장상피화생의 병태생리와 역학

김준성, 김병욱

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실 인천성모병원 소화기내과

Pathophysiology and Epidemiology of Intestinal Metaplasia

Joon Sung Kim, Byung-Wook Kim

Division of Gastroenterology, Incheon St. Mary's Hospital, Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea College of Medicine, Incheon, Korea

The mortality from gastric cancer still remains high in Korea and an appropriate intervention protocol to prevent gastric cancer is warranted. Intestinal metaplasia (IM) is generally regarded as a pre-malignant lesion and has been studied extensively in the human stomach. However the pathogenesis of IM and the relationship between IM and gastric cancer is still unknown. This review discusses the pathogenesis and epidemiology of IM. Improved understandings of the pathogenesis of IM should provide new targets for prevention and therapy. (**Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res 2013;13:73-77**)

Key Words: Intestinal metaplasia; Pathogenesis; Epidemiology

서론

화생(metaplasia)은 어떤 종류의 분화가 좋은 세포가 다른 종류의 분화가 좋은 세포로 치환되는 과정 및 결과를 의미하며, 염증이나 감염과 같은 세포 주위 자극에 대하여 좀더 적응력이 좋은 세포로 치환되는 것으로 해석할 수 있다.¹ 위에서 장상피화생의 기능적 의미는 흡수 능력이 없는 위점막이 흡수 능력이 있는 장점막으로 변환되는 과정을 나타내며 조직학적으로는 장형세포인 술잔세포(goblet cell), 파네트 세포(paneth cells)와 흡수세포(absorptive cells)가 존재하는 것을 의미한다. 위선암의 발생 과정은 위축성위염, 장상피화생, 이형성증의 단계를 거쳐 위선암으로 진행한다는 Correa²의 가설이 널리 알려져 있다. 국내에서 9.4년 동안 추적한 코호트 연구에서 장상피화생 소견을 보이는 경우 위선암 발생률은 10.9배 증가된다는 보고가 있었으나³ 또 다른 연구에서 장상피화생이 진단된 환자에서 위선암의 발생률은 매년 0.25%라고 보고하였다.⁴ 따라서 장상피화생이 위선암의 전구 병변이지만 장상피화생이 있는 환자들 모두에서 위선암이 발생하는 것은 아니다. 국내에서 160명의 내시경 전문의들에게 시행한 설문조사 결과 위축성위염과 장상

피화생이 있는 경우 대다수 의사들이 매년 내시경으로 추적검사를 하는 것으로 나타났으나⁵ 이런 방법이 비용-효과 측면에서 얼마나 유용한지 아직까지는 연구가 부족하다. 현재까지 장상피화생의 병리 기전은 명확히 밝혀지지 않아서 발생에 관여하는 인자들과 위선암으로 진행되는 데 관여하는 인자들, 병변이 가역적인지에 대해서 논의가 진행 중이다. 장상피화생이 있는 환자 중에서 위선암으로의 진행을 예측할 수 있는 인자들을 밝혀내는 것은 위선암을 예방하고 치료하는 데 도움이 될 것으로 생각된다. 본 논문에서는 현재까지 밝혀진 장상피화생의 병태생리에 대해서 살펴보고, 장상피화생의 역학을 국내 지역에서 이루어진 연구들을 중심으로 기술하고자 한다.

본론

1. 장상피화생의 병태생리

1) 장상피화생의 분류

장상피화생을 분류하는 방법으로는 조직화학 염색에서의 특징에 따른 Jass and Filipe의 분류법이 있다.⁶ 이 분류는 술잔세포의 sulfomucin 분비 여부에 따라 완전형인 제1형과 불완전형인 제2형 및 제3형으로 나누며, 1형에서 3형으로 진행이 될수록 이형성증이나 위선암의 발생 위험이 높아진다고 알려진다. 제1형은 장상피화생의 초기에 나타나며, 성숙한 흡수세포와 파네트 세포, 그리고 sialomucin을 분비하는 술잔세포로 이루어진다. 제2형은 대장점막과 유사한 형태를 나타내는데, 성숙한

Received: May 7, 2013 Accepted: May 21, 2013

Corresponding author: Byung-Wook Kim

Division of Gastroenterology, Incheon St. Mary's Hospital, Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea, 56, Dongsu-ro, Bupyeong-gu, Incheon 403-720, Korea

Tel: +82-32-280-5052, Fax: +82-32-280-5987, E-mail: gastro@catholic.ac.kr

Copyright © 2013 Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research

© The Korean Journal of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research is an Open-Access Journal. All articles are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

흡수세포는 많이 없어지고, 대신 원주형 세포(columnar cells)가 주로 차지하며 sulfomucin을 분비하는 술잔세포가 존재하지만 파네트 세포는 존재하지 않게 된다. 제3형은 주로 sulfomucin을 분비하는 원주형 세포와 sialomucin과 sulfomucin을 분비하는 술잔세포로 구성되며, 샘구조의 뒤틀림이 나타나게 된다. 한편 이러한 조직화학적 염색에 의한 분류보다 장상피화생에서 발현이 되는 표지자들을 토대로 한 새로운 분류법이 위선암으로의 진행을 더 잘 예측한다는 주장도 있다.^{7,8} 이 분류법에서도 장상피화생을 완전형과 불완전형으로 나누며, 완전형에서는 MUC1, MUC5AC, MUC6와 같은 위점액 표지자들이 소실되고 장점액 표지자인 MUC2가 발현이 되며, 불완전형에서는 위점액 표지자와 장점액 표지자가 동시에 발현이 된다. 그러나 실제 임상에서 장상피화생에 대한 조직화학적 염색하거나 점액표지자들을 조사하기 힘들며, 또 여러 형태가 서로 혼재하는 경우도 많아서 이러한 분류법들이 널리 사용되지는 않는다.

2) 장상피화생의 원인

장상피화생의 발생은 *Helicobacter pylori* 감염과 그로 인한 만성 염증에 의해 일어나는 것으로 알려졌다. 2,455명의 환자들을 조사한 한 역학조사에서 *H. pylori* 감염된 환자들의 43.1%에서 장상피화생이 있었으나, *H. pylori* 감염이 되지 않은 환자의 6.2%에서만 장상피화생이 있는 것으로 나타났다.⁹ 또 다른 연구에서 *H. pylori*에 감염된 환자들을 10년간 추적 조사했을 때 49%에서 장상피화생이 발생하였으나 *H. pylori* 감염이 없는 환자에서는 장상피화생이 발생하지 않았다.¹⁰ 이런 역학 조사들을 토대로 *H. pylori* 감염과 장상피화생의 발생에는 밀접한 관계가 있을 것으로 추정된다. 그러나 *H. pylori* 감염된 환자들 중 30%에서만 장상피화생이 발생하며 이중 7%에서만 위선암이 발생한다.¹¹ 따라서 *H. pylori* 감염된 환자들에서 모두 장상피화생으로 진행되는 것은 아니며 균 감염 이외에도 다른 인자들이 작용을 할 것으로 생각된다. *CagA*+, *vacA*s1, *vacA* m1, *babA2*와 같은 *H. pylori* 독성인자가 장상피화생으로의 진행에 영향을 미치는 것으로 알려져 있으며, 개개인의 유전적 감수성도 장상피화생으로의 진행에 영향을 미칠 것으로 생각된다.^{12,13} 위선암 환자의 가족에서 장상피화생의 발병률이

더 높다는 연구가 있는데¹⁴ *H. pylori*에 감염된 환자들에서 interleukin-1 β 와 interleukin 1RN의 polymorphism이 있는 경우 장상피화생으로 진행되는 비율이 높은 것으로 알려졌다.¹⁵ 이러한 인자들 이외에도 흡연, 소금 섭취와 같은 환경적 인자들도 장상피화생의 발생과 밀접한 관련이 있는 것으로 알려졌다.^{16,17}

3) 장상피화생의 발생에서 CDX2의 역할

Caudal relate homologues genes 2 (CDX2) 단백질은 위점막에서 장상피로의 분화를 매개하는 물질로 알려져 있다. CDX2는 전사인자로 작용을 하여 장상피로의 증식, 분화에 관여하는 여러 유전자들을 발현을 조절한다. 정상 위점막에서는 발현이 되지 않지만 이소성 장상피화생이 있는 인체 조직에서 발현되어 위상피의 장상피화생을 매개한다.¹⁸⁻²² 그러나 어떤 기전에 의해 CDX2가 처음 발현이 시작되고 또 위점막에서 발현이 유지가 되는지는 아직 밝혀지지 않았다. 현재까지는 *H. pylori* 단백질이 위 상피에 직접적으로 작용을 해서 CDX2가 발현이 된다는 가설과 균 감염에 의한 염증이 CDX2의 발현을 일으킨다는 가설이 제기되었으며, 여러 복합적인 기전에 의해서 CDX2가 발현될 것으로 생각된다.²³ 최근 연구에서 *H. pylori*가 감염된 위점막의 염증세포와 상피세포에서 bone morphogenetic protein (BMP) 중 BMP2, BMP4와 그 수용체인 SMAD4가 증가되며, BMP2/4가 SMAD4에 결합을 하면 CDX2의 발현이 증가되는 것으로 보고되었다.^{24,25} BMP 경로가 인체에서 어떤 역할을 하는지는 아직 밝혀지지 않았지만, CDX2를 증가시켜 장상피화생의 발현에 영향을 미치는 것으로 추정된다. 한편 *H. pylori* 감염은 SOX2의 발현을 억제하는데 SOX2는 배아형성에서 위 분화(gastric differentiation)를 유도하는 전사인자로 작용한다. 여러 실험에서 SOX2와 CDX2의 발현은 역상관계가 있지만^{26,27} BMP 경로와 마찬가지로 SOX2가 장상피화생의 발현에 어떤 영향을 미치는지는 정확히 밝혀지지 않았다. 현재까지의 가설들을 종합하면 *H. pylori* 감염은 BMP의 발현을 증가시키고 SOX2의 발현을 감소시켜 CDX2를 증가시키며, *H. pylori* 감염이 직접적으로 CDX2의 발현을 증가시키는 것으로 생각된다(Fig. 1).

Fig. 1. *Helicobacter pylori* infection directly leads to gastric CDX2 expression by an unidentified molecular mechanisms. It also increases bone morphogenetic protein (BMP) expression and pathway activity and decreases the CDX2 inhibitor SOX2 (Adapted from the article of Barros et al. Trends Mol Med 2012;18:555-563²³).

4) 장상피화생의 발생에서 spasmodic polypeptide expressing metaplasia의 역할

Trefoil family of peptides (TFF)는 위점막을 보호하고 치료하는 역할을 하며 이중 TFF1은 암억제 유전자로 알려졌으며, TFF2 (spasmodic polypeptide expressing metaplasia, SPEM)는 위상피세포에서 분비되고 TFF3는 소장과 대장의 술잔세포에서 분비되는 것으로 알려졌다.²⁸ *H. pylori* 감염은 CDX2 기전과는 다른 기전으로 장상피화생이 일어난다. *Helicobacter felis*나 *H. pylori*에 감염된 쥐에서 특징적으로 위저부의 벽세포(parietal cell) 소실이 관찰되며, 위체부에서 TFF2가 분비되는 SPEM이 일어난다.^{29,30} SPEM은 인간에서도 확인되었는데 TFF2가 증가할수록 위선암의 발병률이 높아지며³¹ 제1형에서 제3형 장상피화생으로 진행할수록 TFF1의 발현이 감소되고³² TFF3의 발현은 증가되었다는 보고가 있다.³³ 그러나 SPEM에 의한 장상피화생이 인체에서 어떤 역할을 하는지는 더 많은 연구가 필요할 것으로 보인다.

5) 장상피화생의 발생에서 위줄기세포(gastric stem cells)의 역할

위에서 장상피화생이 발생할 때, 그 세포들의 기원과 위내에서 확산되는 방식에 대하여는 아직 밝혀지지 않았다. 현재까지는 이미 분화된 세포가 transdifferentiation한다는 가설과 위줄기세포의 변이에 의해 장상피화생이 발생한다는 가설이 있다.³⁴ 위줄기세포는 위선 협부(isthmus of gastric glands)에 존재한다. McDonald 등³⁵의 발표에 의하면 위줄기세포의 사립체(mitochondria) DNA 변이가 일어나면 cytochrome c oxidase 결핍이 일어나는 것으로 알려졌다. 변이된 위줄기세포에서 파생된 세포들이 위선의 다른 세포들을 대체하며 변이된 한 개의 위선이 분열하면서 다른 변이된 위선이 생성되어 장상피화생이 확대되는 것으로 생각된다. 이들의 발표에 의하면 위선에서 다양한 종류의 세포들이 발견되는 이유는 위줄기세포에서 파생된 세포들이 정상세포들을 대체하는 과정에서 보이는 현상이라고 하였다. 그러나 아직까지 위줄기세포에서 변이가 일어나는 과

정과 위선에서 분열이 일어나는 과정에 대해서는 자세히 밝혀진 바가 없어 더 많은 연구가 필요할 것으로 보인다. Houghton 등³⁶은 방사선을 조사하여 골수세포를 제거한 후 추적이가 가능한 골수세포를 이식한 쥐에서 *H. felis*를 감염시켰는데, 이렇게 감염이 된 쥐는 시간이 지나자 정상 위점막세포들이 사라지고 외부에서 주입한 골수세포(bone marrow derived cells, BMDC)에서 기원한 이형성증과 상피성암종이 발생한 것을 관찰할 수 있었다. 이런 BMDC는 중간엽 줄기세포(mesenchymal stem cell, MSC)에서 기원하며 벽세포나 주세포(chief cell)로 분화하지 않는다. 이들의 실험으로부터 장상피화생 및 위선암의 발생에 BMDC에서 기원한 MSC가 역할을 할 것으로 생각되거나 인체에서의 연구결과는 아직 많지 않다.

2. 장상피화생의 역학

장상피화생의 전세계적 유병률은 아직 확실하지 않은데, Peleteiro 등³⁷의 보고에 따르면 아르헨티나에서는 1.8%, 터키에서는 48.1%까지 보고되는 것으로 보아 나라별 유병률의 차이는 *H. pylori* 감염률의 영향으로 보인다. 국내에서 위의 궤양이나 암 등의 특별한 병변이 없는 환자들에서 장상피화생의 유병률은 전정부에서 28.6%, 체부에서 21.2%였다(Table 1).³⁸⁻⁴⁴ 이 연구에 따르면 장상피화생은 위축성위염과 마찬가지로 연령이 증가하면서 그 유병률이 증가하지만, *H. pylori* 감염 여부로 구분하여 살펴보면 *H. pylori* 감염자에서 비감염자보다 위축성위염과 장상피화생 유병률이 모두 의미 있게 높으면서 연령에 따른 증가 현상을 보였다. 이외에 Kim 등³⁹에 의하면 농촌지역에서 위내시경 검사를 받은 환자들을 조사했을 때 장상피화생의 유병률은 남성에서 44.3%, 여성에서 31.8%였다. 이 조사에서도 연령이 증가할수록 장상피화생의 유병률이 증가하였으며, *H. pylori* 감염자에서 비감염자에 비해 장상피화생의 유병률이 높았다. 2012년 전국 40개 기관의 검진센터를 방문한 25,536명의 환자들을 조사했을 때 장상피화생의 유병률은 7.1%로 보고되었으며, 남성 및 60세 이상에서 유병률이 높은 것으로 보

Table 1. Prevalence of Intestinal Metaplasia

Author	Country	Characteristics of subjects	Patients	Age	Method	IM (%)
Ozdil et al. ⁴¹	Turkey	Dyspeptic patients	3,301	45.9±15.2	Histology	17.8
Yee et al. ⁴²	Hong Kong	Dyspeptic patients	1,751	45.41	Histology	13.9
Liu et al. ⁴³	Japan	<i>Helicobacter pylori</i> infected patients	227	51.8±12	Histology	44.0
Kim et al. ³⁹	South Korea	Routine screening	713	56.6±11.5	Histology	37.0
Kim et al. ³⁸	South Korea	Routine screening and symptomatic patients	389	51.3±13.4	Histology	28.6
Park et al. ⁴⁰	South Korea	Routine screening	25,536		Endoscopic findings	7.1
Lee et al. ⁴⁴	South Korea	<i>H. pylori</i> infected patients	181	50.9±14.9	Histology	35.1

Values are presented as n, %, or mean±SD.

IM, intestinal metaplasia.

고되었다.⁴⁰ 따라서 여러 연구들을 정리해보면 국내에서 장상피화생의 유병률은 7.1%에서 44.3%로 다양하게 보고되며 남성에서 유병률이 더 높을 것을 알 수 있다. 그러나 검사 대상자와 검사 방법에 따라서 장상피화생의 유병률이 다르게 보고되고 있어서 이에 대한 국내 역학조사가 더 필요할 것으로 생각된다.

결 론

장상피화생의 발현에는 *H. pylori* 감염이 가장 중요할 것으로 생각되며 이외에도 여러 환경적 인자와 개개인의 유전적 요인에 영향을 받을 것으로 생각된다. *H. pylori* 감염에 의한 장상피화생의 발현에는 CDX2가 중요한 역할을 하는 것으로 생각되며, BMP는 CDX2의 발현을 증가시키고, SOX2는 억제시키는 것으로 알려진다. 장상피화생의 발생에 위줄기세포의 변이와 BMDC가 중요한 역할을 하는 것으로 생각되지만 이에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다.

REFERENCES

- Kumar V, Abbas A, Fausto N, et al. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. 8th ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier, 2011.
- Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. Cancer Res 1992;52:6735-6740.
- Kim N, Park RY, Cho SI, et al. *Helicobacter pylori* infection and development of gastric cancer in Korea: long-term follow-up. J Clin Gastroenterol 2008;42:448-454.
- 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. Gastroenterology 2008;134:945-952.
- Shin WG, Kim HU, Song HJ, et al. Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research. Surveillance strategy of atrophic gastritis and intestinal metaplasia in a country with a high prevalence of gastric cancer. Dig Dis Sci 2012;57:746-752.
- Filipe MI, Muñoz N, Matko I, et al. Intestinal metaplasia types and the risk of gastric cancer: a cohort study in Slovenia. Int J Cancer 1994;57:324-329.
- Reis CA, David L, Correa P, et al. Intestinal metaplasia of human stomach displays distinct patterns of mucin (MUC1, MUC2, MUC5AC, and MUC6) expression. Cancer Res 1999;59:1003-1007.
- Silva E, Teixeira A, David L, et al. Mucins as key molecules for the classification of intestinal metaplasia of the stomach. Virchows Arch 2002;440:311-317.
- Asaka M, Sugiyama T, Nobuta A, Kato M, Takeda H, Graham DY. Atrophic gastritis and intestinal metaplasia in Japan: results of a large multicenter study. *Helicobacter* 2001;6:294-299.
- Sakaki N, Kozawa H, Egawa N, Tu Y, Sanaka M. Ten-year prospective follow-up study on the relationship between *Helicobacter pylori* infection and progression of atrophic gastritis, particularly assessed by endoscopic findings. Aliment Pharmacol Ther 2002;16 Suppl 2:198-203.
- Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. N Engl J Med 2001;345:784-789.
- Figueiredo C, Van Doorn LJ, Nogueira C, et al. *Helicobacter pylori* genotypes are associated with clinical outcome in Portuguese patients and show a high prevalence of infections with multiple strains. Scand J Gastroenterol 2001;36:128-135.
- Figueiredo C, Machado JC, Pharoah P, et al. *Helicobacter pylori* and interleukin 1 genotyping: an opportunity to identify high-risk individuals for gastric carcinoma. J Natl Cancer Inst 2002;94:1680-1687.
- Meining AG, Bayerdörffer E, Stolte M. *Helicobacter pylori* gastritis of the gastric cancer phenotype in relatives of gastric carcinoma patients. Eur J Gastroenterol Hepatol 1999;11:717-720.
- Machado JC, Pharoah P, Sousa S, et al. Interleukin 1B and interleukin 1RN polymorphisms are associated with increased risk of gastric carcinoma. Gastroenterology 2001;121:823-829.
- Peleteiro B, Lunet N, Figueiredo C, Carneiro F, David L, Barros H. Smoking, *Helicobacter pylori* virulence, and type of intestinal metaplasia in Portuguese males. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2007;16:322-326.
- Bergin IL, Sheppard BJ, Fox JG. *Helicobacter pylori* infection and high dietary salt independently induce atrophic gastritis and intestinal metaplasia in commercially available outbred Mongolian gerbils. Dig Dis Sci 2003;48:475-485.
- Silberg DG, Sullivan J, Kang E, et al. Cdx2 ectopic expression induces gastric intestinal metaplasia in transgenic mice. Gastroenterology 2002;122:689-696.
- Mutoh H, Hakamata Y, Sato K, et al. Conversion of gastric mucosa to intestinal metaplasia in Cdx2-expressing transgenic mice. Biochem Biophys Res Commun 2002;294:470-479.
- Bai YQ, Yamamoto H, Akiyama Y, et al. Ectopic expression of homeodomain protein CDX2 in intestinal metaplasia and carcinomas of the stomach. Cancer Lett 2002;176:47-55.
- Osawa H, Kita H, Satoh K, et al. Aberrant expression of CDX2 in the metaplastic epithelium and inflammatory mucosa of the gallbladder. Am J Surg Pathol 2004;28:1253-1254.
- Lorentz O, Duluc I, Arcangelis AD, Simon-Assmann P, Kedinger M, Freund JN. Key role of the Cdx2 homeobox gene in extracellular matrix-mediated intestinal cell differentiation. J Cell Biol 1997;139:1553-1565.
- Barros R, Freund JN, David L, Almeida R. Gastric intestinal metaplasia revisited: function and regulation of CDX2. Trends Mol Med 2012;18:555-563.
- Barros R, Pereira B, Duluc I, et al. Key elements of the BMP/SMAD pathway co-localize with CDX2 in intestinal metaplasia and regulate CDX2 expression in human gastric cell lines.

- J Pathol 2008;215:411-420.
25. Bleuming SA, Kodach LL, Garcia Leon MJ, et al. Altered bone morphogenetic protein signalling in the *Helicobacter pylori*-infected stomach. J Pathol 2006;209:190-197.
26. Asonuma S, Imatani A, Asano N, et al. *Helicobacter pylori* induces gastric mucosal intestinal metaplasia through the inhibition of interleukin-4-mediated HMG box protein Sox2 expression. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2009;297:G312-G322.
27. 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 Cancer Res Clin Oncol 2004;130:135-145.
28. Sands BE, Podolsky DK. The trefoil peptide family. Annu Rev Physiol 1996;58:253-273.
29. Wang TC, Goldenring JR, Dangler C, et al. Mice lacking secretory phospholipase A2 show altered apoptosis and differentiation with *Helicobacter felis* infection. Gastroenterology 1998;114:675-689.
30. Cai X, Carlson J, Stoicov C, Li H, Wang TC, Houghton J. *Helicobacter felis* eradication restores normal architecture and inhibits gastric cancer progression in C57BL/6 mice. Gastroenterology 2005;128:1937-1952.
31. Hu GY, Yu BP, Dong WG, et al. Expression of TFF2 and *Helicobacter pylori* infection in carcinogenesis of gastric mucosa. World J Gastroenterol 2003;9:910-914.
32. Song JY, Kim BW, Lee AW, et al. Expression of MUC5AC and Trefoil Peptide 1 (TFF1) in the Subtypes of Intestinal Metaplasia. Clin Endosc 2012;45:151-154.
33. Wong WM, Poulson R, Wright NA. Trefoil peptides. Gut 1999;44:890-895.
34. Barros R, Camilo V, Pereira B, Freund JN, David L, Almeida R. Pathophysiology of intestinal metaplasia of the stomach: emphasis on CDX2 regulation. Biochem Soc Trans 2010;38:358-363.
35. McDonald SA, Greaves LC, Gutierrez-Gonzalez L, et al. Mechanisms of field cancerization in the human stomach: the expansion and spread of mutated gastric stem cells. Gastroenterology 2008;134:500-510.
36. Houghton J, Stoicov C, Nomura S, et al. Gastric cancer originating from bone marrow-derived cells. Science 2004;306:1568-1571.
37. Peleteiro B, Bastos J, Barros H, Lunet N. Systematic review of the prevalence of gastric intestinal metaplasia and its area-level association with smoking. Gac Sanit 2008;22:236-247.
38. Kim N, Park YS, Cho SI, et al. Prevalence and risk factors of atrophic gastritis and intestinal metaplasia in a Korean population without significant gastroduodenal disease. Helicobacter 2008;13:245-255.
39. Kim HJ, Choi BY, Byun TJ, et al. The prevalence of atrophic gastritis and intestinal metaplasia according to gender, age and *Helicobacter pylori* infection in a rural population. J Prev Med Public Health 2008;41:373-379.
40. Park HK, Kim N, Lee SW, et al; Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research. The distribution of endoscopic gastritis in 25,536 health check-up subjects in Korea. Korean J *Helicobacter* Up Gastrointest Res 2012;12:237-243.
41. Ozdil K, Sahin A, Kahraman R, et al. Current prevalence of intestinal metaplasia and *Helicobacter pylori* infection in dyspeptic adult patients from Turkey. Hepatogastroenterology 2010;57:1563-1566.
42. Yee YK, Wong KW, Hui CK, et al. Prevalence and time trend of intestinal metaplasia in Hong Kong. J Gastroenterol Hepatol 2009;24:896-899.
43. Liu Y, Ponsioen CI, Xiao SD, Tytgat GN, Ten Kate FJ. Geographic pathology of *Helicobacter pylori* gastritis. Helicobacter 2005;10:107-113.
44. Lee I, Lee H, Kim M, et al. Ethnic difference of *Helicobacter pylori* gastritis: Korean and Japanese gastritis is characterized by male- and antrum-predominant acute foveolitis in comparison with American gastritis. World J Gastroenterol 2005;11:94-98.