



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2024.10.001

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.10.001>

· 综述与讲座 ·

自身免疫性胃炎的发病机制

刘书慧 度必光 刘雪梅

[摘要] 自身免疫性胃炎(AIG)是一种由 CD4⁺T 细胞介导的自身免疫性疾病,以胃体黏膜固有腺体萎缩常伴肠上皮化生和(或)假幽门腺化生为特点。AIG 发病机制尚未完全阐明,且近年来发病率不断升高,本文将探索其发病机制,以期为 AIG 早期诊断和治疗提供理论依据。

[关键词] 自身免疫性胃炎; 免疫稳态; 发病机制

[中图分类号] R573.3

[文献标识码] A

自身免疫性胃炎(AIG)是一种由 CD4⁺T 细胞介导的自身免疫性疾病,以胃体黏膜固有腺体萎缩常伴肠上皮化生和(或)假幽门腺化生为特点。长期以来,临床上普遍认为自身免疫性萎缩性胃炎较为少见,然而随着消化系统疾病谱的演变及内镜检查技术的普及,尤其是早期胃癌筛查的推进,临床上发现自身免疫性萎缩性胃炎的病例逐渐增多。有文献报道,自身免疫性萎缩性胃炎的全球发病率为 0.5%~4.5%。其中,日本的一项流行病学研究显示,该疾病的发病率约为 0.49%,而我国的发病率为 0.9%^[1-3]。

AIG 患者常出现非特异性症状,如上腹痛、恶心、呕吐和食欲减退等。此外,随着病情进展,可能出现维生素 B₁₂ 缺乏所致的神经系统症状。由于症状不具特异性,早期诊断往往面临较大挑战。内镜检查是其确诊的重要手段,与幽门螺杆菌(Hp)感染引起的起源于胃窦的逆行萎缩有所不同,AIG 最典型的内镜表现为胃窦呈现正常胃黏膜,胃底体出现广泛萎缩,可见胃黏膜苍白、萎缩、表面光滑及可能的红斑和息肉^[4-6]。更为重要的是,AIG 背景黏膜与 I 型胃神经内分泌肿瘤、胃癌的发生密切相关^[7],因此明确 AIG 发病机制对其诊治显得尤为重要。本文主要聚焦探索 AIG 发生发展的分子机制,以期为其诊治提供理论依据。

一、遗传因素

近年来的研究表明,遗传因素在 AIG 的发病中起

着重要的作用,基因的多态性可能与此病的易感性有关。人类白细胞抗原(HLA)基因与 AIG 的关系得到了广泛关注。芬兰一项基于 AIG 患者的研究发现,HLA-DRB1 * 03、* 04 和 DQB1 * 03 等位基因被认为与 AIG 的发生有明显关联^[8-9]。此外,英国一项研究发现,抗 H⁺/K⁺-ATP 酶自身抗体与 DRB1 * 0404 (男性)、DR3-DQ2/DR4-DQ8 (女性)及 DR3-DQ2 相关^[10]。这些基因的存在可能导致免疫系统对自身抗原的不正常反应,从而引发高免疫状态。然而遗传易感性在 AIG 发生中的作用需进一步探究。

二、胃免疫稳态失衡

AIG 是一种由自身免疫反应引起的胃黏膜炎症性疾病,其发病机制涉及机体免疫系统对自身胃黏膜组织的错误识别与攻击。目前研究表明胃内 H⁺/K⁺-ATP 酶被识别为自身抗原,进而激活 CD4⁺T 细胞,诱导一系列炎症因子释放,从而触发了壁细胞的凋亡和萎缩,同时刺激 B 细胞的分化,转变为浆细胞,产生内源性抗体(PCA)和抗内因子抗体(IFA)^[7,11]。

壁细胞是胃黏膜重要的功能细胞,不仅调控胃酸分泌,并在胃黏膜的自身免疫、细胞分化及转化过程中发挥着至关重要的作用^[12]。H⁺/K⁺-ATP 酶是胃壁细胞中一种重要的膜蛋白,通过其 α 亚基和 β 亚基的协同作用,调控胃酸的分泌^[13-14]。近年来,针对 AIG 患者的研究揭示了胃黏膜中巨噬细胞和 CD4⁺T 细胞的浸润现象。特定抗原呈递细胞(APC)如树突状细胞能够将自身抗原通过主要组织相容复合体 II 类分子(MHC II)呈递给 CD4⁺T 细胞,CD4⁺T 细胞通过特异性 T 细胞受体(TCR)识别并攻击 H⁺/K⁺-ATP 酶抗原,导致壁细胞减少或缺失^[15-16]。同时辅助性 T 细胞 1(Th1)细胞通过分泌干扰素(IFN)-γ 和肿瘤坏死因子

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82070536、82470540、32460215);贵州省国际科技合作基地(黔科合平台人才-HZJD[2021]001、黔科合平台人才-CXTD[2023]001、黔科合基础研究重点项目-ZK[2023]059)

作者单位:563000 贵州遵义,遵义医科大学附属医院消化内科

通讯作者:刘雪梅,E-mail:onlyoneliuxuemei@163.com

(TNF)- α 等细胞因子,进一步引发局部炎症^[17]。Th1 可通过两条不同的途径直接诱导壁细胞死亡,通过释放细胞毒介质如颗粒酶 B/穿孔素及 Fas/FasL 通路^[11,18],导致胃壁细胞数量的减少,进一步影响胃酸的分泌。胃酸的降低又会通过负反馈机制促进胃窦 G 细胞的分泌增加,造成胃泌素的升高,并刺激肠嗜铬样 (ECL) 细胞的增生,这一系列变化最终可能诱导 I 型神经内分泌肿瘤的发生^[19]。除 Th1 细胞,近年的研究显示,Th17 细胞与更严重的 AIG 密切相关^[20]。Th17 细胞能够分泌 IL-17A 和 IL-17F 等炎症因子,促进壁细胞的凋亡,并且可能诱发 AIG 甚至胃癌的进展^[21]。

此外,AIG 的发生与促炎因子和抗炎因子的相互作用失衡密切相关^[22]。近年来的研究表明,促炎因子在 AIG 的病理过程中扮演着极为关键的角色,包括 TNF- α 、IL-1 和 IL-6 等。它们在炎症反应中发挥着重要作用,通过激活免疫细胞并促进炎症介质的释放,导致胃黏膜的进一步损伤^[23]。TNF- α 作为 TNF 超家族的成员,是一种重要的促炎细胞因子,主要由活化的巨噬细胞、单核细胞、淋巴细胞以及肝脏的肝窦内表面的吞噬 (Kupffer 细胞) 和腹膜巨噬细胞等多种细胞分泌。TNF- α 能够增强炎症细胞的浸润,从而显著加剧胃黏膜的炎症程度^[23],有研究证实使用 NTx-PD-1^{-/-} 小鼠体内注射抗 TNF- α 可抑制 AIG 的发展^[24]。与促炎因子的作用形成鲜明对比的是抗炎因子的功能,这些因子在调节炎症反应和维护胃黏膜完整性方面作用显著。常见的抗炎因子包括 IL-10 和 TGF- β ^[25]。尤其是 IL-10,对 AIG 的进展具有重要影响,其能够抑制促炎细胞因子(如 IFN- γ)的合成,从而减轻炎症反应。而 TGF- β 则在促进组织修复与再生方面发挥着重要作用^[26-28]。然而,在 AIG 的病理过程中,抗炎因子的相对不足可能导致持续炎症状态的加重,这种失衡现象不仅使得炎症反应难以得到有效控制,也可能使胃黏膜受到更加严重的损伤。综上所述,壁细胞的完整性对胃黏膜的自身免疫反应及恶性病理进展有着重要的影响,AIG 发病涉及复杂的免疫调控机制和细胞因子网络,进一步深入理解这一机制将为我们提供新的治疗策略,以干预自身免疫反应,保护胃黏膜的完整性,改善临床预后。

近年来的研究表明,微生物感染可能在 AIG 的发病机制中发挥着重要作用。Bigley 等^[29]发现新生鼠玫瑰病毒 (MRV) 感染会破坏小鼠的中枢耐受性,这种耐受性是防止免疫系统攻击自身组织的重要机制。值得注意的是,在没有持续感染的情况下,新生鼠 MRV 感染会在成年小鼠中诱导 AIG。这一发现表明,早期的病毒感染可能在后续引发自身免疫反应中起重要作用,

提示我们在探讨 AIG 的病因时,需考虑早期微生物感染的影响。另一方面,Hp 感染与 AIG 之间的关系尚不明确。研究表明,Hp 相关的炎症能够导致胃壁细胞损伤,进而可能会暴露 H⁺/K⁺-ATP 酶泵的分子模式,从而刺激免疫反应。有病例报告显示,某些 Hp 相关的胃炎患者最终转变为 AIG,而 AIG 的进展又导致胃萎缩,进而促使 Hp 感染自发消失^[30]。这一动态关系为我们揭示了 Hp 感染在 AIG 发病机制中的潜在作用,尽管大多数活检未显示细菌的定植,但 83% 的 AIG 患者被检测到有 Hp 抗体,表明患者在过去或当前可能感染过 Hp^[31]。综上所述,胃内微环境的改变在 AIG 的发生和发展中扮演着重要角色,微生物感染不仅能够改变胃黏膜的免疫反应,还可能通过诱导局部和全身性的免疫耐受失调来影响 AIG 的进程。因此,调节胃内微环境可能为 AIG 的治疗提供新的方向、开辟新的治疗路径。

三、小鼠模型与 AIG 发病机制解析

在研究 AIG 发病机制时,动物模型的建立至关重要。转基因小鼠模型因能够特异性地表达与 AIG 相关的基因,成为了研究的热点。例如 *TxA23 TCR* 转基因小鼠模型,从 2 个月的大小鼠胃黏膜和胃淋巴结中分离细胞,并通过流式细胞术进行分析。结果发现浸润到胃部的大多数 CD4⁺ T 细胞表达了一种特定的转基因 T 细胞受体 (TCR),特别是针对 H⁺/K⁺ ATP 酶的肽。该转基因 TCR 由 *TCRV α_2* 和 *TCRV β_2* 链组成,并通过细胞内细胞因子染色测定发现 CD4⁺ T 细胞分泌大量 IFN- γ 和 IL-17,这与人 AIG 中描述的炎症类型一致。此外该模型还模拟了人类患者胃上皮化生的多种病理特征,包括自发性壁细胞的萎缩、解痉多肽表达化生 (SPEM) 以及胃上皮内瘤变 (GIN)^[32]。研究表明 *TxA23 TCR* 转基因小鼠胃癌生物标志物 [人附睾蛋白 4 (HE4)、嗅球蛋白 4 (OLFM4)、三叶因子 2 (TFF2)] 的 mRNA 水平升高,以及与非转基因对照小鼠相比,磷酸化信号转导和转录激活因子 3 (STAT3) 水平升高;最后,到 12 个月大时,所有患有 AIG 的小鼠都出现了 GIN^[20,32-33]。

进一步研究发现,CD4⁺ T 细胞分泌 IFN- γ 对 AIG 的发生及进展至关重要^[34],在 *TxA23 TCR* 小鼠基础上构建 IFN- γ 缺陷小鼠,结果显示 IFN- γ 缺陷小鼠胃黏膜腺体萎缩和化生程度较野生型 *TxA23 TCR* 小鼠表型减弱^[34]。另一项研究同时也证实,在 BALB/c 背景下对程序性细胞死亡 1 缺陷 (PD-1^{-/-}) 小鼠进行新生儿胸腺切除术 (NTx),简称 NTx-PD-1^{-/-} 小鼠,结果显示与对照组相比,NTx-PD-1^{-/-} 小鼠分泌 IFN- γ 、TNF- α

和 IL-21,促进 AIG 进展^[24,35]。此外,在 AIG 背景下,壁细胞丢失后将导致胃黏膜上皮黏膜受损,局部免疫重塑,通过释放 IL-33 与固有淋巴细胞 2(ILC2)上 ST2 受体结合,促进巨噬细胞活化及 IL-13 释放^[36],诱导解痉多肽表达化生(SPEM)发生^[37]。Noto 等^[36]研究发现缺乏 IL-13 受体的 AIG 小鼠无法表现出颈部细胞扩增或化生,并且抗小鼠 IL-13 中和抗体在慢性胃炎期间可抑制和逆转疾病进展,说明 IL-13 在 AIG 促进 SPEM 发生中起到关键作用^[38]。此外壁细胞缺失导致胃酸分泌急剧下降,刺激胃窦 G 细胞分泌大量胃泌素,在高胃泌素血症的刺激下,又会反向刺激胃底体的 ECL 细胞线性增生发展至团巢增生,最终发展成 I 型胃神经内分泌肿瘤^[39-40]。

与此同时,病毒感染的小鼠模型也为 AIG 发病机制研究提供思路。Bigley 等^[29]通过新生儿感染 MRV 的 BALB/c 小鼠证实 MRV 感染会破坏中枢耐受性,影响胸腺细胞发育,进而促进 AIG 发生,在该模型中观察到壁细胞特异性自身抗体产生以及单核细胞、嗜酸性粒细胞和活化的 CD4⁺ T 细胞浸润,其中以 Th2 和 Th17 细胞为主,分泌 IL-4 或 IL-17A 等炎症因子,诱导 AIG 发生。此外新生儿小鼠胸腺病毒(MTLV)感染主要通过影响胸腺细胞/T 细胞而不是自身抗原从而引发自身免疫性疾病,通过改变胸腺克隆缺失机制,诱发或增强胸腺产生 CD4⁺致病性自身反应 T 细胞,促使 AIG 发生^[41]。综上所述,动物模型可以模拟和研究 AIG 的发展过程,深入探讨潜在的发病机制及治疗策略,为 AIG 防治提供新的思路和见解。

四、总结

综上所述,AIG 的发病机制涉及遗传因素与免疫稳态的失衡,结合相关的动物模型研究为我们提供了更为全面地理解。虽然目前对于 AIG 的发病机制已有一定认识,然而其复杂的多因素交互作用仍需深入研究。未来的研究应着重于寻找潜在的生物标志物和治疗靶点,以实现 AIG 的综合防治,使得预防关口前移,避免 AIG 背景下多种胃肿瘤性病变的恶性进展。同时,应进一步探索 AIG 免疫反应触发的关键机制以及诱导胃肿瘤发生的分子机制,为诊治和控制病程进展提供新的思路。

参 考 文 献

- [1] Zhang H, Jin Z, Cui R, et al. Autoimmune metaplastic atrophic gastritis in chinese: a study of 320 patients at a large tertiary medical center [J]. Scand J Gastroenterol, 2017, 52(2): 150-156.
- [2] Park JY, Cornish TC, Lam-Himlin D, et al. Gastric lesions in patients with autoimmune metaplastic atrophic gastritis (AMAG) in a tertiary care setting[J]. Am J Surg Pathol, 2010, 34(11): 1591-1598.
- [3] Notsu T, Adachi K, Mishiho T, et al. Prevalence of Autoimmune Gastritis

- in Individuals Undergoing Medical Checkups in Japan[J]. Intern Med, 2019, 58(13): 1817-1823.
- [4] Hall SN, Appelman HD. Autoimmune Gastritis[J]. Arch Pathol Lab Med, 2019, 143(11): 1327-1331.
- [5] Kamada T, Watanabe H, Furuta T, et al. Diagnostic criteria and endoscopic and histological findings of autoimmune gastritis in Japan[J]. J Gastroenterol, 2023, 58(3): 185-195.
- [6] Hirata Y. Endoscopy opens the door to a new era of autoimmune gastritis research[J]. Dig Endosc, 2020, 32(3): 323-325.
- [7] Lenti MV, Rugge M, Lahner E, et al. Autoimmune gastritis[J]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6(1): 56.
- [8] Lahner E, Spoleitini M, Buzzetti R, et al. HLA-DRB1 *03 and DRB1 *04 are associated with atrophic gastritis in an Italian population[J]. Dig Liver Dis, 2010, 42(12): 854-859.
- [9] Oksanen AM, Haimila KE, Rautelin HI, et al. Immunogenetic characteristics of patients with autoimmune gastritis[J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(3): 354-358.
- [10] Kozhakhmetova A, Wyatt RC, Caygill C, et al. A quarter of patients with type 1 diabetes have co-existing non-islet autoimmunity: the findings of a UK population-based family study[J]. Clin Exp Immunol, 2018, 192(3): 251-258.
- [11] D'Elia MM, Bergman MP, Azzurri A, et al. H(+) , K(+) -atpase (proton pump) is the target autoantigen of Th1-type cytotoxic T cells in autoimmune gastritis[J]. Gastroenterology, 2001, 120(2): 377-386.
- [12] Engvik AC, Kaji I, Goldenring JR. The Physiology of the Gastric Parietal Cell[J]. Physiol Rev, 2020, 100(2): 573-602.
- [13] Shin JM, Munson K, Sachs G. Gastric H⁺ , K⁺ -ATPase[J]. Compr Physiol, 2011, 1(4): 2141-2153.
- [14] Abe K, Tani K, Friedrich T, et al. Cryo-EM structure of gastric H⁺ , K⁺ -ATPase with a single occupied cation-binding site[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012, 109(45): 18401-18406.
- [15] Martinelli TM, van Driel IR, Alderuccio F, et al. Analysis of mononuclear cell infiltrate and cytokine production in murine autoimmune gastritis[J]. Gastroenterology, 1996, 110(6): 1791-1802.
- [16] Tonegato M, Panozzo MP, Antico A, et al. Improving the Diagnosis of Autoimmune Gastritis: From Parietal Cell Antibodies to H⁺ /K⁺ -ATPase Antibodies[J]. Diagnostics (Basel), 2024, 14(16): 1721.
- [17] D'Elia MM, Amedei A, Azzurri A, et al. Molecular specificity and functional properties of autoreactive T-cell response in human gastric autoimmunity[J]. Int Rev Immunol, 2005, 24(1-2): 111-122.
- [18] Golstein P, Griffiths GM. An early history of T cell-mediated cytotoxicity[J]. Nat Rev Immunol, 2018, 18(8): 527-535.
- [19] Nishio A, Kataaki T, Oshima C, et al. A possible involvement of Fas-Fas ligand signaling in the pathogenesis of murine autoimmune gastritis[J]. Gastroenterology, 1996, 111(4): 959-967.
- [20] Bockerstett KA, Osaki LH, Petersen CP, et al. Interleukin-17A Promotes Parietal Cell Atrophy by Inducing Apoptosis[J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2018, 5(4): 678-690. e1.
- [21] Della Bella C, Antico A, Panozzo MP, et al. Gastric Th17 Cells Specific for H⁺ /K⁺ -ATPase and Serum IL-17 Signature in Gastric Autoimmunity[J]. Front Immunol, 2022, 13: 952674.
- [22] Cascetta G, Colombo G, Eremita G, et al. Pro- and anti-inflammatory cytokines: the hidden keys to autoimmune gastritis therapy [J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1450558.
- [23] Lenti MV, Facciotti F, Miceli E, et al. Mucosal Overexpression of Thymic Stromal Lymphopoietin and Proinflammatory Cytokines in Patients With Autoimmune Atrophic Gastritis [J]. Clin Transl Gastroenterol, 2022, 13(7): e00510.
- [24] Nishiura H, Iwamoto S, Kido M, et al. Interleukin-21 and tumor necrosis factor-α are critical for the development of autoimmune gastritis in mice [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2013, 28(6): 982-991.
- [25] Ip WKE, Hoshi N, Shouval DS, et al. Anti-inflammatory effect of IL-10 mediated by metabolic reprogramming of macrophages [J]. Science, 2017, 356(6337): 513-519.
- [26] Torisu M, Murakami H, Akbar F, et al. Protective role of interleukin-10-producing regulatory dendritic cells against murine autoimmune gastritis [J]. J Gastroenterol, 2008, 43(2): 100-107.
- [27] Lichtman MK, Otero-Vinas M, Falanga V. Transforming growth factor beta(TGF-β) isoforms in wound healing and fibrosis[J]. Wound Repair Regen, 2016, 24(2): 215-222.
- [28] Morikawa M, Derynck R, Miyazono K. TGF-β and the TGF-β Family: Context-Dependent Roles in Cell and Tissue Physiology [J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2016, 8(5): a021873.
- [29] Bigley TM, Yang L, Kang LI, et al. Disruption of thymic central tolerance by infection with murine roseolovirus induces autoimmune gastritis [J]. J Exp Med, 2022, 219(3): e20211403.
- [30] Kotera T, Nishimi Y, Kushima R, et al. Regression of Autoimmune Gastritis after Eradication of Helicobacter pylori[J]. Case Rep Gastroenterol, 2023, 17(1): 34-40.
- [31] Minalyan A, Benhammou JN, Artashesyan A, et al. Autoimmune atrophic gastritis: current perspectives[J]. Clin Exp Gastroenterol, 2017, 10: 19-27.



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2024.10.002

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.10.002

· 综述与讲座 ·

自身免疫性胃炎实验室检测

刘鑫 张静

[摘要] 自身免疫性胃炎(AIG)是一种以胃体萎缩为主、伴有壁细胞抗体和(或)内因子抗体阳性的免疫介导疾病。大多数患者在疾病早期难以被识别,在疾病后期因维生素 B₁₂ 吸收不良而发生恶性贫血。目前我国对于该病的负担估计尚不足。本文旨在总结 AIG 实验室检测指标,包括特异性自身抗体、胃体萎缩相关血清学项目以及其他检验指标,以期提高对 AIG 的认识,进而提高其早期诊断率。

[关键词] 自身免疫性胃炎; 自身抗体; 血清学

[中图分类号] R573.3 **[文献标识码]** A

自身免疫性胃炎(AIG)是一种以壁细胞为靶点的非自限性免疫介导疾病,其炎症和萎缩仅限于泌酸黏膜,在晚期阶段由于泌酸黏膜功能受损导致缺乏胃酸分泌。不同于幽门螺杆菌感染引起的以胃窦为主的萎缩性胃炎,AIG 具有以胃体萎缩为主的分布特征,并伴有壁细胞抗体和(或)内因子抗体阳性、显著萎缩时胃蛋白酶原和胃泌素-17(G-17)的异常改变及后期维生素 B₁₂ 吸收不良引起的恶性贫血^[1]。胃癌和神经内分泌肿瘤是最严重的长期并发症,欧洲指南推荐对 AIG 患者每 3~5 年进行内镜随访^[2]。目前对于 AIG 的疾病负担估计不足,很多患者无法在早期被识别。张贺军等^[3]对 2007 年 1 月~2014 年 12 月在北京大学第三医院就诊的 320 例 AIG 患者进行了回顾性研究后发现男女比为 1:1.8,确诊时年龄为(60.6±12.3)岁,粗略估计发病率为 0.9%,但由于该研究退出率高,实

际患病率可能被低估,有待于进一步开展大规模人群的流行病学调查评估。

AIG 的实验室检测可分为三个方面:一是特异性抗体,对 AIG 诊断有重要意义;二是萎缩性胃炎相关指标,多项指标结合分析也有助于判断胃体萎缩;三是与 AIG 相关的其他检测指标,如维生素 B₁₂、铁、嗜铬素 A 等。本文旨在总结 AIG 相关实验室检测指标,以期加强对该病认识,从而提高 AIG 的检出率。

一、特异性抗体

1. 壁细胞抗体(PCA):是 B 淋巴细胞针对胃壁细胞表面 H⁺/K⁺-ATP 上的 α 和 β 亚基产生的一类免疫球蛋白,与靶抗原产生免疫反应后使壁细胞受损,引起盐酸和内因子分泌减低,导致维生素 B₁₂ 等多种营养物质吸收障碍^[4]。PCA 见于 80%~90% 的 AIG 患者^[5],PCA 诊断 AIG 的敏感度和特异度分别为 81% 和 90%^[6]。PCA 的阴性结果能有效排除 AIG 诊断,仅有少数阴性患者会发生漏诊。随着发病时间的延长,由

作者单位:100191 北京,北京大学第三医院消化科

通讯作者:张静,E-mail:sihuizhang@sina.com

- [32] Nguyen TL, Khurana SS, Bellone CJ, et al. Autoimmune gastritis mediated by CD4⁺ T cells promotes the development of gastric cancer[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(7):2117-2126.
- [33] Nguyen TL, Dipaolo RJ. A new mouse model of inflammation and gastric cancer[J]. *Oncoimmunology*, 2013, 2(10):e25911.
- [34] Osaki LH, Bockerstett KA, Wong CF, et al. Interferon-γ directly induces gastric epithelial cell death and is required for progression to metaplasia[J]. *J Pathol*, 2019, 247(4):513-523.
- [35] Iwamoto S, Kido M, Aoki N, et al. IFN-γ is reciprocally involved in the concurrent development of organ-specific autoimmunity in the liver and stomach[J]. *Autoimmunity*, 2012, 45(2):186-198.
- [36] Noto CN, Hofst SG, Bockerstett KA, et al. IL13 Acts Directly on Gastric Epithelial Cells to Promote Metaplasia Development During Chronic Gastritis[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2022, 13(2):623-642.
- [37] Jeong S, Choi E, Petersen CP, et al. Distinct metaplastic and inflammatory phenotypes in autoimmune and adenocarcinoma-associated chronic atrophic

gastritis[J]. *United European Gastroenterol J*, 2017, 5(1):37-44.

- [38] Contreras-Panta EW, Lee SH, Won Y, et al. Interleukin 13 Promotes Maturation and Proliferation in Metaplastic Gastric Glands[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2024, 18(3):101366.
- [39] Lamberti G, Panzuto F, Pavel M, et al. Gastric neuroendocrine neoplasms[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2024, 10(1):26.
- [40] Exarchou K, Stephens NA, Moore AR, et al. New Developments in Gastric Neuroendocrine Neoplasms[J]. *Curr Oncol Rep*, 2022, 24(1):77-88.
- [41] Morse SS, Sakaguchi N, Sakaguchi S. Virus and autoimmunity: induction of autoimmune disease in mice by mouse T lymphotropic virus (MTLV) destroying CD4⁺ T cells[J]. *J Immunol*, 1999, 162(9):5309-5316.

(收稿日期:2024-08-20)

(本文编辑:李丹青)