

原 著 M. Kaminishi
K. Takubo
K. Mafune (Eds.)

主 译 李中信 贾漪涛

胃癌的多样性

病因、诊断和治疗

The Diversity of Gastric Carcinoma
Pathogenesis, Diagnosis, and Therapy



人民卫生出版社

胃癌的多样性

病因、诊断和治疗

The Diversity of Gastric Carcinoma
Pathogenesis, Diagnosis, and Therapy

原 著 M. Kaminishi
K. Takubo
K. Mafune(Eds.)

主 译 李中信 贾漪涛
副主译 吴胜春 王安峰

人 民 卫 生 出 版 社

Translation from the English language edition:

The Diversity of Gastric Carcinoma edited by Michio Kaminishi, Kaiyo Takubo,
Ken-ichi Mafune

Copyright © Springer-Verlag Tokyo 2005

Springer is a part of Springer Science + Business Media

All Rights Reserved

图书在版编目 (CIP) 数据

胃癌的多样性 病因、诊断和治疗/李中信等主译.

—北京: 人民卫生出版社, 2007. 9

ISBN 978-7-117-09171-8

I. 胃… II. 李… III. 胃肿瘤-研究 IV. R735.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2007) 第 133033 号

图字: 01-2007-4321

胃癌的多样性 病因、诊断和治疗

主 译: 李中信 贾漪涛

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 中国农业出版社印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 705 × 1000 1/16 印张: 19.5

字 数: 349 千字

版 次: 2007 年 9 月第 1 版 2007 年 9 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-09171-8/R · 9172

定 价: 89.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

译者（按姓氏笔画排列）

王安峰（河北医科大学第三医院肿瘤科）
王林恒（河北医科大学第二医院消化内科）
刘 晖（河北医科大学第四医院外科）
安广权（河北医科大学第四医院外科）
吴胜春（河北省人民医院普外科）
张 静（河北医科大学第四医院康复科）
张玉斌（石家庄市人民医院外科）
李中信（河北医科大学第四医院外科）
杨 光（河北医科大学第四医院放射科）
邹霜梅（中国医学科学院肿瘤医院病理科）
贺宇彤（河北省肿瘤研究所）
赵晓晖（河北省人民医院放疗科）
郝洪岭（河北省人民医院血液科）
贾漪涛（河北省人民医院肿瘤科）
梁 巍（河北省人民医院肿瘤科）
彭 利（河北医科大学第四医院肝胆外科）

译者序

胃癌是世界上第2种常见恶性肿瘤,也是我国常见肿瘤之一,但由于多方面的原因,胃癌的治疗效果并不令人满意,5年生存率只有30%左右。现已肯定,肿瘤的发生是多基因、多步骤的一个蓄积过程,而基因的多态性是癌症易感的重要内在因素和根本因子。胃癌在发生、发展过程中同样表现出复杂的多样性。对胃癌多样性的认识在基因医学时代的临床医学中有着重要意义。胃癌多样性的基础研究不仅可以促进胃癌的早期诊断和治疗,而且也会促进预防工作。

日本是公认的世界防治胃癌最先进的国家,5年生存率已达60%。日本胃癌学会制定的《胃癌治疗规范》已成为各国肿瘤专业医师必备的参考资料。本书就是结合日本在胃癌研究方面的最新进展,系统地介绍了最新一版的治疗规范,从基础到临床全面深入地论述了当今胃癌研究的最新成果。该书也是现在日本研究生入学考试的重要参考书之一。

该书主编上西纪夫先生(M. Kaminishi)是日本东京大学消化器及营养内分泌外科教授,是世界著名的胃癌专家,在胃癌的诊断治疗和基础研究方面均有很高的造诣。我有幸在东京大学跟随上西先生学习,承蒙先生教诲,对日本胃癌治疗的先进经验有了深刻体会和理解。

本书主要讨论了以下内容:1.胃癌研究的历史基础和临床;2.胃癌的分子病理学;3.胃癌的病因与病理;4.胃癌的临床诊断;5.胃癌的外科治疗和化疗以及微创外科的展望;6.胃癌研究的最新动向。本书内容翔实,图文并茂,是从事胃癌专业基础和临床研究的广大医务人员特别是研究生不可多得的参考书。

尽管我们尽了很大努力,但由于水平有限,缺点和不妥之处在所难免,请读者批评、指正。

李中信

2007年8月

序 言

我很荣幸地受上西纪夫(M. Kaminishi)教授之邀为《胃癌的多样性》写序。本书为研究胃癌的分子病因、预防、诊断和治疗提供了有用而广泛的知识。胃癌治疗过程中,一个特别重要的方面是胃癌本身具有生物学多样性。胃是一个复杂的器官,贲门和幽门具有不同的分子组成和功能。许多种细胞均来自干细胞的分化。癌前病变如肠上皮化生和萎缩性胃炎早已为人们所熟知,但还有许多因子促进癌的发生,其中包括氯化钠的摄入、幽门螺杆菌感染和宿主基因背景。所以,胃癌具有生物和临床的多样性也就不足为怪了。相应地,对每一位患者的最适临床治疗也应是多样的。

本书的作者都是在各自领域造诣颇深且非常活跃的专家。书中详细介绍了胃癌最新的研究进展。我真诚地向从事胃癌研究的同道们推荐本书。

日本国立癌症中心名誉主席

Takashi Sugimura

前言

尽管胃癌的发病率正逐渐下降，但它仍然是世界上第2种常见的可导致人类死亡的癌症。有关胃癌发生、浸润和转移的研究提示必须建立胃癌预防、早期诊断和精确治疗的机制。

众所周知，胃癌具有多样性，就组织学分类而言，按日本胃癌学会的诊断标准，胃癌可分为5种类型。与其他胃肠道肿瘤相比，胃癌的一个特征是各种组织类型的发生率相对稳定。因此，结合临床病理特点，通常将胃癌分成两种主要类型，即 Lauren 分类法：弥漫型和肠型；Nakamura 分类法：分化型和未分化型；粘蛋白免疫组织化学分类法：肠胃和肠型。除了已知的遗传和胚胎发育改变在胃癌中起一定作用，我们也注意到了不同性别和年龄具有不同的发病率和临床病理特点。胃癌多样性的基础研究似乎不仅促进了胃癌的早期诊断和治疗，而且也促进了预防工作。

本书主要讨论了以下题目：胃癌临床和实验研究的历史；致癌因子的分子和病理研究；诊断、治疗和化疗的多学科技术；微创外科的展望。

希望本书能为胃癌研究提供较为全面的知识，并促进胃癌研究及临床应用的进一步发展。

M. Kaminishi

K. Takubo

K. Mafune

2005年4月于东京

目 录

第一章 胃癌的研究历史	1
一、基础方面	1
二、临床方面	26
第二章 胃癌分子病理学的新进展	45
第三章 病因与病理	65
一、幽门螺杆菌与胃癌	65
二、与泌酸细胞萎缩相关的胃底粘膜变化	77
三、DNA 甲基化与胃癌	86
四、胃高级别上皮内腺瘤和管状腺癌的鉴别	98
五、早期胃癌的组织学多样性	106
六、Epstein-Barr(EB)病毒相关性胃癌	115
七、胃肝样腺癌:腺癌细胞中肝转分化的生物学意义	126
八、胃嗜酸细胞腺癌	137
九、老年人胃癌	145
十、胃粘液癌	153
第四章 临床诊断	165
一、胃癌的内镜诊断	165
二、胃癌的超声诊断	183
三、胃癌影像学诊断最新进展	198
第五章 胃癌的治疗	209
一、胃癌治疗规范	209

2 目 录

二、早期胃癌的内镜下切除	215
三、早期胃癌治疗的新策略	224
四、进展期胃癌的治疗	240
五、腹腔镜下胃切除术	253
六、进展期无法切除胃癌的化疗	263
七、进展期胃癌的辅助或新辅助化疗	274
 第六章 胃癌研究的最新动态	 287
一、胃癌的微转移	287
二、前哨淋巴结导航手术:对早期胃癌实施微创和功能保留手术	296

第一章 胃癌的研究历史

一、基础方面

引言

人类的胃癌组织呈现出各种各样的形态学结构,这是胃癌与其他消化器官肿瘤相比较最大的特征之一。甚至在同一胃癌粘膜内也可以表现出很大的差异。已经通过对人类组织标本和实验动物进行研究分析了包括胃癌和癌前病变的许多病理和生物学特点。本章我们立足于基础医学,主要从病理学的角度来探讨日本关于胃癌研究的历史。

试验动物和胃癌

一般来说,在试验动物胃内发生自发性腺癌的机会是非常少的,尽管 Oettle 等报道了一种非洲鼠中有超过 40% 的动物是自然死亡的[1,2]。在老龄鼠的胃中发现的含有弱蛋白银的肿瘤细胞,在用甲醛固定并进行银盐溶液染色后呈阳性反应。简言之,这些肿瘤并非胃癌,而是类癌。

自从 19 世纪 30 年代以来,许多研究人员已经通过实验手段,用若干种致癌药物在动物体内成功诱发了胃癌,如 α -苯并芘、3-甲基胆蒎等[4~6]。然而,用实验的方法在动物体内诱发胃癌的成功率较低,直到 1967 年 Sugimura 等报道了通过 N-甲基-N-硝基-N-亚硝基胍(MNNG)[7]在大白鼠体内诱发了腺癌并获得了较高的成功率。当持续地用溶入 MNNG 的饮用水喂养实验动物时,可以频繁地诱发肿瘤[7]。大白鼠胃内的幽门粘膜被 MNNG 侵蚀而发生损害,出现了腺样结构的紊乱和增殖;之后,在这些动物模型体内发现了不典型增生的腺体和胃癌细胞并且最终诱发了与人类胃癌组织学类型相似的高分化和低分化癌。在仓鼠和狗体内也证实了 MNNG 是胃癌致癌物。喂养致癌物浓度为 50~83 $\mu\text{g/ml}$ 的饮用水可以导致仓鼠胃内肿瘤的高发病率[8,9]。同样,通过 MNNG 在狗的体内诱发胃癌也得到了很好的验证[10]。而且能够对这些动物进行内镜观察和胃底活组织检查。表面活性物质(如烷基苯磺酸盐)的存在,增强了致癌物质在动物胃内的影响[11,12]。乙基硝基

亚硝基胍(N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine,ENNG)同样可以在大白鼠、仓鼠和狗的体内诱发胃癌[13,14]。正如在其他多种组织中一样,口服4-硝基喹啉1-氧化物(4-nitroquinoline 1-oxide,4-NQO)和4-羟基氨基喹啉-1-氧化物(4-hydroxyaminoquinoline 1-oxide,4-HAQO)同样可以诱发胃癌[15,16]。然而使用这些化学致癌物诱发的胃癌数量要小于MNNG。

研究发现,小鼠的胃普遍存在着相当强的抵抗致癌物的作用,在BRSUNT/NJms鼠的饮用水中给予MNNG,仅导致了胃上皮的腺瘤样增生[17]。1992年Tatematsu等报道了用N-甲基-N-亚硝脲或甲基亚硝脲(N-methyl-N nitrosourea,MNU)在BALB/c鼠胃内诱发出腺癌[18]。用该制剂同样在C3H型鼠体内诱发了一定数量的腺癌[19]。因此可使用MNU选择性地在小鼠胃内诱发肿瘤。

幽门螺杆菌是导致胃病的一个重要因素,大量的流行病学证据显示它和慢性活动性胃炎、消化性溃疡、萎缩性胃炎、肠上皮化生、恶性淋巴瘤及癌变有密切关系[20~32]。根据流行病学的发现,世界卫生组织国际癌症研究署(WHO/IARC)于1994年将幽门螺杆菌列为“明确的生物致癌物”[33]。迄今,已成功地在多种动物体内感染了人类幽门螺杆菌并进行病理遗传学研究,但是还没有一个模型能充分地证明它们和人类感染幽门螺杆菌有相似的症状和病理表现[34~40]。1996年,Hirayama等报道了一个感染人类幽门螺杆菌的蒙古沙鼠(Mongolian gerbil,MG)模型,在12个月的研究期内始终可以检测出该菌的存在[41]。蒙古沙鼠容易感染幽门螺杆菌,并导致慢性活动性胃炎、消化性溃疡、肠上皮化生,显示出与人类相似的损害。1998年,Tatematsu等描述了一个用MNU和MNNG作为致癌物研究其在蒙古沙鼠胃内致癌作用的动物模型[42]。幽门螺杆菌增加了蒙古沙鼠体内由MNU和MNNG诱发的各种组织类型腺癌的发生几率[43~45]。现已知道经幽门螺杆菌感染和化学致癌物作用的蒙古沙鼠对分析胃癌的致病因素是非常有用的。

胃癌的癌前病变

肠上皮化生

作为人类胃内一个可能的癌前病变状态,肠上皮化生(intestinal metaplasia,IM)已经被广泛地研究了多年[46~50]。然而正如其发生与胃癌的实际关系一样,关于它的致病机制仍然存在很多疑问。目前广泛应用的把肠上皮化生分为完全型和不完全型的分级法是由Sugimura及其在东京国立癌症研究中心的同事最先提出的[51,52]。除根据形态学分为小肠型和大肠型以外,还根据粘液素分泌的类型进行分类[53,54]。Jass和Filipe根据形态学和经典的

粘蛋白染色将 IM 分为三级(分别称为 I、II 和 III 型)[55]。I 型为完全型; II、III 型分别为腺体结构轻度和重度异常的不完全型。虽然这些分级方法得到了普遍认可,但它们仅仅以肠的特性为依据而没有考虑到胃的特性[56]。

随着近来在粘液素组织化学和免疫组织化学方面研究的进展,关于表型表达的分析很自然地将肠上皮化生细胞分为胃上皮细胞型(包括幽门腺细胞和表面粘液细胞)和肠上皮细胞型(如杯状细胞和肠内吸收细胞)[56]。关于胃的显型标记物,表面粘液细胞包含了半乳糖氧化酶和唾液酸半乳糖氧化酶反应性粘蛋白,并且对 MUC5AC 和人类胃粘蛋白呈阳性反应。幽门腺细胞包含 III 类粘蛋白对 MUC6 呈阳性反应并显示胃蛋白酶原反应。关于肠上皮标记物,杯状细胞含有乳糖氧化酶阴性粘蛋白和唾液酸半乳糖氧化酶粘蛋白,表现为 sialyl-Tn 抗原和 MUC2 核心蛋白。肠内吸收细胞则显示蔗糖酶和肠型碱性磷酸酶活性(I-ALP)。隐匿型 CD10 作为一种表面标记物和结构蛋白绒毛,潘氏细胞则与抗人类防御素-5 抗体发生反应[57,58]。

Inada 等已经根据细胞分化形态利用胃细胞和肠细胞的显型标记物提出了新的肠上皮化生(IM)分级方法[59]。分为两种主要的类型,一种是胃、肠细胞(GI)混合型;另一种是单一的肠细胞型(I)。胃、肠细胞混合型 IM 再分为 6 个亚型[59],主要存在于幽门粘膜,而肠细胞型 IM 则主要分布于胃底区域,显示这两个区域发病机制有所不同。所有的胃、肠细胞混合型 IM 型和一个肠细胞型 IM 型不含有潘氏细胞,属于不完全型 IM,而含有潘氏细胞的肠细胞型 IM 型则属于完全型 IM。在很多胃、肠细胞混合型 IM 病例中,肠细胞下面出现了萎缩的幽门腺。为了确定这一显型,通过腺体分离技术处理胃粘膜,可完全显示出胃、肠腺体显型细胞的特征。根据异常刀豆素 A 和阿尔新蓝染色后幽门腺的存在情况和杯状细胞的形态,把分离出的腺体分为胃型(G)、胃肠混合型(GI)和肠型(I)(图 1)[56]。由于发生肠上皮化生的腺体仍然保留着胃粘蛋白,所以认为它是胃、肠细胞混合型 IM 在细胞水平的反映。反之,其他的腺体就是真正的肠细胞型 IM,在从胃型向肠型的表型转化过程中显示出了更多进展。因此推测,IM 型腺体并非独立的实体,而是通过一系列病理变化,使其特征逐渐发生从胃到肠的演变[56,59]。实验中,通过对经 X-射线照射的小鼠的胃进行连续的观察,可以清楚地看到腺体从胃、肠细胞混合型 IM 到肠细胞型 IM 的表型转化[60]。在感染幽门螺杆菌的蒙古沙鼠胃内常见到异位增生的腺体,且伴有组织细胞的轻度发育不良[61]。虽然这些病变与癌非常相似,但并不具备恶性特征。随着整个幽门螺杆菌感染的过程中出现潘氏细胞,异位增生的腺体也显示了从胃型到胃、肠细胞混合型或肠型的转化[61]。

关于在胃、肠细胞混合型 IM 型腺体内胃、肠显型细胞的迁移和变异方

向的研究显示,胃表面粘液细胞、肠内吸收细胞和杯状细胞分布于增生区域(Proliferative-zone, P-zone)腺体的上部,幽门腺细胞和潘氏细胞则存在于腺体的下部(图2)。Hattori等采用放射自显影的方法,发现IM可能最先出现在幽门粘膜层的增生区域[62,63]。人们确认干细胞(多潜能祖细胞)存在于胃腺体的中部区域,通过分化产生各种类型的细胞,因此胃腺在成熟期是单克隆的[64,65]。Tatematsu等先前已经证明了在普通的C3H/HeNBA $\leftrightarrow$ BALB/c型嵌合体小鼠的胃肠粘膜内,每一个腺体要么完全是由C3H菌株特异抗原阳性的细胞组成的,要么完全是由C3H菌株特异抗原阴性的细胞组成的,没有发现混合型的腺体。这有力地证明了在成年小鼠体内每一个腺体都源自一个单一的祖细胞[66,67]。Inada等通过一种特殊的抗人类防御素-5的抗体在胃、肠混合型IM型腺体内增生区域的下方成功地识别出了潘氏细胞[68]。胃、肠混合型IM型腺体可能是干细胞分化异常而细胞迁移方式却正常的结果,这种干细胞可以产生出胃型、肠型两种显型细胞。简言之,可以认为胃、肠混合型IM可能是介于胃和肠之间异常和不稳定的分化状态[56,59](图2)。

同源基因在器官的分化中扮演着重要角色。尾型同源基因(Caudal-type homeobox gene, *Cdx*)分为*Cdx1*和*Cdx2*,哺乳动物的尾部关联同源基因家族成员在肠上皮细胞的早期分化和养护中起到了重要作用[69~72]。*Cdx2*的异位表达在转基因鼠胃内诱发了IM[70,73,74]。在人类,*Cdx1*和*Cdx2*广泛地出现在小肠和结肠粘膜内,而不是胃粘膜内,进一步证实了其在肠内显型的作用[75]。通过核染色法可以在肠化生细胞内发现*Cdx1*和*Cdx2*,而在正常的胃上皮细胞内则不存在[76,78]。胃内的显型*cSox2*基因是转录因子家族中的一个成员,包含着一个像Y染色体上的性别决定区那样的高迁移性群体(HMG)盒,在小鸡的胃内局限表达[79]。*Sox2*是一个胃分化的关键分子,在哺乳动物也同样如此[80]。*Sox2*常常分布于人类胃小凹细胞内[81]。

在孤立的腺体内,已经发现*Sox2*从胃型、胃肠混合型到肠型逐渐减少,而*Cdx1*和*Cdx2*则逐渐增加。

*MUC5AC*和*MUC6*转录子从胃型到胃肠混合型、肠型也逐渐减少,然而*MUC2*和绒毛蛋白则存在相反的现象。*Sox2*的下调和*Cdx*基因的异位表达可能是IM发展过程中的重要事件[81]。

从严格意义上讲,如果混合型癌是由胃粘膜发展来的,则意味着肠型癌可能是由肠粘膜发展来的[82~85]。该假设是根据形态学上癌和肠上皮化生有相似之处以及癌和周围粘膜相比较的结果而提出的。然而,近来关于胃癌克隆、独特的肠上皮化生或胃癌细胞的表型表达的研究已经发现了一些新问题[60,66,78,86~96]。

幽门腺的胃蛋白酶化

正常的小鼠胃内胃蛋白酶的同工酶分为胃蛋白酶同工酶(Pepsinogen isozyme, Pg)1、2、3、4。三种同工酶(Pg1, 3, 4)存在于幽门粘膜,而胃底粘膜中则同时存在四种同工酶(Pg1-4)[97, 98]。采用聚丙烯酰胺凝胶电泳法已经从幽门粘膜中分离出三种胃蛋白酶同工酶[99],在 MNNG 诱发的小鼠胃发生癌变和形态学上出现明确的癌前组织学变化出现之前, Pg1 就在幽门粘膜区域消失或明显减少[100, 101]。已经在许多胃肿瘤研究中发现胃蛋白酶同工酶发生这种变化[102]。近来更多的免疫组织化学研究证实个别的幽门腺在 Pg1(又称 Pg1-altered pyloric glands, PAPG)的作用下萎缩,而经 MNNG 处理后幽门粘膜仍正常。而且发现,伴有胃癌的幽门腺细胞很少含有或不含有 Pg1[104]。另外,人们已经发现 PAPG 的诱导作用依赖于 MNNG 的给药剂量,并且这种依赖作用随着时间的延长而增加[103, 104]。不同品系小鼠对 MNNG 导致胃癌的敏感性存在着差异,这种差异与它们对 PAPG 的诱导的敏感性不同有关[105]。幽门腺周围的细胞显示了在增殖动力学方面具有一定的独立性[106]。因此, PAPG 是公认的并且经过免疫组织化学验证的小鼠胃的癌前病变。一项实验包括下面四部分:①PAPG 作为病变标记的终点;②单剂量的 MNNG 作为起点;③接受化学药品服用 14 周;④在化学测试期间投放饱和氯化钠溶液。结果发现, PAPG 用于胃癌的检测在短期内与胃癌的致癌作用增强剂效果一样[107]。Pg1 因子对胃癌的甲基化作用在致癌的早期过程中就已经表现出来了,并且甲基化作用随着肿瘤的发展而递增[108]。在鼠类体内通过免疫组织化学的方法同样可以发现 PAPG,提示可能是化学致癌物在这一物种中所致的胃的癌前病变[109],而且不依赖于品系而独立存在[110]。因此,作为多种类型腺癌的前期病变, PAPG 可以被视为啮齿类动物共同的变化。

与胃癌有关的致病因素

盐

根据大量病例对照和流行病学研究,盐和腌制食品可能是胃癌的危险因素[111, 114]。在动物实验中, Tatematsu 等发现氯化钠能提高 MNNG 和 4-NQO 在大白鼠胃内的致癌效应[115]。

氯化钠可能降低胃粘液的粘性,从而减弱了粘液屏障的保护作用。在大白鼠胃内,仅喂食盐并不显示明显的致癌作用,但食盐与 MNNG 或 4-NQO 同时服用时则会促进后者的致癌作用[115],并与剂量相关[116]。高浓度的

氯化钠会引起组织损伤,也必然会导致再生细胞的增殖[117]。此外,Nozaki等在2002年证实了高盐饮食加强了幽门螺杆菌对胃的致癌作用,在蒙古沙鼠模型体内,这两种因素相互协同促进胃癌的发展,尽管高盐的作用小于幽门螺杆菌[118]。来自动物模型的证据提示高盐食品和腌制食品增加人类患胃癌的风险。

内分泌激素

无胃酸分泌的人的胃癌发病率远远高于那些高胃酸分泌的人[119~121],伴有盐酸分泌过多的十二指肠溃疡患者很少发生胃癌[122,123]。事实上,在大白鼠体内胃酸分泌会抑制胃癌的发展[124],给已经服用MNNG的大白鼠持续给予促胃液素可以导致胃酸分泌增加,胃癌发病率也下降[125]。还有研究表明,组胺同样能减少胃癌的发生,但是仅限于对促胃液素敏感的组织学类型[126]。选择经过MNNG处理的大白鼠,持续给予促胃液素,同样可以抑制胃癌癌前病变的发展[127]。但是用小剂量MNNG处理后可以诱发所谓的未分化癌[128]。

性别也可能与胃癌发病率高低有关:雄性发病的可能性是雌性的两倍[129]。还有研究者对经MNNG处理的大白鼠的体重与胃癌的关系进行了探讨[130]。Palli等曾经报道妇女在绝经早期容易罹患胃癌[131],这可能是性激素的作用,雌激素发挥保护作用,雄激素则起促进作用[132]。在胃癌组织中已经发现了雌、孕激素受体[133~138],测定它们在肿瘤中的表达有助于理解它们的生物学和病理学行为[139]。

现在,已经证实了生长抑素能够促进人类胃癌细胞生长[140]。在经过MNNG处理的大白鼠体内生长抑素能增加胃癌的发生[141]。然而,生长抑素在一定的条件下可以充当一个精确的调节器[142,143]。Iishi等发现甲状腺素能促进大白鼠体内胃癌的发展[144],原因可能是它可以诱导胃上皮细胞的增殖[144,145]。Feurle等发现神经紧张素可以作为胃窦的营养要素,促使上皮细胞的厚度增加[146,147],其致胃癌作用在服用过MNNG的大白鼠模型体内已经得到确认[148]。血管肠肽(Vasoactive intestinal peptide, VIP)特殊的结合位点局限在胃腺质膜和人类胃细胞系[150]。Iishi等进一步证实了经MNNG诱导致癌的大白鼠胃内有VIP的增加[151],尽管Kobori等发现它对促进大白鼠胃癌细胞的生长作用微乎其微[152]。P物质(一种消化道激素)可能也具有促进MNNG的致胃癌作用[153]。

胆汁

早有研究提示,在胃大部切除术后胆汁和/或胰液的长期反流可能会

导致残胃癌的发生[154~157]。因此有学者设计了在大白鼠体内进行关于胆汁对胃癌起源影响的实验[158~162]。结果表明胃大部切除术后致癌物质所诱发的胃癌发病率增加了,这可能是由于胆汁反流的作用[163,164]。因为经胃切除术后的大白鼠不接受任何明确的致癌物,在相应的解剖区域仍然频繁地有癌变发生,在残胃内不但发生肿瘤而且生长活跃[165,166]。虽然在动物模型中行毕Ⅱ式胃部分切除术后残胃癌的发病率很低[167],但人类在手术后残胃癌的发病率仍然达到23%~42%[166,168]。如此高的发病率意味着,致癌作用等同于MNNG的强烈致癌物可能就存在于反流的胆汁中[169]。

Roux-en-Y吻合方法可使十二指肠分泌的胆汁通过旁路途径转流到远端肠腔内,能够降低残胃癌的发生率[166]。与化学致癌物无关的增生性病变绝大多数是腺瘤样增生,这种病变在胆汁反流经Roux-en-Y吻合转流后可以消失[167]。腺瘤样增生细胞可以根据其表型分为G型(幽门腺和表面粘液细胞)和混合GL型或I型(肠内吸收型和杯状细胞),但绝大多数由单一的G型结构组成。腺瘤样增生的所有细胞类型在经Roux-en-Y吻合转流并给予5-溴-2-脱氧尿苷(BrdU)后以相近的比例减少,显示了该病变的良性本质[170]。因此胆汁反流并非胃部分切除术后残胃癌产生的起始原因,但却是一个重要的促进因素。

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.p*)

流行病学研究发现,*H.p*感染与胃癌的发展呈正相关[24~26,29,33,171,172]。蒙古沙鼠很容易被*H.p*感染,结果其慢性活动性胃炎、消化性溃疡、肠上皮化生等病变的发生都与人类相似。因此,蒙古沙鼠就成了人们详细分析*H.p*在胃病中所起作用的理想实验动物。在经过化学致癌物MNU或MNNG处理的蒙古沙鼠胃内可以观察到胃癌的所有组织类型[42],而感染*H.p*则明显提高了其发病率[43~45]。众所周知,高盐饮食能提高*H.p*的胃癌致病性,这两种因素在蒙古沙鼠体内通过协同作用促进了胃癌的发展[118]。为了评估*H.p*致癌敏感性与年龄是否相关,Cao等设计了这样一个实验:在给予MNU的蒙古沙鼠的不同年龄段接种*H.p*[173]。结果,早期接种*H.p*的沙鼠体内MNU的胃癌化学致癌性比晚期接种的沙鼠要高,究其原因,可能是由于宿主胃粘膜因子和免疫应答的差异所致[173]。该发现提示我们,一定不要忽视孩童时期的*H.p*感染,以预防成年时期胃癌的发生[174,175]。

一些病理学研究显示,只感染*H.p*的动物并不患癌[42~45,176]。然而,有两篇报道认为单一的*H.p*感染可以导致蒙古沙鼠胃内的高分化腺癌

[177,178]。另一项研究则认为,*H.p* 感染仅仅导致低分化腺癌[179]。在这三篇论文中,胃癌的发病率和组织学类型却存在着很大的不同。在感染 *H.p* 后,蒙古沙鼠胃内的腺体开始增生到粘膜下层,使粘膜肌层断裂。粘膜下异位增生的腺体在蒙古沙鼠胃内发展,常常与不典型的癌相似[61]。异位增生腺体的特征包括:①组成细胞的极性;②从 G 型异位增生细胞到 I 型异位增生细胞,不同于潘氏细胞;③含有粘液素的大胞囊结构往往伴有钙化;④病变表面上皮细胞脱落、坏死;⑤随着炎性细胞的浸润而发生严重的炎症;⑥增生区域的极性[61]。这些特征明显不同于那些以不典型细胞为特征的高分化腺癌。去除病因后,异位增生的腺体明显减少,随着原有病变的大量修复,胃粘膜的病变也逐渐消失。反之,这种单一受 *H.p* 感染的病例会频繁地出现异位增生的腺体,目前认为它与严重的胃炎有关而并非癌变。因此,这种有别于真正肿瘤的可逆的病变非常有利于我们研究在蒙古沙鼠模型体内 *H.p* 与胃内致癌作用的关系[61]。综合所有可利用的数据,我们得出结论:*H.p* 是胃内致癌的强大增效剂而不是起始因素。

胃癌细胞的特性和分化

胃癌的组织学分类

传统上,人类胃癌按组织学可以分为两大类:Lauren 的“肠型”和“弥漫型”[82]。分别与 Nakamura 等[183]和 Sugano 等[180,181]的分化型和未分化型相符合。尽管这些分型已经被广泛采用,但由于含有弥漫型结构的肠型癌常常与含有 Lauren“肠型”的胃型癌混淆,所以不能满足在细胞水平上对胃癌的组织学发生和显型表达进行研究[56]。事实上,可以通过使用胃、肠上皮细胞标记物分析每种胃癌细胞的表型表达[78,87,88,91,93,182~187]。

胃癌的 DNA 倍体模式

DNA 倍体反映的是染色体的不稳定程度,是认识肿瘤生物学特性的重要依据之一。众所周知,分化型和未分化型胃癌是不同的[188,189]。多倍体细胞(突变型)在微小病变中的发生率似乎要小于大的进展期癌[190]。在分化型胃癌中,早期和进展期的多倍体的发生率均高。而在未分化癌中,早期癌的多倍体发生率偏低,进展期则明显增高。在胃癌中,常常可以检测出与组织学类型密切相关的生长因子受体基因如 *c-erbB*,*c-erbB-2*,*c-met* 和 *K-sam*[192,193]。*c-erbB-2* 和 *K-sam* 分别表达于分化型和未分化型胃癌中[191~194]。Tsujimoto 等认为,生长因子受体基因的扩增与倍体有关而与 DNA 倍体模式无关[195]。分化型和未分化型胃癌的癌基因扩增与其他多