

分类号: _____ 密级: _____

UDC: _____ 编号: _____

安 徽 医 科 大 学

学 位 论 文

慢性萎缩性胃炎高危风险及预后随访研究

Follow-up study on high risk and prognosis of chronic atrophic gastritis

李琼慧

指导教师姓名 王亚雷 教授 安徽医科大学第一附属医院消化内科

申请学位级别 硕 士 专业名称 内科学（消化系病）

提交论文日期 2021 年 3 月 论文答辩日期 2021 年 5 月

学位授予单位和日期 安徽医科大学 2021 年 06 月

答辩委员会主席 韩真

评 阅 人 盲审

2021 年 5 月

安 徽 医 科 大 学

Anhui Medical University

硕士学位论文

慢性萎缩性胃炎高危风险及预后随访研究

Follow-up study on high risk and prognosis of chronic atrophic gastritis

作 者: 李琼慧

指导教师: 王亚雷教授

专 业: 内科学（消化系病）

研究方向: 早期消化道癌

论文完成时间 2019 年 1 月至 2021 年 2 月

学号: 1845010549

学位论文独创性声明

本人所呈交的论文是我个人在导师指导下进行的研究工作及取得的研究成果。据我所知,除了文中特别加以标注和致谢的地方外,论文中不包含其他人已经发表或撰写过的研究成果。与我一同工作的同志对本研究所做的任何贡献均已在论文中作了明确说明并表示谢意。

学位论文作者签名: 李永慧 日期: 2021. 5. 16

学位论文使用授权声明

本人完全了解安徽医科大学有关保留、使用学位论文的规定:学校有权保留学位论文并向国家主管部门或其指定机构送交论文的电子版和纸质版,有权将学位论文用于非赢利目的的少量复制并允许论文进入学校图书馆被查阅,有权将学位论文的内容编入有关数据库进行检索,有权将学位论文的标题和摘要汇编出版。愿意将本人的学位论文提交《中国博士学位论文全文数据库》、《中国优秀硕士学位论文全文数据库》和《中国学位论文全文数据库》中全文发表,并可以以电子、网络及其他数字媒体形式公开出版,并同意编入 CNKI《中国知识资源总库》,在《中国博硕士学位论文评价数据库》中使用和在互联网上传播。保密的学位论文在解密后适用本规定。

学位论文作者签名: 李永慧

导师签名: 王亚雷

日期: 2021. 5. 16

日期: 2021. 5. 16

目 录

英文缩略词表.....	1
中文摘要.....	2
Abstract.....	4
正文.....	7
前言.....	7
第一部分 慢性萎缩性胃炎血清学及胃癌风险评估研究.....	11
1 材料与方法.....	11
1.1 入组标准.....	11
1.2 排除标准.....	11
1.3 检查方法.....	12
1.4 组织学评估.....	12
1.5 血清胃蛋白酶原比值和胃泌素-17.....	14
1.6 幽门螺杆菌检测.....	14
1.7 新型胃癌筛查评分系统.....	14
1.8 统计分析.....	14
2 结果.....	15
2.1 萎缩性胃炎随访患者的基础特征.....	15
2.2 病变的进展与消退.....	15
2.3 萎缩性胃炎 OLGA 及 OLGIM 分期.....	15
2.4 血清胃蛋白酶原比值和胃泌素-17.....	16
2.5 随访期间胃癌检出情况.....	17

3 讨论.....	20
第二部分 慢性萎缩性胃炎内镜及病理临床研究.....	25
1 方法.....	25
1.1 研究人群.....	25
1.2 改良木村竹本-分类.....	25
1.3 内镜检查.....	26
1.4 组织学评估.....	26
1.5 统计分析.....	26
2 结果.....	27
2.1 患者基础特征.....	27
2.2 萎缩性胃炎内镜诊断与组织学一致性分析.....	28
2.3 不同活检部位组合评价 OIGA 分期的准确性.....	29
2.4 不同活检部位组合评价 OIGIM 分期的准确性.....	29
3 讨论.....	30
结论.....	33
参考文献.....	33
附录.....	41
致谢.....	42
综述.....	43

英文缩略词表 (Abbreviation)

英文缩写	英文全称	中文全称
GC	Gastric Cancer	胃癌
Hp	Helicobacter pylori	幽门螺杆菌
MALT	Mucosal-associated lymphoid tissue	黏膜相关淋巴组织
AG	atrophic gastritis	萎缩性胃炎
IM	Intestinal metaplasia	肠上皮化生
OLGA	Operative Link for Gastritis Assessment	可操作的与胃癌风险联系的胃炎评估
OLGIM	Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia Assessment	可操作的与胃癌风险联系的肠化生评估
PGR	pepsinogen ratio	血清胃蛋白酶原比值
G-17	gastrin-17	胃泌素-17
NBI-ME	narrow band imaging magnifying endoscopy	窄带成像放大内镜
LGIN	Low grade intraepithelial neoplasia	低级别上皮内瘤变
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay	酶联免疫吸附法
HGIN	High grade intraepithelial neoplasia	高级别上皮内瘤变
ESD	Endoscopic submucosal dissection	内镜黏膜下剥离术
ROC	Receiver Operating Characteristic	受试者工作特征

慢性萎缩性胃炎高危风险及预后随访研究

中文摘要

目的

- 1.在随访慢性萎缩性胃炎过程中,探讨 OLGA/OLGIM 分期系统和血清胃蛋白酶原浓度等胃癌风险因素,分析慢性萎缩性胃炎患者胃癌发生情况及其随访问隔。
- 2.研究胃黏膜不同萎缩范围与组织学相关性,评估不同活检部位组合在检测癌前病变和评估胃癌风险方面的价值。

方法

- 1.对既往内镜诊断为慢性萎缩性胃炎并经病理证实符合腺体萎缩伴或不伴肠化、低级别上皮内瘤变的患者进行内镜监测。利用酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清胃蛋白酶原和胃泌素-17,检测患者幽门螺杆菌状态,并根据新型胃癌筛查系统进行评分。
- 2.纳入 116 例患者,所有患者均行胃镜检查,在采用链霉菌蛋白酶和去泡剂条件下,根据高清白光内镜下胃黏膜变薄,黏膜下血管透见以及胃黏膜颜色差异,确定内镜下萎缩黏膜边界,根据木村-竹本分类方法,对内镜下胃黏膜萎缩范围进行分型,同时根据新悉尼系统活检标准对随访患者进行组织学活检。

结果

1. 164 例患者平均年龄为 57.48 ± 10.71 岁,男性/女性 102/62。所有患者均曾被诊断为胃黏膜萎缩或肠化伴或不伴低级别上皮内瘤变,平均随访时间为 4.2 ± 3.3 年,至少进行了 2 次监测内镜检查。与 OLGA 分期及 OLGIM 分期低风险组相比,高风险组中胃泌素-17 水平增加,胃蛋白酶原比值降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。在随访过程中,检出 6 例胃癌(3.66%),男性/女性 4/2。其中 5 例为早期胃癌,1 例为进展期胃癌,慢性萎缩性胃炎肿瘤进展率每年为 0.58%。COX 回归分析显示,年龄大于 60 岁,萎缩伴低级别上皮内瘤变患者为萎缩性胃炎发生胃

癌的危险因素。

2.116 例患者中, 94 例内镜诊断与组织学完全一致, 一致率为 81.03%。简化后的木村-竹本分类与简化后的组织学分类诊断萎缩的一致性较好, 加权 kappa 值为 0.668 ($P < 0.05$)。三处(胃窦小弯+胃角+胃体小弯)病理活检组合与新悉尼系统标准病理活检下 OLGA 和 OLGIM 分期的一致性分别为 93.97%(Kappa=0.912, $P < 0.05$)和 93.10%(Kappa=0.914, $P < 0.05$)。

结论

1.慢性萎缩性胃炎是胃癌前状态, 采用内镜病理随访有助于早期发现胃癌。随着萎缩性胃炎范围扩大, 胃蛋白酶原比值呈下降趋势。60 岁以上重度萎缩性胃炎伴低级别上皮内瘤变者, 宜间隔 2 年甚至少于 2 年进行内镜随访监测。

2.内镜下萎缩性胃炎分级可预测组织学萎缩, 三处(胃窦小弯+胃角+胃体小弯)病理活检方案可作为胃癌风险筛查的常规活检。

关键词 萎缩性胃炎 胃蛋白酶原 胃炎分期 随访 活检

Follow-up study on high risk and prognosis of chronic atrophic gastritis

Abstract

Objective

1. To investigate Gastritis Staging and serum pepsinogen for the prediction of gastric cancer risk. And to analyze occurrence of gastric cancer in patients with atrophic gastritis during long-term follow-up, as well as surveillance interval.
2. To investigate the correlation between different ranges of gastric mucosa atrophy and histology, and to evaluate the value of different biopsy site combinations in detecting precancerous lesions and assessing the risk of gastric cancer.

Methods

1. Endoscopic monitoring was performed on the patients with CAG previously diagnosed by endoscopy and confirmed by pathology to be consistent with gland atrophy with or without intestinal metaplasia and low-grade intraepithelial neoplasia (LGIN). Serum pepsinogen and gastrin-17 were determined by enzyme-linked immunosorbency assay (ELISA), and the status of *Helicobacter pylori* in patients was detected, and scores were scored according to the new gastric cancer screening system.
2. Enrolled 116 patients, all patients underwent gastroscopy, under the condition of using pepsin and defoaming agent, high definition white light endoscopic mucosa was thinned, submucosal vessels through see and gastric mucosa color difference, determine the endoscopic atrophic mucosa boundary, by Kimura-Takemoto classification method, the scope of endoscopic gastric mucosa atrophy of parting, at the same time according to the new system of Sydney biopsy standard for histologic biopsy in patients with follow-up.

Results

1. 164 patients with atrophic gastritis were enrolled, averaging age of 57.48 ± 10.71 and male/female 102/62. All patients had been diagnosed with gastric mucosal atrophy or intestinal metaplasia with or without low-grade intraepithelial neoplasia, and the mean follow-up time was 4.2 ± 3.3 years. At least 2 times of monitoring endoscopy were performed. Compared with the low-risk groups with OLGA stage and OLGIM stage, Gastrin-17 was significantly increased in the high-risk group, pepsinogen ratio were significantly decreased, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). During the follow-up, 6 cases of gastric cancer were detected (3.66%), and 4/2 were male/female. Among them, there were 5 cases of early gastric cancer and 1 case of advanced gastric cancer, and the tumor progression rate of chronic atrophic gastritis was 0.58% annually. COX regression analysis showed that patients older than 60 years old with atrophic gastritis and low-grade intraepithelial neoplasia were risk factors for the prediction of gastric cancer of atrophic gastritis.

2. Among the 116 patients, 94 cases of endoscopic diagnosis were completely consistent with histology, with a consistent rate of 81.03%. There was a good agreement between the simplified Kimura-Takemoto classification and the simplified histological classification in the diagnosis of atrophy, and the weighted Kappa value was 0.668 ($P < 0.05$). The consistency of OLGA and OLGIM stages in three pathological biopsies (lesser curvature of antral + incisura + lesser curvature of corpus) and the standard pathological biopsies of the new Sydney system was 93.97% (Kappa= 0.912, $P < 0.05$) and 93.10% (Kappa=0.914, $P < 0.05$), respectively.

Conclusion

1. Chronic atrophic gastritis is a precancerous condition of gastric cancer, and endoscopic follow-up is helpful for early detection of gastric cancer. With the expansion of the scope of atrophic gastritis, the pepsinogen ratio showed a downward trend.

Patients with severe atrophic gastritis and low-grade intraepithelial neoplasia over the age of 60 should be surveillanced by endoscopic follow-up at an interval of two years or less.

2. Endoscopic grading of atrophic gastritis can predict histological atrophy, and the three pathologic biopsy protocol (lesser curvature of antrum + incisura + lesser curvature of corpus) can be used as routine biopsies for gastric cancer risk screening.

Key words

Atrophic gastritis/ Pepsinogen/Gastritis stage/ Follow-up/Biopsy

慢性萎缩性胃炎高危风险及预后随访研究

前言

在最新发布的全球癌症统计数据中,2018 年全球胃癌 (Gastric Cancer, GC) 新发例数约 103.3 万例,死亡人数约 78.3 万例,发病率在全球排名第五,死亡率在全球排名第三。在中国,胃癌年新发例数约 45.6 万,占全球 44.1%,死亡人数约 39.0 万,占全球 49.8%,平均 1-2 分钟就有 1 人因胃癌失去生命。早期胃癌的 5 年生存率超过 95%,而晚期胃癌的 5 年生存率低于 30%^[1-3]。而我国早期胃癌诊治率低于 20%,大部分患者就诊时已发展为进展期或晚期胃癌,错过了最佳治疗时机。因此,对胃癌高危人群进行早期筛查与监测,是降低胃癌死亡率的有效方法。

胃癌的发病相关危险因素包括幽门螺杆菌 (Helicobacter pylori, Hp) 感染,年龄,高盐摄入以及饮食中水果和蔬菜的摄入量少。其中, Hp 感染是胃癌最重要的致病因素,可通过多种途径促进胃癌发生。据估计,全世界约有一半的成年人感染了 Hp。1983 年, Warren 和 Marshall^[4]发现了 Hp,明确了组织学胃炎的病因。慢性 Hp 感染可干扰胃酸和胃蛋白酶的分泌,破坏了独特的酸性环境,该环境需要胃黏膜表面粘液屏障,碳酸氢盐的缓冲以及上皮完整性发挥其功能,导致了胃黏膜遗传不稳定,促进胃微生物群的生长,将饮食成分加工成致癌物质。Hp 感染影响了全球约 50%的人口^[5],可引起胃溃疡或十二指肠溃疡,黏膜相关淋巴组织 (Mucosal-associated lymphoid tissue, MALT) 淋巴瘤,还可引起慢性活动性胃炎,进一步发展为萎缩性胃炎 (atrophic gastritis, AG),肠上皮化生 (Intestinal metaplasia, IM),异型增生,最后进展为肠型胃癌^[6]。虽然据报道根除 Hp 后 IM 有所改善,但不能保证完全消除胃癌的风险^[7]。因此, Hp 根除后有癌前病变的患者仍推荐进行监测内镜检查^[8]。近年研究证实重度萎缩或肠化患者发生胃癌的相对风险较高^[9],确定高危人群可以促进早期干预策略的实施,从而改善胃癌预后。因此,先后提出了“可操作的与胃癌风险联系的胃炎评估” (Operative Link for Gastritis Assessment, OLGA) 系统和“可操作的与胃癌风险联系的肠化生评估” (Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia Assessment, OLGIM) 系统,这两种系统都是

根据从胃窦和胃体采集的活检样本将萎缩性胃炎和肠上皮化生的组织病理学与癌症风险联系在一起,认为能够有效判断 AG 和 IM 的严重程度,并可对患者的胃癌风险度进行分层,有助于萎缩的监测和随访^[10,11]。

血清胃蛋白酶原比值 (pepsinogen ratio, PGR) 和胃泌素-17 (gastrin-17, G-17) 也有助于判断胃黏膜萎缩的范围和程度,被称为“血清学活组织检查”^[12], 并且普遍认为萎缩性胃炎患者血液中胃蛋白酶原水平较低。胃蛋白酶原(PG)是一种主要由胃黏膜分泌的天冬氨酸蛋白酶,化学本质是多肽。PG 是胃蛋白酶的前体,经胃酸及胃蛋白酶刺激后可形成胃蛋白酶。从免疫学角度可将其分为两大类:胃蛋白酶原 I 型 (PGI) 和胃蛋白酶原 II 型 (PGII)。大部分 PG 在正常情况下可直接进入胃内,仅约 1% 的 PG 通过胃黏膜毛细血管进入血液循环,分泌量较为稳定。胃泌素又称为促胃液素,可通过与生长抑素细胞及嗜铬细胞瘤的相互作用调控胃内胃酸的分泌,主要由胃窦 G 细胞产生。血液循环中胃泌素 90% 以上为 G-17 和 G-34,且 80-90% 的 G-17 具有生物活性,可促进胃肠黏膜细胞增殖分化,改善胃黏膜供血与营养,但 PG 及 G-17 临床应用的敏感度和特异性尚不确定。

Miki 等^[13]开发了 ABC 方法,该方法将 Hp 血清学与血清 PG 水平的检测相结合,对发生胃癌的风险进行分类。若同时满足 $PGI < 70\text{ng/ml}$ 和 $PGR < 3.0$ 两个条件,则 PG (+), 否则为 PG (-)。根据 PG 以及 Hp 抗体血清学检测结果,将胃癌风险分为四组。A 组为 Hp (-) 且 PG (-), B 组为 Hp (+) 且 PG (-), C 组为 Hp (+) 且 PG (+), D 组为 Hp (-) 且 PG (+)。发生胃癌的高危人群为 C 组和 D 组,PG 阳性可作为萎缩性胃炎存在的证据。

朱春平等^[14]提出了 G-17 联合 PG 的新 ABC 筛查策略。若同时满足 $PGI \leq 70\text{ug/L}$ 和 $PGR \leq 7.0$ 两个条件,则 PG (+), 否则为 PG (-)。若满足 $G-17 \leq 1\text{pmol/L}$ 或 $G-17 \geq 15\text{pmol/L}$ 其中一个条件,则 G-17 (+), 否则为 G-17 (-)。根据 PG 以及 G-17 血清学检测结果,将胃癌风险分为三组。A 组为 G-17 (-) 且 PG (-), B 组为 G-17 (+) 或 PG (+), C 组为 G-17 (+) 且 PG (+)。各组胃癌发生风险不断上升。

为了进一步完善我国胃癌预防及筛查体系,国家消化病临床研究中心提出了

更适合我国人群的新型胃癌风险评估系统^[15]，该系统包含年龄、性别、Hp 感染、PG、G-17 五个变量，分别予以不同的分值，总分为 0~23 分，将目标人群分为三个等级：胃癌低危人群(0 ~ 11 分)，胃癌中危人群(12 ~ 16 分)，胃癌高危人群(17 ~ 23 分)。对于中高危人群推荐电子胃镜精查。

萎缩及肠化的诊断主要依赖于上消化道内镜检查，既往研究表明胃黏膜活检组织病理学与内镜相关性较差^[16]，因此，对胃癌前病变的诊断仍然取决于常规内镜检查期间的随机活检取样。近年来，随着内镜技术的不断发展，诊断率有所提高。传统的电子内镜使用疝气灯作为照明光，由红、绿、蓝 3 种光组成。窄带成像(narrow band imaging, NBI, 奥林巴斯医疗系统公司，东京，日本)是一种创新的内镜成像方法，可将光的波长和带宽修改为 $415\pm30\text{ nm}$ 和 $540\pm30\text{ nm}$ 的窄带，单色电荷耦合器件增强了反射率，同时图像处理器创建了合成的伪彩色图像，显示在屏幕上。在使用红、绿、蓝顺序成像系统的内镜系统中，氙气灯光源后插入了一个旋转干涉窄带滤光片，从而修改了光源中滤光器的光谱特性，在 NBI 模式下仅发出蓝色和绿色的窄带光，红光（长波长）广泛而深入地扩散，而蓝光（短波长）则在较小的范围内扩散而深度不大。由于短波长光从上皮表面强烈反射，使表层黏膜的毛细血管和血管具有良好的可视性。NBI 结合放大内镜(magnifying endoscopy, ME) (NBI-ME)可以非常清楚地显示黏膜结构，增加了表面和血管之间的对比度，进一步改善了黏膜表面和下层微脉管系统的可视化。通常将一个黑色软帽固定于内镜顶端，保持大约 2mm 的距离，最大可放大 100 倍，因此，NBI-ME 具有检测癌前病变和早期胃癌的潜力^[17-19]。持续的幽门螺杆菌感染引起的慢性炎症可导致胃黏膜的反复丢失和再生，并伴有胃萎缩的进展。新悉尼系统标准化了活检方案^[20]，旨在更客观地评估组织学胃炎和萎缩，并已成为国际标准。该方案包括对五个活检点的评估，但由于患者的不适、成本和时间限制，这种广泛的方法在日常实践中并不常见。同时，有些人认为胃癌风险筛查需要考虑时间成本以及医疗成本，标准化活检方案不适用于胃癌筛查，因此癌前病变的内镜监测仍存在一些争议。

为此，本文报告了 164 例具有规范化胃镜病理活检资料的萎缩性胃炎随访检

查结果，探讨萎缩性胃炎癌变风险，以及胃炎病理分期与 PGR 和 G-17 检测的关系，同时比较了萎缩性胃炎的内镜诊断与病理学诊断之间的符合率，并评估不同活检部位组合在评估癌症风险方面的价值。

第一部分 慢性萎缩性胃炎血清学及胃癌风险评估研究

胃黏膜萎缩及肠上皮化生主要与幽门螺杆菌感染有关，不同地区由于幽门螺杆菌感染率及环境因素的不同，发病率有所差异。慢性萎缩性胃炎和肠化生是胃癌高风险人群，但胃癌检出率差异很大，具有异质性，监测对象和随访间隔尚不统一^[21, 22]。根据胃黏膜萎缩的程度及范围可预测癌症风险被广泛接受，早期病变的发现及预防可有效提高胃癌生存率。OLGA 分期及 OLGIM 分期系统分别以萎缩和肠化的严重程度和形态为基础，广泛用于胃癌风险评估。生物标志物例如胃蛋白酶原和胃泌素的血清学水平对于诊断萎缩性胃炎以及癌前病变可能是有价值的^[23-26]，但临床应用的敏感度和特异性尚不确定。为此，本文报告了 164 例具有规范化胃镜病理活检资料的萎缩性胃炎随访检查结果，探讨萎缩性胃炎癌变风险以及胃炎病理分期与 PGR 和 G-17 检测的关系。

1 材料与方法

1.1 入组标准

收集自 2000 年以来在安徽医科大学第一附属医院消化内镜中心进行内镜检查和病理诊断的慢性萎缩性胃炎资料，将既往内镜诊断为萎缩性胃炎并经病理证实符合 AG 伴或不伴 IM、低级别上皮内瘤变（Low grade intraepithelial neoplasia, LGIN）的患者纳入研究。

1.2 排除标准

- ①既往有胃癌病史行外科手术或内镜下手术治疗、放化疗的患者；
- ②因非胃癌的胃病行胃部手术的患者；
- ③严重的心、肝、肾脏功能不全的患者；
- ④凝血功能障碍的患者；
- ⑤存在活动性胃肠道出血的患者；

⑥4 周内有抗生素、非甾体抗炎药、质子泵抑制剂服用史的患者。

安徽医科大学第一附属医院伦理委员会审批通过了该研究方案。于 2018 年进行第一次胃镜随访分析^[27]，继而于 2019 年 3 月开始，电话邀请患者门诊胃镜病理随访检查。

1.3 检查方法

1.3.1 术前准备

检查前询问患者病史，筛选出符合本次研究条件的病例，掌握内镜检查和病理活检的禁忌证和适应证，所有纳入研究的患者签署知情及诊疗同意书，晨起空腹，禁食水 12 h，非无痛检查患者检查前 15 min 口服盐酸利多卡因胶浆进行局部麻醉，所有患者均服用链霉蛋白酶去除胃内黏液。

1.3.2 内镜检查方法

应用窄带成像放大内镜(narrow band imaging magnifying endoscopy, NBI-ME) (GIF-H260Z, 日本 Olympus 公司)，由一名内镜检查经验丰富的高级医师对随访复查患者进行内镜检查。在内镜检查前，在内镜顶端加一个黑色帽，以保持与胃黏膜的足够距离以进行放大观察。在插入胃中之前打开 NBI 模式，对于可疑病变区域用 NBI-ME 模式进行检查，同时允许内镜医师使用白光重新检查胃黏膜。内镜下黏膜红白相间，白相为主，黏膜呈颗粒状，皱襞变平甚至消失，部分黏膜血管显露，可有灰色肠上皮化生结节等表现即可诊断为萎缩^[28]，记录内镜检查结果。按照新悉尼系统标准活检取材要求（图 1），活检 5 块进行病理检查，即：

- ①距幽门环 2-3cm 胃窦小弯及大弯 2 块
 - ②胃角部 1 块
 - ③胃体距贲门 8cm 大弯和小弯侧（胃体中部大小弯）2 块
- 同时对可能或肯定存在的病灶另取标本。

1.4 组织学评估

活检标本固定于福尔马林缓冲液，石蜡包埋。切片用苏木精和伊红染色(H&E)。根据新悉尼系统及消化道上皮性肿瘤新国际分类（维也纳分类）进行组织学诊断，

由两位对内镜和临床检查结果不知情的胃肠病理学专家,按照当代萎缩性胃炎分级和分期标准^[29],对切片进行组织学评估。若结果不一致,则重新评估该病理切片。

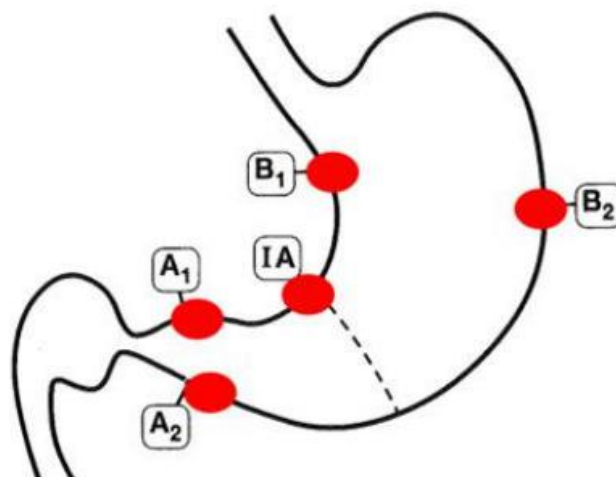


图 1 新悉尼系统活检标准示意图

Fig. 1 Schematic diagram of the biopsy criteria of the updated Sydney system

萎缩及肠化根据严重程度分为无、轻、中和重度四个等级。无固有腺体萎缩为无萎缩,固有腺体减少 $<1/3$ 为轻度萎缩,减少 $1/3\sim 2/3$ 为中度萎缩,减少超过 $2/3$ 为重度萎缩。未见肠化生区域为无肠化,肠化生区域占腺体和表面上皮总面积 $<1/3$ 为轻度肠化,占总面积 $1/3\sim 2/3$ 为中度肠化,大于总面积的 $2/3$ 为重度肠化。随后,根据萎缩及肠化生的严重程度和分布进行 OLGA 系统及 OLGIM 系统评估,并将其分为五个阶段(0~IV),见表 1,表 2。

表 1 慢性胃炎 OLGA 分期

Tab1 OLGA staging of chronic gastritis

萎缩评分		胃体萎缩			
		无 (0 分)	轻度 (1 分)	中度 (2 分)	重度 (3 分)
胃窦 (胃角)	无 (0 分)	0 期	I 期	II 期	II 期
	轻度 (1 分)	I 期	I 期	II 期	III 期
	中度 (2 分)	II 期	II 期	III 期	IV 期
	重度 (3 分)	III 期	III 期	IV 期	IV 期

表 2 慢性胃炎 OLGIM 分期

Tab2 OLGIM staging of chronic gastritis

肠化评分		胃体肠化			
		无（0 分）	轻度（1 分）	中度（2 分）	重度（3 分）
胃窦（胃角） 肠化	无（0 分）	0 期	I 期	II 期	II 期
	轻度（1 分）	I 期	I 期	II 期	III 期
	中度（2 分）	II 期	II 期	III 期	IV 期
	重度（3 分）	III 期	III 期	IV 期	IV 期

1.5 血清胃蛋白酶原比值和胃泌素-17

根据中国早期胃癌筛查流程专家共识意见^[15]，对纳入随访复查的萎缩性胃炎患者进行 PGR 和 G-17 的检测。采集大约 5 ml 的空腹静脉血，通过酶联免疫吸附法（Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, ELISA）（赫尔辛基，芬兰）测定血清 PGI、PGII 和 G-17 的水平，计算胃蛋白酶原 I/II，即 PGR。

1.6 幽门螺杆菌检测

本研究采用快速尿素酶试验，C13/C14 呼气试验和组织学培养多种方法检测幽门螺杆菌状态。于胃体前壁取样进行尿素酶快速检测或幽门螺杆菌培养。上述检测任意一种为阳性，则将该病例视为幽门螺杆菌感染。

1.7 新型胃癌筛查评分系统

根据专家共识意见中提出的新型胃癌筛查评分系统^[15]，对纳入随访研究的萎缩性胃炎患者的年龄、性别、有无 Hp 感染、PGR 及 G-17 五项指标进行胃癌风险评分。

1.8 统计分析

使用 SPSS16.0 统计软件，对所得数据进行统计学处理。连续型变量结果用平均值±标准差表示，离散型变量用 n（%）表示。分类变量采用卡方检验，通过方

差分析（ANOVA）评估不同组之间年龄、血清胃蛋白酶原和胃泌素水平的差异。进行单因素和多因素 COX 回归分析，以识别胃癌前病变进展为胃癌的独立危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 萎缩性胃炎随访患者的基础特征

第一次随访纳入 186 例患者，第二次胃镜监测中，22 例患者失访，共计分析 164 例完成随访患者的资料，年龄范围为 29-82 岁，平均年龄为 57.48 ± 10.71 岁，男性/女性 102/62，所有患者均曾被诊断为萎缩性胃炎并经病理证实 AG 或 IM 伴或不伴 LGIN。19 例患者（11.80%）有胃癌家族史。78 例患者（47.56%）幽门螺杆菌阳性，其中 63 例患者（38.41%）根除治疗后转阴。平均随访时间为 4.2 ± 3.3 年，并在随访期间至少进行了 2 次监测内镜检查。

2.2 病变的进展与消退

内镜检查病理诊断为萎缩患者 26 例（15.85%），肠上皮化生患者 116 例（70.73%），低级别上皮内瘤变患者 16 例（9.76%），高级别上皮内瘤变（High grade intraepithelial neoplasia，HGIN）或腺癌患者 6 例（3.66%）。肠上皮化生为最常见的癌前病变。表 3 显示了与基础内镜检查相比病变严重程度的进展和转归，病理诊断均以最严重的癌前病变作为最终诊断进行比较。19.51%（32/164）的患者进展为更严重的病变，10.98%（18/164）的患者较前好转，而 69.51%（114/164）的患者无进展。

2.3 萎缩性胃炎 OLGA 及 OLGIM 分期

患者在末次内镜监测时 OLGA 及 OLGIM 各分期的分布如表 4、表 5 所示。在 OLGA 分期中，I 期 66 人，II 期 52 人，III 期 27 人，IV 期 19 人。在 OLGIM 分期中，0 期 42 人，I 期 45 人，II 期 38 人，III 期 21 人，IV 期 18 人。不同 OLGA 分期（ $\chi^2 = 2.95$ ， $P > 0.05$ ）以及 OLGIM 分期患者（ $\chi^2 = 9.13$ ， $P > 0.05$ ）在性别构成方

面差异无统计学意义。但随着年龄增大, OLGA 分期 ($F=1.95$, $P < 0.05$) 及 OLGIM 分期 ($F=1.51$, $P < 0.05$) 增加。

2.4 血清胃蛋白酶原比值和胃泌素-17

在 164 例随访检查的萎缩性胃炎患者中, 116 例患者在同期进行了 PGR 和 G-17 检测。按照胃炎病理分级定义, OLGA I-II 期为胃癌低风险, III-IV 期为胃癌高风险; OLGIM 0-II 期为胃癌低风险, III-IV 期为高风险。与 OLGA 分期低风险组相比, 高风险组中 G-17 增加, PGI 及 PGR 降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 与 OLGIM 分期低风险组相比, 高风险组中 G-17 增加, PGI 及 PGR 降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。PGII 在 OLGA 风险分期及 OLGIM 风险分期中差异无统计学意义 ($F = 1.876$, $P > 0.05$) ($F = 1.023$, $P > 0.05$) (表 6)。

表 3 胃癌前病变的进展与消退

Tab3 Progression and regression of precancerous lesions

	随访内镜			
	萎缩	肠化	LGIN	HGIN/腺癌
基础内镜				
萎缩	15	19	3	1
肠化	8	90	4	3
LGIN	3	7	9	2
共计	26	116	16	6

注: LGIN 低级别上皮内瘤变; HGIN 高级别上皮内瘤变

表 4 内镜监测时 OLGA 阶段的患者例数统计

Tab4 Statistics of patients in OLGA stage during endoscopic monitoring

	OLGA I 期 n (%)	OLGA II 期 n (%)	OLGA III 期 n (%)	OLGA IV 期 n (%)
性别				
男	36 (55.00%)	34 (65.38%)	19 (70.37%)	13 (68.42%)
女	30 (45.00%)	18 (34.62%)	8 (29.63%)	6 (31.58%)
年龄 (岁)	54.48±10.63	56.59±11.29	58.54±11.11	63.68±11.09
共计	66	52	27	19

表 5 内镜监测时 OLGIM 阶段的患者例数统计

Tab5 Statistics of patients in OLGIM stage during endoscopic monitoring

	OLGIM 0 期	OLGIM I 期	OLGIM II 期	OLGIM III 期	OLGIM IV 期
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
性别					
男	25 (59.52%)	22 (48.89%)	28 (73.68%)	17 (80.95%)	10 (55.56%)
女	17 (32.69%)	23 (51.11%)	10 (26.32%)	4 (19.05%)	8 (44.44%)
年龄(岁)	50.83±11.18	57.93±11.22	59.16±10.66	61.50±11.12	63.41±10.45
共计	42	45	38	21	18

表 6 血清胃蛋白酶原检验与 OLGA 及 OLGIM 分期系统之间的关系

Tab6 Relationship between serum pepsinogen test and OLGA and OLGIM staging system

	OLGA 分期			OLGIM 分期		
	I-II 期	III-IV 期	P 值	I-II 期	III-IV 期	P 值
PGI (μg/L)	118.91±44.21	68.08±44.23	<0.05	112.79±44.04	68.63±44.08	<0.05
PGII (μg/L)	10.94±5.22	12.00±5.22	>0.05	11.31±5.26	10.94±5.20	>0.05
PGR	12.08±5.27	6.92±5.22	<0.05	11.47±5.23	7.42±5.27	<0.05
G17 (pmol/L)	6.71±8.62	10.80±8.79	<0.05	6.53±8.47	9.95±8.72	<0.05

2.5 随访期间胃癌检出情况

2.5.1 胃癌检出情况

在 164 例萎缩性胃炎胃镜随访中,除了按照新悉尼标准活检取材要求以外,对肉眼可见的胃黏膜病变同时进行靶向活检,检出胃癌 6 例(3.66%)。其中,5

例为早期胃癌,1 例为进展期胃癌。平均年龄为 73.5 ± 10.74 岁,其中男性 4 例(60%),女性 2 例(40%)。所有癌变患者均为广泛胃黏膜萎缩,平均随访时间为 4.2 ± 3.3 年,萎缩性胃炎患者中胃癌和高级别瘤变的年发病率为每人每年 0.58%。5 例早期胃癌患者均顺利实施 ESD(endoscopic submucosal dissection, 内镜黏膜下剥离术)治疗,切缘无残留癌,淋巴结无癌肿累及,1 例进展期胃癌行外科手术治疗(表 7)。

表 7 早期胃癌患者病例的位置及 OLGA 分期和 OLGIM 分期

Tab7 Location, OLGA staging and OLGIM staging of patients with early gastric cancer

序号	年龄(岁)	性别	胃癌家族史	OLGA 分期	OLGIM 分期	病变组织学类型	肿瘤分期	肿瘤部位	随访时长(年)	治疗方法
1	77	男	有	III 期	IV 期	高分化腺癌	早期	胃窦	7	ESD
2	75	男	无	III 期	III 期	中分化腺癌	早期	胃窦、贲门	5	ESD
3	67	男	有	III 期	IV 期	中分化腺癌	早期	贲门	3	ESD
4	72	女	无	III 期	IV 期	高分化腺癌	早期	胃角	4	ESD
5	67	男	无	IV 期	IV 期	高分化腺癌	早期	胃角	2	ESD
6	54	女	无	IV 期	III 期	低分化腺癌	进展期	胃窦	5	手术

2.5.2 萎缩性胃炎胃癌发生风险的 COX 回归分析

将单因素分析中具有统计学差异的变量纳入 COX 回归模型进行多因素回归分析,结果显示与萎缩性胃炎患者相比,萎缩性胃炎伴低级别上皮内瘤变患者($HR = 4.73 (95\%CI 2.26-16.88)$, $P < 0.05$)以及年龄大于 60 岁的患者($HR = 14.9 (95\%CI 8.61-17.23)$, $P < 0.05$)胃癌危险性明显增高,见表 8。这些发现表明,年龄大于 60 岁,萎缩伴低级别上皮内瘤变患者为萎缩性胃炎发生 GC 的独立危险因素。

表 8 多变量 COX 回归分析中 164 例患者进展为 GC 和/或 HGIN 的危险因素

Tab8 Risk factors for progression to GC and/or HGIN in 164 patients in multivariate

Cox regression analysis

	单因素分析		多因素分析	
	HR (95%CI)	P 值	HR (95%CI)	P 值
性别				
男	1	>0.05		
女	1.08 (0.20-5.93)			
年龄 (岁)				
<60	1	<0.05	1	<0.05
≥60	7.68 (6.90-10.94)		14.9 (8.61-17.23)	
组织学				
AG	1		1	
AG 伴 IM	2.00 (0.18-12.04)	>0.05		
AG 伴 LGIN	8.30 (5.56-11.97)	<0.05	4.73 (2.26-16.88)	<0.05

95%CI: 95%置信区间

2.5.3 新型胃癌风险评估系统与肿瘤进展

在 164 例随访患者中, 由于 116 例患者在同期进行了 PGR 和 G-17 检测, 因此仅对该批患者进行了新型胃癌评估系统评分, 其中低风险 67 例, 中风险 40 例, 高风险 9 例, 见表 9。在随访期间, 低危组中无患者 (0%) 发生胃癌, 中危组中有 2 例患者 (5.26%) 发生胃癌, 高危组中有 2 例 (22.22%) 患者发生胃癌 ($P=0.005$)。

表 9 基于李氏评分风险分层和随访期间胃癌的检测

Tab9 Based on risk stratification of Lee's score and detection of gastric cancer during

follow-up

	胃癌风险分层			合计
	低危	中危	高危	
非胃癌	67	38	7	112
胃癌	0	2	2	4
合计	67	40	9	116

3 讨论

萎缩性胃炎是癌前状态，但是有关其病变程度、自然病程及其监测策略仍然有着很大争议^[21]。早期研究证实严重萎缩性胃炎或肠化患者发生胃癌的相对风险较高^[30, 31]。因此，确定高危人群可以促进早期干预策略的实施，从而改善胃癌患者的预后。为了反映胃炎患者的胃黏膜萎缩程度和范围，有利于胃癌风险分层，2005年国际萎缩研究小组提出针对胃黏膜萎缩程度及范围的分期、分级标准，即 OLGA 分期系统^[10]。为了提高病理医师间诊断一致率，2010年又提出根据胃黏膜肠化生的 OLGIM 分期系统^[11]，该系统以一种更简单一致的方式识别胃黏膜肠化。大量研究为 OLGA 分期及 OLGIM 分期系统应用于胃癌风险分层提供了可靠的证据支持^[32-34]，引起了人们对胃癌筛查和监测的极大兴趣。

我们的数据显示，在临床监测中发现的癌前病变过程既有进展，也有消退。这一点在以前的幽门螺杆菌胃炎队列研究中也得到了证实^[35]。一些研究提供了肠化生可能消退的证据。LGIN 已被证明在 38% 至 75% 的情况下可消退，并在 19% 至 50% 的情况下持续存在^[36]。然而，由于患者在基础内镜检查时并未严格按照新悉尼系统活检标准进行病理检查，因此，病变的消退既可能是真正的消退，也可能是由于观察者之间的差异性以及活检取样的部位不一致所导致。不可否认的是，尽管在标准化活检方案下，随着进一步的监测，最初的病理诊断可能会有所消退。对于反复诊断为胃黏膜癌前病变的患者来说，这可能是一个有利的预后因素。

随着萎缩性胃炎的进展，正常的腺体功能丧失，胃蛋白酶的产生受到影响。因此，血清 PG 的浓度反映了胃黏膜的形态和功能状态。G-17 主要由胃窦的 G 细胞分泌，受到胃酸的反馈调节，通常胃体黏膜萎缩时 G-17 升高，因此血清 G-17 水平可反映胃窦及胃体黏膜均出现萎缩。与内镜及组织学检查相比，血清学方法更为简便且价格相对便宜。近期发表的源于国内的一项研究显示，血清学 PGR 检测与病理 OLGA 分期相结合，对于判断萎缩的严重程度更有价值，需要进一步研究加以证实^[37]。我们的研究结果表明，血清学分层和组织学分期在预测胃黏膜萎缩及肠化中起着相似的重要作用，在 OLGA 和 OLGIM 分期高风险组中 G-17 增加，

PGI 及 PGR 降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。提示二者结合使用, 有利于识别胃癌高危患者(OLGA/OLGIM III、IV期), 可更精确地预测胃癌风险, 有助于早期诊断和预防。此外, 患者的平均年龄随着 OLGA 及 OLGIM 分期的增加而稳步增加。同时随着胃癌风险分期增加, 患者数量减少, 从 OLGA 低风险期的 71.95% (118/164) 下降到高风险期的 28.05%(46/164), 从 OLGIM 低风险期的 75.61% (124/164) 下降到高风险期的 24.39%(40/164), 这些结果既符合多步骤胃癌发生的生物学概念, 即癌症风险随着年龄的增加而增加, 也符合胃癌前病变和肿瘤病变的流行病学特征^[38, 39]。Haj-Sheykholeslami 等^[40]调查了 481 名胃癌高发人群中的一级亲属。他们的研究结果显示, 与正常人相比, 萎缩性胃炎患者的 PG II 水平较高, PGR 水平较低, 而 PGI 和 G-17 在各组之间无显著差异, 仅胃体萎缩患者 G-17 水平较高。因此认为 PG II 是从正常黏膜筛查胃炎的合适标志物, 而 PGI, PGR 以及 G-17 或其组合均不能在胃癌患者一级亲属中筛选出有癌前病变以及胃体胃炎为主的患者。他们还报道了与肠化相关的类似发现。这类研究主要集中在胃炎和以胃体为主的萎缩和化生, 而我们的研究主要集中在与胃癌风险相关的萎缩和肠化的程度及范围。此外, 我们研究中的所有患者既往均诊断为萎缩性胃炎或肠化伴或不伴低级别上皮内瘤变, 而他们的患者是胃癌患者的无症状亲属。Mosalreza Hosseini 等^[41]对 132 名有消化不良症状患者进行了内镜检查以及活检, 并测定了血清 G-17, PGI 和 PGII 的水平。研究结果中的受试者工作特征 (Receiver Operating Characteristic, ROC) 曲线分析表明, PGR 在检测胃黏膜萎缩方面有重要的诊断意义, 而 PGI 无意义, 与大多数研究结果相反。这可能是由于该研究中广泛萎缩或胃体占主导的萎缩的患者人数较少。Toshitatsu Takao 等^[42]对 319 位患者进行了胃蛋白酶原测试, 并分别根据木村-竹本分类系统以及更新的悉尼分类系统对内镜下胃炎以及组织学胃炎进行评估和评分, 研究了三种方法之间的相关性。结果显示, PGR 与中性粒细胞以及胃体单核细胞浸润之间存在相关性 ($r=0.442$; $r=0.389$)。同时, 与闭合型萎缩性胃炎相比, 开放型萎缩性胃炎患者血清 PGI 水平显著降低, 随着内镜下胃黏膜萎缩的进展, PGR 也显著下降, PGII 无显著差异。

Rugge 等^[43]对胃癌高风险地区 93 例慢性胃炎患者进行了 12 年的随访, 结

果显示癌变均发生在 OLGA III-IV期的患者群体中，而绝大部分 OLGA 0-II期患者的胃炎分期维持不变，因而认为 OLGA 分期可传达有关胃炎临床病理结果的相关信息，从而用于患者管理。同时，根据 OLGA 分期和 Hp 状态，可以根据胃癌的不同癌症风险对胃炎患者进行可靠地分层和治疗。我们在 164 例随访研究中发现，检出的 6 例胃癌的萎缩性胃炎背景黏膜均为 OLGA 和 OLGIM III 期或 IV 期，与 Rugge et al 研究发现一致。证实随着萎缩性胃炎程度加重，癌变风险增加，需要密切随访高危人群。近期国内一项萎缩性胃炎长期随访研究报道，萎缩性胃炎患者中胃癌和高级别上皮内瘤变的年发病率为每人每年 0.53%^[44]。我们的随访研究发现，萎缩性胃炎患者中胃癌和高级别瘤变的年发病率为每人每年 0.58%。了解 GC 的危险因素对于识别需要胃癌筛查的高风险个体非常重要。多变量 COX 回归分析显示，年龄大于 60 岁，萎缩伴低级别上皮内瘤变患者为萎缩性胃炎发生胃癌的危险因素，需要缩短胃镜随访的间隔。年龄大于 60 岁的患者发生胃癌的风险升高，相对危险度为小于 60 岁患者的 7.68 倍。张华颖等^[45]研究报道，年龄>55 岁的患者发生 GC 的风险高于年轻患者，另一项来自荷兰的大型队列研究也表明，年龄的增长和 GC 的发生有关，并且 GC 发病率和死亡率也随着年龄增长而增加，该研究结果同时显示 AG 患者的 GC 年发病率约为 0.1%，IM 患者为 0.25%，LGIN 患者为 0.6%，远高于正常黏膜患者^[46]。既往研究结果均证明，HGIN 患者有发展为癌或同步性癌的高风险。据报道，HGIN 患者发展为胃癌的几率为 60%至 85%，平均间隔为 4 到 48 个月^[47-49]。因此，本研究对于随访监测中发现 HGIN 的患者，均实施了 ESD 治疗。萎缩性胃炎和肠化被认为是胃癌前病变，因此，国际 MAPS 共识指南建议仅对胃窦和胃体有明显萎缩和肠化以及有异型增生的患者进行内镜随访^[50]，但随访监测时间仍存在争议。在本研究随访过程中，一例早期胃癌在内镜随访间隔 2 年后被诊断出来，该患者初次内镜病理提示低级别上皮内瘤变，这一发现提示，对于既往病理诊断为低级别上皮内瘤变，年龄大于 60 岁的患者，目前指南推荐的 3 年内镜检查间隔太长，应该更谨慎地考虑 2 年间隔甚至少于 2 年进行内镜随访监测。

早期发现和治疗对于减少 GC 的死亡率至关重要，然而，由于费用高昂以及患

者接受度较低,胃镜检查难以在所有人人群中开展。因此,需要一种可以用作胃镜检查之前的初始预筛工具的风险分层方法,以进一步识别 GC 高风险人群。我国目前胃癌筛查指南建议将 40 岁作为胃癌筛查起始年龄,对居住在高发地区或有 Hp 感染,GC 阳性家族史或 GC 危险因素的人群进行筛查^[15]。许多研究人员使用日本 ABC 法,结合幽门螺杆菌抗体滴度和血清胃蛋白酶原浓度,来评估个体萎缩程度和癌症风险^[51, 52],A 组风险最低,B、C、D 组患胃癌风险逐渐升高。一项对 8286 名接受内镜筛查胃癌的日本患者研究结果显示,ABC 法有区分处于胃癌高危人群的能力^[13]。然而,Boda 等^[53]研究结果表明,约有 10%的胃肿瘤(癌症或腺瘤)的患者被归为 A 组。此外,Takaaki Kishino 等^[54]一项纳入了 11781 名患者的前瞻性研究表明,A 组中开放型萎缩的患者为胃癌发生的高风险患者,而无内镜下萎缩的患者未检出胃癌。因此,关于 ABC 分类系统与萎缩性胃炎等级之间关系的证据仍然不足。“中国早期胃癌筛查方案”国际研讨会^[14]于 2015 年提出了将 G-17 与 PG 水平联合,作为我国胃癌筛查评分系统。李梦颖等^[55]检测了 278 名患者的 PG、G-17 以及 Hp 抗体水平,比较老新旧两种 ABC 法在胃癌前状态以及胃癌筛查中的诊断价值,研究结果显示,旧 ABC 法提示弥漫型胃癌的发生风险能力较差,相比之下,新 ABC 法对于胃癌筛查敏感性及特异性均更高。而衡苗等^[56]一项纳入 144 名患者的研究表明,新 ABC 法诊断胃癌的敏感度较低,三组人群胃癌发生率较为接近,因此不适用于胃癌筛查。上述两种方法均仅采用了血清学检查定性指标,忽略了性别、年龄等危险因素在胃癌发生中的起到的作用,因此,制定了适合更我国人群的新型胃癌筛查评分系统^[15]。倪栋琼等^[57]在我国七个地区对 30126 例患者进行了血清学初筛,最终纳入了 1263 例患者进行内镜及组织学检查,对 ABC 法,新 ABC 法以及新型胃癌评分系统进行两两比较评价一致性。结果显示三种方法一致性较差,新型评分系统的胃癌检出率均高于另外两种方法,对于我国人群进行胃癌筛查具有较高的价值。我们的研究表明,新型评分系统中,中危组及高危组胃癌检出数量均为 2 例,检出率分别为 5%和 22.22%,而低危组中未检出胃癌,差异具有统计学意义,因此,该系统能较好的评估胃癌发生风险。与上述研究相比,本研究高危组及中危组胃癌检出率均较高,造成此差异的原因可能是本研究患者均有

胃黏膜均处于癌前状态，且病例数量较少，因此仍需要扩大人群规模从而进一步研究证实该结论。内镜检查是一项侵入性检查，根据新悉尼系统活检标准进行 OLGA 及 OLGIM 分期时受到病理学家的影响，同时，对于拒绝通过内镜进行长期随访的患者，血清学检查可能是合适的选择。然而，本研究仅在一个学术中心进行，缺乏对其他地区的概括性，因此要进行更大范围的多中心前瞻性研究来验证当前研究的结果。

本文的特色是在随访的后期采用基于胃炎新悉尼系统的要求取 5 块标本，评价 OLGA 和 OLGIM 分期与癌变的关联性，但尚没有根据 OLGA 和 OLGIM 分期针对高风险人群继续进行随访观察。近期欧洲长期大量病例的随访研究在 III-IV 期胃炎患者中发现了肿瘤性病变，建议对 III-IV 期高风险人群，随访问隔 2 年^[58]。因而，本文发现的 III-IV 期高风险人群，可作为今后继续重点随访检测的对象，为继后的研究奠定了胃癌早期诊断和预防的基础。由于本研究的病例数量较少且随访时间有限，因此，我们将扩大样本量并延长随访时间，从而得出更有力的结论。

第二部分 慢性萎缩性胃炎内镜及病理临床研究

人们认为胃癌是胃黏膜发生一系列变化的结果，从幽门螺杆菌感染到萎缩性胃炎，肠上皮化生和异型增生，最终发展为恶性肿瘤^[6]。组织学活检目前被认为是诊断萎缩及肠化的金标准，然而由于病变多灶性可能，常规内镜检查时观察者间一致性不佳。更新后的悉尼系统旨在使用视觉量表更客观地评估 Hp 感染引起的慢性胃炎，并已成为国际标准。这一标准包括对五处活检的评估，但由于患者的不适、成本以及时间限制，该方法在日常实践中较难开展。在亚洲国家，特别是日本，癌前病变和早期胃癌的确诊通常是通过内镜检查来确定的^[59]，但内镜分类尚未普及。本研究评估了木村-竹本分类和组织学在胃黏膜萎缩评估上的一致性，并研究了四种不同的活检方案在评估胃癌风险方面的价值。

1 方法

1.1 研究人群

前瞻性收集 2019 年 3 月至 2020 年 7 月的慢性萎缩性胃炎 116 病例资料，既往内镜诊断为萎缩性胃炎并经病理证实符合腺体萎缩或肠化，伴或不伴低级别上皮内瘤变的患者纳入研究。排除标准为：(1)既往有胃癌外科或内镜下手术治疗史、或放化疗治疗史的患者；(2)因胃部良性疾病行胃部手术的患者；(3)严重的心、肺、肝、肾脏功能不全的患者；(4)凝血功能障碍的患者；(5)存在活动性胃肠道出血的患者。本研究取得患者的知情同意，并获得安徽医科大学第一附属医院伦理委员会审查批准。

1.2 改良木村竹本-分类

根据木村-竹本分类^[60]，对萎缩性胃炎进行内镜下分型。内镜下萎缩边界从胃窦开始从小弯侧延伸，未超过贲门者为闭合型，超过者为开放型。每种分型再各自分为三个亚型，萎缩分界线局限在胃窦部的为 C1 型；越过胃角的为 C2 型；越

过胃角且接近贲门的为 C3 型；分界线刚好越过贲门的为 O1 型；位于胃体前后壁的 O2 型；位于胃体大弯侧的为 O3 型（图 2）。在本研究中，将木村-竹本分类简化分为三类，C1-C2 型定义为轻度萎缩，C3-O2 型定义为中度萎缩，O3 型定义为重度萎缩（图 3）。

1.3 内镜检查

由一位内镜检查经验丰富的高级医师使用 NBI-ME 对入选患者进行内镜检查。患者空腹八小时以上，检查前服用二甲硅油胶浆或链霉菌蛋白酶颗粒冲洗胃腔。在内镜检查前，在内镜顶端加一个黑色帽，以保持与胃黏膜的足够距离以进行放大观察。在插入胃中之前打开 NBI 模式，对于可疑病变区域用 NBI 放大模式进行检查，同时允许内镜医师使用白光重新检查胃黏膜。记录内镜检查结果，依据此分类法进行分级和诊断。根据最新悉尼系统的要求，用一次性活检钳取胃窦 2 块（距幽门 3cm 处胃窦大小弯侧）、胃角 1 块和胃体 2 块（胃体中部大小弯侧）的组织切片分别装在 5 个单独的小瓶中。由经验丰富的内镜医师对胃部其他处可见病变进行活检。

1.4 组织学评估

活检标本固定于福尔马林缓冲液，石蜡包埋。切片用苏木精和伊红染色(H&E)。根据更新后的悉尼系统进行组织学诊断。与内镜分级进行一致性比较时，将组织学活检结果简化分为三类，仅胃窦大弯或胃窦小弯或胃角检出萎缩或肠化定义为局限性萎缩，胃体小弯检出萎缩或肠化定义为延伸性萎缩，胃体大弯检出萎缩或肠化定义为全胃萎缩。一致性被定义为内镜分级和组织学分级的匹配，其他所有的结果被定义为不一致。由一位专门研究胃肠道病理的病理学专家对切片进行了评估，并对内镜和临床检查结果不知情。

1.5 统计分析

使用 SPSS16.0 统计软件，对所得数据进行统计学处理。临床特征连续型变量结果的用平均值 \pm 标准差表示，离散型变量的用 n（%）表示。计算 kappa 系数

用于内镜与组织学诊断一致性以及不同活检部位组合 OLGA 分期和 OLGIM 分期的一致性判断。 κ 值 <0.2 则说明一致性程度较差；0.2-0.4 之间说明一致性程度一般；0.4-0.6 之间说明一致性程度较好；0.8-1.0 之间说明一致性程度极好。 P 值 <0.05 为差异有统计学意义。

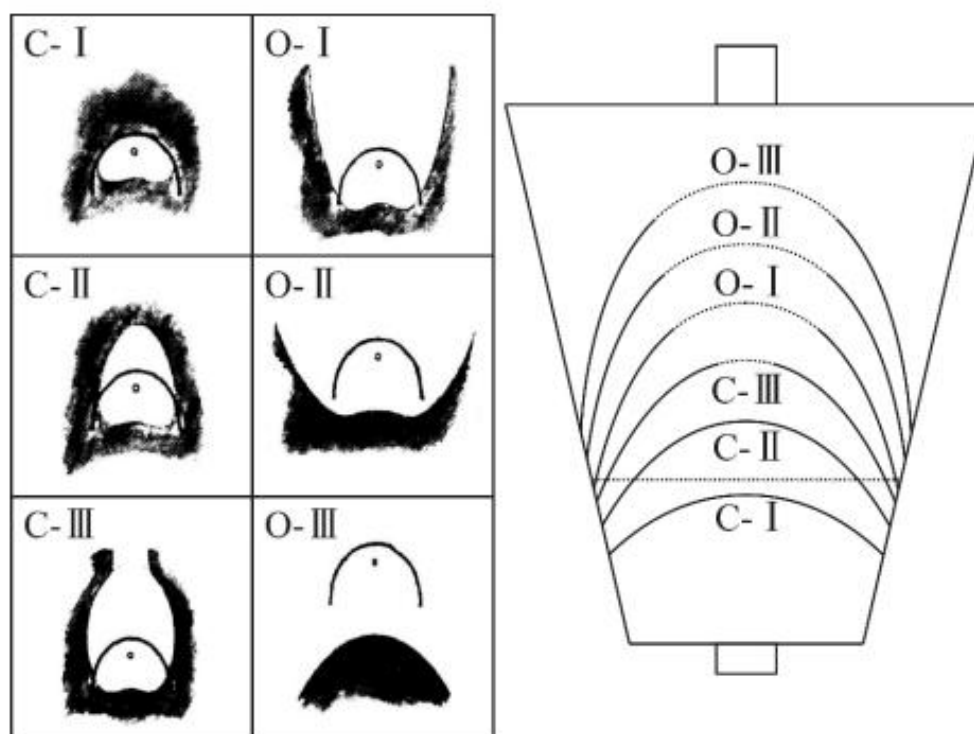


图 2 木村-竹本分型

Fig. 2 Kimura - Takemoto classification

2 结果

2.1 患者基础特征

共计纳入 116 名患者，所有患者均曾被诊断为胃黏膜萎缩或肠化伴或不伴低级别上皮内瘤变，年龄范围为 33-82 岁，平均年龄为 58.13 ± 10.98 。其中 75 例（64.66%）为男性。

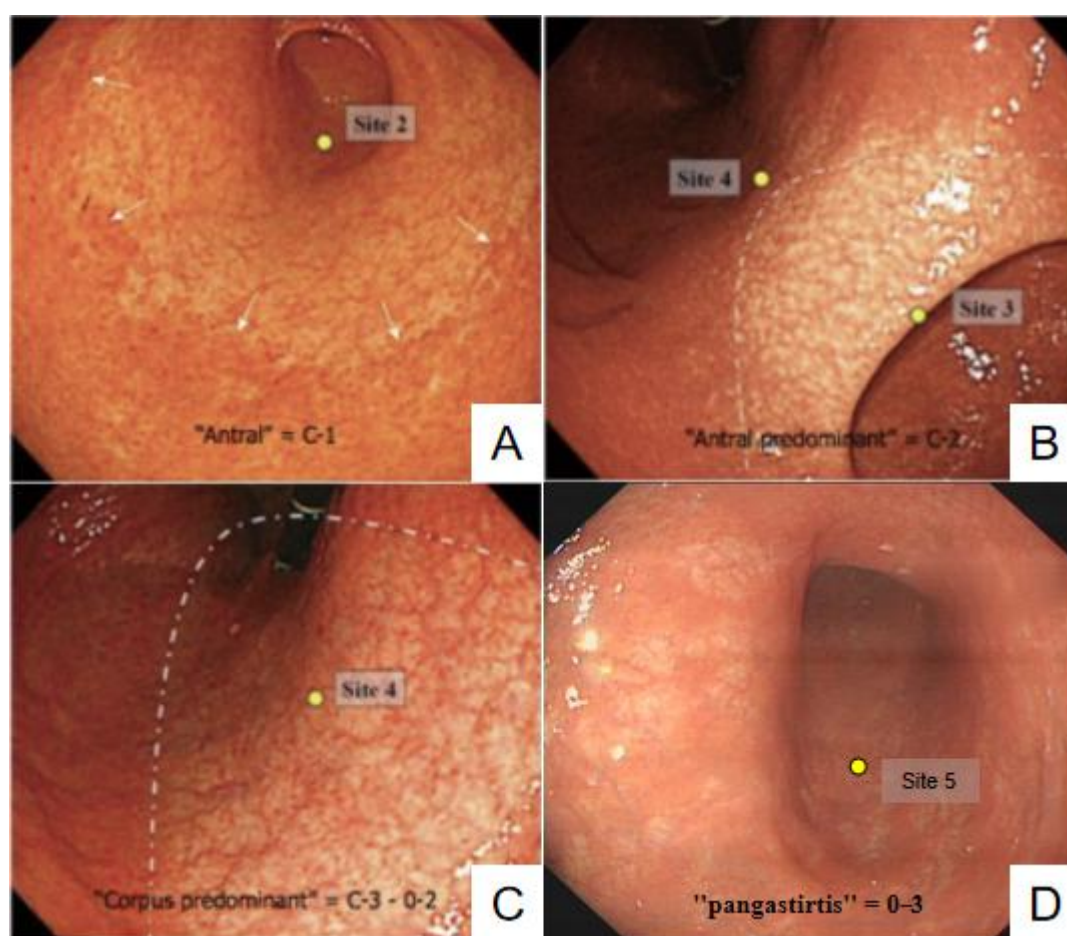


图 3 简化木村-竹本分型

A:C1 型，萎缩仅限于胃窦；B: C2 型，萎缩分界线越过胃角；C:C3-O2 型，萎缩延伸至胃体中下部小弯侧；D: O3 型，全胃萎缩

Fig.3 Simplified Kimura-Takemoto classification

A: C1 type, atrophy is limited to gastric antrum; B: C2 type, atrophy boundary across the incisura; C: C3-O2 type, atrophy extended to the middle and lower part of the small curvature of the gastric body; D:O3 type, all gastric atrophy

2.2 萎缩性胃炎内镜诊断与组织学一致性分析

表 10 显示了内镜和组织学萎缩评分的比较。在纳入研究的 116 例患者中，94 例的内镜与组织学完全一致，一致率为 81.03%。简化后的木村-竹本分类与简化后的组织学分类诊断萎缩的一致性较好，加权 kappa 值为 0.668 ($P < 0.001$)。以组

织学诊断为金标准，其中，内镜诊断轻度萎缩 49 例，低估萎缩范围 5 例，误判率为 10.2%；中度萎缩 56 例，低估萎缩范围 7 例，高估 8 例，误判率为 26.79%；重度萎缩 11 例，高估萎缩范围 3 例，误判率为 27.27%。

表 10 内镜和组织学萎缩交叉列联表

Tab 10 Cross-linking table of endoscopic and histological atrophy

		病理诊断 (n)			一致性
		局限性萎缩	延伸性萎缩	全胃萎缩	
内 镜 诊 断 (n)	轻度萎缩	44	4	1	44/49(89.80%)
	中度萎缩	8	41	7	41/56(73.21%)
	重度萎缩	0	3	8	8/11(72.73%)
	总计	52	48	16	116

2.3 不同活检部位组合评价 OIGA 分期的准确性

2 处、3 处和 4 处活检部位组合中 4 处与 5 处病理活检 OLGA 分期一致性最高（表 11），部位为胃窦小弯+胃窦大弯+胃角+胃体小弯，一致性为 98.28%，（ $kappa=0.975$, $P < 0.001$ ），其次为 3 处，部位为胃窦小弯+胃角+胃体小弯，一致性为 93.97%（ $kappa=0.914$, $P < 0.001$ ）。2 处病理活检组合中与 5 处病理活检 OLGA 分期一致性较高的为胃角+胃体小弯，一致性为 77.59%（ $kappa=0.696$, $P < 0.001$ ），其次为胃窦小弯+胃体小弯，一致性为 64.04%（ $kappa=0.486$, $P < 0.001$ ）。

2.4 不同活检部位组合评价 OIGIM 分期的准确性

2 处、3 处和 4 处活检部位组合中 4 处与 5 处病理活检 OLGIM 分期一致性最高（表 12），部位为胃窦小弯+胃窦大弯+胃角+胃体小弯，一致性为 99.14%， $kappa$ 值为 0.989（ $P < 0.001$ ），其次为 3 处，部位为胃窦小弯+胃角+胃体小弯，一致性为 93.10%， $kappa$ 值为 0.914（ $P < 0.001$ ）。两种 2 处病理活检组合中与 5 处病理活检 OLGA 分期一致性较高的为胃角+胃体小弯，一致性为 73.28%， $kappa$ 值为 0.659（ $P < 0.001$ ），其次为胃窦小弯+胃体小弯，一致性为 68.10%， $kappa$ 值为 0.591（ $P < 0.001$ ）。

表 11 5 处、4 处、3 处及 2 处活组织检查 OLGA 分期

Table 11 OLGA staging at 5, 4, 3, and 2 biopsies

活检 部位	OLGA 分期					例数	一致性	k 值
	0 期	I 期	II 期	III 期	IV 期			
12345	5	46	39	15	11	116	1	
1234	5	46	41	13	11	116	98.28%	0.975
134	7	46	40	13	10	116	93.97%	0.914
34	22	48	31	9	6	116	77.59%	0.696
14	21	40	34	11	10	116	64.04%	0.486

注：1 胃窦小弯；2 胃窦大弯；3 胃角；4 胃体小弯；5 胃体大弯

表 12 5 处、4 处、3 处及 2 处活组织检查 OLGIM 分期

Table 12 OLGIM staging at 5, 4, 3, and 2 biopsies

活检 部位	OLGIM 分期					例数	一致性	k 值
	0 期	I 期	II 期	III 期	IV 期			
12345	29	30	21	19	17	116	1	
1234	29	30	21	20	16	116	99.14%	0.989
134	33	29	19	20	15	116	93.10%	0.914
34	42	29	21	15	9	116	73.28%	0.659
14	46	22	19	16	13	116	68.10%	0.591

注：1 胃窦小弯；2 胃窦大弯；3 胃角；4 胃体小弯；5 胃体大弯

3 讨论

上消化道内镜检查的主要作用之一是在早期和可能治愈的阶段识别胃癌。萎缩和肠上皮化生与胃癌的发生风险密切相关^[61]。欧洲胃肠内镜学会、欧洲幽门螺杆菌研究组、欧洲病理学学会、葡萄牙消化内镜学会指南指出，常规白光内镜不能准确鉴别和诊断胃癌前病变^[50]。据报道，单独使用 NBI 或与放大内镜（ME）结

合使用可发现黏膜病变，与不使用放大倍数的 NBI 相比，NBI-ME 更能用于诊断异常模式^[62]。因此，使用高分辨率放大内镜在内镜检查过程中实时识别胃萎缩和肠化不仅可以减少采样误差和病理部门的过多工作量，而且还可以改善早期恶性病变的检测。

Dinis-Ribeiro 等^[63]随访了 141 例基础内镜检查时病理活检提示胃黏膜异型增生，肠化或慢性胃炎的患者。在监测内镜检查时，内镜医师用喷洒管将 1% 的亚甲基蓝溶液喷洒在胃黏膜上，2 分钟后，用生理盐水冲洗胃黏膜中多余的亚甲基蓝溶液，然后进行系统观察。研究结果显示，亚甲基蓝染色的放大内镜检查在诊断胃肠上皮化生中的敏感性为 76.4% (95%CI, 72.4-80.3%)，特异性为 86.6% (95%CI, 83.4-89.8%)。但 Olliver 等一项研究表明，亚甲基蓝染色内镜检查对 Barrett 黏膜患者的 DNA 造成了可疑的氧化损伤^[64]。沙杰等^[65]一项纳入 132 例 40 岁以上患者的连续性队列研究表明，用乙酸喷洒胃黏膜结合 NBI 观察可以显著提高针对肠上皮化生的内镜靶向活检的准确性。但该检查方法存在一定的局限性，检查时包括需要对乙酸进行制备以及喷洒，操作复杂且耗时。NBI 系统是一种内镜成像技术，可增强可视化的黏膜微观结构和毛细血管。将 NBI 与放大内镜相结合，可以简单清晰地观察到黏膜及其毛细血管形态，不需要复杂的准备程序或向患者加用任何染料。因此，我们使用 NBI-ME 检查对萎缩性胃炎患者进行检查，并将内镜检查结果与组织学结果进行比较。结果显示，改良后的木村-竹本分类与病理比较内镜诊断与组织病理学专家的诊断一致性较好，加权 k 值为 0.668。因此，NBI-ME 对于评估萎缩性胃炎严重程度有较好的应用价值，可减少内镜医师的工作负担，降低医疗费用和操作时间。

萎缩和肠化在胃黏膜中分布有所差异。两种癌前状态均最常见于胃角，其次是胃窦和胃体^[66-69]。一项前瞻性多中心研究^[66]对于门诊就诊的连续 112 例患者进行了内镜检查及活检。组织活检样本首先取自任何内镜观察到的局灶性病变。此外，从五个标准化的胃内位置取十二份活检标本，以进行组织学评估：分别为胃窦(近幽门 2 - 3cm)四个象限各取一处活检,胃角取两处活检,胃体中部取四处(大弯侧及小弯侧各取两处)以及贲门取两处活检。并将该研究中非靶向活检方案与新悉尼系统

活检方案进行了比较。研究结果表明,非靶向活检方案至少需要进行七处活检(胃窦三处,胃角一处,胃体小弯侧两处以及胃体大弯侧一处)才能获得准确的组织学诊断,增加贲门活检可准确估算异型增生和胃癌风险,因此建议在监测内镜检查期间共取九处活检。然而,在日常胃镜检查中,进行胃癌筛查时需考虑成本,患者的接受度以及医疗资源的合理利用。中国人口数量较多,多处活检方案可能不适合进行胃癌风险筛查。Varbanova 等^[67]模拟了两种不同的活检方案,即依据标准化活检方案,有无进行胃角活检,研究结果显示,两种方案的总体一致性为 86.9% (95%CI 为 81.6%-91.1%), 28 例患者 (13.1%, 95%CI 为 8.9%~18.4%) 在未行胃角活检的情况下被误诊。同时,患者的 OLGA 及 OLGIM 分期在包含胃角的标准活检方案下更高,差异具有统计学意义,而确诊为高危 OLGA 分期(III-IV)和 OLGIM 分期(III-IV)的患者的绝对数量并没有明显变化。在 Sergejs Isajevs 等^[68]的研究中,不对胃角进行活检时,OLGA 分期下降了 18.0%,其中 OLGA III 期和 IV 期下降了 35%,OLGIM 分期下降了 4.0%,其中 OLGIM III 期和 IV 期下降了 30.0%。以上两项研究进队胃角活检的必要性进行了评估,未考虑胃体活检部位差异对 OLGA 及 OLGIM 分期的影响。在本研究中,我们通过采用不同部位活检组合重新评估了 OLGA 和 OLGIM 分期活检部位及数量。结果表明,在诊断 OGLA 分期时,四处(胃窦小弯+胃窦大弯+胃角+胃体小弯)及三处活检方案(胃窦小弯+胃角+胃体小弯)与标准化活检方案相比,一致性最好,分别为 98.28%和 93.97%,在诊断 OLGIM 分期时,一致性分别为 99.14%和 93.10%。与三处活检方案相比,四处活检诊断 OLGA 及 OLGIM 高风险分期时,仅各增加 1 例,因此,我们更推荐使用三块病理活检组合(胃窦小弯+胃角+胃体小弯),就诊断癌前病变而言,该方案提供了最佳的成本收益比。

本研究比较了萎缩性胃炎内镜与组织学诊断的一致性以及在新悉尼系统标准下不同活检方案评估 OLGA 及 OLGIM 分期的一致性,但仍存在一些局限性。我们纳入研究的患者均为既往诊断为萎缩或肠化伴或不伴低级别上皮内瘤变的患者,因此,该结果可能不适用于胃癌筛查结果正常的患者以及无胃黏膜萎缩的患者。但是对于有胃癌前状态及癌前病变患者的监测随访,该活检方案具有一定的

临床实用性。

结论

血清胃蛋白酶原检测与 OLGA/OLGIM 胃炎分期有较强的相关性,在内镜监测计划中使用血清标志物可以改善风险分层。60 岁以上萎缩性胃炎伴低级别上皮内瘤变患者,建议间隔 2 年甚至少于 2 年进行内镜监测,从而在早期治愈阶段检测出胃癌。

NBI-ME 进行内镜下胃炎分级与组织学分级一致性较好,可成为后者的一种实用替代方法。三块病理活检组合(胃窦小弯+胃角+胃体小弯)与新悉尼系统标准活检方案相比,具有较高的一致性,值得应用并推广于临床。

参考文献

- [1]Freddie Bray B M P, Jacques Ferlay M, Isabelle Soerjomataram M M P, et al. Global Cancer Statistics 2018_ GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. 2018.
- [2]Feng R, Zong Y, Cao S, et al. Current cancer situation in China: good or bad news from the 2018 Global Cancer Statistics?[J].Cancer Communications, 2019,39(1):22.
- [3]Jaffer A. Ajani M, David J. Bentrem M, Stephen Besh M, et al. Gastric Cancer, Version 2.2013[J]. 2013,11:531-546.
- [4]Warren JR M B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis[J]. Lancet, 1983,1(8336):1273-1275.
- [5]Rugge M, Pennelli G, Piloizzi E, et al. Gastritis: The histology report[J]. Digestive and liver disease, 2011,43:S373-S384.
- [6]Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology

- and Prevention[J]. Cancer research (Chicago, Ill.), 1992,52(24):6735.
- [7]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]. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2018,47(3):380-390.
- [8]Benjamin Chun-Yu Wong,Shiu Kum Lam,Wai Man Wong,et al.*Helicobacter pylori* Eradication to Prevent Gastric Cancer in a High-Risk Region of China[J]. JAMA, 2004,291(2):187-194.
- [9]Shiotani A, Haruma K, Uedo N, et al. Histological risk markers for non-cardia early gastric cancer[J]. Virchows Archiv, 2006,449(6):652-659.
- [10]Rugge M, Meggio A, Pennelli G, et al. Gastritis staging in clinical practice: the OLGA staging system[J]. Gut, 2007,56(5):631-636.
- [11]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]. Gastrointestinal Endoscopy, 2010,71(7):1150-1158.
- [12]Agr us L, Kuipers E J, Kupcinskas L, et al. Rationale in diagnosis and screening of atrophic gastritis with stomach-specific plasma biomarkers[J]. Scandinavian Journal of Gastroenterology, 2012,47(2):136-147.
- [13]MIKI K. Gastric cancer screening by combined assay for serum anti-*Helicobacter pylori* IgG antibody and serum pepsinogen levels — “ABC method”[J]. Proceedings of the Japan Academy, Series B, 2011,87(7):405-414.
- [14]朱春平. “中国早期胃癌筛查方案”国际研讨会成功举办[J]. 中华消化内镜杂志, 2015,32(2):85.
- [15]王贵齐, 张澍田, 李兆申, 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):8-14.
- [16]Redeen S, Petersson F, Jonsson K A, et al. Relationship of gastroscopic features to histological findings in gastritis and *Helicobacter pylori* infection in a general population sample[J]. Endoscopy, 2003,35(11):946-950.

- [17] Uedo N, Ishihara R, Iishi H, et al. A new method of diagnosing gastric intestinal metaplasia: narrow-band imaging with magnifying endoscopy[J]. *Endoscopy*, 2006,38(8):819-824.
- [18] Dutta A K, Sajith K G, Pulimood A B, et al. Narrow band imaging versus white light gastroscopy in detecting potentially premalignant gastric lesions: a randomized prospective crossover study[J]. *Indian Journal of Gastroenterology*, 2013,32(1):37-42.
- [19] Kuznetsov K, Lambert R, Rey J. Narrow-band imaging: potential and limitations[J]. *Endoscopy*, 2006,38(1):76.
- [20] M.F Dixon, Robert M. Genta, John H. Yardley, et al. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. [J]. *Am J Surg Pathol*, 1996,20(10):1161-1181.
- [21] Akbari M, Tabrizi R, Kardeh S, et al. Gastric cancer in patients with gastric atrophy and intestinal metaplasia: A systematic review and meta-analysis[J]. *PLOS ONE*, 2019,14(7):e219865.
- [22] 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(04):365-388.
- [23] Storskrubb T, Aro P, Ronkainen J, et al. Serum biomarkers provide an accurate method for diagnosis of atrophic gastritis in a general population: The Kalixanda study[J]. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2009,43(12):1448-1455.
- [24] Wang X, Ling L, Li S, et al. The Diagnostic Value of Gastrin-17 Detection in Atrophic Gastritis[J]. *Medicine*, 2016,95(18):e3599.
- [25] 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.
- [26] Shafaghi A, Mansour-Ghanaei F, Joukar F, et al. Serum Gastrin and the Pepsinogen I/II Ratio as Markers for Diagnosis of Premalignant Gastric Lesions[J]. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2013,14(6):3931-3936.
- [27] 张九妹, 王亚雷, 蔡永萍, 等. 窄带成像放大内镜在胃黏膜萎缩和肠化生诊断中的应用价值[J]. *安徽医科大学学报*, 2019,54(2):325-328.
- [28] 中华医学会消化内镜学分会. 慢性胃炎的内镜分型分级标准及治疗的试行意见[J]. *中华消化内镜杂志*, 2004,21(2):77-78.
- [29] Rugge M, Correa P, Dixon M F, et al. Gastric mucosal atrophy: interobserver consistency using new criteria for classification and grading[J]. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 2002,16(7):1249-1259.
- [30] NAOMI UEMURA,SHIRO OKAMOTO,SOICHIRO YAMAMOTO,et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer[J]. *N Engl J Med*, 2001,345(11):784-789.
- [31] Akiko Shiotani,Ken Haruma,Noriya Uedo,et al.Histological risk markers for non-cardia early gastric cancer[J]. *Virchows Arch*, 2006,449(6):652-659.
- [32] Massimo Rugge M F R M, Elisa V M, Irene C M, et al. OLGA Gastritis Staging for the Prediction of Gastric Cancer Risk_ A Long-term Follow-up Study of 7436 Patients[J]. *Am J Gastroenterol*, 2018,113(11):1621-1628.
- [33] Capelle LG,de Vries AC, Jelle Haringsma,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.
- [34] Valli De Re,Enrico Orzes,Vincenzo Canzonieri,et al.Pepsinogens to distinguish patients with gastric intestinal metaplasia and helicobacter pylori infection among populations at risk for gastric cancer.[J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2016,7(7):e183.
- [35] E J Kuipers, A M Uytterlinde,A S Peña,et al. Long-term sequelae of *Helicobacter pylori* gastritis[J]. *Lancet*, 1995,345(8964):1525-1528.

- [36] Srivastava A, Lauwers G Y. Gastric epithelial dysplasia: The Western perspective[J]. Digestive and Liver Disease, 2008,40(8):641-649.
- [37] Tong Y, Wu Y, Song Z, et al. The potential value of serum pepsinogen for the diagnosis of atrophic gastritis among the health check-up populations in China: a diagnostic clinical research[J]. BMC Gastroenterology, 2017,17(1).
- [38] Rugge M, Capelle L G, Cappellesso R, et al. Precancerous lesions in the stomach: From biology to clinical patient management[J]. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, 2013,27(2):205-223.
- [39] Rugge M, Capelle L G, Fassan M. Individual risk stratification of gastric cancer: Evolving concepts and their impact on clinical practice[J]. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, 2014,28(6):1043-1053.
- [40] Haj Sheykholeslami A, Rakhshani N, Amirzargar A, et al. Serum Pepsinogen I, Pepsinogen II, and Gastrin 17 in Relatives of Gastric Cancer Patients: Comparative Study With Type and Severity of Gastritis[J]. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2008,6(2):174-179.
- [41] Hosseini M, Amoueian S, Attaranzadeh A, et al. Serum gastrin 17, pepsinogen I and pepsinogen II in atrophic gastritis patients living in North-East of Iran[J]. J Res Med Sci, 2013,18(3):225-229.
- [42] Takao T, Ishikawa T, Ando T, et al. Multifaceted Assessment of Chronic Gastritis: A Study of Correlations between Serological, Endoscopic, and Histological Diagnostics[J]. Gastroenterology Research and Practice, 2011,2011:1-7.
- [43] Rugge M, de Boni M, Pennelli G, et al. Gastritis OLGA-staging and gastric cancer risk: a twelve-year clinico-pathological follow-up study [J] . Aliment Pharmacol Ther, 2010, 31 (10) : 1104 — 1111.
- [44] Zhang L, Liu Y, You P, et al. Occurrence of gastric cancer in patients with atrophic gastritis during long-term follow-up[J]. Scand J Gastroenterol, 2018,53(7):843-848.
- [45] 张华颖, 黄鑫宇, 薛会光, 等. 慢性萎缩性胃炎发生胃癌的危险因素:一项长期

- 随访研究[J]. 世界华人消化杂志, 2018,26(31):1812-1817.
- [46] de Vries A C, van Grieken N C T, Looman C W N, 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.
- [47] Yamada H, Ikegami M, Shimoda T, et al. Long-Term Follow-Up Study of Gastric Adenoma/Dysplasia[J]. *Endoscopy*, 2004,36(05):390-396.
- [48] Rugge M, Farinati F, Di Mario F, et al. Gastric epithelial dysplasia: a prospective multicenter follow-up study from the Interdisciplinary Group on Gastric Epithelial Dysplasia[J]. *Human pathology*, 1991,22(10):1002.
- [49] Kokkola A, Haapiainen R, Laxén F, et al. Risk of gastric carcinoma in patients with mucosal dysplasia associated with atrophic gastritis: a follow up study[J]. *Journal of clinical pathology*, 1996,49(12):979-984.
- [50] 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(04):365-388.
- [51] Kudo T. Analysis of ABC (D) stratification for screening patients with gastric cancer[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2011,17(43):4793.
- [52] Watabe H, Mitsushima T, Yamaji Y, et al. Predicting the development of gastric cancer from combining *Helicobacter pylori* antibodies and serum pepsinogen status: a prospective endoscopic cohort study[J]. *Gut*, 2005,54(6):764-768.
- [53] Boda T, Ito M, Yoshihara M, et al. Advanced Method for Evaluation of Gastric Cancer Risk By Serum Markers: Determination of True Low-Risk Subjects for Gastric Neoplasm[J]. *Helicobacter*, 2014,19(1):1-8.
- [54] Kishino T, Oyama T, Tomori A, et al. Usefulness and Limitations of a Serum

- Screening System to Predict the Risk of Gastric Cancer[J]. Internal Medicine, 2020,59(12):1473-1480.
- [55]李梦颖, 张德庆, 陆绚, 等. 两种血清学方法在胃癌及其癌前状态筛查中的价值[J]. 中华内科杂志, 2018,57(12):907-911.
- [56]衡苗, 蔡轶, 孙斌, 等. 胃癌发病风险评分对早期胃癌诊断价值研究(附 74 例分析)[J]. 中国实用内科杂志, 2019,39(06):542-546.
- [57]倪栋琼, 吕宾, 包海标, 等. 不同血清学危险分层方法在人群早期胃癌筛查中的比较研究[J]. 中华内科杂志, 2019,58(4):294-300.
- [58]Rugge M, Genta R M, Fassan M, et al. OLGA Gastritis Staging for the Prediction of Gastric Cancer Risk: A Long-term Follow-up Study of 7436 Patients[J]. The American journal of gastroenterology, 2018,113(11):1621-1628.
- [59]Uedo N, Ishihara R, Iishi H, et al. A new method of diagnosing gastric intestinal metaplasia: narrow-band imaging with magnifying endoscopy[J]. Endoscopy, 2006,38(8):819.
- [60]K.Kimura,T.Takemoto. An endoscopic recognition of the atrophic border and its significance in chronic gastritis[J]. Endoscopy, 1969,1(3):87-97.
- [61]Yamasaki Y,Uedoa N,Kanzak H,et al. Investigation of mucosal pattern of gastric antrum using magnifying narrow-band imaging in patients with chronic atrophic fundic gastritis[J]. Annals of Gastroenterology, 2017.
- [62]Nakayoshi T, Tajiri H, Matsuda K, et al. Magnifying Endoscopy Combined with Narrow Band Imaging System for Early Gastric Cancer: Correlation of Vascular Pattern with Histopathology (including video)[J]. Endoscopy, 2004,36(12):1080-1084.
- [63]Dinis-Ribeiro M, Da Costa-Pereira A, Lopes C, et al. Magnification chromoendoscopy for the diagnosis of gastric intestinal metaplasia and dysplasia[J]. Gastrointestinal endoscopy, 2003,57(4):498-504.
- [64]J R Olliver, C P Wild, P Sahay,et al. Chromoendoscopy with methylene blue and associated DNA damage in Barrett's oesophagus[J].Lancet, 2003,362(9381):373-374.

- [65] Sha J, Wang P, Zhu B, et al. Acetic Acid Enhanced Narrow Band Imaging for the Diagnosis of Gastric Intestinal Metaplasia[J]. PLOS ONE, 2017,12(1):e170957.
- [66] de Vries A C, Haringsma J, de Vries R A, et al. Biopsy strategies for endoscopic surveillance of pre-malignant gastric lesions[J]. Helicobacter, 2010,15(4):259-264.
- [67] Varbanova M, Wex T, Jechorek D, et al. Impact of the angulus biopsy for the detection of gastric preneoplastic conditions and gastric cancer risk assessment[J]. Journal of Clinical Pathology, 2015,69(1):19-25.
- [68] Isajevs S, Liepniece-Karele I, Janciauskas D, et al. The effect of incisura angularis biopsy sampling on the assessment of gastritis stage[J]. European Journal of Gastroenterology & Hepatology, 2014,26(5):510-513.
- [69] Zhang M, Liu S, Hu Y, et al. Biopsy strategies for endoscopic screening of pre-malignant gastric lesions[J]. Scientific Reports, 2019,9(1).

附录

个人简历

姓名：李琼慧 性别：女 出生年月：1995年6月
籍贯：安徽寿县 民族：汉族 政治面貌：中共党员

主要学习经历

2009.9-2012.6 安徽省寿县第一中学
2012.9-2017.6 安徽医科大学临床医学专业
2018.9-至今 安徽医科大学第一附属医院内科学专业（消化系病）

发表论文

李琼慧，许建明，蔡永萍，等.慢性萎缩性胃炎的随访性研究[J].安徽医科大学学报
（未发表）

攻读硕士学位期间获奖情况

1. 2017-2018 年度校二等奖学金，“优秀共产党员”称号
2. 2018-2019 年度校三等奖学金，“社会实践先进个人”、“优秀共产党员”称号
3. 2019-2020 年度校二等奖学金，校内奖学金

致谢

光阴荏苒，冬去春来，三年的研究生生涯很快就过去了，回顾往昔，收获颇丰，谨以此文向所有给予我帮助的人表示感谢。

首先，感谢我的导师王亚雷教授，学识广博，耐心细致，授业解惑，润物无声。很荣幸成为王老师的学生，导吾以狭路，示吾以通途。在消化内镜中心收集临床试验标本的两年时间里，在王老师的帮助和指导下，掌握了胃镜操作技能，熟悉并了解了消化道疾病的内镜下诊治，并对内镜诊疗产生了极大的兴趣。

其次，感谢我的指导老师许建明教授。感谢许老师在科研选题、实验设计、论文撰写等方面给我的精心指导和建议，帮助我开拓研究思路，学术上指点迷津，生活上教会我许多为人处世的道理，耐心的指导为我今后成为一名合格的消化内科医生打下了坚实的基础，受益终生。借得大江千斛水，研为翰墨颂师恩。

其次，感谢三年来所有给过我帮助的老师 and 师兄师姐及师弟师妹们，使我顺利完成学业。特别感谢一直陪伴我的室友杨叶琴，耿小番，戴琼，感谢这一群热爱生活热爱学习的朋友们，在我心情低落时给予我鼓励及安慰，在我收获快乐时与我共同分享，愿我们开启新的征程，扬帆远航。

最后，感谢我的父母及家人给予我的支持和帮助，他们无私的关爱和不求回报的辛勤付出，以及无条件的支持，为我的学习和生活提供了保障以及强大的后盾，使我前进的动力更加充足，是我永远可以依靠的港湾。谁言寸草心，报得三春晖。唯愿今生不负所学，不教此剑，负此乾坤。

再次感谢我的老师们、同学及家人！

综述

慢性胃炎的临床诊断

中文摘要

慢性胃炎是一种感染性或自身免疫性炎症，可伴有胃黏膜损伤，发展为腺体消失，其范围和分布与其病因和宿主反应有关，大多数患者可无症状。慢性胃炎在流行病学和生物学上与胃癌的发生有关，国际癌症机构将幽门螺杆菌（Hp）定为Ⅰ类致癌因子，因此，根据内镜表现诊断有无 Hp 感染的重要性增加，并且需要对胃癌高危状态的胃炎做出诊断。本文从病理组织学、内镜检查以及血清学检查三个方面介绍了慢性胃炎的临床诊断方法，为临床实践提供了新的策略。

关键词 慢性胃炎 病理组织学 胃炎分期 血清学

Clinical diagnosis of chronic gastritis

Abstract

Chronic gastritis is a kind of infectious or autoimmune inflammation, which can be accompanied by gastric mucosal damage and develops into the disappearance of glands. The extent and distribution of chronic gastritis is related to its etiology and host response. Most patients may be asymptomatic. Chronic gastritis is epidemiologically and biologically related to the occurrence of gastric cancer. The International Cancer Agency has designated *Helicobacter pylori* (HP) as a class I carcinogenic factor. Therefore, the importance of diagnosing the presence or absence of Hp infection based on endoscopic findings has increased, and It is necessary to make a diagnosis of gastritis in a high-risk state of gastric cancer. This article introduces the clinical diagnosis

methods of chronic gastritis from three aspects of histopathology, endoscopy and serology, and provides a new strategy for clinical practice.

Key words Chronic gastritis/Histopathology/Gastritis staging/Serology

1. 简介

1983 年, Marshall 和 Warren^[1]证明了幽门螺杆菌的存在, 慢性胃炎被认为是由于慢性组织炎症伴随持续性幽门螺杆菌感染而引起的胃黏膜反复损伤和再生的过程。幽门螺杆菌是一种微需氧的革兰氏阴性细菌, 可引起胃黏膜炎性改变, 从无症状的轻度胃炎到消化性溃疡, 以及癌前病变和恶性肿瘤 (包括胃淋巴瘤和上皮性肿瘤)。幽门螺杆菌感染是目前人类最常见的慢性感染之一。在世界范围内, 幽门螺杆菌感染的流行病学与胃炎流行病学相互重叠。根据内镜表现诊断有无 Hp 感染的重要性增加, 并且需要对胃癌高危状态的胃炎做出诊断。

2. 病理诊断

2.1 新悉尼系统

1990 年, 在悉尼举办的国际胃肠病学大会上, 各国胃病学家将胃炎的所有形态, 病因及部位进行了分类, 形成了世界通用的诊断标准, 称为悉尼系统^[2]。该系统的建立基于幽门螺杆菌感染引起的感染性胃炎的概念, 于 1991 年发布, 并在三年后修订为新悉尼系统^[3], 具有更高的准确性。新悉尼系统是一种真正的诊断工具, 为胃黏膜活检提供了标准化的方案。对于内镜检查, 该方案建议至少进行五处活检, 两处来源于胃窦, 两处来源于胃体, 一处来源于胃角。此外, 从任何宏观病变处进行活检, 例如溃疡、糜烂或凹陷等, 所有活检标本应立即浸入带有固定液 (通常为 10% 的福尔马林溶液) 中, 并单独放入带有标签的小瓶中。对于病理诊断, 该系统引入了直观模拟评分, 为病理学家提供了涉及多个病理特征的指南, 包含幽门螺杆菌感染, 中性粒细胞、单核细胞浸润以及胃窦、胃体黏膜的萎缩和肠化, 可以更好地了解胃炎, 萎缩及肠化的组织病理学分级。

2.2 OLGA 分期和 OLGIM 分期

尽管新悉尼系统对于胃炎的组织病理学特征评估具有良好的可重复性，但病理学家对于胃黏膜萎缩的认识和分级仍然难以达成共识^[4, 5]。2005 年，Rugge 等^[6]研究发现，病理学家在诊断萎缩时具有主观性及不确定性，组织学证实肠化是胃黏膜萎缩最可靠的标志，病理学家在诊断肠化具有较高的一致性。因此，基于萎缩的严重程度和部位，提出了“可操作的与胃癌风险联系的胃炎评估”（OLGA）系统，用于对长期存在的胃炎进行分级和分期^[7]，随后，Capelle 等^[8]基于肠化的严重程度和部位，提出了“可操作的与胃癌风险联系的肠化生评估”（OLGIM）系统，该系统以一种更简单一致的方式识别肠上皮化生。OLGA 和 OLGIM 系统将胃炎分为 0-IV 期，用于评估胃癌发生的风险，III 期和 IV 期被认为是胃癌高风险组。Massimo 等^[9]在一项对 7436 例胃炎患者流行病学稳定队列的长期随访性研究中发现，OLGA 分期可以可靠地预测包括胃癌在内的胃肿瘤性病变的风险。Satoh K 等^[10]研究发现 OLGA 高分期可作为胃癌的独立危险因素。Cho S J 等^[11]认为相对于萎缩而言，肠化可能是胃癌更重要的危险因素，他们的研究发现，OLGA III 期或 IV 期与肠型胃癌风险显著相关，而 0-II 期则不相关。同时，OLGA 分期只与肠型胃癌相关，而与弥漫型无关。与此相反，高 OLGIM 分期与弥漫型和肠型胃癌均相关，且 OR 值逐步增加。Sergejs Isajevs 等^[12]研究发现，OLGIM 分期具有更好的观察者间一致性，但是单独应用时，某些患者的分期低于 OLGA 分期。因此，为了准确预测胃癌的风险，临床病理实践中需同时使用 OLGA 和 OLGIM 系统。

3. 内镜诊断

3.1 木村-竹本分类

随着内镜技术的飞速发展，以及内镜医师和病理学家对标准的熟悉，使得慢性胃炎内镜诊断与病理诊断结果之间取得高度一致性成为可能。萎缩移行带概念提出后，Kimura 和 Takemoto 报道了内镜可以较高的准确性识别胃黏膜萎缩，并于 1969 年提出了慢性胃炎的内镜下分类，即木村-竹本分类^[13]。该分类法在一些东方国家得到广泛应用。它分为两种主要类型：闭合型（C 型）和开放型（O 型）。这

2 种主要类型又细分为 3 种 C 型（C-1，C-2 和 C-3）和 3 种 O 型（O-1，O-2 和 O-3）。萎缩分界线局限在胃窦部的为 C1 型；越过胃角的为 C2 型；越过胃角且接近贲门的为 C3 型；分界线刚好越过贲门的为 O1 型；位于胃体前后壁的为 O2 型；位于胃体大弯侧的为 O3 型。Kono 等^[14]评估了 252 名患者的木村-竹本分类与新悉尼系统活检标准下的病理组织学结果的一致性，结果显示内镜萎缩分级与组织学评估相当，假阴性很少，Duc Trong Quach 等^[15]研究认为木村-竹本分类可以在日常实践中广泛用作识别 GC 高危人群的初步工具。与病理诊断相比，内镜检查避免对患者胃黏膜造成损伤，同时节约了时间及经费成本，特别是对于服用抗凝药有胃肠道出血风险的老年患者，有较好的临床实用性。

3.2 京都胃炎分类

Hp 引起活动性胃炎可进一步发展为萎缩，肠化，异型增生甚至胃癌的模式已广为人知^[16]。因此，一套准确的幽门螺杆菌感染相关胃癌风险分层系统对胃癌的早期识别和治疗具有重要意义。2013 年 5 月，在日本第 58 届消化内镜学会上，设定了胃炎内镜诊断及其意义两个主题，以 Hp 感染和胃癌风险评级为基础，提出了“京都胃炎分类”，这是一种用于内镜下胃炎诊断的新分级系统。根据有无 Hp 感染，将胃炎分为三个阶段。无 Hp 感染的胃黏膜为正常，Hp 现症感染黏膜为慢性活动性胃炎，Hp 既往感染即除菌后或高度萎缩导致细菌自然消失则诊断为慢性非活动性胃炎。除此之外，因服用药物引起的胃炎单独归为一类。该分类还包含了 19 种与胃炎有关的内镜下表现，其中，萎缩、肠化、皱襞肿大、鸡皮样改变以及弥漫型发红被应用于胃癌发生风险评估，并对每一项的严重程度进行评分，总分为 0-8 分。Osamu Toyoshima 等^[17]认为京都分类得分 ≥ 2 分时代表 Hp 感染，分数为 0 时则表示无感染。Sugimoto 等^[18]研究了京都胃炎评分与胃癌风险之间的关系。在他们的横断面研究中，胃癌患者和非胃癌患者的评分分别为 4.8 和 3.8，提示得分 ≥ 4 分时可能表明胃癌发生风险。该研究结果还显示，对于萎缩及肠化患者，京都胃炎分类系统有助于快速识别高危人群。

3.3 高清内镜

最初,在确定 Hp 感染引起的胃炎与内镜特征之间是否存在关系的研究中使用了白光内镜,结果表明,一些与 Hp 感染相关的内镜特征难以与非 Hp 感染区别开来^[19]。同时,内镜检查可能会漏诊癌前病变甚至癌性病变^[20, 21],原因可能是部分病变发生时,胃黏膜形态变化微小。2005 年,一种创新的光学方法窄带成像(NBI)技术问世,该图像增强技术通过短波长的光在黏膜表层反射和散射,增强了上皮结构的对比度,可提高对幽门螺杆菌感染,萎缩性胃炎和肠上皮化生的诊断。NBI 与放大内镜结合使用可显示微血管结构的清晰图像和微表面结构,更有助于黏膜细节的可视化。黏膜表面微结构的基本单位是无数的胃小凹,当胃黏膜发生病变时,胃小凹首先表现出形态的改变,窄带成像放大内镜在贴近黏膜表面观察时可起到显著的视觉放大作用,显示胃小凹的分布、排列、数量和黏膜集合静脉分布与形态。Yang 等^[22]研究表明胃小凹形态改变与黏膜炎症的严重程度呈明显正相关,放大内镜可以通过识别胃小凹形态准确地诊断胃黏膜萎缩、肠上皮化生及异型增生病变。Anagnostopoulos 等^[23]研究发现放大内镜对于幽门螺杆菌诊断有较高的敏感性。Carlos 等^[24]也证实了使用光学放大系统对微血管模式进行识别,能够以较高的敏感性和准确性以及良好的观察者间和观察者内一致性来预测正常胃黏膜或幽门螺杆菌相关性胃炎。

4. 血清学

胃蛋白酶原(PG)在免疫学上可分为胃蛋白酶原 I(PGI)和胃蛋白酶原 II(PGII),其中 PGI 主要通过胃底腺的主细胞分泌到胃腔中,而 PGII 除了胃底腺外还可由贲门腺,幽门腺以及十二指肠腺腺体分泌。PG 尽管量很少,但存在于血液中。随着胃炎的进展,轻度炎症导致循环中 PGI 和 PGII 的浓度升高。随着萎缩严重程度的发展,主细胞被幽门腺替代,PGII 的浓度保持增加,而 PGI 的浓度则下降。因此,PGI 和 PGII 的浓度之比大大降低。通常将 $PGI \leq 70g/l$ 且 PGI/II 比值 ≤ 3.0 作为萎缩性胃炎的诊断临界值,欧洲和日本广泛以此作为胃癌高危人群筛查的标准^[25]。Knight 等^[26]报道,血清 PGI 水平随着以胃窦为主的胃炎转变为胃体为主的胃炎而降低。另一项对儿童胃炎的研究中发现,PGI 水平与胃窦炎性细胞浸润的严重程度

存在正相关^[27]。研究认为,血清胃蛋白酶原检测与 OLGA/OLGIM 胃炎分期有较强的相关性,具有相似的价值,可为评价萎缩/肠化生提供重要信息^[28, 29]。胃泌素 17 (G-17) 是一种从胃窦 G 细胞中特异性分泌的蛋白质,其血清水平可能比血清总胃泌素更准确地反映了胃窦萎缩的严重程度。一项 Meta 分析^[30]提示 G-17 用于检测早期萎缩性胃炎时的总体敏感性为 0.48,总体特异性为 0.73。这些值表明,尽管 G-17 的检测可能不符合筛选测试的要求,但对慢性萎缩性胃炎的确诊可能很有用。与非血清学检查(例如内镜检查和组织学检查)相比,这些生物标记物的血清学检查是非侵入性的,成本低且方便,可用于临床推广,筛选出需要进行胃镜检查的患者。

5. 总结

综上所述,慢性胃炎可通过内镜、病理及血清学三种方式进行诊断,组织学活检为金标准,但可能不适用于所有患者。同时,可将血清学检查作为人群筛查的手段,从而更有效合理地配置医疗资源,减轻患者及医师负担。

6. 参考文献

- [1]Warren JR,Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis[J]. Lancet, 1983,1(8336):1273-1275.
- [2]Misiewicz J J. The Sydney System: a new classification of gastritis.[J]. J Gastroenterol Hepatol, 1991,6:207-208.
- [3]Michael F.Dixon,Robert M.Genta, John H.Yardley,et al. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System.[J]. Am J Surg Pathol, 1996,20(10):1161-1181.
- [4]Guarner J, Herrera-Goepfert R, Mohar A, et al. Interobserver variability in application of the revised sydney classification for gastritis[J]. Human pathology, 1999,30(12):1431-1434.

- [5]Chen X Y, van der Hulst R W, Bruno M J, et al. Interobserver variation in the histopathological scoring of Helicobacter pylori related gastritis[J]. J Clin Pathol, 1999,52(8):612-615.
- [6]Rugge M, Genta R M. Staging and grading of chronic gastritis[J]. Human Pathology, 2005,36(3):228-233.
- [7]Rugge M, Meggio A, Pennelli G, et al. Gastritis staging in clinical practice: the OLGA staging system[J]. Gut, 2007,56(5):631-636.
- [8]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]. Gastrointestinal Endoscopy, 2010,71(7):1150-1158.
- [9]Rugge M, Genta R M, Fassan M, et al. OLGA Gastritis Staging for the Prediction of Gastric Cancer Risk: A Long-term Follow-up Study of 7436 Patients[J]. The American journal of gastroenterology, 2018,113(11):1621-1628.
- [10]Kiichi Satoh, Hiroyuki Osawa, Mitsuyo Yoshizawa,et al. Assessment of atrophic gastritis using the OLGA system.[J]. 2008,13(3):225-229.
- [11]Cho S J, Choi I J, Kook M C, et al. Staging of intestinal- and diffuse-type gastric cancers with the OLGA and OLGIM staging systems[J]. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2013,38(10):1292-1302.
- [12]Isajevs S, Liepniece-Karele I, Janciauskas D, et al. Gastritis staging: interobserver agreement by applying OLGA and OLGIM systems[J]. Virchows Archiv, 2014,464(4):403-407.
- [13]K. Kimura, T. Takemoto. An endoscopic recognition of the atrophic border and its significance in chronic gastritis[J]. Endoscopy, 1969,1(3):87-97.
- [14]Shin Kono, Takuji Gotoda, Shigeaki Yoshida,et al. Can endoscopic atrophy predict histological atrophy? Historical study in United Kingdom and Japan[J]. World Journal of Gastroenterology, 2015,21(46):13113.
- [15]Quach, Duc Trong, Hiyama,et al. Assessment of Endoscopic Gastric Atrophy

- according to the Kimura-Takemoto Classification and Its Potential Application in Daily Practice[J]. *Clinical Endoscopy*, 2019,52(4):321-327.
- [16] Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention[J]. *Cancer research (Chicago, Ill.)*, 1992,52(24):6735.
- [17] Toyoshima O, Nishizawa T, Koike K. Endoscopic Kyoto classification of *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer risk diagnosis[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2020,26(5):466-477.
- [18] Sugimoto M, Ban H, Ichikawa H, et al. Efficacy of the Kyoto Classification of Gastritis in Identifying Patients at High Risk for Gastric Cancer[J]. *Internal medicine (Tokyo, 1992)*, 2017,56(6):579-586.
- [19] Laine L, Cohen H, Sloane R, et al. Interobserver agreement and predictive value of endoscopic findings for *H. pylori* and gastritis in normal volunteers[J]. *Gastrointestinal endoscopy*, 1995,42(5):420-423.
- [20] Raftopoulos S C, Segarajasingam D S, Burke V, et al. A cohort study of missed and new cancers after esophagogastroduodenoscopy[J]. *Am J Gastroenterol*, 2010,105(6):1292-1297.
- [21] Yalamarthy S, Witherspoon P, McCole D, et al. Missed diagnoses in patients with upper gastrointestinal cancers.[J]. *Endoscopy*, 2004,36(10).
- [22] Yang J, Chen L, Fan Y, et al. Endoscopic patterns of gastric mucosa and its clinicopathological significance[J]. *World journal of gastroenterology*, 2003,9(11):2552-2556.
- [23] Anagnostopoulos G K, Yao K, Kaye P, et al. High-resolution magnification endoscopy can reliably identify normal gastric mucosa, *Helicobacter pylori*-associated gastritis, and gastric atrophy[J]. *Endoscopy*, 2007,39(3):202.
- [24] Carlos Robles-Medrandá, Manuel Valero, Miguel Puga-Tejada, et al. High-definition optical magnification with digital chromoendoscopy detects gastric mucosal

- changes in dyspeptic-patients[J]. *World J Gastrointest Endosc*, 2020,12(1):23-32.
- [25] Gotoda T, Ishikawa H, Ohnishi H, et al. Randomized controlled trial comparing gastric cancer screening by gastrointestinal X-ray with serology for *Helicobacter pylori* and pepsinogens followed by gastrointestinal endoscopy[J]. *Gastric Cancer*, 2015,18(3):605-611.
- [26] Knight T, Wyatt J, Wilson A, et al. *Helicobacter pylori* gastritis and serum pepsinogen levels in a healthy population: development of a biomarker strategy for gastric atrophy in high risk groups[J]. *Br J Cancer*, 1996,73(6):819-824.
- [27] Oderda G, Vaira D, Dell'Olio D, et al. Serum pepsinogen I and gastrin concentrations in children positive for *Helicobacter pylori*[J]. *Journal of clinical pathology*, 1990,43(9):762-765.
- [28] Xia J, Liu Z, Zhang K. Pepsinogen Serology and Gastritis OLGA Staging in Mucosal Atrophy Assessment: A Cross-Sectional Study Involving East China Endoscopy Population[J]. *Gastroenterology Research and Practice*, 2020,2020:1-7.
- [29] Wang X, Lu B, Meng L, et al. The correlation between histological gastritis staging- 'OLGA/OLGIM' and serum pepsinogen test in assessment of gastric atrophy/intestinal metaplasia in China[J]. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 2017,52(8):822-827.
- [30] Wang X, Ling L, Li S, et al. The Diagnostic Value of Gastrin-17 Detection in Atrophic Gastritis[J]. *Medicine*, 2016,95(18):e3599.