

· 共识与指南 ·

# 慢性萎缩性胃炎诊疗和羔羊胃提取物维 B12 临床应用专家指导意见\*

时永全<sup>1</sup> 陈 敏<sup>1</sup> 王学红<sup>2</sup> 郑 勇<sup>3</sup> 曲 波<sup>4</sup> 张晓岚<sup>5</sup> 杨仕明<sup>6</sup> 吴开春<sup>1#</sup>

空军军医大学第一附属医院消化内科 肿瘤生物学国家重点实验室

国家消化系统疾病临床医学研究中心<sup>1</sup>(710032) 青海大学附属医院消化内科<sup>2</sup>

石河子大学医学院第一附属医院消化内科<sup>3</sup> 哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科<sup>4</sup>

河北医科大学第二医院消化内科<sup>5</sup> 陆军军医大学第二附属医院消化内科<sup>6</sup>

**摘要** 慢性萎缩性胃炎(CAG),以及在此基础上发生的胃黏膜肠化生(GIM)使胃癌发生风险显著升高,阻断胃黏膜萎缩和GIM的发展对于降低胃癌发病率具有重要意义。既往研究认为,根除幽门螺杆菌可在一定程度上逆转胃黏膜萎缩。新近研究发现,GIM也可在一定程度上被逆转。临床研究表明,羔羊胃提取物维B12对GIM具有显著的逆转效应。本文就CAG诊疗和羔羊胃提取物维B12的临床应用进行综述,并制定专家指导意见,以更好地指导CAG和GIM的逆转治疗。

**关键词** 慢性萎缩性胃炎; 肠化生; 羔羊胃提取物维B12; 幽门螺杆菌

**Specialist Instruction for Diagnosis and Treatment of Chronic Atrophic Gastritis and Clinical Application of Lamb's Tripe Extract and Vitamin B12 Capsule** SHI Yongquan<sup>1</sup>, CHEN Min<sup>1</sup>, WANG Xuehong<sup>2</sup>, ZHENG Yong<sup>3</sup>, QU Bo<sup>4</sup>, ZHANG Xiaolan<sup>5</sup>, YANG Shiming<sup>6</sup>, WU Kaichun<sup>1</sup>. <sup>1</sup>National Clinical Research Center for Digestive Diseases, State Key Laboratory of Cancer Biology, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital, Air Force Medical University, Xi'an (710032); <sup>2</sup>Department of Gastroenterology, Qinghai University Affiliated Hospital, Xining; <sup>3</sup>Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital, School of Medicine, Shihezi University, Shihezi, Xinjiang Uygur Autonomous Region; <sup>4</sup>Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin; <sup>5</sup>Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang; <sup>6</sup>Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital, Army Medical University, Chongqing

**Correspondence to:** WU Kaichun, Email: kaicwu@fmmu.edu.cn

**Abstract** Chronic atrophic gastritis (CAG) and gastric intestinal metaplasia (GIM) significantly increase the risk of gastric cancer. Blocking the development of CAG and GIM would help to decrease the incidence of gastric cancer. It was revealed that eradication of *Helicobacter pylori* could reverse gastric mucosa atrophy. Recent studies reported that GIM could also be reversed to a certain extent. Clinical studies demonstrated that Lamb's tripe extract and vitamin B12 capsule exhibited significant reversal effect on GIM. The present study systemically reviewed the diagnosis and treatment of CAG and clinical application of Lamb's tripe extract and vitamin B12 capsule, and established the specialist instruction that would guide the reversal treatment of CAG and GIM.

**Key words** Chronic Atrophic Gastritis; Intestinal Metaplasia; Lamb's Tripe Extract and Vitamin B12 Capsule; *Helicobacter pylori*

慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)是慢性胃炎的类型之一,是胃黏膜上皮和固有腺体萎缩、伴或不伴肠化生和(或)假幽门腺化生的一种

消化系统常见病。胃黏膜肠化生(gastric intestinal metaplasia, GIM)指胃黏膜被由杯状细胞、Paneth细胞、吸收细胞等组成的、分泌黏液的肠黏膜所替代的一种病理状态。在肠型胃癌发生的Correa模式(正常胃黏膜→慢性非萎缩性胃炎→CAG→GIM→异型增生→肠型胃癌)中,CAG属于癌前疾病,GIM和异型增生属于癌前病变。从广义上讲,胃黏膜萎

DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2022.11.004

\*原文刊载于《中华消化杂志》,经中华医学会和《中华消化杂志》编辑部授权转载

#本文通信作者, Email: kaicwu@fmmu.edu.cn

缩、GIM和异型增生可统称为胃癌的癌前病变。其中,胃黏膜萎缩和GIM演变为胃癌的时间较异型增生,是临床上干预胃癌发生的主要阶段。

CAG和GIM是多种因素综合作用的结果,与幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)感染、环境、免疫、遗传、胆汁反流、高盐和低维生素饮食等因素有关,特别是Hp感染与CAG的活动性改变和反复发作有关。既往研究认为,根除Hp能在一定程度上改善胃黏膜萎缩,但不能逆转GIM,但新近研究证实,随着随访时间的延长,根除Hp对GIM的改善作用逐渐显现。CAG和GIM都存在自发性逆转现象,同时,研究显示某些药物能促进GIM的逆转,其中羔羊胃提取物维B12(Lamb's tripe extract and vitamin B12 capsule, LTEVB12)受到越来越多的关注。多中心、随机、双盲、安慰剂对照Ⅳ期临床试验结果表明,LTEVB12具有显著逆转胃黏膜萎缩和GIM的效果。为规范LTEVB12在CAG和GIM逆转治疗中的应用,特制定本专家指导意见。

### 一、CAG和GIM的流行病学

多数CAG患者无明显临床症状,因此其在人群中的确切患病率尚不十分清楚。现有研究表明,CAG在不同国家、地区人群中的发病率和患病率各不相同且差异较大,此差异不仅与各地区Hp感染率的差异有关,与所感染Hp的毒力基因、生活环境和遗传背景的差异亦均有关。

自然人群中CAG患病率一般随年龄增长而升高<sup>[1]</sup>,这主要与Hp感染率随年龄增长而上升有关,与性别的关系不明显<sup>[2]</sup>。世界卫生组织调查发现20~50岁人群的CAG患病率仅在10%左右,而51~65岁人群的CAG患病率高达50%以上。纳入14项前瞻性随访研究的meta分析显示,CAG年发病率约为10.9%,其中胃癌高危人群和Hp感染者的CAG发病率较高<sup>[3]</sup>。一篇包含107项研究的meta分析表明,CAG全球患病率为33%,其中胃癌高发国家CAG患病率高于胃癌低发国家(42%对23%),Hp感染者CAG患病率高于未感染者(46%对17%)<sup>[2]</sup>。美国胃肠病学会2020年发布的meta分析显示,GIM在全球范围内的检出率存在显著地区差异,根据检出率高低排序,居前三位的依次为南美(23.9%)、东亚(21.0%)和东欧(18.7%)<sup>[4]</sup>。2014年,由中华医学会消化内镜学分会牵头开展的一项横断面调查纳入10个城市、30个中心共8 892例有上消化道症状且经胃镜检查证实的慢性胃炎患者,平均年龄(49.4±13.2)岁,结果显示,在各型慢性胃炎中,内镜诊断慢

性非萎缩性胃炎最常见(49.4%),其次是慢性非萎缩性胃炎伴糜烂(42.3%),CAG占17.7%;病理诊断胃黏膜萎缩占25.8%,GIM占23.6%,异型增生占7.3%。以病理诊断为“金标准”,则内镜诊断胃黏膜萎缩的敏感性仅为42%,特异性为91%<sup>[5]</sup>。由此可见,我国CAG和GIM患病率较高,但内镜诊断CAG的敏感性较低,需结合病理学检查结果。

### 二、CAG的临床表现

大多数CAG患者无明显症状<sup>[6-12]</sup>,即使有症状也多为非特异性<sup>[9,12]</sup>,且有或无不适症状、症状严重程度与CAG的分类、内镜下表现、胃黏膜组织学分级等均无明显相关性<sup>[1,7,10]</sup>。CAG的常见临床表现与消化不良相似<sup>[9]</sup>,可表现为中上腹不适、早饱感、餐后饱胀、钝痛、烧灼痛等<sup>[1,9-11,13]</sup>,多数患者有上腹痛和腹胀两种症状,部分患者多种症状并存<sup>[5]</sup>,也可表现为食欲减退或缺乏、嗝气、反酸、恶心等<sup>[10]</sup>,部分患者还伴有焦虑、抑郁等精神心理症状<sup>[8]</sup>。病情严重的患者可有贫血、消瘦、舌炎、腹泻等表现<sup>[14]</sup>。心理因素往往会加重患者的临床症状<sup>[9]</sup>。

由自身免疫性胃炎引发的CAG,患者可长时间缺乏典型临床症状,胃体萎缩发生后,首诊症状以贫血和维生素B12缺乏引起的神经系统症状为主<sup>[1,8]</sup>。有研究<sup>[15]</sup>表明,因胃体黏膜萎缩、胃酸减少引起的缺铁性小细胞性贫血可先于大细胞性贫血出现。CAG伴恶性贫血者常出现乏力,可伴有维生素B12缺乏引起的症状,如明显厌食、体质量减轻等,一般消化道症状较少<sup>[10,12]</sup>。

CAG患者多无明显体征,有时可有上腹部轻度压痛或按之不适感,合并贫血者可见贫血外貌。

### 三、CAG的诊断

结合患者的临床表现和内镜、病理学、实验室检查可对CAG作出诊断,其中内镜和组织病理学检查是萎缩性胃炎诊断的关键。CAG的发现依靠内镜医师对黏膜病变的观察,其最终诊断依赖组织病理学。

1. 内镜检查:白光内镜下,萎缩性胃炎的特征性表现为黏膜红白相间,以白为主,皱襞变平甚至消失,部分黏膜血管显露,可伴有黏膜颗粒或结节状等改变<sup>[16]</sup>。窄带成像技术<sup>[17-18]</sup>、蓝激光成像技术<sup>[18-19]</sup>、激光共聚焦显微内镜技术等有利于观察胃小凹、上皮细胞、杯状细胞、血管等微细结构变化,对CAG的诊断更具优势,同时可帮助内镜医师对可疑部位进行靶向活检,有助于提高活检取材的准确性。

2. 病理学检查:内镜医师可根据需求决定活检取材标本数(一般为2~5块)和部位。如取5块活检组织,则为胃窦2块(分别取自距幽门2~3 cm处的胃大弯和胃小弯),胃体2块(分别取自距贲门8 cm处的胃大弯和距胃角口侧4 cm处的胃小弯),胃角1块。标本应足够大,并且达到黏膜肌层。对黏膜隆起、凹陷、变色等可见病灶应另取标本。不同部位的标本须分开装瓶,并向病理科提供取材部位、内镜下所见和简要病史<sup>[1]</sup>。活检病理结果示固有腺体减少,即可诊断CAG<sup>[1]</sup>。病理医师需观察胃黏膜黏液层、表面上皮、小凹上皮和腺管上皮表面有无Hp并进行描述。AB-PAS染色有助于对不明显的GIM作出诊断。在显微镜下,可将胃黏膜萎缩、Hp感染和GIM分为轻、中、重度。

3. 实验室检查:①血清胃泌素17(gastrin 17, G-17)、胃蛋白酶原(pepsinogen, PG) I 和PG I 与PG II 比值(PG I to PG II ratio, PGR)检测。检测G-17、PG I 和PGR对有无胃黏膜萎缩和萎缩部位的判定有一定意义。胃体黏膜萎缩患者血清G-17水平升高,PG I 或PGR降低;胃窦黏膜萎缩患者血清G-17水平降低,PG I 或PGR在正常参考值范围内;全胃黏膜萎缩者则G-17和PG I 或PGR均降低<sup>[1,6,20-22]</sup>。PG I  $\leq 70$  ng/mL和PGR $\leq 3$ 可作为判断萎缩性胃炎的阈值<sup>[23-24]</sup>。PG I 诊断萎缩性胃炎的准确性低于PGR或PGR联合PG I <sup>[25]</sup>,同时结合Hp检测可提高诊断准确性<sup>[26]</sup>。②Hp感染检测。Hp感染是CAG最重要的病因<sup>[1]</sup>,进行Hp感染检测既有利于萎缩性胃炎的诊断,也可治疗提供依据。常用Hp感染检测方法包括尿素呼气试验、快速尿素酶试验、胃黏膜组织HE染色、粪便Hp抗原检测等。③血清维生素B12和自身抗体检测。对于怀疑自身免疫性胃炎的患者,建议检测血清维生素B12、自身抗体(抗壁细胞抗体、抗内因子抗体)等<sup>[27]</sup>。

#### 四、CAG 的治疗

CAG的治疗应尽可能针对病因,遵循个体化原则。治疗目的是祛除病因、缓解症状和改善胃黏膜组织学,对重度CAG或伴有异型增生的患者应注意预防恶变。

1. 消除或削弱攻击因子:①根除Hp。应评估所有CAG患者的Hp感染情况,如为阳性,无论有无症状和并发症,均应行Hp根除治疗<sup>[26]</sup>,除非有抗衡因素(包括患者合并某些疾病、社区再感染率高、卫生资源优先度安排等)存在。根除Hp有利于胃黏膜的修复,可显著改善胃黏膜炎症反应,并阻止或延

缓胃黏膜萎缩和GIM的发生、发展,甚至有可能部分逆转胃黏膜萎缩。2017年一篇包括52 363例受试者的meta分析显示,Hp根除患者的胃腺癌患病风险显著低于对照组(RR=0.56, 95% CI: 0.48~0.66,  $P<0.01$ ),CAG患者可因根除Hp获益,从而降低胃癌发生风险,GIM或异型增生患者则获益不明显<sup>[28]</sup>。然而,韩国一项对598例受试者进行为期10年随访的队列研究<sup>[29]</sup>表明,Hp根除对胃黏膜萎缩和GIM均有逆转作用,Hp根除后3~5年胃窦和胃体GIM可消失。尽管GIM患者是否能从根除Hp中获益仍存在争议,但目前认为根除Hp对延缓GIM进展和减轻胃部炎症均有积极作用。Hp根除治疗方案应参照我国第五次Hp感染处理共识<sup>[30]</sup>。②抑酸或抗酸治疗。对于有胃黏膜糜烂或以胃灼热、反酸、上腹痛等症状为主者,根据病情或症状严重程度,可短期应用质子泵抑制剂、 $H_2$ 受体拮抗剂或抗酸剂进行抑酸或抗酸治疗。③针对胆汁反流、消化不良的治疗。对于存在胆汁反流者,可予熊去氧胆酸,以及中和胆汁的黏膜保护剂如铝碳酸镁等<sup>[8]</sup>;促胃肠动力药多潘立酮、莫沙必利、伊托必利等可消除或减少胆汁反流,同时适用于以上腹饱胀、恶心或呕吐等为主要症状者;对于存在明显与进食相关的腹胀、纳差等消化不良症状者,可考虑应用消化酶制剂。

2. 增强胃黏膜保护:对于有胃黏膜糜烂或症状明显者,可应用胶体铋、铝碳酸镁、硫糖铝、瑞巴派特、替普瑞酮、米索前列醇、吉法酯、依卡倍特等药物增强其胃黏膜保护<sup>[31]</sup>。

3. 中医、中药治疗:多种中成药如摩罗丹、胃复春等,可缓解CAG的消化不良症状,甚至可能有助于改善胃黏膜病理状态<sup>[1]</sup>,可应用于CAG患者的治疗。需要注意的是,中成药多缺乏多中心、安慰剂对照、大样本、长期随访临床研究证据。

4. 其他:①伴胃黏膜异型增生的处理。对低级别异型增生可加强随访观察,高级别异型增生应考虑内镜下治疗。②抗抑郁药、抗焦虑药、镇静药的应用。对于存在抑郁、焦虑的CAG患者,可酌情选用选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(如帕罗西汀)或三环类抗抑郁药(如阿米替林)和复方制剂(如氟哌噻吨美利曲辛)等<sup>[9]</sup>。③维生素B12和叶酸的应用。维生素B12和叶酸适用于有恶性贫血的CAG患者。④抗氧化剂的应用。维生素C、维生素E、 $\beta$ -胡萝卜素、微量元素硒等抗氧化剂可清除Hp感染和炎症所产生的氧自由基,并抑制胃内亚硝胺化合物生成,对胃癌有一定预防作用<sup>[31]</sup>,可用于CAG患者的治疗。



### 五、CAG和GIM的癌变风险评估

胃黏膜萎缩的范围和程度与胃癌发生风险密切相关,胃黏膜萎缩累及范围越广,胃癌发生风险越高<sup>[32]</sup>。瑞典一项包括338 911例患者、平均随访10年的队列研究<sup>[33]</sup>表明,1.18%的慢性胃炎、2.00%的CAG、2.56%的GIM、5.26%的胃黏膜异型增生患者在20年内发展为胃癌,CAG和GIM发生胃癌的风险值分别为4.5和6.2。据估算,在东亚地区的胃癌高发国家,CAG和GIM的年癌变率分别为1.8%和10%<sup>[34]</sup>。荷兰一项对92 250例胃癌前病变患者随访10年的队列研究<sup>[35]</sup>显示,CAG患者胃癌年发生率为0.1%,CAG合并GIM患者胃癌年发生率为0.25%,胃黏膜萎缩和GIM均为胃癌发生的独立危险因素。

1. 血清PG、G-17和Hp抗体检测有助于胃癌风险评估:感染Hp时,胃窦胃泌素分泌增多,导致PG分泌增加,PG II升高幅度较PG I明显,PGR降低,根除Hp后则PG I、PG II水平降低,PGR升高。采用血清PG(PG I、PG II和PGR)联合血清Hp抗体检测,将“血清PG I  $\leq 70 \mu\text{g/L}$ 且PGR $\leq 3$ ”定义为PG阳性,将Hp-IgG阳性定义为Hp阳性,据此将人群分为A组(Hp和PG均阴性)、B组(Hp阳性、PG阴性)、C组(Hp和PG均阳性)、D组(Hp阴性、PG阳性)四组,不同组间胃癌发生率不同。此种胃癌风险分层方法被称为ABCD法,能有效识别胃癌高危个体,是胃癌风险的有效预测指标<sup>[36]</sup>。国内研究<sup>[37]</sup>进一步将PGR、Hp-IgG、G-17与年龄、性别,以及食用腌制、油炸食品等因素相结合构建胃癌风险评估量表(表1),该量表能有效鉴别胃癌中高风险人群并提高早期胃癌检出率。

2. 胃炎评估分期系统OLGA(operative link for gastritis assessment)和胃黏膜肠化生评估分期系统OLGIM(operative link for gastric intestinal metaplasia assessment)有利于胃癌风险分层<sup>[1,38]</sup>:2007年,国际研究小组提出了OLGA分期系统<sup>[39]</sup>,针对胃黏膜萎缩程度和累及范围进行分期(表2);2010年,在OLGA分期系统的基础上推出了OLGIM分期系统(表3)<sup>[40]</sup>。

在临床实践中,推荐将OLGA与OLGIM分期联合使用,可更精确地预测胃癌风险。国内外大量研究表明,OLGA/OLGIM分期为Ⅲ或Ⅳ期者与胃癌存在显著相关性,高危OLGA/OLGIM分期(Ⅲ或Ⅳ期)进展为胃癌的风险分别是低危OLGA/OLGIM分期(I或Ⅱ期)患者的19.9倍和38.2倍<sup>[41-45]</sup>。因此,临床医师可根据患者的OLGA/OLGIM分期制订个

体化内镜监测计划,以有效实施胃癌的二级预防:分期为Ⅰ期(轻至中度、局限于胃窦的CAG)者,建议每3年复查1次高清内镜;分期为Ⅰ或Ⅱ期(伴有GIM的轻至中度CAG)者,建议每2或3年复查1次高清内镜;分期为Ⅲ或Ⅳ期(累及全胃的重度CAG)者,建议每1或2年复查1次高清内镜<sup>[32,46]</sup>。对自身免疫性胃炎患者的最佳监测间隔时间尚无定论。临床医师应认识到,对于恶性贫血且近期未接受内镜检查的患者,应进行内镜检查和靶向区域活检以确认有无以胃体为主的CAG,并采取风险分层以排除常见的胃肿瘤(包括神经内分泌肿瘤)<sup>[17,47]</sup>。

表1 胃癌风险评估量表<sup>[37]</sup>

指标	分值	指标	分值
年龄		Hp-IgG	
40~49岁	0	阴性(<34酶免疫分析单位)	0
50~59岁	4	阳性( $\geq 34$ 酶免疫分析单位)	1
60~69岁	6	PGR	
>69岁	9	$\geq 3.89$	0
性别		<3.89	3
女	0	G-17	
男	4	$\leq 1.49 \text{ ng/L}$	0
食用腌制食品		1.50~5.70 ng/L	3
偶尔( $\leq 3$ 次/周)	0	>5.70 ng/L	4
经常(>3次/周)	2		
食用油炸食品			
偶尔( $\leq 3$ 次/周)	0		
经常(>3次/周)	2		

注:胃癌风险评估量表总分0~11分为胃癌低风险,12~16分为胃癌中风险,17~25分为胃癌高风险

表2 OLGA胃炎评估分期系统

胃窦(包括胃角)	胃体			
	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3 OLGIM胃黏膜肠化生评估分期系统

胃窦(包括胃角)	胃体			
	无肠化生 (0分)	轻度肠化生 (1分)	中度肠化生 (2分)	重度肠化生 (3分)
无肠化生(0分)	0期	I期	II期	II期
轻度肠化生(1分)	I期	I期	II期	III期
中度肠化生(2分)	II期	II期	III期	IV期
重度肠化生(3分)	III期	III期	IV期	IV期

## 六、GIM 逆转的可能性

已有多项研究通过长期随访发现了 GIM 的逆转<sup>[29,48-50]</sup>。在全球范围内, GIM 组织学改善的累积回归风险在随访 1、3、5 年波动于 19.4%~29.7% 之间<sup>[51]</sup>。GIM 存在自发性逆转的可能。1990 年, 一项针对哥伦比亚高危地区 1 422 名自愿接受胃黏膜活检的居民进行的随访时间长达 3~16 年(平均 5.1 年)的研究<sup>[52]</sup>发现, >40 岁和 ≤40 岁人群的 GIM 自发性逆转率分别为 3.7/100 人年和 5.4/100 人年。根除 Hp 也可能逆转 GIM。2018 年, 一项随访时间长达 10 年的研究<sup>[29]</sup>发现, Hp 根除治疗组随访 5~10 年后, 胃窦和胃体 GIM 逆转率分别为 33.9% 和 44.4%。2021 年, 一项在西班牙裔胃癌前病变人群中进行的随访时间长达 20 年的队列研究<sup>[50]</sup>发现, 接受 Hp 根除治疗的患者 GIM 逆转率约为 20%, 与 CAG 逆转率近似。一些药物(如塞来昔布、维生素 B12、摩罗丹、LTEVB12 等)干预也显示出对 GIM 的逆转作用<sup>[53-57]</sup>。基于以上研究证据, 本指导意见认为 GIM 是可以被逆转的。

## 七、LTEVB12 逆转胃黏膜萎缩和 GIM 的临床证据

LTEVB12 为复方制剂, 具有分解蛋白质、促进胃肠道腺体分泌、改善消化道血液循环、提高消化道对营养成分的吸收能力、调节菌群失调等作用。采用多种色谱方法对 LTEVB12 原料药的药效物质进行分离、分析, 发现其至少含有 2 种凝乳酶和 1 种胃蛋白酶成分, 且原料药富含抗氧化活性成分, 其糖蛋白成分能增强益生菌的生长活性<sup>[58]</sup>。此外, 相关基础研究<sup>[59]</sup>发现, LTEVB12 可显著抑制大鼠胃黏膜癌前病变进展。

为获得 LTEVB12 逆转胃黏膜萎缩和 GIM 的高级别循证依据, 我国于 2012 年开展了 LTEVB12 治疗 CAG 的Ⅳ期临床试验。该试验采用随机、双盲、安慰剂对照设计, 在 17 个中心纳入 850 例 Hp 阴性 CAG 患者, 按 2:1 的比例将患者随机分为 LTEVB12 治疗组和安慰剂对照组, 疗程为 6 个月, 采用慢性胃炎新悉尼系统进行治疗前后病理评价。研究结果表明, LTEVB12 治疗胃黏膜萎缩和 GIM 的有效(评分下降 1 级)率分别为 69.1% 和 69.3%, 显著高于对照组的 41.8% 和 38.3% ( $P<0.000 1$ ); 治疗胃黏膜萎缩和 GIM 的显效(评分下降 ≥2 级)率分别为 23.2% 和 53.3%, 显著高于对照组的 7.1% 和 13.3% ( $P<0.000 1$ )。以上结果提示, LTEVB12 能显著逆转胃黏膜萎缩和 GIM。

我国一项纳入 240 例 CAG(伴或不伴 GIM)患者的回顾性队列研究<sup>[60]</sup>发现, 患者接受 LTEVB12 规律治疗(110 U/次, 3 次/d)6 个月后, 胃黏膜萎缩和 GIM 逆转率分别为 45.4%(109/240)和 37.9%(91/240), 总逆转率为 62.9%(151/240); 高危 OLGA 和 OLGIM 分期患者的逆转率高于低危分期患者, OLGA I、II、III、IV 期患者的胃黏膜萎缩逆转率分别为 4/13、30.3%(30/99)、59.5%(50/84)和 70.6%(24/34), OLGIM I、II、III、IV 期患者的 GIM 逆转率分别为 11.5%(7/61)、49.4%(44/89)、51.1%(24/47)和 13/19, OLGA 和 OLGIM 高危分期(III 或 IV 期)逆转为低危分期(0~II 期)的有效率分别为 53.4%(63/118)和 54.5%(36/66)。多因素分析显示, 女性(OR=1.798, 95% CI: 1.055~3.064,  $P<0.05$ )、补充维生素(≥3 次/周; OR=3.730, 95% CI: 1.197~11.627,  $P<0.05$ )、Hp 阴性或根除成功(OR=2.817, 95% CI: 1.171~6.779,  $P<0.05$ )和轻度炎症状态(炎症评分 1~2 分; OR=4.631, 95% CI: 1.480~14.493,  $P<0.05$ )均与 LTEVB12 疗效提高有关, 而大量食用腌制食品(≥3 次/周)与其疗效降低相关(OR=0.384, 95% CI: 0.200~0.740)。

我国另一项纳入 255 例 GIM 患者的回顾性队列研究<sup>[57]</sup>发现, 规律接受 LTEVB12 治疗(110 U/次, 3 次/d)6 个月的患者, GIM 和胃黏膜萎缩逆转率分别为 52.95% 和 48.24%; GIM 逆转失败的患者接受塞来昔布补救治疗(200 mg/次, 1 次/d, 疗程 6 个月)后, GIM 和胃黏膜萎缩逆转率分别为 56.25% 和 51.56%; LTEVB12 初始治疗联合塞来昔布补救治疗的 GIM 总逆转率可达 85.93%, 其中 OLGA 和 OLGIM 高危分期(III 或 IV 期)患者的 GIM 和胃黏膜萎缩逆转率高于低危分期(0~II 期)患者; 高盐饮食是 LTEVB12 逆转 GIM 失败的独立危险因素(OR=1.852, 95% CI: 1.044~3.285,  $P<0.05$ )。

## 八、LTEVB12 治疗 CAG 的用药建议

我国一项回顾性队列研究<sup>[61]</sup>纳入 173 例 CAG 伴 GIM 患者, 予 LTEVB12 治疗(110 U/次, 3 次/d)12 个月, 并分别于治疗 6 个月和 12 个月时复查胃镜和活检病理, 结果显示, LTEVB12 治疗 6 个月时 OLGA 分期降低、OLGIM 分期降低、OLGA 或 OLGIM 分期降低、OLGA 和 OLGIM 分期均降低的患者比例分别为 49.7%(86/173)、32.9%(57/173)、64.7%(112/173)和 17.9%(31/173), LTEVB12 治疗 12 个月时 OLGA 分期降低、OLGIM 分期降低、OLGA 或 OLGIM 分期降低、OLGA 和 OLGIM 分期均降低的患者比例分别为 56.4%(62/110)、41.8%(46/110)、70.9%(78/110)和

27.3% (30/110), 但LTEVB12治疗6个月与12个月的疗效比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );进一步的亚组分析显示,治疗前后OLGA高危分期(Ⅲ或Ⅳ期)降低的患者比例较OLGIM更高( $P<0.05$ ),提示LTEVB12治疗胃黏膜萎缩的疗效优于GIM。

基于以上研究证据,本指导意见推荐,对于Hp阴性或成功根除Hp的CAG(伴或不伴GIM)患者,可给予LTEVB12进行逆转治疗,建议疗程为6个月,治疗结束时可复查胃镜进行OLGA/OLGIM分期评估疗效。对于未发生逆转或仍处于OLGA/OLGIMⅢ或Ⅳ期的患者,可考虑采用其他药物治疗,并应定期进行胃镜随访,密切监测胃黏膜早期癌的发生。

**利益冲突:**参与本专家指导意见撰写和讨论的所有专家均声明不存在利益冲突

**参与讨论的专家(按姓氏汉语拼音排序):**陈红梅(西藏大学医学院临床医学系),陈敏(空军军医大学第一附属医院消化内科),陈旻湖(中山大学附属第一医院消化内科),陈平(内蒙古医科大学第一附属医院消化内科),陈其奎(中山大学孙逸仙纪念医院消化内科),陈卫昌(苏州大学附属第一医院消化内科),陈焯(南方医科大学深圳医院消化内科),陈正义(海口市人民医院消化内科),董卫国(武汉大学人民医院消化内科),杜奕奇(海军军医大学第一附属医院消化内科),房静远(上海交通大学医学院附属仁济医院消化内科),郭晓钟(解放军北部战区总医院消化内科),侯晓华(华中科技大学同济医学院附属协和医院消化内科),李景南(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院消化内科),李鹏(首都医科大学附属北京友谊医院消化内科),李延青(山东大学齐鲁医院消化内科),林志辉(福建省立医院消化内科),刘思德(南方医科大学南方医院消化内科),吕宾(浙江中医药大学附属第一医院消化内科),缪应雷(昆明医科大学第一附属医院消化内科),聂玉强(广州市第一人民医院消化内科),曲波(哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科),沈锡中(复旦大学附属中山医院消化内科),盛剑秋(解放军总医院第七医学中心消化内科),时永全(空军军医大学第一附属医院消化内科),田德安(华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科),庾必光(遵义医学院附属医院消化内科),王邦茂(天津医科大学总医院消化内科),汪芳裕(解放军东部战区总医院消化内科),王俊平(山西省人民医院消化内科),王良静(浙江大学医学院附属第二医院消化内科),王蔚虹(北京大学第一医院消化内科),王学红(青海大学附属医院消化内科),吴开春(空军军医大学第一附属医院消化内科),谢渭芬(海军军医大学第二附属医院消化内科),许洪伟(山东省立医院消化内科),许乐(北京医院消化内科),杨仕明(陆军军医大学第二附属医院消化内科),杨云生(解放军总医院消化内科),曾维政(解放军西部战区总医院消化内科),张炳勇(河南省人民医院消化内科),张国新(江苏省人民医院消化内科),张

军(西安交通大学医学院第二附属医院消化内科),张开光(安徽省立医院消化内科),张晓岚(河北医科大学第二医院消化内科),郑勇(石河子大学医学院第一附属医院消化内科),周永宁(兰州大学第一医院消化内科),祝荫(南昌大学第一附属医院消化内科),邹多武(上海交通大学医学院附属瑞金医院消化内科),左秀丽(山东大学齐鲁医院消化内科)

## 参考文献

- [1] 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]. 中华消化杂志, 2017, 37 (11): 721-738.
- [2] MARQUES - SILVA L, AREIA M, ELVAS L, et al. Prevalence of gastric precancerous conditions: a systematic review and meta - analysis[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2014, 26 (4): 378-387.
- [3] ADAMU M A, WECK M N, GAO L, et al. Incidence of chronic atrophic gastritis: systematic review and meta - analysis of follow-up studies[J]. Eur J Epidemiol, 2010, 25 (7): 439-448.
- [4] ALTAYAR O, DAVITKOV P, SHAH S C, et al. AGA technical review on gastric intestinal metaplasia: epidemiology and risk factors[J]. Gastroenterology, 2020, 158 (3): 732-744. e16.
- [5] DU Y, BAI Y, XIE P, et al; Chinese Chronic Gastritis Research group. Chronic gastritis in China: a national multi-center survey[J]. BMC Gastroenterol, 2014, 14: 21.
- [6] LAHNER E, ZAGARI R M, ZULLO A, et al. Chronic atrophic gastritis: natural history, diagnosis and therapeutic management: a position paper by the Italian Society of Hospital Gastroenterologists and Digestive Endoscopists [AIGO], the Italian Society of Digestive Endoscopy [SIED], the Italian Society of Gastroenterology [SIGE], and the Italian Society of Internal Medicine [SIMI] [J]. Dig Liver Dis, 2019, 51 (12): 1621-1632.
- [7] SHAH S C, PIAZUELO M B, KUIPERS E J, et al. AGA clinical practice update on the diagnosis and management of atrophic gastritis: expert review[J]. Gastroenterology, 2021, 161 (4): 1325-1332. e7.
- [8] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会消化病学分会, 等. 慢性胃炎基层诊疗指南(2019年)[J]. 中华全科医师杂志, 2020, 19 (9): 768-775.
- [9] 中华医学会老年医学分会, 中华老年医学杂志编辑委员会. 老年人慢性胃炎中国专家共识[J]. 中华老年医学杂志, 2018, 37 (5): 485-491.
- [10] 葛均波, 徐永健, 王辰. 内科学[M]. 9版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 355.
- [11] 林果为, 王吉耀, 葛均波. 实用内科学[M]. 15版. 北京:



- 人民卫生出版社, 2017: 1509.
- [12] GOLDMAN L, AUSIELLO D. 西氏内科学[M]. 王贤才, 译. 西安: 世界图书出版社, 2009: 1245-1247.
  - [13] Expert Panel on Gastrointestinal Imaging; VIJ A, ZAHEER A, KAMEL I R, et al. ACR Appropriateness Criteria® epigastric pain[J]. J Am Coll Radiol, 2021, 18 (11S): S330-S339.
  - [14] HAOT J, JOURET A, WILLETTE M, et al. Lymphocytic gastritis: prospective study of its relationship with varioliform gastritis[J]. Gut, 1990, 31 (3): 282-285.
  - [15] HERSHKO C, RONSON A, SOUROUJON M, et al. Variable hematologic presentation of autoimmune gastritis: age-related progression from iron deficiency to cobalamin depletion[J]. Blood, 2006, 107 (4): 1673-1679.
  - [16] TYTGAT G N. The Sydney System: endoscopic division. Endoscopic appearances in gastritis/duodenitis[J]. J Gastroenterol Hepatol, 1991, 6 (3): 223-234.
  - [17] DINIS - RIBEIRO M, KUIPERS E J. Identification of gastric atrophic changes: from histopathology to endoscopy [J]. Endoscopy, 2015, 47 (6): 533-537.
  - [18] SUGANO K, TACK J, KUIPERS E J, et al; faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis[J]. Gut, 2015, 64 (9): 1353-1367.
  - [19] OSAWA H, MIURA Y, TAKEZAWA T, et al. Linked color imaging and blue laser imaging for upper gastrointestinal screening[J]. Clin Endosc, 2018, 51 (6): 513-526.
  - [20] VÄÄNÄNEN H, VAUHKONEN M, HELSKE T, et al. Non-endoscopic diagnosis of atrophic gastritis with a blood test. Correlation between gastric histology and serum levels of gastrin - 17 and pepsinogen I : a multicentre study[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2003, 15 (8): 885-891.
  - [21] WU K C, LI H T, QIAO T D, et al. Diagnosis of atrophic body gastritis in Chinese patients by measuring serum pepsinogen[J]. Chin J Dig Dis, 2004, 5 (1): 22-27.
  - [22] 曹勤, 冉志华, 萧树东. 血清胃蛋白酶原、胃泌素 17 和幽门螺杆菌 IgG 抗体筛查萎缩性胃炎和胃癌[J]. 胃肠病学, 2006, 11 (7): 388-394.
  - [23] DINIS - RIBEIRO M, YAMAKI G, MIKI K, et al. Meta-analysis on the validity of pepsinogen test for gastric carcinoma, dysplasia or chronic atrophic gastritis screening[J]. J Med Screen, 2004, 11 (3): 141-147.
  - [24] BANG C S, LEE J J, BAIK G H. Prediction of chronic atrophic gastritis and gastric neoplasms by serum pepsinogen assay: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy[J]. J Clin Med, 2019, 8 (5): 657.
  - [25] BROUTET N, PLEBANI M, SAKAROVITCH C, et al. Pepsinogen A, pepsinogen C, and gastrin as markers of atrophic chronic gastritis in European dyspeptics[J]. Br J Cancer, 2003, 88: 1239-1247.
  - [26] BOTEZATU A, BODRUG N. Chronic atrophic gastritis: an update on diagnosis[J]. Med Pharm Rep, 2021, 94 (1): 7-14.
  - [27] 陈灏珠, 钟南山, 陆再英. 内科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 355.
  - [28] ROKKAS T, ROKKA A, PORTINCASA P. A systematic review and meta-analysis of the role of *Helicobacter pylori* eradication in preventing gastric cancer[J]. Ann Gastroenterol, 2017, 30 (4): 414-423.
  - [29] HWANG Y J, KIM N, LEE H S, et al. Reversibility of atrophic gastritis and intestinal metaplasia after *Helicobacter pylori* eradication: a prospective study for up to 10 years[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2018, 47 (3): 380-390.
  - [30] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌和消化性溃疡学组, 全国幽门螺杆菌研究协作组, 刘文忠, 等. 第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告[J]. 中华消化杂志, 2017, 37 (6): 364-378.
  - [31] 中华医学会消化病学分会胃肠激素与黏膜屏障学组. 胃肠道黏膜保护临床专家共识(2021 年, 福州)[J]. 中华消化杂志, 2021, 41 (12): 798-811.
  - [32] 中国抗癌协会肿瘤内镜专业委员会. 中国胃黏膜癌前状态和癌前病变的处理策略专家共识(2020 年)[J]. 中华消化杂志, 2020, 40 (11): 731-741.
  - [33] SONG H, EKHEDEEN I G, ZHENG Z, et al. Incidence of gastric cancer among patients with gastric precancerous lesions: observational cohort study in a low risk Western population[J]. BMJ, 2015, 351: h3867.
  - [34] HUANG R J, CHOI A Y, TRUONG C D, et al. Diagnosis and management of gastric intestinal metaplasia: current status and future directions[J]. Gut Liver, 2019, 13 (6): 596-603.
  - [35] DE VRIES A C, VAN GRIEKEN N C, LOOMAN C W, et al. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands[J]. Gastroenterology, 2008, 134 (4): 945-952.
  - [36] TU H, SUN L, DONG X, et al. A serological biopsy using five stomach - specific circulating biomarkers for gastric cancer risk assessment: a multi - phase study[J]. Am J Gastroenterol, 2017, 112 (5): 704-715.
  - [37] CAI Q, ZHU C, YUAN Y, et al. Development and validation of a prediction rule for estimating gastric cancer risk in the Chinese high - risk population: a nationwide multicentre study[J]. Gut, 2019, 68 (9): 1576-1587.

- [38] BANKS M, GRAHAM D, JANSEN M, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of patients at risk of gastric adenocarcinoma[J]. Gut, 2019, 68 (9): 1545-1575.
- [39] RUGGE M, MEGGIO A, PENNELLI G, et al. Gastritis staging in clinical practice: the OLGA staging system[J]. Gut, 2007, 56 (5): 631-636.
- [40] CAPELLE L G, DE VRIES A C, HARINGSMA J, et al. The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis[J]. Gastrointest Endosc, 2010, 71 (7): 1150-1158.
- [41] RUGGE M, DE BONI M, PENNELLI G, et al. Gastritis OLGA-staging and gastric cancer risk: a twelve-year clinicopathological follow-up study[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2010, 31 (10): 1104-1111.
- [42] YUE H, SHAN L, BIN L. The significance of OLGA and OLGIM staging systems in the risk assessment of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Gastric Cancer, 2018, 21 (4): 579-587.
- [43] OGUTMEN KOC D, BEKTAS S. Serum pepsinogen levels and OLGA/OLGIM staging in the assessment of atrophic gastritis types[J]. Postgrad Med J, 2022, 98 (1160): 441-445.
- [44] ISAJEVS S, LIEPNIECE-KARELE I, JANCIAUSKAS D, et al. Gastritis staging: interobserver agreement by applying OLGA and OLGIM systems[J]. Virchows Arch, 2014, 464 (4): 403-407.
- [45] KAWAMURA M, UEDO N, KOIKE T, et al. Kyoto classification risk scoring system and endoscopic grading of gastric intestinal metaplasia for gastric cancer: multicenter observation study in Japan[J]. Dig Endosc, 2022, 34 (3): 508-516.
- [46] PIMENTEL-NUNES P, LIBÂNIO D, MARCOS-PINTO R, et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019[J]. Endoscopy, 2019, 51 (4): 365-388.
- [47] GUPTA S, LI D, EL SERAG H B, et al. AGA clinical practice guidelines on management of gastric intestinal metaplasia[J]. Gastroenterology, 2020, 158 (3): 693-702.
- [48] HWANG Y J, CHOI Y, KIM N, et al. The difference of endoscopic and histologic improvements of atrophic gastritis and intestinal metaplasia after *Helicobacter pylori* eradication[J]. Dig Dis Sci, 2022, 67 (7): 3055-3066.
- [49] AUMPAN N, VILAICHONE R K, PORNTAISARN B, et al. Predictors for regression and progression of intestinal metaplasia (IM): a large population-based study from low prevalence area of gastric cancer (IM - predictor trial)[J]. PLoS One, 2021, 16 (8): e0255601.
- [50] PIAZUELO M B, BRAVO L E, MERA R M, et al. The Colombian chemoprevention trial: 20-year follow-up of a cohort of patients with gastric precancerous lesions[J]. Gastroenterology, 2021, 160 (4): 1106-1117. e3.
- [51] GAWRON A J, SHAH S C, ALTAYAR O, et al. AGA technical review on gastric intestinal metaplasia: natural history and clinical outcomes[J]. Gastroenterology, 2020, 158 (3): 705-731. e5.
- [52] CORREA P, HAENSZEL W, CUELLO C, et al. Gastric precancerous process in a high risk population: cohort follow-up[J]. Cancer Res, 1990, 50 (15): 4737-4740.
- [53] SHEU B S, TSAI Y C, WU C T, et al. Long-term celecoxib can prevent the progression of persistent gastric intestinal metaplasia after *H. pylori* eradication[J]. Helicobacter, 2013, 18 (2): 117-123.
- [54] CORREA P, FONTHAM E T, BRAVO J C, et al. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-*Helicobacter pylori* therapy[J]. J Natl Cancer Inst, 2000, 92 (23): 1881-1888.
- [55] WONG B C, ZHANG L, MA J L, et al. Effects of selective COX-2 inhibitor and *Helicobacter pylori* eradication on precancerous gastric lesions[J]. Gut, 2012, 61 (6): 812-818.
- [56] TANG X D, ZHOU L Y, ZHANG S T, et al. Randomized double-blind clinical trial of Moluodan for the treatment of chronic atrophic gastritis with dysplasia[J]. Chin J Integr Med, 2016, 22 (1): 9-18.
- [57] WU S R, LIU J, ZHANG L F, et al. Lamb's tripe extract and vitamin B12 capsule plus celecoxib reverses intestinal metaplasia and atrophy: a retrospective cohort study[J]. World J Clin Cases, 2021, 9 (34): 10472-10483.
- [58] 阿米娜·艾尔肯, 赵新民, 高峰, 等. 羔羊胃药物生物活性成分研究[J]. 中华消化杂志, 2021, 41 (Z1): 47-53.
- [59] 王国栋, 陈升, 郑少杰, 等. 羔羊胃提取物维B12胶囊对大鼠胃黏膜癌前病变的治疗作用[J]. 中华消化杂志, 2021, 41 (Z1): 41-46.
- [60] 张路遥, 刘洁, 聂燕, 等. 羔羊胃提取物维B12胶囊治疗240例慢性萎缩性胃炎的疗效分析[J]. 中华消化杂志, 2021, 41 (Z1): 33-40.
- [61] 刘洁, 张剑, 韩川, 等. 羔羊胃提取物维B12胶囊治疗慢性萎缩性胃炎伴肠化生的病理效果及其影响因素[J]. 胃肠病学, 2020, 25 (2): 90-95.
- 原文刊载于:  
《中华消化杂志》2022年第42卷第9期577-584页