

# 胃癌癌前病变的研究进展及防治对策

范尧夫, 魏睦新

范尧夫, 魏睦新, 南京医科大学第一附属医院中医科 江苏省南京市 210029

魏睦新, 教授, 医学博士, 博士生导师, 主要从事消化病中西医结合基础与临床研究。

江苏省中医药管理局基金资助项目, No. JD11040

作者贡献分布: 魏睦新策划本课题组的实验研究设计、部分核心内容的撰写与全文审定; 范尧夫负责资料收集、分析研究及文章撰写。

通讯作者: 魏睦新, 教授, 210029, 江苏省南京市广州路300号, 南京医科大学第一附属医院中医科. weimuxin@njmu.edu.cn  
电话: 025-83718836-6267

收稿日期: 2012-04-12 修回日期: 2012-05-31

接受日期: 2012-06-28 在线出版日期: 2012-07-18

## Precancerous lesions of gastric cancer: Research progress and preventive strategies

Yao-Fu Fan, Mu-Xin Wei

Yao-Fu Fan, Mu-Xin Wei, Department of Chinese Medicine, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Supported by: the Program of Jiangsu Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine, No. JD11040

Correspondence to: Mu-Xin Wei, Professor, Department of Chinese Medicine, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, 300 Guangzhou Road, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. weimuxin@njmu.edu.cn

Received: 2012-04-12 Revised: 2012-05-31

Accepted: 2012-06-28 Published online: 2012-07-18

## Abstract

The development of precancerous lesions of gastric cancer is a critical stage of the evolution of gastric cancer. Early detection and intervention for these lesions are of considerable significance in reducing the morbidity of gastric cancer. The development of precancerous lesions of gastric cancer is controlled by multiple factors such as *Helicobacter pylori* infection, DNA methylation, microsatellite instability, and *p53* status. Because of high malignancy and unclear etiology of gastric cancer, there are certain difficulties in carrying out successful primary prevention. This review aims to review the recent advances in understanding the pathogenesis of and preventive strategies for gastric precancerous lesions.

Key Words: Gastric cancer; Precancerous lesions of

gastric cancer; Intraepithelial neoplasia

Fan YF, Wei MX. Precancerous lesions of gastric cancer: Research progress and preventive strategies. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(20): 1807-1812

## 摘要

胃癌癌前病变(precancerous lesions of gastric cancer, PLGC)是胃癌发生和发展过程中的一个重要阶段, 早期发现和干预是防控胃癌的重要手段。在PLGC的形成过程中, DNA甲基化、微卫星不稳定性、*p53*以及幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染等占有重要位置。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。本文就目前PLGC发病机制、防治对策等问题进行总结, 以便于临床医师对胃癌前病变进行密切的监测及有效的干预。

关键词: 胃癌; 癌前病变; 上皮内瘤变

范尧夫, 魏睦新. 胃癌癌前病变的研究进展及防治对策. 世界华人消化杂志 2012; 20(20): 1807-1812

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/1807.asp>

## 0 引言

目前全球范围内, 消化系肿瘤的发病率及死亡率均居高不下, 其中胃癌处于我国各类恶性肿瘤死亡率的首位, 严重威胁着人类的健康<sup>[1,2]</sup>。胃癌是我国最常见的癌症之一, 流行病学调查发现进展期胃癌5年生存率不足20%, 而早期胃癌及手术后5年生存率高达90%以上<sup>[3]</sup>。胃癌的发病机制尚不明确, 一般认为胃癌的发生常在癌变之前经历相当漫长的演变过程, 是一多步骤、逐渐进展的过程, 众多基因及分子改变的累积与这一演变过程密切相关<sup>[4]</sup>。1988年Correa等<sup>[5]</sup>提出胃癌的发生模式为: “正常胃黏膜-慢性浅表性胃炎-慢性萎缩性胃炎-小肠型肠上皮化生-大肠型肠上皮化生-异型增生(中重度)-胃癌(肠型)”, 这是目前较为认可的胃癌进展模式。由于胃癌发生的分子机制目前尚不清楚, 所以胃癌癌前病变与胃癌的发生关系成了目前的

## ■背景资料

在消化系统肿瘤发生率居高不下的情况下, 胃癌癌前病变(PLGC)与胃癌的发生关系成了目前研究的热点。PLGC是胃癌发生和发展过程中的一个重要阶段, 早期发现和干预是防控胃癌的重要手段。

## ■同行评议者

沈克平, 主任医师, 上海中医药大学附属龙华医院

## ■ 研发前沿

在PLGC的形成过程中, DNA甲基化、微卫星不稳定性、*p53*以及幽门螺杆菌(*H. pylori*)感染等占有重要位置。人们试图寻找好的诊断方法来及早发现癌前病变, 通过有效措施对其进行干预治疗以阻断其进一步发展, 进而有效降低胃癌发生率。

研究热点。人们试图寻找好的诊断方法来及早发现癌前病变, 并通过对其干预治疗来阻断胃癌发生。所以及早发现癌前病变, 阻断其进一步发展, 可以有效降低胃癌发生率。近年来, PLGC在基础研究和临床治疗中均取得了长足的发展。本文从PLGC发生及其癌变的机制、中西医防治对策等方面作一述评。

## 1 胃癌癌前病变与胃癌的关系

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(chronic atrophic gastritis, CAG)、胃溃疡、胃息肉、术后残胃、恶性贫血等, 目前疾病研究中以幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染最受重视。而癌前病变则为病理概念, 指胃黏膜及腺上皮的某种病变, 可能转变成胃癌, 包括肠上皮化生、不典型增生或异型增生。2000年WHO公布的新版消化系统肿瘤病理学和遗传学分类中<sup>[6]</sup>, 将上皮内瘤变(intraepithelial neoplasia, IN)和肠化生(简称肠化, intestinal metaplasia, IM)视为胃癌的癌前病变(precancerous lesion of gastric cancer, PLGC)<sup>[7]</sup>。一般认为, 胃黏膜不完全性肠化生、中重度不典型增生, 具有较明显的癌变倾向, 需要进行积极的治疗。

**1.1 胃黏膜上皮内瘤变与胃癌** 2000年国际癌症研究机构(international agency for research on cancer, IARC)对胃肠道癌前病变和早期胃癌的诊断标准作了一些规定, 首次将IN的定义引入到消化系统肿瘤中, 建议用IN取代“异型增生”、“不典型增生”和“原位癌”<sup>[6]</sup>。胃黏膜上皮内瘤变(gastric intraepithelial neoplasia, GIN)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排列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(low-grade and high-grade intraepithelial neoplasia), LGIN相当于轻度和中度异型增生, HGIN相当于重度异型增生和原位癌。进行胃镜活检时应用上皮内瘤变这一名称, 并不排斥同时存在癌。Misraji等<sup>[8]</sup>研究显示一些活检标本诊断为HGIN或重度异型增生, 在3 mo内发现浸润性癌, 表明最初活检时已经存在癌。

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<sup>[9]</sup>。荷兰的一次大规模队列研究结果显示, CAG、IM、LGIN、HGIN患者最终发展为胃癌分别是0.10%、0.25%、0.60%、6.00%, 且PLGC的严重程度直接关系到患者的预后<sup>[10]</sup>。我国一项针对GIN的调查显示<sup>[11]</sup>, 轻、中、重度GIN癌变率分别为1.7%、9.8%和42.1%。阮洪军等<sup>[12]</sup>回顾性分析显示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例均为胃癌, 提示胃镜活检胃黏膜病理诊断为HGIN的患者在大部分情况下同时已经存在癌变。国外文献中显示HGIN到确诊为胃癌平均4-48 mo, 而从LGIN进展为胃癌的平均时间为10-48 mo<sup>[13,14]</sup>。同时研究表明LGIN患者38%-75%可以逆转为正常胃黏膜, 19%-50%持续存在, 而HGIN患者只有不到16%可以消退, 持续存在者占14%-58%<sup>[15,16]</sup>。

临床中我们发现大部分GIN属于低级别, 在经过适当对症治疗之后还是可以逆转的。虽然LGIN的癌变率并不高, 但是患者仍然需要定期复查和积极治疗。对于HGIN在短期内发生癌变的可能性较高, 所以临床上多建议行内镜下黏膜切除。

**1.2 胃黏膜肠上皮化生与胃癌** IM是指胃黏膜固有腺体在病理情况下被肠腺样腺体所替代, 当受到刺激时出现杯状细胞和吸收细胞<sup>[17]</sup>。根据IM黏膜组织学变化的不同, 可将IM分为3种亚型: 完全小肠型(I型)、不完全小肠型(II型)及不完全大肠型<sup>[18]</sup>。根据研究证实, 不完全性IM发生胃癌的危险性远远大于完全性IM。

流行病学调查发现, 胃黏膜肠化生具有高致癌风险, 因此被视作胃癌前病变。在我国进行的一项调查显示, 胃癌高发省份IM的发生率要比低发省份高得多<sup>[19]</sup>。日本研究人员在进行评估PLGC与胃癌关系时发现IM是肠型胃癌发生的唯一条件<sup>[20]</sup>, 由IM发展为胃癌的相对危险度是6.4(95%CI)。一项对PLGC的长期研究指出, *H. pylori*、重度CAG、IM是胃癌的高发因素<sup>[21]</sup>。因此IM的逆转治疗的成效对于降低胃癌的发生率有着实质性的意义。

**1.3 幽门螺杆菌与胃癌** 自从Marshall成功培养和分离出*H. pylori*以来, 大量文献报道证实, *H. pylori*感染是胃癌发展过程中的重要因素<sup>[22]</sup>。WHO已将*H. pylori*列为第1类致癌危险因子<sup>[23]</sup>。*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、上调诱导型一氧化氮合酶、环氧合酶、端粒酶等相关基因的

表达, 最终导致PLGC和胃癌. 因此, 清除*H. pylori*可以有效阻断PLGC的进程、恢复胃黏膜细胞的分子生物学行为, 降低胃癌发生率.

赖铭裕等<sup>[24]</sup>在322例*H. pylori*感染胃黏膜活检标本中发现不典型增生占有率为11.5%, 显著高于无感染组, 提示*H. pylori*感染与胃癌前病变有关, 从而产生胃癌的机会亦增加. 李红霞<sup>[25]</sup>从慢性非萎缩性胃炎, 慢性萎缩性胃炎伴肠化生、异型增生的发展过程中, *H. pylori*的感染率逐渐增高; 研究结果还显示, P53蛋白在慢性非萎缩性胃炎组、肠化生、异型增生和胃癌中的*H. pylori*(+)组其表达率要高于其*H. pylori*(-)组. Schneller等<sup>[26]</sup>报道约70%*H. pylori*感染者可以检测到cag致病岛(*CagA*)基因, *CagA*基因阳性者胃窦黏膜肠化生的几率增高, *CagA*蛋白进入细胞, 诱导细胞凋亡, 持续的细胞凋亡最后导致胃上皮细胞的过度增殖和DNA合成增加, 最后可能导致胃黏膜萎缩、肠化生, 恶性转化.

## 2 胃癌癌前病变的机制

由于PLGC处于不同阶段发生癌变的几率各不相同, 所以内镜复查监测就显得尤为重要. 但是我国受到经济水平和医疗环境的限制, 现阶段将胃镜作为普查项目无法施行, 所以对PLGC的癌变机制研究, 争取发现灵敏度较高的标志物是目前研究的重点. 近几年来国内外学者深入到PLGC的分子生物学领域, 对原癌基因、癌基因及其产物、抑癌基因、凋亡调节基因、DNA修复基因和端粒酶的研究表明了各种致癌因素可能以协同或序贯的方式引起细胞非致死的DNA损害是肿瘤发生的中心环节<sup>[27]</sup>. 目前在PLGC的癌变过程中, 研究机制主要集中在以下几个方面.

**2.1 DNA甲基化与胃癌癌前病变** DNA甲基化是一种重要的遗传学表达机制, 是对DNA的一种化学修饰, 在维持染色体结构、X染色体失活、基因印记及胚胎发育、细胞分化、肿瘤发生等方面均起重要作用<sup>[28]</sup>. 国内研究发现胃癌组织中*c-myc*和*c-Ha-ras*基因甲基化水平降低, *c-Ha-ras*低甲基化是胃腺细胞早期癌变的一个重要遗传学事件<sup>[29]</sup>. 国外研究中发现CDH1的甲基化似乎是伴*H. pylori*感染的慢性胃炎的早期事件, MLH1甲基化则发生于晚期伴随肠上皮化生的病变中<sup>[30]</sup>. 王贺玲等<sup>[31]</sup>对与细胞周期及细胞凋亡有关的4组基因进行研究, 结果显示一个癌组织中出现多个基因及其启动子甲基化的现象, 说

明了甲基化在肿瘤发生中协调出现. 越来越多的研究证实DNA甲基化可考虑作为检测PLGC标本中的肿瘤细胞, 甚至对血液中肿瘤细胞的检测、预测对化疗药物的敏感性及全面治疗结果的评价都是一个较好的指标.

**2.2 微卫星不稳定性与胃癌癌前病变** 微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)系MMR基因突变及其功能异常造成DNA频发复制错误(RER)并不断积累而产生, 细胞的微卫星(MS)DNA序列发生改变, 失去正常生理调控功能, 引起细胞的增生及分化异常, 从而参与肿瘤发生. MSI是错配修复基因缺陷的重要标记. Hasuo等<sup>[32]</sup>研究发现早期胃癌行内镜下切除术后, MSI的检测可作为评判肿瘤复发的标志. Hamamoto等<sup>[33]</sup>通过9个微卫星位点的研究, 结果显示胃癌组织中MSI阳性率为46.7%, 癌旁肠化组织MSI阳性率为26.7%. 李异玲等<sup>[34]</sup>研究结果表明: MSI在萎缩性胃炎及肠上皮化生等癌前期病变阶段就开始出现, 并且其在癌前期病变的表达阳性率与胃癌比有显著差异( $P<0.05$ ), 说明MSI是胃癌发生的早期事件之一. 以上的研究表明MSI的检测对筛选胃癌相关的抑癌基因提供了一个很好的手段, 检测MSI有可能成为胃癌早期诊断以及判断预后的有效手段.

**2.3 抑癌基因p53与胃癌癌前病变** 抑癌基因p53是迄今发现与人类肿瘤相关性最高的抑癌基因, 定位于17号染色体短臂上, 野生型p53基因可因突变转变成突变型p53基因, 突变型p53丧失其正常功能, 且部分突变型p53获得促增殖、转化致癌潜能, 并能抑制细胞凋亡. 国外报道p53抑癌基因异常是肠型胃癌发生的早期事件, 其表达为早期胃癌的重要诊断参考指标. 赵松等<sup>[35]</sup>的结果显示从正常胃黏膜、囊性扩张腺体、轻、中度不典型增生、大肠型化生、重度不典型增生至胃癌, P53表达率呈依次上升趋势, 其中重度不典型增生组与胃癌组该基因表达率差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 而与正常胃黏膜组间差异显著( $P<0.001$ ). 最近研究表明p16基因蛋白常表达对胃癌的发生发展、恶变程度、淋巴结转移预后有密切关系.

**2.4 端粒、端粒酶与胃癌癌前病变** 端粒是一种天然线状染色体的末端, 端粒酶是由蛋白质和RNA构成的核蛋白, 其功能是合成染色体末端的端粒. 端粒可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. 在细胞恶变时, 端粒酶被激活, 催化端粒延长, 使

## ■ 相关报道

魏睦新等课题组运用中医论治的原理, 结合胃肠道细胞生物学、现代中药药理以及内镜病理, 摸索出了一系列治疗方案, 取得了很好的临床逆转疗效.



# ■创新盘点

本文就目前胃癌癌前病变发病机制、防治对策等问题进行总结,以便于临床医师对胃癌前病变进行密切的监测及有效的干预。

癌细胞无限增殖。徐萍等<sup>[36]</sup>研究显示:胃癌组织端粒酶活性表达阳性率为91%,胃癌前病变组织端粒酶活性表达阳性率为56%,正常胃组织中无端粒酶活性表达,胃癌组与正常组端粒酶活性表达阳性率有显著差异( $P<0.001$ )。由于正常组织中检测不到端粒酶,所以端粒酶可以作为区别正常、良性增生及癌细胞的一个重要指标。

## 3 胃癌癌前病变中西医防治对策

PLGC的逆转消失是预防胃癌发生的有效措施。依据胚胎学发生行为,在特定的条件下,组织萎缩或化生具有潜在的可逆性。那么PLGC是否也具有逆转性呢?答案肯定与否对于我们的治疗有着至关重要的意义。如果PLGC可以逆转,就可以明显降低胃癌的发生率;若PLGC不具有可逆性,那以后我们对于PLGC的研究方向就只能转为预防。流行病学调查发现PLGC通过合理的用药之后完全可以逆转为正常胃黏膜细胞。从现阶段中西医防治对策来看,主要分为以下几个方面:

**3.1 根除幽门螺旋杆菌** 由于*H. pylori*的存在可以诱导CAG、IM、GIN的发生,加速PLGC癌变的速度,所以根除*H. pylori*对于逆转PLGC起到了关键的作用。Lee等<sup>[37]</sup>通过动物实验证明,应用奥美拉唑、甲硝唑和克拉霉素根除*H. pylori*,可显著减轻GIN程度,防止由低级别进展为HGIN。Mabe等<sup>[38]</sup>随访北海道4 133例患者发现早期根治*H. pylori*的患者胃癌发病率(0.24%)明显低于根除*H. pylori*失败的患者(1.39%)。

**3.2 肿瘤分化诱导剂** 维甲类化合物是目前研究较深入的肿瘤分化诱导剂,可抑制多种组织器官的化学诱生癌,抑制人胃癌细胞株的生长。动物实验发现维甲酸和丁酸钠对大鼠实验性胃癌前病变有部分逆转及阻断作用<sup>[39]</sup>。临床研究亦证明,应用维甲类化合物维胺酯和维安酸治疗PLGC,有效率达70.0%-89.3%。因此肿瘤分化诱导剂可以有效阻止PLGC发生癌变或使其逆转为正常,为胃癌二级预防的重要手段。

**3.3 抗氧化剂** 当胃黏膜发生萎缩时候,胃酸分泌会明显减少,胃内pH环境的改变有利于内源性致癌物质的生成,如果能够及时补充抗氧化剂可能对于PLGC逆转有一定的意义。有研究发现长期补充抗氧化剂、维生素、叶酸和胡萝卜素对预防和阻断胃黏膜上皮内瘤变进展有一定作用<sup>[40]</sup>。周连鸿等报道叶酸对慢性萎缩性胃炎伴异型增生有改善作用,其作用主要是通过提高

DNA总甲基化水平来实现。Lashner等发现补充叶酸可使恶性贫血患者的胃黏膜巨细胞异型增生消失。

**3.4 中医药治疗** 中医药在肿瘤治疗方面的作用越来越受到关注,不论是其对癌前疾病的抑制作用,还是对机体免疫力的提高,都已成为中药抗肿瘤机制的研究热点<sup>[41]</sup>。目前研究表明许多中药和复方具有保护黏膜,改善胃黏膜血液循环,增强胃黏膜上皮细胞的再生和修复功能,可以有效逆转PLGC的发生。魏睦新教授领导的课题组运用中医论治的原理,结合胃肠道细胞生物学、现代中药药理以及内窥镜病理,摸索出了一系列治疗方案,取得了很好的临床逆转疗效<sup>[42-44]</sup>。吕林懋等<sup>[45]</sup>报道芪莲舒痞汤治疗慢性萎缩性胃炎癌前病变56例,从内镜及病理检查结果证明总有效率89.30%。高绍芳等<sup>[46]</sup>运用化浊解毒方(茵陈、藿香、佩兰、茯苓、黄连、全蝎、白花蛇舌草、半边莲、半枝莲)能抑制PLGC大鼠胃黏膜癌基因CyclinD1 mRNA的表达,激活胃黏膜抑癌基因PTEN mRNA的表达,从而达到逆转胃癌前病变,防止其向胃癌发展的效果。邱卫东<sup>[47]</sup>采用温胃健脾汤联合隔姜灸治疗PLGC,结果治疗组总有效率88.9%,对照组总有效率69.4%,2组比较有统计学意义( $P<0.05$ )。中医药对于PLGC的治疗遵循“治未病”的理念,该方法对于PLGC获效的机制可能与中药的多靶点调控作用有关,一定程度地纠正胃黏膜细胞增殖与凋亡的失衡状态,使细胞在正常范围内有效增殖,使得具有恶性转化潜能的胃黏膜细胞向良性表型转化。

**3.5 内镜干预治疗** 早期胃癌内镜下治疗已能达到治愈,但PLGC的内镜下干预治疗尚处于探索阶段。一般认为单纯的IM及LGIN不需要内镜处理,而HGIN可以通过内镜治疗而逆转。褚衍六等<sup>[48]</sup>在临床中发现窄带成像技术有助于提高活检的准确率,更能准确的发现PLGC。刘思德等<sup>[49]</sup>采用针形电刀进行黏膜下整片切除术治疗GIN 5例,6 mo后内镜复查见病变部残基形成瘢痕,病理检查未见病变残留,完整切除率100%。叶国良等<sup>[50]</sup>认为胃上皮内瘤变行内镜黏膜下剥离术治疗内镜下有明确病灶的上皮内瘤变可及时发现早期胃癌,并有效预防胃癌的发生、发展。

## 4 结论

目前对于PLGC的发生、癌变机制及其逆转治

疗的研究已经取得显著进展, 随着细胞分子生物学的不断发展, 在基因和分子层面进一步探寻PLGC发病及癌变机制, 才能使逆转治疗得到突破性进展. 同时继续研究、寻找有效的治疗CAG及促进IM、GIN逆转的新药物和中西医结合治疗最佳方案, 服务于胃癌的早期筛查、发现和早期干预.

## 5 参考文献

- Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60: 277-300
- 李连弟, 张思维, 鲁凤珠, 牧人, 孙秀娣, 皇甫小梅, 孙杰, 周有尚, 夏毅, 戴旭东, 饶克勤, 陈育德, 孙爱明, 薛志福. 中国恶性肿瘤死亡谱及分类构成特征研究. *中华肿瘤杂志* 1997; 19: 323-328
- Yamamoto H, Kita H. Endoscopic therapy of early gastric cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 909-926
- Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res* 1988; 48: 3554-3560
- Correa P, Haenszel W, Cuello C, Tannenbaum S, Archer M. A model for gastric cancer epidemiology. *Lancet* 1975; 2: 58-60
- Hamilton SR, Aaltonen LA. World Health Organization classification of tumours, Pathology and genetics of tumours of digestive system. Lyon: IARC Press, 2000
- Gutierrez-Gonzalez L, Graham TA, Rodriguez-Justo M, Leedham SJ, Novelli MR, Gay LJ, Ventayol-Garcia T, Green A, Mitchell I, Stoker DL, Preston SL, Bamba S, Yamada E, Kishi Y, Harrison R, Jankowski JA, Wright NA, McDonald SA. The clonal origins of dysplasia from intestinal metaplasia in the human stomach. *Gastroenterology* 2011; 140: 1251-1260. e1-e6
- Misraji J, Lauwers GY. Gastric epithelial dysplasia. *Semin Diagn Pathol* 2002; 19: 20-30
- 吕宾. 胃上皮内瘤变的演变和逆转治疗. *胃肠病学* 2011; 16: 577-579
- 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
- 张弘, 王明涛, 王晓英, 李雪松, 张博, 姜世满. 胃黏膜上皮细胞异型增生的胃镜随访及病理分析. *中国医师进修杂志* 2008; 31: 9-11
- 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
- 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
- Yamada H, Ikegami M, Shimoda T, Takagi N, Maruyama M. Long-term follow-up study of gastric adenoma/dysplasia. *Endoscopy* 2004; 36: 390-396
- 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
- 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
- 吴燕敏, 魏睦新. 胃黏膜肠化生病因及逆转性研究进展. *中国中西医结合消化杂志* 2010; 18: 62-65
- Morgan R, Adam A. Use of metallic stents and balloons in the esophagus and gastrointestinal tract. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12: 283-297
- 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. Precancerous lesions in two counties of China with contrasting gastric cancer risk. *Int J Epidemiol* 1998; 27: 945-948
- 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
- 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
- 王平, 魏睦新. 胃癌前病变的研究进展及中西医结合防治现状. *中国中西医结合消化杂志* 2010; 18: 341-344
- 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
- 赖铭裕, 陶霖. 幽门螺杆菌感染与胃黏膜上皮不典型增生的关系. *疾病监测* 2005; 20: 545-546, 554
- 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* 2012; 14: 275-276
- Schneller J, Gupta R, Mustafa J, Villanueva R, Straus EW, Raffanelli RD. *Helicobacter pylori* infection is associated with a high incidence of intestinal metaplasia in the gastric mucosa of patients at inner-city hospitals in New York. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 1801-1809
- 杜中红, 魏晓萍, 惠起源. 胃癌前病变癌变机制及筛查研究进展. *现代肿瘤医学* 2010; 18: 814-816
- Li Y, Tollefsbol TO. Impact on DNA methylation in cancer prevention and therapy by bioactive dietary components. *Curr Med Chem* 2010; 17: 2141-2151
- Luo J, Li YN, Wang F, Zhang WM, Geng X. S-adenosylmethionine inhibits the growth of cancer cells by reversing the hypomethylation status of c-myc and H-ras in human gastric cancer and colon cancer. *Int J Biol Sci* 2010; 6: 784-795
- Perri F, Cotugno R, Piepoli A, Merla A, Quitadamo M, Gentile A, Pilotto A, Annese V, Andriulli A. Aberrant DNA methylation in non-neoplastic gastric mucosa of *H. Pylori* infected patients and effect of eradication. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1361-1371
- 王贺玲, 孙军, 李岩, 王学清. 抑癌基因的甲基化水平与胃癌的关系. *中华消化杂志* 2007; 27: 492-493
- Hasuo T, Semba S, Li D, Omori Y, Shirasaka D, Aoyama N, Yokozaki H. Assessment of microsatellite instability status for the prediction of metachronous recurrence after initial endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer. *Br J Cancer* 2007; 96: 89-94
- Hamamoto T, Yokozaki H, Semba S, Yasui W, Yunotani S, Miyazaki K, Tahara E. Altered microsatellites in incomplete-type intestinal metaplasia adjacent to primary gastric cancers. *J Clin Pathol* 1997; 50: 841-846
- 李异玲, 周立平, 王轶淳, 付宝玉. 胃癌及癌前病变中微卫星不稳定性变化. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 94-97
- 赵松, 付英梅, 赵柏, 刘连新. 慢性萎缩性胃炎黏膜上

## ■名词解释

胃癌的癌前病变 (PLGC): 一种病理概念, 系指胃黏膜及腺上皮的某种病变, 可能转变成胃癌, 包括肠上皮化生、不典型增生或异型增生.

## ■同行评价

本文较全面地综述了胃癌癌前病变的研究进展及防治措施, 具有较好的科学意义。

- 皮中P53和C-erbB-2表达的临床意义. 世界华人消化杂志 2006; 14: 2943-2947
- 36 徐萍, 唐永明. 端粒酶活性在胃癌组织中表达的临床意义. 东南国防医药 2009; 11: 518-519, 522
- 37 Lee CW, Rickman B, Rogers AB, Ge Z, Wang TC, Fox JG. Helicobacter pylori eradication prevents progression of gastric cancer in hypergastrinemic INS-GAS mice. *Cancer Res* 2008; 68: 3540-3548
- 38 Mabe K, Takahashi M, Oizumi H, Tsukuma H, Shibata A, Fukase K, Matsuda T, Takeda H, Kawata S. Does Helicobacter pylori eradication therapy for peptic ulcer prevent gastric cancer? *World J Gastroenterol* 2009; 15: 4290-4297
- 39 梁增文. 胃癌前病变的研究进展. 广西医学 2005; 27: 1127-1130
- 40 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
- 41 魏睦新, 胡平. 消化病中西医结合基础研究评述. 世界华人消化杂志 2009; 17: 2545-2549
- 42 吴燕敏, 马国花, 魏睦新. 香砂六君子汤加味治疗肠上皮化生50例. 中国中医急症 2008; 17: 246
- 43 李豫. 魏睦新治疗慢性萎缩性胃炎伴肠化的方证应用经验探析. 江苏中医药 2010; 42: 14-15
- 44 吴燕敏, 魏睦新. 胃肠道细胞生物学的中西医结合研究进展. 世界华人消化杂志 2010; 18: 1411-1416
- 45 吕林懋, 曹志群, 王淑敏, 相宏杰, 房志. 芪莲舒痞汤治疗慢性萎缩性胃炎癌前病变的临床研究. 中国中西医结合消化杂志 2011; 19: 7-9
- 46 高绍芳, 李佃贵, 郭敏, 崔建从, 张夙, 李金花. 化浊解毒和胃方对胃癌前病变大鼠胃癌相关基因的影响. 中华中医药杂志 2010; 25: 34-37
- 47 邱卫东. 温胃健脾汤联合隔姜灸治疗虚寒型慢性萎缩性胃炎临床研究. 吉林中医药 2012; 32: 372-373
- 48 褚衍六, 张娟, 刘向阳, 高孝忠, 刘奉, 刘洁. 内镜窄带成像技术在诊断萎缩性胃炎与肠上皮化生的临床价值研究. 中国实用内科杂志 2010; 30: 265-266
- 49 刘思德, 张亚历, 白岚, 智发朝, 陈村龙, 潘德寿, 万田谟, 周丹, 张振书, 周殿元, 姜泊. 采用针形电刀行黏膜下整片切除术(ESD)治疗早期胃癌及胃癌前病变8例报道. 中国消化内镜 2007; 1: 27-28
- 50 叶国良, 盛红, 张新军, 郑拓, 金燕萍. 内镜黏膜下剥离术在治疗胃上皮内瘤变中的应用与评价. 胃肠病学和肝病学杂志 2012; 21: 319-321

编辑 张姗姗 电编 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

## • 消息 •

## 《世界华人消化杂志》再次入选《中文核心期刊要目总览》 (2011年版)

本刊讯 依据文献计量学的原理和方法, 经研究人员对相关文献的检索、计算和分析, 以及学科专家评审, 《世界华人消化杂志》再次入选《中文核心期刊要目总览》2011年版(即第六版)核心期刊。

对于核心期刊的评价仍采用定量评价和定性评审相结合的方法. 定量评价指标体系采用了被引量、被摘量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web下载量等9个评价指标, 选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达到60余种, 统计到的文献数量共计221177余万篇次, 涉及期刊14400余种. 参加核心期刊评审的学科专家达8200多位. 经过定量筛选和专家定性评审, 从我国正在出版的中文期刊中评选出1982种核心期刊。

《世界华人消化杂志》在编委、作者和读者的支持下, 期刊学术水平稳步提升, 编校质量稳定, 再次被北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》(2011年版)收录. 在此, 向关心、支持《世界华人消化杂志》的编委、作者和读者, 表示衷心的感谢! (编辑部主任: 李军亮 2012-03-08).