应用定标活检评价根除幽门螺杆菌联合替普瑞酮和叶酸治疗萎缩性胃炎病理组织学的疗效

徐亚熙 胡海青 魏夫荣 阮洪军 吴伟权 黄 伟

摘 要 目的 应用定标活检技术评价幽门螺杆菌(Hp)相关性萎缩性胃炎(CAG)根除 Hp 并联合应用替普瑞酮和叶酸治疗后的病理组织学疗效。**方法** 225 例 CAG 伴 Hp 感染患者,根除 Hp 治疗 10 天后,再随机分为试验组 A 组(115 例,口服替普瑞酮和叶酸治疗),对照组 B 组(110 例,非特异治疗),疗程 6 个月,治疗前、后均行胃镜检查,并在胃窦或胃角处定标活检,记录并比较同一部位病理组织学的变化情况。**结果** 治疗前后两组病例胃黏膜病理组织学的变化为黏膜慢性炎症和活动性积分明显降低(P 均 <0.05),胃黏膜萎缩和肠化积分略有降低(P 均 >0.05),在胃黏膜病理组织学有效率 A 组与 B 组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 定标活检技术可应用于胃黏膜癌前病变的随访监测,CAG 根除 Hp 并联合应用替普瑞酮和叶酸治疗可使患者胃黏膜病理组织学改善。

关键词 幽门螺杆菌 萎缩性胃炎 病理组织学 定标活检

中图分类号 R573;R446.8 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.01.027

Evaluation of the Histopathology Effect on Chronic Atrophic Gastritis after Helicobacter pylori Eradication Combined with Teprenone and Tolic Acid by Marking Targeting Biopsy. *Xu Yaxi, Hu Haiqing, Wei Furong, et al. Department of Gastroenterology, The Third Haining People's Hospital, Zhejiang 314408, China*

Abstract Objective To evaluate the histologic therapeutic effect of Helicobacter pylori (Hp) eradication combined with teprenone and folic acid on the chronic atrophic gastritis patients by marking targeting biopsy. **Methods** A total of 225 chronic atrophic gastritis patients with Hp infection received the eradication therapy for ten days, then all patients were divided into group A ($n=115$, treated with teprenone and folic acid) and group B ($n=110$, unspecific treatment), the treatment course lasted for 6 months. Endoscopic biopsy samples were taken from gastric antrum or angle by the technique of marking targeting biopsy to histopathology analysis. The histopathology of the biopsy specimens from the same site obtained at the first and final visit were compared. **Results** The gastric mucosal histopathology score of monoclear cell infiltration and neutrophil activity markedly reduced after Hp eradication ($P<0.05$, respectively), but there was no significant difference statistically in intestinal metaplasia and glandular atrophy score ($P>0.05$, respectively). For the efficacy rate of gastric mucosa pathological improvement, group A comparing with group B, the differences were significant (P all <0.05). **Conclusion** The technique of marking targeting biopsy can be used in monitoring for gastric mucosal precancerous lesions to ensure comparability of histological diagnosis. Hp eradication combined with teprenone and tolic acid is essential on the chronic atrophic gastritis correlated with Hp. It may be helpful in reversing gastric mucosal histopathology.

Key words Helicobacter pylori; Chronic atrophic gastritis; Histopathology; Marking targeting biopsy

幽门螺杆菌(Helicobacter pylori, Hp)感染是慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)形成和发展的重要因素之一,CAG 与胃癌特别是肠型胃癌的发生密切相关,严重危害人们的身体健康。根除 Hp 作为一种防治 CAG 的手段之一,有可能降低 CAG 的发生率,从而降低胃癌发生的风险[1]。因 Hp 感染导致的胃黏膜萎缩性病变多呈散在灶状分布,且以胃窦萎缩为主,既往临床研究在对 CAG 的随访监测和药物疗效评价时往往因多次病理组织学检查活检的部位不一致,从而导致病理组织学可比性差。有研究者研制发明了新型体腔黏膜活检仪(国家发明专利,专利号 ZL01112558.6),应用该活检仪作定标活检(marking targeting biopsy, MTB)可以保证治疗前后活检标本在同一部位,具有可比性[2]。本研究应用定标活检技术对 Hp 相关 CAG 患者进行随访观察,通

基金项目:浙江省嘉兴市科技局基金资助项目(2013AY21080);浙江省海宁市科技局基金资助项目(20121249)

作者单位:314408 海宁市第三人民医院消化科(徐亚熙、胡海青、魏夫荣);浙江省人民医院消化科(阮洪军、吴伟权、黄伟)

通讯作者:胡海青,电子信箱:qinghaihu1283@163.com

过对 CAG 患者根除 Hp 后再予服用替普瑞酮联合叶酸序贯治疗 6 个月的疗效监测，探讨其对 CAG 的病理组织学的治疗效果，现报道如下。

资料与方法

1. 研究对象：收集 2008 年 1 月～2014 年 6 月期间 298 例经内镜检查并确诊有 Hp 感染的 CAG 患者，均符合 2006 年全国上海会议制定的标准[3]。患者具有上腹痛、上腹胀、反酸、嗳气、恶心和呕吐等上消化道症状。排除年龄 >70 岁、伴有其他胃肠道疾病（如消化系恶性肿瘤、消化性溃疡等）、伴有全身性疾病（如严重心肝肾功能不全、糖尿病、自身免疫性疾病等）和试验前 1 周内曾服用影响本试验观察的药物（如质子泵抑制剂、H_2 受体拮抗剂、胃黏膜保护剂和抗生素等）的患者。患者均签署知情同意书，同意参加研究并能坚持随访，并在治疗前后均进行肝肾功能、血常规和尿常规检查。试验结束时因各种原因脱落的病例数为 73 例，资料完整并在胃镜复查时可见定标液留滞者共 225 例，其中男性 136 例，女性 89 例，患者年龄 32～69 岁，平均年龄 45.51 ±8.11 岁。

2. 定标活检的方法：治疗前行胃镜检查并应用定标活检钳（由南京微创医学科技有限公司生产）钳取胃黏膜呈颗粒状、黏膜血管显露、色泽灰暗和皱襞细小的病变最严重处的胃窦或胃角组织 1 块，钳取深度达到黏膜肌层。定标活检操作的方法是先将定标活检钳插入胃镜活检孔道，定好目标，张开活检钳，将针头刺入黏膜下（图 1A），注射定标液（为 1∶10 稀释的印度墨汁）0.5ml 后随即回拉手柄闭合活检钳，钳取胃黏膜组织（图 1B），标本经甲醛固定后，常规包埋切片、做嗜伊红染色和病理组织学检查，病理组织学检查由同一位病理科医师完成。另再取胃窦黏膜 1 块送快速尿素酶试验。随访治疗 6 个月后胃镜复查时定标点清晰（图 1C），在定标液留滞处再次活检（图 1D），以保证在同一部位采集黏膜标本。

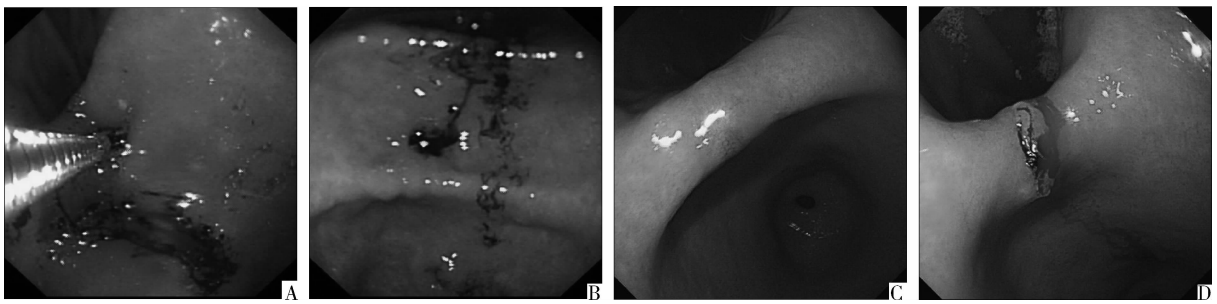

图 1　定标活检方法

A. 胃黏膜下注射定标液；B. 钳取胃黏膜活检组织；C. 胃角定标液留滞（6 个月后）；D. 在定标液留滞处活检

3. Hp 阳性的判断：患者治疗前后均行快速尿素酶试验（药盒由福建三强生物试剂有限公司提供）和 ^{14}C - 尿素呼气试验（药盒由深圳市中核海德威生物科技有限公司生产），两项中任 1 项阳性诊断为 Hp 现症感染；两者均阴性诊断为无 Hp 感染。抗 Hp 治疗结束 8 周后复查 ^{14}C - 尿素呼气试验来评价 Hp 根除情况。

4. 治疗方法：患者均在门诊进行根除 Hp 的治疗，采用一种质子泵抑制剂联合两种抗生素加上铋剂的四联治疗方案，即奥美拉唑 20mg 或兰索拉唑 30mg、2 次/天，克拉霉素 0.5g、2 次/天，阿莫西林 1.0g、2 次/天；丽珠得乐 220mg、2 次/天，对青霉素过敏的患者改用呋喃唑酮 0.1g、2 次/天，疗程 10 天。随后随机分为两组，试验组 A 组 115 例继续服用替普瑞酮（卫材苏州制药有限公司产品）50mg，3 次/天，叶酸 5mg，3 次/天，疗程为 6 个月；对照组 B 组 110 例服用中成药胃复春片、养胃冲剂、铝碳酸镁片和瑞巴派特片等非特异性药物（不含替普瑞酮和叶酸），疗程为 6 个月。

5. 胃黏膜病理组织学评估标准：采用 2006 年全国慢性胃炎上海会议制定标准[3]与新悉尼系统直观模拟评分法[4]并用的方法，分别观察并记录治疗前后（病理切片检查的视野范围为组织间隙有定标液存留处）胃黏膜病理组织学的情况，包括黏膜慢性炎症、炎性活动程度、萎缩和肠化，分别记为 0、1、2 或 3 分。上皮内瘤变分为无、低级别和高级别，分别记为 0、1 或 2 分。病理组织学疗效评估标准：用治疗后前其病理组织学积分差值表示，差值 <0 为逆转，表示病理组织学有改善，视为有效；差值 =0 为稳定，表示病理组织学无改善，视为无效；差值 >0 为加重，表示病理组织学加重，视为无效。

6. 统计学方法：采用 SPSS 16.0 统计软件，计量

资料数据以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,治疗前后比较采用配对 t 检验,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结　果

1. Hp 根除率:采用四联治疗 10 天后 8 周复查 ^{14}C - 尿素呼气试验,298 例患者中有 271 例 Hp 转阴,根除率为 90.94%,另有 27 例仍为 Hp 阳性病例,退出随访研究。

2. 胃黏膜病理组织学的变化:治疗前病理组织学标本见定标液分布于黏膜表面及组织间隙(图 2A),治疗 6 个月后胃黏膜活检标本仍可见组织间隙定标液存留,未见明显活动性炎性反应,未见异物肉芽肿或坏死组织(图 2B),不影响观察。两组患者治疗前与治疗后的胃黏膜病理组织学积分的比较见表 1。由表 1 可见,两组治疗前后自身比较,黏膜慢性炎症、活动性积分均有明显降低,差异有统计学意义(P 均 <0.05);萎缩和肠化积分虽有减少,但差异无统计学意义(P 均 >0.05)。

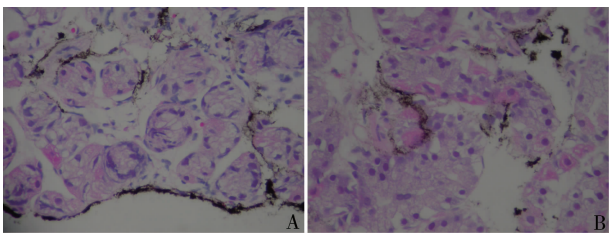

图 2　胃黏膜病理组织学变化(HE, ×100)

A. 治疗前;B. 治疗后

表 1　两组患者治疗前后的胃黏膜病理组织学平均积分值变化的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别		慢性炎症	活动性	萎缩	肠上皮化生
A 组	治疗前	1.89 ± 0.63	2.12 ± 0.84	1.41 ± 0.53	1.42 ± 0.67
	治疗后	1.02 ± 0.51 *	0.96 ± 0.44 *	1.33 ± 0.42	1.31 ± 0.53
B 组	治疗前	1.98 ± 0.45	2.21 ± 0.78	1.48 ± 0.57	1.51 ± 0.77
	治疗后	1.12 ± 0.53 *	1.02 ± 0.46 *	1.31 ± 0.44	1.11 ± 0.73

与同组治疗前比较,* $P<0.05$

3. 治疗前后的胃黏膜病理组织学改变的疗效分析:由表 2 可见,两组黏膜活动性炎症改善最明显,有效率达 81.74% 和 78.18%,其次是慢性炎症和黏膜萎缩,肠上皮化生改善较低。活动性炎症有效率与慢性炎症、萎缩比较,差异有统计学意义(P 均 <0.05);肠上皮化生治疗后有效率低,与活动性炎症、慢性炎症和萎缩比较,差异有统计学意义(P 均 <0.01)。试验组 A 组活动性炎症、慢性炎症和萎缩胃黏膜病理组织改善的有效率均高于对照组 B 组,比较差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。A 组肠上皮化生的有效率显著高于 B 组($P<0.01$)。

表 2　两组患者治疗后的胃黏膜病理组织学积分差值的变化 (n)

组别	积分差值	活动性	慢性炎症	萎缩	肠上皮化生
A 组	<0	94	74	68	49
	0	19	37	42	60
	>0	2	4	5	6
	有效率(%)	81.74 *Δ	64.35Δ	59.13Δ	42.61#Δ **
B 组	<0	86	56	53	34
	0	20	49	51	71
	>0	4	5	6	5
	有效率(%)	78.18 *	50.91	48.18	30.91#

与同组慢性炎症和萎缩比较,* $P<0.05$;与同组活动性、慢性炎症和萎缩比较,# $P<0.01$;与对照组比较,Δ $P<0.05$, ** $P<0.01$

4. 不良反应:31 例患者胃镜检查定标活检结束后出现短暂的上腹疼痛,有 5 例同时出现少量黑便,均在 3 天后消失。在随访治疗过程中有 18 例感恶心,7 例出现轻微腹泻、2 例出现轻微头晕,未见其他毒性不良反应,治疗前后患者的肝肾功能及血常规和尿常规均无发生有临床意义的变化。

讨　论

Hp 是寄宿在胃黏膜表面的革兰阴性螺旋杆菌,与慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌、胃黏膜相关性淋巴组织(MALT)淋巴瘤等疾病的发生密切相关[5]。Hp 是胃癌发生、发展进程中的首要推动因子,其机制可能是 Hp 感染导致胃黏膜微环境变化、细胞增殖动力失调、癌基因及抑癌基因异常等,Hp 在胃癌这一发展过程中的作用是长期感染的结果导致胃黏膜萎缩、肠化和异形增生,最终可能导致胃癌的发生。胃黏膜萎缩、肠化和上皮内瘤变是胃癌的癌前病变,故对感染 Hp 者行根除治疗是必要的。但至今对根除 Hp 后是否可改善胃黏膜的活动性炎症及萎缩、肠化程度的结论还未达成共识,临床报道结果不一,根除 Hp 是否可逆转胃黏膜萎缩和肠化,在近 20 年的相关文献中,胃黏膜萎缩和肠化的可逆或无好转比例约各占 50%,这可能是由于一方面入选患者的胃黏膜萎缩和肠化的诊断标准、病变程度和随访时间等不一致所致,另一方面与治疗前后胃黏膜活检部位不一致导致治疗前后萎缩和肠化的病理组织可比性差也可能是原因之一[3]。本研究应用定标活检钳钳取胃黏膜组织,可以保证治疗前后活检标本部位一致,病理组织

学结果具有可比性,对胃黏膜癌前病变药物治疗的转归可作出正确的疗效评价。本研究发现,在对 225 例 CAG 患者定标活检后随访 6 个月,胃镜复查时定标点清晰(图 AC),组织学检查未见明显活动性炎性反应,未见异物肉芽肿或坏死组织(图 2B),不影响组织学观察,结果表明定标活检技术可作为胃癌前病变治疗前后疗效的监测方法。

慢性胃炎从黏膜表浅炎症到黏膜萎缩是一个渐进的过程,有关致黏膜萎缩的机制尚不明确,但胃黏膜致损因子的持续存在及防御能力的恢复不良被认为是主要病因,治疗的药物包括减少胃黏膜损害的药物和增强胃黏膜防御机制的药物两大类,既往研究偏重于强调去除黏膜致损因子的措施在 CAG 干预治疗中的地位,国内外大部分研究表明清除黏膜的攻击因素(如根治 Hp 治疗)可以减轻慢性胃炎的炎性程度,而这种治疗能否逆转萎缩或肠化的胃黏膜仍然存在很大的争议,近年来有国内外研究者提出根除 Hp 作为预防胃癌的措施关键是选择干预的适当时机[6]。本研究选择的对象为 Hp 阳性的 CAG 患者,Hp 根除治疗后再服用胃黏膜保护剂替普瑞酮和抗氧化剂叶酸,随访 6 个月后,胃黏膜定标活检时钳取定标点清晰胃窦或胃角黏膜 1 块,以确保病理组织学检查结果具有可比性。结果显示胃黏膜病理组织学的变化表现为治疗后的黏膜慢性炎症和炎性活动较治疗前明显减轻,说明根除 Hp 能有效治疗组织学胃炎,与有关文献报道一致[7]。分析本组资料显示,根除 Hp 治疗后胃黏膜萎缩和肠化的病理组织学改变虽有好转,但改善不明显,差异无统计学意义,可能与随访时间较短相关,有文献报道,推荐疗程至少维持 1 年[8]。因胃黏膜萎缩和肠化逆转可能需很长时间,或萎缩发展过程中可能存在不可逆转点,如超过该点就难以逆转。根除 Hp 后继续应用胃黏膜保护剂替普瑞酮和叶酸治疗能明显增强胃黏膜保护能力,有利于胃黏膜的修复,能阻止肠化的进一步发展,胃黏膜病理组织学改善的有效率高于非特异治疗的对照组,与有关文献报道相似[9,10]。

替普瑞酮是胃黏膜保护剂,能明显增强胃黏膜保护能力,有利于胃黏膜的修复,其机制是替普瑞酮可提高胃黏膜的防御能力,不仅能增加其血流量和促使受损细胞再生,从而使胃黏膜内细胞保持动态平衡,还可促进内源性前列腺素的合成,抑制中性粒细胞的渗透,防止氧化损伤和发生炎症,是一种可提高胃黏液分泌量和促进细胞再生的保护药物。叶酸是一种维生素 B 复合体,可诱导细胞凋亡,降低尿氨酸激酶及酪氨酸激酶的活性,从而抑制 CAG 伴有的异型增生,并参与维持 DNA 甲基化、DNA 合成和损伤修复,萎缩性胃炎和胃癌发生中不仅有叶酸水平的降低,更有总基因组 DNA 和癌基因低甲基化的发生 。动物实验表明叶酸可预防犬胃癌的发生率,叶酸干预萎缩性胃炎 10 年的临床干预和应用证实,叶酸可改善组织学状态,使胃癌发生率明显低于对照组。

本研究纳入试验的患者共 298 例,完成试验并在胃镜复查时可见定标液留滞者仅 225 例,脱落的 73 例患者除各种原因外,其中有 39 例患者胃镜复查时定标液消失,无法进行定标活检,部分患者活检后出现上腹痛和少量黑便,可能与定标活检时操作不当有关,这有待于今后工作中总结经验,提高定标活检技术。总之,应用定标活检技术可以解决胃黏膜病理组织学监测的需要和保证病理组织学资料的可比性。CAG 根除 Hp 并联合应用替普瑞酮和叶酸治疗后可使患者胃黏膜病理组织学改善,是一种有效、安全的治疗 CAG 方案,具有临床推广应用价值。

参考文献

1 Asaka M, Kato M, Sakamoto N. Roadmap to eliminate gastric cancer with Helicobacter pylori eradication and consecutive surveillance in Japan [J]. J Gastroenterol, 2014, 49(1): 1 - 8

2 孙蕾民,姒健敏,樊宇靖. 一步法内镜定标活检的实验研究[J]. 中华消化杂志, 2006, 26(7): 488 - 489

3 中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识意见[J]. 中华消化杂志, 2007, 27: 45 - 50, 118 - 120

4 Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, *et al*. Classification and grading ofgastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis , Houston 1994 [J]. Am J Surg Pathol, 1996, 20: 1161 - 1181

5 刘文忠. 根除幽门螺杆菌预防胃癌: 希望和困惑[J]. 胃肠病学, 2015, 20(1): 2 - 4

6 Compare D, Rocco A, Nardone G. Long term follow up of patients treated for Helicobacter pylori infection[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(38): 13681 - 13691

7 杨齐华,王伯军,周浩杰,等. 幽门螺杆菌根除后对胃黏膜萎缩和肠上皮化生远期转归 65 例临床研究[J]. 中国乡村医药杂志, 2013, 20(8): 5 - 6

8 方燕飞,赵岚,林正铧,等. 应用定标活检技术优选慢性萎缩性胃炎的治疗疗程[J]. 中华内科杂志, 2014, 53(3): 210 - 212

9 裘力锋,赵岚,方燕飞,等. 应用定标活组织检查评价替普瑞酮联合叶酸治疗萎缩性胃炎的疗效[J]. 中华消化杂志, 2013, 33(4): 231 - 234

10 隋小妹,甘泉,姚建云. 四联用药加叶酸维生素 C 治疗幽门螺杆菌 60 例[J]. 实用医药杂志, 2014, 31(2): 154

(收稿日期:2015 - 05 - 02)

(修回日期:2015 - 06 - 15)