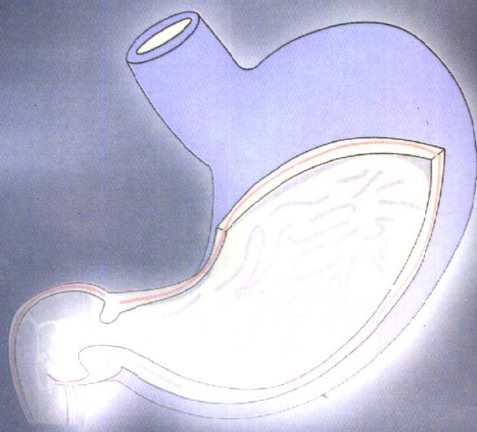


劳绍贤 主编

胃癌癌前病变 基础与临床



广东人民出版社

胃癌癌前病变 基础与临床

劳绍贤 主编

广东人民出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

胃癌癌前病变基础与临床/劳绍贤主编. —广州: 广东人民出版社, 2002.8

ISBN 7-218-04044-6

I. 胃… II. 劳… III. ①胃肿瘤—癌前状态—研究②胃肿瘤—诊疗 IV. R735.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2001) 第 077562 号

胃癌癌前病变基础与临床

劳绍贤 主编

责任编辑 周杰

封面设计 六德超

责任技编 黄秉行

出版发行 广东人民出版社 (广州市大沙头四马路 10 号)

电话: 83790667 (发行部)

经 销 广东新华发行集团股份有限公司

印 刷 韶关二九〇研究所地图彩印厂

版 次 2002 年 8 月第 1 版 2002 年 8 月第 1 次印刷

规 格 开本/850 毫米 × 1168 毫米 1/32

印张 10.75 字数 240 千字

书 号 ISBN 7-218-04044-6/R·116

定 价 18.00 元

如发现印装质量问题, 影响阅读, 请与承印厂联系调换。

《胃癌癌前病变基础与临床》编委名单

主 编 劳绍贤
编 委 卞兆祥 胡 玲
唐纯志 常 东

前 言

胃癌是临床常见的恶性肿瘤之一，发病率与死亡率在我国居恶性肿瘤之首。然而胃癌的形成需要经过相当长时间的演变过程，对癌前期病变的研究，无疑对胃癌的防治具有重要意义。近二十多年来，国内外学者对胃癌癌前病变的基础与临床及中西医结合治疗进行了广泛深入的研究，为防治胃癌研究开辟了新的天地。为了全面反映近年来胃癌癌前病变领域的研究成果，我们编写这本专著，希冀能较为全面反映这一领域研究概况和进展，为从事相关学科研究的同道，提供有益的参考。

本书就胃癌癌前病变的概念、病因、病理、诊断与治疗等基础与临床知识进行较全面的介绍。同时本书也对胃癌癌前疾病慢性萎缩性胃炎、胃溃疡、胃息肉、残胃炎、巨大胃黏膜肥厚症，以及胃癌的中西医治疗作了相关的介绍。

本书的编写者均是参与“胃炎消治疗胃癌癌前病变的临床与实验研究”系列课题的主要科研骨干，该课题系列得到包括国家科学技术委员会、广东省自然科学基金委员会、广东省中医药管理局等多项科研基金的资助。我们将十多年来的临床与实验方面的阶段性结论进行了认真的总结，使本书具有一定的特色。

由于我们的知识面和水平有限，书中难免有疏漏、缺点和错误之处，诚恳期望学术界同道及广大读者予以批评指正。

广州中医药大学脾胃研究所王建华教授在百忙之中详细审校了书稿，提出了许多宝贵的意见。此外，本书的出版得到了广东佛山德众药业有限公司的鼎力支持，在此一并表示衷心的感谢。

劳绍贤

目 录

第一章 胃癌癌前病变的概念与范围·····	1
第一节 胃癌癌前病变的概念·····	1
第二节 胃癌癌前病变的范围·····	6
第二章 胃癌癌前病变的病因与发病机制·····	8
第一节 胃癌癌前病变的病因·····	8
第二节 胃癌癌前病变的发病机制 ·····	16
第三章 胃癌癌前病变的诊断 ·····	36
第一节 胃癌癌前病变的病理诊断 ·····	36
第二节 胃癌癌前病变的临床诊断 ·····	41
第四章 胃癌癌前病变的西医治疗 ·····	46
第一节 临床治疗 ·····	46
第二节 防治研究进展 ·····	48
第五章 中医药防治胃癌癌前病变的研究 ·····	56
第一节 中医对胃癌癌前病变的认识 ·····	56
第二节 现代中医对胃癌癌前病变的治疗 ·····	62
第三节 中医治疗胃癌癌前病变的机理研究 ·····	86
第四节 中药逆转胃癌癌前病变的实验机制研究 ·····	90
第五节 回顾与评价 ·····	95

第六章 胃癌癌前病变动物模型·····	100
第七章 胃癌癌前疾病·····	106
第一节 巨大胃黏膜肥厚症·····	106
第二节 慢性萎缩性胃炎·····	114
第三节 胃溃疡·····	127
第四节 残胃炎·····	149
第五节 胃息肉·····	158
第八章 胃 癌·····	166
第九章 胃炎消治疗胃癌癌前病变的临床研究·····	184
第一节 研究背景与处方依据·····	184
第二节 胃炎消治疗胃癌癌前病变的临床观察 结果·····	187
第三节 胃癌癌前病变 AgNOR 含量及胃炎消 对其含量变化的影响·····	204
第四节 胃癌癌前病变 p ²¹ ^m 蛋白表达及胃炎消 的调节作用·····	210
第五节 胃癌癌前病变 c - erbB - 2 癌基因蛋白 表达及胃炎消的调节作用·····	219
第六节 胃癌癌前病变 p ⁵³ 抑癌基因蛋白表达及 胃炎消的调节作用·····	225
第七节 胃癌癌前病变 c - myc 癌基因蛋白表达 及胃炎消的调节作用·····	232
第八节 胃癌癌前病变 c - Ha - ras、c - erbB - 2 癌 基因 mRNA 表达及胃炎消的调控作用 ·····	238

第九节	胃癌癌前病变细胞凋亡及胃炎消的调节作用·····	243
第十节	胃癌癌前病变 bel-2 蛋白表达及胃炎消对其表达的调节作用·····	249
第十一节	胃癌癌前病变增殖细胞核抗原表达及胃炎消的调节作用·····	252
第十二节	胃癌癌前病变胃幽门螺杆菌感染及胃炎消的影响·····	257
第十三节	胃癌癌前病变细胞间黏附分子蛋白表达及胃炎消的调节作用·····	263
第十四节	胃癌癌前病变 Rb 蛋白表达及胃炎消治疗的调节作用·····	267
第十五节	胃癌癌前病变 p ¹⁶ 蛋白表达及胃炎消治疗的调节作用·····	274
第十六节	胃癌癌前病变 CyclinD ₁ 蛋白表达及胃炎消的调节作用·····	278
第十七节	胃癌癌前病变 CDK ₄ 蛋白表达及胃炎消的调节作用·····	283
第十八节	胃癌癌前病变的中医分型与 p ^{Rb} 、p ¹⁶ 和 CyclinD ₁ 基因表达的关系 ·····	287
第十九节	研究小结·····	290
第十章	胃炎消逆转胃癌癌前病变的动物实验研究·····	292
第一节	胃炎消逆转胃癌癌前病变的药效学研究·····	292
第二节	实验性大鼠胃癌癌前病变模型超微结构的改变及胃炎消的影响·····	308

第三节	实验性大鼠胃癌癌前病变细胞间黏附 分子-1 蛋白表达及胃炎消的调节作用	312
第十一章	胃癌癌前病变的研究思路	315
第一节	胃癌及其癌前病变分子生物学的研究 进展	315
第二节	胃癌癌前病变治疗研究思路	323
展 望		329
附 录		331

第一章 胃癌癌前病变的概念与范围

第一节 胃癌癌前病变的概念

癌症是严重危害人民生命健康的常见病、多发病，我国每年癌症发病人数约 160 万，已超过心脑血管疾病成为人类致死原因的第一位。然而迄今尚缺乏有效的防治方法，因此，癌症的防治研究一直是医学界最为关注的问题之一。

胃癌是最为常见的恶性肿瘤之一，我国每年有 15 万 ~ 16 万人死于胃癌，发病率与死亡率居于各种恶性肿瘤的首位，如何防治胃癌已经成为关系到人民生命健康的重要问题。然而，由于胃癌的发病因素并不十分清楚，因此针对胃癌发病因素的一级预防仍然十分困难。近来的研究表明，胃癌与大多数其他恶性肿瘤一样，很少直接从正常组织发生癌变，而是在临床上出现肿瘤之前，往往经过一个相当长的演变阶段，即胃癌癌前病变阶段（precancerous lesions of gastric cancer, PLGC, 下同），及早识别和控制这些病变，对于开展胃癌的二级预防有积极的意义。

一、癌前疾病与癌前病变

癌前病变，是一个组织病理学概念，是指较相应正常组织或其他病理改变更容易发生癌变的组织病理变化。例如胃黏膜上皮异型增生或称不典型增生，故而将这些组织的异型增生称为癌前病变。对于胃癌而言，中、重度的异型增生和不完全性的结肠型肠化生称为胃癌的癌前病变。

癌前病变具有癌变潜在可能性，若长期不治愈则有可能转变为癌症。也就是说癌前病变仅仅是具备了转变为癌症的可能，但不是所有的癌前病变最终都会转变为癌，如经适当治疗则有的可能恢复至正常状态或自然消退。癌前疾病则是指与癌症发生有密切关系的良性疾病。这一类疾病如不经有效治疗，有可能转变为癌症。因此，癌前疾病是一临床概念，是指一些发生癌变危险性明显增加的临床情况或疾病。就胃癌而言，癌前疾病包括：慢性萎缩性胃炎、慢性胃溃疡、胃息肉、残胃炎、巨大胃黏膜肥厚症等。

癌前疾病（状态）、癌前病变是两个不同的概念，但又相互联系。如慢性萎缩性胃炎属于一种癌前疾病，而在这种胃炎所出现的胃黏膜上皮的中、重度异型增生则是癌前病变，由此可见，在癌前状态（如慢性萎缩性胃炎）时常伴发癌前病变（如胃黏膜上皮异型增生）。有些癌前疾病本身即是癌前病变，如胃腺瘤性息肉，其上皮往往呈现有不同程度的异型增生，故这种胃息肉本身就是癌前病变。

二、增生与癌前病变

增生可以分为良性增生和恶性增生两种。良性增生是指增生细胞的形态、功能、代谢与原有的细胞保持一致，分化良好；在消除刺激因素后，增生即可停止。增生时细胞的数量增多，是通过细胞的无丝或有丝分裂来完成的。良性增生既可能是生理性增生，亦可能是病理性增生，生理性增生见于正常的细胞生长和不断的补充，使新生细胞与死亡细胞的数量基本达到平衡，例如表皮的表层角化细胞经常脱落，而表皮的基底细胞又不断地增生、分化，予以补充；消化道黏膜的上皮细胞以惊人的速度，1~2天就更新1次；等等，都属于生理性增生。病理性增生则是由于各种致病因素引起的组织细胞的增生。根据致病因素的不同，病理性增生又可分为：①炎症增生。因炎症刺激引起，属慢性炎症的一个病理过程，表现为慢性炎症细胞，如淋巴细胞、浆细胞、单核细胞、巨噬细胞的增生和浸润，有时也伴有局部上皮细胞、纤维母细胞和小血管的增生。这种增生较为常见，如消化道的炎性息肉、下肢皮肤慢性溃疡等。引起炎症的刺激因素一旦消除，增生会逐渐消退。经久不愈的慢性炎症可导致上皮明显增生，甚至出现异型增生乃至恶变。②激素平衡紊乱性增生。多因激素分泌过多或激素平衡紊乱导致靶器官组织细胞的增生，常见的这种类型的增生如下：垂体前叶促生长激素分泌过多引起多器官组织增生，导致巨人症或肢端肥大症；肾上腺皮质激素分泌过多引起柯兴氏综合征；肝硬化时肝脏对雌激素的灭活功能下降引起男性乳房发育；雄激素平衡紊乱导致前列腺增生肥大；雌激素平衡紊乱导

致乳腺增生病及子宫内膜增殖症等。这些增生性疾病，一旦激素分泌或调节恢复正常，靶器官细胞的增生会逐渐消退，否则增生将持续不退并可出现异型增生乃至癌变，如乳腺增生病可发生导管上皮异型增生，子宫内膜增殖症患者增生的腺体可出现腺体的异型增生，逐渐发展可恶变为乳腺癌或子宫内膜腺癌。③其他类型的病理性增生。这类增生的原因各不相同，它既不属于炎性增生，也不属于激素平衡紊乱性增生，常见的有淋巴结反应性增生、肝结节性增生、疤痕疙瘩、胼胝等。

恶性增生又称肿瘤性增生，其中亦包括良性肿瘤的增生，是指在各种致癌因素的作用下引起的组织细胞的异常增生。此时，增生的细胞具有异常的形态、代谢及功能，其生长呈持续性生长，与整个机体不相协调，并在不同程度上失去了发育成熟的能力，有些甚至接近幼稚的胚胎细胞，即分化功能降低或消失。在致癌因素消除以后，增生仍持续进行，最终可发生转移、浸润甚至危及生命。

恶性增生常表现为明显的分化异常，这种分化与正常组织的分化概念不同。正常组织的分化，是指原始干细胞在发育中渐趋成熟的过程，通过分化，细胞在形态、功能、代谢、行为等方面形成不同的组织或器官，如上皮细胞、肌细胞、骨细胞、纤维细胞、肝细胞、神经细胞等都是由原始干细胞分化而来。但在肿瘤病理学中分化指的是肿瘤细胞与其起源部位的正常成熟细胞的相似程度，在形态、代谢、功能、行为等方面，肿瘤细胞越相似于相应正常成熟细胞，则说明其分化程度越高，否则就是分化程度越低。一般来说，良性肿瘤分化程度较高，恶性肿瘤分化程度较低。恶性增生时，增生的细胞分化功

能降低或消失，在形态学上具体表现在以下几方面。①异型性：细胞大小不等，形态各异，细胞核多增大，核浆比例增大，核染色加深，染色质呈粗颗粒状，分布不均匀，常堆积在核膜下，核仁增多、增大，核分裂象多见，特别是出现不对称性、多极性、及顿挫性核分裂等病理性核分裂。②失极性：细胞排列紊乱，失去正常层次结构，细胞核长轴方向与细胞长轴方向不一致。③失接触抑制性：正常细胞在体外培养繁殖过程中当与周围细胞相接触时就停止分裂，此现象称细胞增生的接触性抑制，而在肿瘤细胞这种现象消失，肿瘤细胞虽彼此密切接触，仍能继续增生，故肿瘤细胞多成堆成巢生长。④幼稚性：分化程度很低的肿瘤，肿瘤细胞可表现为与幼稚的胚胎细胞相似。⑤生长活跃性：肿瘤细胞生长迅速，但是也常因组织的生长过度活跃，使血供不足而发生坏死。⑥复杂性：在肿瘤形成过程中，肿瘤细胞可获得多向分化的能力，因而可产生一些成分复杂的肿瘤，如癌肉瘤、多形性腺瘤、腺鳞癌等。

异型增生（dysplasia）或称不典型增生（atypical hyperplasia）属于病理性增生的范畴。异型增生多发生于上皮组织，是指上皮细胞异于常态的增生，增生的细胞大小、形态、排列等方面均有异常，具体表现为增生细胞大小不一，形态多样，核大而深染，核浆比例增大，核分裂象多属正常，细胞排列紊乱，极向消失。异型增生与一般增生明显不同，但与恶性增生又有区别。刺激因素消除后，部分异型增生可以恢复正常，另有一部分异型增生的细胞可变为恶性增生，成为恶性肿瘤。故异型增生是一种癌前病变。根据异型增生的程度，一般分为轻、中、重三级，但不同部位的异型增生其分级标准亦

不统一。发生于上皮者，如表皮、宫颈等是根据病变累及范围确定的，即异型增生细胞仅限于上皮层的 $1/3$ 者为轻度，累及下皮层 $2/3$ 者为中度，累及上皮全层时为重度。发生于胃黏膜上皮或结肠黏膜者，常根据异型增生细胞的不典型性、分化功能的异常以及黏膜腺体结构的紊乱程度进行分级。异型增生程度不同，其发生恶性病变的几率亦不一样，一般来说，异型增生程度越重，其恶变几率越大。有研究显示：胃黏膜上皮异型增生轻度者癌变危险为 2.5%，中度者为 4% ~ 35%，重度者为 10% ~ 83%。由此可见，异型增生确实是一种典型的癌前病变。当然，对于具体每一例异型增生的发展结果是很难预测的，他们均有进一步向恶变发展的危险，也有一部分经过治疗或不经治疗可发生逆转。

第二节 胃癌癌前病变的范围

临床上某些癌前状态容易发展为癌，归根到底是其容易出现组织病理学上的癌前病变。机体内各种组织和细胞原则上都有增生的可能性，但只有那些发生异常病理性增生的细胞即异型增生者才会最终恶变为癌症，由此可见癌前病变较癌前疾病更具有临床意义。

细胞的恶变机制至今尚未阐明，一般认为是外界的或内在的某些因素影响细胞内基因，或激活原癌基因，或抑制抑癌基因所致；也可能是多种因素、多种机制综合作用，影响调控细

胞生长、分化的基因表达与变化的结果。细胞发生恶变多数经历三个阶段，即启动阶段、促进阶段和演进阶段。启动阶段多发生 DNA 突变，但细胞表型仍正常。此阶段可属于癌前病变；促进阶段显示了细胞表型变化，具有了恶性性状的表达，即变成了癌细胞；演进阶段实际上是促进阶段的进一步巩固和发展。目前的研究表明，胃黏膜细胞的中、重度不典型增生及不完全性的结肠型肠化生属于癌前期病变范畴。从理论上分析，某些组织学上属于癌前期病变阶段的组织，可能在分子水平上已经处于癌变状态。

(卞兆祥 劳绍贤)