

WEICHANGDAO ZHONGLIU
ZAOQI ZHENZHI JINZHAN

胃肠道肿瘤

早期诊治进展

刘振举 武玉波 岳清彩 魏红燕 王世明 杨文芳 薛伟 主编



中国海洋大学出版社
CHINA OCEAN UNIVERSITY PRESS

胃肠道肿瘤早期诊治进展

主 编 刘振举 武玉波 岳清彩
魏红燕 王世明 杨文芳
薛 伟

副主编 张怀国 梁存福 陈 华
李兴帼 许国星 李忠祥
刘文学 帅 峰 谭洪武

中国海洋大学出版社
• 青 岛 •

图书在版编目(CIP)数据

胃肠道肿瘤早期诊治进展/刘振举等主编. —青岛:中国海洋大学出版社, 2007. 6
ISBN 978-7-81067-982-4

I. 胃… II. 刘… III. ①胃肿瘤—诊疗②肠疾病:肿瘤—诊疗 IV. R735

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 040235 号

出版发行 中国海洋大学出版社

社 址 青岛市香港东路 23 号

邮政编码 266071

网 址 <http://www2.ouc.edu.cn/cbs>

电子信箱 hanyt812@yahoo.com.cn

订购电话 0532—82032573 (传真)

责任编辑 韩玉堂

电 话 13012507271

印 制 青岛双星华信印刷有限公司

版 次 2007 年 6 月第 1 版

印 次 2007 年 6 月第 1 次印刷

开 本 787 mm × 1 092 mm 1/16

印 张 17.5

字 数 401 千字

定 价 35.00 元

胃肠道肿瘤早期诊治进展

作者及其单位

- 刘振举(临沂市人民医院):第二篇
武玉波(临沂市人民医院):第三篇第一至八章
岳清彩(临沂市人民医院):第一篇第一至四章
魏红燕(临沂市人民医院):第一篇第五至八章
王世明(临沂市人民医院):第一篇第九至十二章
杨文芳(山东煤炭临沂温泉疗养院):第三篇第二十八至三十章
薛 伟(临沂市人民医院):第三篇第二十四至二十七章
张怀国(临沂市人民医院):第三篇第九、十章
梁存福(临沂市人民医院):第三篇第十一、十二章
陈 华(临沂市人民医院):第三篇第十三至十五章
李兴帼(沂水县马站医院):第三篇第十六至十八章
许国星(胜利油田滨南医院):第三篇第十九章
李忠祥(潍坊市妇幼保健院):第三篇第二十章
刘文学(苍山县人民医院):第三篇第二十一章
帅 峰(临沂市人民医院):第三篇第二十二章
谭洪武(临沂市人民医院):第三篇第二十三章

前 言

胃肠道疾病虽然病变种类繁多,但在临床上主要表现为黏膜病变。作者总结近年来国内外胃肠道早期肿瘤诊疗的有关文献,结合临床医疗实际,编写本书。其中,刘振举女士对本书的构架及编写起了至关重要的作用。

值此书稿付梓之际,感谢临沂市人民医院尹传贵院长及院科其他领导为青年医师创造并维护了宽松、积极、和谐发展的成长环境与科研环境,以及尹院长本人对作者的关怀和鼓励,感谢山东省临沂市人民医院消化科全体同仁的支持和帮助。特别要感谢上海市瑞金医院吴云林教授的亲切关怀与指导,并感谢贵院消化科全体老师的帮助。感谢上海消化界同仁提供了大量决定性的支持。此外,还要感谢薛成江先生无私的关怀与指引。我们对所有给予本书关心、支持的老师和朋友,在此一并致以衷心的感谢。

本书不足之处在所难免,退请读者不吝指教。

编 者

2007年2月

目 次

第一篇 早期胃癌

第一章 早期胃癌临床诊断现状·····	(1)
第二章 胃癌发生发展的相关基础及实验研究·····	(5)
第三章 端粒、端粒酶与胃癌研究·····	(8)
第四章 幽门螺杆菌的根治与胃癌预防·····	(16)
第五章 不同组织学类型的早期胃癌 X 线与内镜表现对比·····	(21)
第六章 形似良性病变的早期胃癌的临床研究·····	(23)
第七章 激光固有荧光技术在早期胃癌诊断中的应用·····	(26)
第八章 早期胃癌的临床筛查·····	(30)
第九章 胃间质瘤的诊断和治疗·····	(33)
第十章 早期胃癌的内镜若干治疗·····	(37)
第十一章 日本早期胃癌临床研究·····	(40)
第一节 日本早期胃癌组织学形态及浸润深度的内镜诊断·····	(40)
第二节 日本早期胃癌临床总结——漏诊教训及其对策·····	(42)
第十二章 早期胃癌研究的学科群建设·····	(46)

第二篇 小肠肿瘤的临床诊断

第一章 原发性小肠肿瘤的临床诊断概述·····	(48)
第二章 小肠造影及小肠 CT 成像诊断小肠疾病·····	(52)
第三章 小肠疾病超声内镜检查·····	(57)
第四章 胶囊内镜应用与其他检查方法诊断小肠肿瘤临床比较·····	(61)
第五章 胶囊内镜的临床应用规范·····	(66)
第六章 双气囊内镜临床应用进展·····	(69)
第七章 双气囊内镜的临床应用规范·····	(74)

第三篇 早期大肠癌

第一章	早期大肠癌诊治现状概述	(78)
第二章	结直肠癌的肿瘤血管生成与抑制研究	(84)
第三章	细胞间隙连接通讯及其通路蛋白与大肠癌的关系	(90)
第四章	表皮生长因子受体家族在结直肠肿瘤转化中的作用	(97)
第五章	大肠癌的早期诊断和蛋白质芯片技术的应用及相关抗体的制备 示例	(101)
第一节	大肠癌的早期诊断及蛋白质芯片技术的应用	(101)
第二节	抗大肠癌组织差异表达蛋白(SCAP47)抗体的制备与初步应用	(103)
第六章	大肠早期癌变的免疫组化研究	(106)
第一节	大肠腺瘤早期癌变的免疫组化研究	(106)
第二节	基质溶素与早期大肠癌发生发展的相关性	(108)
第三节	早期大肠癌中环氧化酶-2 的表达	(110)
第四节	GST-pi 在大肠癌早期诊断中的价值	(112)
第七章	从组织形态学看大肠癌的诊断理论	(114)
第八章	大肠癌早期诊断概论	(118)
第一节	大肠癌的早期诊断概述	(118)
第二节	大肠癌的早期诊断方法概述	(119)
第三节	大肠癌早期诊断的国内外研究进展概述	(122)
第九章	早期大肠肿瘤基因诊断方法研究进展	(126)
第一节	基因诊断方法概述	(126)
第二节	抑癌基因对大肠肿瘤早期诊断及预后判断的价值	(128)
第三节	P ⁵³ 基因产物的形态定量分析在大肠癌早期诊断中的意义	(130)
第四节	APC, P ⁵³ 基因突变与内镜下早期大肠癌分型	(131)
第五节	抗细胞凋亡基因及其与大肠癌关系的研究进展	(132)
第六节	rasP ²¹ 表达早期诊断大肠腺瘤的临床价值	(139)
第七节	潜在的癌基因-Midkine	(140)
第八节	SFRP 及 Wnt 拮抗物分泌型卷曲相关蛋白-2 与大肠癌早期筛 选诊断	(142)
第九节	角蛋白家族特性及其与肛管直肠癌的关系	(146)
第十章	自体荧光技术与大肠癌的早期诊断	(151)
第一节	激光诱导自体荧光技术与大肠癌的早期诊断概述	(151)

第二节	大肠正常组织和癌组织自体荧光差异病理学基础.....	(155)
第三节	结肠组织显微自体荧光图像分析.....	(158)
第四节	大肠正常组织和癌组织的自体荧光光谱特征分析.....	(159)
第十一章	大肠新生癌的内镜诊断.....	(163)
第十二章	早期大肠癌临床病理诊断.....	(166)
第十三章	共聚焦显微内镜:虚拟组织病理学的开端	(170)
第十四章	抗原检测与大肠癌早期诊断.....	(175)
第一节	血清癌胚抗原测定对大肠良恶性肿瘤诊断的临床意义.....	(175)
第二节	血清癌胚抗原测定与选择性电子结肠镜对大肠癌早期诊断的 意义.....	(176)
第三节	血清 CEA 检测对大肠癌术后复发的早期诊断价值	(177)
第四节	T 抗原检测在大肠癌早期诊断中的临床意义.....	(178)
第十五章	因症就诊检出早期大肠癌的临床探索及临床病理学特征.....	(180)
第一节	上海大型工矿企业大肠癌早期发现的探索.....	(180)
第二节	大肠癌因症就诊早发现.....	(181)
第三节	对比评价与经验总结.....	(182)
第四节	因症就诊检出早期大肠癌.....	(183)
第十六章	早期大肠癌的粪检诊断.....	(185)
第一节	早期大肠癌的粪便诊断筛选.....	(185)
第二节	大便隐血试验对大肠癌早期诊断的评价.....	(187)
第十七章	大肠癌早期诊断的特殊技术.....	(189)
第一节	测定结肠黏膜菌群变化对大肠癌的早期诊断辅助性的研究.....	(189)
第二节	远红外热扫描成像系统早期诊断结肠癌的价值.....	(190)
第三节	血清中可溶性细胞粘附分子-1 与结直肠癌患者的早期诊断	(191)
第四节	大肠腺瘤早期癌变核形态图像分析及应用.....	(193)
第十八章	早期大肠癌的结肠镜下高频电凝电切治疗.....	(195)
第一节	结肠镜下高频电凝电切治疗.....	(195)
第二节	早期大肠癌的高频电圈套切除术等内镜下治疗与外科手术疗效 比较.....	(197)
第三节	非提起征以及非提起征联合 EMR 在早期大肠癌诊断及治疗 中的应用.....	(198)
第十九章	早期平坦凹陷型大肠肿瘤及表浅癌的内镜诊断治疗操作.....	(201)
第一节	内镜下黏膜切除术.....	(201)

第二节	内镜下黏膜染色联合黏膜切除对大肠侧向发育肿瘤的诊断治疗·····	(201)
第三节	肠镜下喷洒靛胭脂对大肠表浅癌诊断·····	(202)
第二十章	早期直肠癌局部切除术临床应用·····	(204)
第二十一章	结肠癌的辅助治疗及特殊治疗·····	(208)
第一节	结肠癌的辅助治疗·····	(208)
第二节	激光治疗早期大肠癌·····	(209)
第二十二章	大肠癌淋巴结转移与肝转移的早期诊断和治疗研究·····	(211)
第一节	早期大肠癌局部切除与淋巴结转移的研究·····	(211)
第二节	大肠癌肝转移概述·····	(212)
第三节	结直肠癌肝转移的早期诊断技术·····	(214)
第四节	大肠癌肝转移的手术治疗·····	(216)
第二十三章	腺瘤内镜和病理学研究·····	(223)
第一节	大肠小的扁平腺瘤内镜和病理学研究·····	(223)
第二节	内镜筛查及切除腺瘤性息肉病理检查在早期大肠癌诊断中的 意义·····	(225)
第二十四章	表浅型早期大肠癌的研究进展·····	(227)
第二十五章	右半结肠癌·····	(232)
第一节	概 论·····	(232)
第二节	右半结肠癌的临床症状与体征分析·····	(232)
第三节	典型病例与误诊教训·····	(233)
第四节	治疗现状示例·····	(234)
第五节	右半结肠癌误诊原因分析·····	(234)
第六节	注意事项·····	(235)
第二十六章	直肠指检早期诊断直肠癌及青年人直肠癌的临床特点·····	(236)
第一节	重视直肠指检在临床早期诊断直肠癌的重要价值·····	(236)
第二节	青年人直肠癌的临床特点·····	(236)
第二十七章	基层医院结肠癌的早期诊断及其并发急性肠梗阻时的术式 选择·····	(238)
第二十八章	大肠癌早期发现、疗后康复与预防的宣教常识·····	(240)
第一节	大肠癌的常见症状·····	(240)
第二节	警告信号·····	(241)
第三节	大肠癌的及时就诊和检查·····	(241)
第四节	高危对象及随访要求·····	(242)

第五节	诊断与治疗中应注意的问题·····	(243)
第六节	疗后康复·····	(244)
第七节	大肠癌的预防·····	(244)
第二十九章	特殊人群的大肠癌早期诊断·····	(246)
第一节	青年人大肠癌概述·····	(246)
第二节	青年人大肠癌典型临床资料及临床特征·····	(247)
第三节	青年人大肠癌的特点分析及其提示·····	(248)
第四节	提高青年人大肠癌的早期诊断率·····	(249)
第五节	青年人大肠癌的治疗及预后·····	(250)
第六节	老年人大肠癌·····	(251)
第三十章	日本、德国结肠癌的早期发现和内镜检查、治疗与预防之现状·····	(254)
第一节	日本早期大肠癌的诊断和治疗近况·····	(254)
第二节	日本大肠癌早期诊断技术的进步·····	(256)
第三节	日本早期发现无症状老年大肠癌等综合信息·····	(257)
第四节	日本早期大肠癌手术治疗现状·····	(258)
第五节	德国结肠癌的早期发现和内镜检查预防之现状·····	(259)
第六节	国外专家专论——日本大肠癌手术治疗和化学治疗概述·····	(262)

第一篇 早期胃癌

第一章 早期胃癌临床诊断现状

胃癌的高发国家主要位于东亚、东欧和南美。除日本外,大多数发达国家的胃癌发病率及死亡率均处于较低水平。中国属胃癌高发国家,其死亡率较高,据 1973~1975 年全国恶性肿瘤死亡调查及 1990~1992 年全国恶性肿瘤死亡抽样调查资料显示,胃癌死亡率居各种癌症死亡率首位,约占全部恶性肿瘤死亡的 20%。胃癌的 5 年生存率与其浸润深度有关,如进展期胃癌的 5 年生存率一般 $<20\%$;而国内外报道的早期胃癌手术切除后的 5 年生存率达 80%以上,远高于进展期胃癌。早期胃癌所占比例的增加对胃癌总体生存率的提高有很大影响,胃癌早期诊断和根治性治疗是胃癌取得良好预后的唯一途径。

一、中国早期胃癌临床诊断概况

20 世纪 70~80 年代,我国大多数医院的早期胃癌手术率 $<5\%$;而 20 世纪 90 年代以来,据国内部分三级医院统计,胃癌手术患者中早期胃癌所占的比例仍在 5%~10%。上海瑞金医院于 2001~2005 年间的早期胃癌手术率,6 年平均手术率为 15.3%,最高的 2005 年达 21.6%。

与国外早期胃癌研究相比,日本癌症研究病院在 1946~1990 年手术治疗的胃癌患者中,早期胃癌所占比例为 42.7%。韩国首尔国家大学医院于 1996 年早期胃癌占胃癌的比例为 28.1%(187/665),2001 年更上升至 43.0%(263/612)。上述数据表明,我国早期胃癌的诊断水平与日、韩两国相比仍存在明显差距。此外,我国各家医院间早期胃癌手术率也存在不均衡性,这与我国临床医师对早期胃癌的判别能力与诊断水平上的差异有一定的关系。

早期胃癌缺乏特异性临床症状与体征,日本癌症研究病院治疗的 3 000 例早期胃癌患者中的 47.6%无症状,31.2%有不确定的消化道症状,仅 17.9%有类似溃疡病样症状。韩国首尔国家大学医院于 1996 年及 2001 年两年间治疗的 1 277 例胃癌患者分为有症状组及无症状组分析,1996 年无症状的早期胃癌患者占同期早期胃癌总数的 12.3%,而 2001 年则升至 31.2%。

反观我国,从无症状人群中筛选出的早期胃癌极少,这与社会经济状况及民众科技知识普及程度有关。中国胃癌的发生发展以及病理学基础与日本相同,但早期胃癌主要是从门诊有症状人群中检出的,最常见的临床症状为上腹隐痛不适(约占 60%),其余为腹胀、恶心、黑便等,不易与胃炎、功能性消化不良、胃及十二指肠溃疡等疾病鉴别。从上海瑞金医院 2001~2005 年间的 184 例早期胃癌症状学统计分析,就诊时的主要临床症状为上腹隐痛(60.3%)、上腹胀(31.0%),另有部分患者伴有恶心、呕吐、返酸、嗝气、黑便、呕血、食欲减退或体重减轻等;只有 5 例患者(2.72%)为无症状患者,他们系在体检时胃镜

检查中发现病灶的。其余患者均为症状性求诊中经胃镜或 X 线钡餐检查发现的。显然我国无症状早期胃癌如此低的检出率和手术率,与开展人群普查和健康体检不力有直接关系。

日本是普查筛选早期胃癌最成功的国家,自 20 世纪 60 年代初以来,日本政府就开展了以胃双重对比造影结合内镜检查的全民普查方法,每年普查人数维持在 300 万~500 万人,每年发现胃癌 3 000~6 000 例,胃癌发现率约为 0.12%,其中早期胃癌约占 50%。而我国基本上没有医疗普查,早期胃癌患者很大部分是从有症状的门诊患者中发现的。早期胃癌起病隐匿,部分患者经对症性治疗如服用抑酸剂或促胃动力药物后,腹痛、腹胀等症状会有所缓解,从而延误了就诊的时间。因此对于有上腹部症状者,近期内出现原有的腹痛、腹胀等症状加重、持续时间延长或不规则或出现新的症状如恶心、呕吐、黑便等,均应及时行胃镜等检查以排除恶性病变。更为重要的是,应努力开展无症状自然人群的普查和筛选。

分析我国有关医疗机构的胃癌资料发现,不同医院在胃镜检查的指证及早期胃癌的识别能力上存在较大的差异。胃镜检查的指证掌握过严,早期胃癌的识别能力不高,导致虽胃镜对胃癌的检出率不低,但早期胃癌比例较低。我国 52 个单位的 188 044 例胃镜检查,发现胃癌 14 124 例,胃癌检出率为 7.5%,其中早期胃癌 615 例,占胃癌总数的 4.35%。Shirakabe 和 Maruyama 的研究认为初次内镜检查早期胃癌的敏感性、特异性和准确性分别为 99.8%,39.7%和 46.2%,其敏感性虽高,但准确性并不高。配合内镜病理活检病理后,其诊断率可有所提高,术前胃癌的诊断率可达 80%~90%。北京协和医院 85 例早期胃癌手术患者中,84 例行术前胃镜下活检组织检查,其中 74 例(88.1%)活检病理证实为胃癌,其余 10 例诊断为重度异型增生。上海瑞金医院 184 例早期胃癌患者资料显示初次胃镜检查加活检病理后胃癌诊断率为 75%,部分患者术前反复数次行胃镜检查及病理活检,最终术前胃癌确诊率为 93.5%。有关胃镜对胃癌的漏诊可参阅本书相关章节。

早期胃癌灶周围常伴有慢性萎缩性胃炎、肠上皮化生、异型增生等癌前状态或癌前病变。Rugge 等经多年随访胃黏膜中-重度异型增生者,最终约有 17%的患者确诊为胃癌,其中多数为早期胃癌。因此对于胃镜检查提示伴有癌前病变或癌前状态者要进行长期的定期随访。内镜下存在病灶,但反复活检仅提示炎症或轻度异型增生的患者,要警惕活检病理存在假阴性结果的可能。

二、变焦放大内镜诊断早期胃癌

变焦放大内镜装备了可变焦的镜头,便于内镜医师观察胃黏膜的微细结构的变化,包括胃小凹形态和微血管形态。参照 Sakaki 分型标准,胃小凹可分为五型:A 型(圆点状)、B 型(线状)、C 型(稀疏而粗大的线状)、D 型(斑块状)和 E 型(绒毛状)。胃黏膜异型增生主要表现为 D 型和 E 型黏膜。A 型和 B 型分别为胃体和胃窦正常小凹的表现,主要与胃的腺体分布有关。胃体、胃底一般为单支管状腺,其颈部短而细,故腺体开口常呈圆点状。胃窦、幽门的腺体常有 3~5 条腺体共同开口于一个小凹且分支较多、弯曲呈线状。C、D 型是小凹在有炎症、水肿病变下小凹扩大、延曲,相互连接而成。E 型是肠上皮化生的特征性改变,提示在放大胃镜检查时如发现此类胃小凹,引导活检将有助于提高胃黏膜癌前

病变及胃癌的检出率。

Yao 等用放大电子内镜观察 27 例黏膜内早期胃癌,发现在非癌黏膜内见有规则上皮皮下毛细血管网,和不同组织学分类的早期胃癌放大电子内镜下表现有明显区别。分化型早期胃癌有明确的界限区域,规则上皮皮下毛细血管网消失和不规则的毛细血管增生;未分化型无明确的界限区域,其非癌黏膜内毛细血管密度减少。Yao 等发现应用放大内镜观察微血管形态,对于平坦胃炎样早期胃癌与胃炎的鉴别也极具价值。

胃小凹变小、形状不规则以及黏膜正常集合静脉和真毛细血管网的消失以及直径、形状不规则的肿瘤新生血管的出现为早期胃癌内镜下有特征性的表现,变焦放大电子内镜检查结合色素染色对于早期胃癌的发现优于常规电子内镜。此外,新近开发的内镜窄带显像技术(NBI)效果与色素内镜相似,结合放大内镜能有效提高对细微病变的识别能力。

三、共聚焦显微内镜诊断早期胃癌

共聚焦内镜是共聚焦激光显微镜和传统内镜的有机结合体,从而兼具两者之所长。前者作为一项业已成熟的技术已有约 15 年的应用经验,这种显微镜运用了激光扫描技术,其照明点与检测成像点始终位于同一平面,生成的图像不受来自被观察物体其他断面的杂散光所影响,成像分辨率和系统信噪比因此大大提高。这种技术可以在一定深度内由表至里地观察大体标本并即刻成像,从而在节约时间和人力物力上大大优于传统的切片染色技术。在此基础上又出现了与硬式内镜相整合或手持探头式等不同机型,主要用于皮肤科及口腔黏膜的组织学研究。此后,得益于一系列设计和制造工艺的革新,共聚焦激光显微镜的体积显著缩小,使得直接在体内观察组织成为可能。近年来,专业从事共聚焦显微镜生产的澳洲 Optiscan 与日本 Pentax 合作,将超微型共聚焦激光、显微镜与电子结肠镜相整合,从而造就了世界第一台可放大 1 000 倍的全新概念共聚焦激光内镜,并于 2006 年 3 月正式推向国际市场。工作时,主机产生波长为 488nm 的蓝色激光束,由镜身内部的光纤介导经由整合于内镜头端的聚焦后射向被观察组织,荧光剂被激光束激发后产生的信号被探头检测到并送回主机,以每秒 0.8 幅($1\,024 \times 1\,024$ 像素)或每秒 1.6 幅($1\,024 \times 512$ 像素)的速率生成图像。 $250\mu\text{m}$ 的扫描纵深足以涵盖整个黏膜层;扫描层厚度可薄至 $7\mu\text{m}$,此时空间分辨率达 $0.7\mu\text{m}$ 。

目前使用的荧光剂包括荧光素钠(fluorescein, 10%)、盐酸吡啶橙(acriflavine, 0.05%)、四环素和甲酚紫(cresyl violet)。其中荧光素钠为静脉注射,其余三者皆为表面喷洒,其中又以盐酸吡啶橙使用最为广泛。

共聚焦内镜作为第一项形态学与组织学相结合的消化疾病诊断工具,自研发伊始即受到广泛重视。诸多临床研究证明共聚焦内镜与常规组织学检查结果相符率甚高。迄今为止,其涉足领域包括胃食管反流病、Barrett 食管、胃癌、胃 Hp 感染、炎症性肠病、结直肠癌的筛查与诊断等诸多方面。

初步临床试验结果表明,共聚焦内镜在提高胃癌诊断率方面取得了令人满意的结果。一项研究使用了该设备对 5 份大体标本进行了观察,并对 8 名患者进行了内镜检查,过程中使用了标准化程序对胃窦、胃体和贲门部位使用共聚焦显微镜进行了观察,并于同一部位取样活检,5 名内镜操作者独立对扫描图像进行评分,再与传统病理结果相对照。研究人员得出了正常黏膜、慢性炎症与恶性肿瘤的扫描图像诊断标准,对比发现检测敏感性、

特异性和准确率分别为 84%, 95% 和 80%。不同观察者对肠腺化生的诊断一致率 Kappa 值为 0.89, 但对恶性肿瘤的一致率较低。Kitabatake 等使用该设备对 15 名胃腺癌和 3 名腺瘤患者进行了检查, 并对各部位的扫描图像之所见进行了详细的描述, 在胃癌的扫描图像中腺体排列紊乱颇为特征性, 但由于使用的荧光素钠不被细胞核吸收, 故细胞核无法显像, 实为遗憾。

共聚焦内镜作为一项崭露头角的新型诊断工具, 标志着内镜检查从表层走向深层, 从宏观到微观、从形态学迈向组织学的质变, 将来有望部分取代费时费力的传统病理切片技术, 实现细胞学层面的实时诊断, 从而提高对消化腔内可疑恶性病变的诊断能力。

参考文献

- [1] Ling Yang. Incidence and mortality of gastric cancer in China. *World J Gastroenterol*, 2000, 12: 17.
- [2] Neugut A I, et al. Epidemiology of gastric cancer. *Semin Oncol*, 1996, 23: 281.
- [3] Ajiki W, et al. A standard method of calculating survival rates in population-based cancer registries. *Jpn J Cancer Clin*, 1998, 44: 981.
- [4] 吴斌, 等. 早期胃癌 85 例临床诊治分析. *肿瘤防治杂志*, 2003, 10: 191.
- [5] 李荣宽, 等. 早期胃癌的胃镜及病理分析. *中国内镜杂志*, 2005, 11: 714.
- [6] 黄春兰, 吴云林. 早期胃癌临床诊断现状. 2006 中日早期胃肠肿瘤及消化病进展国际研讨会文集.

第二章 胃癌发生发展的相关基础及实验研究

人类胃癌的发病原因至今尚未解明,有许多影响因子受到大家的关注。立松正卫等利用大鼠胃癌模型,于1975年首次通过实验揭示了食盐的促胃癌产生的作用。此后,再没有出现关于对胃癌发生起决定性作用因子的报告。直到1994年,世界卫生组织/国际癌研究机构(WHO/IARC)在尚无动物实验数据的前提下,以流行病学调查结果为依据,认定幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*, Hp)为胃癌的第一类确切病因,引发了全世界研究者的热烈讨论。

一、Hp 促进胃癌产生

立松正卫等首先将 N-甲基-N-亚硝基脲(N-methyl-N-nitrosourea, MNU)和 N-甲基-N-硝基-N-亚硝基胍(N-methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine, MNNG)喂饲易感染 Hp 的沙鼠,制成了通过化学致癌药物产生的沙鼠胃癌模型。其结果不仅产生了分化型腺癌,还出现了低分化型腺癌及印戒细胞癌,证实了该模型可作为胃癌的实验模型。

在这个沙鼠胃癌模型上,专家们探讨了 Hp 感染对癌症发生的影响程度。在化学致癌物 MNU 喂饲沙鼠前后均使其感染 Hp(标准株 ATCC43504),并统计胃癌发生率。结果实验动物出现了各种组织学类型的胃癌病灶,与单独喂食 MNU 组相比, Hp 感染组沙鼠胃癌的发生率显著增高并有统计学意义,证实了 Hp 感染促进胃癌的发生。同样,用 MNNG 进行实验,取得了与 MNU 相同的结果, Hp 感染组与单独喂食 MNNG 组相比胃癌发生率增高。

二、食盐增强 Hp 对胃癌产生的促进作用

1975年,立松正卫等通过实验证明了喂养高浓度食盐促进了 MNNG 及 4-NQO(4-nitroquinoline-oxide)的致胃癌作用。高浓度食盐饮食是胃癌发生的危险因子,但是和 Hp 感染的关系还未在实验中被明确研究过。由此立松正卫等利用喂养化学致癌物的沙鼠胃癌模型进行了两者关系的研究。结果显示, Hp 比食盐发挥更强大的促癌作用,食盐对 Hp 的促癌作用具有辅助效应。 Hp 感染并喂食高浓度食盐的沙鼠组的 Hp 抗体值上升,因此推测高浓度食盐增强了 Hp 引发的炎症从而增强了 Hp 促癌作用。

三、早期除菌预防癌症发生最有效

为进一步证明 Hp 的促癌作用,使用了兰索拉唑、阿莫西林、克拉霉素三种药物根除 Hp。结果显示 Hp 的根除可显著降低胃癌发生率。临床上除菌的时机很重要,所以实验设定了早期、中期、晚期除菌组,结果显示早期除菌能明显有效地抑制胃癌发生。但是,任何时候的除菌都有预防胃癌发生的效果,所以对于人体而言,只要发现 Hp 感染,无论多大年龄进行除菌治疗都能获得一定的效果。

四、除菌后由 Hp 感染引发的肿瘤样病灶的消退

曾经有过仅有 Hp 感染就可诱发胃癌的报告,所以为验证该观点,进行了单独感染 Hp 及除菌的实验。通过 2 年的感染实验发现: Hp 感染初期诱导出由胃型细胞构成的增殖灶,接着增殖灶逐渐肠化变为胃肠混合型,最终成为伴有潘氏细胞(Paneth cell)的肠型增殖灶。

这些病灶中的一部分伴有黏液潴留,呈类似于黏液癌的表现,但其构成细胞中未见异型细胞,不能确认为癌病灶。该类增生病灶可以在除菌后消失或明显消退。立松正卫等将这种可逆性的肿瘤样病灶诊断为异位增生腺。

五、嵌合体小鼠实验结果

1. 系统特异抗原(CSA)

嵌合体小鼠是将嵌合了各种不同遗传基因的小鼠的胚胎所形成的桑葚囊胚移植到母体的子宫内培养发育而成的。通过特异抗原(CSA),可以对全部的组织进行免疫组织学检查。嵌合体小鼠的消化道上皮 CSA 免疫组织化学检查结果显示,胃底腺、幽门腺以及小肠、大肠隐窝均由从单一细胞群构成,以腺管为单位显示单克隆性的组织构造。因此,可以认为,在消化道的腺管内存在一种干细胞,其转变为有分裂潜能的前体细胞(增殖细胞)后,分化为各种上皮细胞及内分泌细胞。

2. 胃型胃癌的肠型化

一般从理论上来看胃癌的早期病灶应该呈现与其发生背景的黏膜上皮相似的特点,由此可推测从肠上皮化生病灶产生的早期癌应该具有肠上皮细胞的性质特点。但是事实恰恰相反,在人和动物的早期胃癌中,分化型和未分化型癌灶大多都是由胃型细胞为主体构成的,随着癌的进展,肠型癌细胞的出现频率随之增高。换言之,可以推测分化型腺癌和未分化型腺癌刚开始出现时都是胃型细胞构成的,此后随着时间的推移都在肿瘤内部出现从胃型癌细胞向肠型癌细胞的变化,与肠上皮化生无关。

3. 癌与干细胞的关系

众所周知,在胃内除了腺癌以外,还会有属内分泌细胞系统肿瘤的一类癌。如前所述对嵌合体小鼠的研究可知,构成幽门腺腺管的细胞都是单克隆性的,腺上皮细胞和内分泌细胞是同一干细胞分化而来。假设癌是从干细胞直接发生的话,则表现为腺上皮细胞和内分泌细胞性质的癌细胞应该出现在同一个克隆内。但实际上腺癌和类癌是独立发生的。故可认为癌化的并非干细胞,而是从干细胞分裂增殖而来的保持多分化潜能的,但只具有向腺上皮细胞或者内分泌细胞中的一个方向分化能力的前体细胞。

六、Hp 是胃癌的促发因素

假设癌并非从干细胞发展而来,而是起源于干细胞分裂增殖、并保持多分化潜能的仅具向腺上皮细胞或内分泌细胞中某种细胞分化能力的前体细胞而来的话,那么癌组织中应当缺乏内分泌细胞,而再生上皮及化生上皮应该与黏膜上皮组织(上皮细胞+内分泌细胞)同样均由干细胞分化而来。我们对癌及用 Hp 诱导沙鼠形成的肿瘤样病灶即异位增生腺,利用内分泌颗粒标志物嗜铬蛋白 A 抗体分析了其细胞分化情况。理论上,异位增生腺中可以发现嗜铬蛋白 A 阳性细胞;而在我们确诊的分化型腺癌中,未见嗜铬蛋白 A 阳性细胞。由此,相对于仅有腺上皮细胞增生的癌灶,我们将异位增生腺诊断为由与正常固有腺具有相同分化倾向(可以形成腺上皮细胞和内分泌细胞)的细胞构成的反应性(再生性)病灶。

所以,单独感染 Hp 不会形成真正的肿瘤, Hp 只是胃癌的促发因素,而不是起始因素。

参考文献

- [1] 立松正卫. 胃癌发生发展的相关基础及实验研究. 江凤翔译. 2006 中日早期胃肠肿瘤及消化病进展国际研讨会文集.