

# 胃黏膜肠化生的逆转性问题

李凯, 唐志鹏, 郑丰杰, 洪原淑

## ■背景资料

胃黏膜肠化生作为胃癌前病变, 参与胃癌的发病过程, 已被胃肠病学界所公认, 并受到广泛关注, 随着对其研究的不断纵深, 医学界又把研究焦点逐步转移到胃黏膜肠化生是否具有逆转性这一领域。

李凯, 唐志鹏, 洪原淑, 上海中医药大学附属龙华医院 上海市 200032

郑丰杰, 北京中医药大学 北京市 100029

通讯作者: 李凯, 200032, 上海市, 上海中医药大学附属龙华医院消化内科. hellolikai@163.com

电话: 021-27015860

收稿日期: 2006-09-15 接受日期: 2006-10-18

## Discussion on the reversibility of gastric intestinal metaplasia

Kai Li, Zhi-Peng Tang, Feng-Jie Zheng, Yuan-Shu Hong

Kai Li, Zhi-Peng Tang, Yuan-Shu Hong, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Feng-Jie Zheng, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Correspondence to: Kai Li, Department of Gastroenterology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China. hellolikai@163.com

Received: 2006-09-15 Accepted: 2006-10-18

## Abstract

Gastric intestinal metaplasia (IM), as precancerous lesion of the stomach, is closely associated with the development of gastric cancer. Whether gastric IM can be reversed is still in controversy. Epidemiological evidence showed that IM was reversible after long-term following up, but the reversed degree was low. Besides *H pylori* infection, deficiency of vitamin C in the gastric mucosa, shortage of gastric acid and/or bile reflux can cause this precancerous condition. The pathogenesis of gastric IM, in which *H pylori* virulence factors, intestine-specific transcription factors, and microsatellite instability are involved, is being investigated at the present time, but it can't be affirmed that IM is a kind of phenotype alteration in gastric epithelial cells induced by stem cell mutation. It is fairly difficult to make diagnosis for IM unless careful endoscopic evaluation is performed and proper biopsy sites are selected. Eradication of *H pylori* alone may not be enough to reverse IM, and its combination with other chemopreventive agents and/or Chinese medicine may be an effective strategy.

**Key Words:** Gastric intestinal metaplasia; Gastric precancerous lesion; Gastric cancer; Reversibility

Li K, Tang ZP, Zheng FJ, Hong YS. Discussion on the reversibility of gastric intestinal metaplasia. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007;15(2):140-144

## 摘要

胃黏膜肠化生作为胃癌前病变, 与胃癌的发病存在密切联系。关于肠化生是否具有逆转性, 目前尚有争议。但来自流行病学的证据显示, 经过长期随访研究, 肠化生可以逆转, 但改变程度较小。除 *H pylori* 感染外, 维生素C缺乏、胃酸减少和/或胆汁返流等亦是其发病因素。肠化生的发病机制尚处于探索阶段, *H pylori* 毒力因子、肠道特异性转录因子、微卫星不稳定性等均参与其发病环节, 但尚不能肯定肠化生是由于干细胞突变引起的胃上皮细胞表型的改变。肠化生在诊断上存在诸多困难, 严格的内镜评估以及正确的取检部位尤为重要。单独根除 *H pylori* 似乎不足以逆转肠化生, 联合应用其他化学阻断剂以及中医药, 可能是一条新的治疗途径。

**关键词:** 胃黏膜肠化生; 胃癌前病变; 胃癌; 逆转性

李凯, 唐志鹏, 郑丰杰, 洪原淑. 胃黏膜肠化生的逆转性问题. 世界华人消化杂志 2007;15(2):140-144

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/140.asp>

## 0 引言

由于胃黏膜肠化生(intestinal metaplasia, IM)作为胃癌的独立危险因素, 参与慢性胃炎-腺体萎缩-肠化生-异型增生至胃癌(肠型)发生的多步骤演化过程, 与胃癌的发病密切相关。因此, 对于胃黏膜肠化生逆转性问题的研究具有重要的现实意义。目前, 国内外学者在此方面做了大量的研究工作, 本文力图从多角度对胃黏膜肠化生的逆转性问题作一探讨。

## 1 研究胃黏膜肠化生逆转性的重要性

1.1 对于胃黏膜肠化生的防治意义 组织转化, 亦

称为化生, 是指一种分化成熟的细胞类型转变为另一种分化成熟的细胞类型, 他是机体组织对环境刺激所进行的一种适应性改变. 依据胚胎学发生行为, 在特定的条件下, 这种转化是可以逆转或清除的, 因而具有潜在的可逆性<sup>[1]</sup>. 那么, 胃黏膜肠化生是否也具有逆转性呢? 对于此问题的回答具有重要的意义. 如果肠化生可以逆转, 那么就有可能进行治疗干预; 如果肠化生不具可逆性, 则今后努力的方向只能转向预防. 然而, 在致力于解决肠化生是否具有逆转性这一问题的同时, 又引发出两个重要问题: 一是肠化生的发病机制如何? 以及干预治疗能否阻断或逆转其发病进程; 二是现有医疗水平能否对不同程度和类型的肠化生作出正确诊断和监测.

### 1.2 对于胃癌的防治意义

流行病学研究证实, 胃黏膜肠化生具有高致癌风险, 因此被视作胃癌前病变. 在中国进行的一项调查显示, 肠化生的发病率在胃癌高发省份要比低发省份高的多<sup>[2]</sup>. 日本利用胃癌风险指数评估胃癌前病变与胃癌的发生关系时得出结论, 肠化生是肠型胃癌发生的唯一条件<sup>[3]</sup>. 一项长期研究指出, *H pylori*感染、重度萎缩性胃炎、胃体为主的胃炎以及肠化生是胃癌的高发因素<sup>[4]</sup>. 因此, 如果肠化生可以逆转, 无疑对于降低胃癌的发病率有实质性益处.

## 2 胃黏膜肠化生发病学的研究

### 2.1 *H pylori*感染和肠化生

胃黏膜可发生不同类型的组织转化, 其中以肠化生最为常见. 目前认为, *H pylori*感染是胃黏膜肠化生的最主要病因. 两项重要的研究为此提供了流行病学依据. 一项为期10 a的随访研究显示, 在35例*H pylori*感染患者中, 最终有46%的患者出现肠化生. 而与此同时, 无*H pylori*感染的对照组中, 未观察到有肠化生的发生<sup>[4]</sup>. 另一项对2455例大规模样本研究显示, 43.1%的*H pylori*阳性患者出现肠化生, 而*H pylori*阴性患者中肠化生的发病率只有6.2%<sup>[5]</sup>. 由于*H pylori*感染与萎缩性胃炎和肠化生(二者都被称为胃癌前病变)的发病密切相关, 因此有学者得出一种结论, 即在胃癌前病变发病率高的地区, 早期胃癌的发病风险也随之增加<sup>[6]</sup>. 另一项旨在针对家族胃癌发病风险的研究显示, 胃癌一级亲属尤其是伴有*H pylori*感染者的肠化生发病率明显增高<sup>[7]</sup>. 然而, 肠化生的发病最可能是由*H pylori*感染与其他致病因素的协同作用所致<sup>[5]</sup>.

### 2.2 其他致病因素

维生素C缺乏、胆汁反流、吸烟等也被视为肠化生的发病因素<sup>[8]</sup>. 此外, 胃腺体萎缩、*H pylori*长期定植引起的胃酸减少, 以及具有损伤DNA作用的亚硝酸盐, 也被认为参与肠化生的发病过程. 欧洲进行的一项研究显示, 具有肠化生的患者其胃液样本中的*H pylori*数量和亚硝酸盐含量显著增高, 其胃液pH值>6<sup>[9]</sup>. 胃酸减少在肠化生的发病中亦有一定的作用. 一项利用辐射诱导肠化生的动物实验显示, 随着胃液pH值的降低, 肠化生逐渐出现逆转<sup>[10]</sup>. 胆汁反流也是促进肠化生发生的一个重要因素. 胆汁反流合并*H pylori*感染的动物模型能够促进胃体黏膜环氧合酶2(COX-2)的表达. 而当增加胆汁反流量后发现, 胃体黏膜所表达的COX-2参与胃窦黏膜的细胞增生、萎缩和肠化生<sup>[11]</sup>. Sung *et al*<sup>[12]</sup>也证实, 无论胃癌前病变还是胃癌都存在COX-2的过度表达. 在成功根除*H pylori*治疗1 a后随访发现, COX-2的表达下调, 但肠化生并未得到逆转.

## 3 胃黏膜肠化生的发病机制研究

### 3.1 *H pylori*毒力因子的致病作用

近年来研究证明, *H pylori*与宿主的基因变异能够诱导肠化生的产生. 意大利一项研究证明, 肠化生的发病与*H pylori*产生的cagA、功能性oipA和IL-1RN 2等位基因有关<sup>[13]</sup>. *H pylori*产生的VacA s1, VacA m1, CagA基因型与*H pylori*在胃黏膜的密集度、淋巴细胞与中性粒细胞浸润程度、腺体萎缩、肠化生类型以及胃上皮损害密切相关<sup>[14]</sup>. 在*H pylori*感染的群体中, 若babA2阳性或babA2, CagA, VacA s1均阳性的感染者可进一步增加肠化生等胃癌前病变的发生率<sup>[15]</sup>. 最近, Leung *et al*<sup>[16]</sup>对中国山东胃癌高发区的一项研究显示, 具有IL-1 $\beta$ -511 T等位基因的*H pylori*感染患者或vacA m1阳性的*H pylori*菌株携带者均与肠化生的发病率密切相关. 而宿主基因型(IL-1 $\beta$ -511 T)和*H pylori*基因型(vacA m1)若同时存在, 则能进一步增加肠化生的患病风险. 可以料想, 严重的癌前病变应存在于具有促炎性细胞因子等位基因(IL-1 $\beta$ -511 T/IL-1RN 2)和*H pylori*相关毒力基因型CagA/VacA s1阳性的患者中<sup>[17]</sup>.

### 3.2 肠道特异性转录因子与胃黏膜肠化生

同源框基因调控着胃肠道特定区域上皮细胞的更新, 其中肠道特异性转录因子CDX1和CDX2基因调控肠上皮细胞的增殖与分化. 正常状态下, CDX1/2蛋白主要表达于小肠和结肠, 而胃黏膜

### ■研究前沿

胃黏膜肠化生是否具有逆转性, 是这一胃癌前病变研究中一个亟待解决的问题, 对于此问题的回答具有重要的意义. 如果肠化生可以逆转, 那么就有可能进行治疗干预; 如果肠化生不具可逆性, 则今后努力的方向只能转向预防.

## ■应用要点

胃黏膜肠化生是否具有逆转性,目前虽尚存争议,但流行病学证据显示,经过长期随访研究(根除*H pylori*感染治疗后至少5 a)肠化生可以逆转,但改变程度较小,单独根除*H pylori*感染似乎不足以逆转肠化生,联合应用其他化学阻断剂以及中医药,可能是其条新的治疗途径。

组织中无表达。已证明,CDX1和CDX2基因在胃黏膜肠化生发生中也起着重要的作用<sup>[18-19]</sup>。在肠化生发展进程中,CDX2的表达先于CDX1、蔗糖酶-异麦芽糖酶、其他肠道特异性基因以及黏液蛋白2(MUC2)的表达。这一发现提示,CDX2或许是胃黏膜肠化生发生的始动因素<sup>[20]</sup>。最近Liu *et al*<sup>[21]</sup>又对CDX2在不同亚型胃黏膜肠化生的表达进行研究。结果显示,CDX2蛋白在III型肠化生的表达显著低于I型肠化生。此外,作为又一肠道特异性分子的LI-钙黏蛋白,正常情况下,亦只表达于小肠和结肠中。近来发现,结直肠癌中LI-钙黏蛋白基因(CDH17)的表达受CDX2的调控。另有研究证实,胃黏膜肠化生组织中同时存在CDX2与LI-钙黏蛋白的高表达。据此推测,肠化生组织中CDH17的表达上调亦与CDX2密切相关<sup>[22]</sup>。什么原因促使CDX1/2基因在胃黏膜组织中表达的呢?细胞间质的改变可能是问题的关键<sup>[23]</sup>。*H pylori*感染所致的炎症反应也发生于间质,因此清除炎症刺激是否能使CDX1/2在胃黏膜中的表达消失呢?近来日本的一项研究证实,CDX2主要表达于慢性胃炎特别是伴有肠化生的胃黏膜中<sup>[24]</sup>。然而,在根除*H pylori*治疗后,肠化生或胃上皮细胞中的CDX2的表达并未消失。由于此项研究只是在根除*H pylori*治疗1 a后进行的,或由于随访时间过短,肠化生尚未发生逆转。而正需要强调的是,肠化生的逆转是一个缓慢的过程。尽管根除*H pylori*治疗后,中性粒细胞浸润很快消失,但慢性胃炎和淋巴样聚集物至少要存在1 a以上<sup>[25]</sup>。因此,评价肠化生的逆转与慢性炎症反应的关系需要做长期的随访研究。

**3.3 微卫星不稳定性与胃黏膜肠化生** 近年来研究发现,由DNA错配修复基因缺陷引起的微卫星不稳定性(MSI)参与胃黏膜肠化生的发病<sup>[26]</sup>。微卫星(MS)这一概念,指散布存在于人类基因组中的小于10个核苷酸的简单重复序列。MS在错配修复系统(MMR)的保障下发挥着重要的基因调控作用。MSI则是由于MMR突变或功能异常,造成DNA频发复制错误,细胞的微卫星DNA序列发生改变,从而导致表达异常<sup>[27]</sup>。MSI存在于多种消化道肿瘤中。然而,最近在肠化生细胞的DNA中亦检测出MSI的存在,肠化生区域的MSI进行性积聚可能导致胃癌的发生<sup>[26]</sup>。研究证实,MSI是由于启动子区域的CpG岛超甲基化引起hMLH1错配修复基因的表遗传终止所致。这一发现被认为是散发性胃癌中错配修复缺陷的

主要原因<sup>[28]</sup>。

此外,细胞周期蛋白以及细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子对于细胞周期性转化起着关键性作用。细胞周期蛋白D2表达上调和P27表达下调与*H pylori*相关性肠化生发病密切相关。根除*H pylori*感染可以逆转二者在肠化生中的异常表达<sup>[29]</sup>。这为肠化生的干预治疗提供了一个新的前景。

## 4 胃黏膜肠化生的干预研究

**4.1 根除*H pylori*感染能否逆转肠化生** 关于根除*H pylori*是否能够逆转肠化生的问题,受到胃肠病学界广泛的关注,但直到目前并未达成一致的意见。尽管多数随访研究对肠化生的逆转未有明确的结论,但一项为期1 a的随机随访研究报告,根除*H pylori*感染有利于防止胃黏膜萎缩与肠化生的病程进展<sup>[30]</sup>。而在此之后,所进行的为期5 a的后继随访研究结果进一步证实了这一发现<sup>[31-32]</sup>。另一项前瞻性研究显示,尽管经过1-3 a的跟踪随访,胃窦萎缩明显得到改善,但在4 a的随访期间,胃窦处的肠化生未有显著的改变<sup>[33]</sup>。然而,最近来自日本的研究报道指出,根除*H pylori*后肠化生更多显现的是逆转而非进展<sup>[14]</sup>。出现上述矛盾性报道结论的主要原因在于缺乏长期的跟踪调查。而若想回答肠化生是否具有逆转性,其关键在于进行长期随访研究<sup>[31]</sup>。

**4.2 逆转肠化生的其他策略** Zullo *et al*<sup>[34]</sup>用维生素C治疗肠化生患者,经组织学证实其肠化生有轻度改善。而在胃癌高发国家哥伦比亚所进行的一项随机干预实验得到了更加真实的结果。该实验对852名具有萎缩和/或肠化生的患者采用根除*H pylori*治疗和饮食补充维生素C或β胡萝卜素,分别在治疗后36和72 mo随访,进行内镜活检以观察疗效。结果显示,这些癌前病变的逆转率具有显著统计学意义。但令人迷惑是,单独应用抗*H pylori*治疗有效,但与维生素C或β胡萝卜素联合用药疗效却未增加<sup>[35]</sup>。Blot<sup>[36]</sup>指出,尽管该研究令人鼓舞,但由于缺乏连贯性,因此应当慎重评估其结果。近年来,COX-2抑制剂被认为是通过化学干预治疗胃黏膜肠化生和胃癌的新途径<sup>[37-38]</sup>。但最近Leung *et al*<sup>[39]</sup>采用罗非考昔(一种COX-2抑制剂)治疗胃黏膜肠化生患者2 a。研究显示,罗非考昔未能使肠化生得到明显逆转。该作者指出,尽管该研究结果对COX-2抑制剂能否逆转肠化生提出质疑,但又提示今后的研究应着眼于COX-2抑制剂在胃癌发病过程的



不同阶段所发挥的不同的干预作用. 中医药在治疗慢性胃炎方面有独特的优势. 但目前, 国内对中医逆转与治疗胃黏膜肠化生的临床研究及疗效评定尚未规模开展, 这也为探索胃黏膜肠化生的临床治疗提供了新的空间.

## 5 研究中存在的问题

胃黏膜肠化生的诊断依赖于内镜活检. 如果病变范围较大, 且内镜观察者富有经验, 则肠化生较易检测出来. 来自台北的一项研究显示, 肠化生内镜诊断的准确性为71.3%<sup>[40]</sup>. 实际上, 样本误差问题是现今困扰肠化生正确诊断的关键所在. 不过随着内镜技术的发展, 这一难题有望解决. 关于肠化生的活检取样, 目前国际上普遍采用悉尼胃炎分级系统所提供的方案. 该系统为胃黏膜最佳活检取样提供指导方针, 采用直观模拟评分法从组织学角度进行分级, 从而构建标准化诊断模式<sup>[41]</sup>. 但是, 来自休斯顿一大规模研究显示, 采用多部位活检取样确诊为肠化生的患者, 若按照悉尼采样标准, 则至少有一半以上的肠化生患者将被漏诊. 该调查得出结论, 目前和未来采用悉尼标准检测肠化生缺乏可靠性<sup>[42]</sup>.

总之, 胃黏膜肠化生是否具有逆转性, 目前尚存在争议. 但来自流行病学的证据显示, 经过长期随访研究(根除*H pylori*感染治疗后至少5 a)肠化生可以逆转, 但改变程度较小. *H pylori*感染被公认为肠化生的最主要病因. 此外, 维生素C缺乏、胃酸减少和/或胆汁返流等亦是肠化生的发病因素, 但目前对此方面的研究报道较少, 这可能成为未来肠化生研究的又一新领域. 肠化生的发病机制尚处于探索阶段, *H pylori*毒力因子、肠道特异性转录因子、微卫星不稳定性等均参与其发病环节, 但尚不能肯定肠化生是由于干细胞突变引起的胃上皮细胞表型的改变. 由于肠化生在诊断上存在诸多困难, 因此, 严格的内镜评估以及正确的取检部位显得尤为重要. 单独根除*H pylori*感染似乎不足以逆转肠化生, 联合应用其他化学阻断剂以及中医药, 可能是其新的治疗途径.

## 6 参考文献

- 1 Tosh D, Slack JM. How cells change their phenotype. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002; 3: 187-194
- 2 You WC, Zhang L, Gail MH, Li JY, Chang YS, Blot WJ, Zhao CL, Liu WD, Li HQ, Ma JL, Hu YR, Bravo JC, Correa P, Xu GW, Fraumeni JF Jr. Precancerous lesions in two counties of China with contrasting

- gastric cancer risk. *Int J Epidemiol* 1998; 27: 945-948
- 3 Shimoyama T, Fukuda S, Tanaka M, Nakaji S, Munakata A. Evaluation of the applicability of the gastric carcinoma risk index for intestinal type cancer in Japanese patients infected with *Helicobacter pylori*. *Virchows Arch* 2000; 436: 585-587
- 4 Sakaki N, Kozawa H, Egawa N, Tu Y, Sanaka M. Ten-year prospective follow-up study on the relationship between *Helicobacter pylori* infection and progression of atrophic gastritis, particularly assessed by endoscopic findings. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16 Suppl 2: 198-203
- 5 Walker MM. Is intestinal metaplasia of the stomach reversible? *Gut* 2003; 52: 1-4
- 6 Asaka M, Sugiyama T, Nobuta A, Kato M, Takeda H, Graham DY. Atrophic gastritis and intestinal metaplasia in Japan: results of a large multicenter study. *Helicobacter* 2001; 6: 294-299
- 7 Jablonska M, Chlumska A. Genetic factors in the development of gastric precancerous lesions—a role of *Helicobacter pylori*? *J Physiol Paris* 2001; 95: 477-481
- 8 You WC, Zhang L, Gail MH, Chang YS, Liu WD, Ma JL, Li JY, Jin ML, Hu YR, Yang CS, Blaser MJ, Correa P, Blot WJ, Fraumeni JF Jr, Xu GW. Gastric dysplasia and gastric cancer: *Helicobacter pylori*, serum vitamin C, and other risk factors. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1607-1612
- 9 ECP-EURONUT-Intestinal Metaplasia Study: urinary and gastric juice analyses. *Eur J Cancer Prev* 1994; 3: 413-418
- 10 Watanabe H, Okamoto T, Fudaba Y, Ogundigie PO, Ito A. Influence of gastric pH modifiers on development of intestinal metaplasia induced by X-irradiation in rats. *Jpn J Cancer Res* 1993; 84: 1037-1042
- 11 Loogna P, Franzen L, Sipponen P, Domellof L. Cyclooxygenase-2 and Bcl-2 expression in the stomach mucosa of Wistar rats exposed to *Helicobacter pylori*, N'-methyl- N'-nitro- N-nitrosoguanidine and bile. *Virchows Arch* 2002; 441: 77-84
- 12 Sung JJ, Leung WK, Go MY, To KF, Cheng AS, Ng EK, Chan FK. Cyclooxygenase-2 expression in *Helicobacter pylori*-associated premalignant and malignant gastric lesions. *Am J Pathol* 2000; 157: 729-735
- 13 Zambon CF, Basso D, Navaglia F, Germano G, Gallo N, Milazzo M, Greco E, Fogar P, Mazza S, Di Mario F, Basso G, Rugge M, Plebani M. *Helicobacter pylori* virulence genes and host IL-1RN and IL-1beta genes interplay in favouring the development of peptic ulcer and intestinal metaplasia. *Cytokine* 2002; 18: 242-251
- 14 Satoh K. Does eradication of *Helicobacter pylori* reverse atrophic gastritis or intestinal metaplasia? Data from Japan. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29: 829-835
- 15 Yu J, Leung WK, Go MY, Chan MC, To KF, Ng EK, Chan FK, Ling TK, Chung SC, Sung JJ. Relationship between *Helicobacter pylori* babA2 status with gastric epithelial cell turnover and premalignant gastric lesions. *Gut* 2002; 51: 480-484
- 16 Leung WK, Chan MC, To KF, Man EP, Ng EK, Chu ES, Lau JY, Lin SR, Sung JJ. *H. pylori* genotypes and cytokine gene polymorphisms influence the development of gastric intestinal metaplasia in a Chinese population. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:

## ■名词解释

胃黏膜肠上皮化生(IM): 简称肠化生, 系指胃黏膜出现肠上皮细胞、潘氏细胞和杯状细胞, 具有吸收黏膜以及纹状缘、刷状缘等肠黏膜的特征性改变.

## ■同行评价

文章科学性高, 先进性好, 问题探讨较深入, 具有一定的指导意义。

- 714-720
- 17 Rad R, Prinz C, Neu B, Neuhofer M, Zeitner M, Volland P, Becker I, Schepp W, Gerhard M. Synergistic effect of *Helicobacter pylori* virulence factors and interleukin-1 polymorphisms for the development of severe histological changes in the gastric mucosa. *J Infect Dis* 2003; 188: 272-281
- 18 Chiba T, Seno H. Key molecules in metaplastic gastritis: sequential analysis of CDX1/2 homeobox gene expression. *J Gastroenterol* 2002; 37: 147-148
- 19 Mutoh H, Sakurai S, Satoh K, Osawa H, Hakamata Y, Takeuchi T, Sugano K. Cdx1 induced intestinal metaplasia in the transgenic mouse stomach: comparative study with Cdx2 transgenic mice. *Gut* 2004; 53: 1416-1423
- 20 Eda A, Osawa H, Yanaka I, Satoh K, Mutoh H, Kihira K, Sugano K. Expression of homeobox gene CDX2 precedes that of CDX1 during the progression of intestinal metaplasia. *J Gastroenterol* 2002; 37: 94-100
- 21 Liu GS, Gong J, Cheng P, Zhang J, Chang Y, Qiang L. Expression of intestine-specific transcription factor CDX2 in different subtypes of intestinal metaplasia and gastric carcinoma. *Ai Zheng* 2006; 25: 185-189
- 22 Ko S, Chu KM, Luk JM, Wong BW, Yuen ST, Leung SY, Wong J. CDX2 co-localizes with liver-intestine cadherin in intestinal metaplasia and adenocarcinoma of the stomach. *J Pathol* 2005; 205: 615-622
- 23 Subramanian V, Meyer BI, Gruss P. Disruption of the murine homeobox gene Cdx1 affects axial skeletal identities by altering the mesodermal expression domains of Hox genes. *Cell* 1995; 83: 641-653
- 24 Satoh K, Mutoh H, Eda A, Yanaka I, Osawa H, Honda S, Kawata H, Kihira K, Sugano K. Aberrant expression of CDX2 in the gastric mucosa with and without intestinal metaplasia: effect of eradication of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2002; 7: 192-198
- 25 Genta RM, Lew GM, Graham DY. Changes in the gastric mucosa following eradication of *Helicobacter pylori*. *Mod Pathol* 1993; 6: 281-289
- 26 Leung WK, Kim JJ, Kim JG, Graham DY, Sepulveda AR. Microsatellite instability in gastric intestinal metaplasia in patients with and without gastric cancer. *Am J Pathol* 2000; 156: 537-543
- 27 Frayling IM. Microsatellite instability. *Gut* 1999; 45: 1-4
- 28 Leung SY, Yuen ST, Chung LP, Chu KM, Chan AS, Ho JC. hMLH1 promoter methylation and lack of hMLH1 expression in sporadic gastric carcinomas with high-frequency microsatellite instability. *Cancer Res* 1999; 59: 159-164
- 29 Yu J, Leung WK, Ng EK, To KF, Ebert MP, Go MY, Chan WY, Chan FK, Chung SC, Malfertheiner P, Sung JJ. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on expression of cyclin D2 and p27 in gastric intestinal metaplasia. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1505-1511
- 30 Sung JJ, Lin SR, Ching JY, Zhou LY, To KF, Wang RT, Leung WK, Ng EK, Lau JY, Lee YT, Yeung CK, Chao W, Chung SC. Atrophy and intestinal metaplasia one year after cure of *H. pylori* infection: a prospective, randomized study. *Gastroenterology* 2000; 119: 7-14
- 31 Leung WK, Sung JJ. Review article: intestinal metaplasia and gastric carcinogenesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1209-1216
- 32 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
- 33 Tepes B, Kavcic B, Zaletel LK, Gubina M, Ihan A, Poljak M, Krizman I. Two- to four-year histological follow-up of gastric mucosa after *Helicobacter pylori* eradication. *J Pathol* 1999; 188: 24-29
- 34 Zullo A, Rinaldi V, Hassan C, Diana F, Winn S, Castagna G, Attili AF. Ascorbic acid and intestinal metaplasia in the stomach: a prospective, randomized study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1303-1309
- 35 Correa P, Fontham ET, Bravo JC, Bravo LE, Ruiz B, Zarama G, Realpe JL, Malcom GT, Li D, Johnson WD, Mera R. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-*helicobacter pylori* therapy. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1881-1888
- 36 Blot WJ. Preventing cancer by disrupting progression of precancerous lesions. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1868-1869
- 37 Dannenberg AJ, Subbaramaiah K. Targeting cyclooxygenase-2 in human neoplasia: rationale and promise. *Cancer Cell* 2003; 4: 431-436
- 38 Hu PJ, Yu J, Zeng ZR, Leung WK, Lin HL, Tang BD, Bai AH, Sung JJ. Chemoprevention of gastric cancer by celecoxib in rats. *Gut* 2004; 53: 195-200
- 39 Leung WK, Ng EK, Chan FK, Chan WY, Chan KF, Auyeung AC, Lam CC, Lau JY, Sung JJ. Effects of long-term rofecoxib on gastric intestinal metaplasia: results of a randomized controlled trial. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 4766-4772
- 40 Lin BR, Shun CT, Wang TH, Lin JT. Endoscopic diagnosis of intestinal metaplasia of stomach: accuracy judged by histology. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 162-166
- 41 Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1161-1181
- 42 El-Zimaity HM, Graham DY. Evaluation of gastric mucosal biopsy site and number for identification of *Helicobacter pylori* or intestinal metaplasia: role of the Sydney System. *Hum Pathol* 1999; 30: 72-77

电编 张敏 编辑 王晓瑜