

中国整合胃癌前病变临床管理指南*

中华中医药学会脾胃病分会 中华医学会消化病学分会消化肿瘤协作组
中华医学会消化内镜学分会早癌协作组 中华医学会病理学分会消化病理学组
中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会

[关键词] 胃癌;癌前病变;癌前状态;中西医结合;诊断;治疗;监测

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2022.03.01

[中图分类号] R573 [文献标志码] A

我国是胃癌高发国家^[1-2],每年预估胃癌新发病例约 67.9 万例,死亡 49.8 万例。随着年龄的增长,胃癌发病率和死亡率逐渐升高^[3],严重威胁人类健康,并造成巨大的医疗负担。尽早发现并治疗胃癌的癌前变化,包括癌前疾病(癌前状态, precancerous conditions)和癌前病变(precancerous lesions),是预防胃癌发生的有效措施。

胃腺癌发生的 Correa 演变模式为学界普遍认可^[4]。在幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)感染的诊治、胃黏膜萎缩和肠化生的胃癌风险预测、胃癌前病变的治疗和评价等方面,中西医均做了大量工作,取得了一定的成果和共识。有必要对胃癌前病变相关内容进行梳理,制定合理的一级预防和二级预防方案。2019 年欧洲消化内镜学会的《胃癌前状态和病变的处理共识(MAPS II)》^[5]、2020 年我国的《中国胃黏膜癌前状态和癌前病变的处理策略专家共识》^[6]相继发布,体现了消化病学领域对于胃癌前病变规范化诊治的高度重视,此前相关内容散见于《中国慢性胃炎共识意见(2017)》^[7]、《胃低级别上皮内瘤变规范化诊治专家共识(2019)》^[8]、《胃黏膜定标活检技术临床应用共识(2018)》^[9]、《慢性胃炎中医诊疗专家共识意见(2017)》^[10]等文献中。此次由中华中医药学会脾胃病分会、中华医学会消化病学分会消化肿瘤协作组共同牵头,对中西医领域内胃癌前病变的内容进行梳理和整合,制定本指南,为临床工作提供参考。

指南工作组讨论确定指南包含的专题并分工,按专题进行文献检索和评价,合并汇总后讨论和修改,形成《中国整合胃癌前病变临床管理指南》征求意见稿。临床证据质量评估采用“推荐等级的评估、制定与评价”(grading of recommendations as-

essment, development and evaluation, GRADE)系统,分为高、中、低 3 个等级,推荐等级由专家讨论决定。此后通过 2 轮德尔菲(Delphi)法专家咨询,根据应答情况和意见对初稿进行多次修改。最终专家会议期间,来自全国各地的 58 名消化病学专家首先听取了撰写小组专家针对每一项陈述的汇报,在充分讨论后进行投票通过了本指南意见。每一项陈述的投票意见为完全同意或基本同意者超过 80% 视为通过;否则需全体成员讨论,若第 2 次投票仍未达到前述通过要求,则当场修改后进行第 3 次投票,决定接受或放弃该项陈述。本指南内容分为定义和流行病学、诊断和分期、监测、治疗、疗效评价 5 个部分,共 48 条陈述建议。

1 定义和流行病学

1.1 定义

胃癌的发生、发展是一个多因素、多步骤的过程,得到普遍认同的肠型胃癌的 Correa 演变模式为:正常的胃黏膜在 Hp 感染等因素的影响下,逐渐从炎症发展至萎缩、肠化生、异型增生/上皮内瘤变,最终演变成胃腺癌。

1971 年 WHO 将胃癌先兆分为胃癌前疾病和胃癌前病变,提出胃癌前病变的概念^[11]。胃癌前疾病包括胃溃疡、慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)、胃息肉、残胃等。胃癌前病变是指较易转变为癌组织的病理学变化,异型增生是直接的癌前病变。也有西方学者将萎缩、肠化生和异型增生归为广义的胃癌前病变。

1978 年 WHO 批准统一使用“异型增生”术语^[12],并明确标准,分为轻、中、重度三级。

2000 年 WHO 国际癌症研究机构建议采用“胃上皮内瘤变”(gastric intraepithelial neoplasia, GIN)术语^[13]。

2010 年 WHO 推荐等同使用“异型增生”和“上皮内瘤变”术语^[14],异型增生侧重于形态学改变,上皮内瘤变则更强调肿瘤演进的过程,分为低级别(low grade intraepithelial neoplasia, LGIN)和高级别(high grade intraepithelial neoplasia,

*基金项目:中国中医科学院创新工程重点项目(No: CI2021A01004);国家中医药管理局,重大疑难疾病中西医结合临床协作试点项目

通信作者:唐旭东, E-mail: txdl@163.com; 时永全, E-mail: shiyquan@immu.edu.cn; 张澍田, E-mail: zhangst@ccmu.edu.cn; 陈杰, E-mail: xhblk@163.com; 李军祥, E-mail: lijunxiang1226@163.com

HGIN)两级。

2019年WHO新版分类建议在胃肠道采用“异型增生”术语^[15],分为低级别异型增生(low grade dysplasia, LGD)和高级别异型增生(high grade dysplasia, HGD)两级。

本指南针对的胃癌前病变是胃黏膜异型增生以及CAG、肠化生等背景病变。

1.2 流行病学

【陈述 1】 我国 CAG 的患病率较高,且随年龄增长而上升。

证据质量:中;推荐等级:强;陈述同意率:100%。

CAG 的患病率在不同国家和地区存在较大差异,与 Hp 感染率、环境因素、遗传背景、诊断方法等有关。其患病率与胃癌发病率呈正相关。

我国 CAG 患病率较高。2014 年中华医学会消化内镜学分会的一项横断面调查纳入包括 10 个城市、33 个中心共 8892 例胃镜检查证实的慢性胃炎患者,结果显示 CAG 病理诊断率为 25.8%,内镜诊断率为 17.7%;肠化生患病率为 23.6%,异型增生患病率为 7.3%^[16]。2016 年国内一项研究统计 1989—2014 年 183 426 例经胃镜组织病理学检查的患者,CAG 检出率为 22.43%,男女比例为 1:1.40,平均年龄(59.24±14.10)岁^[17]。

欧洲流行病学研究发现 CAG 患病率随年龄增长而升高^[18]。韩国一项包含 389 例病例的队列研究发现胃窦和胃体萎缩患病率分别为 42.5%和 20.1%^[19]。无论是男性还是女性,CAG 患病率均随年龄增长而显著上升。

有学者分析了 2005 年 11 月之前发表的不同国家人群的 CAG 患病率数据,其中 15 项研究通过胃镜检查确诊 CAG,26 项研究通过血清胃蛋白酶原(pepsinogens, PGs)水平确定 CAG。有分析显示 CAG 在世界不同地区的老年人中较常见,年龄越大患病率越高,但无明显性别差异,某些亚洲人群(包括中国和日本)的 CAG 患病率高于世界其他地区^[20]。

【陈述 2】 CAG 的发生与 Hp 感染密切相关。

证据质量:高;推荐等级:强;陈述同意率:100%。

CAG 的发生与 Hp 感染密切相关,感染幽门螺杆菌(Hp)后 CAG 发生的风险可增高 4 倍^[21-22]。即便是在 Hp 低流行人群(<10%)中,肠化生和异型增生的发生也与 Hp 感染密切相关;在 Hp 高流行人群(>60%)中,Hp 阳性者中 80%以上伴有活动性胃炎或 CAG^[23-24]。国内研究显示 CAG 患者的 Hp 感染率为 26.69%^[17]。

【陈述 3】 普通白光内镜诊断萎缩性胃炎的敏感性较差,与病理诊断的符合率较低。

证据质量:中;推荐等级:弱;陈述同意率:96.36%。

2014 年中华医学会消化内镜学分会的调查发现:以病理诊断为“金标准”,内镜诊断 CAG 的敏感性为 42%,特异性为 91%,内镜和病理诊断的符合率有待提高^[16]。2006 年韩国一项基于无症状人群的多中心研究($n=25\ 536$)显示内镜下 CAG 的患病率为 27.1%,低于组织学诊断的患病率^[19]。

1.3 胃癌前病变证候分布特征

【陈述 4】 胃癌前病变尚缺乏统一辨证标准,多以虚实夹杂证为主。

证据质量:低;推荐等级:弱;陈述同意率:92.73%。

胃癌前病变患者大多缺乏特异性症状和体征,中医辨证论治多参照其基础病变 CAG 进行。因虚挟邪、因实致虚是其重要的病机转变规律^[25-27],然而 CAG 的辨证分型目前尚缺乏统一标准。一项多中心、大样本的横断面研究($n=1000$)提示虚实夹杂证贯穿胃癌前病变恶性转化全程,其中肠化生是虚实转化的关键阶段^[28]。该团队另一项研究($n=592$)更是指出,慢性非萎缩性胃炎患者向 CAG、肠化生及异型增生转化过程中存在由实至虚、渐见阴虚、血瘀的证候演变规律^[29]。一项横断面研究($n=1056$)显示脾胃虚弱证与萎缩、肠化生的相关性最大,胃络瘀阻证与异型增生的相关性最大^[30]。另一项横断面研究($n=307$)亦指出,随着萎缩、肠化生的进展,胃阴不足证和胃络瘀阻证逐渐增多^[31]。因此,胃癌前病变的发生、发展是由气及血入络的复杂渐变过程,血瘀和虚损可能是虚实变化的关键证候要素。相关结论有待大范围、大样本流行病学调查研究进一步确证。

2 诊断和分期

2.1 内镜诊断

充分而高质量的术前准备有助于提高胃癌前病变的内镜检出率。

【陈述 5】 应用祛泡剂、祛黏液剂可提高胃黏膜可
视度,有利于发现病变。

证据质量:高;推荐等级:强;陈述同意率:100%。

清晰的胃镜视野是发现病变、准确活检的前提,胃腔内黏液和泡沫过多会延长检查时间,造成漏诊、误诊,消除泡沫、黏液药物的应用对于提高观察质量至关重要^[32]。胃黏膜可视度的提高有利于包括癌前病变在内的胃黏膜微小病变的检出^[33]。

随机对照研究(randomized clinical trial, RCT)表明给予二甲硅油后胃内泡沫量明显减少^[34]。

链霉蛋白酶被广泛应用于上消化道黏液的清除,内镜下冲洗胃黏膜时应用链霉蛋白酶可以降低

黏液厚度,有利于活检和诊断^[35-36]。链霉菌蛋白酶与二甲硅油联用可显著提高胃黏膜视野评分(73% vs. 49%),减少冲洗水量,且不增加操作时间^[37]。国内研究表明二甲硅油与糜蛋白酶联用可提高胃癌前病变及早期胃癌发现率(试验组为36.4%,对照组为26.8%, $P < 0.001$)^[38]。也有研究($n = 7200$)表明二者联用虽可提高胃黏膜可视度,但并不能提高病变检出率^[39]。

【陈述 6】 在胃蠕动剧烈影响观察的情况下,适当解痉处理可改善观察视野,有利于病变检出。

证据质量:低;推荐等级:强;陈述同意率:100%。

当胃腔由于剧烈蠕动而难以观察时,应考虑使用解痉药^[32]。常用解痉方法有:①丁溴东莨菪碱10~20 mg 肌内或静脉注射、胰高血糖素1 mg 静脉注射;②0.8%薄荷油溶液20 mL 局部喷洒^[40]。RCT 研究表明局部喷洒薄荷油与肌内注射丁溴东莨菪碱相比解痉效果更好,不良反应更少^[41]。

目前尚无研究提供解痉处理提高胃癌前病变检出率的证据,且东莨菪碱、胰高血糖素等药物存在不良反应,临床应用需谨慎。但对于因胃蠕动剧烈影响观察的患者,适当解痉处理可确保更好的观察视野^[33]。

【陈述 7】 对于伴有严重焦虑的患者推荐术中应用镇静药物。

证据质量:低;推荐等级:强;陈述同意率:98.18%。

消化内镜诊疗中镇静的目的是消除或减轻患者的焦虑和不适,提高其耐受性和满意度,降低操作过程中发生损伤和意外的风险,为内镜医师创造最佳操作条件^[42-43]。对消化内镜诊疗心存顾虑或恐惧感、高度敏感而不能自控的患者,以及进行时间较长、操作复杂的诊疗时,可由麻醉医师排除禁忌后进行镇静^[44]。需注意的是,镇静本身具有较高风险,因此,开展消化内镜镇静诊疗的医疗机构应满足相应的场所与人员设备要求,包括诊疗单元面积、完备的诊疗设备和监护、抢救人员、药物等^[45]。

【陈述 8】 采用普通白光内镜对胃癌前病变进行初筛,并充分结合高清化学染色、电子染色、放大内镜对疑有癌变或胃癌高风险患者进行精查。

证据质量:高;推荐等级:强;陈述同意率:100%。

普通白光内镜检查是发现胃癌前病变的基础,但其与组织学诊断的符合率不高,对于怀疑存在胃癌前病变的重点患者,应充分结合高清化学染色、电子染色、放大内镜(magnifying endoscopy, ME)进行精查,以提高病变检出的准确性。一项横断面研究显示高清白光内镜诊断肠化生的准确性为

88%,敏感性为75%,特异性为94%^[46]。一项多中心前瞻性研究显示高清白光内镜诊断肠化生的准确性为83%,特异性为98%,但敏感性仅为53%^[47]。

化学染色包括靛胭脂、亚甲蓝、醋酸(即乙酸)、苏木精,有助于提高胃癌前病变检出的敏感性和准确性。meta 分析显示,化学染色内镜诊断胃癌前病变(包括萎缩、肠化生、异型增生)的敏感性为90%,特异性为82%,诊断准确性明显优于普通白光内镜($P = 0.001$)^[48]。电子染色可避免因化学染色不均对病变造成错误判断的缺点,并可与白光内镜切换观察,与化学染色相比更易操作,可缩短检查时间。窄带成像(narrow band imaging, NBI)联合 ME(NBI-ME)诊断肠化生的敏感性为86%,特异性为77%;诊断异型增生的敏感性为90%,特异性为83%^[49]。一项大型多中心前瞻性随机对照研究显示,NBI 诊断肠化生的特异性与高清白光内镜相当,但敏感性显著提高(92% vs. 59%)^[50]。一项随机前瞻性交叉研究显示,与白光内镜相比,NBI 对肠化生的诊断准确性明显提高($P = 0.001$)^[51]。联动成像技术(linked color imaging, LCD)诊断 Hp 感染准确性较高,蓝激光成像(blue laser imaging, BLI)诊断萎缩准确性较高,BLI-ME 诊断肠化生准确性较高。NBI 联合靛胭脂、亚甲蓝、醋酸染色可以提高胃癌前病变的检出率^[52-54]。

【陈述 9】 内镜检查应包括 Hp 感染状态的评估和诊断。

证据质量:中;推荐等级:强;陈述同意率:100%。

随着对 Hp 认识的不断深入,日本学者对 Hp 感染状态的内镜下表现进行了系统总结。参考京都胃炎分类^[55],可通过内镜下表现对无 Hp 感染、Hp 现症感染和 Hp 既往感染胃黏膜进行诊断评估。

无 Hp 感染胃黏膜:整体胃黏膜平滑有光泽,黏液黏稠度非常低,胃大弯侧黏膜皱襞细小且呈直线走行。胃体至胃角小弯可见规则排列的集合小静脉(regular arrangement of collecting venules, RAC)。

Hp 现症感染胃黏膜:背景黏膜呈现为一定范围的连续均匀发红,即弥漫性发红,可见黏稠的白色浑浊黏液;胃底和胃体可见大小、形态不规则、无凹凸的点状发红;RAC 消失;胃小区肿大、黏膜肿胀;黏膜萎缩、肠化生、皱襞肿大蛇行、增生性息肉、黄色瘤、胃窦和胃角鸡皮样改变等表现。

Hp 既往感染胃黏膜:根除治疗后可出现点状发红、弥漫性发红消失、RAC 恢复、萎缩界限不鲜明化、胃体大弯皱襞恢复正常等表现。界限清晰、稍凹陷的地图样发红是 Hp 根除后胃黏膜的特征

性表现。

2.2 活检取材

【陈述 10】 足够数量、深度、大小的高质量活检是胃癌前病变准确诊断和评估的重要条件。

证据质量：低；推荐等级：强；陈述同意率：100%。

高质量的活检是提高胃黏膜活检病理诊断准确性和可重复性的关键，在胃癌前病变的诊断和评估中具有重要意义。

2019 年欧洲消化内镜学会指南认为 CAG 和肠化生在胃内呈局灶性分布，为了充分评估胃癌前病变和进一步分级，应在胃窦和胃体的胃小弯、胃大弯进行至少 4 块非靶向活检，并对可疑病变部位进行靶向活检^[5]。2019 年英国胃肠病学会推荐对于怀疑 CAG 的患者进行黏膜活检明确病变性质，并遵循新悉尼系统活检方案，标注好靶向取材或随机取材^[56]。对于病理回报结果为 LGD 者，应在 1 年内应用含图像增强技术的内镜进行复查，并行广泛活检；对于 HGD 患者，应在短期内应用含图像增强技术的内镜进行二次检查并广泛活检；内镜下怀疑 CAG 或肠化生或早期肿瘤性病变时，均建议行充分的活检。2014 年中华医学会消化内镜学分会和 2017 年中华医学会病理学分会共识推荐，对于疑为 CAG 的患者，应在胃角、胃窦距幽门 2~3 cm 的大弯、小弯侧，以及胃体距贲门 8 cm 的大弯、小弯侧（胃体中部大、小弯），共取材 5 块^[57-58]。除活检数量外，还要求活检取材标本应足够大，深度尽可能达到黏膜肌层^[57]。

有研究综合分析 400 738 例胃黏膜活检标本，结果显示在未发现病变的情况下，应在胃窦和胃体至少取 2 块活检，特别是在按照新悉尼系统推荐方案进行活检时，能最大程度地保证常见胃部疾病的诊断率^[59]。一项单中心前瞻性研究分析 176 例胃肿瘤性病变患者的 1080 块胃黏膜活检组织，发现对于凹陷性（溃疡性）病变和息肉样病变，取 4 块活检足以诊断疾病，而对于平坦型病变，至少需取活检 5~6 块^[60]。研究发现活检率较高的内镜医师有更高的胃癌前病变诊断率及更低的胃癌漏诊率；怀疑 CAG 及肠化生时，应分别在胃窦和胃体进行活检^[61]。足够数量、深度、大小的高质量活检对于胃癌前病变的准确诊断和评估具有重要意义。

【陈述 11】 对重点病变进行定标活检有利于客观评价疗效和病变的随访监测。

证据质量：低；推荐等级：强；陈述同意率：100%。

内镜诊断胃癌前病变敏感性较低，确诊需要结合活检病理检查。由于胃黏膜缺乏精确的定位标志，普通活检复查时极易造成定位偏差和病变漏诊。

定标活检指采用特制的定标活检钳进行活检同时于同点染色标记，便于复检识别^[62]。该方法安全、有效且操作简便^[63-65]。一项随访研究发现，12 个月胃内定位有效率在 95% 以上，胃壁内定标标记可留存 2 年以上^[66]。对于慢性胃炎 OLGA/OLGIM 分期 III、IV 期患者或者胃癌筛查评分为高风险的患者，如发现可疑异型增生，建议应用胃黏膜定标活检^[9]。

【陈述 12】 对于内镜下可见病变及怀疑肿瘤性病变的患者需额外活检。

证据质量：低；推荐等级：强；陈述同意率：100%。

内镜下活检如存在取材表浅、标本较小等情况，易导致活检病理结果与实际病变不一致^[67]；随着活检数量的增多，诊断准确性随之提高^[68]。因此，对可疑病变需额外增加活检数量以提高诊断准确性。目前对于内镜下表现疑为早期胃癌的病变，活检数量国内外尚无统一标准。2014 年《中国早期胃癌筛查及内镜诊治共识意见》提出，对于可疑早期胃癌病灶，活检数量视病灶大小而定，如病变最大径 > 1 cm，取标本 ≥ 2 块；最大径 > 2 cm，取标本 ≥ 3 块；最大径 > 3 cm，取标本 ≥ 4 块^[69]。需要注意的是，多块活检出血风险高，且易发生活检相关溃疡及溃疡愈合后引起的局部黏连，不仅会增加后续内镜下治疗的难度和并发症风险，还会因黏连导致内镜治疗时抬举征阴性而造成对病变深度的误判，进而影响治疗方案的选择。因此，我国 2017 年发布的胃黏膜活检病理诊断共识提出，对于怀疑早期肿瘤性病变的胃黏膜，建议直径 2 cm 以下的病变取 1~2 块活检，直径每增加 1 cm 可增加 1 块活检^[58]。2019 年日本一项回顾性研究发现内镜下活检 2 块诊断早期胃癌准确性为 92.5%，显著高于活检 1 块的 83.9%，且与病变大小无相关性，活检 2 块与 3 块在诊断准确性方面则无明显差异，表明对于早期胃癌的诊断，取 2 块活检即可^[70]。随着目前染色内镜、ME 的应用，可通过病变形态判断病灶性质，避免不必要的活检，减少活检数量^[71-72]，但合理的活检数量仍需进一步探索。

2.3 病理诊断和评价

【陈述 13】 规范胃黏膜活检标本的前处理流程有助于提高病理诊断准确性^[73]。

证据质量：低；推荐等级：强；陈述同意率：100%。

取出活检组织后，将组织基底部离断面平铺粘于小块滤纸上，再浸入固定液。固定液体积应为标本的 10 倍或更多，一般使用 4% 中性甲醛缓冲溶液，固定 6~48 h。不同部位标本须分瓶并明确标记。标本瓶最好为透明、耐摔的广口、螺丝口瓶。接收标本时必须认真核对申请单内容和标本瓶标

记信息,检查标本瓶内是否有组织以及组织块数。病理医师取材时,需滴加伊红染液于标本上,再以滤纸包裹标本,或由技师添加伊红染液于脱水机内,以便包埋时观察标本结构和方向。包埋时密切注意标本方向,应将标本侧立放置并固定于石蜡内,确保切片时包含黏膜层、黏膜肌层和黏膜下层。切片后及时清理器械、刀片、镊子、台面、捞片水面等处,防止污染造成误诊。每个蜡块至少连续切取6张切片,捞取于同一张载玻片上。

【陈述 14】 鉴别Ⅲ型(不完全型)肠化生对于临床监测有意义^[74-77]。

证据质量:低;推荐等级:强;陈述同意率:98.18%。

通常以形态学改变和分泌黏液的类型作为肠化生的分型依据。采用阿尔新蓝 pH 2.5/过碘酸雪夫试剂(AB/PAS)和高铁二胺/阿尔新蓝 pH 2.5(HID/AB)染色可鉴别中性黏液、唾液酸黏液和硫酸黏液。根据不同细胞分泌黏液的类型,可将肠化生分为Ⅰ型、Ⅱ型和Ⅲ型,其中Ⅰ型为完全型,Ⅱ型和Ⅲ型为不完全型,既往研究显示Ⅲ型(不完全型)肠化生与胃癌风险升高有关。

考虑到组织学分型有助于评估胃癌风险,且具有潜在的疗效观察和预后判断价值,如能以较低的成本和工作负荷鉴别出Ⅲ型肠化生是可取的。当然,标本中即使只观察到完全型肠化生也不应被忽视,需完善数据和证据,才能明确肠化生组织学分型的意义,建立管理胃癌前病变的最佳临床实践方案^[78-79]。

【陈述 15】 异型增生需与反应性增生鉴别。

证据质量:低;推荐等级:强;陈述同意率 98.18%。

当难以确定病变性质为异型增生或者反应性增生时,可通过以下方式提高诊断准确性^[80-81]:①借助连续深切、免疫组化染色、特殊染色、科内会诊等方法进行鉴别;②确实不能诊断的病例可分类为不确定性异型增生(indefinite for neoplasm/dysplasia, IFND);③在条件允许的情况下,可请经验丰富的专科病理医师会诊。

2.4 胃镜下黏膜辨证

【陈述 16】 胃镜下黏膜辨证是中医望诊的延伸,重在辨析胃黏膜病变情况,是中医整体辨证的重要参考,也是指导局部治疗的客观依据。

证据质量:低;推荐等级:弱;陈述同意率:90.90%。

胃镜下黏膜辨证是通过辨析黏膜色泽、表面形态、皱襞、分泌物、蠕动、黏膜血管等判断病机证候的诊断方法,属于局部辨证范畴。通过局部识别Hp根除前后黏膜变化以及其他病变,指导制定合理的局部用药方案,也是对整体辨证的重要补充。

由于目前缺乏高质量的前瞻性队列研究证据,参考《慢性胃炎中医诊疗专家共识意见(2017)》胃镜下辨证标准^[10]:

肝胃不和证:胃黏膜急性活动性炎性反应,或伴胆汁反流,胃蠕动较快。

脾胃湿热证:胃黏膜充血水肿,糜烂明显,黏液黏稠浑浊。

脾胃虚弱证:胃黏膜变薄,色泽苍白或灰白,黏液稀薄而多,或有黏膜水肿,黏膜下血管清晰可见,胃蠕动减弱。

胃阴不足证:黏膜表面粗糙不平,变薄变脆,分泌物少;皱襞变细或消失,呈龟裂样改变,或可透见黏膜下小血管网。

胃络瘀阻证:胃黏膜呈颗粒或结节状,伴黏膜内出血点,黏液灰白或褐色,血管网清晰可见,血管纹暗红。

3 监测

3.1 异型增生

【陈述 17】 随机活检发现异型增生的患者应接受高清电子染色或化学染色内镜的再次评估,如再评估未发现可见病灶,则采取高清电子染色或化学染色内镜监测,每6~12个月一次。

证据质量:低;推荐等级:强;陈述同意率:100%。

高清电子染色或化学染色内镜可提高异型增生的检出率。一项研究纳入20例异型增生或胃癌患者,常规内镜检查未发现可见病变,但高清电子染色或化学染色内镜在其中18例患者中发现可见病变^[82]。随机活检发现异型增生的患者癌变风险显著升高,胃癌年发生率高达6%^[83]。患者在随机活检中发现异型增生,应立即前往高级别内镜中心接受高清电子染色或化学染色内镜的再次评估。如高质量内镜检查未发现明确可见病变,建议根据活检病理对胃炎进行分期,并每隔6个月(HGD)到12个月(LGD)进行一次高质量内镜监测。

【陈述 18】 重视异型增生内镜下可见病变的筛查和监测。

证据质量:中;推荐等级:强;陈述同意率:100%。

新近一项meta分析表明,异型增生患者胃癌发病率为40.36/1000人年^[84]。一项对1850例行内镜切除术胃肿瘤性病变患者的回顾性研究显示,活检病理为LGD和HGD的患者中,分别有24.0%和52.7%术后病理升级^[85]。相关meta分析发现,25.0%的LGD内镜切除后病理分期较活检病理升级,其中6.9%已发生恶变^[86]。国内一项随访10年的研究显示,LGD病灶51.0%~78.7%发生逆转,0.45%~14.3%发生癌变^[87]。综上,对内镜下发现异型增生的患者,应加强对可见病变的

筛选和监测,以便及早发现和治理早期胃癌。

【陈述 19】 非靶向活检诊断为不确定性异型增生的患者,可从内镜精查再评估中获益。

证据质量:中;推荐等级:强;陈述同意率:100%。

部分肿瘤性病变活检未见明确异型增生。研究发现,26.8%术前活检为 IFND 的患者,切除后病变 5.0%确诊为腺瘤,21.8%为早期胃癌^[88]。另一项研究中,3名胃肠病理学专家对 47 例 IFND 活检标本重新进行评估,11 例标本的诊断修改为异型增生(10 例 LGD,1 例 HGD)^[89]。一项回顾性研究纳入 129 例 IFND 的患者并进行 OLGA 分期,中位随访期为 31 个月,25 例 OLGA III/IV 期患者随访中发现 6 例 LGD 或 HGD^[90]。因此,在非靶向活检中诊断为 IFND 的患者,可从具有早期胃癌诊断和内镜治疗经验中心的内镜精查再评估中获益。

【陈述 20】 高级别异型增生应立即进行高清电子染色放大内镜复查,以确定是否进行内镜治疗或手术治疗。

证据质量:中;推荐等级:强;陈述同意率:98.18%。

HGD 患者同时发生浸润性癌或病变快速进展的风险很高^[91]。在一组胃癌前病变患者中,约 25%的 HGD 患者在 1 年随访期内发现胃癌^[83]。最新 meta 分析显示,HGD 患者胃癌的最高发病率为 186.40/1000 人年,LGD 和 IFND 患者为 11.25/1000 人年^[84]。对于 HGD 患者,应立即重新进行内镜和组织学评估;对于内镜可见的病变,建议行内镜或手术切除治疗^[92]。

3.2 萎缩性胃炎和肠化生

CAG 和肠化生是胃癌发生的独立危险因素^[93-96]。日本一项研究显示,广泛萎缩和肠化生患者的 5 年胃癌累积发病率分别为 1.9%~10.0%和 5.3%~9.8%^[97]。一般将 CAG 分为高风险及低风险两类。高风险 CAG 包括重度萎缩、胃窦和胃体部同时肠化生、OLGA/OLGIM III/IV 期。

【陈述 21】 高风险萎缩性胃炎患者可每年进行一次高清内镜检查或白光内镜联合活检病理检查,合并胃癌家族史者尤其需要密切监测。

证据质量:低;推荐等级:弱;陈述同意率:100%。

与单一部位病变相比,胃窦和胃体同时萎缩或肠化生的患者进展为胃癌的风险更高^[97-99]。OLGA III/IV 期、OLGIM III/IV 期和内镜下中-重度萎缩在胃癌癌旁组织中更为常见^[100]。OLGA IV 期、组织学证实肠化生和内镜下萎缩分级较高均是胃癌发生的独立危险因素^[101]。10%的胃癌病例存在家族聚集性^[102]。胃癌患者的一级亲属癌变风

险升高 2~10 倍^[103];二级亲属胃癌风险也较高,但低于一级亲属^[104]。研究发现,有胃癌家族史的肠化生患者病变进展速度更快^[99]。

【陈述 22】 低风险萎缩性胃炎患者可每 3 年进行一次内镜检查,如有胃癌家族史则建议每 1~2 年进行一次。

证据质量:低;推荐等级:弱;陈述同意率 98.18%。

一项纳入 27 777 例胃镜检查者的研究发现,胃癌发生率与胃黏膜萎缩范围相关:木村-竹本(Kimura-Takemoto)内镜下萎缩分型闭合型(close type)C-1 胃癌检出率为 0,C-2 为 0.25%,C-3 为 0.71%,开放型(open type)O-1 为 1.32%,O-2 为 3.70%,O-3 为 5.33%^[105]。病变局限于胃窦部的低风险 CAG 患者进展为胃癌的风险相对较低,故推荐每 3 年进行一次内镜检查或血清学筛查,但有胃癌家族史者应每 1~2 年进行一次。

3.3 自身免疫性胃炎

【陈述 23】 自身免疫性胃炎患者可受益于每 3 年一次的内镜随访。

证据质量:低;推荐等级:弱;陈述同意率:96.36%。

自身免疫性胃炎多伴有维生素 B₁₂ 缺乏引起的恶性贫血,而恶性贫血的肿瘤(包括胃癌和神经内分泌肿瘤)风险显著升高^[106]。

纳入 1 138 390 例恶性贫血患者和 100 000 例配对非癌对照个体的病例对照研究显示,恶性贫血患者发生非贲门胃腺癌(OR = 2.18, 95% CI: 1.94~2.45)和胃类癌(OR = 11.43, 95% CI: 8.90~14.69)的风险显著增高^[107]。有研究对 21 265 例恶性贫血患者进行平均 7.1 年的随访,发现远端胃癌风险随时间延长逐步增加^[108]。一项纳入 27 项研究、22 417 例患者的 meta 分析显示,恶性贫血患者的胃癌发病率为 0.27%/年,总体胃癌风险显著增高(RR = 6.8, 95% CI: 2.6~18.1)^[109]。

有研究认为恶性贫血患者随访第 1 年的胃癌发生风险最高^[110-111]。一项研究对 56 例恶性贫血患者进行 3 年随访,发现了 2 例胃腺癌^[112]。另一项研究对 27 例恶性贫血患者进行了 6~7 年的随访,未发现癌变^[113]。另有研究将 24 例自身免疫性胃炎患者随机分为 2 组,一组每 2 年随访一次,另一组每 4 年随访一次,2 组在 4 年随访期内均未发现胃癌^[114]。

3.4 无创(非侵入性)评估

【陈述 24】 PG I、PG I/II 比值(PGR)、G-17、Hp-IgG 可联合用于一般人群中萎缩性胃炎高危人群的筛查。

证据质量:高;推荐等级:强;陈述同意率:100%。

我国一项纳入 14 929 例患者的横断面研究发现,血清学标志物 PGR、G-17 和 Hp-IgG 均与胃癌风险独立相关($P < 0.05$)^[115]。一项纳入 20 项研究的 meta 分析显示,PG、G-17、Hp-IgG 联合诊断 CAG 的总体敏感性为 74.7%,特异性为 95.6%^[116]。另一项 meta 分析表明,PG I、PGR、G-17、Hp-IgG 联合诊断胃体萎缩的总体敏感性为 70.2%,特异性为 93.9%;联合诊断胃窦萎缩的敏感性为 51.6%,特异性为 84.1%^[117]。对于 PG I、PGR、G-17、Hp-IgG 联合检测高风险的患者,应进一步进行内镜检查。

【陈述 25】 组织学和血清学 MG7 检测可辅助用于胃癌高危人群的筛查。

证据质量:中;推荐等级:强;陈述同意率:90.91%。

MG7 是一种胃癌特异性单克隆抗体,具有较高的特异性和敏感性。多项研究发现,MG7 抗原(MG7-Ag)表达水平从非萎缩性胃炎、CAG、肠化生、异型增生至胃癌逐渐升高^[118-120]。MG7-Ag 在非癌患者中的阳性率为 3.00%~5.61%,在胃癌患者中为 77.50%,提示其对胃癌具有预警作用。一项纳入 2710 例患者的研究发现,MG7-Ag PCR 检测诊断胃癌的敏感性为 77.50%,特异性为 95.62%,准确率为 73.12%^[121]。组织学或血清学 MG7-Ag 阳性患者为胃癌高危人群,应接受内镜精查。

3.5 病证结合胃癌前病变风险监测

【陈述 26】 在血清学、内镜木村-竹本分型、OLGA/OLGIM 风险评估的基础上,可纳入中医证候,开展中西医结合的胃癌前病变风险监测与管理。

证据质量:低;推荐等级:弱;陈述同意率:94.55%。

证候是中医诊治疾病的重要参考内容。CAG 或胃癌前病变中医证候与癌变风险有一定相关性。采用内镜下木村-竹本分型对胃黏膜萎缩范围进行分级,其中开放型(O型)胃癌风险较高^[105]。有研究($n = 347$)发现胃阴不足证(19.1%)、肝胃郁热证(17.0%)、胃络瘀阻证(16.2%)和脾胃虚弱证(11.3%)CAG 患者开放型比例较高^[122]。另有研究对 126 例胃癌前病变患者的血清 PGs 与证候类型进行相关性分析,发现 PGs 强阳性常见于胃络瘀阻证(28.6%)和脾胃虚弱证(25.0%)^[123]。胃黏膜重度萎缩和胃癌前病变患者均以胃络瘀阻证和脾胃虚弱证最为多见,二者被认为是临床癌变高危证候类型。一项研究采用 logistic 回归分析 180 例 CAG 患者中医证型与癌变风险的相关性,结果显示中医证型,尤其是胃络瘀阻证($OR = 9.972, 95\% CI: 1.637 \sim 60.743$)与 OLGA 分期增高显著相关,

胃络瘀阻可能是加速疾病进展的因素之一^[124]。因此,可在血清学、内镜木村-竹本分型、OLGA 和 OLGIM 风险评估的基础上纳入中医证候对胃癌前病变进行中西医结合风险评估和管理^[125]。目前研究以单中心小样本为主,相关结论有待多中心大样本流行病学调查研究进一步确证。

4 治疗

4.1 明确胃癌前病变干预的定位

【陈述 27】 萎缩、肠化生伴明显活动性炎症,可根除 Hp(检测阳性者)和短期应用抑酸剂、黏膜保护剂。

证据质量:低;推荐等级:强;陈述同意率:100%。

活动性炎症是 CAG 进展的重要因素。引起胃黏膜活动性炎症的原因包括 Hp 感染、胆汁反流、药物、饮食、生活习惯等,治疗目的在于祛除病因、缓解症状和改善黏膜炎症^[7]。抗炎治疗手段包括根除 Hp 以及应用胃黏膜保护药物。研究证实根除 Hp 可使胃黏膜中性粒细胞浸润迅速消失,缓解黏膜炎症^[126],且根除 10 年后,肠化生和萎缩逆转率显著升高^[127],进展率显著降低^[128]。对于 CAG 伴活动性炎症患者,质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)治疗后其胃窦炎症程度明显减轻^[129-130],单独应用吉法酯也可使黏膜炎症活动性明显下降^[131]。因此,推荐萎缩、肠化生伴明显活动性炎症的患者进行根除 Hp(检测阳性者)和黏膜保护治疗。

【陈述 28】 OLGA/OLGIM 分期 III/IV 期 CAG 患者需进行内科学干预。

证据质量:中;推荐等级:强;陈述同意率:98.18%。

OLGA/OLGIM III/IV 期是胃癌的独立危险因素^[132],OLGA、OLGIM 高危患者发生胃癌的风险分别升高 19.9 倍和 38.2 倍^[133]。一项前瞻性队列研究对 1755 例 CAG 患者进行长期随访,结果显示只有 OLGA III/IV 期发生了肿瘤性病变^[134]。对 OLGA/OLGIM 分期为 III/IV 期 CAG 患者需内科学重点干预。

【陈述 29】 低级别异型增生需进行内科学干预,高级别异型增生及部分有可见病变的低级别异型增生需进行内镜治疗。

证据质量:中;推荐等级:强;陈述同意率:98.18%。

LGD 部分具有可逆性,自然消退率为 38%~75%,持续存在者占 19%~50%,10~48 个月有 0~15%进展为 HGD 或胃癌^[135]。HGD 进展为胃癌的风险高达 60%~85%,中位时间 4~48 个月^[84]。LGD 内镜活检病理与内镜切除术后病理的不一致率高达 28.5%,25%的 LGD 内镜切除术后

病理升级, 16.7% 升级为 HGD, 6.9% 升级为胃癌^[86]。LGD 术后病理诊断升级的危险因素如下^[136-139]: ①胃镜表现: 病灶 ≥ 10 mm, 病灶表面黏膜发红、呈结节样、中央凹陷、表面糜烂或溃疡, 病灶位于胃上部 1/3; NBI-ME 表现为病变具有明显的边界, 表面微结构中的腺管开口形态和(或)微血管形态异常; ②病理表现: 活检病理提示病灶内可见绒毛管状或绒毛组织, MUC6 表达阳性; ③血清学: Hp-CagA 阳性, PG I、PGR 减低, G-17 升高; ④其他: 年龄 > 45 岁、有胃癌家族史、胃癌高发地区人群、残胃等。

因此, 对内镜检查发现可见病灶的 LGD、HGD 或癌变的患者, 均应进行治疗和随访, 对于内镜检查未发现明确病变而随机活检提示异型增生的患者, 建议尽快用高清内镜或染色内镜再评估, 如仍未发现病变, 可定期内镜监测, HGD 建议 6 个月内复查, LGD 建议 12 个月内复查^[5, 140-141]。

【陈述 30】 不确定性异型增生应纳入监测和干预, 可进行病理会诊, 必要时重复活检以确诊。

证据质量: 中; 推荐等级: 强; 陈述同意率: 98.18%。

修订维也纳分类将 IFND 病灶分类为第 2 类, 在病理学上并不是最终诊断, 而只是一种形态学表型不明确时的分类^[5, 56, 58]。其病理学描述为: 难以确定病变是肿瘤或非肿瘤性质, 即反应性, 还是再生性非典型上皮或非典型腺体/细胞^[56, 142-143]。IFND 与病变的活检质量有关, 如初步诊断为此类病变, 病理医师首先应深切或连续切片, 必要时加做 Ki-67、p53 等免疫组化染色辅助诊断, 并进行病理学专家会诊, 以提高诊断质量^[5, 56, 58]。如仍不能确诊, 应再次进行高质量活检^[88, 142-144]。高质量活检可通过两种方法实现, 一是增加活检块数和大小, 但该方法仅限于较大的病变; 二是通过增加内镜分辨率和清晰度, 如使用图像增强内镜以实现病变部位更精确的活检。临床医生结合普通白光内镜和 ME 观察病变特点, 精确活检, 必要时与病理医生共同讨论确定诊断, 根据最终病理诊断类型决定后续诊治方案。如病变太小, 不能重复活检, 可通过内镜黏膜切除术 (endoscopic mucosal resection, EMR) 确诊^[88, 142-143]。

【陈述 31】 对于高级别异型增生和早癌, 内镜术后可进行中西医结合治疗。

证据质量: 中; 推荐等级: 强; 陈述同意率 100%。

HGD、早期胃癌内镜下切除后局部形成人工溃疡, 有一定的迟发性出血等风险, 术后应常规预防性应用抑酸药物。目前临床上 PPI 常作为预防出血和促进溃疡愈合的首选用药, 国内大多推荐持续应用标准剂量 PPI 4~8 周。对于存在内膜黏膜

下剥离术 (endoscopic submucosal dissection, ESD) 人工溃疡延迟愈合危险因素的患者, 可酌情增加 PPI 剂量、延长疗程或加用胃黏膜保护剂^[145]。多项研究证实了中药制剂用于内镜治疗后进一步干预治疗的有效性。康复新液对内镜术后患者的胃黏膜损伤具有保护作用, 可有效减少出血^[146-148], 健胃愈疡片可用于治疗医源性溃疡^[149-150]。

早期胃癌患者如合并 Hp 感染, 术后应及时进行根除治疗^[145], 目前推荐铋剂四联疗法作为主要根除方案^[151]。西药根除 Hp 存在一定的失败率。已有报道了中药对其他药物的“增敏”作用以及对细菌耐药的“逆转”作用^[152-153]。有研究显示, 在标准三联、四联疗法的基础上联合中药可提高 Hp 根除率^[154-155]。中药通过辨证论治的组方治疗, 可明显改善临床症状, 减少药物不良反应, 增加患者的依从性。故对耐药菌感染或不良反应明显的患者, 可采用中西医结合治疗, 取长补短, 发挥中西药各自的优势, 更好地解决 Hp 感染问题^[156]。

胃早癌达到治愈性切除和相对治愈性切除的患者仍存在潜在复发风险, 局部复发率为 0.13%~1.3%, 同时性癌和异时性癌发生率分别为 4.0%~12.9% 和 2.5%~5.1%, 5、7、10 年累积复发风险率高达 9.5%、13.1% 和 22.7%^[145], 故需进行规范的随访和干预。这些患者往往存在 CAG, 常合并肠化生, 部分存在 LGD。现代医学主要给予根除 Hp 及胃黏膜保护治疗, 对胃黏膜病理状态缺乏理想的干预措施。目前有较多研究中药制剂治疗胃癌前病变的报道^[157-158], 发现中西医结合治疗可较好地改善胃黏膜萎缩、肠化生和异型增生。

4.2 祛除危险因素

【陈述 32】 目前尚无明确证据表明 PPI 可诱发或加重萎缩性胃炎或肠化生, 但临床实践中仍不推荐长期使用 PPI 制剂。

证据质量: 低; 推荐等级: 强; 陈述同意率: 100%。

2014 年一项包含 33 个内镜中心、8892 例慢性胃炎患者的调查显示, PPI 是上述人群中最常用的药物之一^[16]。欧洲一项 RCT 对胃食管反流病患者进行 3 年随访, 发现长期抑酸治疗与胃体萎缩和肠化生无明确相关性^[159]。2 项基于 RCT 的 meta 分析显示, 长期使用 PPI 的患者与使用安慰剂或 H₂ 受体阻滞剂的患者相比, CAG 和肠化生发生率差异均无统计学意义^[160-161]。有研究表明, 使用 PPI 可显著降低 Hp 检出率^[162]。另有研究发现, 抑酸治疗可能延缓 Hp 根除后胃黏膜萎缩的恢复^[163]。新近韩国一项研究表明, 使用 PPI ≥ 30 d 的患者胃癌发生风险升高 1.37 倍, 使用时间越长, 胃癌风险越高^[164]。

因此,除非有明确适应证,一般不推荐慢性胃炎患者长期使用PPI制剂。

【陈述 33】 高盐饮食是胃癌前病变的高危因素,患者应避免高盐和腌制食物。

证据质量:中;推荐等级:强;陈述同意率:100%。

绝大多数研究认为高盐饮食是胃癌前病变的高危因素^[165-169]。一项meta分析表明,长期食用咸肉或高盐饮食的人群肠化生发生风险显著升高^[165]。韩国一项研究分析了60 261例体检者,发现高盐饮食是40岁以上人群发生胃癌前病变的高危因素^[166]。另有研究发现,伴有肠化生的CAG患者24 h尿钠排泄量显著升高^[167]。高钠饮食可显著升高病变向异型增生和胃癌进展的风险^[168-169],此种相关性在长期Hp感染人群中更为显著^[133]。我国研究表明,高盐饮食是肠化生、异型增生的高危因素,与远端胃异型增生的相关性尤为显著^[170-171]。

【陈述 34】 长期吸烟显著增加胃癌前病变的发生和进展风险,吸烟的胃癌前病变患者应戒烟。

证据质量:高;推荐等级:强;陈述同意率:100%。

多项研究提示吸烟与胃癌前病变的发生存在明显相关性^[172-174]。一项针对美国退伍军人的病例对照研究显示,吸烟是肠化生发生的独立危险因素^[172]。我国西北地区的病例对照研究表明,吸烟是肠化生的高危因素^[170]。国内一项纳入7302例慢性胃炎患者的研究也提示吸烟是胃癌前病变发生的独立危险因素^[175]。韩国一项研究对199 235例无肠化生患者进行随访,发现吸烟者发生肠化生的风险显著升高,且吸烟量与肠化生风险呈正相关,戒烟者肠化生风险则明显降低^[176]。此种剂量相关性在其他研究中也得到了证实^[177-178]。吸烟不仅与胃癌前病变的发生有关,还与病变严重程度相关。长期吸烟者发生重度CAG和肠化生的风险显著升高^[179-181]。

【陈述 35】 胆汁反流是肠化生发生的危险因素,干预胆汁反流可能有益于阻断胃癌前病变的发生、发展。

证据质量:低;推荐等级:强;陈述同意率:98.18%。

肠化生患者胃液胆汁酸浓度显著升高^[182],胆汁反流患者肠化生发生率和腺体萎缩程度也显著升高^[183]。临床研究表明,胆汁反流导致肠化生发生风险显著升高^[184-186]。新近纳入30 465例胃镜检查者的回顾性研究^[187]和之后的多中心观察性横断面研究^[188]表明,胆汁反流是胃癌及其癌前病变的独立危险因素。

另有研究发现,肠化生患者发生胆汁反流的风

险升高^[189]。我国一项多中心RCT显示,在CAG、肠化生、异型增生改善或逆转的同时,胆汁反流也有所改善^[190]。由此提示,干预胆汁反流可能有助于胃癌前病变的逆转。

4.3 根除Hp

【陈述 36】 根除Hp可阻止或延缓萎缩性胃炎的发生和进展,从而降低胃癌的发生风险。

证据质量:高;推荐等级:强;陈述同意率:100%。

1994年WHO指出Hp是胃癌的I类致癌原,也是胃癌预防最重要的可控危险因素。根除Hp可改善胃黏膜炎症,延缓或阻止胃癌前病变进展,部分逆转萎缩,从而降低胃癌的发生风险^[136,191]。多项国内外大规模、长期、前瞻性临床研究显示根除Hp可有效预防胃癌发生,随访时间越长,预防效果越佳^[192-194]。纳入6项高质量RCT的meta分析显示,在中国、日本等东亚国家,Hp根除治疗作为胃癌的一级预防措施更符合卫生经济学标准^[195]。有效治疗时机是发生萎缩或肠化生之前。

2020年发表于《新英格兰医学杂志》的单中心、双盲、安慰剂对照干预研究证实,在一级亲属有胃癌家族史的Hp感染者中,根除治疗可明显降低胃癌发生风险^[196]。

【陈述 37】 已存在胃黏膜萎缩、肠化生的患者根除Hp仍可不同程度降低胃癌风险,但应注意定期随访。

证据质量:高;推荐等级:强;陈述同意率:100%。

多数研究表明根除Hp难以逆转肠化生。一项meta分析显示,根除Hp对已出现肠化生或异型增生的CAG患者无显著胃癌预防效应^[197]。但山东临朐研究显示,Hp根除治疗组和安慰剂组在14.7年随访过程中的胃癌发生率分别是3.0%和4.6%^[196],并进一步证实,即使已进入肠化生或异型增生阶段,根除Hp对于预防胃癌仍有一定作用^[198]。来自瑞典^[193]和中国香港^[194]的研究也显示,长期随访方能显示出根除Hp对胃癌发生的预防作用。因此,对于已出现萎缩和肠化生的患者,根除Hp可减轻萎缩和炎症,延缓肠化生进一步发展,仍可不同程度地降低胃癌发生风险。但对于这部分患者,Hp根除治疗后应注意随访。通过OLGA和OLGIM分期系统或者联合血清PGs检测预测胃癌发生风险,适用于胃癌高危人群筛查^[199],然后进行有针对性的积极内镜随访。

【陈述 38】 早期胃癌或高级别异型增生内镜治疗后Hp根除治疗可有效预防异时性胃癌。

证据质量:高;推荐等级:强;陈述同意率:100%。

EMR和ESD是目前早期胃癌或HGD的首选

治疗方法,但内镜治疗后异时性胃癌的年发病率约为 3%。有研究发现,早期胃癌内镜治疗后根除 Hp 可能降低异时性胃癌风险^[200]。但也有研究认为胃肿瘤性病变内镜治疗后根除 Hp 并不能降低异时性胃癌发生^[201-202]。一项大型、长期、前瞻性 RCT 发现,内镜下切除早期胃癌或 HGD 能有效降低异时性胃癌的发生风险($HR = 0.50, 95\% CI: 0.26 \sim 0.94$)^[203]。

【陈述 39】 部分中成药可辅助用于 Hp 的根除治疗。

证据质量:低;推荐等级:弱;陈述同意率:92.73%。

目前中西医结合治疗 Hp 的高质量文献较少,多数因方法学方面的缺陷导致结果可信度不高。2 项 RCT 评价了荆花胃康胶丸辅助治疗 Hp 的作用,其中一项显示荆花胃康胶丸联合 PPI 三联疗法治疗 10 d 与铋剂四联疗法治疗 10 d 相比疗效无明显差异($RR = 0.91, 95\% CI: 0.78 \sim 1.06$)^[204]。另一项研究则显示荆花胃康胶丸联合铋剂四联疗法疗程 10 d 与铋剂四联疗法相比疗效提升不明显($RR = 1.05, 95\% CI: 0.94 \sim 1.17, P = 0.43$)^[205]。因此,荆花胃康胶丸联合 PPI 三联疗法在 Hp 根除率方面与铋剂四联疗法相似,在临床上可替代铋剂,但其与铋剂四联疗法合用并不能显著提高 Hp 根除率。另一项纳入 196 例 Hp 相关慢性非萎缩性胃炎患者的 RCT 研究显示,胃复春联合铋剂四联疗法的 Hp 根除率与铋剂四联疗法比较,差异无统计学意义($RR = 1.11, 95\% CI: 1.00 \sim 1.23$)^[206]。

4.4 补充叶酸、抗氧化维生素

【陈述 40】 叶酸、抗氧化维生素等可能延缓部分人群萎缩性胃炎的进程,从而降低胃癌风险。

证据质量:高;推荐等级:强;陈述同意率:100%。

一项 meta 分析发现水果、蔬菜摄入量与胃癌发生风险呈负相关趋势($RR = 0.82, 95\% CI: 0.73 \sim 0.93; RR = 0.88, 95\% CI: 0.69 \sim 1.13$),且预防效应在随访 ≥ 10 年后更为显著^[207]。

在一般人群中,摄入某些维生素可能会降低胃癌发生风险($RR = 0.77, 95\% CI: 0.71 \sim 0.83$)^[208]。但一项大型队列研究显示多种维生素并不能降低胃癌的发生率^[209]。2019 年发表于《英国医学杂志》上的一项随机干预研究中,在我国山东临朐对 3365 例患者分别给予 Hp 根除、补充维生素(维生素 C、E 和硒)、大蒜素和安慰剂治疗,随访至第 22 年,结果显示 2 周 Hp 根除治疗和维生素干预 7 年可显著降低胃癌发生风险,3 组胃癌死亡率亦明显降低^[210]。

多项随机双盲安慰剂对照试验观察了叶酸、抗

氧化维生素等预防胃癌前病变的效果,但结果并不一致。国内一项多中心随机双盲安慰剂对照临床试验纳入 216 例 CAG 患者,随访 6~7 年,结果显示叶酸联合维生素 B₁₂ 治疗(叶酸 20 mg/d,维生素 B₁₂ 每月肌肉注射 1 mg;次年减量为每周服药 2 d,每 3 个月肌肉注射 1 次)可逆转胃黏膜萎缩,部分逆转肠化生,甚至在 12 个月时显著逆转异型增生^[211]。Correa 等^[212]在胃癌高危人群中开展的研究发现, β -胡萝卜素(30 mg/d)和维生素 C(1 g/d)均可促进胃癌前病变逆转($RR = 5.1, 95\% CI: 1.7 \sim 15.0; RR = 5.0, 95\% CI: 1.7 \sim 14.4$)。其他一些研究则未发现抗氧化维生素对胃癌前病变具有保护作用^[213-214]。有学者认为,对于存在抗氧化维生素缺乏的胃癌高危人群,补充后如能达到生理剂量,则有可能延缓胃癌前病变进展^[215]。此外,应用的剂量、疗程、起始年龄以及有无其他因素干扰(如营养状态)也对预防效果有一定影响。

【陈述 41】 抗氧化维生素与 Hp 根除治疗联合,可延缓甚至阻断胃癌前病变的发生和进展,从而降低癌变风险。

证据质量:中;推荐等级:强;陈述同意率:96.36%。

在胃癌高危人群中,抗氧化维生素联合 Hp 根除治疗可阻断胃癌前病变进展。国内两项针对 CAG 患者的临床干预试验显示,根除 Hp 联合叶酸能够显著改善胃黏膜萎缩、肠化生和异型增生程度^[216-217]。纳入国内外 2 项大规模、长期随访 RCT 的 meta 分析显示,对于在 Hp 根除治疗前已存在胃癌前病变的患者,根除 Hp 联合抗氧化维生素可显著降低胃癌发生风险($RR = 0.52, 95\% CI: 0.31 \sim 0.87$)^[197]。

4.5 中西医结合治疗

【陈述 42】 中医药治疗胃癌前病变具有一定的疗效,中西医结合具有优势。

证据质量:中;推荐等级:强;陈述同意率:94.55%。

一项 meta 分析显示中药复方(含中成药)治疗 CAG 伴异型增生患者,在改善临床症状方面优于西药对照组,对组织病理学的改善亦有一定的疗效趋势^[218-219],中西医结合治疗胃癌前病变具有优势^[220-222]。一项基于胃黏膜定标活检技术的多中心 RCT 显示,摩罗丹逆转胃黏膜异型增生的效果有优于叶酸的趋势(24.6% vs. 15.2%),改善萎缩、肠化生的有效率亦高于叶酸(34.6%、23.0% vs. 24.3%、13.6%),但差异无统计学意义,改善临床症状有明显优势^[190]。该研究分别被 2017 年《中国慢性胃炎共识意见》^[7]和 2019 年欧洲《胃上皮癌前状态和病变的处理(MAPS II)》^[5]引用。总体而言,目前尚缺乏多中心、大样本、安慰剂对照、长期

随访临床研究证据。

5 疗效评价

胃癌前病变临床评价研究的总体质量有待提高,科学的定位、严谨的设计、规范的评价方法和研究报告有助于提高临床研究质量,以产生更多高级别证据应用于临床。

5.1 研究设计

【陈述 43】 严谨的研究设计、过程质量控制和规范的报告是提高胃癌前病变干预研究证据等级的重要前提。

证据质量:高;推荐等级:强;陈述同意率:98.18%。

RCT是验证干预措施疗效的标准设计方案,其研究和报告质量直接影响对干预措施疗效的判断^[223]。近年有关胃癌前疾病及癌前病变的研究日益增多,但整体研究质量仍较低,从而影响证据质量^[224]。应加强RCT的临床方法设计,包括随机方法、分配方案隐藏、样本量估算、盲法、疗效评价方法等^[225]。此外,研究报告应按CONSORT声明所要求的条目规范书写^[226]。

【陈述 44】 针对胃癌前病变的临床干预研究疗程一般不少于6个月,之后应进行不短于6个月的随访。

证据质量:低;推荐等级:强;陈述同意率:96.36%。

CAG及胃癌前病变症状反复发作,胃镜下和病理改变也呈灶性和逐渐移行性变化。考虑胃黏膜再生、重建以及功能恢复所需时间,治疗CAG的疗程应不少于3个月,一般需要3~6个月^[227]。针对胃癌前病变的干预疗程至少需6个月,之后应进行不短于6个月的随访。应加强长期跟踪随访,以观察胃癌发生率等终点结局指标以及监测疾病复发。

5.2 内科学干预的定位和目标

【陈述 45】 CAG的干预应针对胃体或全胃萎缩和(或)肠化生,以促进病变消退、降低胃癌风险为目标。胃癌前病变的内科学干预应针对不确定性异型增生、低级别异型增生,以促进病变逆转为目标。

证据质量:中;推荐等级:强;陈述同意率:96.36%。

胃黏膜萎缩和肠化生、LGD是胃癌发生的独立危险因素。LGD被认为是直接的胃癌前病变,对于有内镜下可见病变且范围清晰的LGD,建议行诊断性ESD,无内镜可见病变的LGD是内科学干预的重要对象。胃黏膜萎缩(肠化生)范围越广,胃癌发生风险越高^[56]。累及全胃的重度萎缩(或不伴肠化生)具有较高的胃癌发生风险,需积极监测和干预,以降低胃癌风险。

不应将IFND视为无害诊断。建议非靶向活

检病理诊断的IFND由胃肠病理专家重新进行评估,并行高清内镜复查。如未发现病变,建议6~12个月后再次复查;如未发现可见病变,且反复非靶向活检病理未发现异型增生,需结合癌前状态的严重程度和病变范围分期制定监测计划,尤其应重视OLGA III/IV期患者^[90]。随访监测期间可配合内科药物干预。

5.3 关键技术

【陈述 46】 针对异型增生的疗效评价需精准至病灶,基于黏膜定标活检技术的靶向监测有助于提高治疗前后活检部位的一致性。

证据质量:低;推荐等级:强;陈述同意率:96.36%。

胃黏膜萎缩、异型增生呈局灶性分布,病灶一般较小、隐匿,白光内镜下通常缺乏特征性表现,第1次检查发现的病灶,即使注明区域,复查时也很难在同一部位准确取材。高清染色内镜、ME等可提高病灶与正常组织界限的对比度,根据黏膜微血管和黏膜腺管开口形态改变判断其组织学特征,精确引导活检,提高诊断率。MAPS II提出以高清染色内镜为辅助的活检是检测胃癌前状态或癌前病变的最佳方法。黏膜定标活检有助于解决随访监测和疗效评价中病灶准确定位的技术难题^[63]。

5.4 疗效评价方法

【陈述 47】 胃癌前病变的疗效评价应以组织病理学为主,辅以胃镜、症状、生活质量等进行综合评价。

证据质量:低;推荐等级:强;陈述同意率:98.18%。

胃癌前病变对患者的影响是多方面的,既有胃镜下和组织病理学方面的器质性改变,又可造成躯体痛苦不适和心理层面的焦虑和恐慌,患者工作能力和社会参与能力下降,进而导致生活质量下降。因此,胃癌前病变的疗效评价以组织病理学为主,辅以胃镜、症状、中医证候、生存质量、心理测评等进行综合评价^[227]。

5.5 异型增生组织学半定量评价

异型增生的组织学评价以定性评价为主,也可结合组织学半定量方法进行评价。

【陈述 48】 可从细胞结构异型性、腺体紊乱等微观层面对胃黏膜异型增生进行组织学半定量评价,以细化疗效评价研究。

证据质量:低;推荐等级:弱;陈述同意率:87.27%。

有学者采用组织学半定量方法对胃癌前病变进行诊断,包括组织结构异型性(腺体拥挤、不规则腺体、上皮内折叠、深部腺体扩张)和细胞学异型性(核极向、核复层、核形状和多形性、核质比、染色质、核仁等)^[228]。异型增生组织学半定量评价方法

能直观显示样本间异型增生的形态学差异,从而更敏感地反映治疗效果,可探索用于临床疗效评价。

6 结语

本指南是我国首部关于胃癌前病变的中西医整合临床管理指南,针对胃癌前病变的定义和流行病学、诊断和分期、监测、治疗、随访等制定了详尽

的推荐意见,简要流程见图 1。本指南尚存在一定局限性,如部分建议缺乏有力的临床证据支撑,尤其是缺少高质量的国内研究结果,但不妨碍本指南对于临床的指导意义,期待本指南在提高胃癌前病变临床诊治规范性和提升研究质量方面发挥积极的作用。

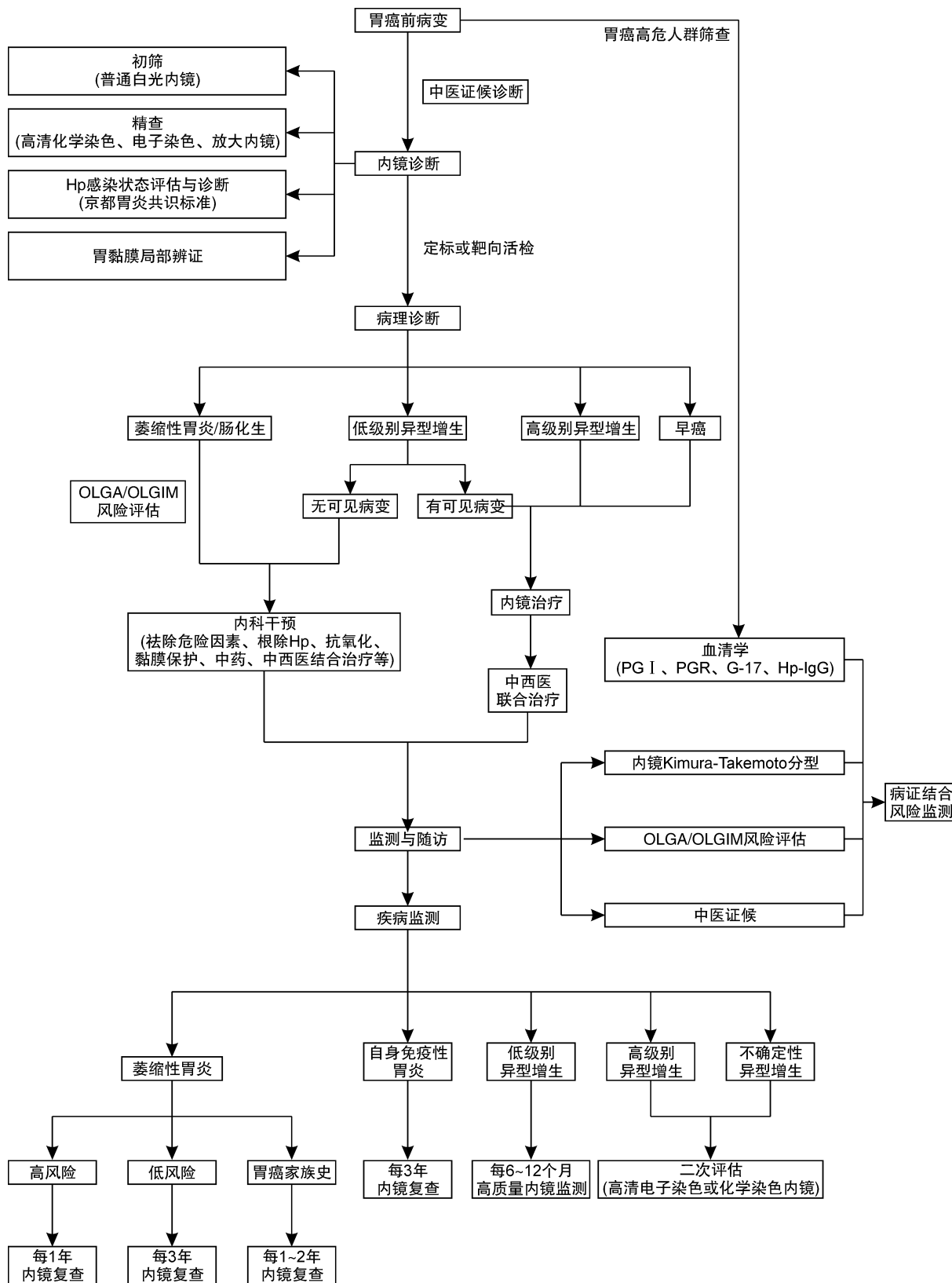


图 1 胃癌前病变中西医整合临床管理流程图

利益冲突 专家组所有成员均声明不存在利益冲突

本指南发起者

唐旭东(中国中医科学院西苑医院脾胃病研究所)
 时永全(空军军医大学第一附属医院)
 张澍田(首都医科大学附属北京友谊医院)
 陈杰(中国医学科学院北京协和医院)
 李军祥(北京中医药大学东方医院)

本文执笔作者

王萍(中国中医科学院西苑医院脾胃病研究所)
 李鹏(首都医科大学附属北京友谊医院)
 陈萦晖(上海交通大学医学院附属仁济医院)
 李理(中国中医科学院广安门医院)
 卢媛媛(空军军医大学第一附属医院)
 周炜洵(中国医学科学院北京协和医院)
 卞立群(中国中医科学院西苑医院脾胃病研究所)
 张北华(中国中医科学院西苑医院脾胃病研究所)
 尹晓岚(中国中医科学院西苑医院脾胃病研究所)
 李军祥(北京中医药大学东方医院)
 陈杰(中国医学科学院北京协和医院)
 张澍田(首都医科大学附属北京友谊医院)
 时永全(空军军医大学第一附属医院)
 唐旭东(中国中医科学院西苑医院脾胃病研究所)

参与本指南制定的专家(58人,按姓氏汉语拼音排序)

白文元(河北医科大学第二医院)
 柏健鹰(陆军军医大学第二附属医院)
 陈光勇(首都医科大学附属北京友谊医院)
 陈杰(中国医学科学院北京协和医院)
 陈胜良(上海交通大学医学院附属仁济医院)
 陈萦晖(上海交通大学医学院附属仁济医院)
 党彤(包头医学院第二附属医院)
 丁士刚(北京大学第三医院)
 樊祥山(南京大学医学院附属鼓楼医院)
 郝建宇(首都医科大学附属北京朝阳医院)
 何松(重庆医科大学附属第二医院)
 胡兵(四川大学华西医院)
 胡玲(广州中医药大学脾胃研究所)
 黄绍刚(广东省中医院)
 霍丽娟(山西医科大学第一医院)
 季光(上海中医药大学)
 柯晓(福建省第二人民医院)
 蓝宇(北京积水潭医院)
 李慧臻(天津中医药大学第二附属医院)
 李景南(中国医学科学院北京协和医院)
 李军祥(北京中医药大学东方医院)
 李理(中国中医科学院广安门医院)

李鹏(首都医科大学附属北京友谊医院)
 李延萍(重庆市中医院)
 李岩(中国医科大学附属盛京医院)
 刘枫(上海市第十人民医院)
 刘凤斌(广州中医药大学第一附属医院)
 刘力(陕西中医药大学)
 卢媛媛(空军军医大学第一附属医院)
 吕宾(浙江中医药大学附属第一医院)
 苗新普(海南省人民医院)
 彭贵勇(陆军军医大学西南医院)
 任顺平(山西中医药大学附属医院)
 申慧琴(山西医科大学第二医院)
 沈洪(江苏省中医院)
 盛剑秋(中国人民解放军总医院第七医学中心)
 盛伟琪(复旦大学附属肿瘤医院)
 时永全(空军军医大学第一附属医院)
 时昭红(武汉市中西医结合医院)
 唐旭东(中国中医科学院西苑医院脾胃病研究所)
 唐艳萍(天津市中西医结合医院南开医院)
 唐志鹏(上海中医药大学附属龙华医院)
 王邦茂(天津医科大学总医院)
 王斌(陆军军医大学大坪医院)
 王垂杰(辽宁中医药大学附属医院)
 王东(上海交大医学院附属瑞金医院)
 王凤云(中国中医科学院西苑医院脾胃病研究所)
 温艳东(中国中医科学院西苑医院脾胃病研究所)
 谢胜(广西中医药大学第一附属医院)
 徐进康(昆山市中医医院)
 杨倩(河北省中医院)
 杨仕明(陆军军医大学第二附属医院)
 翟惠虹(首都医科大学附属北京友谊医院)
 张声生(首都医科大学附属北京中医医院)
 张澍田(首都医科大学附属北京友谊医院)
 赵文霞(河南中医药大学第一附属医院)
 周炜洵(中国医学科学院北京协和医院)
 朱莹(湖南中医药大学第一附属医院)

参考文献

- [1] 陈宏达,郑荣寿,王乐,等. 2019年中国肿瘤流行病学研究进展[J]. 中华疾病控制杂志, 2020, 24(4): 373-379.
- [2] 孙可欣,郑荣寿,张思维,等. 2015年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2019, 28(1): 1-11.
- [3] 王静雷,杨一兵,耿云霞,等. 1990-2017年中国胃癌发病、患病及死亡状况趋势分析[J]. 中国慢性病预防与控制, 2020, 28(5): 321-325.
- [4] Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and

- Prevention[J]. *Cancer Res*, 1992, 52(24): 6735-6740.
- [5] 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.
- [6] 国家消化系统疾病临床医学研究中心(上海), 国家消化道早癌防治中心联盟, 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组, 等. 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.
- [7] 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]. *胃肠病学*, 2017, 22(11): 670-687.
- [8] 北京医学会消化内镜学分会. 胃低级别上皮内瘤变规范化诊治专家共识(2019)[J]. *中华胃肠内镜电子杂志*, 2019, 6(2): 49-55.
- [9] 中华中医药学会脾胃病分会, 中国医师协会中西医结合医师分会消化病学专业委员会. 胃黏膜定标活检技术临床应用共识(2018)[J]. *中国中西医结合杂志*, 2018, 38(12): 1496-1500.
- [10] 中华中医药学会脾胃病分会, 张声生, 唐旭东. 慢性胃炎中医诊疗专家共识意见(2017)[J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(7): 3060-3064.
- [11] Nagayo T. Histological diagnosis of biopsied gastric mucosae with special reference to that of borderline lesion[J]. *Gann Monogr*, 1971, 11: 245-256.
- [12] Serck-Hanssen A. Precancerous lesions of the stomach[J]. *Scand J Gastroenterol Suppl*, 1979, 54: 104-105.
- [13] Hamilton SR, Aaltonen LA. World Health Organization Classification of Tumours Pathology and genetics of tumours of digestive system [M]. Lyon: IARC Press, 2000.
- [14] 宁浩勇, 译. HO(2010)消化系统肿瘤组织学分类[J]. *诊断病理学杂志*, 2011, 18(1): 77-79.
- [15] WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO classification of tumours of digestive system [M]. Lyon: IARC Press, 2019.
- [16] Du Y, Bai Y, Xie P, et al. Chronic gastritis in China: a national multi-center survey[J]. *BMC Gastroenterol*, 2014, 14: 21.
- [17] 张慧, 薛艳, 周丽雅, 等. 北京某三级甲等医院 35 年间主要上消化道疾病及幽门螺杆菌感染的演变[J]. *中华内科杂志*, 2016, 55(6): 440-444.
- [18] Sipponen P, Maaros HI. Chronic gastritis[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2015, 50(6): 657-667.
- [19] Park YH, Kim N. Review of atrophic gastritis and intestinal metaplasia as a premalignant lesion of gastric cancer[J]. *J Cancer Prev*, 2015, 20(1): 25-40.
- [20] Weck MN, Brenner H. Prevalence of chronic atrophic gastritis in different parts of the world[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006, 15(6): 1083-1094.
- [21] Adamu MA, Weck MN, 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.
- [22] Gao L, Weck MN, Raum E, et al. Sibship size, *Helicobacter pylori* infection and chronic atrophic gastritis: a population-based study among 9444 older adults from Germany[J]. *Int J Epidemiol*, 2010, 39(1): 129-134.
- [23] Yeh LY, Raj M, Hassan S, et al. Chronic atrophic antral gastritis and risk of metaplasia and dysplasia in an area with low prevalence of *Helicobacter pylori* [J]. *Indian J Gastroenterol*, 2009, 28(2): 49-52.
- [24] Nguyen TL, Uchida T, Tsukamoto Y, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastroduodenal diseases in Vietnam: a cross-sectional, hospital-based study [J]. *BMC Gastroenterol*, 2010, 10: 114.
- [25] 沈洪. 慢性萎缩性胃炎及其癌前病变治疗之管见[J]. *江苏中医药*, 2007, 39(8): 6-7.
- [26] 史锁芳, 陆为民. 单兆伟教授论治慢性萎缩性胃炎癌前病变的经验[J]. *中医教育*, 1998, 17(4): 44-46.
- [27] 胡玲, 马剑颖. 劳绍贤教授辨治胃癌癌前疾病经验介绍[J]. *新中医*, 2006, 38(5): 7-9.
- [28] 苏泽琦, 张文君, 张雨珊, 等. 慢性胃炎恶性转化过程证候、证素演变规律[J]. *现代中医临床*, 2017, 24(6): 9-14.
- [29] 苏泽琦, 李培彩, 郭强, 等. 慢性胃炎中医证候演变规律研究[J]. *北京中医药大学学报*, 2015, 38(11): 762-766, 771.
- [30] 程若东, 崔一鸣, 陈璐, 等. 基于 logistic 回归模型的慢性萎缩性胃炎癌前病变中医证型规律研究[J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(8): 3623-3626.
- [31] 晁俊, 甄晓敏, 刘绍能. 慢性萎缩性胃炎中医证候演变规律研究[J]. *北京中医药*, 2019, 38(1): 48-50.
- [32] Yao K, Nagahama T, Matsui T, et al. Detection and characterization of early gastric cancer for curative endoscopic submucosal dissection[J]. *Dig Endosc*, 2013, 25(Suppl 1): 44-54.
- [33] Yao K, Uedo N, Kamada T, et al. Guidelines for endoscopic diagnosis of early gastric cancer [J]. *Dig Endosc*, 2020, 32(5): 663-698.
- [34] Bertoni G, Gumina C, Conigliaro R, et al. Randomized placebo-controlled trial of oral liquid simethicone prior to upper gastrointestinal endoscopy [J]. *Endoscopy*, 1992, 24(4): 268-270.
- [35] Lee GJ, Park SJ, Kim SJ, et al. Effectiveness of Pre-medication with Pronase for Visualization of the Mucosa during Endoscopy: A Randomized, Controlled Trial [J]. *Clin Endosc*, 2012, 45(2): 161-164.
- [36] Lee SY, Han HS, Cha JM, et al. Endoscopic flushing with pronase improves the quantity and quality of gastric biopsy: a prospective study [J]. *Endoscopy*, 2014, 46(9): 747-753.

- [37] Kim GH, Cho YK, Cha JM, et al. Effect of pronase as mucolytic agent on imaging quality of magnifying endoscopy[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(8): 2483-2489.
- [38] 陈新波, 初国艳, 卢朝辉, 等. 二甲硅油散和糜蛋白酶联合应用在胃镜检查中的价值[J]. *重庆医学*, 2018, 47(20): 2744-2746.
- [39] Liu X, Guan CT, Xue LY, et al. Effect of premedication on lesion detection rate and visualization of the mucosa during upper gastrointestinal endoscopy: a multicenter large sample randomized controlled double-blind study[J]. *Surg Endosc*, 2018, 32(8): 3548-3556.
- [40] Yao K. The endoscopic diagnosis of early gastric cancer[J]. *Ann Gastroenterol*, 2013, 26(1): 11-22.
- [41] Hiki N, Kurosaka H, Tatsutomi Y, et al. Peppermint oil reduces gastric spasm during upper endoscopy: a randomized, double-blind, double-dummy controlled trial[J]. *Gastrointest Endosc*, 2003, 57(4): 475-482.
- [42] Cohen LB, Delegge MH, Aisenberg J, et al. AGA Institute review of endoscopic sedation[J]. *Gastroenterology*, 2007, 133(2): 675-701.
- [43] Obara K, Haruma K, Irisawa A, et al. Guidelines for sedation in gastroenterological endoscopy[J]. *Dig Endosc*, 2015, 27(4): 435-449.
- [44] Probert CS, Jayanthi V, Quinn J, et al. Information requirements and sedation preferences of patients undergoing endoscopy of the upper gastrointestinal tract[J]. *Endoscopy*, 1991, 23(4): 218-219.
- [45] 李鹏, 冀明, 张澍田. 无痛消化内镜操作共识[J]. *中国实用内科杂志*, 2010, 30(7): 605-607.
- [46] Panteris V, Nikolopoulou S, Lountou A, et al. Diagnostic capabilities of high-definition white light endoscopy for the diagnosis of gastric intestinal metaplasia and correlation with histologic and clinical data[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 26(6): 594-601.
- [47] Pimentel-Nunes P, Libânio D, Lage J, et al. A multicenter prospective study of the real-time use of narrow-band imaging in the diagnosis of premalignant gastric conditions and lesions[J]. *Endoscopy*, 2016, 48(8): 723-730.
- [48] Zhao Z, Yin Z, Wang S, et al. Meta-analysis: The diagnostic efficacy of chromoendoscopy for early gastric cancer and premalignant gastric lesions[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 31(9): 1539-1545.
- [49] Kikuste I, Marques-Pereira R, Monteiro-Soares M, et al. Systematic review of the diagnosis of gastric premalignant conditions and neoplasia with high-resolution endoscopic technologies[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2013, 48(10): 1108-1117.
- [50] Ang TL, Pittayanon R, Lau JY, et al. A multicenter randomized comparison between high-definition white light endoscopy and narrow band imaging for detection of gastric lesions[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 27(12): 1473-1478.
- [51] Dutta AK, Sajith KG, Pulimood AB, et al. Narrow band imaging versus white light gastroscopy in detecting potentially premalignant gastric lesions: a randomized prospective crossover study[J]. *Indian J Gastroenterol*, 2013, 32(1): 37-42.
- [52] 李发旺, 王兴胜, 尹雯. 电子染色技术联合靛胭脂染色在早期胃癌及癌前病变诊断中的价值[J]. *甘肃医药*, 2017, 36(1): 44-46.
- [53] 张丽媛. NBI技术联合醋酸及亚甲蓝染色在早期胃癌及癌前病变应用的分析[J]. *福建医药杂志*, 2018, 40(5): 38-40.
- [54] 张阳, 张蕾, 梁迎迎. 内镜下醋酸染色联合窄带光成像诊断早期胃癌及癌前病变的价值研究[J]. *临床医学*, 2019, 39(12): 49-51.
- [55] Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis[J]. *Gut*, 2015, 64(9): 1353-1367.
- [56] 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.
- [57] 中华医学会消化内镜学分会病理学协作组. 中国消化内镜活组织检查与病理学检查规范专家共识(草案)[J]. *中华消化杂志*, 2014, 34(9): 577-581.
- [58] 中华医学会病理分会消化病理学组筹备组. 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.
- [59] Lash JG, Genta RM. Adherence to the Sydney System guidelines increases the detection of *Helicobacter* gastritis and intestinal metaplasia in 400738 sets of gastric biopsies[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013, 38(4): 424-31.
- [60] Kwack WG, Ho WJ, Kim JH, et al. Understanding the diagnostic yield of current endoscopic biopsy for gastric neoplasm: A prospective single-center analysis based on tumor characteristics stratified by biopsy number and site[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(30): e4196.
- [61] Januszewicz W, Wieszczy P, Bialek A, et al. Endoscopist biopsy rate as a quality indicator for outpatient gastroscopy: a multicenter cohort study with validation[J]. *Gastrointest Endosc*, 2019, 89(6): 1141-1149.
- [62] Sun L, Si J, Chen S, et al. The establishment and clinical appliance of technique of mucosa marking targeting biopsy[J]. *Hepatogastroenterology*, 2009, 56(89): 59-62.
- [63] 孙蕾民, 姒健敏, 樊宇靖. 一步法内镜标定活检的实验研究[J]. *中华消化杂志*, 2006, 26(7): 488-489.
- [64] 刘海燕, 陈永灿, 潘庆, 等. 运用定标活检技术评价半夏泻心汤治疗慢性萎缩性胃炎的疗效[J]. *中华中医药学刊*, 2014, 32(4): 804-807.
- [65] 中华医学会消化病学分会, 房静远, 刘文忠, 等. 中国慢性胃炎共识意见(2012年, 上海)[J]. *中华消化杂*

- 志,2013,33(1):5-16.
- [66] 吴益群,林琪,孙校男,等. 定标活检术在胃黏膜病变治疗随访中的价值研究[J]. 中华消化内镜杂志,2016,33(8):551-553.
- [67] Kim CG. Tissue acquisition in gastric epithelial tumor prior to endoscopic resection[J]. *Clin Endosc*,2013,46(5):436-440.
- [68] Graham DY,Schwartz JT,Cain GD,et al. Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma [J]. *Gastroenterology*,1982,82(2):228-231.
- [69] 中华医学会消化内镜学分会,中国抗癌协会肿瘤内镜学专业委员会. 中国早期胃癌筛查及内镜诊治共识意见(2014年,长沙)[J]. 中华消化内镜杂志,2014,31(7):361-377.
- [70] Nishitani M,Yoshida N,Tsuji S,et al. Optimal number of endoscopic biopsies for diagnosis of early gastric cancer[J]. *Endosc Int Open*,2019,7(12):E1683-E1690.
- [71] Yao K,Doyama H,Gotoda T,et al. Diagnostic performance and limitations of magnifying narrow-band imaging in screening endoscopy of early gastric cancer;a prospective multicenter feasibility study[J]. *Gastric Cancer*,2014,17(4):669-679.
- [72] Chiu P,Uedo N,Singh R,et al. An Asian consensus on standards of diagnostic upper endoscopy for neoplasia[J]. *Gut*,2019,68(2):186-197.
- [73] 小山恒男. 早期胃癌内镜诊断的方法与策略[M]. 沈阳:辽宁科学技术出版社,2017:29-32.
- [74] Filipe MI,Muñoz N,Matko I,et al. Intestinal metaplasia types and the risk of gastric cancer;a cohort study in Slovenia[J]. *Int J Cancer*,1994,57(3):324-329.
- [75] Conchillo JM,Houben G,de Bruïne A,et al. Is type III intestinal metaplasia an obligatory precancerous lesion in intestinal-type gastric carcinoma? [J]. *Eur J Cancer Prev*,2001,10(4):307-312.
- [76] Piazuolo MB,Camargo MC,Mera RM,et al. Gastric intestinal metaplasia type III and prospective risk of gastric cancer in colombia [J]. *Gastroenterology*,2017,152:S473.
- [77] Shah SC,Gawron AJ,Mustafa RA,et al. Histologic Subtyping of Gastric Intestinal Metaplasia: Overview and Considerations for Clinical Practice[J]. *Gastroenterology*,2020,158(3):745-750.
- [78] Silva E,Teixeira A,David L,et al. Mucins as key molecules for the classification of intestinal metaplasia of the stomach[J]. *Virchows Arch*,2002,440(3):311-317.
- [79] Duan X,Lian H,Li J,et al. Expression of GCRG213p, LINE-1 endonuclease variant, significantly different in gastric complete and incomplete intestinal metaplasia [J]. *Diagn Pathol*,2019,14(1):61.
- [80] Dong B,Xie YQ,Chen K,et al. Differences in biological features of gastric dysplasia, indefinite dysplasia, reactive hyperplasia and discriminant analysis of these lesions[J]. *World J Gastroenterol*,2005,11(23):3595-3600.
- [81] Baldus SE,Mönig SP,Arkenau V,et al. Correlation of MUC5AC immunoreactivity with histopathological subtypes and prognosis of gastric carcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*,2002,9(9):887-893.
- [82] Simone A,Casadei A,De Vergori E,et al. Rescue endoscopy to identify site of gastric dysplasia or carcinoma found at random biopsies[J]. *Dig Liver Dis*,2011,43(9):721-725.
- [83] de Vries AC,van Grieken NC,Looman CW,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.
- [84] Akbari M,Kardeh B,Tabrizi R,et al. Incidence Rate of Gastric Cancer Adenocarcinoma in Patients With Gastric Dysplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *J Clin Gastroenterol*,2019,53(10):703-710.
- [85] Lim H,Jung HY,Park YS,et al. Discrepancy between endoscopic forceps biopsy and endoscopic resection in gastric epithelial neoplasia[J]. *Surg Endosc*,2014,28(4):1256-1262.
- [86] Zhao G,Xue M,Hu Y,et al. How Commonly Is the Diagnosis of Gastric Low Grade Dysplasia Upgraded following Endoscopic Resection? A Meta-Analysis [J]. *PLoS One*,2015,10(7):e0132699.
- [87] 吴蓓,令狐恩强,杨杰,等. 胃黏膜低级别上皮内瘤变的临床病理及转归[J]. 军医进修学院学报,2011,32(6):598-600.
- [88] Goo JJ,Choi CW,Kang DH,et al. Risk factors associated with diagnostic discrepancy of gastric indefinite neoplasia:Who need en bloc resection? [J]. *Surg Endosc*,2015,29(12):3761-3767.
- [89] Raftopoulos SC,Kumarasinghe P,de Boer B,et al. Gastric intraepithelial neoplasia in a Western population[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*,2012,24(1):48-54.
- [90] Fassan M,Pizzi M,Farinati F,et al. Lesions indefinite for intraepithelial neoplasia and OLGA staging for gastric atrophy[J]. *Am J Clin Pathol*,2012,137(5):727-732.
- [91] Rugge M,Farinati F,Baffa R,et al. Gastric epithelial dysplasia in the natural history of gastric cancer: a multicenter prospective follow-up study. Interdisciplinary Group on Gastric Epithelial Dysplasia[J]. *Gastroenterology*,1994,107(5):1288-1296.
- [92] Rugge M,Leandro G,Farinati F,et al. Gastric epithelial dysplasia. How clinicopathologic background relates to management [J]. *Cancer*,1995,76(3):376-382.
- [93] Kapadia CR. Gastric atrophy, metaplasia, and dysplasia: a clinical perspective [J]. *J Clin Gastroenterol*,

- 2003,36(5 Suppl):S29-S36.
- [94] Lauren P. The Two Histological Main Types of Gastric Carcinoma: Diffuse and So-Called Intestinal-Type Carcinoma. An Attempt at a Histo-Clinical Classification[J]. Acta Pathol Microbiol Scand, 1965, 64: 31-49.
- [95] Fukao A, Hisamichi S, Ohsato N, et al. Correlation between the prevalence of gastritis and gastric cancer in Japan[J]. Cancer Causes Control, 1993, 4(1): 17-20.
- [96] Genta RM. Review article: Gastric atrophy and atrophic gastritis--nebulous concepts in search of a definition[J]. Aliment Pharmacol Ther, 1998, 12(Suppl 1): 17-23.
- [97] Shichijo S, Hirata Y, Niihara R, et al. Histologic intestinal metaplasia and endoscopic atrophy are predictors of gastric cancer development after *Helicobacter pylori* eradication[J]. Gastrointest Endosc, 2016, 84(4): 618-624.
- [98] Lahner E, Esposito G, Pillozzi E, et al. Occurrence of gastric cancer and carcinoids in atrophic gastritis during prospective long-term follow up[J]. Scand J Gastroenterol, 2015, 50(7): 856-865.
- [99] Reddy KM, Chang JI, Shi JM, et al. Risk of Gastric Cancer Among Patients With Intestinal Metaplasia of the Stomach in a US Integrated Health Care System [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2016, 14(10): 1420-1425.
- [100] Zhou Y, Li HY, Zhang JJ, et al. Operative link on gastritis assessment stage is an appropriate predictor of early gastric cancer[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(13): 3670-3678.
- [101] Kodama M, Murakami K, Okimoto T, et al. Histological characteristics of gastric mucosa prior to *Helicobacter pylori* eradication may predict gastric cancer[J]. Scand J Gastroenterol, 2013, 48(11): 1249-1256.
- [102] Oliveira C, Pinheiro H, Figueiredo J, et al. Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology, and implications for management [J]. Lancet Oncol, 2015, 16(2): E60-E70.
- [103] Yaghoobi M, Bijarchi R, Narod SA. Family history and the risk of gastric cancer[J]. Br J Cancer, 2010, 102(2): 237-242.
- [104] Safaee A, Moghimi-Dehkordi B, Fatemi SR, et al. Family history of cancer and risk of gastric cancer in Iran[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2011, 12(11): 3117-3120.
- [105] 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.
- [106] Kuipers EJ. Pernicious Anemia, Atrophic Gastritis, and the Risk of Cancer[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2015, 13(13): 2290-2292.
- [107] Murphy G, Dawsey SM, Engels EA, et al. Cancer Risk After Pernicious Anemia in the US Elderly Population[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2015, 13(13): 2282-2289.
- [108] Ye W, Nyrén O. Risk of cancers of the oesophagus and stomach by histology or subsite in patients hospitalised for pernicious anaemia [J]. Gut, 2003, 52(7): 938-941.
- [109] Vannella L, Lahner E, Osborn J, et al. Systematic review: gastric cancer incidence in pernicious anaemia [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2013, 37(4): 375-382.
- [110] Hsing AW, Hansson LE, McLaughlin JK, et al. Pernicious anemia and subsequent cancer. A population-based cohort study [J]. Cancer, 1993, 71(3): 745-750.
- [111] Brinton LA, Gridley G, Hrubec Z, et al. Cancer risk following pernicious anaemia[J]. Br J Cancer, 1989, 59(5): 810-813.
- [112] Sjöblom SM, Sipponen P, Järvinen H. Gastroscopic follow up of pernicious anaemia patients [J]. Gut, 1993, 34(1): 28-32.
- [113] Armbrecht U, Stockbrügger RW, Rode J, et al. Development of gastric dysplasia in pernicious anaemia: a clinical and endoscopic follow up study of 80 patients [J]. Gut, 1990, 31(10): 1105-1109.
- [114] Lahner E, Caruana P, D'Ambra G, et al. First endoscopic-histologic follow-up in patients with body-predominant atrophic gastritis; when should it be done? [J]. Gastrointest Endosc, 2001, 53(4): 443-448.
- [115] 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.
- [116] Zagari RM, Rabitti S, Greenwood DC, et al. Systematic review with meta-analysis: diagnostic performance of the combination of pepsinogen, gastrin-17 and anti-*Helicobacter pylori* antibodies serum assays for the diagnosis of atrophic gastritis [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2017, 46(7): 657-667.
- [117] Syrjänen K. A Panel of Serum Biomarkers (Gastro-Panel®) in Non-invasive Diagnosis of Atrophic Gastritis. Systematic Review and Meta-analysis [J]. Anticancer Res, 2016, 36(10): 5133-5144.
- [118] Chen Z, Hong L, Liu L, et al. Monoclonal antibody MG7 as a screening tool for gastric cancer [J]. Hybridoma (Larchmt), 2010, 29(1): 27-30.
- [119] Zhang L, Ren J, Pan K, et al. Detection of gastric carcinoma-associated MG7-Ag by serum immuno-PCR assay in a high-risk Chinese population, with implication for screening [J]. Int J Cancer, 2010, 126(2): 469-473.
- [120] Guo DL, Dong M, Wang L, et al. Expression of gastric cancer-associated MG7 antigen in gastric cancer, precancerous lesions and *H. pylori*-associated gastric

- diseases[J]. World J Gastroenterol, 2002, 8(6): 1009-1013.
- [121] Jiang J, Shen S, Dong N, et al. Correlation between negative expression of pepsinogen C and a series of phenotypic markers of gastric cancer in different gastric diseases[J]. Cancer Med, 2018, 7(8): 4068-4076.
- [122] 杨振华, 孙波, 黄傲霜, 等. 慢性萎缩性胃炎中医证候的胃镜及病理特征分析研究[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2021, 29(1): 58-61.
- [123] 宋健, 袁敏惠, 刘争辉, 等. 基于血清胃蛋白酶原水平对于胃癌前病变高危证候类型的癌变风险相关性研究[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(7): 1658-1660.
- [124] 杨洋, 瞿先侯, 杨敏, 等. 慢性萎缩性胃炎患者中医证候分型与癌变风险的相关性[J]. 中医杂志, 2020, 61(4): 319-324.
- [125] 王萍, 史彬, 温艳东, 等. 胃癌前病变病证结合风险预测模型的构建研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(7): 773-778.
- [126] Genta RM, Lew GM, Graham DY. Changes in the gastric mucosa following eradication of *Helicobacter pylori*[J]. Mod Pathol, 1993, 6(3): 281-289.
- [127] Kawai T, Moriyasu F, Tsuchida A. Key Issues Associated with *Helicobacter pylori* Eradication[J]. Digestion, 2016, 93(1): 19-23.
- [128] Sung JJ, Lin SR, Ching JY, et al. Atrophy and intestinal metaplasia one year after cure of *H. pylori* infection; a prospective, randomized study[J]. Gastroenterology, 2000, 119(1): 7.
- [129] Gong EJ, Kim DH, Ahn JY, et al. Effects of Proton Pump Inhibitor on the Distribution of *Helicobacter pylori* and Associated Gastritis in Patients with Gastric Atrophy[J]. Digestion, 2020, 101(3): 279-286.
- [130] Ohata H, Kitauchi S, Yoshimura N, et al. Progression of chronic atrophic gastritis associated with *Helicobacter pylori* infection increases risk of gastric cancer[J]. Int J Cancer, 2004, 109(1): 138-143.
- [131] Du YQ, Tun S, Hao JY, et al. Gastro-protecting effect of gefarnate on chronic erosive gastritis with dyspeptic symptoms[J]. Chin Med J(Engl), 2012, 125(16): 2878-2884.
- [132] Yun CY, Kim N, Lee J, et al. Usefulness of OLGA and OLGIM system not only for intestinal type but also for diffuse type of gastric cancer, and no interaction among the gastric cancer risk factors[J]. Helicobacter, 2018, 23(6): e12542.
- [133] Mera RM, Bravo LE, Camargo MC, et al. Dynamics of *Helicobacter pylori* infection as a determinant of progression of gastric precancerous lesions: 16-year follow-up of an eradication trial[J]. Gut, 2018, 67(7): 1239-1246.
- [134] Rugge M, Meggio A, Pravadelli C, et al. Gastritis staging in the endoscopic follow-up for the secondary prevention of gastric cancer: a 5-year prospective study of 1755 patients[J]. Gut, 2019, 68(1): 11-17.
- [135] Yamada H, Ikegami M, Shimoda T, et al. Long-term follow-up study of gastric adenoma/dysplasia[J]. Endoscopy, 2004, 36(5): 390-396.
- [136] Kang DH, Choi CW, Kim HW, et al. Predictors of upstage diagnosis after endoscopic resection of gastric low-grade dysplasia[J]. Surg Endosc, 2018, 32(6): 2732-2738.
- [137] Yang L, Jin P, Wang X, et al. Risk factors associated with histological upgrade of gastric low-grade dysplasia on pretreatment biopsy[J]. J Dig Dis, 2018, 19(10): 596-604.
- [138] Min BH, Kim KM, Kim ER, et al. Endoscopic and histopathological characteristics suggesting the presence of gastric mucosal high grade neoplasia foci in cases initially diagnosed as gastric mucosal low grade neoplasia by forceps biopsy in Korea[J]. J Gastroenterol, 2011, 46(1): 17-24.
- [139] Kurilovich S, Belkovets A, Reshetnikov O, et al. Stomach-specific Biomarkers(GastroPanel) Can Predict the Development of Gastric Cancer in a Caucasian Population: A Longitudinal Nested Case-Control Study in Siberia[J]. Anticancer Res, 2016, 36(1): 247-253.
- [140] Ryu DG, Choi CW, Kang DH, et al. Pathologic outcomes of endoscopic submucosal dissection for gastric epithelial neoplasia[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(33): e11802.
- [141] Back MK, Moon HS, Kwon IS, et al. Analysis of factors associated with local recurrence after endoscopic resection of gastric epithelial dysplasia: a retrospective study[J]. BMC Gastroenterol, 2020, 20(1): 148.
- [142] Kwon MJ, Kang HS, Kim HT, et al. Treatment for gastric 'indefinite for neoplasm/dysplasia' lesions based on predictive factors[J]. World J Gastroenterol, 2019, 25(4): 469-484.
- [143] Lee H, Kim H, Shin SK, et al. The diagnostic role of endoscopic submucosal dissection for gastric lesions with indefinite pathology[J]. Scand J Gastroenterol, 2012, 47(8-9): 1101-1107.
- [144] Yu CH, Jeon SW, Kim SK, et al. Endoscopic resection as a first therapy for gastric epithelial atypia: is it reasonable? [J]. Dig Dis Sci, 2014, 59(12): 3012-3120.
- [145] 北京市科委重大项目《早期胃癌治疗规范研究》专家组, 柴宁莉, 翟亚奇, 等. 早期胃癌内镜下规范化切除的专家共识意见(2018, 北京)[J]. 中华胃肠内镜电子杂志, 2018, 5(2): 49-60.
- [146] 袁经祥. 内镜下高频电凝电切术配合康复新液治疗胃肠息肉 32 例报告[J]. 中国医药指南, 2008, 6(15): 144-145.
- [147] 文玉平, 彭凤英. 康复新液在上消化道息肉电切术后的应用效果观察[J]. 海南医学, 2012, 23(1): 70-71.
- [148] 王宏光, 王莹, 郭庆梅. 康复新液联合泮托拉唑治疗胃黏膜切除术后相关溃疡 120 例[J]. 中国中西医结合

- 合消化杂志,2013,21(7):382-383.
- [149] 唐少波,王美丽,梁健,等.健胃愈疡片治疗胃癌前病变的疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2009,18(30):3678-3679.
- [150] 王昌雄,王巧明,宋力伟,等.健胃愈疡片修复内镜治疗后“医源性溃疡”[J].中国医学创新,2015,12(7):22-24.
- [151] 中华医学会消化病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.第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告[J].中国实用内科杂志,2017,37(6):509-524.
- [152] 夏中伟,江淦达.葛根苓连汤抗伤寒杆菌活性和体外配伍抗菌药的实验观察[J].实用中西医结合杂志,1996,9(7):394-394.
- [153] 李全.中医药防治细菌耐药性的研究概况[J].中国医药学报,2001,16(3):29-32.
- [154] 史继波.中西医结合治疗幽门螺杆菌阳性患者疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2003,12(7):721-721.
- [155] 华志民,马忠琴,童蓓丽,等.四联疗法联合中医药对幽门螺杆菌的补救治疗[J].中华中西医杂志,2008,9(2):115-118.
- [156] 申小惠,崔闽鲁.中西医治疗耐药幽门螺杆菌的研究进展[J].福建医药杂志,2008,30(4):91-93.
- [157] 王森蕾,刘俊宏,毛兰芳,等.胃癌前病变诊治中西医结合研究进展[J].中医临床杂志,2020,32(1):171-174.
- [158] 姜宁,黄宣,范一宏,等.中西医结合治疗胃癌前病变疗效的系统评价[J].中华中医药学刊,2015,33(1):149-154.
- [159] Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE, et al. Lack of effect of acid suppression therapy on gastric atrophy. Nordic Gerd Study Group[J]. Gastroenterology,1999,117(2):319-326.
- [160] Eslami L, Nasser-Moghaddam S. Meta-analyses: does long-term PPI use increase the risk of gastric premalignant lesions? [J]. Arch Iran Med,2013,16(8):449-458.
- [161] Song H, Zhu J, Lu D. Long-term proton pump inhibitor(PPD)use and the development of gastric pre-malignant lesions [J]. Cochrane Database Syst Rev,2014,(12):CD010623.
- [162] Nasser SC, Slim M, Nassif JG, et al. Influence of proton pump inhibitors on gastritis diagnosis and pathologic gastric changes [J]. World J Gastroenterol,2015,21(15):4599-4606.
- [163] Niikura R, Hayakawa Y, Hirata Y, et al. The Reduction in Gastric Atrophy after *Helicobacter pylori* Eradication Is Reduced by Treatment with Inhibitors of Gastric Acid Secretion[J]. Int J Mol Sci,2019,20(8):1913.
- [164] Seo SI, Park CH, You SC, et al. Association between proton pump inhibitor use and gastric cancer: a population-based cohort study using two different types of nationwide databases in Korea[J]. Gut,2021,70(11):2066-2075.
- [165] Dias-Neto M, Pintahao M, Ferreira M, et al. Salt intake and risk of gastric intestinal metaplasia: systematic review and meta-analysis[J]. Nutr Cancer,2010,62(2):133-147.
- [166] Park YM, Kim JH, Baik SJ, et al. Clinical risk assessment for gastric cancer in asymptomatic population after a health check-up: An individualized consideration of the risk factors [J]. Medicine (Baltimore),2016,95(44):e5351.
- [167] Song JH, Kim YS, Heo NJ, et al. High Salt Intake Is Associated with Atrophic Gastritis with Intestinal Metaplasia[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev,2017,26(7):1133-1138.
- [168] Thapa S, Fischbach LA, Delongchamp R, et al. Association between Dietary Salt Intake and Progression in the Gastric Precancerous Process[J]. Cancers(Basel),2019,11(4):467.
- [169] Shikata K, Kiyohara Y, Kubo M, et al. A prospective study of dietary salt intake and gastric cancer incidence in a defined Japanese population; the Hisayama study[J]. Int J Cancer,2006,119(1):196-201.
- [170] 柯丽,张迪,陈瑜,等.中国西北地区胃黏膜肠上皮化生危险因素调查[J].现代生物医学进展,2016,16(34):6639-6643.
- [171] Yu Y, Fang C, Peng C, et al. Risk factors for gastric intraepithelial neoplasia in Chinese adults: a case-control study[J]. Cancer Manag Res,2018,10:2605-2613.
- [172] Zhu H, Xu H. Demographic and Lifestyle Risk Factors for Gastric Intestinal Metaplasia Among US Veterans[J]. Am J Gastroenterol,2020,115(9):1539.
- [173] Lahner E, Carabotti M, Esposito G, et al. Occurrence and predictors of metaplastic atrophic gastritis in a nation-wide consecutive endoscopic population presenting with upper gastrointestinal symptoms[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol,2018,30(11):1291-1296.
- [174] You WC, Li JY, Zhang L, et al. Etiology and prevention of gastric cancer: a population study in a high risk area of China[J]. Chin J Dig Dis,2005,6(4):149-154.
- [175] Xing J, Min L, Zhu S, et al. Factors associated with gastric adenocarcinoma and dysplasia in patients with chronic gastritis: a population-based study[J]. Chin J Cancer Res,2017,29(4):341-350.
- [176] Kim K, Chang Y, Ahn J, et al. Smoking and Urinary Cotinine Levels Are Predictors of Increased Risk for Gastric Intestinal Metaplasia[J]. Cancer Res,2019,79(3):676-684.
- [177] Peleteiro B, Lunet N, Figueiredo C, et al. Smoking, *Helicobacter pylori* virulence, and type of intestinal metaplasia in Portuguese males[J]. Cancer Epidemi-

- ol Biomarkers Prev, 2007, 16(2):322-326.
- [178] Kato I, Vivas J, Plummer M, et al. Environmental factors in *Helicobacter pylori*-related gastric precancerous lesions in Venezuela[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2004, 13(3):468-476.
- [179] Nakamura M, Haruma K, Kamada T, et al. Cigarette smoking promotes atrophic gastritis in *Helicobacter pylori*-positive subjects[J]. Dig Dis Sci, 2002, 47(3):675-681.
- [180] Nieminen AA, Kontto J, Puolakkainen P, et al. Long-term gastric cancer risk in male smokers with atrophic corpus gastritis[J]. Scand J Gastroenterol, 2019, 54(2):145-151.
- [181] Nam JH, Choi IJ, Kook MC, et al. OLGA and OL-GIM stage distribution according to age and *Helicobacter pylori* status in the Korean population[J]. Helicobacter, 2014, 19(2):81-89.
- [182] Sobala GM, Pignatelli B, Schorah CJ, et al. Levels of nitrite, nitrate, N-nitroso compounds, ascorbic acid and total bile acids in gastric juice of patients with and without precancerous conditions of the stomach[J]. Carcinogenesis, 1991, 12(2):193-198.
- [183] Sobala GM, O'Connor HJ, Dewar EP, et al. Bile reflux and intestinal metaplasia in gastric mucosa[J]. J Clin Pathol, 1993, 46(3):235-240.
- [184] Matsuhisa T, Arakawa T, Watanabe T, et al. Relation between bile acid reflux into the stomach and the risk of atrophic gastritis and intestinal metaplasia: a multicenter study of 2283 cases[J]. Dig Endosc, 2013, 25(5):519-525.
- [185] Matsuhisa T, Tsukui T. Relation between reflux of bile acids into the stomach and gastric mucosal atrophy, intestinal metaplasia in biopsy specimens[J]. J Clin Biochem Nutr, 2012, 50(3):217-221.
- [186] Dixon MF, Mapstone NP, Neville PM, et al. Bile reflux gastritis and intestinal metaplasia at the cardia[J]. Gut, 2002, 51(3):351-355.
- [187] Li D, Zhang J, Yao WZ, et al. The relationship between gastric cancer, its precancerous lesions and bile reflux: A retrospective study[J]. J Dig Dis, 2020, 21(4):222-229.
- [188] Zhang LY, Zhang J, Li D, et al. Bile reflux is an independent risk factor for precancerous gastric lesions and gastric cancer: An observational cross-sectional study[J]. J Dig Dis, 2021, 22(5):282-290.
- [189] Jiang JX, Liu Q, Zhao B, et al. Risk factors for intestinal metaplasia in a southeastern Chinese population: an analysis of 28,745 cases[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2017, 143(3):409-418.
- [190] Tang XD, Zhou LY, Zhang ST, 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.
- [191] Wong BC, Lam SK, Wong WM, et al. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial[J]. JAMA, 2004, 291(2):187-194.
- [192] Ma JL, Zhang L, Brown LM, et al. Fifteen-year effects of *Helicobacter pylori*, garlic, and vitamin treatments on gastric cancer incidence and mortality[J]. J Natl Cancer Inst, 2012, 104(6):488-492.
- [193] Doorakkers E, Lagergren J, Engstrand L, et al. *Helicobacter pylori* eradication treatment and the risk of gastric adenocarcinoma in a Western population[J]. Gut, 2018, 67(12):2092-2096.
- [194] Leung WK, Wong I, Cheung KS, et al. Effects of *Helicobacter pylori* Treatment on Incidence of Gastric Cancer in Older Individuals[J]. Gastroenterology, 2018, 155(1):67-75.
- [195] Ford AC, Forman D, Hunt RH, et al. *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials[J]. BMJ, 2014, 348:g3174.
- [196] Choi IJ, Kim CG, Lee JY, et al. Family History of Gastric Cancer and *Helicobacter pylori* Treatment[J]. N Engl J Med, 2020, 382(5):427-436.
- [197] Chen HN, Wang Z, Li X, et al. *Helicobacter pylori* eradication cannot reduce the risk of gastric cancer in patients with intestinal metaplasia and dysplasia: evidence from a meta-analysis[J]. Gastric Cancer, 2016, 19(1):166-175.
- [198] Li WQ, Ma JL, Zhang L, et al. Effects of *Helicobacter pylori* treatment on gastric cancer incidence and mortality in subgroups[J]. J Natl Cancer Inst, 2014, 106(7):dju116.
- [199] den Hollander WJ, Holster IL, den Hoed CM, et al. Surveillance of premalignant gastric lesions: a multicentre prospective cohort study from low incidence regions[J]. Gut, 2019, 68(4):585-593.
- [200] Uemura N, Mukai T, Okamoto S, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 1997, 6(8):639-642.
- [201] Fukase K, Kato M, Kikuchi S, et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial[J]. Lancet, 2008, 372(9636):392-397.
- [202] Choi J, Kim SG, Yoon H, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* after endoscopic resection of gastric tumors does not reduce incidence of metachronous gastric carcinoma[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2014, 12(5):793-800.
- [203] Choi IJ, Kook MC, Kim YI, et al. *Helicobacter pylori* Therapy for the Prevention of Metachronous Gas-

- tric Cancer[J]. N Engl J Med, 2018, 378(12): 1085-1095.
- [204] 成虹, 胡伏莲, 盛剑秋, 等. 荆花胃康胶丸联合含吡喃唑酮三联或四联疗法补救治疗幽门螺杆菌感染的多中心随机对照研究[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(40): 3206-3212.
- [205] 李建勋, 吕宾, 杜勤, 等. 荆花胃康胶丸联合铋剂四联治疗幽门螺杆菌阳性慢性胃炎多中心随机对照研究[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2018, 26(12): 998-1004.
- [206] 何孝明, 黄宣. 胃复春联合四联疗法治疗 *H. pylori* 相关性慢性非萎缩性胃炎临床疗效观察[J]. 世界华人消化杂志, 2017, 25(6): 521-525.
- [207] Lunet N, Lacerda-Vieira A, Barros H. Fruit and vegetables consumption and gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of cohort studies[J]. Nutr Cancer, 2005, 53(1): 1-10.
- [208] Kong P, Cai Q, Geng Q, et al. Vitamin intake reduce the risk of gastric cancer: meta-analysis and systematic review of randomized and observational studies[J]. PLoS One, 2014, 9(12): e116060.
- [209] Dawsey SP, Hollenbeck A, Schatzkin A, et al. A prospective study of vitamin and mineral supplement use and the risk of upper gastrointestinal cancers[J]. PLoS One, 2014, 9(2): e88774.
- [210] Li WQ, Zhang JY, Ma JL, et al. Effects of *Helicobacter pylori* treatment and vitamin and garlic supplementation on gastric cancer incidence and mortality: follow-up of a randomized intervention trial[J]. BMJ, 2019, 366: 15016.
- [211] 朱舜时, Joel Mason, 施尧, 等. 叶酸对胃癌和其他胃肠道癌发生的干预作用——临床试验七年随访[J]. 胃肠病学, 2002, 7(2): 73-78.
- [212] 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.
- [213] 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.
- [214] 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.
- [215] Taylor PR. Prevention of gastric cancer: a miss[J]. J Natl Cancer Inst, 2007, 99(2): 101-103.
- [216] 吴玉秋, 刘洪明, 柴霞. 叶酸联合幽门螺杆菌根除治疗慢性萎缩性胃炎患者疾病进展和黏膜转归的影响因素分析[J]. 江苏医药, 2018, 44(11): 1283-1286.
- [217] 戴源泉, 叶正登, 黄欢欢. 幽门螺杆菌根除疗法结合叶酸对慢性萎缩性胃炎患者的远期效果[J]. 世界华人消化杂志, 2017, 25(19): 1777-1782.
- [218] 魏霞, 钦丹萍. 中医药治疗慢性萎缩性胃炎伴异型增生疗效的系统评价[J]. 浙江中医药大学学报, 2013, 37(7): 864-869.
- [219] 李芳, 韩吉. 中药治疗胃上皮异型增生疗效的 Meta 分析[J]. 中医药导报, 2017, 23(14): 108-112.
- [220] 杨湘怡, 吴云林, 朱燕华, 等. 胃黏膜低级别上皮内瘤变的胃复春联用叶酸治疗及转归研究[J]. 内科理论与实践, 2013, 8(1): 24-28.
- [221] 曹艳菊, 屈昌民, 吴继华, 等. 叶酸联合胃复春治疗萎缩性胃炎癌前病变的疗效[J]. 世界华人消化杂志, 2013, 21(30): 3261-3264.
- [222] 冯瑞兵. 摩罗丹联合叶酸治疗慢性萎缩性胃炎伴异型增生的临床研究[J]. 河北中医, 2011, 33(6): 865-867.
- [223] 钟国新, 李素荷. 基于 CONSORT 和 STRICTA 评价针灸治疗慢性萎缩性胃炎临床随机对照试验报告的质量[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(4): 983-986.
- [224] 李敬华, 封毅, 罗良涛. 慢性胃炎中医药研究文献的数据分析及质量评价研究[J]. 世界中医药, 2013, 8(12): 1490-1492, 1495-1495.
- [225] 刘珊, 苏泽琦, 刘逍遥, 等. 基于 PubMed 和 Web of Science 数据库对中医药治疗慢性萎缩性胃炎现状的文献分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(6): 149-158.
- [226] Schulz KF, Altman DG, Moher D. the CONSORT Group. CONSORT 2010 声明: 报告平行对照随机临床试验指南的更新[J]. 中西医结合学报, 2010, 8(7): 604-612.
- [227] 王萍, 张北华, 王风云, 等. 胃癌前病变的疗效评价研究[J]. 医学与哲学, 2015, 36(539): 18-20.
- [228] 李媛. 胃黏膜不典型增生性肠化及异型增生: 形态学及分子生物学研究[D]. 北京: 北京协和医院, 2012.

(收稿日期: 2022-01-12)