

## 胃黏膜肠上皮化生的危险因素

柯丽, 张迪, 时永全

柯丽, 张迪, 时永全, 第四军医大学西京医院消化内科 陕西省西安市 710032

时永全, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事消化系统肿瘤的综合防治研究。

国家自然科学基金资助项目, Nos. 81270445, 81370484, 81470805

作者贡献分布: 柯丽主要负责文献的收集与初稿的撰写; 张迪参与文献的收集与整理; 时永全负责文献的系统分析与文稿的审核。

通讯作者: 时永全, 教授, 主任医师, 710032, 陕西省西安市长乐西路127号, 第四军医大学西京医院消化内科。  
shiyquan@fmmu.edu.cn  
电话: 029-84771515

收稿日期: 2015-12-30

修回日期: 2016-01-08

接受日期: 2016-01-11

在线出版日期: 2016-03-28

### Risk factors for gastric intestinal metaplasia

Li Ke, Di Zhang, Yong-Quan Shi

Li Ke, Di Zhang, Yong-Quan Shi, Department of Digestive Diseases, Xijing Hospital, the Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81270445, 81370484 and 81470805

Correspondence to: Yong-Quan Shi, Professor, Chief Physician, Department of Digestive Diseases, Xijing Hospital, the Fourth Military Medical University, 127 Changle West Road, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China. shiyquan@fmmu.edu.cn

Received: 2015-12-30

Revised: 2016-01-08

Accepted: 2016-01-11

Published online: 2016-03-28

### Abstract

Gastric intestinal metaplasia is the most common precancerous lesion of gastric cancer. Due to the unsatisfying treatment efficacy for gastric cancer especially advanced gastric cancer, the key steps of prevention and treatment of gastric cancer are lowering the incidence and improving the early diagnosis. Therefore, it is very important to clarify the risk factors associated with gastric cancer and its precancerous lesion for first-line prevention of gastric cancer. Accumulated evidence indicates that the development of gastric intestinal metaplasia is closely related to *Helicobacter pylori* infection, age, sex, family history of gastric cancer, smoking, high salt diet, bile acid reflux and so on. This review mainly focuses these factors associated with gastric intestinal metaplasia.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric intestinal metaplasia; Risk factors; Gastric cancer

Ke L, Zhang D, Shi YQ. Risk factors for gastric intestinal metaplasia. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(9): 1307-1314 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1307.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i9.1307>

### 摘要

胃黏膜肠上皮化生是胃癌常见的癌前病变。由于胃癌尤其是晚期胃癌总体治疗效果不佳, 防治胃癌的关键应是降低发生率和提高早期诊断率。因此, 阐明胃癌及其癌前病变的危险因素对于胃癌的一级预防具有重

### 背景资料

胃黏膜肠上皮化生和异型增生是胃癌的癌前病变。胃癌尤其是肠型胃癌的发生遵循着慢性萎缩性胃炎、肠上皮化生、异型增生、原位癌的多步骤过程。由于晚期肿瘤治疗效果差, 癌症的防控重点应当是预防和早期诊断。因此, 阻止肠上皮化生和异型增生的发生及其癌变对于降低胃癌发病率具有重要意义。一般认为, 异型增生到癌变的时间较短, 而肠上皮化生到癌变的时间较长, 是干预胃癌发生的主要阶段。阐明胃黏膜肠上皮化生的危险因素和病因是对其进行一级预防的先决条件。大量的研究表明, 多种因素均与胃黏膜肠上皮化生的发生发展相关。

### 同行评议者

李勇, 教授, 河北医科大学第四医院普外科, 河北省肿瘤研究所

## ■ 研究前沿

胃黏膜肠上皮化生的发生与多种因素密切相关。幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染、吸烟、饮酒、高盐饮食、熏制食物是其主要外源性因素,胆汁酸反流和肥胖是其主要的内源性因素,而年龄、性别、胃癌家族史是其重要的遗传相关因素。

要意义。大量研究发现,胃黏膜肠上皮化生的发生与幽门螺杆菌感染、年龄、性别、胃癌家族史、吸烟、高盐饮食、胆汁酸反流等密切相关。本文仅就上述危险因素进行述评。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胃黏膜肠上皮化生; 危险因素; 胃癌

**核心提示:** 本文就肠上皮化生(intestinal metaplasia, IM)相关危险因素进行综述,包括幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)感染、年龄、性别、胃癌家族史、吸烟、胆汁酸反流等多种因素。目前尚缺乏有效的IM治疗药物和方法,也无阻止其向胃癌进展的有效措施。因此,胃黏膜IM的防治重在预防和监测。

柯丽, 张迪, 时永全. 胃黏膜肠上皮化生的危险因素. 世界华人消化杂志 2016; 24(9): 1307-1314 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1307.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i9.1307>

## 0 引言

胃黏膜肠上皮化生(intestinal metaplasia, IM)是指胃黏膜柱状上皮细胞被潘氏细胞、肠型杯状细胞以及吸收细胞所替代的一种病理状态<sup>[1]</sup>。按照化生细胞的病理形态, IM可以分为小肠型和大肠型;按照化生细胞表达小肠酶的种类, IM可以分为完全型和不完全型。新近研究<sup>[2]</sup>表明, IM在我国接受胃镜检查的患者中检出率为23.6%。有临床研究<sup>[3]</sup>显示, 小肠型IM在慢性萎缩性胃炎等良性胃病中的检出率达57.8%, 大肠型IM在良性胃病中的检出率较低, 但在肠型胃癌癌旁组织中的检出率高达88.2%。国内外学者广泛认为, IM是胃癌的癌前病变<sup>[4,5]</sup>。我国学者研究<sup>[5]</sup>发现, IM使慢性胃炎患者的癌变风险升高了17.4-29.3倍。因此, 阐明IM发生及其癌变机制、干预IM发生和进展对于降低胃癌发生率具有重要意义。目前报道显示, 胃黏膜IM与幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染、年龄、性别、胃癌家族史、吸烟、胆汁酸反流等多种因素相关。本文将就IM相关危险因素进行综述, 为IM的临床干预提供依据。

## 1 *H. pylori*感染

*H. pylori*感染是一个严重的公共卫生问题, 目

前全球*H. pylori*感染率超过50%, 其总体感染率在发展中国家较发达国家更高<sup>[6-8]</sup>。早在1994年, 就有研究发现胃黏膜IM的发生与*H. pylori*感染呈正相关<sup>[9]</sup>。香港的研究<sup>[10]</sup>表明, IM检出率在*H. pylori*感染者中(13.9%)显著高于无*H. pylori*感染者(9.0%)。荷兰的调查也发现, *H. pylori*感染者IM检出率高达33.9%, 而*H. pylori*阴性者IM检出率仅为15.2%<sup>[11]</sup>。在胃癌高发的日本, IM在*H. pylori*阳性和*H. pylori*阴性患者中的检出率分别为37.0%和2.0%, 差异显著<sup>[12]</sup>。2009年, 来自马来西亚的一项横断面研究报道, 234例良性胃疾病患者的IM检出率为7.7%, 其中*H. pylori*阳性患者IM检出率显著高于*H. pylori*阴性患者(25.0% vs 6.4%,  $P = 0.03$ )<sup>[13]</sup>。新近, 伊朗的一项横断面研究纳入了688例年龄>40岁的消化不良患者, 该研究发现*H. pylori*阳性患者和*H. pylori*阴性患者中IM检出率分别为34.2%和11.6%, 多因素分析表明*H. pylori*感染是胃黏膜IM的独立危险因素( $OR = 2.96$ , 95%CI: 1.90-4.62,  $P < 0.001$ )<sup>[14]</sup>。大量研究<sup>[11,12,15]</sup>表明, 长期持续存在的*H. pylori*感染导致胃炎炎症活动, 可使IM发生风险增加4.5-9.0倍, 尤其是感染cag-A阳性*H. pylori*菌株的患者IM发生率显著高于cag-A阴性菌株的病例<sup>[16]</sup>。

2014年, 北京大学报道了一项根除*H. pylori*与胃黏膜病变进展的长期随访研究。该研究招募了552例*H. pylori*感染者, 并将他们随机分成两组, 一组接受*H. pylori*根除治疗, 一组接受安慰剂处理, 在治疗后随访长达10年。研究结果发现, 与治疗前相比, 两组患者10年后的胃黏膜萎缩和IM程度均明显加重, 但*H. pylori*根除治疗组的萎缩和IM程度均显著低于安慰剂对照组<sup>[17]</sup>。香港的一项临床研究共纳入了从1998年到2003年接受胃镜检查的1805例患者, 其中1751例进行了*H. pylori*检测。该研究发现IM的发生率在*H. pylori*感染者、未感染者及所有人群中分别为13.9%、5.9%、9.4%, 提示IM的发生与*H. pylori*感染相关。进一步分析发现, 研究对象的*H. pylori*感染率从1998年到2001年逐年降低, 而在2002-2003年未再继续下降; 考察同期的IM逐年检出率, 其在1998-2001年无明显变化, 在2002-2003年还有轻度的升高, 提示根除*H. pylori*对IM状态无明显影响<sup>[10]</sup>。来自日本<sup>[18]</sup>、荷兰<sup>[19]</sup>和哥伦比亚<sup>[20]</sup>的研究也发

现, 根除 *H. pylori* 并不能逆转 IM. 一般认为, 在出现 IM 之前根除 *H. pylori* 有助于胃炎的控制, 在 IM 发生之后根除 *H. pylori* 虽不能逆转 IM 但有助于阻止或延缓 IM 的进展<sup>[21-23]</sup>.

## 2 胆汁酸反流

胆汁酸在肠道中以胆汁酸盐的形式存在, 反流进入胃内后能溶解胃黏膜脂质, 破坏胃黏膜上皮细胞, 导致其通透性增高、引起细胞凋亡, 并促使  $H^+$  逆向弥散, 刺激肥大细胞释放组胺, 刺激胃酸分泌, 进一步加重黏膜损伤<sup>[24,25]</sup>; 此外, 胆汁反流还可刺激胃窦 G 细胞分泌胃泌素、促进胃酸分泌并抑制幽门括约肌收缩, 进一步促进胆汁反流, 形成恶性循环<sup>[26]</sup>. 多项研究证实 IM 的发生与胆汁酸反流有一定的相关性, 且随着胃内胆汁酸浓度增高而加重. 此外, 胆汁酸反流的患者若同时伴有 *H. pylori* 感染, 则其 IM 的程度比 *H. pylori* 阴性者更为严重.

1993 年, 一项基于动物模型的实验研究证明, 胆汁酸刺激可直接导致胃黏膜肠上皮化生. 该实验将大鼠空肠和腺胃侧-侧吻合后建立了大鼠十二指肠胃反流模型, 45 wk 后发现肠化生发生率为 43%, 提示十二指肠-胃反流刺激能够促使胃黏膜发生肠化生的病理改变<sup>[27]</sup>. 2002 年, 英国报道了一项胆汁酸与胃黏膜贲门部 IM 关系的研究, 共纳入了 267 例患者, 其中 226 例有胃贲门处黏膜活组织检查, 有胆汁酸反流的患者为 38 例, 其 IM 发生率为 55.3%, 而其余无胆汁酸反流的 188 例患者中 IM 发生率为 23.9%, 表明胆汁酸反流会增加胃贲门 IM 风险 ( $OR = 2.62$ , 95%CI: 1.17-5.86,  $P = 0.019$ )<sup>[28]</sup>. 2013 年, 日本的一项大规模多中心的临床试验共纳入 2283 例接受胃镜检查的患者. 研究者根据胃液中是否能检测到胆汁酸将患者分为实验组和对照组, 又根据胆汁酸浓度由低到高将实验组分为四组. 结果发现, 对照组 IM 发生率为 12.7%, 而实验组各组 IM 发生率分别为 12.5% ( $OR = 0.9$ , 95%CI: 0.6-1.4)、14.3% ( $OR = 1.1$ , 95%CI: 0.7-1.6)、17.9% ( $OR = 1.4$ , 95%CI: 0.9-2.0)、33.1% ( $OR = 2.6$ , 95%CI: 1.8-3.6). 该研究证明, 高浓度胆汁酸刺激会显著增加胃黏膜 IM 发生率<sup>[29]</sup>.

## 3 肥胖

肥胖可以影响胃肠道运动, 促进或加重十二指

肠胃反流, 从而可能引起或者促进 IM 的发生发展<sup>[30]</sup>. 2006 年一项手术减重研究观察到了肥胖和体质量指数 (body mass index, BMI) 对胃黏膜 IM 的影响. 研究者对 557 例病态肥胖患者进行了胃旁路减重手术, 术前对所有患者均行常规的胃镜检查和胃黏膜活检, 病理报告发现有 3 例患者存在胃黏膜 IM. 术后 2 年, 这 3 例患者平均 BMI 由  $37.7 \text{ kg/m}^2$  降至  $23.3 \text{ kg/m}^2$ , 复查胃镜和活检也发现有 2 例患者胃黏膜 IM 发生了逆转<sup>[31]</sup>. 由此提示, 对于肥胖患者, 适度降低 BMI 有利于胃黏膜 IM 的逆转. 但也有相反的报道. 2012 年, 瑞士的一项临床研究<sup>[32]</sup> 共纳入了 217 例接受胃镜检查和胃黏膜活检的患者, 其中存在 IM 的人数为 92 例 (42%), 平均 BMI 为  $27.33 \text{ kg/m}^2$ , 而无 IM 的对照组平均 BMI 值为  $31.61 \text{ kg/m}^2$ , 研究结果显示 BMI 与胃黏膜 IM 呈负相关. 因此, 尚需大样本的对照研究进一步探讨肥胖和 BMI 与 IM 的相关性.

## 4 吸烟

有研究<sup>[33]</sup> 表明, 吸烟会大大增加胃黏膜发生 IM 的几率. 早在 1984 年, 就有研究报道每天吸烟 10 支以上与胃黏膜 IM 相关. 2001 年, 意大利的一项基于 *H. pylori* 阳性胃黏膜 IM 患者的危险因素分析发现, 每天吸烟超过 20 支的烟民发生 IM 的风险是不吸烟的对照组的 4.75 倍 (95%CI: 1.33-16.99)<sup>[34]</sup>. 2007 年, 葡萄牙的一项包括 227 例患者的临床研究显示, 吸烟者 ( $OR = 3.19$ , 95%CI: 1.51-6.73) 和有吸烟史 (吸烟总量  $\geq 20$  包/年,  $OR = 2.65$ , 95%CI: 1.26-5.58) 的患者 IM 发生率显著增加<sup>[35]</sup>. 2014 年, 在一项关于吸烟与 IM 相关性的系统综述和荟萃分析中, 共 32 篇文献被纳入研究, 其中 19 项研究被用于荟萃分析. 有 13 项研究比较了吸烟史和不吸烟患者, 有吸烟史者共计 3410 例, 不吸烟者共计 8630 例, 其中 6 项研究显示吸烟史和 IM 相关 ( $OR = 1.54$ , 95%CI: 1.12-2.12), 而另 7 项研究对其他因素进行调整后显示吸烟史有增加 IM 风险的趋势但无显著相关 ( $OR = 1.26$ , 95%CI: 0.98-1.61). 有 9 项研究比较了吸烟和不吸烟患者, 合计吸烟者 1050 例、不吸烟者 4280 例, 其中七项研究显示吸烟增加 IM 风险但无显著相关 ( $OR = 1.27$ , 95%CI: 0.88-1.84), 另两项研究对其他因素进行调整后也显示吸烟有增加 IM 风险的趋势但无显著相关 ( $OR = 1.49$ , 95%CI:

## ■ 创新盘点

系统评述了 *H. pylori* 感染、吸烟、饮酒、高盐饮食、熏制食物、胆汁酸反流、肥胖、年龄、性别、胃癌家族史等因素与胃黏膜肠上皮化生的相关临床调查研究, 对其相关性进行了深入分析.



### 应用要点

对于慢性萎缩性胃炎尤其是伴有胃黏膜肠上皮化生的患者, 应对其检测并根除 *H. pylori*, 指导其减肥、戒烟酒、避免高盐和烟熏食品、多食新鲜蔬果, 并定期随访监测。

0.99-2.25)<sup>[36]</sup>。然而, 上述研究均来自国外, 我国患者胃黏膜IM发生与吸烟或吸烟史的相关性尚有待探讨。

## 5 饮酒

酒精损伤胃黏膜引起慢性炎症反应, 可能会促进IM的发生。波兰学者在六个医学中心调查了1290例接受胃镜检查的患者, 对胃黏膜IM危险因素的分析表明, 大量饮酒增加IM的发生风险( $OR = 1.32$ , 95%CI: 1.01-1.75)<sup>[37]</sup>。另有学者观察了440例接受胃镜检查的患者, 发现其中88例发生了胃黏膜IM, 危险因素分析表明, 饮酒史增加了胃黏膜IM的发生风险( $OR = 2.31$ , 95%CI: 1.33-4.03)<sup>[38]</sup>。新近, 韩国报道了一项关于胃黏膜IM危险因素的横断面调查结果, 研究人员共收集了来自八个中心的4023例患者, 单因素分析结果发现饮酒与胃黏膜IM相关, 但多因素分析结果却表明饮酒与IM无相关性<sup>[39]</sup>。因此, 饮酒与胃黏膜IM的关系尚需进一步大样本的研究。

## 6 年龄和性别

随着年龄的增长, IM的风险也在不断增加。有临床研究指出, 70.5%的胃黏膜IM患者年龄在40岁以上, 且60岁以上人群IM的发生率明显增高<sup>[32]</sup>。1990年, 一项来自哥伦比亚的关于高危人群癌前病变的研究中, 共纳入了1788例接受胃镜检查的患者。研究者发现, 35岁以下患者胃黏膜IM的发生率仅为11.0%, 35-54岁年龄组患者胃黏膜IM的发生率为35.6%, 55岁以上患者胃黏膜IM患者的发生率为45.2%, 且各年龄组胃黏膜IM发生率具有显著的统计学差异<sup>[40]</sup>。韩国的研究<sup>[39]</sup>也发现, 年龄在40-59岁以及60岁以上人群中, 其IM的发生风险显著增高( $OR = 3.16$ , 95%CI: 2.11-4.72;  $OR = 3.25$ , 95%CI: 2.05-5.15)。2014年, 中国的一项关于胃十二指肠溃疡患者胃黏膜IM危险因素的研究中, 共纳入了2149例患者, 其中50岁以上患者胃黏膜IM的发生率为60%, 50岁以下患者胃黏膜IM的发生率为40%。多因素分析结果显示, 年龄 $\geq 50$ 岁的患者发生IM的风险显著高于50岁以下患者( $OR = 2.606$ , 95%CI: 1.889-3.597)<sup>[41]</sup>。上述研究还发现, 男性更易发生胃黏膜IM。在韩国的研究中, 男性发生IM的风险值是1.88(95%CI: 1.39-2.54)<sup>[39]</sup>。而在中国

的研究中, 男性溃疡病患者发生IM的风险值高达3.769(95%CI: 1.083-13.121)<sup>[41]</sup>。

## 7 胃癌家族史

遗传因素在胃黏膜IM的发生中也起着重要的作用。大量研究显示, 有胃癌家族史的人群发生IM的风险高于普通人。早在1995年, 欧洲癌症预防组织就进行了一项关于胃黏膜IM危险因素的调查, 研究共纳入411例患者, 其中胃黏膜组织病理学检查证实有IM的123例患者为试验组(IM组), 其他患者经年龄、性别和居住地严格匹配被进一步分为两个对照组, 第一个对照组为159例无慢性胃炎的内镜对照组(EC组), 第二个对照组为129例无上消化道症状且未行内镜检查的对照组(NC组)。研究调查了所有患者的胃病家族史, 包括胃癌、胃溃疡、十二指肠溃疡、胃部手术和消化不良等病史, 并对胃病家族史进行积分统计。调查结果显示, NC组47%患者无胃病家族史, IM组、EC组的胃病家族史则分别为25%和23%; 与之相反, IM组有19%的病例有胃病家族史(积分 $>6$ 分), 而EC组和NC组分别为4%和3%。由此提示, 包括胃癌在内的胃病家族史与IM的发生密切相关<sup>[42]</sup>。2005年, 香港针对270例胃癌患者一级亲属的调查表明, 其胃黏膜IM的发生率为30%, 并且, 胃癌患者兄弟姐妹发生IM的风险显著高于胃癌患者的父母( $OR = 2.42$ , 95%CI: 1.42-4.32)<sup>[43]</sup>。2013年, 韩国的一项临床研究显示, 胃黏膜IM发生率在有胃癌家族史的人群显著高于正常人群。该研究纳入了224例胃癌患者一级亲属和224例严格配比的对照者, 比较两组间年龄、*H. pylori*感染、吸烟、饮食、社会经济等因素对萎缩及IM的影响, 多因素回归分析结果显示, 在男性患者中, 胃癌患者一级亲属胃窦部IM发生风险显著增加( $OR = 2.69$ , 95%CI: 1.06-6.80), 且年龄每增加5岁, 其IM的发生率增加1.25倍<sup>[44]</sup>。

## 8 饮食因素

在胃黏膜IM发生过程中, 饮食因素同样起着重要的作用。例如来自腌制食物中的亚硝胺类物质可以通过改变胃黏膜上皮细胞的代谢状况, 从而促进胃疾病的发生<sup>[45]</sup>。长期高盐、辛辣刺激饮食和奶制品也可能会诱发IM。而另一些饮食因素, 如新鲜的蔬菜水果则对胃黏膜

IM起着重要的防护作用. 1994年, 一项来自美国的临床研究纳入了100例患者(IM组50例, 无IM组50例), 研究者使用量表调查了两组患者的吸烟及饮食习惯, 结果显示IM组摄入香肠及培根的比例显著高于无IM组<sup>[46]</sup>. 2012年, 一项临床研究对320例消化不良的患者根据有无胃黏膜IM分为两组, 结果发现新鲜蔬菜水果, 尤其是维生素C含量高的蔬菜水果对胃黏膜IM的发生起着保护作用(OR = 1.861, 95%CI: 1.089-3.181). 该研究还发现, 大量摄入烟熏食物会使胃黏膜IM的发生风险显著增加(OR = 28.031, 95%CI: 13.884-56.588)<sup>[47]</sup>. 韩国的研究表明, 辛辣刺激饮食使得IM发生风险增加了2.28倍(95%CI: 1.36-3.84), 奶制品使IM风险增加1.40倍(95%CI: 1.12-1.76)<sup>[44]</sup>. 有系统综述对17篇临床研究报道进行了荟萃分析, 结果显示高盐饮食可能增加胃黏膜IM的发生风险(OR = 1.68, 95%CI: 0.98-2.90)<sup>[48]</sup>.

## 9 其他

有研究<sup>[49]</sup>发现, 塞来昔布能够在一定程度上逆转胃黏膜IM, 接受他莫昔芬治疗的乳腺癌患者发生IM的比率较无他莫昔芬者显著降低<sup>[50]</sup>, 提示非甾体类抗炎药和抗雌激素药物有可能防止胃黏膜IM发生或进展. 也有研究报道, 个体收入水平和文化教育程度与胃黏膜IM的发生发展相关, 随着收入水平和受教育程度的提高, 其胃黏膜IM的发生率明显降低<sup>[39]</sup>. 但这些发现尚需更多的研究重复和验证.

## 10 结论

胃黏膜IM是胃癌常见的癌前病变, 其发生涉及年龄、性别、*H. pylori*感染、胆汁反流、肥胖以及吸烟、饮食、遗传等多种因素. 目前尚缺乏有效的IM治疗药物和方法, 也无阻止其向胃癌进展的有效措施. 因此, 胃黏膜IM的防治重在预防和监测. 对于慢性萎缩性胃炎患者, 尤其是男性、年龄>40岁和有胃癌家族史者, 应检测并根除*H. pylori*, 指导其减肥、戒烟酒、避免高盐和烟熏食品、多食新鲜蔬果. 同时, 应建议患者定期复查胃镜和胃黏膜活检, 一旦发现胃黏膜病变进展至高级别上皮内瘤变或早期胃癌, 应及时给予内镜下黏膜切除术或者外科手术治疗.

胃黏膜IM的研究在多个方面仍有待于加

强. 在危险因素调查方面, 目前的报道多为国外研究, 我国学者应当加强对国人尤其是胃癌高发区人群的调查, 以进一步明确我国胃黏膜IM的常见危险因素, 为IM的预防提供可靠的依据. 在胃黏膜IM的随访与监测方面, 胃镜和胃黏膜活检是目前唯一有效的方法, 但什么样的IM患者需要接受随访、多长时间随访一次却没有明确. 美国消化内镜学会<sup>[51]</sup>推荐对于重度IM或不完全型IM每年检测一次胃镜, 若不属于重度IM或不完全型IM则无需监测和随访. 而意大利学者<sup>[16]</sup>推荐对中重度IM、不完全型IM、胃癌患者一级亲属或抽烟者每年随访一次, 若不属于上述范畴则每2-3年随访一次. 我国尚无共识或指南规范IM患者的随访对象和随访时间间隔. 在胃黏膜IM的治疗方面, 据未发表的资料显示, 某些中药如羔羊胃B<sub>12</sub>可能对慢性萎缩性胃炎伴肠化生有一定的逆转作用, 但需更多的研究证实. 此外, 针对胃黏膜IM的逆转药物研发虽然艰巨, 但临床应用前景广阔, 仍应给与充分的重视. 在胃黏膜IM的发生及其癌变机制的研究方面, 已经有多个分子和信号转导途径被报道参与其中<sup>[52]</sup>, 但IM的各种危险因素以及慢性炎症如何激发和调控上述分子与信号转导途径却不明确. 深入开展分子机制的研究将有助于加深我们对胃黏膜IM的理解, 并有助于寻找有效的IM治疗靶点, 为IM逆转治疗新药的开发奠定基础.

多种恶性肿瘤的发生发展均需经历癌前病变这一阶段, 比如Barret食管之于食管腺癌、大肠腺瘤之于大肠癌等. 对胃黏膜IM的成功防控必将对具有癌前病变经历的其他多种恶性肿瘤的防治带来示范效应. 因此, 胃黏膜IM的危险因素调查等多个方面的研究应当引起相关学者的广泛关注.

## 11 参考文献

- 1 张迪, 柯丽, 时永全. 重视胃黏膜肠上皮化生的随访与监测. 中华消化杂志 2015; 35: 155-157
- 2 Du Y, Bai Y, Xie P, Fang J, Wang X, Hou X, Tian D, Wang C, Liu Y, Sha W, Wang B, Li Y, Zhang G, Li Y, Shi R, Xu J, Li Y, Huang M, Han S, Liu J, Ren X, Xie P, Wang Z, Cui L, Sheng J, Luo H, Wang Z, Zhao X, Dai N, Nie Y, Zou Y, Xia B, Fan Z, Chen Z, Lin S, Li ZS. Chronic gastritis in China: a national multi-center survey. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 21 [PMID: 24502423 DOI: 10.1186/1471-230X-14-21]
- 3 Yuasa Y. Control of gut differentiation and intestinal-type gastric carcinogenesis. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 592-600 [PMID: 12894247]

## 同行评价

本文对胃黏膜肠上皮化生的危险因素进行了分析总结, 选题切入目前消化疾病的研究要点, 有较好的临床意义.

- 4 Kim HJ, Choi BY, Byun TJ, Eun CS, Song KS, Kim YS, Han DS. [The prevalence of atrophic gastritis and intestinal metaplasia according to gender, age and Helicobacter pylori infection in a rural population]. *J Prev Med Public Health* 2008; 41: 373-379 [PMID: 19037166 DOI: 10.3961/jpmph.2008.41.6.373]
- 5 You WC, Li JY, Blot WJ, Chang YS, Jin ML, Gail MH, Zhang L, Liu WD, Ma JL, Hu YR, Mark SD, Correa P, Fraumeni JF, Xu GW. Evolution of precancerous lesions in a rural Chinese population at high risk of gastric cancer. *Int J Cancer* 1999; 83: 615-619 [PMID: 10521796]
- 6 Moayyedi P, Hunt RH. Helicobacter pylori public health implications. *Helicobacter* 2004; 9 Suppl 1: 67-72 [PMID: 15347308]
- 7 Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier JC, Celiński K, Giguère M, Rivière M, Mégraud F. Helicobacter pylori eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 377: 905-913 [PMID: 21345487 DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60020-2]
- 8 Hunt RH, Xiao SD, Megraud F, Leon-Barua R, Bazzoli F, van der Merwe S, Vaz Coelho LG, Fock M, Fedail S, Cohen H, Malfertheiner P, Vakil N, Hamid S, Goh KL, Wong BC, Krabshuis J, Le Mair A. Helicobacter pylori in developing countries. World Gastroenterology Organisation Global Guideline. *J Gastrointest Liver Dis* 2011; 20: 299-304 [PMID: 21961099]
- 9 Eidt S, Stolte M. Antral intestinal metaplasia in Helicobacter pylori gastritis. *Digestion* 1994; 55: 13-18 [PMID: 8112491]
- 10 Yee YK, Wong KW, Hui CK, Chan CK, Chan AO, Lam SK, Fung FM, Hung I, Wong BC. Prevalence and time trend of intestinal metaplasia in Hong Kong. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 896-899 [PMID: 19646018 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.05799.x]
- 11 Craanen ME, Dekker W, Blok P, Ferwerda J, Tytgat GN. Intestinal metaplasia and Helicobacter pylori: an endoscopic bioptic study of the gastric antrum. *Gut* 1992; 33: 16-20 [PMID: 1740271]
- 12 Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, Taniyama K, Sasaki N, Schlemper RJ. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 784-789 [PMID: 11556297]
- 13 Yeh LY, Raj M, Hassan S, Aziz SA, Othman NH, Mutum SS, Naik VR. Chronic atrophic antral gastritis and risk of metaplasia and dysplasia in an area with low prevalence of Helicobacter pylori. *Indian J Gastroenterol* 2009; 28: 49-52 [PMID: 19696988 DOI: 10.1007/s12664-009-0017-0]
- 14 Ajdarkosh H, Sohrabi M, Moradniani M, Rakhshani N, Sotodeh M, Hemmasi G, Khoonsari M, Ameli M, Malekzadeh R, Zamani F. Prevalence of gastric precancerous lesions among chronic dyspeptic patients and related common risk factors. *Eur J Cancer Prev* 2015; 24: 400-406 [PMID: 25793916 DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000118]
- 15 Ayala Ríos S, Pichilingue Prieto O, Capcha Loyola T, Alba Rodríguez ME, Pichilingue Reto C. [Dyspepsia: clinical characteristics, endoscopic and histological findings in patients of the Hospital Nacional Hipólito Unanue, Lima, Peru, during 2010]. *Rev Gastroenterol Peru* 2013; 33: 28-33 [PMID: 23539053]
- 16 Zullo A, Hassan C, Romiti A, Giusto M, Guerriero C, Lorenzetti R, Campo SM, Tomao S. Follow-up of intestinal metaplasia in the stomach: When, how and why. *World J Gastrointest Oncol* 2012; 4: 30-36 [PMID: 22468181 DOI: 10.4251/wjgo.v4.i3.30]
- 17 Zhou L, Lin S, Ding S, Huang X, Jin Z, Cui R, Meng L, Li Y, Zhang L, Guo C, Xue Y, Yan X, Zhang J. Relationship of Helicobacter pylori eradication with gastric cancer and gastric mucosal histological changes: a 10-year follow-up study. *Chin Med J (Engl)* 2014; 127: 1454-1458 [PMID: 24762588]
- 18 Ohkuma K, Okada M, Murayama H, Seo M, Maeda K, Kanda M, Okabe N. Association of Helicobacter pylori infection with atrophic gastritis and intestinal metaplasia. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: 1105-1112 [PMID: 11106088]
- 19 van der Hulst RW, van der Ende A, Dekker FW, Ten Kate FJ, Weel JF, Keller JJ, Kruizinga SP, Dankert J, Tytgat GN. Effect of Helicobacter pylori eradication on gastritis in relation to cagA: a prospective 1-year follow-up study. *Gastroenterology* 1997; 113: 25-30 [PMID: 9207258]
- 20 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 [PMID: 11106679]
- 21 Wong BC, Lam SK, Wong WM, Chen JS, Zheng TT, Feng RE, Lai KC, Hu WH, Yuen ST, Leung SY, Fong DY, Ho J, Ching CK, Chen JS. Helicobacter pylori eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 187-194 [PMID: 14722144]
- 22 Lee YC, Chen TH, Chiu HM, Shun CT, Chiang H, Liu TY, Wu MS, Lin JT. The benefit of mass eradication of Helicobacter pylori infection: a community-based study of gastric cancer prevention. *Gut* 2013; 62: 676-682 [PMID: 22698649 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302240]
- 23 Lu B, Chen MT, Fan YH, Liu Y, Meng LN. Effects of Helicobacter pylori eradication on atrophic gastritis and intestinal metaplasia: a 3-year follow-up study. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 6518-6520 [PMID: 16425426]
- 24 陈胜良, 莫剑忠, 陈晓宇, 萧树东. 胆汁反流、胃酸和幽门螺杆菌感染共同作用对胃黏膜损伤程度和分布的影响. *胃肠病学* 2002; 7: 280-282
- 25 Bechi P, Amorosi A, Mazzanti R, Dei R, Bianchi S, Mugnai L, Masini E. Reflux-related gastric mucosal injury is associated with increased mucosal histamine content in humans. *Gastroenterology* 1993; 104: 1057-1063 [PMID: 8462794]
- 26 许平, 陆敏, 高玮, 徐晓萍, 吴英, 陈胜良. 以胃黏膜



- 胆汁酸浓度评估胆汁反流对胃粘膜组织的作用. 胃肠病学 2010; 15: 475-477
- 27 Seven R, Mercan S, Ozarmağan S, Titiz I, Savci N, Doğan O. Nucleolar organizing regions in the operated rat stomach: relationship to metaplasia, dysplasia and carcinoma. *Br J Surg* 1993; 80: 57-59 [PMID: 8428295]
  - 28 Dixon MF, Mapstone NP, Neville PM, Moayyedi P, Axon AT. Bile reflux gastritis and intestinal metaplasia at the cardia. *Gut* 2002; 51: 351-355 [PMID: 12171955]
  - 29 Matsuhisa T, Arakawa T, Watanabe T, Tokutomi T, Sakurai K, Okamura S, Chono S, Kamada T, Sugiyama A, Fujimura Y, Matsuzawa K, Ito M, Yasuda M, Ota H, Haruma K. Relation between bile acid reflux into the stomach and the risk of atrophic gastritis and intestinal metaplasia: a multicenter study of 2283 cases. *Dig Endosc* 2013; 25: 519-525 [PMID: 23363381 DOI: 10.1111/den.12030]
  - 30 Festi D, Scafoli E, Baldi F, Vestito A, Pasqui F, Di Biase AR, Colecchia A. Body weight, lifestyle, dietary habits and gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1690-1701 [PMID: 19360912]
  - 31 Csendes A, Burgos AM, Smok G, Burdiles P, Henriquez A. Effect of gastric bypass on Barrett's esophagus and intestinal metaplasia of the cardia in patients with morbid obesity. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 259-264 [PMID: 16455459]
  - 32 Felley C, Bouzourene H, VanMelle MB, Hadengue A, Michetti P, Dorta G, Spahr L, Giostra E, Frossard JL. Age, smoking and overweight contribute to the development of intestinal metaplasia of the cardia. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2076-2083 [PMID: 22563195 DOI: 10.3748/wjg.v18.i17.2076]
  - 33 Shousha S, Barrison IG, El-Sayeed W, Khan S, Parkins RA. A study of incidence and relationship of intestinal metaplasia of gastric antrum and gastric metaplasia of duodenum in patients with nonulcer dyspepsia. *Dig Dis Sci* 1984; 29: 311-316 [PMID: 6705642]
  - 34 Russo A, Maconi G, Spinelli P, Felice GD, Eboli M, Andreola S, Ravagnani F, Settesoldi D, Ferrari D, Lombardo C, Bertario L. Effect of lifestyle, smoking, and diet on development of intestinal metaplasia in *H. pylori*-positive subjects. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1402-1408 [PMID: 11374674]
  - 35 Peleteiro B, Lunet N, Figueiredo C, Carneiro F, David L, Barros H. Smoking, *Helicobacter pylori* virulence, and type of intestinal metaplasia in Portuguese males. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 322-326 [PMID: 17301266]
  - 36 Morais S, Rodrigues S, Amorim L, Peleteiro B, Lunet N. Tobacco smoking and intestinal metaplasia: Systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2014; 46: 1031-1037 [PMID: 25195087 DOI: 10.1016/j.dld.2014.08.034]
  - 37 Jedrychowski W, Popiela T, Drews M, Gabryelewicz A, Marlicz K, Misiunia P, Wajda Z, Matyja A, Nowak K, Ramroth H, Wahrendorf J. Effect of *Helicobacter pylori* infection, smoking and dietary habits on the occurrence of antrum intestinal metaplasia. Clinico-epidemiological study in Poland. *Pol J Pathol* 1999; 50: 289-295 [PMID: 10721269]
  - 38 Chacaltana Mendoza A, Soriano Álvarez C, Frisancho Velarde O. [Associated risk factors in patients with gastric intestinal metaplasia with mild gastroduodenal disease. Is it always related to *Helicobacter pylori* infection?]. *Rev Gastroenterol Peru* 2012; 32: 50-57 [PMID: 22476178]
  - 39 Joo YE, Park HK, Myung DS, Baik GH, Shin JE, Seo GS, Kim GH, Kim HU, Kim HY, Cho SI, Kim N. Prevalence and risk factors of atrophic gastritis and intestinal metaplasia: a nationwide multicenter prospective study in Korea. *Gut Liver* 2013; 7: 303-310 [PMID: 23710311 DOI: 10.5009/gnl.2013.7.3.303]
  - 40 Correa P, Haenszel W, Cuello C, Zavala D, Fontham E, Zarama G, Tannenbaum S, Collazos T, Ruiz B. Gastric precancerous process in a high risk population: cross-sectional studies. *Cancer Res* 1990; 50: 4731-4736 [PMID: 2369747]
  - 41 Hong JB, Xia L, Zuo W, Wang AJ, Xu S, Xiong HF, Chen YX, Zhu X, Lu NH. Risk factors for intestinal metaplasia in concomitant gastric and duodenal ulcer disease. *Exp Ther Med* 2014; 7: 929-934 [PMID: 24669253]
  - 42 Caygill CPJ, Filipe MI, Hill MJ, Reed PI. Family history of gastric disease: a risk factor for intestinal metaplasia--a gastric precancerous lesion. ECP-EURONUT-Intestinal Metaplasia Study Group, UK Sub-Group. *Eur J Cancer Prev* 1995; 4: 201-203 [PMID: 7767248]
  - 43 Leung WK, Ng EK, Chan WY, Auyeung AC, Chan KF, Lam CC, Chan FK, Lau JY, Sung JJ. Risk factors associated with the development of intestinal metaplasia in first-degree relatives of gastric cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 2982-2986 [PMID: 16365021]
  - 44 Oh S, Kim N, Yoon H, Choi YJ, Lee JY, Park KJ, Kim HJ, Kang KK, Oh DH, Seo AY, Lee JW, Shin CM, Park YS, Oh JC, Lee DH, Jung HC. Risk factors of atrophic gastritis and intestinal metaplasia in first-degree relatives of gastric cancer patients compared with age-sex matched controls. *J Cancer Prev* 2013; 18: 149-160 [PMID: 25337541]
  - 45 Tsugane S, Sasazuki S. Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence. *Gastric Cancer* 2007; 10: 75-83 [PMID: 17577615]
  - 46 Fay M, Fennerty MB, Emerson J, Larez M. Dietary habits and the risk of stomach cancer: a comparison study of patients with and without intestinal metaplasia. *Gastroenterol Nurs* 1994; 16: 158-162 [PMID: 8110846]
  - 47 Taborda AG, Prolla JC. Alimentary factors in the development of gastric intestinal metaplasia in functional dyspeptic patients. *Arq Gastroenterol* 2012; 49: 208-213 [PMID: 23011244]
  - 48 Dias-Neto M, Pintahao M, Ferreira M, Lunet N. Salt intake and risk of gastric intestinal metaplasia: systematic review and meta-analysis. *Nutr Cancer* 2010; 62: 133-147 [PMID: 20099187 DOI: 10.1080/01635580903305391]
  - 49 Hung KH, Yang HB, Cheng HC, Wu JJ, Sheu BS. Short-term celecoxib to regress long-term

- persistent gastric intestinal metaplasia after *Helicobacter pylori* eradication. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 48-53 [PMID: 19793174 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.05974.x]
- 50 Moon CM, Kim SH, Lee SK, Hyeon J, Koo JS, Lee S, Wang JS, Huh WJ, Khurana SS, Mills JC. Chronic tamoxifen use is associated with a decreased risk of intestinal metaplasia in human gastric epithelium. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 1244-1254 [PMID: 24368421 DOI: 10.1007/s10620-013-2994-1]
- 51 Correa P, Piazuelo MB, Wilson KT. Pathology of gastric intestinal metaplasia: clinical implications. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 493-498 [PMID: 20203636 DOI: 10.1038/ajg.2009.728]
- 52 张斌, 时永全. 胃黏膜肠化生调控分子的研究进展. *中华消化病与影像杂志(电子版)* 2013; 3: 157-161

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

## •消息•

### 《世界华人消化杂志》外文字符标准

**本刊讯** 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标。静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P<sup>H</sup>, *H. pylori*不能写成HP, T<sub>1/2</sub>不能写成tl/2或T, V<sub>max</sub>不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*l*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), *S*(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, °C), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), *ρ*(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), *φ*(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), *T*<sub>max</sub>, *C*<sub>max</sub>, *V*<sub>d</sub>, *T*<sub>1/2</sub> *CI*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
8226 Regency Drive, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

