

慢性萎缩性胃炎的诊治进展

Progress in diagnosis and treatment of chronic atrophic gastritis

王晓楠¹, 张亚峰², 许翠萍^{2*}

WANG Xiaonan¹, ZHANG Yafeng², XU Cuiping^{2*}

(山西医科大学 1. 第一临床医学院, 2. 第一医院, 山西 太原 030001)

摘 要: 慢性萎缩性胃炎(Chronic Atrophic Gastritis, CAG)是一种由慢性炎症引起胃腺体破坏导致胃固有腺体(幽门腺或泌酸腺)数量减少的消化系统疾病。CAG 病人临床症状及体征均无明显特异性,普通胃镜检查灵敏度低、特异性低,观察者间主观判断存在差异,CAG 的早期诊断面临着严峻的考验。治疗上以抗幽门螺杆菌、改善胃动力、抗胆汁反流等去除病因、缓解症状及中医治疗为主,尚无特效疗法,本文就目前国内外对慢性萎缩性胃炎的诊治新进展作一综述。

关键词: 慢性萎缩性胃炎; 诊断; 治疗; 监测

Key words: Chronic Atrophic Gastritis; Diagnosis; Treatment; Monitor

中图分类号:R573.3

文献标识码:A

慢性萎缩性胃炎(Chronic Atrophic Gastritis, CAG)是消化系统常见的慢性炎症性疾病,以胃黏膜上皮反复受损导致胃固有腺体萎缩、数目减少,伴或不伴肠上皮化生为主要病理表现,被世界卫生组织公认为癌前病变。CAG 是多种因素共同作用的结果,幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染是 CAG 的主要致病因素。研究发现,有 *H. pylori* 感染史和有 CAG 血清学证据的病人,白细胞端粒长度明显缩短^[1]。此外,CAG 还与环境、宿主对 *H. pylori* 感染的反应性、胆汁反流、免疫、遗传、年龄、高盐饮食、吸烟、过量饮酒等因素有关。流行病学资料显示,其患病率随年龄增长而升高^[2],约 0.1%~0.25% 的 CAG 可进展为胃癌。进展期胃癌的 5 年生存率不足 20%,相反,早期胃癌的 5 年生存率高达 90%~95%,预后良好^[3]。因此,早期诊断与及时治疗 CAG 可降低胃癌的发生率和病死率。

1 慢性萎缩性胃炎诊断

CAG 病人临床症状及体征均无明显特异性,诊断主要依靠血清学检测和胃镜检查,以胃黏膜组织病理学检查为金标准。在中医学范畴,病情严重者可表现为典型的暗红舌、胖大舌以及黄厚苔。

1.1 血清学检测

1.1.1 血清胃蛋白酶原检测 胃蛋白酶原(Pepsinogen, PG)是胃蛋白酶的无活性前体,可反映胃黏膜分泌功能,分为 PG I 和 PG II 两种亚型,通常将 $PGI \leq 70$ g/L 且 $PGR \leq 3.0$ 作为诊断 CAG 的临界值。最近一项对 PG 作为 CAG 筛查试验在中国健康体检人群中有效性的评估建议将 $PGI \leq 50.3$ g/L 作为诊断 CAG 的临界值,当 *H. pylori* 阳性时,将 $PGR \leq 4.28$ 作为诊断重度萎缩的临界值,*H. pylori* 阴性时,PGR 值可适当放宽至 6.28^[4]。

1.1.2 血清胃泌素-17 检测 胃泌素-17(Gastrin-17, G-17)是一种由胃窦 G 细胞特异性分泌的蛋白质,血清 G-17 水平波动可提示萎缩的部位,胃窦萎缩时,G-17 降低;胃体萎缩时,G-17 升高;多灶萎缩时,G-17 降低或正常。除此之外,G-17 与萎缩程度也具有一定相关性,胃窦萎缩时,G-17 随着萎缩程度加重逐渐降低,胃体萎缩时,G-17 随着萎缩程度加重逐渐升高。

1.1.3 *H. pylori* 感染检测 超过 90% 的感染者都有 *H. pylori* 特异性 IgG 抗体,70% 存在 IgA 抗体和 *H. pylori* 蛋白,包括 VacA 蛋白和 CagA 蛋白,可用于 *H. pylori* 检测。尿素呼气试验(Urea Breathing Test, UBT):包括 13C UBT 和 14C UBT,是临床最常用的检测 *H. pylori* 的非侵入性试验。一项荟萃分析肯定了 PG、G-17 和血清抗 *H. pylori* 抗体检测联合诊断 CAG 的可靠性,其总敏感性为 74.7%,总特异性

为 95.6%^[5]。

1.1.4 壁细胞抗体的检测 壁细胞抗体(Parietal Cell Antibody, PCA)是浆细胞分泌的针对胃壁细胞表面 H^+/K^+-ATP 酶和胃泌素受体的免疫球蛋白,是自身免疫性萎缩性胃炎(Autoimmune Atrophic Gastritis, AAG)的标志物,且有研究发现 PCA 阳性病人红细胞减少和高同型半胱氨酸发生率远高于对照组,可为 AAG 的预测与发现提供重要意义^[6]。

1.1.5 其他 此外,有研究证实,Runx3 启动子区 CpG13、CpG14 和 CpG15 的甲基化可作为 CAG 诊断和临床治疗的生物标志物^[7]。Edith Lahner 等人发现,以胃壁细胞 $H^+/K^+-ATPase$ 质子泵为靶点的循环自身抗体 ATP4A 和 ATP4B 亚组对 CAG 诊断的准确率极高^[8]。有资料显示,miR-101-3p 的血清表达在 CAG 病人中显著低于正常对照组,联合 PG 检测对 CAG 具有较高的诊断价值^[9]。另有日本一项研究表明乳酸菌在肠道菌群中的比例与 CAG 的严重程度有关^[10],但其能否为 CAG 的诊断提供新的

方法仍有待验证。

1.2 内镜及组织病理学检查

白光内镜是判断胃黏膜萎缩的基本方法,然而它存在低灵敏度、低特异性和观察者间主观判断差异的可能性。采用 NBI、FICE、激光共聚焦显微内镜(CLE)等检查能提高诊断准确性。放大内镜结合染色、窄带成像或蓝光成像可以识别化生性改变,从而可以在高度怀疑肠化的区域进行“目标活检”,从而提高诊断准确性。最新发现显示,人工智能卷积神经网络-CAG 模型可通过胃镜图像进行诊断,提高准确性、敏感性和特异性^[11]。

1.2.1 内镜表现 CAG 内镜下可见黏膜白相增多,皱襞变平甚至消失,部分黏膜血管显露,可伴有黏膜颗粒或结节状等表现。根据悉尼系统要求取 5 块标本,胃窦 2 块取自距幽门 2~3 cm 的大弯和小弯,胃体 2 块取自距贲门 8 cm 的大弯和小弯(约距胃角近侧 4 cm)和胃角 1 块。病理提示固有腺体萎缩,即可诊断为 CAG。

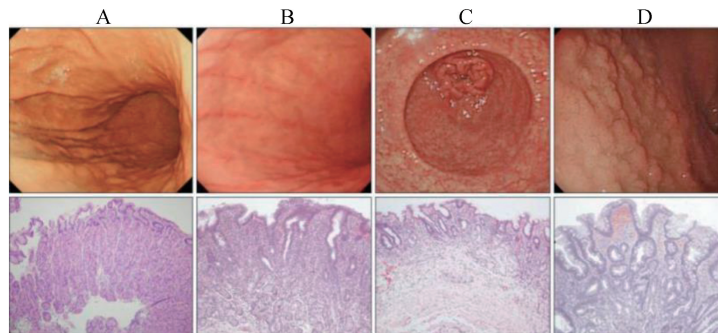


图1 内镜下胃炎分类(H&E,×400)

A:正常;B:非萎缩性胃炎;C:萎缩性胃炎;D:肠化^[3]

1.2.2 萎缩程度和范围的评估 萎缩程度以胃固有腺体减少各 1/3 来计算,减少不超过原有腺体的 1/3 为轻度,介于原有腺体的 1/3~2/3 之间为中度,超过 2/3、仅残留少数腺体甚至完全消失为重度。

Kimura-Takemoto 分型:根据内镜下萎缩的部位和范围,将 CAG 分为闭合型(C-I、C-II、C-III)和开放型(O-I、O-II、O-III)。

OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment) 分期:内镜下取胃窦、胃体黏膜标本,采用病理对萎缩进行部位和程度的评定(如表 1)。OLGA III/IV 期病人胃癌风险显著增高,主要是肠型胃癌^[12]。

表1 胃癌风险的 OLGA 分期(萎缩)

萎缩	胃体			
	无	轻度	中度	重度
胃窦	无	0	I	II
	轻度	I	I	II
	中度	II	II	III
	重度	III	III	IV

2 慢性萎缩性胃炎治疗

CAG 的治疗以去除病因、对症治疗及中医治疗为主,目标是改善病人的临床症状,延缓或阻滞病变的进展、降低癌变风险。

2.1 一般治疗

CAG 病人应注意调整生活方式,合理饮食,保持愉悦的心情,尽量避免服用对胃黏膜损伤的药物,积极治疗慢性口、鼻、咽部感染病灶。

2.2 病因治疗

根除 *H. pylori* 治疗:CAG 是 *H. pylori* 感染的结局,伴有 *H. pylori* 感染的 CAG 病人应首先接受根除治疗。根除 *H. pylori* 的最佳时机是在胃炎发展为萎缩和肠化生之前,最优的 *H. pylori* 根除时间是在胃黏膜未发生损伤之前。按照我国第五次 *H. pylori* 感染处理共识意见,推荐铋剂+质子泵抑制剂+2 种抗生素四联疗法。

2.3 对症治疗

目前对 CAG 的治疗主要包括抑酸、胃黏膜保护、助消化及抗焦虑等治疗。对于胃体萎缩的病人,不建议使用质子泵抑制剂等抗分泌药物。补充叶酸、维生素、胡萝卜素等非甾体类药物可作为 CAG 预防胃癌的方法,但仍有争议。

2.4 中医治疗

2.4.1 中草药治疗 某些草药提取物被发现可以通过抑制一氧化氮、前列腺素 E2、环氧合酶-2、TNF- α 、IL-6 和白细胞介素-1 β 有效地显示出抗炎活性,缓解消化道症状,逆转癌前病变^[13]。治疗主药包括太子参、茯苓、白术、甘草、浙贝母、海螵蛸、大腹皮、枳壳、紫苏梗、白花蛇舌草、半枝莲、醋莪术,方剂的制定应注重补气化痰、活血化瘀、清痰化浊、清热解毒。

2.4.2 中成药治疗 研究表明,四君子汤可通过调节 JAK-STAT 信号通路的基因表达,改善炎症,减轻组织病理损伤,增强体液免疫和细胞免疫应答,改善大鼠的免疫功能^[14],是治疗 CAG 的有效药物。小檗碱可通过 IRF8-IFN- γ 信号轴抑制作用下调血清学指数,如 IL-17、CXCL1 和 CXCL9,改善胃黏膜上皮细胞的细胞活力和形态变化,缓解胃粘膜的组织学损伤,从而治疗 *H. pylori* 诱发的 CAG^[15]。另有多种中成药可缓解慢性胃炎的消化不良症状,甚至可能有助于改善胃黏膜病理状况,如胃复春、荆花胃康胶丸、摩罗丹、胃尔康、羔羊胃提取物维 B12 胶囊等,但仍需要多中心、安慰剂对照、大样本、长期随访的临床研究证据。

2.4.3 针灸治疗 研究表明,针灸可以改善免疫功能,调节中枢神经通路,调节胃肠激素,增加胃血流量,调节细胞因子,增加胃动力,控制胃酸分泌,改善炎症反应,调节细胞增殖和凋亡,增强胃粘膜屏

障,是临床上有效治疗 CAG 的方法之一^[16]。

2.5 中西医结合治疗

西医认为,CAG 以胃黏膜萎缩、肠化为主要表现,因此可选择具有逆转萎缩和癌前病变作用的中成药,也可选用具有抑菌、促动力、抗肿瘤作用的中药从病因、症状及胃黏膜病理等方面综合治疗。中医认为,CAG 多由肝郁气滞、脾失健运、胃气上逆,或肝郁化火、灼伤胃阴、湿浊内阻引起,肝郁者可给予心理疏导或抗焦虑药物治疗,气滞者可给予促动力治疗,热证本质系指胃黏膜炎症活动、充血水肿糜烂明显,可给予抑酸、保护胃黏膜、根除 *H. pylori* 治疗。有研究结果显示,中西医结合治疗 CAG 较单纯西医治疗有优势,也是一种符合中国国情的治疗模式。因此,在临床工作中,医师可按病史症状、内镜病理和实验室检查结果进行辨病,明确病人的胃黏膜病变和病理生理改变,同时根据中医基本理论对病人具体辨证,将病证合参进行个体化的中西医结合治疗^[17]。

3 监测与随访

早期积极干预 CAG 可改善甚至逆转胃黏膜萎缩,延缓其向肠化、上皮内瘤变、胃癌的进展。轻度 CAG 者应每 3 年接受一次内镜检查(或根据病人情况调整);中度 CAG 者应每 2 年接受一次内镜检查;广泛 CAG 和/或肠化者应每 1 年接受一次内镜检查;伴有低级别上皮内瘤变,并证实此标本并非来源于癌旁者,根据内镜和临床情况缩短至 6 个月左右随访一次;高级别上皮内瘤变需立即确认,证实后行内镜下治疗或手术治疗^[18]。

参考文献:

- [1] MUHSEN K, SINNREICH R, MEROM D, et al. Helicobacter pylori infection, serum pepsinogens as markers of atrophic gastritis, and leukocyte telomere length: a population-based study [J]. Hum Genomics, 2019, 13(1):32.
- [2] MUHSEN K, SINNREICH R, MEROM D, et al. Prevalence and determinants of serological evidence of atrophic gastritis among Arab and Jewish residents of Jerusalem: a cross-sectional study [J]. BMJ Open, 2019, 9(1): e024689.
- [3] HAN PY, NAYOUNG K. Review of atrophic gastritis and intestinal metaplasia as a premalignant lesion of gastric cancer [J]. J Cancer Prev, 2015, 20(1):25-40.
- [4] 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):88.

- [5] 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):657-67.
- [6] GUO Y, HAO Y, LI X, et al. Analysis of clinical characteristics of 2243 with positive anti-gastric parietal cell antibody[J]. J Clin Lab Anal, 2020:e23264.
- [7] ZHAO C, LI P, ZHANG L, et al. An observational study on aberrant methylation of runx3 with the prognosis in chronic atrophic gastritis patients[J]. Medicine, 2016, 95(20):e3356.
- [8] LAHNER E, BRIGATTI C, MARZINOTTO I, et al. Luminescent immunoprecipitation system (LIPS) for detection of autoantibodies against ATP4A and ATP4B subunits of gastric proton pump H^+/K^+ -ATPase in atrophic body gastritis patients[J]. Clin Transl Gastroenterol, 2017, 8(1):e215.
- [9] ZENG W, ZHANG S, YANG L, et al. Serum miR-101-3p combined with pepsinogen contributes to the early diagnosis of gastric cancer[J]. BMC Med Genet, 2020, 21(1):28.
- [10] CHIKARA I, TADASHI S, DAISUKE C, et al. Infection of helicobacter pylori and atrophic gastritis influence lactobacillus in gut microbiota in a Japanese population[J]. Front Immunol, 2018, 9:712.
- [11] ZHANG Y, LI F, YUAN F, et al. Diagnosing chronic atrophic gastritis by gastroscopy using artificial intelligence[J]. Dig Liver Dis, 2020.
- [12] YUE H, SHAN L, BIN L. The significance of OLGA and OLGIM staging systems in the risk assessment of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Gastric Cancer, 2018, 21:579-87.
- [13] FANG WJ, ZHANG XY, YANG B, et al. Chinese herbal decoction as a complementary therapy for atrophic gastritis: a systematic review and meta-analysis[J]. Afr J Tradit Complement Altern Med, 2017, 14(4):297-319.
- [14] DANAN G, AILI X, HONGBO D, et al. Chinese classical formula sijunzi decoction and chronic atrophic gastritis: evidence for treatment approach? [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2017, 2017:1-9.
- [15] YANG T, WANG R, ZHANG J, et al. Mechanism of berberine in treating Helicobacter pylori induced chronic atrophic gastritis through IRF8-IFN- γ signaling axis suppressing[J]. Life Sci, 2020, 248:117456.
- [16] LI Y, ZHANG YI, MENG H, et al. Efficacy and safety of acupuncture therapy for chronic atrophic gastritis: a meta-analysis and trial sequential analysis protocol[J]. Medicine, 2019, 98(35):e17003.
- [17] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 慢性萎缩性胃炎中西医结合诊疗共识意见(2017年)[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2018, 26(2):121-31.
- [18] CHINESE SOCIETY OF GASTROENTEROLOGY. Chinese national consensus on chronic gastritis[J]. Chin J Gastroenterol, 2017, 22(11):670-87.

(本文编辑:秦旭平)

(上接第 322 页)

- [11] ROHR J, GUO S, HUO J, et al. Recurrent activating mutations of CD28 in peripheral T-cell lymphomas[J]. Leukemia, 2016, 30(5):1062-70.
- [12] NAGAO R, KIKUTI YY, CARRERAS J, et al. Clinicopathologic analysis of angioimmunoblastic T-cell lymphoma with or without RHOA G17V mutation using formalin-fixed paraffin-embedded sections[J]. Am J Surg Pathol, 2016, 40(8):1041-50.
- [13] SCHMITZ N, TRUMPER L, ZIEPERT M, et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German high-grade non-hodgkin lymphoma study group [J]. Blood, 2010, 116(18):3418-25.
- [14] 张雪皎, 季丽莉, 王伟光, 等. 基于单中心的血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤的临床特征及预后分析[J]. 中国临床医学, 2019, 26(1):1-5.
- [15] HONG X, SONG Y, HUANG H, et al. Pralatrexate in Chinese patients with relapsed or refractory peripheral t-cell lymphoma: a single-arm, multicenter study[J]. Target Oncol, 2019, 14(2):149-58.
- [16] 林晓溪. 重组人血管内皮抑制素联合 CHOPT 方案治疗血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤患者疗效[J]. 当代医学, 2016, 22(25):124-5.
- [17] 张硕, 刘爱春. 血管免疫母细胞淋巴瘤的特点及治疗进展[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(6):988-92.
- [18] KIM SJ, YOON DH, KANG HJ, et al. Bortezomib in combination with CHOP as first-line treatment for patients with stage III/IV peripheral T-cell lymphomas: a multicentre, single-arm, phase 2 trial [J]. Eur J Cancer, 2012, 48(17):3223-31.
- [19] FOSS FM, SJAK-SHIE N, GOY A, et al. A multicenter phase II trial to determine the safety and efficacy of combination therapy with denileukin diftitox and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone in untreated peripheral T-cell lymphoma: the CONCEPT study[J]. Leuk lymphoma, 2013, 54(7):1373-9.
- [20] PILCH Z, TONECKA K, SKORZYNSKI M, et al. The pro-tumor effect of CD200 expression is not mimicked by agonistic CD200R antibodies[J]. PLoS One, 2019, 14(1):e0210796.

(本文编辑:蒋湘莲)