·综述·

细胞内镜在上消化道早癌中的应用研究

陈亚丽　李赟　尹跃霏　张德奎

食管癌与胃癌是常见的上消化道恶性肿瘤，发病率高。2013 年全球胃癌患病人数大约是 98.4 万，死亡人数大约是 84.1 万，发病率在所有癌症中排名第 5[1]。我国胃癌发病率远高于其他发展中国家与发达国家[2]，2016 年肿瘤登记中心收录的数据显示，中国恶性肿瘤发病与死亡率中胃癌居于第 3 位[3]。2013 年食管癌发病率居全部恶性肿瘤的第 9 位，死亡率第 6 位，死亡人数约 44 万[1]。食管癌与胃癌的发生发展均是一个缓慢变化的过程，经过癌前病变多年的持续发展才能进展为癌。因此通过二级预防进行癌前病变和早期胃癌诊断，对高危人群进行筛查或随访，能有效降低死亡率、提高患者生存质量。内镜检查因检出率高被广泛用于上消化道癌的早期诊断。传统的内镜主要依据镜下黏膜结构以及颜色的变化来识别微小病变，并对可疑病变取活检进行病理组织学检查，确定病变性质指导治疗。但在普通内镜检查时仍有可能错过一些早期病变。组织活检属于有创检查，尤其对于凝血功能障碍或有出血风险的患者，活检后可能出现大量出血。微创医学是当今医学的主流和趋势，在微创医学的核心技术中，以现代消化内镜技术发展最为全面和成熟，已经成为消化系统疾病诊断、治疗最重要的手段之一[4]。各种新型内镜不断被开发出来，试图提高诊断的准确性、早期发现恶性病变。细胞内镜系统（endocytoscopy system）是一种具有超高分辨率、超高放大能力的内镜，可以观察到细胞水平，发现细胞以及细胞核的异常，实现在一次常规内镜检查中即时“光学活检”，具有替代常规组织病理活检的潜能[5]。虽然细胞内镜系统目前仍只是科研工具，但它的出现使得内镜检查技术上升到了一个新的高度。本文基于现有的临床研究文献，对细胞内镜及其在上消化道早癌应用中的研究现状进行综述。

一、细胞内镜系统

1.细胞内镜的研发背景：细胞内镜是在放大内镜的基础上发展来的，是一种具有超高分辨率、超高放大能力的接触型内镜，所有的细胞内镜仪器都要求内镜尖端与组织表面接触。1979 年 Hamou[6] 最先用高倍显微宫腔镜观察到了子宫黏膜的显微结构；之后有学者采用刚性接触内镜观察咽喉部黏膜，内镜尖端直接接触染色的黏膜表面，用白光扫描靶黏膜，观察到了异常的黏膜上皮细胞，得到了细胞水平的图像[7-8]；Kubo 等[9] 用超高放大倍数的内镜观察到了正常的食管黏膜细胞。这些结果均表明直接观察活体细胞是完全可能的。

2.细胞内镜发展历程：2003 年日本开发出了一种用于胃肠道检查的柔性接触内镜，也就是第一代细胞内镜系统。经过十多年的发展，至今已陆续开发出了四代细胞内镜系统。每一代都克服前一代内镜的缺陷，越来越具有临床实用价值。2003 年开发的第一代细胞内镜属于导管内镜，直径为 3.2 mm，需通过其他治疗内镜（母镜，直径为 3.7 mm）的辅助器械通道才能进行检查，不能通过常规放大内镜的辅助器械通道[10-12]。该导管内镜包含 2 款不同放大倍数的内镜：XEC120U（14 英寸显示器，可放大 1100 倍，视野范围 120 μm×120 μm）和 XEC300F（14 英寸显示器，可放大 450 倍，视野范围 300 μm×300 μm），观察组织深度均只有 30 μm[10-12]。这种导管内镜系统最大的好处是有 2 套显示器，一套连接母镜，一套连接细胞内镜，可以同时观察。在母镜发现病变后，细胞内镜可以进一步准确定位病变进行评估[10]。使用这种内镜，Kumagai 等[13] 在 2003 年在活体观察到了正常食管鳞状上皮细胞与食管鳞状细胞癌细胞图像。2005 年开发出的第二代细胞内镜系统，已发展成集合式细胞内镜系统（GIF-Y0001），其外直径 11.6 mm，有 2 个镜头，间隔 2 mm，一个可逐渐增加放大倍数达 80 倍，另一个可以放大到 450 倍，连接 19 英寸显示器，视野范围 400 μm×400 μm，但观察组织深度也只有 30 μm，无法观察微小病变[10-12]。

2009 年开发出了第三代内镜系统——连续变焦细胞内镜 GIF-Y0002，该内镜有一个镜头，通过一个调节手柄可逐渐增加放大倍数到 380 倍，确保了病变部位的准确定位，视野范围 700 μm×600 μm，内镜外直径 10.7 mm，连接 19 英寸显示器。GIF-Y0002 可以先在非放大模式下观察病变的形状、颜色，再于 80 倍低倍放大非接触模式下观察表面血管，然后转换成高倍放大接触模式调节焦距观察血流，最后喷洒染色剂在最大倍数放大模式下观察表面的细胞[11,14]。GIF-Y0002 已经克服了第一、二代细胞内镜的缺点，能逐渐增加放大倍数，观察特定的黏膜病变，但在最高放大 380 倍时仍看不清细胞核异常，病理诊断特异度不高。2015 年开发出了第四代细胞内镜——新型连续变焦细胞内镜 GIF-Y0074，可逐渐增加放大倍数达 500 倍，视野范围 570 μm×500 μm，外直径也只有 9.7 mm；采用数字放大可实现 900 倍放大[12]。研究显示 GIF-Y0074 在最大放大倍数时得到的细胞

DOI：10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2018.10.022
作者单位：730030 兰州，兰州大学第二医院消化内科
通信作者：张德奎，Email：sczdk1972@163.com

图像比前几代更清晰、明亮，能清晰显示细胞及细胞核异常[12]。

3.细胞内镜染色剂：为了使组织间以及细胞核质间的差异更加明显，细胞内镜检查前需对组织黏膜染色。染色前需要用清水或硅油冲洗黏膜，清除黏膜上附着的黏液，以便更好地着色。Kodashima 等[15]报道了结晶紫与亚甲蓝双染色的胃黏膜图像质量优于单用亚甲蓝染色。对于胃黏膜的染色大多选用 0.05%结晶紫与 1%亚甲蓝溶液[5,16-17]，食管染色大多选择亚甲蓝或甲苯胺蓝[13,18-19]。单独用结晶紫可有效染色细胞质；亚甲蓝单独染色可以突出细胞结构的细节，包括细胞核和细胞质；双染色可清晰显现黏膜特征[16]。

二、细胞内镜在上消化道癌性病变中的研究现状

1.细胞内镜在早期食管癌中的应用：食管癌的发生发展是慢性、多因素、多阶段的过程，早期发现癌前病变及早期食管癌并进行积极治疗，是降低死亡率的有效手段。组织学诊断食管恶性病变只需要有细胞密度增加和核异常的证据。细胞内镜具有超高的放大能力，能通过观察细胞以及细胞核的异常确定病变性质。体内与体外的多项研究表明，细胞内镜可以准确识别正常食管上皮与癌变上皮。在细胞内镜下，正常食管上皮与癌变上皮之间界限明显，细胞以及细胞核形状、大小不同，易于识别，癌变上皮细胞密度明显高于正常上皮，排列不规则，细胞极度异型，核大小、染色不一，形状不规则；正常食管上皮细胞规律排列，核大小形状均匀，核质比均一且低，与组织学图像相似[13,18-19]。Fujishiro 等[20]通过 XEC-300-U 细胞内镜对手术切除的食管标本进行体外观察发现，细胞内镜图像与组织学检查一样，癌变区细胞核明显增加，每个镜头下平均细胞核数目在正常黏膜区域为（129±14.8）个，在癌变区为（550±66.5）个。也有研究发现细胞内镜的图像质量限制了细胞内镜的应用。Kumagai 等[21]的一项研究发现，细胞内镜（GIF-Y0002）在 380 倍放大时能清楚看到结构的异常，但细胞核的异常不是很明显；当放大到 600 倍时明显观察到细胞核异常，对食管肿瘤性与非肿瘤性病变诊断准确性与敏感度明显提高。该研究认为如果可以同时显现核密度的增加及核异常，完全可以省去常规活检，直接在细胞内镜下做出病理诊断。

细胞内镜在一定程度上可以代替组织学活检。Kumagai 等[22]将碘染后细胞内镜下的食管黏膜分为 4 种类型：0 型，正常染色；1 型，无碘染，能显示正常鳞状上皮细胞（核质比低，无核异常，低细胞密度）；2 型，无碘染，核密度增高但核异常不明显；3 型，无碘染，核密度和核异常明显增加。将 3 型作为诊断食管鳞癌的标准，对 71 例食管鳞癌用 3 种不同放大倍数的细胞内镜（XEC120U，×1100；XEC300F，×450；GIF-Q260EC1，×450）进行活体检查，3 种内镜对核密度增加的显示程度分别为 98%，94%和 93%，对核异常的显示程度分别为 90%，78%和 80%；3 种内镜检查中分别有 84%、66%和 67%的患者可以省去常规的组织学活检。Kumagai 等[14]另一项研究对 39 例食管鳞状细胞癌和 14 例（包括 15 个病变部位）食管非肿瘤性病变使用 GIF-Y0002 观察，发现依据内镜图像，内镜医师及病理医师对病变诊断的总体敏感度、特异度分别达 100%、80.0%和 94.9%、46.7%；依据之前的分类方法，GIF-Y0002 在 2 型和 3 型中均能看到核密度明显增加，但因为放大倍数低，无法清晰看到核异常，所以认为仅将 3 型定义为恶性病变仍有疑虑，1 型属于良性病变完全可以省去病理活检，2 型包含多种组织状态，还需要取活组织行病理学检查确定性质；该研究也发现核密度的增加不仅是癌性病变独有，食管炎和低级别上皮内瘤变也会有细胞核密度增加，提高放大倍数可以提高诊断准确性。Pohl 等[23]对 16 例常规放大内镜检查无异常的巴雷特食管患者行细胞内镜检查，发现大多数图像质量不佳无法进行评估，放大1 125倍的图像质量明显优于放大 450 倍，肿瘤性改变只能在少数图像中看到，无法从正常黏膜中辨别出高级别异型增生和癌变；放大 450 倍时大约有 49%的病变无法进行评估，放大 1 125倍时仍有 22%的病变无法评估；在组织学诊断的活检病变中只有 4.2%诊断腺癌，16.9%高级别异型增生，12.1%低级别异型增生。也有人认为结合宏观内镜图像对细胞内镜图像进行评估，能明显增加诊断的准确性[24]。有研究使用新型连续变焦细胞内镜 GIF-Y0074，对 32 例食管鳞状细胞癌观察，发现最大放大倍数时得到的细胞图像比前几代细胞内镜图像更清晰、更亮，可能实现内镜检查时即刻得出活体病理诊断[12]。

对于细胞内镜下食管病变的分级目前还没有统一、规范化的标准。Inoue 等[25]根据细胞内镜放大 450 倍图像提出了细胞内镜下食管病变诊断标准，1 级：直径大、胞浆丰富的菱形细胞规则排列，核小居中；2 级：细胞边缘变圆，大小不同的小型核；3 级：细胞变小，核致密；4 级：细胞数目增加，核质比增加；5 级：大小不一的细胞排列不规则，核质比高。1～5 级分别提示正常食管鳞状上皮、炎症或反应性变化、交界性病变、强烈提示恶性病变、绝对恶性病变。4、5 级对于恶性病变的阳性预测值为 94%，假阴性率 16.7%，假阳性率 6.3%，区分良性（1～3 级）、恶性（4～5 级）病变的总体准确率 82%。Tomizawa 等[26]在 Inoue 提出的分级方法基础上又提出了细胞内镜下巴雷特食管的诊断标准，1 级：鳞状上皮，胞浆丰富的菱形细胞规律排列；2 级：无不典型增生，细胞数目增加，细胞和细胞核大小不等；3 级：有不典型增生，细胞核密度增加，染色质致密，核分裂显著；4 级：符合异型增生，细胞大小不同、排列不规则，核模糊增大。该研究发现，没有经验的临床医师根据新的分级标准识别正常食管鳞状上皮和食管腺癌的准确率分别高达 99.4%和 98.3%，识别巴雷特食管有无异型增生的准确率达到 83.0%，评估者间一致性非常高（ICC 分别是 0.932 和 0.897）。这种新的分类方法能够区分巴雷特食管有无异型增生，但无法区分低级别与高级别异型增生。

2.细胞内镜在早期胃癌中的应用：内镜检查虽然已经普遍用于胃癌的筛查，但大部分早期胃癌在普通白光内镜检查

时难以诊断,高倍内镜检查时仍有 20%~25%遗漏[27]。细胞内镜放大到 80~100 倍的图像能看到结构的异型性[13],400~1 000倍超高放大图像反映细胞异型性[25]。细胞内镜下能清楚地看到胃腺的形态、胃小凹的细胞组成及排列、细胞核的染色程度等[5]。细胞内镜下,正常胃底腺黏膜表现为胃小凹上皮以圆圈形式排列,腺腔呈圆形,细胞核淡染;正常幽门腺黏膜表现为胃小凹上皮排列成脊,腺腔呈裂隙状,上皮细胞排列整齐,与 HE 染色组织切片一样,细胞核淡染,无异型性;肠化生的胃黏膜表现为胃小凹上皮呈绒毛状结构(大小不一),由于上皮萎缩,腺体管腔扩大,有些上皮细胞有空泡,提示杯状细胞,与 HE 染色的组织学检查结果非常相似;高分化腺癌表现为腺体分支不规则,管腔宽度不同,上皮排列紊乱,细胞核深染、假复层,核密度和核异型性增加;低分化腺癌表现为管状结构完全丧失,核超染[16-17,28-29]。细胞内镜对正常胃黏膜有很高的辨别能力,细胞内镜 GIF-Y0002 放大 380 倍时的胃黏膜根据形态不同分为 n-Pit 型(正常的胃底腺,胃小凹呈“针孔”或短线状规则结构,周围有毛细血管网)和 n-Pap 型(正常胃窦腺,每个突起表面圆而光滑,胃小凹内有螺旋状的毛细血管,这些结构规则紧密排列),n-Pit 型识别胃体正常黏膜的敏感度和特异度达 94.4%和 97.1%,n-Pap 型识别胃窦部正常黏膜的敏感度和特异度达 92.0%和 86.7%,虽然该内镜可以观察到结构的不同,但观察不到细胞水平[16]。

细胞内镜可以实现组织学活检,对胃癌诊断的准确性很高。对 30 例早期胃癌病变及其周围组织的细胞内镜(GIF-Y0002)图像评估发现,内镜下诊断胃癌的敏感度、特异度、准确率分别是 88.0%、92.9%、90.6%,病理活检诊断分别是 88.9%、91.3%、90.0%,两者之间没有明显差异。在胃小弯处因心脏搏动细胞内镜图像容易有伪影,对穹窿或胃大弯处病变细胞内镜很难放置,因此在这些位置的观察比较困难[29]。Kaise 等[30]使用细胞内镜 GIF-Y0002 观察病变,根据细胞内镜下腺体结构及细胞核的不规则性来定义非典型增生,高级别非典型增生有以下特点:腺腔缺如、融合,核不规则、异形、肿胀、排列紊乱;虽然大约有 10%的病变因为染色太差无法进行评估,但细胞内镜下高级别非典型增生对胃癌诊断价值很高,敏感度,特异度,阳性预测值和阴性预测值分别是 86%,100%,100%,和 94%。也有研究显示使用细胞内镜 GIF-Y0002 观察,将细胞内镜下定义的高级别非典型增生作为诊断胃癌的标准,敏感度、特异度、准确率、阳性预测值、阴性预测值分别为 78.4%,93.3%,87.3%,85.4%和 87.3%,证实不同水平内镜医师之间的诊断没有明显差异[31]。以上研究表明,以细胞内镜下定义的高级别非典型增生作为诊断胃癌的标准,细胞内镜 GIF-Y0002 对早期胃癌能达到满意诊断。

de Vries 等[32]报道肠化胃癌的年发病率为 0.25%,轻至中度不典型增生为 0.6%,重度异型增生为 6%。早期识别并处理早期胃癌是改善患者预后的最主要措施。细胞内镜 GIF-Y0002 可以准确识别正常与肠化生的胃窦黏膜。以出现杯状细胞作为诊断肠化的标准,细胞内镜 XEC-300-2 对肠化诊断有很好的提示作用,但是不能区分低级别异型增生和肠化,450 倍放大的图像质量不是特别好[28]。Pohl 等[23]也报道了 450 倍放大细胞内镜有 49%的病变不能诊断,1125 倍放大后大约有 22%的病变不能准确识别。

三、发展前景

综上所述,细胞内镜发展前景光明,作为一种新型的具有超高分辨率及放大能力的内镜,可以观察到细胞水平,发现细胞以及细胞核异型性,实现了在单次检查中即时“光学活检”,实现了虚拟的病理活检,为内镜发展打开了新的天地。虽然细胞内镜极具发展潜能,但目前的研究资料有限,仅有小样本的临床研究数据,临床使用的可行性还需要大样本、多中心的临床研究进一步证实。与横断面成像和活检病理组织学检查不同,细胞内镜在水平面上提供黏膜表面表浅层的图像,不能对早期肿瘤病变深度分期。细胞内镜是一项高难度技术,对内镜医师的技术、病理知识掌握要求很高。目前还没有系统的、规范的基于细胞内镜图像的组织病理诊断与鉴别标准。但细胞内镜仍然很有潜力,随着技术的成熟,有希望运用于临床。

参 考 文 献

[1] Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A, et al. The Global Burden of Cancer 2013[J]. JAMA Oncol, 2015, 1(4): 505-527. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.0735.

[2] 王永川, 魏丽娟, 刘俊田, 等. 发达与发展中国家癌症发病率与死亡率的比较与分析[J].中国肿瘤临床,2012,39(10): 679-682. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2012.10.014.

[3] 王维琼. 2016 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J].临床医药文献电子杂志, 2017, 4(19): 3604. DOI: 10.3877/j.issn.2095-8242.2017.19.030.

[4] 高竹清, 李鹏, 冀明, 等. "一带一路"倡议下我国消化内镜事业发展的机遇与挑战[J].中华消化内镜杂志,2018,35(1):15-17. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2018.01.002.

[5] Sumiyama K. Past and current trends in endoscopic diagnosis for early stage gastric cancer in Japan[J]. Gastric Cancer, 2017,20(Suppl 1):20-27. DOI: 10.1007/s10120-016-0659-4.

[6] Hamou JE. Microendoscopy and contact endoscopy: US, 4, 385.810[P]. 1983-05-31.

[7] Andrea M, Dias O, Santos A. Contact endoscopy of the vocal cord: normal and pathological patterns[J]. Acta Otolaryngol, 1995,115(2):314-316.

[8] Pak MW, To KF, Leung SF, et al. In vivo diagnosis of persistent and recurrent nasopharyngeal carcinoma by contact endoscopy[J]. Laryngoscope, 2002, 112(8 Pt 1): 1459-1466. DOI: 10.1097/00005537-200208000-00025.

[9] Kubo K, Fujino MA. Ultra-high magnification endoscopy of the normal esophageal mucosa[J]. Gastrointest Endosc, 1997, 46(1):96-97.

[10] Kumagai Y, Kawada K, Yamazaki S, et al. Endocytoscopic observation of esophageal squamous cell carcinoma [J]. Dig Endosc, 2010, 22 (1): 10-16. DOI: 10.1111/j.1443-1661.2009.00931.x.

[11] Kumagai Y, Kawada K, Yamazaki S, et al. Prospective replacement of magnifying endoscopy by a newly developed endocytoscope, the 'GIF-Y0002'[J]. Dis Esophagus, 2010,23(8):627-632. DOI: 10.1111/j.1442-2050.2010.01074.x.

[12] Kumagai Y, Takubo K, Kawada K, et al. A newly developed continuous zoom-focus endocytoscope[J]. Endoscopy, 2017,49(2):176-180. DOI: 10.1055/s-0042-119267.

[13] Kumagai Y, Monma K, Kawada K. Magnifying chromoendoscopy of the esophagus: in-vivo pathological diagnosis using an endocytoscopy system[J]. Endoscopy, 2004,36(7):590-594. DOI: 10.1055/s-2004-814533.

[14] Kumagai Y, Kawada K, Yamazaki S, et al. Current status and limitations of the newly developed endocytoscope GIF-Y0002 with reference to its diagnostic performance for common esophageal lesions[J]. J Dig Dis, 2012,13(8):393-400. DOI: 10.1111/j.1751-2980.2012.00612.x.

[15] Kodashima S, Fujishiro M, Takubo K, et al. Ex-vivo study of high-magnification chromoendoscopy in the gastrointestinal tract to determine the optimal staining conditions for endocytoscopy [J]. Endoscopy, 2006, 38(11): 1115-1121. DOI: 10.1055/s-2006-944915.

[16] Sato H, Inoue H, Ikeda H, et al. In vivo gastric mucosal histopathology using endocytoscopy[J]. World J Gastroenterol, 2015,21(16):5002-5008. DOI: 10.3748/wjg.v21.i16.5002.

[17] Sato H, Inoue H, Hayee B, et al. In vivo histopathology using endocytoscopy for non-neoplastic changes in the gastric mucosa: a prospective pilot study (with video)[J]. Gastrointest Endosc, 2015,81(4):875-881. DOI: 10.1016/j.gie.2014.08.019.

[18] Fujishiro M, Kodashima S, Takubo K, et al. Detailed comparison between endocytoscopy and horizontal histology of an esophageal intraepithelial squamous cell carcinoma [J]. Dis Esophagus, 2008, 21(2): 181-185. DOI: 10.1111/j.1442-2050.2007.00707.x.

[19] Banerjee R, Reddy DN, Rao GV, et al. Application of high-resolution narrow band imaging and endocytoscopy for early diagnosis of esophageal neoplasia[J]. Indian J Gastroenterol, 2008,27(5):204-206.

[20] Fujishiro M, Takubo K, Sato Y, et al. Potential and present limitation of endocytoscopy in the diagnosis of esophageal squamous-cell carcinoma: a multicenter ex vivo pilot study [J]. Gastrointest Endosc, 2007,66(3):551-555. DOI: 10.1016/j.gie.2007.03.1044.

[21] Kumagai Y, Kawada K, Higashi M, et al. Endocytoscopic observation of various esophageal lesions at×600: can nuclear abnormality be recognized? [J]. Dis Esophagus, 2015,28(3):269-275. DOI: 10.1111/dote.12183.

[22] Kumagai Y, Kawada K, Yamazaki S, et al. Endocytoscopic observation for esophageal squamous cell carcinoma: can biopsy histology be omitted? [J]. Dis Esophagus, 2009,22(6):505-512. DOI: 10.1111/j.1442-2050.2009.00952.x.

[23] Pohl H, Koch M, Khalifa A, et al. Evaluation of endocytoscopy in the surveillance of patients with Barrett's esophagus [J]. Endoscopy, 2007, 39 (6): 492-496. DOI: 10.1055/s-2007-966340.

[24] Eberl T, Jechart G, Probst A, et al. Can an endocytoscope system (ECS) predict histology in neoplastic lesions? [J]. Endoscopy, 2007,39(6):497-501. DOI: 10.1055/s-2007-966446.

[25] Inoue H, Sasajima K, Kaga M, et al. Endoscopic in vivo evaluation of tissue atypia in the esophagus using a newly designed integrated endocytoscope: a pilot trial [J]. Endoscopy, 2006, 38(9):891-895. DOI: 10.1055/s-2006-944667.

[26] Tomizawa Y, Iyer PG, Wongkeesong LM, et al. Assessment of the diagnostic performance and interobserver variability of endocytoscopy in Barrett's esophagus: a pilot ex-vivo study[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(46): 8652-8658. DOI: 10.3748/wjg.v19.i46.8652.

[27] Kaise M. Advanced endoscopic imaging for early gastric cancer [J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2015,29(4):575-587. DOI: 10.1016/j.bpg.2015.05.010.

[28] Chiu PW, Ng EK, To KF, et al. Recognition of goblet cells upon endocytoscopy indicates the presence of gastric intestinal metaplasia [J]. Dig Endosc, 2014, 26 (1): 52-56. DOI: 10.1111/den.12050.

[29] Tsurudome I, Miyahara R, Funasaka K, et al. In vivo histological diagnosis for gastric cancer using endocytoscopy[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23 (37): 6894-6901. DOI: 10.3748/wjg.v23.i37.6894.

[30] Kaise M, Ohkura Y, Iizuka T, et al. Endocytoscopy is a promising modality with high diagnostic accuracy for gastric cancer[J]. Endoscopy, 2015,47(1):19-25. DOI: 10.1055/s-0034-1377965.

[31] Kaise M, Kimura R, Nomura K, et al. Accuracy and concordance of endocytoscopic atypia for the diagnosis of gastric cancer [J]. Endoscopy, 2014, 46 (10): 827-832. DOI: 10.1055/s-0034-1377524.

[32] 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.

(收稿日期:2017-12-22)

(本文编辑:朱悦)