

胃癌前病变的诊断和治疗现状

李扬¹, 年媛媛², 孟宪梅^{2*}

1. 内蒙古科技大学包头医学院, 内蒙古 包头 014040

2. 内蒙古科技大学包头医学院第二附属医院 消化内科, 内蒙古 包头 014030

【摘要】 我国是胃癌发病率和死亡率最高的国家之一, 在所有恶性肿瘤中, 胃癌发病率居全国第2位。为降低胃癌的发病率和死亡率, 改善患者生存质量, 减轻患者经济负担和心理压力, 学者们一直致力于研究胃癌的发生发展过程及其诊断治疗方法。本综述查阅相关文献, 综合当前胃癌前病变诊断和治疗现状, 以期发现新的方向和更有效的手段来预测、监测胃癌前病变的发展, 阻断/延缓其进展过程。

【关键词】 胃癌前病变; 慢性萎缩性胃炎; 肠上皮化生; 低级别上皮内瘤变

Diagnosis and treatment of precancerous lesions of gastric cancer

Li Yang¹, Nian Yuanyuan², Meng Xianmei^{2*}

1. Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science & Technology, Baotou 014040, Inner Mongolia, China

2. Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science & Technology, Baotou 014030, Inner Mongolia, China

*Corresponding author: Meng Xianmei, E-mail: mxmxhk@163.com

【Abstract】 China has one of the highest incidence rates and mortality rates of gastric cancer. The incidence rate of gastric cancer ranks second among all malignant tumors. To reduce the incidence and mortality of gastric cancer, improve patients' quality of life, and reduce the economic burden and psychological pressure on patients, scholars have been working on the occurrence and development of gastric cancer and its diagnosis and treatment. This summary reviews the relevant literature and synthesizes the status of diagnosis and treatment of gastric precancerous lesions. To find new directions and more effective means to predict and monitor the development of gastric precancerous lesions, and block / delay their progression.

【Key words】 Precancerous lesions of gastric cancer; Chronic atrophic gastritis; Intestinal metaplasia; Low-grade intraepithelial neoplasia

胃癌的发生发展是一个慢性过程, 多种因素参与其致病过程, 幽门螺杆菌的感染是其主要原因, 感染可导致基因突变、细胞萎缩、固有腺体的丧失, 胃黏膜上皮细胞逐渐被肠上皮细胞取代, 进而导致上皮内瘤变, 最终发展为胃癌^[1-2]。1971年世界卫生组织按胃癌前疾病类型和胃癌前组织病理学类型将胃癌前的发展归为两类^[3]。其中, 胃癌前疾病是指慢性胃溃疡、慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)、胃息肉等易发生胃癌的疾病; 胃癌前病变包括肠上皮化生(intestinal metaplasia, IM)、低级别上皮内瘤变(low-grade intraepithelial neoplasia, LGIN)/低度异型增生(low-grade dysplasia, LGD)和高级别上皮内瘤变(high-

grade intraepithelial neoplasia, HGIN)/高度异型增生(high-grade dysplasia, HGD)^[4-5]。目前国际上普遍认可的胃癌前级联反应为慢性萎缩性胃炎→肠上皮化生→LGIN/LGD→HGIN/HGD→胃癌(Correa模式)^[6-8]。基于胃癌的发展过程, 明确胃癌前各阶段的诊断、治疗和预后判断可以更高效地降低胃癌的发病率和死亡率, 提高患者的生存质量。

1 胃癌前阶段的诊断

1.1 慢性萎缩性胃炎的诊断 慢性萎缩性胃炎是胃癌前疾病的初期阶段, 有研究认为CAG不仅会给患者带来身体上的痛苦, 也会造成心理和精神上的障碍^[9-10]。CAG的早期准确诊断成为遏制胃癌前病变发展的重要一环。病理学家对于胃萎缩的诊断曾存在较多争议, 主要争议点在于是否把化生纳入萎缩中。1994年, 世界各地的病理学家们经过多次会议讨论, 更新了悉尼系统, 将其萎缩重新定义

基金项目: 内蒙古自治区科技计划项目(2021GG0232); 内蒙古自治区科技创新引导项目

通信作者: 孟宪梅, E-mail: mxmxhk@163.com

为“适当腺体的丧失”^[7,11-12],《中国慢性胃炎共识意见(2017年,上海)》根据新悉尼系统指导CAG的病理分型,将其分为单纯性萎缩和化生性萎缩^[8]。另有学者根据组织学分型,将CAG分为单纯型、增生型、IM型和上皮内瘤变(intraepithelial neoplasia, IEN)型4种^[13]。近年来,有研究发现木村-竹本(Kimura-Takemoto)分类法^[14-16]联合胃炎评估(operative link for gastritis assessment, OLGA)分期系统^[17](表1)有助于早期胃癌的评估。Kimura-Takemoto将CAG按照萎缩界限范围分为闭合型胃炎(C型)和开放型胃炎(O型)。根据萎缩严重程度,内镜下分为轻(C1~C2)、中(C3~O1)、重(O2~O3)3级(表2)。另外,根据病因将CAG分为两种:一种是自身免疫性化生性萎缩性胃炎(autoimmune metaplastic atrophic gastritis, AMAG),即通过免疫介导的壁细胞破坏导致以胃体萎缩为主;另一种是环境化生性萎缩性胃炎(environmental metaplastic atrophic gastritis, EMAG),常见的环境因素为幽门螺杆菌的感染,常导致胃窦萎缩或多灶性萎缩^[18]。

表1 OLGA分期系统^[17]

| 胃窦萎缩 (包含胃角切迹) | 胃体萎缩 | | | |
|------------------|-------------|--------------|--------------|--------------|
| | 无萎缩 (0分) | 轻度萎缩 (1分) | 中度萎缩 (2分) | 重度萎缩 (3分) |
| 无萎缩(0分) | 0期 | I期 | II期 | II期 |
| 轻度萎缩(1分) | I期 | I期 | II期 | III期 |
| 中度萎缩(2分) | II期 | II期 | III期 | IV期 |
| 重度萎缩(3分) | III期 | III期 | IV期 | IV期 |

表2 慢性萎缩性胃炎的分类^[14-16]

| 内镜下萎缩程度 | 木村-竹本分类法 |
|---------------------|----------------------------------|
| 轻度:固有腺体减少<1/3 | C1:萎缩界限局限在胃窦不超过胃角 C2:萎缩界限超过胃角 |
| 中度:固有腺体减少在1/3~2/3之间 | C3:萎缩界限超过胃角且接近贲门 O1:萎缩界限刚过贲门 |
| 重度:固有腺体减少>2/3 | O2:萎缩界限已经遍及整个胃底 O3:萎缩界限延伸到胃体 |

1.2 胃肠上皮化生的诊断 CAG随着时间推移进展,胃黏膜上皮细胞被肠上皮细胞取代,胃癌前病变进展到胃肠上皮化生(gastric intestinal metaplasia, GIM)阶段。IM的分类方式有多种,基于组织学和细胞学形态分类^[19-20],肠化生包括吸收上皮化生、杯状上皮化生、潘氏细胞化生、假幽门腺化生。根据苏木精-伊红染色(hematoxylin and eosin staining,

HE染色)的组织病理学差异^[20-21],肠化生可分为3型。I型:具有成熟的杯状细胞和清晰刷状边界的吸收细胞排列的直隐窝;II型:有轻微的结构变形、杯状细胞排列的隐窝,少量或无吸收细胞以及分化阶段不同的柱状细胞,潘氏细胞不明显或不存在;III型:与II型相比,隐窝底部弯曲、分枝,整体结构更紊乱,未成熟柱状细胞与杯状细胞的比例增加,潘氏细胞不常见。其中完全性肠化生包括I型,其表型标志物主要为小肠型,如黏蛋白2(recombinant Mucin 2, MUC2)重组蛋白和蔗糖酶;不完全性肠化生包括II型和III型,其表型标志物主要为大肠型,如Das-1蛋白^[20],已有研究证明III型的胃癌发生率最高^[22]。

要准确快速诊断IM的类型,放大内镜结合窄带成像技术(narrow band imaging-magnification endoscopy, NBI-ME)、色素内镜、基于探针的共聚焦激光内镜(probe-based confocal laser endomicroscopy, pCLE)比普通的白光内镜(white light endoscopy, WLE)检查更加方便。其中NBI-ME在诊断早期胃癌(early gastric carcinoma, EGC)方面较其他内镜检查有更高敏感性、准确性和特异性,但NBI-ME的诊断具有局限性,不适用于观察黏膜下层以及具有非肿瘤上皮细胞表层的病变^[23],且NBI-ME的统一分类标准尚未在大型对照试验中得到证实。色素内镜通过使用多种染料来区分正常和异常黏膜,虽在辨别HGD和EGC方面稍逊于NBI,但色素内镜仍然可以在不具备现代内镜系统或专业知识的医疗机构发挥作用^[24];pCLE原理是利用杯状细胞中含有黏蛋白的囊泡不能吸收荧光素而呈现黑色来诊断是否存在化生^[25]。该技术诊断与组织学诊断相关性更高^[26]。相对于活组织检查,pCLE诊断更快速且伤害性低,对于有活检禁忌证的患者可用pCLE替代。但pCLE相对复杂且成本较高,给患者带来较大经济压力。

1.3 上皮内瘤变/异型增生的诊断 研究表明,LGIN/LGD是胃癌前病变进展至胃癌的重要阶段。2019年一项关于异型增生患者胃腺癌发病率的meta分析结果显示LGD进展至胃腺癌的风险约为11.25%^[27]。LGD病理特点以腺体拥挤和混乱、轻度腺体分支和罕见的腺体出芽为特征,细胞核深染、伸长,轻度至中度有丝分裂活动,仍位于基底膜,并保持核极性^[28-29]。世界卫生组织将IEN分为6类^[28]:无IEN/异型增生、不明确的IEN/异型增生、LGIN/LGD、HGIN/HGD、黏膜内浸润性肿瘤(黏膜内浸润癌)、侵袭性肿瘤。但病理学家们对于IEN/异型增生的诊断分类上仍存在地区差异(表3),除采样方面的原因外,对于术语应用的差别

表3 胃上皮内瘤变/异型增生分类^[28,30-34]

| 世界卫生组织分类 | 新修订维也纳分类 | 西方国家分类 | 日本分类 |
|----------------|--------------------------|----------|----------|
| 无上皮内瘤变/异型增生 | 无异型增生 | 反应性上皮 | 正常或良性 |
| 不明确的上皮内瘤变/异型增生 | 不明确的异型增生 | 不明确的异型增生 | 良性伴异型性 |
| 低级别上皮内瘤变/异型增生 | 低度异型增生 | 低度异型增生 | 交界性 |
| 高级别上皮内瘤变/异型增生 | 高度异型增生、非浸润性癌、怀疑浸润性癌和黏膜内癌 | 高度异型增生 | 高度怀疑浸润性癌 |
| 黏膜内浸润性肿瘤 | 黏膜下浸润癌 | 浸润性癌 | 浸润性癌 |
| 侵袭性肿瘤 | | | |

也带来诊断上的差异。例如,当病变未侵入固有层时,西方病理学家常常将其诊断为异型增生,即 IEN,而日本病理学家则认为当细胞结构足够复杂时,无论是否侵入固有层,都应诊断为癌;西方病理学家更重视核分层的程度,而日本病理学家更重视核的大小和圆度的可变性以及核仁的突出程度,这导致西方病理学家诊断为 HGIN 的疾病被日本病理学家诊断为癌。这些差异可能会低估患者病情而延误治疗,或者高估病情而导致过度治疗。为解决 IEN 的诊断差异,病理学家们做了许多研究,得到普遍认同的是基于细胞学和结构严重程度以及侵袭状态的新维也纳分类^[30,32-34],新修订的维也纳分类将 IEN 分为 5 类:第 1 类,无异型增生(包括正常、反应性、再生性、增生性、萎缩性和化生性上皮);第 2 类,不明确的异型增生;第 3 类,低度异型增生;第 4 类,高度异型增生、非浸润性癌、怀疑浸润性癌和黏膜内癌;第 5 类,浸润性癌(浸润黏膜下层)。统一的分类方法在一定程度上降低了对于 LGIN 的诊断差异,但对于采样者技术和采样部位所带来的差异解决方案仍有待研究。

2 胃癌前病变的治疗现状

目前对于胃癌前病变的治疗临床上应用最广泛的是药物治疗和内镜下治疗,其总体目标都是减轻患者症状,改善胃黏膜生理功能,降低或延缓胃癌的发生。

2.1 胃癌前病变的药物治疗现状 胃癌前病变的发展是慢性过程,病情反复、难以根治。药物治疗方面,西医大多针对病因治疗,越来越多研究发现幽门螺杆菌的感染是 CAG 发生、发展的最主要原因,甚至可能是胃癌的启动因素,证明根除幽门螺杆菌会逆转 CAG 甚至可能逆转 GIM^[35-40]。基于这些研究,抗幽门螺杆菌治疗成为胃癌前病变治疗中的一大热点,目前我国临床常用的抗幽门螺杆菌治疗方法是四联疗法^[39]。此外,幽门螺杆菌的耐药性增加和患者依从性下降也是不可忽视的问题。因此,研究高效的新的药物或发现新的药物联合治疗方案有助于解决这些问题。最近,日本学者研究发现伏诺拉生(vonoprazan)比临床常用的质子泵抑制剂能更快、更有效地抑制胃酸分泌,其联合阿莫西林的双重治疗对于幽门螺杆菌的根除率高达 84.5%~92.9%^[41-42]。也有学者认为调节胃内菌群有利于抗幽门螺杆菌治疗,研究发现酪酸梭菌活菌与四联疗法组成的“三明治”方案治疗幽门螺杆菌感染可以提高治愈率,降低胃肠道不良反应^[43]。另外,最近一项研究从逆转、再生、修复方面研究胃癌前病变的治疗药物出发,利用小鼠模型探索幽门螺杆菌感染相关 CAG 逆转,发现胎盘源间充质干细胞(placenta-derived mesenchymal stem cells, PD-MSCs)或其条件培养基可以改善幽门螺杆菌相关 CAG^[44]。此外,有研究显示胃复春联合抗幽门螺杆菌四联疗法对于伴有幽门螺杆菌感染的患者有效率可达 86%~95.92%^[45-47]。

对于幽门螺杆菌阴性的 CAG 患者,研究发现应用胃

复春联合 L-谷氨酰胺呱仑酸钠颗粒治疗有效率可达 93.2%^[48]。除幽门螺杆菌感染外,胃癌前病变的常见危险因素还有胆汁反流性胃炎(bile reflux gastritis, BRG)和自身免疫性胃炎(autoimmune gastritis, AIG)。其中,对于 BRG 的治疗,近年来研究较多的是莫沙必利+铝碳酸镁+熊去氧胆酸钠方案,其有效率可达 90%以上^[49],但长期应用这些药物会导致呕吐、腹泻等不良反应,且复发率较高。最近的一项关于 BRG 中成药的 meta 分析结果显示胃炎康胶囊联合铝碳酸镁治疗胆汁反流有较好的效果,且相对于传统西药的不良反应较少,复发率较低^[50]。对于 AIG 的治疗,目前广泛应用的是铁、叶酸和维生素 B₁₂ 的替代疗法。另外,还有研究认为免疫抑制剂、生长抑素类似物对于 AIG 的治疗有效,但停止用药后复发率较高^[51]。美国一项研究发现霉酚酸酯治疗后的内镜和组织学检查显示活动性炎症几乎完全消退^[52]。但对于这些新型疗法研究较少,缺乏全面系统的临床评估,难以广泛应用于临床。

目前对于 CAG 和 GIM 的临床治疗主要是药物治疗,研究发现瑞巴派特可以改善 CAG 患者的临床症状、逆转胃黏膜病理级别,降低尾型同源盒转录因子 2(caudal-related homeobox transcription factor 2, CDX2)、三叶肽因子 3(trefoil factor 3, TFF3)的表达率^[53-55],但目前缺乏全面的临床证据来证明瑞巴派特对 CAG 的临床疗效,其不良反应也难以查证,这限制了该药的临床应用。

《慢性胃炎中医诊疗专家共识意见(2017)》从中医辨证分型方面确定 CAG 常见证候为脾胃虚弱证,包括脾胃气虚证、脾胃虚寒证和气滞血瘀证,其中脾胃气虚证建议主方为香砂六君子汤;脾胃虚寒证建议主方为黄芪建中汤^[56-57]。另外,中成药温胃舒胶囊、虚寒胃痛颗粒、养胃舒胶囊、三九胃泰颗粒、延参健胃胶囊对于 CAG 的特定症状也有效。胃癌前病变常见证候胃为气阴两虚、气滞血瘀、湿热内阻证,中药在缓解症状、改善病理损伤方面也具有一定效果^[58]。

2.2 胃癌前病变的内镜下治疗现状 对于 LGIN,美国胃肠内镜学会指南、英国胃肠病学会指南、欧洲胃肠内镜学会临床指南建议患者在 1 年内进行内镜取组织活检随访,当 LGIN 出现病理变化时行内镜下治疗^[59-61]。其中,欧洲胃肠内镜学会临床指南建议对于 ≤5 mm 的病变采用冷圈套器息肉切除术,对于 6~9 mm 的病变采用冷活检钳切除,对于 10~19 mm 的病变采用热圈套器息肉切除术,对于边缘清晰的 ≥20 mm 的复杂病变,建议行内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR),对于高度怀疑黏膜下浸润的病变建议行内镜下黏膜剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)^[62-63]。近年来,学者们在寻找更安全、更简便、恢复更快、有效率更高、适合更多胃癌前病变患者的内镜下治疗方式时,发现对于直径较小、边界相对不清楚的内镜下射频消融术(radiofrequency ablation, RFA)治疗胃癌前病变可能会达到预期。国内王楠钧等^[64]对 255 例低级别上皮内瘤变 RFA 术后患者随访,其术后 3 个月、6 个月、1 年、2 年、3 年的治愈率分别为 91.3%、90.8%、89.4%、88.2%、

86.5%。国外有学者对 LGD 和 IM 患者 RFA 术后随访 3 年发现 LGD 和 IM 的根除率分别为 92.6% 和 88.2%^[65]。目前临床上对于内镜下 RFA 治疗胃癌前病变的应用很少,研究数据也较少。从现有研究结果来看,内镜下 RFA 对于胃癌前病变的治疗前景光明,值得进一步研究。

3 胃癌前病变的预后判断

对于胃癌前病变的随访监测发现 CAG 经过治疗可以逆转,但对于病变发展到 GIM 时,其是否可逆仍存在争议,有学者研究认为经内镜切除治疗后, LGIN 仍会进展,即便术后抗幽门螺杆菌治疗,也不能降低 LGIN 进展率^[66-68]。然而,国内一项对 260 例 LGIN 患者进行平均 32 个月的随访,发现大部分 LGIN 经过积极治疗可以逆转,其逆转率达 87.3%^[69]。国外也有研究认为内镜下切除 IEN 组织并抗幽门螺杆菌治疗后可以抑制其进展^[70]。

对于胃癌前病变研究的新方向,近年来有研究发现变异型 CD44v (CD44v6) 和 LVD 在胃炎、LGIN、HGIN 和胃癌患者中的阳性表达逐渐升高,认为 CD44v6 和 LVD 可以联合作为胃癌前病变进展的指标^[71]。无独有偶,也有研究发现 CYP3A4 可能是预测 CAG 进展和胃癌预后不良的生物标志物^[72]。李凤等^[73]收集 ESD 术后患者的资料、病理随访发现 α -甲酰基辅酶 A 消旋酶阳性也许可以作为 LGIN 患者 ESD 术后病理升级的预测因素,另有研究发现抑瘤素 M (oncostatin-M, OSM) 在 HGIN 组织中的表达水平也显著高于 LGIN 组织,或许可以作为 LGIN 病理升级的预测因素^[74]。那么,是否有因素可以作为保护因素来抑制胃癌前病变的进展甚至逆转病理级别? 为此也有学者进行实验研究,发现 BCL2L11、RET 和 ALB 在 LGIN、HGIN 中的表达水平显著降低^[75]。另外,王维等^[76]研究发现生长抑素 (somatostatin, SST) 基因、钙敏感样受体 (calcium-sensing receptor, CASR) 基因在胃 LGIN 中低表达,可以抑制慢性胃炎的发展。但关于这些因素的研究仍缺乏足够且全面系统的研究证据,难以应用于临床,仍需进一步研究。

综上,对于胃癌前病变的早期诊断仍不能满足目前的临床需要,特别是对于 IEN 的诊断分类,对于病情的低估或高估给治疗和预后带来一系列遗憾,但学者们也有研究新的方向来弥补这些不足,特别是对于胃癌前病变进展的预测成为新的研究热点。

参考文献

[1] CORREA P. Gastric cancer: overview [J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2013, 42(2): 211-217.

[2] PETRYSZYN P, CHAPELLE N, MATYSIAK -BUDINK T. Gastric Cancer: Where Are We Heading? [J]. *Dig Dis*, 2020, 38(4):280-285.

[3] 中华中医药学会脾胃病分会, 中华医学会消化病学分会消化肿瘤协作组, 中华医学会消化内镜学分会早癌协作组, 等. 中国整合胃癌前病变临床管理指南 [J]. *胃肠病学*,

2021, 26(2):91-111.

[4] 陈志新. 胃癌的癌前病变及癌前疾病有哪些? 有何临床意义? [J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2004, 11(2):185-185.

[5] 饶建章, 唐令超. 胃癌的癌前疾病与癌前病变 [J]. *肿瘤防治*, 1992(1):9-12.

[6] CORREA P, PIAZUELO MB. The gastric precancerous cascade [J]. *J Dig Dis*, 2012, 13(1):2-9.

[7] RUGGE M, CORREA P, DIXON MF, et al. Gastric mucosal atrophy: interobserver consistency using new criteria for classification and grading [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2002, 16(7):1249-1259.

[8] 中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识意见 (2017 年, 上海) [J]. *胃肠病学*, 2017, 22(11):670-687.

[9] 刘洁, 韩川, 张剑, 等. 慢性胃炎患者 300 例的精神心理特征分析 [J]. *中华消化杂志*, 2020, 40(3):186-191.

[10] 陈晨, 李军, 杨雪松. 炎症性肠病共患睡眠障碍 [J]. *中国心理卫生杂志*, 2018, 32(6):478-483.

[11] DIXON MF, GENTA RM, YARDLEY JH, et al. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994 [J]. *Am J Surg Pathol*, 1996, 20(10):1161-1181.

[12] GENTA RM. Recognizing atrophy: another step toward a classification of gastritis [J]. *Am J Surg Pathol*, 1996, 20 Suppl 1:S23-30.

[13] WANG YK, SHEN L, YUN T, et al. Histopathological classification and follow-up analysis of chronic atrophic gastritis [J]. *World J Clin Cases*, 2021, 9(16):3838-3847.

[14] 孙倩. 木村-竹本分类法对胃镜检查中胃黏膜萎缩情况判断的价值研究 [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2020, 28(11):867-870.

[15] ZHOU Y, LI HY, ZHANG JJ, et al. Operative link on gastritis assessment stage is an appropriate predictor of early gastric cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(13):3670-3678.

[16] QUACH DT, HIYAMA T. Assessment of Endoscopic Gastric Atrophy according to the Kimura-Takemoto Classification and Its Potential Application in Daily Practice [J]. *Clin Endosc*, 2019, 52(4):321-327.

[17] RUGGE M, MEGGIO A, PENNELLI G, et al. Gastritis staging in clinical practice: the OLGA staging system [J]. *Gut*, 2007, 56(5):631-636.

[18] MINALYAN A, BENHAMMOU JN, ARTASHESYAN A, et al. Autoimmune atrophic gastritis: current perspectives [J]. *Clin Exp Gastroenterol*, 2017, 10:19-27.

[19] BACHA D, WALHA M, BEN SLAMA S, et al. Chronic gastritis classifications [J]. *Tunis Med*, 2018, 96(7):405-410.

[20] HUANG RJ, CHOI AY, TRUONG CD, et al. Diagnosis and Management of Gastric Intestinal Metaplasia: Current Status and Future Directions [J]. *Gut Liver*, 2019, 13(6):596-603.

[21] AUMPAN N, VILAICHONE RK, NUNANAN P, et al. Predictors for development of complete and incomplete intestinal metaplasia (IM) associated with H. pylori infection: A large-

- scale study from low prevalence area of gastric cancer (IM-HP trial)[J]. PLoS One, 2020, 15(10):e0239434.
- [22] DU S, YANG Y, FANG S, et al. Gastric Cancer Risk of Intestinal Metaplasia Subtypes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies[J]. Clin Transl Gastroenterol, 2021, 12(10):e00402.
- [23] MATSUMOTO K, UEYAMA H, YAO T, et al. Diagnostic limitations of magnifying endoscopy with narrow-band imaging in early gastric cancer [J]. Endosc Int Open, 2020,8(10):E1233-E1242.
- [24] SINGH R, CHIAM KH, LEIRIA F, et al. Chromoendoscopy: role in modern endoscopic imaging [J]. Transl Gastroenterol Hepatol. 2020,5:39.
- [25] TEMPLETON A, HWANG JH. Confocal microscopy in the esophagus and stomach[J]. Clin Endosc, 2013,46(5):445-449.
- [26] KOLLAR M, KRAJCIOVA J, PREFERTUSOVA L, et al. Probe-based confocal laser endomicroscopy versus biopsies in the diagnostics of oesophageal and gastric lesions: A prospective, pathologist-blinded study [J]. United European Gastroenterol, 2020,8(4):436-443.
- [27] AKBARI M, KARDEH B, TABRIZI R, et al. Incidence Rate of Gastric Cancer Adenocarcinoma in Patients With Gastric Dysplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. J Clin Gastroenterol, 2019, 53(10):703-710.
- [28] SUNG JK. Diagnosis and management of gastric dysplasia [J]. Korean J Intern Med, 2016, 31(2):201-209.
- [29] 张华晖, 程奕鸣, 黄锦. 胃黏膜低级别上皮内瘤变术后病理升级因素[J]. 浙江医学, 2021, 43(16):1815-1818.
- [30] SCHLEMPER RJ, RIDDELL RH, KATO Y, et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia [J]. Gut, 2000, 47(2):251-255.
- [31] SCHLEMPER RJ, ITABASHI M, KATO Y, et al. Differences in diagnostic criteria for gastric carcinoma between Japanese and western pathologists[J]. Lancet, 1997, 349(9067):1725-1729.
- [32] SCHLEMPER RJ, KATO Y, Stolte M. Review of histological classifications of gastrointestinal epithelial neoplasia: differences in diagnosis of early carcinomas between Japanese and Western pathologists[J]. J Gastroenterol, 2001,36(7):445-456.
- [33] SCHLEMPER RJ, KATO Y, STOLTE M, et al. Diagnostic criteria for gastrointestinal carcinomas in Japan and Western countries: proposal for a new classification system of gastrointestinal epithelial neoplasia[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2000,15 Suppl:G49-57.
- [34] STOLTE M. The new Vienna classification of epithelial neoplasia of the gastrointestinal tract: advantages and disadvantages[J]. Virchows Arch, 2003, 442(2):99-106.
- [35] LAHNER E, CARABOTTI M, ANNIBALE B. Treatment of Helicobacter pylori infection in atrophic gastritis [J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(22):2373-2380.
- [36] KUIPERS EJ. Review article: exploring the link between Helicobacter pylori and gastric cancer [J]. Aliment Pharmacol Ther, 1999, 13 Suppl 1:3-11.
- [37] IACOPINI F, CONSOLAZIO A, BOSCO D, et al. Oxidative damage of the gastric mucosa in Helicobacter pylori positive chronic atrophic and nonatrophic gastritis, before and after eradication[J]. Helicobacter, 2003,8(5):503-512.
- [38] BO S, AIHUA Q, JIWEN L, et al. Relationship between helicobacter pylori and expression of programmed death-1 and its ligand in gastric intraepithelial neoplasia and early-stage gastric cancer[J]. Cancer Manag Res, 2019, 11:3909-3919.
- [39] LIU KS, WONG IO, LEUNG WK. Helicobacter pylori associated gastric intestinal metaplasia: Treatment and surveillance [J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(3):1311-1320.
- [40] YOON K, KIM N. Reversibility of Atrophic Gastritis and Intestinal Metaplasia by Eradication of Helicobacter pylori [J]. Korean J Gastroenterol, 2018,72(3):104-115.
- [41] FURUTA T, YAMADE M, KAGAMI T, et al. Dual Therapy with Vonoprazan and Amoxicillin Is as Effective as Triple Therapy with Vonoprazan, Amoxicillin and Clarithromycin for Eradication of Helicobacter pylori [J]. Digestion, 2020,101(6):743-751.
- [42] SUZUKI S, GOTODA T, KUSANO C, et al. Seven-day vonoprazan and low-dose amoxicillin dual therapy as first-line Helicobacter pylori treatment: a multicentre randomised trial in Japan[J]. Gut, 2020, 69(6):1019-1026.
- [43] 吴珍萍, 王群英, 滕卫军, 等. "三明治"方案补救治疗幽门螺杆菌感染的疗效观察 [J]. 浙江医学, 2021, 43(6):649-652.
- [44] PARK JM, HAN YM, HAHM KB. Rejuvenation of Helicobacter pylori-Associated Atrophic Gastritis Through Concerted Actions of Placenta-Derived Mesenchymal Stem Cells Prevented Gastric Cancer[J]. Front Pharmacol, 2021,12:675443.
- [45] 王红欣. 胃复春片联合雷贝拉唑四联疗法治疗慢性萎缩性胃炎伴Hp感染患者的效果观察 [J]. 华夏医学, 2021, 34(3):22-26.
- [46] 董安山, 潘兆宝, 吉华青, 等. 四联疗法联合胃复春在慢性萎缩性胃炎治疗中的效果观察[J]. 重庆医学, 2017, 46(9):1257-1258.
- [47] 何孝明, 黄宣. 胃复春联合四联疗法治疗 H.pylori 相关性慢性非萎缩性胃炎临床疗效观察 [J]. 世界华人消化杂志, 2017, 25(6):521-525.
- [48] 杜强, 蔡传运, 史海娟. 麦滋林-S 配伍胃复春治疗对 HP 阴性慢性萎缩性胃炎患者 EGF、EGFR 的影响[J]. 海南医学, 2021, 32(20):2644-2647.
- [49] 李自显, 李丽萍, 张振洋. 莫沙必利+铝碳酸镁咀嚼片联合熊去胆酸钠治疗胆汁反流性胃炎疗效观察 [J]. 临床心身疾病杂志, 2021, 27(5):125-127, 133.
- [50] HE M, WANG Q, LIU L, BAI G. Traditional Chinese patent medicine for bile reflux gastritis: a systematic review and network meta-analysis [J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(7):7721-7735.
- [51] BASUROY R, SRIRAJASKANTHAN R, PRACHALIAS A, et al.

- Review article: the investigation and management of gastric neuroendocrine tumours [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 39(10):1071-1084.
- [52] HARB AH, VEMULAPALLI R, GOPAL P, et al. Autoimmune gastritis treated with mycophenolate mofetil [J]. *ACG Case Rep J*, 2020,7(12):e00496.
- [53] HOU D, YANG M, HU Z, et al. Effects of rebamipide for chronic atrophic gastritis: A protocol for systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020,99(25):e20620.
- [54] CHITAPANARUX T, PRAISONTARANGKUL OA, LERTPRASERTSUKE N. An open-labeled study of rebamipide treatment in chronic gastritis patients with dyspeptic symptoms refractory to proton pump inhibitors [J]. *Dig Dis Sci*, 2008, 53(11):2896-2903.
- [55] HAN X, JIANG K, WANG B, et al. Effect of rebamipide on the premalignant progression of chronic gastritis: a randomized controlled study [J]. *Clin Drug Investig*, 2015, 35(10):665-673.
- [56] 中华中医药学会脾胃病分会, 张声生, 唐旭东. 慢性胃炎中医诊疗专家共识意见 (2017)[J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(7):3060-3064.
- [57] 祖国秀, 黄海量, 韩涛. 慢性胃炎中医诊疗共识变化分析 [J]. *山东中医药大学学报*, 2021, 45(6):757-761.
- [58] 胡玲, 马剑颖, 劳绍贤教授辨治胃癌癌前疾病经验介绍 [J]. *新中医*, 2006, 38(5):7-9.
- [59] DINIS -RIBEIRO M, AREIA M, DE VRIES AC, et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSg), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) [J]. *Endoscopy*, 2012, 44(1): 74-94.
- [60] KATO M. Diagnosis and therapies for gastric non-invasive neoplasia [J]. *World J Gastroenterol*, 2015,21(44):12513-12518.
- [61] KATOa M, NISHIDA T, TSUTSUI S, et al. Endoscopic submucosal dissection as a treatment for gastric noninvasive neoplasia: a multicenter study by Osaka University ESD Study Group [J]. *J Gastroenterol*, 2011,46(3):325-331.
- [62] FERLITSCH M, MOSS A, HASSAN C, et al. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline [J]. *Endoscopy*, 2017, 49(3):270-297.
- [63] 戎龙, 蔡云龙, 年卫东, 等. 国内单中心早期胃癌外科切除与内镜黏膜下剥离术疗效比较 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2018, 21(2):190-195.
- [64] 王楠钧, 柴宁莉, 令狐恩强, 等. 内镜下射频消融术治疗胃低级别上皮内瘤变的临床研究 [J/CD]. *中华胃肠内镜电子杂志*, 2020, 7(3):117-120.
- [65] PHOA KN, VAN VILSTEREN FG, WEUSTEN BL, et al. Radiofrequency ablation vs endoscopic surveillance for patients with Barrett esophagus and low-grade dysplasia: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2014, 311(12):1209-1217.
- [66] KATO M, ONO S, MABE K, et al. After endoscopic treatment of early stage gastric cancer [J]. *Nihon Rinsho*, 2013, 71(8): 1429-1435.
- [67] CHOI J, KIM SG, YOON H, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* after endoscopic resection of gastric tumors does not reduce incidence of metachronous gastric carcinoma [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2014,12(5):793-800.
- [68] MAEHATA Y, NAKAMURA S, FUJISAWA K, et al. Long-term effect of *Helicobacter pylori* eradication on the development of metachronous gastric cancer after endoscopic resection of early gastric cancer [J]. *Gastrointest Endosc*, 2012,75(1):39-46.
- [69] 常青, 吴道宏, 宫媛, 等. 胃黏膜低级别上皮内瘤变的临床病理特征及随访研究 [J]. *中华保健医学杂志*, 2020, 22(6): 624-626.
- [70] FUKASE K, KATO M, KIKUCHI S, et al; Japan Gast Study Group. 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 [J]. *Lancet*, 2008, 372(9636):392-397.
- [71] SUN Y, YU X, LI M, et al. Expression of CD44 v6 and lymphatic vessel density in early gastric cancer tissues and their clinical significance [J]. *Pak J Med Sci*, 2019, 35(2): 549-554.
- [72] ZHANG F, WANG F, CHEN C, et al. Prediction of progression of chronic atrophic gastritis with *Helicobacter pylori* and poor prognosis of gastric cancer by CYP3A4 [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2020, 35(3):425-432.
- [73] 李风, 保志军, 黄任翔, 等. P504S 对活检胃低级别上皮内瘤变行内镜黏膜下剥离术后病理升级的预测价值 [J]. *中华消化内镜杂志*, 2020, 37(7):481-486.
- [74] SHI J, XU X, DU J, et al. Expression of oncostatin M in early gastric cancer and Precancerous lesions [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2019,2019:3616140.
- [75] ZHANG Y, WU X, ZHANG C, et al. Dissecting expression profiles of gastric precancerous lesions and early gastric cancer to explore crucial molecules in intestinal-type gastric cancer tumorigenesis [J]. *J Pathol*, 2020,251(2):135-146.
- [76] 王维, 郭志玲, 方俐晖, 等. 胃低级别上皮内瘤变芯片数据的生物信息学分析 [J]. *生物医学工程与临床*, 2021,25(3): 359-365.