 10.1007/s10120-013-0315-1]
- 董平, 吴文广, 丁琦晨, 杨佳华, 毕建威, 刘颖斌. 胃癌与上皮内瘤变差异基因表达谱的研究. *中华实验外科杂志* 2012; 29: 2183-2184
- 张丽颖, 李振华, 李保双, 蔡毅东, 唐旭东. 13C尿素呼气试验定量值与胃黏膜病变程度的相关性. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 177-181

- 21 Peek RM, Blaser MJ. Helicobacter pylori and gastrointestinal tract adenocarcinomas. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 28-37 [PMID: 11902583 DOI: 10.1038/nrc703]
- 22 Huang JQ, Sridhar S, Chen Y, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between Helicobacter pylori seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 1998; 114: 1169-1179 [PMID: 9609753]
- 23 Eslick GD, Lim LL, Byles JE, Xia HH, Talley NJ. Association of Helicobacter pylori infection with gastric carcinoma: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2373-2379 [PMID: 10483994 DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.01360.x]
- 24 Yoshida T, Kato J, Inoue I, Yoshimura N, Deguchi H, Mukoubayashi C, Oka M, Watanabe M, Enomoto S, Niwa T, Maekita T, Iguchi M, Tamai H, Utsunomiya H, Yamamichi N, Fujishiro M, Iwane M, Takeshita T, Ushijima T, Ichinose M. Cancer development based on chronic active gastritis and resulting gastric atrophy as assessed by serum levels of pepsinogen and Helicobacter pylori antibody titer. *Int J Cancer* 2014; 134: 1445-1457 [PMID: 24009139 DOI: 10.1002/ijc.28470]
- 25 李红霞. HP感染与胃癌和癌前病变中P53蛋白表达关系. *中国社区医师(医学专业)* 2012; 14: 275-276
- 26 Sun SB, Chen ZT, Zheng D, Huang ML, Xu D, Zhang H, Wang P, Wu J. Clinical pathology and recent follow-up study on gastric intraepithelial neoplasia and gastric mucosal lesions. *Hepatogastroenterology* 2013; 60: 1597-1601 [PMID: 24627924]
- 27 Fock KM, Talley N, Moayyedi P, Hunt R, Azuma T, Sugano K, Xiao SD, Lam SK, Goh KL, Chiba T, Uemura N, Kim JG, Kim N, Ang TL, Mahachai V, Mitchell H, Rani AA, Liou JM, Vilaichone R, Sollar J, 钱本余. 胃癌预防亚太地区共识指南. *胃肠病学* 2008; 13: 231-240
- 28 Fukase K, Kato M, Kikuchi S, Inoue K, Uemura N, Okamoto S, Terao S, Amagai K, Hayashi S, Asaka M. Effect of eradication of Helicobacter pylori on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 392-397 [PMID: 18675689 DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61159-9]
- 29 Kato M, Nishida T, Yamamoto K, Hayashi S, Kitamura S, Yabuta T, Yoshio T, Nakamura T, Komori M, Kawai N, Nishihara A, Nakanishi F, Nakahara M, Ogiyama H, Kinoshita K, Yamada T, Iijima H, Tsujii M, Takehara T. Scheduled endoscopic surveillance controls secondary cancer after curative endoscopic resection for early gastric cancer: a multicentre retrospective cohort study by Osaka University ESD study group. *Gut* 2013; 62: 1425-1432 [PMID: 22914298 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301647]
- 30 Maehata Y, Nakamura S, Fujisawa K, Esaki M, Moriyama T, Asano K, Fuyuno Y, Yamaguchi K, Egashira I, Kim H, Kanda M, Hirahashi M, Matsumoto T. Long-term effect of Helicobacter pylori eradication on the development of metachronous gastric cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 39-46 [PMID: 22018552 DOI: 10.1016/j.gie.2011.08.030]
- 31 袁文棋, 王磊, 王献华. 胃上皮内瘤变临床病理研究进展. *中国煤炭工业医学杂志* 2004; 7: 490-491
- 32 de Vries AC, van Grieken NC, Looman CW, Casparie MK, de Vries E, Meijer GA, Kuipers EJ. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands. *Gastroenterology* 2008; 134: 945-952 [PMID: 18395075 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.01.071]
- 33 Nishida T, Tsutsui S, Kato M, Inoue T, Yamamoto S, Hayashi Y, Akasaka T, Yamada T, Shinzaki S, Iijima H, Tsujii M, Takehara T. Treatment strategy for gastric non-invasive intraepithelial neoplasia diagnosed by endoscopic biopsy. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2011; 2: 93-99 [PMID: 22180842 DOI: 10.4291/wjgp.v2.i6.93]
- 34 李媛. 胃黏膜不典型增生性肠化及异型增生: 形态学和分子生物学研究. 北京: 北京协和医学院, 2012
- 35 吴蓓, 令狐恩强, 杨杰, 卜保国. 胃黏膜低级别上皮内瘤变的转归. *军医进修学院学报* 2011; 32: 598-600
- 36 胡月亮, 吴云林, 李晨, 朱燕华, 孙萍胡, 吴巍, 郭滢, 蔚青, 程时丹. 胃黏膜低级别上皮内瘤变中胃癌检漏的研究. *胃肠病学和肝病杂志* 2012; 21: 13-16
- 37 朱燕华, 吴云林, 吴巍, 胡月亮, 李晨, 程时丹, 郭滢, 蔚青, 胡伟国. 胃黏膜上皮内瘤变370例转归及胃癌筛查的研究. *中华消化内镜杂志* 2013; 30: 18-24
- 38 王宇菲, 张波, 令狐恩强, 卢忠生, 王向东, 杜红, 朱静, 孟江云. 从胃低级别上皮内瘤变切除标本看此类患者的处置原则. *中华腔镜外科杂志* 2013; 6: 410-414
- 39 范月娟, 吴爱荣, 许春芳. 胃黏膜低高级上皮内瘤变的临床特征分析. *医学理论与实践* 2014; 27: 2390-2392
- 40 Won CS, Cho MY, Kim HS, Kim HJ, Suk KT, Kim MY, Kim JW, Baik SK, Kwon SO. Upgrade of Lesions Initially Diagnosed as Low-Grade Gastric Dysplasia upon Forceps Biopsy Following Endoscopic Resection. *Gut Liver* 2011; 5: 187-193 [PMID: 21814599 DOI: 10.5009/gnl.2011.5.2.187]
- 41 肖强, 宋育林. 胃粘膜低级别上皮内瘤变随访研究. *中华疾病控制杂志* 2014; 18: 147-150
- 42 Jung MK, Jeon SW, Park SY, Cho CM, Tak WY, Kweon YO, Kim SK, Choi YH, Bae HI. Endoscopic characteristics of gastric adenomas suggesting carcinomatous transformation. *Surg Endosc* 2008; 22: 2705-2711 [PMID: 18401651 DOI: 10.1007/s00464-008-9875-2]
- 43 姚礼庆, 钟芸诗, 时强. 早期胃癌行内镜黏膜下剥离术指征及评价. *中国实用外科杂志* 2011; 31: 656-659
- 44 Kume K. Endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: Current and original devices. *World J Gastrointest Endosc* 2009; 1: 21-31 [PMID: 21160647 DOI: 10.4253/wjge.v1.i1.21]
- 45 Takao M, Kakushima N, Takizawa K, Tanaka M, Yamaguchi Y, Matsubayashi H, Kusafuka K, Ono H. Discrepancies in histologic diagnoses of early gastric cancer between biopsy and endoscopic mucosal resection specimens. *Gastric Cancer* 2012; 15: 91-96 [PMID: 21814828 DOI: 10.1007/s10120-011-0075-8]
- 46 汪锋, 宋晓燕, 贺慧杰, 武慧, 张帆, 郭彦. 电子胃镜活检病理诊断伴幽门螺杆菌感染的胃黏膜上皮内瘤

名词解释

内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD): 是在内镜黏膜下切除(endoscopic mucosal resection, EMR)基础上发展而来的新技术, 治疗主要针对早期消化道癌和癌前病变。方法是在内镜黏膜下注射特殊的高频电刀将病变所在黏膜剥离而达到治疗目的的内镜下操作技术。通过ESD可完整地切除病变, 达到根治消化系统肿瘤的效果。

□ 同行评议

本文对胃癌的主要癌前病变胃黏膜上皮内瘤变进行全面综述, 对胃癌的临床防治具有一定意义。

- 变的分析. 中国实验诊断学 2014; 18: 380-383
- 47 Kato M, Nishida T, Tsutsui S, Komori M, Michida T, Yamamoto K, Kawai N, Kitamura S, Zushi S, Nishihara A, Nakanishi F, Kinoshita K, Yamada T, Iijima H, Tsujii M, Hayashi N. Endoscopic submucosal dissection as a treatment for gastric noninvasive neoplasia: a multicenter study by Osaka University ESD Study Group. *J Gastroenterol* 2011; 46: 325-331 [PMID: 21107615 DOI: 10.1007/s00535-010-0350-1]
- 48 Choi CW, Kang DH, Kim HW, Park SB, Kim S, Cho M. Endoscopic submucosal dissection as a treatment for gastric adenomatous polyps: predictive factors for early gastric cancer. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 1218-1225 [PMID: 22839759 DOI: 10.3109/00365521.2012.666674]
- 49 Lee CK, Chung IK, Lee SH, Kim SP, Lee SH, Lee TH, Kim HS, Park SH, Kim SJ, Lee JH, Cho HD, Oh MH. Is endoscopic forceps biopsy enough for a definitive diagnosis of gastric epithelial neoplasia? *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 1507-1513 [PMID: 20796147 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.006367.x]
- 50 Nishida T, Tsujii M, Kato M, Hayashi Y, Akasaka T, Iijima H, Takehara T. Endoscopic surveillance strategy after endoscopic resection for early gastric cancer. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014; 5: 100-106 [PMID: 24891981 DOI: 10.4291/wjgp.v5.i2.100]
- 51 Kobayashi M, Narisawa R, Sato Y, Takeuchi M, Aoyagi Y. Self-limiting risk of metachronous gastric cancers after endoscopic resection. *Dig Endosc* 2010; 22: 169-173 [PMID: 20642604 DOI: 10.1111/j.1443-1661.2010.00987.x]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

