

DOI: 10. 13288/j. 11-2166/r. 2020. 22. 006

学术探讨

近 40 年慢性萎缩性胃炎及胃癌前病变中医研究述评

王萍¹, 尹晓岚¹, 张北华¹, 唐旭东^{2*}

1. 中国中医科学院西苑医院, 北京市海淀区西苑操场 1 号, 100091; 2. 中国中医科学院

[摘要] 慢性萎缩性胃炎 (CAG) 及胃癌前病变 (GPL) 诊治在胃癌防治中占有重要地位。近 40 年来 CAG 及 GPL 的中医药研究在疾病诊断、风险监测、临床治疗、基础研究等方面取得了一定成果, 但仍在目标定位、诊断规范性、研究科学性、疗效评价指标认可度等方面存在问题, 严重影响研究的质量, 制约中医药疗效和优势的体现。通过对上述问题的系统梳理, 提出应以大数据为依托, 制定病证结合的风险预测模型, 从而制定适合我国国情的有效风险评估工具; 建议统一 CAG 及 GPL 的诊断标准、细化病变分级分型标准, 并及早采用中药进行有效干预。

[关键词] 慢性萎缩性胃炎; 胃癌前病变; 中医药研究

慢性萎缩性胃炎 (chronic atrophic gastritis, CAG) 是重要的胃癌前疾病。胃癌前病变 (gastric precancerous lesions, GPL) 是指具有恶性转化可能的胃黏膜病理改变, 通常指不完全性结肠型化生和异型增生 (上皮内瘤变), 以后者更为公认。CAG 及 GPL 的诊治在胃癌二级预防中具有至关重要的作用。自世界卫生组织 (WHO) 提出胃癌前疾病和胃癌前病变概念以来^[1], 国内开展相关中医药研究已有 40 余年, 在疾病诊断、风险监测、临床治疗、药物作用机制等方面做了大量工作, 总结成绩、分析问题对于做好相关研究具有重要意义。

1 风险监测

1.1 危险因素 (危险因素)

危险因素是指与疾病或死亡发生有关的因素, 大多具有非特异性、多变性和不确定性等特点, 疾病危险因素识别与预测是慢性病防治的重要内容。针对胃癌风险评估的研究较多, 对于胃癌及 GPL 的风险认识也逐渐形成共识, 总体包括临床信息、内镜信息、胃癌家族史、幽门螺杆菌 (Hp) 感染等。对此多个共识给出了建议: 1) 2018 年《上消化道肿瘤内镜诊断标准亚洲共识》^[2]: 临床危险因

素包括男性、家族史、种族背景、Hp 感染, 内镜提示胃黏膜萎缩和肠上皮化生。2) 2017 年《中国早期胃癌筛查流程专家共识意见 (草案)》(2017 年, 上海)^[3] 确定我国胃癌筛查目标人群为年龄 ≥40 岁, 且符合下列任一项者: 胃癌高发地区人群, Hp 感染者, 既往有 CAG、胃溃疡等胃癌前疾病, 胃癌患者一级亲属, 其他如高盐、腌制食物、吸烟、重度饮酒等。3) 《幽门螺杆菌胃炎京都全球共识》^[4]: 胃癌发生风险与 CAG 程度和范围有关, 及早根除可阻止 GPL 进展, 可显著降低胃癌风险。4) 2017 年《中国慢性胃炎共识意见》^[5]: 根除 Hp 可减缓炎症向萎缩、肠化生甚至异型增生的进程和降低胃癌发生率, 但最佳干预时间为萎缩、肠化生和异型增生发生前。

1.2 识别高风险人群

疾病风险识别需要借助于有效的评估方法, 当前可供选择的包括血清学筛查、日本的木村-竹本分类法^[6-7]、欧洲的可操作的与胃癌风险联系的胃炎评估^[8] (operative link for gastritis assessment, OLGA), 可操作的与胃癌风险联系的胃黏膜肠上皮化生评估^[9] (operative link for gastric intestinal metaplasia assessment, OLGIM), 也有研究在探索构建风险预测模型。1) 内镜木村-竹本分类法: 用于 CAG 预测胃癌风险, 萎缩范围越大, 胃癌发生率越高, 重视的是病变范围。2) OLGA/OLGIM 分

基金项目: 国家重点研发计划项目 (2017YFC1700601); 国家中医药管理局国家中医临床研究基地业务建设科研专项 (JDZX2015265)

* 通讯作者: txdlly@ sina. com

期分级系统: 基于组织学的 OLGA 和 OLGIM 分期系统综合评估萎缩、肠化生程度和范围, 是慢性胃炎风险评估中准确性较高的方法, 获得了广泛认可。因肠化生容易识别, 诊断分歧小, 临床操作可重复性高, 因此 OLGIM 优于 OLGA。3) 胃功能血清学监测: 多用于一般人群筛查和高危人群监测。不同地区参考界值有所差异, 日本通常将胃蛋白酶原 I (PGI) 浓度 ≤ 70 ng/ml 且 PGI / PGII ≤ 3.0 作为 CAG 的诊断界值以及胃癌高危人群筛查的标准^[10-11]。我国将血清胃泌素 17 与 PG 检测结合用以判别萎缩部位, 联合 Hp 抗体以排除感染引起活动性炎症的干扰^[12]。4) 监测方法的东西方差异。日本推荐以内镜检查 and/或血清学进行胃癌风险评估, 西方国家推荐内镜检查结合多点活检进行检查。监测间隔时长存在差异, 根据危险分层的最佳监测间隔有待进一步研究。东方国家 (如日本) 推荐所有居民每年或每两年检查一次内镜, 西方国家推荐确诊的 GPL 患者根据胃癌前病变欧洲管理指南 (MAPS)^[13-14] 进行随访。2019 年 MAPS II^[14] 提出: 对广泛萎缩和/或肠上皮化生, 或伴异型增生, 或胃癌家族史, 或有不完全性肠上皮化生、Hp 阳性肠上皮化生患者应定期监测。中国对 GPL 的管理与国外还存在较大差距, 缺乏专门管理共识。

1.3 临床操作建议

吸纳胃癌风险评估研究的经验和成果, 综合考虑病史、临床信息、内镜信息及血清学、组织免疫学指标, 以 CAG 为监测对象, 以 GPL、胃癌为筛查终点, 开展流行病学研究及构建临床大数据平台, 同时融入中医证候, 以大数据为依托, 制定病证结合的风险预测模型, 对风险因素进行筛选, 并赋予权重赋值, 从而制定适合我国国情的有效风险评估工具。同时, 针对上述血清学、内镜检查、病理组织学等普遍认可的评估方法需要进行本土化研究, 考察其评估能力、确定诊断界值等, 以适应我国的实际情况。

2 精准诊断

CAG 及 GPL 诊断主要依赖于内镜检查和病理组织学, 以后者为金标准。虽然国内外已有多个诊断共识, 但具体操作层面上仍面临一些问题。

2.1 内镜诊断

内镜诊断在 GPL 诊断中的具有重要作用, 由于受主观经验及客观因素的影响, 操作和诊断的共

识度并不理想, 加强内镜诊治应聚焦如下方面:

1) 精准发现病灶。需要对窄带成像 (narrow-band-interference, NBI)、放大染色内镜等精查技术进行规范和研究, 总结筛选出有意义的内镜黏膜特征, 业内达成共识, 提高整体诊断水平, 提高内镜和病理诊断的符合度。2) 前后病灶活检的一致性。定标活检技术一度解决了 GPL 准确定位和动态监测的技术难题, 但由于可能引起局部黏连性炎症、标记弥散、组织残留、自行褪色不宜长期留存以及原材料缺乏等, 目前无法正常应用于临床。有必要开发新的定位活检方法, 基于人工智能内镜下筛选病变是目前正在探索的方向。3) 活检的数量和质量。即保证取材的深度和广度, 标本预处理的规范性, 为准确病理诊断奠定基础。

2.2 病理诊断

病理组织学是确诊和评价 GPL 的金标准, 需做好以下方面: 1) 诊断标准要统一。当前诊断差异来源于参考标准不一致, 不同医师对同一标准的把握也不尽相同。韩国一项研究^[15] 指出萎缩/肠化生概念及评级标准的模糊界定是引起观察者间判定差异的重要因素。明确萎缩概念, 建议设立“未确定萎缩”, 或萎缩确诊需延迟到活动性炎症消退后。异型增生诊断中, 日本侧重于细胞异型性及腺体结构的改变, 欧美学者侧重于病变是否浸润固有层^[16]。随着内镜治疗技术的发展, 东西方诊断差异已经逐渐聚焦于活检标本与大体标本的病理诊断差异。当存在胃黏膜凹陷表现、表面红斑或病变较大时建议考虑内镜切除以明确病理诊断并指导治疗。2) 病变分级分型要标准化。中、重度划分是产生观察者差异的重点, 推荐采用 OLGA/OLGIM 的区域划分方法进行判别。关注肠上皮化生范围, 重视胃底部肠化生, 结合免疫组化和特殊染色进行肠化生分型, 筛查不完全性结肠上皮化生及胃型肠上皮化生。3) 建议设立“不确定性上皮内瘤变”。上皮炎反应性、再生性上皮与低级别瘤变特征相似, 二者鉴别存在一定难度。2017 年我国《慢性胃炎及上皮性肿瘤胃黏膜活检病理诊断共识》^[17] 基于维也纳/WHO 2010 分类系统, 建议设立“不确定的上皮内肿瘤”。不确定性上皮内瘤变即上皮组织不能明确是否有异型增生, 其实是排除性诊断, 只有同时存在“不能确定为没有异型增生”“不能确定为异型增生”时才能作出该诊断。不确定性上皮内瘤变需指出诊断困难的理由: 组织

量不够的应重新活组织检查; 糜烂和炎性改变明显, 需抗炎治疗后重新活组织检查, 充分随访、观察; 组织挤压和损伤明显, 应重新进行活组织检查。临床医师必须与病理沟通, 解释标本并取得足够的样本, 也可通过连切、免疫组化、会诊等确证并作出恰当诊断。

2.3 中医证候诊断

CAG、GPL 病程长且病情反复发作, 中医病机以本虚标实为主, 临床证候也错综复杂, 因时因地因人而异。《慢性萎缩性胃炎中医诊疗共识》^[18]、《慢性萎缩性胃炎中西医结合诊疗共识意见》^[19]对证候规范起到了重要作用, 但尚需要在开展大规模的证候流行病学调查基础上掌握证候分布特征和演变规律, 并对证候进行量化和规范化, 同时结合内镜、免疫组化、血清学等客观表现和参数的变化, 筛选证候相关的客观化指标。梳理核心病机及证候, 以指导临床进行专病专方或病证结合专方的研究。

3 早期干预

早期干预 GPL 是胃癌防控的关键。需要靶向正确, 同时重心向炎症、炎-癌边界性病变前移。治疗模式应从生物医学模式(单一生物致病因素模式)向慢性病多因素机体调节、胃内环境调节和炎症转化微环境调节转变。

3.1 干预时机和定位

针对 GPL 干预的主要对象是轻、中度异型增生(即低级别上皮内瘤变), 也可纳入不确定性上皮内瘤变(异型增生)。针对 CAG 干预则需针对高风险的胃体或全胃萎缩和/或肠化生, 以逆转萎缩、肠化生为靶向, 不能以单纯胃窦部、灶状萎缩为治疗目标。积极根除 Hp 感染以改善胃黏膜活动性炎症, 促进患者总体状况、胃内环境和肿瘤形成微环境的改善, 这些整体的向好与改善非特异性/功能性消化不良症状、提高患者生活质量是一致的, 坚持辨证与辨病相结合。针对短期症状比较重的患者, 辨证为主、辨病为辅, 要重视辨病用药可能带来的脱腹部乃至全身不适。

3.2 干预方案

现代医学在内科学干预上重视不足, 认为萎缩、肠上皮化生、异型增生不可逆转的学者占多数。当前干预方法包括根除 Hp、环氧合酶-2(COX-2)抑制剂、阿司匹林、瑞巴派特、低剂量维生素、内镜下治疗等, 而以内镜下治疗为主, 尚缺乏公认有效

的内科干预方法。

中医药研究 CAG、GPL 已逾 40 年, 有大量的临床实践, 研究数量众多, 干预方法包括辨证方、固定方及中成药, 对照药物以中成药为多, 疗程 1~6 个月。由于研究质量、目标定位、疗效指标等问题, 影响了中医优势的体现和疗效的可信度。中医药干预应是长期和短期相结合, 症状明显期以汤药为主, 长期治疗应针对核心病机的中成药、固定方为主。同时需将临床研究和基础研究相结合, 筛选中医药作用的优势环节和关键点, 探索阐明作用机制。中西医结合是重要途径, 体现在提高 Hp 根除率、降低复发率, 促进萎缩、肠上皮化生、异型增生逆转及高级别瘤变内镜治疗后干预防复发这些方面。

中药有效的干预方案来自于比较和优选。干预方案来自于文献检索与评价、自拟方/中成药、临床和基础研究成果、基于专家共识的辨证方案。干预方案的优选, 即如何得到现代科技界及西医同行的认同, 需要科学严谨的临床设计、高质量的实施以保证研究的论证强度。应采用统一的纳入标准和疗效评价标准, 紧跟国内外进展。2019 年欧洲共识引用我们一项有关摩罗丹干预慢性萎缩性胃炎伴异型增生的随机对照研究^[20], 异型增生消失率达 24.6%, 由于样本量不足与叶酸差异无统计学意义。该结果初步显示了中医药治疗的客观疗效。

中医药用药安全也需引起重视。可通过构建临床数据平台, 基于大数据进行临床用药疗效和安全性监测, 对现有药物进行科学筛选。

4 科学评价

4.1 研究质量

要提高中医药研究的证据水平, 首先要加强研究设计, 提高研究质量, 选择合适的研究设计。多中心高质量的随机对照研究适合研究方案疗效确证, 基于真实世界大数据研究适用于研究方案的筛选和药物安全性研究。关于对照药, 在寻找有效阳性药物的同时, 可酌情设立安慰剂对照, 或者同时使用安慰剂和阳性药物对照的双臂试验, 可检测药物的直接作用, 提供有关检测灵敏度的内部证据。在西医基础治疗和定期内镜随访的基础上开展, 以避免出现伦理学问题。

4.2 评价方法

CAG 及 GPL 疗效评价以病理组织学评价为核

心。高质量活组织检查、前后活组织检查部位一致、标本处理是否规范（取材、包埋等）、病理诊断的准确性和一致性等都是保证科学评价的技术前提。具体评价项目上，萎缩与肠上皮化生应从兼顾范围（窦、角、体、底）与程度（轻、中、重），采用公认的分级和评分方法，以前后积分改善进行对比。异型增生需要精准到局灶，除采用三分法（轻、中、重）或二分法（低级别、高级别）进行分级和评分比较外，在定性的基础上结合定量评价，探索以结构异型性和细胞异型性的微观、半定量评价方法，验证其用于疗效评价的科学性和有效性，以期寻找更为敏感、客观的评价指标。除此以外，规范和量化胃镜下表现、重视症状的量化及评价、加强生活质量评价。也可选用血清指标，如胃泌素、胃蛋白酶原、抗壁细胞抗体等辅助疗效评价。

4.3 疗程和随访

CAG 及 GPL 症状反复发作、胃镜病理下病变也存在灶性和逐渐移行性变化，因此干预疗程至少 6 个月，之后应进行不小于 6 个月的随访，加强长期跟踪随访研究。

5 整合指南

当前国内还缺乏针对 GPL 专门的专家共识或临床指南。中医、西医在 GPL 诊治中各有优势和不足，西医内镜诊治技术先进，但内科干预手段有限；中医靶向偏离，诊治欠规范，但有自己独特的理论体系和干预手段。应借鉴欧洲 MAPS 共识制作方法和理念，根据中国的国情和疾病防治现状，整合中西医优势，联合临床、内镜、病理、方法学等多学科专家在研究最新证据的基础上，构建适合中国国情的 GPL 整合诊疗指南，促进临床诊疗规范性和技术能力的提高，提高科研和学术水平。

综上，CAG 及 GPL 在胃癌二级预防中发挥重要作用，中西医开展防治研究取得了一些共识和进步，但在诊断规范性、研究科学性、临床疗效认可度等方面还存在问题。今后需要中西医优势互补，在病证结合危险因素筛查、诊断标准统一、疗效科学评价、中医药干预方案筛选、临床用药疗效和安全性监测、中西医整合指南制定等方面还需开展深入工作。

参考文献

[1] NAGAYO T. Histological diagnosis of biopsied gastric mucosa with special reference to that of borderline lesions [J].

Gann Monogr ,1971 ,11: 245 - 256.

- [2] CHIU PWY, UEDO N, SINGH R, et al. An Asian consensus on standards of diagnostic upper endoscopy for neoplasia [J]. Gut, 2019, 68(2): 186 - 197.
- [3] 杜奕奇, 蔡全才, 廖专, 等. 中国早期胃癌筛查流程专家共识意见(草案) (2017 年, 上海) [J]. 胃肠病学, 2018, 23(2): 92 - 97.
- [4] SUGANO K, TACK J, KUIPERS EJ, et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis [J]. Gut, 2015, 64(9): 1353 - 1367.
- [5] 中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识意见 [J]. 胃肠病学, 2017, 22(11): 670 - 687.
- [6] KIMURA K, TAKEMOTO T. (1969) An endoscopic recognition of the atrophic border and its significance in chronic gastritis [J]. Endoscopy, 1969, 1(3): 87 - 97.
- [7] MASUYAMA H, YOSHITAKE N, SASAI T, et al. Relationship between the degree of endoscopic atrophy of the gastric mucosa and carcinogenic risk [J]. Digestion, 2015, 91(1): 30 - 36.
- [8] RUGGE M, 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.
- [9] QUACH DT, LE HM, NGUYEN OT, et al. The severity of endoscopic gastric atrophy could help to predict operative link on gastritis assessment gastritis stage [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2011, 26(2): 281 - 285.
- [10] YOSHIDA T, KATO J, INOUE I, et al. Cancer development based on chronic active gastritis and resulting gastric atrophy as assessed by serum levels of pepsinogen and Helicobacter pylori antibody titer [J]. Int J Cancer, 2014, 134(6): 1445 - 1457.
- [11] MIKI K. Gastric cancer screening by combined assay for serum anti-Helicobacter pylori IgG antibody and serum pepsinogen levels "ABC method" [J]. Proc Jpn Acad, 2011, 87(7): 405 - 414.
- [12] 吕宾. 重视胃癌的筛查和早期诊断 [J]. 浙江医学, 2018, 40(14): 1521 - 1522.
- [13] DIMIS-RIBEIRO M, AREIA M, VRIES AC, et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS) [J]. Endoscopy, 2012, 44(1): 74 - 94.
- [14] PIMENTEL-NUNES P, LIBANIO D, MARCOS-PINTO R, et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II) [J]. Endoscopy, 2019, 51(4): 365 - 388.
- [15] KIM SS, KOOK MC, SHIN OR, et al. Factors to improve the interobserver agreement for gastric atrophy and intestinal metaplasia: consensus of definition and criteria [J].

- Histopathology 2018 ,72(5) : 838 – 845.
- [16] SUNG JK. Diagnosis and management of gastric dysplasia [J]. Korean J Intern Med 2016 ,31(2) : 201 – 209.
- [17] 周炜洵, 金栏. 慢性胃炎及上皮性肿瘤胃黏膜活检病理诊断共识[J]. 中华病理学杂志 2017 ,46(5) : 289 – 293.
- [18] 张声生, 李乾构, 唐旭东, 等. 慢性萎缩性胃炎中医诊疗共识意见[J]. 中医杂志 2010 ,51(8) : 749 – 753.

- [19] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 慢性萎缩性胃炎中西医结合诊疗共识意见[J]. 中国中西医结合消化杂志 2018 ,25(2) : 122 – 131.
- [20] TANG XD, ZHOU LY, ZHANG ST, et al. A 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.

Review of Traditional Chinese Medicine Research on Chronic Atrophic Gastritis and Gastric Precancerous Lesions in the Past 40 Years

WANG Ping¹, YIN Xiaolan¹, ZHANG Beihua¹, TANG Xudong²

1. Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100091; 2. China Academy of Chinese Medical Sciences

ABSTRACT The diagnosis and treatment of chronic atrophic gastritis (CAG) and gastric precancerous lesions (GPL) play an important role in the prevention and treatment of gastric cancer. In the past 40 years, traditional Chinese medicine (TCM) research has achieved certain results in disease diagnosis, risk monitoring, clinical treatment, basic research, etc., but there are still problems in target positioning, diagnostic standardization, scientific research, and recognition of efficacy evaluation indicators, seriously affecting the quality of research and restricting the manifestation of the efficacy and TCM advantages. Through a systematic review of the above problems, it is proposed that big data should be used as the basis to develop a risk prediction model combining disease and syndrome, so as to develop an effective risk assessment tool suitable for China's national conditions; it is recommended to unify the diagnostic criteria of CAG and GPL, refine the classification of disease type standards, and to use Chinese medicine for effective intervention as early as possible.

Keywords chronic atrophic gastritis; gastric precancerous lesions; on traditional Chinese medicine research

(收稿日期: 2020 - 06 - 01; 修回日期: 2020 - 07 - 13)

[编辑: 贾维娜]

欢迎订阅 2021 年《中医杂志》

《中医杂志》(ISSN 1001 - 1668, CN 11 - 2166/R) 是由中华中医药学会和中国中医科学院主办的全国性中医药综合性学术期刊。1955 年创刊以来始终坚持“以提高为主, 兼顾普及”的办刊方针, 是我国中医药界创刊早、发行量大、具有较高权威性和学术影响力的国家级中医药期刊之一, 是中文核心期刊和科技核心期刊、中国精品科技期刊、首届国家期刊奖获得者和中国期刊方阵双奖期刊、新中国 60 年有影响力的期刊、中国百强科技期刊、中国百种杰出学术期刊, 荣获第二届、第三届、第四届新闻出版政府奖期刊奖提名奖, 中医药科技期刊分级目录 T1 级期刊。

《中医杂志》主要栏目中当代名医和临证心得分别介绍名老中医和临床医生辨证用药治疗疑难病的经验; 临床研究介绍中医药治疗的新方法、新成果; 学术探讨、思路与方法、循证中医药、病例讨论、综述、百家园等栏目, 提供最新学术观点、研究成果与治疗方法, 成为学习中医药、研究中医药, 不断提高临床及研究水平的良师益友。

《中医杂志》为半月刊, 每月 2 日和 17 日出版, 每期定价 20.00 元, 全年 480 元。国内读者可以到全国各地邮局办理订阅手续(邮发代号: 2 - 698), 也可以与本刊读者服务部联系邮购, 邮购免邮费。电话: 010 - 64035632, 010 - 64089195。国外发行: 中国国际图书贸易集团有限公司(北京 399 信箱, 邮编: 100044, 代号: M140)。本社地址: 北京市东城区东直门内南小街 16 号, 邮政编码: 100700。网址: <http://www.jtcm.net.cn>。

扫一扫 关注

