



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.10.019
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2015.10.019
Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(10):1444-1450.

· 文献综述 ·

胃黏膜肠上皮化生的研究进展

余钧辉, 郑见宝 综述 孙学军 审校

(西安交通大学第一附属医院 普通外科, 陕西 西安 710061)

摘要

胃黏膜肠上皮化生(IM)普遍认为是胃腺癌多阶段发生模式的中间阶段, 已被视为癌前病变。IM有多种发病因素, 且有越来越多的分子被证实参与了其发生机制。流行病学证据显示IM可能具有可逆性, 但是目前仍存在争议。笔者就IM的病因、分子机制、是否可逆等方面研究进展综述文献。

关键词

胃肿瘤; 化生; 综述文献
中图分类号: R735.2

Research progress in intestinal metaplasia of the gastric mucosa

YU Junhui, ZHENG Jianbao, SUN Xuejun

(Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital, Medical College, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China)

Abstract

Gastric intestinal metaplasia (IM) is generally believed an intermediate stage in the multistep process of gastric adenocarcinoma, and considered as precancerous lesion. IM has multiple pathogenic factors, and many molecules have been found involved in the mechanisms for its occurrence. Epidemiological evidence showed the possibility of reversibility in IM, but it is still controversial at present. The authors address, in this paper, the research progress in respects of causes, molecular mechanism and reversibility of IM.

Key words

Stomach Neoplasms; Metaplasia; Review
CLC number: R735.2

在世界范围内, 胃癌的发病率在常见恶性肿瘤中位居第4位, 其病死率在恶性肿瘤中位居第2位^[1]。胃癌确诊时常处于进展晚期及缺乏规范有效的治疗手段, 是导致患者高病死率的主要原因。肠上皮化生(intestinal metaplasia, IM)普遍认为是胃腺癌多阶段发生模式的一种癌前病

变。最近的研究^[2]表明胃黏膜IM的患者发生胃癌的风险是正常人群的10倍左右。对高危人群开展胃镜检查 and 活检, 重点随访监测具有胃黏膜IM或异型增生的患者, 及早发现早期胃癌, 进行内镜下切除或者外科手术治疗, 从而提高胃癌患者的生存率, 具有十分重要的临床价值。本文将主要从病因学研究和分子机制改变回顾胃黏膜IM的研究进展。

1 IM的组织学特点及分型

IM指胃黏膜上皮细胞被肠型上皮细胞所代替, 即胃黏膜中出现类似小肠或大肠黏膜的上皮细胞。从形态学上, IM的主要特点就是出现分泌

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81101874; 81172362);
陕西省科技统筹创新工程计划资助项目(2013KTCQ
03-08)。

收稿日期: 2015-07-17; 修订日期: 2015-09-20。

作者简介: 余钧辉, 西安交通大学第一附属医院住院医师,
主要从事消化道肿瘤基础与临床方面的研究。

通信作者: 孙学军, Email: sunxy@mail.xjtu.edu.cn

黏蛋白的杯状细胞。应用不同的组织学和组织化学技术,IM分为不同的亚型。IM有几种不同的分类系统,应用最广泛的是由Jass和Filepe^[3]提出的。Jass和Filepe根据上皮细胞形态学特点和黏蛋白类型将IM分为完全性IM(I型)和不完全性IM(II和III型)。不完全性II型IM有发展成癌症的中度风险^[4]。不完全性III型IM被认为是IM的晚期阶段,与胃癌发生的关系更为紧密^[5]。然而,这种观念未被广泛接受,有待于进一步探讨。

2 IM的病因学

2.1 幽门螺杆菌与IM

研究表明,幽门螺杆菌(*H.pylori*)感染在胃黏膜IM中起着重要的作用,认为是导致胃癌发生的主要病因。1992年,Correa^[6]提出一个导致胃癌发生的模式,幽门螺杆菌感染及其它环境因素的共同作用,促发了胃黏膜病变的逐级进展。1994年世界卫生组织下属国际癌症研究机构(IARC)根据流行病学研究和组织学结果将幽门螺杆菌列为一级致癌物质,每年全球新发的胃癌病例中至少有75%与幽门螺杆菌有密切关系^[7]。幽门螺杆菌菌株中具有定植及致病作用的因子包括毒力因子CagA、空泡毒素VacA及细菌膜蛋白,研究^[8]表明CagA阳性的幽门螺杆菌菌株可增加发生胃黏膜IM及胃癌风险。Kim等^[9]报道幽门螺杆菌感染者胃癌发病率是无幽门螺杆菌感染者的10.9倍。日本学者Uemura等^[10]对1526例患者平均随访7.8年,发现幽门螺杆菌感染增加可增加胃癌发生的危险性,并且幽门螺杆菌感染与胃黏膜萎缩及IM密切相关。然而,幽门螺杆菌感染者中IM的比例仅有30%,其中只有大约1%~2%左右发展为胃癌,这表明幽门螺杆菌感染的作用亦可能受流行程度、环境、细菌毒力和宿主等因素影响。

2.2 胆汁酸与IM

目前,临床和实验研究发现胆汁反流与胃黏膜IM和胃癌密切相关。早在1940年,Cook等^[11]报道小鼠注射脱氢胆酸可以诱导肿瘤,第一次提出胆汁酸是一种致癌物。早期学者观察到胃大部分切除后患者残胃炎及残胃癌的发生增加,提出可能是由于胃大部分切除后胃肠解剖结构的变化,引起胃内胆汁反流增加,导致残胃炎及残胃癌的

发生^[12]。现在有越来越多的证据表明胆汁酸可以产生ROS/RNS,引起DNA损伤,增加突变频率,诱导凋亡,是消化道肿瘤发生的重要的危险因素^[13-14]。Tatsugami等^[15]研究表明,在幽门螺杆菌阳性人群中,胆汁酸浓度与胃黏膜上皮萎缩及IM的严重程度呈正相关;胆汁酸浓度高的患者发生胃癌的危险性比胆汁酸浓度低的患者高。Matsuhisa等^[16]进行了一项多中心的、大规模的横断面调查,研究胆汁反流与萎缩性胃炎及胃黏膜IM之间的相关性,得出高浓度的胆汁反流(>369 nmol/mL)可以增加发生胃黏膜IM的危险性,无论是否伴有幽门螺杆菌感染;但是胆汁反流并不导致萎缩性胃炎,表明胆汁酸可能是诱导胃黏膜IM的独立危险因素。国内学者丁慧等^[17]以胆汁酸反流的患者为研究对象,结果表明高浓度胆汁酸是引起胃黏膜IM和IM标志物CDX2、MUC2表达的重要因素,且作用可能大于幽门螺杆菌感染。

2.3 其他因素与IM

另外,高盐饮食、腌制食物、过少的新鲜蔬果摄入量是引起胃黏膜IM的可能病因。吸烟与胃黏膜IM密切相关^[18],因为吸烟可能会增强CagA阳性幽门螺杆菌菌株的致癌作用。

3 IM的分子学改变

幽门螺杆菌感染和胆汁酸反流与胃黏膜IM和癌变密切相关,然而其作用机制尚不完全清楚。近年来,越来越多的分子被证实参与了IM发生的调节。

3.1 基因系尾型同源盒基因(caudal homeobox gene, CDX)

CDX2属肠特异性转录因子,主要在正常肠道表达,在正常食管及胃黏膜表达缺失。近年的研究表明,CDX2基因表达的变化和失控对消化道肿瘤的发生和发展起重要作用。Eda等^[19]采用PCR技术研究胃黏膜IM组织发现CDX2表达早于CDX1、黏蛋白2(mucin-2, MUC2)、蔗糖酶-异麦芽糖酶(sucrase-isomaltase)及其它IM标志物,认为CDX2表达上调是促使正常胃黏膜上皮向IM的始动原因。Liu等^[20]采用免疫组化比较了CDX2蛋白在正常胃黏膜、胃黏膜IM、胃黏膜异型增生及胃癌等组织的表达水平,发现胃黏膜IM组织CDX2蛋

白表达显著高于正常胃黏膜,而胃异型增生和胃癌组织CDX2蛋白表达较胃黏膜IM低;相比完全性IM(I型),不完全性IM(II和III型)CDX2蛋白表达明显减低,不完全性IM与胃癌的关系更为密切。这说明CDX2在胃黏膜IM到癌变的过程中其表达水平逐渐降低,提示CDX2具有促进胃黏膜IM,同时可能抑制IM上皮的癌变。因此,CDX2低表达的IM或异型增生是胃癌高危的重要标记。Ha Kim等^[21]在针对122例早期胃癌病例和137例进展期胃癌病例研究发现,早期胃癌CDX2表达高于伴有神经浸润或者淋巴结转移的进展期胃癌,提示CDX2的表达水平可能是预测胃癌患者临床预后的有用标志。

Mutoh等^[22]对CDX2转基因小鼠研究发现,出生后1个月胃体黏膜出现就表现局灶性IM,至出生后6个月IM就蔓延到整个胃体。Silberg^[23]发现CDX2转基因小鼠的胃黏膜上皮细胞出现了杯状细胞以及肠道特异性基因的表达,这与人类胃黏IM上皮中观察到的现象极为相似。上述动物研究证实CDX2对于诱导IM具有重要的意义。

近年来,CDX2证实作为肠特异性转录因子,具有调控许多肠特异性分子的作用,如黏蛋白2(MUC2)^[24]、TFF3^[25]、蔗糖酶-异麦芽糖酶^[26]和鸟苷酸环化酶C(guanylyl cyclase C, GC-C)^[27]等,从而参与胃黏膜IM的发生发展。

然而,对于CDX2基因表达的上游调控机制尚未完全阐明。有文献^[27]报道胆汁酸通过NF- κ B参与对CDX2的调控。Camilo等^[28]研究发现用幽门螺杆菌感染人胃癌细胞株AGS可引起BMP表达升高,从而引起CDX2表达上调。目前研究^[29]表明CDX2启动子区域的甲基化亦参与胃癌的发生发展。但Makita等^[30]报道CDX2的表达并不完全与其启动子区域的甲基化状态一致,并建议可能有组蛋白修饰参与,CDX2启动子区域甲基化修饰在胃癌发生的作用机制需要进一步研究。

3.2 性别决定区Y框(sex determining region Y-box, SOX)基因家族

SOX2基因是SOX基因家族的主要成员之一,主要调控胚胎发育及决定细胞命运,尤其在维持胚胎干细胞的自我更新和多能性上具有重要作用^[31]。研究发现作为转录因子,SOX2与胃黏膜IM及胃癌的发生、发展密切相关。Li等^[32]采用免疫

组化检测了68例胃癌患者的正常胃黏膜、IM组织及胃癌组织SOX2蛋白表达,发现正常胃黏膜SOX2蛋白表达阳性,IM组织及胃癌组织都存在SOX2蛋白表达下调或者阴性。Camilo等^[33]发现从正常胃黏膜进展到IM及异型增生的过程中,SOX2、MUC5AC、MUC6等胃上皮标志物表达逐渐缺失,而同时CDX2和MUC2 IM因子表达升高。SOX2表达的下调认为是除CDX2、CDX1异位表达之外另一个重要的IM机制^[34]。

3.3 环氧合酶2(cyclooxygenase-2, COX-2)

COX-2是前列腺素(PG)合成的限速酶,在正常组织细胞中多不表达或低表达,但在多种细胞因子、内毒素、致癌剂、癌基因产物等刺激下诱导表达,通过促进细胞增殖,抑制细胞凋亡,促进肿瘤新生血管生成等机制参与胃癌等肿瘤的发生发展^[35-36]。Sung等^[37]研究证实在COX-2在正常胃黏膜向胃癌癌前病变和胃癌各阶段发展的整个过程中均呈高表达状态,并对17例诊断为胃黏膜IM的患者行幽门螺杆菌根除治疗,治疗1年后可降低COX-2的表达,但不能逆转IM,提示幽门螺杆菌感染与COX-2密切相关。Liu等^[38]发现在慢性浅表性胃炎、慢性萎缩性胃炎、IM和异型增生等胃癌发展中的早期阶段,COX-2表达逐级增高,且上述病变中幽门螺杆菌阳性者COX-2表达高于对应幽门螺杆菌阴性者。Wu等^[39]研究发现幽门螺杆菌感染后诱导炎性因子NF- κ B,后者活化后可结合COX-2基因的相应启动子区的转录元件,进而调节COX-2在胃癌中的作用。

3.4 Runt相关转录因子3(human runt-related transcription factor 3, RUNX3)

Runx3基因是近年来研究较多发现的一种抑癌基因,在人类胃癌细胞株和胃癌组织中普遍存在Runx3基因表达的缺失或下调,与胃癌的发生发展有着极其密切的关系^[40]。Osaki等^[41]采用免疫印迹分析比较了83例胃癌患者正常胃黏膜、IM组织及胃癌组织中Runx3蛋白表达情况,发现所有正常胃黏膜Runx3表达阳性,而对应的IM组织及胃癌组织表达缺失。Fukamachi等^[42]研究了Runx3基因敲除小鼠胃黏膜上皮细胞,发现一些Runx3基因敲除小鼠胃黏膜上皮细胞分化成肠型上皮细胞,伴有CDX2表达阳性,提示Runx3基因表达的缺失和CDX2基因表达的上调参与胃正常黏膜上皮向肠

型上皮细胞的分化过程。Li等^[43]发现Runx3基因敲除小鼠胃黏膜上皮细胞显著增生,且对TGF- β 诱导的生长抑制和凋亡作用不敏感。他们还发现45%~60%的人胃癌细胞株Runx3表达下调或缺失,这与Runx3启动子区域的高甲基化引起的表观遗传沉默机制有一定联系。

3.5 三叶因子家族 (trefoil factor family, TFF)

TFE3是三叶因子家族的一员, TFF3在正常胃黏膜不表达或少量表达,但在发生胃黏膜IM、胃癌时表达明显增加,提示TFF3可能参与胃癌的发生、发展^[44-45]。Taupin等^[46]研究发现胃上皮细胞中TFF3表达上调同时伴有TFF1表达下调,且早于IM组织学改变,提示TFF3表达上调可能是胃黏膜IM生的先发环节。

3.6 肿瘤抑制基因 p53

p53是一个肿瘤抑制基因,它具有包括DNA修复、促进凋亡的发生以及调控细胞周期在内的多种功能。已有文献^[47]报道, p53在胃黏膜IM中发生突变,尤其与不完全性IM (II和III型)关系密切。然而, Busuttill等^[48]采用高分辨融解分析技术在IM组织中并没有检测到p53突变, p53突变更频繁出现在胃癌组织中,提示p53突变可能是胃癌发生发展的晚期事件。

3.7 鸟氨酸氨甲酰转移酶 -1 (The octamer-binding protein-1, OCT-1)

OCT-1是POU转录因子同源异型结构域家族中的一员,在器官发育、细胞生长及分化中具有重要的作用。Almeida^[49]研究发现OCT-1在慢性胃炎尤其是邻近IM的区域表达为阳性,在87%的IM中为阳性;结果还显示OCT-1能够结合到CDX2的启动子区域,但无转录激活的作用。尽管文献^[50]报道在小鼠肠上皮细胞Caco-2和胰腺细胞InR1-G9, OCT-1可以结合CDX2启动子并具有转录激活的作用。作者分析认为这可能与细胞类型有关,推测人胃癌细胞中, OCT-1单独不能有效的转录激活CDX2,需要其他协同因子 (co-factor) 的参与。

3.8 胰十二指肠同源异型基因 1 (pancreatic duodenal homeobox 1, PDX1)

PDX1属于同源异型基因ParaHox亚家族转录因子的一员, PDX1基因主要表达于胰脏内分泌腺的 β 细胞、十二指肠绒毛上皮的Brunner氏腺体和胃窦内分泌细胞。PDX1基因与胃黏膜IM及胃癌密

切相关, PDX1基因在胃黏膜IM组织及胃癌组织表达上调^[51]。

3.9 GC-C

GC-C是鸟苷酸环化酶家族的单次跨膜蛋白受体的成员之一,主要表达在肠黏膜上皮,在正常胃及食管组织不表达或者微量表达^[52]。Park等^[53]通过PCR发现胃癌组织、癌旁组织的GC-C明显高于正常胃组织。既往研究^[27]证实胆汁酸可通过NF- κ B和CDX2引起GC-C的表达增加,参与IM的发生发展。

3.10 其它基因

MUC2为正常杯状细胞特有表达的蛋白,在正常胃黏膜表达阴性。Lee等^[54]研究发现胃癌周围组织的IM区域的MUC2表达阳性率明显升高。此外,绒毛蛋白 (villin) 为小肠微绒毛的结构蛋白,主要在小肠表达。有研究^[55]发现villin在慢性萎缩性胃炎及胃黏膜IM组织中表达上调。然而,关于上述基因参与胃黏膜IM的具体机制有待于进一步研究证实。

4 IM 是否可逆

鉴于幽门螺杆菌感染与胃癌前病变的发生密切相关,根除幽门螺杆菌是否可改善IM,国内外学者并未取得一致的结论。一些学者认为根除幽门螺杆菌使IM逆转,减少胃癌发生的危险性^[56-57]。日本学者Ito等^[58]对26例诊断为中重度萎缩性胃炎的患者施行清除幽门螺杆菌治疗,经过5年的随访,发现IM及胃体窦萎缩均可明显改善,表明IM为一可逆过程,根除幽门螺杆菌对预防IM有益。Kong等^[59]进行的一项Meta分析得出根除幽门螺杆菌治疗可以明显改善胃窦部位IM及胃体、胃窦部位萎缩性胃炎,但对胃体部位IM生无改善。然而, Lee等^[60]发现根除幽门螺杆菌感染可以显著减低萎缩性胃炎的发生率,但并不能减低胃黏膜IM的发生率。Morales等^[61]认为如果已经存在IM,根除幽门螺杆菌并不能使IM逆转。Wong等^[62]在中国福建省进行的一项大规模随机对照试验结果表明,幽门螺杆菌根除组和安慰剂组胃癌的发生率无显著差异,进一步分析发现,对无萎缩性胃炎、IM或异型增生的患者行幽门螺杆菌根除则胃癌发生率下降。日本的一项关于预防胃癌的研究^[63]也提示在

进展为萎缩性胃炎或IM之前行根除幽门螺杆菌治疗对于预防胃癌效果更有效。因此,推测胃黏膜IM是胃癌发生发展过程中“非可逆性”病变,单纯根除幽门螺杆菌不能使IM逆转。然而这一假设并未广泛接受,存在一定争议,仍需进一步的前瞻性研究来支持。

5 IM 的监测

鉴于IM普遍认为是胃癌的癌前病变,提高IM在高危人群中的检出率对于胃癌的早期诊断具有重要的临床意义。常规内镜难于判断胃黏膜IM,通常需要与亚甲兰、靛胭脂等特殊染色结合。近年来放大胃镜的应用逐渐增多,结合色素内镜可能会提高肠上皮的检出率。激光共聚焦内镜是近几年新出现的一种内镜技术,通过探头将激光聚焦在所需观察部位,并生成高分辨率的显微图像(放大倍数1 000倍),可以对黏膜进行细胞水平的观察。研究^[64]表明激光共聚焦内镜对胃黏膜IM的诊断与病理学相比有很好的一致性,对胃癌前病变的早期诊断与治疗具有重要临床意义。

6 小 结

胃癌的发生发展涉及到多种癌基因、抑癌基因、凋亡调节基因等的异常表达,是一个复杂的病变过程。Correa等^[65]提出肠型腺癌的发展模式:正常胃黏膜-多灶性萎缩性胃炎不伴IM→完全性(小肠)IM→不完全性(大肠)IM→轻度异性增生→重度异性增生→侵袭性腺癌,已被国内外大多数学者接受,IM的研究意义受到更多的学者的重视。对胃黏膜IM的深入研究有助于拓宽并加深对胃癌病因和发病机制的理解,从而为临床早期发现和治疗胃癌提供新思路。

参考文献

- [1] Jemal A, Bray F, Center M M, et al. Global cancer statistics[J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(2):69-90.
- [2] Vannella L, Lahner E, Osborn J, et al. Risk factors for progression to gastric neoplastic lesions in patients with atrophic gastritis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010, 31(9):1042-1050.
- [3] Jass JR, Filipe MI. A variant of intestinal metaplasia associated with gastric carcinoma: a histochemical study[J]. *Histopathology*, 1979, 3(3):191-199.
- [4] You WC, Li JY, Blot WJ, et al. Evolution of precancerous lesions in a rural Chinese population at high risk of gastric cancer[J]. *Int J Cancer*, 1999, 83(5):615-619.
- [5] Correa P, Piazuelo MB, Wilson KT. Pathology of gastric intestinal metaplasia: clinical implications[J]. *Am J Gastroenterol*, 2010, 105(3):493-498.
- [6] Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention[J]. *Cancer research*, 1992, 52(24):6735-6740.
- [7] de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(6):607-615.
- [8] Basso D, Zambon CF, Letley DP, et al. Clinical relevance of *Helicobacter pylori* cagA and vacA gene polymorphisms[J]. *Gastroenterology*, 2008, 135(1):91-99.
- [9] Kim N, Park RY, Cho SI, et al. *Helicobacter pylori* infection and development of gastric cancer in Korea: long-term follow-up[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2008, 42(5):448-454.
- [10] Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer[J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(11):784-789.
- [11] Cook JW, Kennaway EL, Kennaway NM. Production of tumours in mice by deoxycholic acid[J]. *Nature*, 1940, 145:627. doi:10.1038/145627a0
- [12] Mason RJ, Demeester TR. Importance of duodenogastric reflux in the surgical outpatient practice[J]. *Hepatogastroenterology*, 1999, 46(25):48-53.
- [13] Tsuei J, Chau T, Mills D, et al. Bile acid dysregulation, gut dysbiosis, and gastrointestinal cancer[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2014, 239(11):1489-1504.
- [14] Ajouz H, Mukherji D, Shamseddine A. Secondary bile acids: an underrecognized cause of colon cancer[J]. *World J Surg Oncol*, 2014, 12:164. doi: 10.1186/1477-7819-12-164.
- [15] Tatsugami M, Ito M, Tanaka S, et al. Bile acid promotes intestinal metaplasia and gastric carcinogenesis[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2012, 21(11):2101-2107.
- [16] 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.
- [17] 丁慧, 陈胜良, 李吉, 等. 胃液总胆汁酸和幽门螺杆菌感染与胃黏膜肠化生的相关性研究[J]. *胃肠病学*, 2013, 18(1):11-15.
- [18] Wang X Q, Yan H, Terry PD, et al. Interactions between CagA and smoking in gastric cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2011,

- 17(28):3330-3334.
- [19] Eda A, Osawa H, Yanaka I, et al. Expression of homeobox gene CDX2 precedes that of CDX1 during the progression of intestinal metaplasia[J]. *J Gastroenterol*, 2002, 37(2):94-100.
- [20] Liu Q, Teh M, Ito K, et al. CDX2 expression is progressively decreased in human gastric intestinal metaplasia, dysplasia and cancer[J]. *Mod Pathol*, 2007, 20(12):1286-1297.
- [21] Ha Kim G, Am Song G, Youn Park D, et al. CDX2 expression is increased in gastric cancers with less invasiveness and intestinal mucin phenotype [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2006, 41(8):880-886.
- [22] Mutoh H, Hakamata Y, Sato K, et al. Conversion of gastric mucosa to intestinal metaplasia in Cdx2-expressing transgenic mice[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 294(2):470-479.
- [23] Silberg DG, Sullivan J, Kang E, et al. Cdx2 ectopic expression induces gastric intestinal metaplasia in transgenic mice[J]. *Gastroenterology*, 2002, 122(3):689-696.
- [24] Mesquita P, Jonckheere N, Almeida R, et al. Human MUC2 mucin gene is transcriptionally regulated by Cdx homeodomain proteins in gastrointestinal carcinoma cell lines[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(51):51549-51556.
- [25] Shimada T, Koike T, Yamagata M, et al. Regulation of TFF3 expression by homeodomain protein CDX2[J]. *Regul Pept*, 2007, 140(1/2): 81-87.
- [26] Boudreau F, Rings EH, van Wering H M, et al. Hepatocyte nuclear factor-1 alpha, GATA-4, and caudal related homeodomain protein Cdx2 interact functionally to modulate intestinal gene transcription. Implication for the developmental regulation of the sucrase-isomaltase gene[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(35):31909-31917.
- [27] Debruyne PR, Witek M, Gong L, et al. Bile acids induce ectopic expression of intestinal guanylyl cyclase C Through nuclear factor-kappaB and Cdx2 in human esophageal cells[J]. *Gastroenterology*, 2006, 130(4):1191-1206.
- [28] Camilo V, Barros R, Sousa S, et al. Helicobacter pylori and the BMP pathway regulate CDX2 and SOX2 expression in gastric cells [J]. *Carcinogenesis*, 2012, 33(10):1985-1992.
- [29] Kameoka Y, Kitazawa R, Ariasu K, et al. Reactivation of CDX2 in Gastric Cancer as Mark for Gene Silencing Memory[J]. *Acta Histochem Cytochem*, 2015, 48(4):115-124.
- [30] Makita K, Kitazawa R, Semba S, et al. Cdx2 expression and its promoter methylation during metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence in Barrett's esophagus[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(4):536-541.
- [31] Lujan E, Zunder ER, Ng YH, et al. Early reprogramming regulators identified by prospective isolation and mass cytometry[J]. *Nature*, 2015, 521(7552):352-356.
- [32] Li XL, Eishi Y, Bai YQ, et al. Expression of the SRY-related HMG box protein SOX2 in human gastric carcinoma[J]. *Int J Oncol*, 2004, 24(2):257-263.
- [33] Camilo V, Garrido M, Valente P, et al. Differentiation reprogramming in gastric intestinal metaplasia and dysplasia: role of SOX2 and CDX2[J]. *Histopathology*, 2015, 66(3):343-350.
- [34] Tsukamoto T, Inada K, Tanaka H, et al. Down-regulation of a gastric transcription factor, Sox2, and ectopic expression of intestinal homeobox genes, Cdx1 and Cdx2: inverse correlation during progression from gastric/intestinal-mixed to complete intestinal metaplasia[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2004, 130(3):135-145.
- [35] Mao XY, Wang XG, Lv XJ, et al. COX-2 expression in gastric cancer and its relationship with angiogenesis using tissue microarray[J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(25):3466-3471.
- [36] Harris RE, Casto BC, Harris ZM. Cyclooxygenase-2 and the inflammogenesis of breast cancer[J]. *World J Clin Oncol*, 2014, 5(4):677-692.
- [37] Sung JJ, Leung WK, Go MY, et al. Cyclooxygenase-2 expression in Helicobacter pylori-associated premalignant and malignant gastric lesions[J]. *Am J Pathol*, 2000, 157(3):729-735.
- [38] Liu D, He Q, Liu C. Correlations among Helicobacter pylori infection and the expression of cyclooxygenase-2 and vascular endothelial growth factor in gastric mucosa with intestinal metaplasia or dysplasia [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2010, 25(4):795-799.
- [39] Wu CY, Wang CJ, Tseng CC, et al. Helicobacter pylori promote gastric cancer cells invasion through a NF-kappaB and COX-2-mediated pathway[J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(21):3197-3203.
- [40] Fan XY, Hu XL, Han TM, et al. Association between RUNX3 promoter methylation and gastric cancer: a meta-analysis[J]. *BMC Gastroenterol*, 2011, 11:92. doi: 10.1186/1471-230X-11-92.
- [41] Osaki M, Moriyama M, Adachi K, et al. Expression of RUNX3 protein in human gastric mucosa, intestinal metaplasia and carcinoma [J]. *Eur J Clin Invest*, 2004, 34(9):605-612.
- [42] Fukamachi H, Ito K, Ito Y. Runx3-/- gastric epithelial cells differentiate into intestinal type cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 321(1):58-64.
- [43] Li QL, Ito K, Sakakura C, et al. Causal relationship between the loss of RUNX3 expression and gastric cancer[J]. *Cell*, 2002, 109(1):113-124.
- [44] Madsen J, Nielsen O, Tornøe I, et al. Tissue localization of human trefoil factors 1, 2, and 3[J]. *J Histochem Cytochem*, 2007, 55(5):505-513.
- [45] Leung WK, Yu J, Chan FK, et al. Expression of trefoil peptides (TFF1, TFF2, and TFF3) in gastric carcinomas, intestinal metaplasia, and non-neoplastic gastric tissues[J]. *J Pathol*, 2002, 197(5):582-588.
- [46] Taupin D, Pedersen J, Familiari M, et al. Augmented intestinal

- trefoil factor (TFF3) and loss of pS2 (TFF1) expression precedes metaplastic differentiation of gastric epithelium[J]. *Lab Invest*, 2001, 81(3):397-408.
- [47] Ochiai A, Yamauchi Y, Hirohashi S. p53 mutations in the non-neoplastic mucosa of the human stomach showing intestinal metaplasia[J]. *Int J Cancer*, 1996, 69(1):28-33.
- [48] Busuttill RA, Zapparoli GV, Haupt S, et al. Role of p53 in the progression of gastric cancer[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(23):12016-12026.
- [49] Almeida R, Almeida J, Shoshkes M, et al. OCT-1 is over-expressed in intestinal metaplasia and intestinal gastric carcinomas and binds to, but does not transactivate, CDX2 in gastric cells[J]. *J Pathol*, 2005, 207(4):396-401.
- [50] Jin T, Li H. Pou homeodomain protein OCT1 is implicated in the expression of the caudal-related homeobox gene Cdx-2[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(18):14752-14758.
- [51] Leys CM, Nomura S, Rudzinski E, et al. Expression of Pdx-1 in human gastric metaplasia and gastric adenocarcinoma[J]. *Hum Pathol*, 2006, 37(9):1162-1168.
- [52] Birbe R, Palazzo JP, Walters R, et al. Guanylyl cyclase C is a marker of intestinal metaplasia, dysplasia, and adenocarcinoma of the gastrointestinal tract[J]. *Hum Pathol*, 2005, 36(2):170-179.
- [53] Park J, Schulz S, Haaf J, et al. Ectopic expression of guanylyl cyclase C in adenocarcinomas of the esophagus and stomach[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2002, 11(8):739-744.
- [54] Lee HW, Yang DH, Kim HK, et al. Expression of MUC2 in gastric carcinomas and background mucosae[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007, 22(8):1336-1343.
- [55] Boussioutas A, Li H, Liu J, et al. Distinctive patterns of gene expression in premalignant gastric mucosa and gastric cancer[J]. *Cancer Res*, 2003, 63(10):2569-2577.
- [56] 朱琦, 刘文忠. 幽门螺杆菌感染处理的当代概念Maastricht III共识报告[J]. *中华消化杂志*, 2007, 27(4):257-261.
- [57] Correa P, Fontham ET, Bravo JC, et al. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-helicobacter pylori therapy[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92(23):1881-1888.
- [58] Ito M, Haruma K, Kamada T, et al. Helicobacter pylori eradication therapy improves atrophic gastritis and intestinal metaplasia: a 5-year prospective study of patients with atrophic gastritis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2002, 16(8):1449-1456.
- [59] Kong YJ, Yi HG, Dai JC, et al. Histological changes of gastric mucosa after Helicobacter pylori eradication: a systematic review and meta-analysis[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(19):5903-5911.
- [60] 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.
- [61] Morales TG, Sampliner RE, Camargo E, et al. Inability to noninvasively diagnose gastric intestinal metaplasia in Hispanics or reverse the lesion with Helicobacter pylori eradication[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2001, 32(5):400-404.
- [62] Wong BC, Lam SK, Wong WM, et al. Helicobacter pylori eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2004, 291(2):187-194.
- [63] Asaka M. A new approach for elimination of gastric cancer deaths in Japan[J]. *Int J Cancer*, 2013, 132(6):1272-1276.
- [64] Busuttill RA, Boussioutas A. Intestinal metaplasia: a premalignant lesion involved in gastric carcinogenesis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2009, 24(2):193-201.
- [65] Correa P, Piazuelo MB. The gastric precancerous cascade[J]. *J Dig Dis*, 2012, 13(1):2-9.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 余钧辉, 郑见宝, 孙学军. 胃黏膜肠上皮化生的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24(10):1444-1450. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.10.019

Cite this article as: YU JH, ZHENG JB, SUN XJ. Research progress in intestinal metaplasia of the gastric mucosa[J]. *Chin J Gen Surg*, 2015, 24(10):1444-1450. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.10.019