

中华医学会系列杂志

ISSN 1007-5232

CN 32-1463/R

中华消化内镜杂志®

ZHONGHUA XIAOHUA NEIJING ZAZHI

2023年11月 第40卷 第11期

CHINESE JOURNAL OF DIGESTIVE ENDOSCOPY

Volume 40 Number 11
November 2023



中华医学会

CHINESE
MEDICAL
ASSOCIATION

ISSN 1007-5232



·综述·

胃癌前病变的发病机制及早期胃癌筛查方法的研究进展

张小雪 占强 安方梅

南京医科大学附属无锡人民医院消化内科 南京医科大学无锡医学中心 国家消化系统疾病临床医学研究中心江苏省分中心, 无锡 214023

通信作者: 安方梅, Email: wdf8025@163.com

【摘要】 胃癌分为早期胃癌和进展期胃癌, 其中早期胃癌患者五年生存率达 90% 以上, 而进展期胃癌五年生存率尚不足 20%。因此, 了解胃癌前病变发病机制, 做到胃癌的早期筛诊和干预, 对于胃癌患者的预后至关重要。本文总结并探讨了目前胃癌前病变发病机制及胃癌早期筛查方法的最新进展, 旨在为今后胃癌前病变的干预及早期胃癌的筛查研究提供理论基础。

【关键词】 胃肿瘤; 胃癌前病变; 萎缩; 肠上皮化生; 早期胃癌; 发病机制; 筛查

基金项目: 江苏省自然科学基金面上项目(SBK2021020009); 无锡市科技局科技示范项目(N20201004); 无锡市卫健委精准医学项目(J202104)

Research progress of pathogenesis of gastric precancerous lesions and the screening methods of early gastric cancer

Zhang Xiaoxue, Zhan Qiang, An Fangmei

Department of Gastroenterology, The Affiliated Wuxi People's Hospital of Nanjing Medical University; Wuxi Medical Center, Nanjing Medical University; Jiangsu Branch of National Clinical Research Center for Digestive Diseases, Wuxi 214023, China

Corresponding author: An Fangmei, Email: wdf8025@163.com

胃癌是全球发病率第 5 位、病死率第 4 位的恶性肿瘤^[1]。在我国, 胃癌发病率仅次于肺癌、结直肠癌, 位居恶性肿瘤第 3 位^[2], 2020 年我国新增胃癌病例 47.9 万例, 胃癌相关死亡例数 37.4 万例。根据 Lauren 组织学分类, 胃癌分为肠型和弥漫型。Correa 提出的胃癌级联反应, 即慢性浅表性胃炎—慢性萎缩性胃炎—肠上皮化生—异型增生—胃癌, 是目前广泛认可的肠型胃癌形成的主要模式。因此, 胃癌前期变化主要包括萎缩、肠上皮化生和异型增生。第 4 版 WHO 消化系统肿瘤分类中, 将胃黏膜萎缩和肠上皮化生称为癌前状态, 将异型增生或上皮内瘤变称为癌前病变, 为了统一描述, 本文中将慢性萎缩性胃炎、肠上皮化生、异型增生或上皮内瘤变统称为癌前病变。2008 年一项研究表明, 经过 5 年的随访, 萎缩性胃炎的人群中胃腺癌的累积发病率为 0.6%, 肠上皮化生的人群中胃腺癌的累积发病率为 1.2%, 低级别上皮内瘤变和高级别上皮内瘤变的人群中胃腺癌的累积发病率分别为 3.1% 和 29.5%^[3]。

幽门螺杆菌被国际癌症研究机构列为人类致癌物, 可

通过多种机制促进胃癌的发生发展, 并且是慢性活动性胃炎及消化性溃疡发生的主要原因^[4,5]。大量研究表明, 根除幽门螺杆菌可以改善胃黏膜炎症反应, 减缓或逆转胃黏膜萎缩, 从而降低癌前病变的发生及向胃癌进展的风险, 但是否能逆转胃黏膜肠上皮化生存在争议, 可能与研究人群的种族、样本大小、随访时间的异质性有关^[6]。近年来也有研究认为, 根除幽门螺杆菌对逆转或阻止胃癌前病变的进展可能存在“不可逆点”, 即根除幽门螺杆菌带来的逆转效应只在胃黏膜萎缩前发挥作用, 超过这个不可逆点, 癌前级联就不能再逆转^[7]。Lee 等^[8]的研究表明, 根除幽门螺杆菌后没有减少个体肠上皮化生的发生率, 也没有降低其组织学严重程度, 在基线诊断为肠上皮化生或异型增生的个体中, 根除幽门螺杆菌后, 癌前病变的进展比尚未发生肠上皮化生(仅为非萎缩性胃炎或萎缩性胃炎)的个体更快。

除幽门螺杆菌感染外, 胆汁酸对胃黏膜肠上皮化生和癌变的影响也受到越来越多的关注。一项涉及 2 283 例患者的大规模多中心研究结果表明, 胆汁酸反流后肠上皮化

DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20230305-00174

收稿日期 2023-03-05 本文编辑 顾文景

引用本文: 张小雪, 占强, 安方梅. 胃癌前病变的发病机制及早期胃癌筛查方法的研究进展[J]. 中华消化内镜杂志, 2023, 40(11): 935-939. DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20230305-00174.



生发病率呈相关性增加,并且提出胃内高浓度的胆汁酸是导致肠上皮化生的独立危险因素^[9]。胆汁酸及胆盐可破坏胃黏膜的黏液-碳酸氢盐屏障,导致H⁺反渗,并且在低pH值的情况下,十二指肠反流液中结合型胆汁酸转化为细胞毒性更强的次级胆汁酸和游离型胆汁酸,引起胃黏膜损伤。除此之外,反流会造成肠道细菌的菌群移位,导致胃内微生物菌群紊乱,从而加重黏膜炎症反应,甚至癌变。

一、胃癌前病变发病机制的研究进展

1. 慢性萎缩性胃炎及肠上皮化生:一项涉及7436例患者的OLGA胃炎分期预测胃癌风险的长期随访研究表明,胃黏膜萎缩的程度和范围与胃癌发生的风险呈显著性相关,OLGA/OLGIM III~IV期的患者进展为胃癌的风险为17.5%,明显高于局限性萎缩的患者^[10]。肠上皮化生是萎缩性胃炎的后期改变,以慢性炎症应答为主要表现,胃干细胞重新化生成肠型上皮取代正常的胃黏膜,持续的慢性炎症过程导致干细胞进一步积累基因损伤,最终导致异型增生和胃癌^[11]。

尾型同源盒转录因子(caudal-related homeobox transcription factor, CDX)1(CDX1)和2(CDX2),在肠道上皮细胞的发育、分化和肠道表型的维持中发挥重要作用,一般情况下,正常胃黏膜不表达CDX1或CDX2,但在肠上皮化生的胃黏膜及胃癌中表达均增高。有研究利用CDX1/CDX2转基因小鼠建立肠上皮化生模型,发现CDX1转基因小鼠的胃黏膜完全被肠上皮化生黏膜所取代,包括所有4种肠上皮细胞(吸收性肠上皮细胞、杯状细胞、肠内分泌细胞和潘氏细胞),而CDX2转基因小鼠中仅观察到假幽门腺化生^[12]。这些结果表明,CDX1在胃黏膜向肠型的分化中发挥了作用。目前对CDX基因表达调控的了解还不全面,其可能与 β -连环蛋白(β -Catenin)介导的经典Wnt信号通路、核因子 κ B(NF- κ B)信号通路等信号分子有关^[13]。研究发现,CDX1是T-细胞因子(Tcf)/淋巴样增强因子(Lef)/ β -Catenin依赖的反式激活的直接转录靶点,CDX1基因启动子区含有多个Tcf结合序列,可与Tcf/Lef1/ β -Catenin复合物结合,介导 β -Catenin依赖的反式激活^[13]。而CDX2则可通过上调Krüppel样因子4(KLF4)、绒毛蛋白1(VILLIN1/VIL1)和黏蛋白2(MUC2)的表达来促进肠上皮化生的发生。此外,NF- κ B通路也参与了这一过程^[14]。Asano等^[15]研究发现,在幽门螺杆菌感染中,核苷酸结合寡聚结构域1(nucleotide-binding oligomerization domain 1, NOD1)介导的天然免疫反应,调控胃黏膜CDX2的表达和肠上皮化生。在NOD1缺陷小鼠感染幽门螺杆菌后,小鼠胃上皮细胞NF- κ B的p65亚基核表达增加,进一步研究发现,作为NOD1下游信号分子的肿瘤坏死因子受体相关因子3(TRAF3)抑制了NF- κ B信号通路的激活,从而下调了CDX2的表达。也有研究发现,胃黏膜肠上皮化生的起源细胞位于胃峡部,在大鼠肉瘤病毒癌基因同源物K-ras G12D突变背景下,胃峡部的转录因子MIST1阳性的干细胞表现出克隆性扩增,导致胃黏膜肠上皮化生发生^[16]。

胆汁酸作为一种信号分子,通过激活其核受体法尼醇

X受体(FXR)和膜受体G蛋白偶联胆汁酸受体1(GPBAR1, 又称TGR5)等调控下游信号通路,从而诱导肠上皮化生及胃癌发生。MicroRNAs(miRNAs)是一类重要的非编码小分子RNA,最近有研究发现miRNAs在胃黏膜肠上皮化生和胃癌中发挥关键作用^[17-18]。Li等^[19]研究发现,鹅去氧胆酸(CDCA)反流后激活FXR,通过miR-92a-1-5p/叉头框蛋白D1(FOXD1)/CDX2通路调节肠上皮化生的发生,胆汁酸可促进miR-92a-1-5p表达上调,导致其靶蛋白FOXD1表达受到抑制,从而解除了对NF- κ B通路的抑制作用,使CDX2水平升高。Yuan等^[20]研究表明,胆汁酸诱导后可以增加胃黏膜肠上皮化生组织中miR-21的表达,miR-21通过直接结合SOX2-3'-UTR在转录后水平降低SOX2的表达,同时诱导CDX2的表达。此外,Wang等^[21]研究发现,胆汁酸通过降低miR-1水平导致组蛋白脱乙酰酶6(HDAC6)和肝细胞核因子4 α (HNF4 α)的表达增加,并且这两种蛋白相互刺激形成一个正反馈环,最终导致胃黏膜肠上皮化生的发生。Ni等^[22]的研究得到了相同的结论:脱氧胆酸(DCA)可以通过TGR5和细胞外信号调节激酶1/2(ERK1/2)途径激活诱导HNF4 α ,进一步直接调控KLF4和CDX2的表达。由此可见,CDX1、CDX2、VIL1、MUC2、SOX2及KLF4等作为肠上皮化生发生的关键启动基因,表达失调后可通过激活 β -catenin、Wnt、NF- κ B及ERK1/2等通路从而促进肠上皮化生的发生。

2. 解痉多肽表达性化生(spasmolytic polypeptide expressing metaplasia, SPEM):在胃体中,慢性炎症及氧化萎缩引起与肠型胃癌高度相关的两种化生形式,即以肠型细胞为主要特征的肠上皮化生,以及以深部胃窦腺体表达三叶因子2(TFF2)为主要特征的SPEM。1999年,Schmidt等^[23]首次报道了胃体部胃癌相邻区域表达TFF2而被称为解痉多肽表达性化生。SPEM谱系也特异性表达细胞黏附分子CD44变异体9(CD44v9)、西非单叶豆凝集素II(GS II)、聚集素蛋白(Clusterin)、黏蛋白6(MUC6)、乳清酸性蛋白4-二硫键核心结构域2(WFDC2)/人附睾蛋白4(HE4)等生物标记物^[24-26]。并且有报道HE4在胃体SPEM中的表达与胃癌风险的增加有关^[27]。现有研究认为,SPEM为癌前病变的初始步骤^[27]。Sáenz等^[28]认为,在幽门螺杆菌诱导的情况下,幽门螺杆菌通过胃黏膜上皮的结合位点唾液酸结合黏附素(SabA),与SPEM腺体中增加的糖基化受体唾液酸化的路易斯X抗原(sLex)连接,从而使幽门螺杆菌由胃窦扩展到胃体并最终致癌,即在慢性炎症条件下,幽门螺杆菌与SPEM腺体中sLex相互作用促进了胃黏膜癌前病变的进展。既往研究发现,胃型紧密连接蛋白18(stCldn-18)在胃炎和胃癌中表达下降^[29-30]。Suzuki等^[31]报道了缺乏stCldn18(stCldn18^{-/-})的小鼠通过细胞紧密连接发生胃酸渗漏,导致壁细胞数量急剧减少,从而诱发SPEM,并且证明与幽门螺杆菌感染无关。由此可见,SPEM的发生与TFF2、CD44v9、GS II、MUC6、HE4及Claudin-18等蛋白的表达失调有关,相关蛋白表达可作为诊断SPEM发生发展的标志物。

3. 异型增生或上皮内瘤变:目前研究认为,轻度异型增

生(低级别上皮内瘤变)进展缓慢,而中-重度异型增生(高级别上皮内瘤变)有较高的风险进展为胃癌。国内一项长达 10 年涉及 102 193 例患者的临床随访的回顾性分析显示,其中 364 例确诊为低级别上皮内瘤变的患者经过 1~10 年连续内镜随访后,虽然 51%~78.7% 的低级别上皮内瘤变患者可发生逆转,但仍有 0.45%~14.3% 的低级别上皮内瘤变患者发生了癌变^[32]。最近,Riera 等^[33]在小鼠化生诱导和进展模型及组织芯片免疫组化染色中观察到,在正常黏膜和 SPEM 中均未见见滋养层细胞表面抗原 2(Trop2)的表达,但在不完全的肠上皮化生中有 Trop2 的表达,且在所有的不典型增生和 84% 的胃癌病变中都观察到了 Trop2 的表达,进而提出 Trop2 是肠上皮化生向异型增生过渡的一个重要的生物标志物。因此,Trop2 在肠化生区域的表达可能是风险增加的一个指标,但仍需要进行多次前瞻性试验来检测多次筛查活检患者中这种相关性,以评估其作为胃癌风险预后指标的效应。因目前缺乏可靠的研究模型,针对异型增生的研究较少,有关其癌变的机制不详,有待于今后更深入的研究。

二、早期胃癌筛查方法研究现状

1. 分子标志物筛选及血清学筛查:血清学筛查是目前早期胃癌最常用的无创筛查方法。目前最常见的标志物包括胃蛋白酶原(PG) I (PG I)、II (PG II)、胃泌素 17(G-17)和幽门螺杆菌抗体。PG I 主要由胃底腺主细胞和颈黏液细胞分泌,而 PG II 除了胃底腺分泌外,胃窦幽门腺和近端十二指肠 Brunner 腺也能分泌^[34]。在胃黏膜萎缩时,PG I 水平随着主细胞的减少而下降,PG II 水平总体保持相对恒定,仅在萎缩累及胃体或者全胃时才会明显降低,而 PG I 与 PG II 比值(PGR)可随着慢性萎缩性胃炎进展而降低,且不易受到外界诸多因素干扰。通常将 PG I ≤ 70 g/L 且 PGR ≤ 3.0 作为萎缩性胃炎的诊断临界值及无症状健康人群的胃癌筛查界限值^[35]。G-17 主要由胃窦的 G 细胞分泌,其水平取决于胃内 pH 值和胃窦 G 细胞的数量,能很好地反映胃窦黏膜的萎缩状态。近来有研究表明,G-17 参与了胃癌发生和发展的全过程,胃癌患者血清 G-17 表达水平明显升高^[36]。也有研究发现,将 PG I、PG II、PGR、G-17、幽门螺杆菌抗体 5 项指标联合,可提高早癌筛查的灵敏度和特异度^[37]。我们团队在开展社区胃癌筛查时发现,将血清学检测联合流行病学及个体危险因素如年龄、胃癌家族史胃癌一级亲属等纳入筛查计划,可相对准确地筛选出胃癌高风险人群进行胃镜检查,从而获得较高的成本-效益比^[38-39]。

除了以上分子外,最近有研究发现 Popeye 结构域蛋白 1(POPDC1)^[40]、分泌型 WAP 结构域蛋白 HE4(WFDC2)^[41]、miR-17-92^[42]等在胃癌和肠上皮化生患者的血清中均高表达,这或许提示它们具有成为肠上皮化生和胃癌新的生物标志物和治疗靶点的潜力。有关血清学标志物胃癌的筛查目前也在不断研究探索之中,单一分子或单一组学得到的分子作为预测标志物仍存在缺陷,目前多组学、多种分子的联合预测将会成为一种研究趋势^[43]。

2. 新型胃镜筛查:胃镜下病变表现结合病理组织检查

仍是目前诊断早期胃癌的最直接有效的手段,但是在实际胃镜检查工作中,由于早期胃癌和癌前病变内镜下表现多种多样,在很多情况下很不典型,导致普通胃镜对早期胃癌胃黏膜的微细改变不易察觉,无法进行针对性活检病理检查^[44]。

近年来新型内镜如高分辨率内镜(high-resolution endoscopy, HRE)、色素内镜(chromoendoscopy)、放大内镜(magnification endoscopy, ME)、荧光内镜(fluorescence endoscopy)、窄带光成像技术(narrow-band imaging, NBI)、光学相干层析成像技术(optical coherence tomography, OCT)、光谱分析技术(point spectroscopy)、共聚焦激光显微内镜(confocal laser endomicroscopy, CLE)等不断涌现,在一定程度上提高了胃肠道肿瘤的早期诊断率。但仍有一些难以发现的病灶,其检出率完全依赖于内镜医生的自身素质,且在很多情况下阴性活检率很高,这不仅给患者带来一定的损伤,而且还增加了病理医生的负担。

为了突破目前基于形态学改变的内镜下诊断的局限性,满足体内活体成像的需求,“分子影像”的出现掀起了肿瘤诊断研究的热潮。分子影像是在分子、细胞水平对生理病理过程进行定性、定量与可视化,是肿瘤在体研究的有力工具。2011 年,Nature Medicine 杂志首次报道了靶向荧光分子探针在临床手术中实现卵巢癌灶导航的应用,自此靶向荧光分子探针辅助的分子影像技术成为热点。此后,靶向叶酸受体的 OTL38、靶向 VEGF 的 Bevacizumab-IRDye 800CW、靶向膜联蛋白的 BLZ-100 等靶向探针,已经相继进入内镜指导下的肿瘤筛查和术中导航的临床试验,为临床医生提供了实时精确的肿瘤信息,获得了极佳的数据反馈^[45]。靶向分子探针是分子影像的灵魂,而胃癌标志物的选择是靶向分子探针合成的前提。由于目前胃癌肿瘤标志物的相关研究,大多存在研究规模较小、纳入病例数偏少、随访时间较短等问题,使得其所报道的标记物欠缺确定性的临床价值^[46]。胃癌的蛋白质组学及单细胞测序等研究,为揭示与胃癌相关的蛋白质组改变提供了大量信息,但目前仍存在重大挑战^[47]。我们课题组前期通过高通量测序及组织芯片发现,CEACAM6 在胃癌前病变及癌组织中表达升高,进一步合成抗-CEACAM6 近红外荧光标记探针,初步探索发现该探针可有效标记癌前病变,可作为早期胃癌筛查的有效工具^[48],目前该研究正在进行比格犬胃癌模型体内研究。

3. 人工智能(artificial Intelligence, AI):大数据时代 AI 迅速发展,在消化内镜检查中,AI 也提供了无限可能。王智杰等^[48]采用卷积神经网络(CNN)构建深度学习模型,在早期胃癌的诊断方面具有较高的准确率、特异度和敏感度,均优于相比较的 4 名内镜医师。近年来,鼓楼医院研究团队在 AI 辅助内镜诊断方面做了大量研究工作,发现在深度卷积神经网络(DCNNs)系统的辅助下,实习内镜医生检测早期胃癌的能力明显提高,敏感度由 82.7% 提高到 94.7%,表现与经验丰富的专家相当(敏感度:94.7% 比 97.4%)。这些结果表明,DCNNs 系统对于提高早期胃癌的检出率具有很

大的潜力,对发展中地区缺乏广泛经验和培训的内镜工作者更有帮助^[50]。Kanesaka 等^[51]与 Zhu 等^[52]的研究,也都证明了 AI 参与下的早期溃疡型胃癌识别准确率和特异度均增高。但是, AI 模型需要分析极大量的训练图像并提取具体的临床特征,存在选择偏倚和疾病谱偏倚,导致诊断的假阳性率偏高, AI 辅助诊断也是不断学习、不断提高的过程,但很多情况下, AI 只能用于辅助诊断,而不能完全取代人工。

三、讨论与展望

近些年来胃癌前病变越来越受到重视,对其发病机制的研究也取得了不少进展,目前研究发现肠上皮化生、异型增生及 SPEM 作为重要的癌前病变,主要受 CDX1、CDX2、VIL1、MUC2、SOX2、KLF4、CD44v9、凝聚素蛋白、MUC6、HE4 及 Claudin-18 等分子调控,通过激活 β -catenin、Wnt、NF- κ B 及 ERK1/2 等信号通路从而发生发展。胃癌前病变发病机制的研究有赖于更客观、更成熟研究模型的建立,多组学标志物筛选及大规模人群验证将为胃癌前病变及胃癌血清学筛查提供可靠的标志分子,新型内镜及 AI 辅助技术将使得早期胃癌更容易被发现、更精准被活检。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [2] Cao W, Chen HD, Yu YW, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020[J]. Chin Med J (Engl), 2021, 134(7):783-791. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001474.
- [3] 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. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.01.071.
- [4] Amieva M, Peek RM. Pathobiology of *Helicobacter pylori*-induced gastric cancer[J]. Gastroenterology, 2016, 150(1):64-78. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.09.004.
- [5] Wang F, Meng W, Wang B, et al. *Helicobacter pylori*-induced gastric inflammation and gastric cancer[J]. Cancer Lett, 2014, 345(2):196-202. DOI: 10.1016/j.canlet.2013.08.016.
- [6] Lee YC, Chiang TH, Chou CK, et al. Association between *Helicobacter pylori* eradication and gastric cancer incidence: a systematic review and meta-analysis[J]. Gastroenterology, 2016, 150(5): 1113-1124. e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.01.028.
- [7] 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. DOI: 10.1007/s10120-015-0462-7.
- [8] Lee YC, Chen TH, Chiu HM, et al. The benefit of mass eradication of *Helicobacter pylori* infection: a community-based study of gastric cancer prevention[J]. Gut, 2013, 62(5):676-682. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302240.
- [9] 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. DOI: 10.1111/den.12030.
- [10] Rugge M, Genta RM, Fassan M, et al. OLGA gastritis staging for the prediction of gastric cancer risk: a long-term follow-up study of 7436 patients[J]. Am J Gastroenterol, 2018, 113(11): 1621-1628. DOI: 10.1038/s41395-018-0353-8.
- [11] 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. DOI: 10.1055/a-0859-1883.
- [12] Mutoh H, Sakurai S, Satoh K, et al. Cdx1 induced intestinal metaplasia in the transgenic mouse stomach: comparative study with Cdx2 transgenic mice[J]. Gut, 2004, 53(10): 1416-1423. DOI: 10.1136/gut.2003.032482.
- [13] Gutiérrez-González L, Wright NA. Biology of intestinal metaplasia in 2008: more than a simple phenotypic alteration [J]. Dig Liver Dis, 2008, 40(7): 510-522. DOI: 10.1016/j.dld.2008.02.029.
- [14] Barros R, Freund JN, David L, et al. Gastric intestinal metaplasia revisited: function and regulation of CDX2[J]. Trends Mol Med, 2012, 18(9): 555-563. DOI: 10.1016/j.molmed.2012.07.006.
- [15] Asano N, Imatani A, Watanabe T, et al. Cdx2 expression and intestinal metaplasia induced by *H. pylori* infection of gastric cells is regulated by NOD1-mediated innate immune responses [J]. Cancer Res, 2016, 76(5): 1135-1145. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-2272.
- [16] Hayakawa Y, Ariyama H, Stancikova J, et al. Mist1 expressing gastric stem cells maintain the normal and neoplastic gastric epithelium and are supported by a perivascular stem cell niche [J]. Cancer Cell, 2015, 28(6): 800-814. DOI: 10.1016/j.ccell.2015.10.003.
- [17] Shen J, Xiao Z, Wu WK, et al. Epigenetic silencing of miR-490-3p reactivates the chromatin remodeler SMARCD1 to promote *Helicobacter pylori*-induced gastric carcinogenesis [J]. Cancer Res, 2015, 75(4): 754-765. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-1301.
- [18] Fassan M, Volinia S, Palatini J, et al. MicroRNA expression profiling in the histological subtypes of Barrett's metaplasia[J]. Clin Transl Gastroenterol, 2013, 4(5): e34. DOI: 10.1038/ctg.2013.5.
- [19] Li T, Guo H, Li H, et al. MicroRNA-92a-1-5p increases CDX2 by targeting FOXD1 in bile acids-induced gastric intestinal metaplasia[J]. Gut, 2019, 68(10): 1751-1763. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-315318.
- [20] Yuan T, Ni Z, Han C, et al. SOX2 interferes with the function of CDX2 in bile acid-induced gastric intestinal metaplasia[J]. Cancer Cell Int, 2019, 19: 24. DOI: 10.1186/s12935-019-0739-8.
- [21] Wang N, Chen M, Ni Z, et al. HDAC6/HNF4 α loop mediated by miR-1 promotes bile acids-induced gastric intestinal metaplasia[J]. Gastric Cancer, 2021, 24(1): 103-116. DOI: 10.1007/s10120-020-01108-x.

- [22] Ni Z, Min Y, Han C, et al. TGR5-HNF4 α axis contributes to bile acid-induced gastric intestinal metaplasia markers expression[J]. *Cell Death Discov*, 2020, 6: 56. DOI: 10.1038/s41420-020-0290-3.
- [23] Schmidt PH, Lee JR, Joshi V, et al. Identification of a metaplastic cell lineage associated with human gastric adenocarcinoma[J]. *Lab Invest*, 1999, 79(6): 639-646.
- [24] Shimizu T, Choi E, Petersen CP, et al. Characterization of progressive metaplasia in the gastric corpus mucosa of Mongolian gerbils infected with *Helicobacter pylori*[J]. *J Pathol*, 2016, 239(4): 399-410. DOI: 10.1002/path.4735.
- [25] Shimizu T, Sohn Y, Choi E, et al. Decrease in MiR-148a expression during initiation of chief cell transdifferentiation[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2020, 9(1): 61-78. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2019.08.008.
- [26] Jeong H, Lee B, Kim KH, et al. WFDC2 promotes spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia through the up-regulation of IL33 in response to injury[J]. *Gastroenterology*, 2021, 161(3): 953-967.e15. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.05.058.
- [27] Weis VG, Goldenring JR. Current understanding of SPEM and its standing in the preneoplastic process[J]. *Gastric Cancer*, 2009, 12(4): 189-197. DOI: 10.1007/s10120-009-0527-6.
- [28] Sáenz JB, Vargas N, Mills JC. Tropism for spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia allows *Helicobacter pylori* to expand its intragastric niche[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(1): 160-174.e7. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.09.050.
- [29] Hayashi D, Tamura A, Tanaka H, et al. Deficiency of claudin-18 causes paracellular H⁺ leakage, up-regulation of interleukin-1 β , and atrophic gastritis in mice[J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(2): 292-304. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.10.040.
- [30] Hagen SJ, Ang LH, Zheng Y, et al. Loss of tight junction protein claudin 18 promotes progressive neoplasia development in mouse stomach[J]. *Gastroenterology*, 2018, 155(6): 1852-1867. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.08.041.
- [31] Suzuki K, Sentani K, Tanaka H, et al. Deficiency of stomach-type claudin-18 in mice induces gastric tumor formation independent of *H. pylori* infection[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2019, 8(1): 119-142. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2019.03.003.
- [32] 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,北京)[J]. *中华胃肠内镜电子杂志*, 2019, 6(2): 49-56. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-7157.2019.02.001.
- [33] Riera KM, Jang B, Min J, et al. Trop2 is upregulated in the transition to dysplasia in the metaplastic gastric mucosa[J]. *J Pathol*, 2020, 251(3): 336-347. DOI: 10.1002/path.5469.
- [34] 国家消化系疾病临床医学研究中心, 中华医学会消化内镜学分会, 中华医学会健康管理学分会, 等. 中国早期胃癌筛查流程专家共识意见(草案, 2017年, 上海)[J]. *中华消化杂志*, 2018, 38(2): 87-92. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2018.02.006.
- [35] Miki K, Morita M, Sasajima M, et al. Usefulness of gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method[J]. *Am J Gastroenterol*, 2003, 98(4): 735-739. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07410.x.
- [36] Shulkes A, Baldwin G. Biology and pathology of non-amidated gastrins[J]. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*, 2001, 234: 123-128.
- [37] Botezatu A, Bodrug N. Chronic atrophic gastritis: an update on diagnosis[J]. *Med Pharm Rep*, 2021, 94(1): 7-14. DOI: 10.15386/mpr-1887.
- [38] Ji L, Liu Z, Zhou B, et al. Community-based pilot study of a screening program for gastric cancer in a Chinese population[J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2020, 13(1): 73-82. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-19-0372.
- [39] 蔡晓刚, 纪璘, 杨成, 等. 无锡市大规模社区自然人群的胃癌筛查方法及结果分析[J]. *中华消化内镜杂志*, 2021, 38(6): 434-441. DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20200803-00677.
- [40] Han P, Lei Y, Li D, et al. Ten years of research on the role of BVES/POPDC1 in human disease: a review[J]. *Oncotargets Ther*, 2019, 12: 1279-1291. DOI: 10.2147/OTT.S192364.
- [41] Nozaki K, Ogawa M, Williams JA, et al. A molecular signature of gastric metaplasia arising in response to acute parietal cell loss[J]. *Gastroenterology*, 2008, 134(2): 511-522. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.11.058.
- [42] Li H, Wu Q, Li T, et al. The miR-17-92 cluster as a potential biomarker for the early diagnosis of gastric cancer: evidence and literature review[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(28): 45060-45071. DOI: 10.18632/oncotarget.15023.
- [43] So J, Kapoor R, Zhu F, et al. Development and validation of a serum microRNA biomarker panel for detecting gastric cancer in a high-risk population[J]. *Gut*, 2021, 70(5): 829-837. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322065.
- [44] Huang RJ, Choi AY, Truong CD, et al. Diagnosis and management of gastric intestinal metaplasia: current status and future directions[J]. *Gut Liver*, 2019, 13(6): 596-603. DOI: 10.5009/gnl19181.
- [45] Lamberts LE, Koch M, de Jong JS, et al. Tumor-specific uptake of fluorescent Bevacizumab-IRDye800CW microdosing in patients with primary breast cancer: a phase I feasibility study[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(11): 2730-2741. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0437.
- [46] Werner S, Chen H, Tao S, et al. Systematic review: serum autoantibodies in the early detection of gastric cancer[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(10): 2243-2252. DOI: 10.1002/ijc.28807.
- [47] Mohri Y, Toiyama Y, Kusunoki M. Progress and prospects for the discovery of biomarkers for gastric cancer: a focus on proteomics[J]. *Expert Rev Proteomics*, 2016, 13(12): 1131-1139. DOI: 10.1080/14789450.2016.1249469.
- [48] An F, Zheng C, Zhang G, et al. Carcinoembryonic antigen related cell adhesion molecule 6 promotes carcinogenesis of gastric cancer and anti-CEACAM6 fluorescent probe can diagnose the precancerous lesions[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 643669. DOI: 10.3389/fonc.2021.643669.
- [49] 王智杰, 高杰, 孟茜茜, 等. 基于深度学习的人工智能技术在早期胃癌诊断中的应用[J]. *中华消化内镜杂志*, 2018, 35(8): 551-556. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2018.08.004.
- [50] Tang D, Wang L, Ling T, et al. Development and validation of a real-time artificial intelligence-assisted system for detecting early gastric cancer: a multicentre retrospective diagnostic study[J]. *EBioMedicine*, 2020, 62: 103146. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.103146.
- [51] Kanesaka T, Lee TC, Uedo N, et al. Computer-aided diagnosis for identifying and delineating early gastric cancers in magnifying narrow-band imaging[J]. *Gastrointest Endosc*, 2018, 87(5): 1339-1344. DOI: 10.1016/j.gie.2017.11.029.
- [52] Zhu Y, Wang QC, Xu MD, et al. Application of convolutional neural network in the diagnosis of the invasion depth of gastric cancer based on conventional endoscopy[J]. *Gastrointest Endosc*, 2019, 89(4): 806-815. e1. DOI: 10.1016/j.gie.2018.11.011.

PENTAX
MEDICAL



阔“视”界 大有可为

ERSU10

超声电子十二指肠内窥镜：国械注进 20213060225
超声电子十二指肠内窥镜：国械注进 20213060226
超声电子十二指肠内窥镜：国械注进 20213060227
沪械广审（文）第 260623-25522 号
生产商：豪雅株式会社
生产商地址：东京都新宿区西新宿六丁目 10 番 1 号
禁忌内容或注意事项详见说明书

广告



测漏

手工清洗、漂洗

OER-Smart

干燥

存储

OER-Smart 内镜清洗消毒装置

智能

采用触摸屏技术
操作、设置更轻松

触摸屏提示“错误信息”
触摸屏指示“解决方法”

可设置“自动漏水测试”
可实施“泄漏内镜去污”

安心

管道监测功能
减少操作失误

连接口的溢流结构
使清洗消毒更充分

日志数据管理
可追溯内镜清洗消毒记录

可靠

具备超声清洗功能

测试有效的清洗剂：
EndoRapid碱性洗涤剂

测试有效的消毒剂：
Acocide过氧乙酸(PAA)

产品拥有ZL 2016 8 0001781.3 等9项中国发明专利

奥林巴斯(北京)销售服务有限公司

北京总部：北京市朝阳区新源南路1-3号平安国际金融中心A座8层
电话：010-58199000

国械注进20222110107
禁忌内容或注意事项详见说明书
沪械广审(文)第270223-41581号
PE104 V01-2209

OLYMPUS