

· 论 坛 ·

胃癌前病变的逆转与中医药治疗探讨

王 萍 唐旭东

鉴于胃癌的高患病率、高度恶性和不良预后^[1], 针对高危人群的预防和干预已成为胃癌防治的重要手段。胃黏膜在癌变之前多经历数年的癌前病变过程^[2], 如能及早识别癌前病变并进行积极干预, 阻断其发展, 将有效降低胃癌的发生率和病死率^[3]。笔者就胃癌前病变的概念认识、现代医学干预方法、共性问题及中医药逆转探索研究进行探讨。

1 胃癌前病变相关的概念认识

胃癌前病变是指具有恶性转化可能性的胃黏膜病理改变, 通常包括肠化和异型增生。异型增生(又称上皮内瘤变)是指胃黏膜上皮内肿瘤性增殖但未向黏膜固有层浸润的病变^[4], 代表肿瘤性生长的起始阶段, 是较为肯定的癌前病变, 分为轻、中、重 3 级或低级别、高级别 2 级。高级别上皮内瘤变(包括重度异型增生)短期进展为胃癌风险较高, 需行内镜下切除或手术治疗, 一般不在逆转研究范畴内讨论。低级别上皮内瘤变即轻、中度异型增生有一定癌变风险, 经过适当治疗可部分消退, 为当前逆转研究的重点。

肠化是否为真正的胃癌前病变一直存在争议。普遍观点认为不能把全部肠化均视为癌前病变, 应区分对待^[5], 小肠型属炎症反应性病变, 而不完全大肠型(Ⅲ型)分化不成熟, 与异型增生和胃癌关系密切^[6], 常出现在异型增生和早期癌灶的附近^[7], Antonioli DA^[8]报道Ⅲ型肠化在肠型胃癌中的检出率高达 80%。近年来有观点认为肠化分型对于胃癌发生危险预测价值有限, 应该更重视其范围, 分布越广其发生胃癌的危险性越高^[9]。不完全结肠型肠化可能是一种癌前病变, 但还需要进一步证实^[10]。

此外, 萎缩和肠化构成了异型增生和胃腺癌发生的背景和基础。异型增生既可以发生在胃固有黏膜上皮和腺体, 也可以发生在肠化的上皮和腺体^[11]。萎缩性胃炎是主要的癌前疾病^[12], 异型增生内镜表现中萎

缩占 84.6%^[13], 低级别上皮内瘤变中有 60.5% 伴发萎缩性胃炎, 65.4% 伴发肠化^[14], 异型增生癌变病例中有 48.9% 是由萎缩性胃炎进展而来^[15]。

因此, 萎缩、肠化基础上伴发的轻、中度异型增生应是真正的胃癌前病变, 是逆转干预的主要对象。

2 现代医学干预胃癌前病变的主要方法

胃癌前病变与胃癌一样是遗传因素和环境因素共同作用的结果。环境因素包括饮食因素及幽门螺旋杆菌(*helicobacter pylori*, Hp)感染等。Hp 被世界卫生组织(WHO)确定为胃癌发生的首要致病因子^[16], 也是癌前病变向胃癌进展的推动因素。Hp 感染不仅导致胃炎的发生, 并进一步促进胃黏膜炎症, 使萎缩与肠化发生并进行性加重, 进而产生胃癌^[17]。环氧合酶-2(cyclooxygenase 2, COX-2)在胃癌、肠化、异型增生中常常过表达^[18], Hp 对胃的致癌作用也与 COX-2 表达有关。流行病学研究表明食用新鲜蔬菜、水果、大蒜及饮食中添加胡萝卜素、维生素 C、钙与胃癌及癌前病变的低发生率有关^[19,20]。现代医学主要围绕以上几方面开展逆转研究。

2.1 Hp 根除治疗

现代医学干预胃癌前病变研究以 Hp 根除治疗最多, 但结论不一致。Meta 分析表明在癌变序列的早期阶段, 如浅表胃炎及萎缩胃炎, 即肠化形成之前, Hp 根除可明显改善组织学病变^[21,22]。Hp 根除对肠化作用尚存在争议, 系统评价表明根除后肠化无明显改善, 分析可能是肠化黏膜 Hp 定植率降低, 因此从治疗中获益有限^[23]。但 Correa P 等^[24]研究发现 Hp 根除可干扰癌变进程, 主要是通过增加包括肠化在内的癌前病变逆转比例。有研究显示 Hp 根除可增加肠化和多灶萎缩的逆转, OR 为 3.1 (95% CI 1.0 - 9.3) 及 4.8 (95% CI 1.6 - 14.2), 与安慰剂比较, Hp 治疗组肠化进展 OR 值为 0.63 (95% CI 0.43 - 0.93)^[25,26]。有关 Hp 根除对异型增生作用研究较少, 目前为止多数证据支持 Hp 根除对异型增生影响不大^[26,27]。有些研究认为 Hp 根除是胃炎早期的主要化学预防手段, 而对于已经有严重胃癌前病变者尤其异型增生时并不能阻止其向胃癌进展^[28-30]。当前有关 Hp 根除逆转癌前病变研究均是在胃癌高发地区

基金项目:“十一五”支撑计划“重大疑难病中医干预及疗效评价研究”项目(No. 2006BAI04A08)

作者单位: 中国中医科学院西苑医院脾胃病科(北京 100091)

通讯作者: 唐旭东, Tel: 010-62835001, E-mail: txdy@sina.com

DOI: 10.7661/CJIM.2013.10.1305

进行的, 研究结果是否适用于其他地区还有待进一步研究。

2.2 抗氧化维生素

哥伦比亚一项随机对照试验(RCT)研究显示根除 Hp、补充 β -胡萝卜素、维生素 C 均可促进萎缩、肠化逆转, 逆转率为 19%~29%, 安慰剂组为 7%, 而 3 种措施的联合应用并不能进一步提高效果^[25]。我国一项 39 个月研究证实, 饮食添加维生素 C、E、硒、大蒜制剂可延缓胃癌前病变进程^[31]。叶酸也可延缓胃癌前病变进展, 作用机制涉及增加 DNA 甲基化以及使 Fas、PCNA 基因表达下调等^[32]。也有研究与上述结论不一致, Correa P 等^[24]采用维生素 C、 β 胡萝卜素、Hp 根除治疗胃癌前病变 6 年显示组织学改善率是安慰剂的 3 倍以上, 然而停药后 6 年再评价发现这种抗氧化效果却消失了^[33]。在山东林县的一项研究, 发现补充维生素 C、维生素 E、硒 7.2 年对降低癌前病变发生率并无积极作用^[27]。同样, Plummer M 等^[34]采用维生素 C、E、 β 胡萝卜素与安慰剂对照干预 3 年也未发现维生素摄入和癌前病变进展/逆转有明显相关性。这些研究在干预人群、疗程、药物剂量方面的差异可能对结果的差异性有一定影响。

2.3 COX-2 抑制剂

目前有关选择性 COX-2 抑制剂干预癌前病变研究仅有来自亚洲的 5 篇文献, 一项高质量的 RCT 研究显示, Hp 根除后应用罗非昔布 2 年未能逆转肠化^[35]。对癌前病变有预防作用的证据来自于低质量研究包括小样本 RCT、前瞻队列研究、预研究等, 且研究人群异质性大。非特异性 COX 抑制剂对于癌前病变的逆转作用需要前瞻性临床试验进一步研究^[36-39]。

3 胃癌前病变逆转研究存在的主要共性问题

当前胃癌前病变逆转研究存在以下问题: (1) 研究结果不一致, 有些甚至是矛盾的, 这与地域因素、种族特征、研究设计、干预时间、样本量等差异有关, 应用这些结果时需考虑当地的实际情况; (2) 多数研究来自胃癌高发地区, 研究结论是否适用于其他地区还有待进一步研究; (3) 疗效评价方法也不尽相同。少数研究采用胃癌作为终点评价指标, 所需样本量大、观察期长。普遍采用的是组织学替代指标, 病变包括萎缩、肠化、异型增生、慢性炎症和活动性炎症, 评价方法有积分法(平均积分或最重积分)、病变发生率、计算进展/逆转或有效/无效等疗效等级百分比或 RR、OR 值。各研究在指标选择、取分方法、疗效等级划分等方面存在差异, 缺乏统一标准, 这些均影响研究结果的可比性; (4) 部分研究的干预效果不同程度地受 Hp 根除效

应及反应性增生干扰, 结果解释需谨慎。加强病理医师培训、随机抽检甚至集中诊断可明显提高准确性; (5) 活检取材的准确性和前后一致性也是影响疗效评价的关键问题。在应用放大内镜、染色内镜、窄带成像技术(narrow band imaging, NBI)、富士能智能电子分光技术(Fuji intelligent chromoendoscopy, FICE)等技术确定重点病变的基础上, 采用黏膜定位标记活检将有助于提高诊断准确率和前后取材的一致性。

4 中医药逆转胃癌前病变的探索研究

在当前尚缺乏公认有效治疗方法的情况下, 中医药提供了重要的治疗选择。

4.1 中医药逆转胃癌前病变研究现状

临床上有大量萎缩性胃炎及癌前病变患者长期服用中药汤剂及中成药治疗, 他们期望得到症状上的改善, 更期望能获得病理组织学上的逆转。中药能否从组织学方面逆转胃癌前病变有待进一步科学验证。

国内中医药医疗与科研机构开展胃癌前病变防治研究已近 30 年。“八五”期间设立胃癌前病变研究专题, 发挥中医药特长进行重点协作攻关, 就病因、病机及防治等方面进行深入研究, 并结合动物实验进行作用机制的探讨, 取得了许多可喜的成绩, 研制出了多个固定方, 如胃安素胶囊、消痞灵冲剂、胃舒胶囊、阻癌胃泰冲剂、胃祺饮、乐胃煎、胃炎消制剂等, 这些固定方已成为目前胃癌前病变中医药研究中的主流, 并在各地临床治疗中发挥重要作用^[40]。但仍然存在许多不足, 未能取得中西医广泛认同的研究结果。近年来, 中医药治疗胃癌前病变的研究报道逐年增多, 阳性结果占绝大部分, 有效结论仍然来源于低质量研究, 尚缺乏有说服力研究的支持^[41]。虽然有 Meta 分析显示中医药对改善症状、提高生活质量及病理组织学改善上有疗效, 但纳入文献总体质量偏低, 疗效结果仍需多中心、大样本、高质量的 RCT 来进一步证实^[42, 43]。当前研究在科研设计、疾病诊断分级标准、对照药物选择、疗程、疗效评价方法等方面还存在诸多问题, 更未就黏膜活检准确性、一致性和病理诊断规范性、准确性等关键技术问题引起足够重视, 尚不能为中医药逆转胃癌前病变疗效提供可靠的循证医学证据。

4.2 中药辨证方及摩罗丹干预萎缩伴异型增生多中心、随机、对照临床研究

“十一五”期间胃癌前病变被重新列入重大疑难疾病中医药防治研究的重点内容之一, 组织国内中西医优势力量联合开展中医干预及疗效评价研究。“胃癌前病变早期诊断早期治疗的关键技术研究”课题组

首次将“体腔定标活检技术钳”技术应用到胃癌前病变干预研究中,该技术可在活检同时进行定点标记,标记保持 1 年以上供随访再活检,解决了胃黏膜活检定位准确性差、前后取材不一致的技术难题。同时还组织了国内部分权威的消化病理、临床专家就标本处理流程、病理诊断评价规范、质量控制等进行反复讨论并达成共识,为课题顺利进行提供了关键技术保证。该研究采用多中心随机对照设计,选择萎缩性胃炎伴轻、中度异型增生患者为干预对象,在中、西医院采用不同干预方案,并进行方案与方案的比较,疗程 6 个月,从症状、胃镜、病理组织学及慢性胃肠疾病患者自我报告临床结局 (PRO) 评价量表 4 个方面进行疗效评价^[44]。研究已完成,结果肯定了中药辨证方及摩罗丹在改善萎缩性胃炎伴异型增生患者症状、提高生活质量方面的临床优势,在胃镜和病理组织学病变改善方面也显示出了较好疗效,结果将于近期发表。但本研究还只是阶段性成果,今后课题组还将在长期疗效评估、分阶段干预、进一步提高活检准确性和一致性等方面继续深入研究。

综上所述,在胃癌前病变逆转研究方面,中西医均需正视当前存在的问题。规范诊断分级标准、统一疗效评价方法、注重操作的规范性和新技术应用以提高活检取材准确性和一致性、加强质控提高病理诊断规范性和准确性等,注意排除 Hp 感染和反应性增生对疗效的影响。同时,胃癌前病变干预研究多为长期、大样本研究,所需人力、物力、财力巨大,对团队总体研究能力要求高,中西医在发掘各自优势的同时,有必要搭建合作平台,成立专病研究中心,整合优势力量开展多中心长期协作,有利于保证研究的高水平,促进胃癌前病变逆转,筛选有效的干预方法,真正实现胃癌的二级预防。

参 考 文 献

- [1] National Cancer Institute. Cancer statistics review 1973 - 1988. Bethesda (MD): Department of Health and Human Services (US). 1991. NIH Publication No.: 91 - 2789.
- [2] Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multi-step and multifactorial process. First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention [J]. Cancer Res., 1992, 52(24): 6735 - 6740.
- [3] Rugge M, Correa P, Dixon MF, et al. Gastric dysplasia: the Padova international classification [J]. Am J Surg Pathol, 2000, 24(2): 167 - 176.
- [4] 虞积耀, 崔全才. 消化系统肿瘤病理学和遗传学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 1 - 53.
- [5] Abadir A, Streutker C, Brezden-Mazley C, et al. Intestinal metaplasia and the risk of gastric cancer in an immigrant Asian population [J]. Clin Med Insights: Gastroenterology, 2012, 5(1): 43 - 45.
- [6] Li Y, Chang X, Zhou W, et al. Gastric intestinal metaplasia with basal gland atypia: a morphological and biologic evaluation in a large Chinese cohort [J]. Hum Pathol, 2013, 44(4): 578 - 590.
- [7] Silva F, Carvalho F, Peixoto A, et al. MUC1 polymorphism confers increased risk for intestinal metaplasia in a Colombian population with chronic gastritis [J]. Eur J Hum Genet, 2003, 11(5): 380 - 384.
- [8] Antonioli DA. Precursors of gastric carcinoma: a critical review with a brief description of early (curable) gastric cancer [J]. Hum Pathol, 1994, 25(10): 994 - 1005.
- [9] 中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识意见 [J]. 中华消化杂志, 2007, 27(1): 45 - 49.
- [10] 岳淑芬, 杜颀. 肠上皮化生的研究进展 [J]. 包头医学院学报, 2010, 27(2): 134 - 136.
- [11] 陈磊, 房殿春. 胃癌早期病变及其逆转研究 [J]. 内科理论与实践, 2010, 5(3): 259 - 262.
- [12] 张荫昌. 胃癌前病变研究的 30 年进展 [J]. 中国肿瘤, 2001, 26(1): 406 - 407.
- [13] Lauwers GY, Riddell RH. Gastric epithelial dysplasia [J]. Gut, 1999, 45(5): 784 - 790.
- [14] 吴蓓, 令狐恩强. 胃黏膜低级别上皮内瘤变的转归及高级别上皮内瘤变和早癌的内镜治疗与外科手术疗效对比研究 [D]. 北京: 军医进修学院, 2011.
- [15] Chooi EY, Chen HM, Miao Q, et al. Chronic atrophic gastritis is a progressive disease: analysis of medical reports from Shanghai (1985 - 2009) [J]. Singapore Med J, 2012, 53(5): 318 - 324.
- [16] Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. World Health Organization [J]. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum, 1997, 61: 177.
- [17] 周丽雅, 林三仁, 丁士刚, 等. 根除幽门螺杆菌对胃癌患病率及胃黏膜组织学变化的八年随访研究 [J]. 中华消化杂志, 2005, 25(6): 324 - 326.
- [18] Sung JJ, Leung WK, Go MY, et al. Cyclooxygenase-2 expression in *Helicobacter pylori*-associated premalignant and malignant gastric lesions [J]. Am J Pathol, 2000, 157(3): 729 - 735.
- [19] Nomura A. Stomach cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF, editors. Cancer epidemiology and prevention [M]. New York: Oxford University Press, 1996: 707 - 724.
- [20] You WC, Zhang L, Gail MH, et al. *Helicobacter pylori*, garlic intake, and precancerous lesions in

- a Chinese population at low risk of gastric cancer [J]. *Int J Epidemiol*, 1998, 27(6): 941–944.
- [21] Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, et al. The long-term impact of *Helicobacter pylori* eradication on gastric histology: a systematic review and meta-analysis [J]. *Helicobacter*, 2007, 12 (Suppl 2): 32–38.
- [22] De Vries AC, Kuipers EJ. Review article: *Helicobacter pylori* eradication for the prevention of gastric cancer [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007, 26(Suppl 2): 225–235.
- [23] Wang J, Xu L, Shi R, et al. Gastric atrophy and intestinal metaplasia before and after *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis [J]. *Digestion*, 2011, 83(4): 253–260.
- [24] Correa P, Fontham ET, Bravo JC, 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.
- [25] Leung WK, Lin SR, Ching JY, et al. Factors predicting progression of gastric intestinal metaplasia: results of a randomized trial on *Helicobacter pylori* eradication [J]. *Gut*, 2004, 53(9): 1244–1249.
- [26] Cheung TK, Wong BC. Treatment of *Helicobacter pylori* and prevention of gastric cancer [J]. *J Dig Dis*, 2008, 9(1): 8–13.
- [27] You WC, Brown LM, Zhang L, et al. Randomized double-blind factorial trial of three treatments to reduce the prevalence of precancerous gastric lesions [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2006, 98(14): 974–983.
- [28] Fock KM, Talley N, Moayyedi P, et al. Asia-Pacific consensus guidelines on gastric cancer prevention [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2008, 23 (3): 351–365.
- [29] Fuccio L, Zagari RM, Eusebi LH, et al. Meta-analysis: can *Helicobacter pylori* eradication treatment reduce the risk for gastric cancer [J]. *Ann Intern Med*, 2009, 151(2): 121–128.
- [30] Kim N, Park RY, Cho SI, et al. *Helicobacter pylori* infection and development of gastric cancer in Korea: long-term follow-up [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2008, 42(5): 448–454.
- [31] Gail MH, You WC, Chang YS, et al. Factorial trial of three interventions to reduce the progression of precancerous gastric lesions in Shandong, China: design issues and initial data [J]. *Control Clin Trials*, 1998, 19(4): 352–369.
- [32] Zhu SS, Joel Mason, Shi Yao, et al. The effect of folic acid on the development of stomach and other gastrointestinal cancers [J]. *Chin Med J*, 2003, 116(1): 15–19.
- [33] Mera R, Fontham ET, Bravo LE, et al. Long-term follow-up of patients treated for *Helicobacter pylori* infection [J]. *Gut*, 2005, 54(11): 1536–1540.
- [34] Plummer M, Vivas J, Lopez G, et al. Chemoprevention of precancerous gastric lesions with antioxidant vitamin supplementation: a randomized trial in a high-risk population [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2007, 99(2): 137–146.
- [35] Leung WK, Ng EK, Chan FK, et al. Effects of long-term rofecoxib on gastric intestinal metaplasia: results of a randomized controlled trial [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(15): 4766–4772.
- [36] Zhang LJ, Wang SY, Huo XH, et al. Anti-*Helicobacter pylori* therapy followed by celecoxib on progression of gastric precancerous lesions [J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(22): 2731–2738.
- [37] Hung KH, Yang HB, Cheng HC, et al. Short-term celecoxib to regress long-term persistent gastric intestinal metaplasia after *Helicobacter pylori* eradication [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2010, 25 (1): 48–53.
- [38] Yanaoka K, Oka M, Yoshimura N, et al. Preventive effects of etodolac, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, on cancer development in extensive metaplastic gastritis, a *Helicobacter pylori*-negative precancerous lesion [J]. *Int J Cancer*, 2010, 126(6): 1467–1473.
- [39] Yang HB, Cheng HC, Sheu BS, et al. Chronic celecoxib users more often show regression of gastric intestinal metaplasia after *Helicobacter pylori* eradication [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007, 25(4): 455–461.
- [40] 劳绍贤, 陈更新. 胃癌癌前病变的中医研究 [J]. *世界华人消化杂志*, 2002, 10(10): 1117–1120.
- [41] 吕宾. 胃上皮内瘤变的演变和逆转治疗 [J]. *胃肠病学*, 2011, 16(10): 577–579.
- [42] 黄宣, 吕宾. 中医药治疗慢性萎缩性胃炎的系统评价 [J]. *世界华人消化杂志*, 2010, 18(10): 1056–1062.
- [43] 刘增巍, 张星星. 中药治疗胃癌前病变疗效的荟萃分析 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2005, 14(21): 2818–2820.
- [44] 唐旭东, 王萍, 刘保延, 等. 基于慢性胃肠疾病患者报告临床结局测量初步量表的编制及信度、效度分析 [J]. *中医杂志*, 2009, 50(1): 27–29.

(收稿: 2013-08-01 修回: 2013-08-15)