



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2024.10.003

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.10.003>

· 综述与讲座 ·

自身免疫性胃炎的内镜下表现

胡尧 王璞 雷珊 刘晓岗

【摘要】 不同于幽门螺杆菌(Hp)感染所致胃炎,自身免疫性胃炎(AIG)是一种以壁细胞抗体、内因子抗体为标记物的自身免疫性疾病,可诱发胃黏膜萎缩及相应后果。既往认识局限于 AIG 晚期(即 A 型胃炎),随着卫生条件改善,根除 Hp 的观念深入人心,AIG 发病率有上升趋势,需及时更新诊治观点。因此,其临床分期、内镜诊断要点和治疗手段亟待深入研究。由于进展期 AIG 可出现严重贫血和恶性肿瘤,早期 AIG 进展速度超出预期,现阶段有必要提高早期 AIG 内镜诊断敏感度,减少进展期 AIG 漏诊率,在掌握组织病理学基础上提高诊断能力,更好地服务于临床。

【关键词】 自身免疫性胃炎; 内镜特征; 组织病理学

【中图分类号】 R573.3

【文献标识码】 A

自身免疫性胃炎(AIG)是一种以壁细胞抗体(PCA)、内因子抗体为标记物的自身免疫性疾病,可诱发胃黏膜萎缩及相应后果。随着卫生条件的改善,AIG 发病率有上升趋势,其临床分期、内镜诊断要点和治疗手段亟待深入研究。现阶段有必要提高 AIG,尤其是早期 AIG 内镜诊断的敏感度。本文拟结合组织病理学基础对内镜诊断进行阐述。

一、关于 AIG 的认识变迁

临床上对胃萎缩的组织学认识始于 1870 年^[1],1900 年 Faber 等^[2]进一步确认了慢性萎缩性胃炎的病理学特征。得益于胃活检技术和胃抗体血清学检测手段的进步,1973 年 Strickland 等^[3]对 70 例萎缩性胃炎患者进行 8 年以上随访,根据其 PCA、内因子抗体、胃黏膜萎缩部位和范围、胃酸分泌情况等,将萎缩性胃炎分为 A、B 两类,前者表现为逆萎缩、胃酸分泌明显减少及 PCA 阳性,后者表现为萎缩累及胃窦、PCA 阴性及胃泌酸功能中度受损,并认为两者预后不同。恶性贫血为 A 型胃炎后果,常合并其他自身免疫疾病。B 型胃炎临床上多见,与胃肠道出血、胃溃疡、胃癌等有关。Strickland 等^[3]猜测胃黏膜的自身免疫损伤为 A 型胃炎的发病机制,首次提出 AIG 概念,同时猜测 B 型胃炎为感染或其他环境因素所致。上述研究距 Marshall 等^[4]发表胃溃疡与幽门螺杆菌(Hp)存在相关性的论文尚有 11 年。随着学术界注意力转向 Hp,同时既往

报道认为,AIG 多见于北欧老年女性,相关研究随即束之高阁^[5-6]。近年来研究显示 AIG 发生并无种族特异性,且并非少见^[7-8],卫生条件改善后胃生态失调可能增加 AIG 风险^[9]。

目前认为,两种胃炎在发病机制、萎缩范围、免疫特征和临床转归上存在显著不同。2019 年日本一项纳入 245 例 A 型胃炎患者的多中心研究结果显示,合并胃癌者高达 9.8%,其中神经内分泌肿瘤(NENs)占 11.4%、腺瘤占 0.8%^[10]。2022 年 Kamada 等^[11]回顾了 70 年来东西方国家关于 AIG 的研究,发现相关胃癌发生率为 0.8%~12.2%,NENs 发生率为 0.7%~15.4%。国外研究显示,51 例胃 PCA 阳性而无胃组织病理学改变的患者行内镜复查,中位随访 6 年,24 例(47.1%)于 2 年内进展为明显 AIG^[12]。2023 年发表的一项研究表明,498 例 AIG 患者中位随访 52 个月,疾病总体进展率为 7.29/100 人年,潜在患者进展率为 10.85/100 人年,早期-中期进展率为 14.83/100 人年,随访期新发肿瘤占 8.5%^[13]。鉴于 AIG 疾病进展速度超出预期,合并肿瘤风险高于传统认识,且无法通过根除 Hp 终止萎缩进展,因此,通过内镜下表现及时诊断 AIG,并给予适当干预及定期随访非常重要。

二、从病理角度理解 AIG 分期有助于内镜诊断

AIG 是一种局限于胃体或者泌酸腺为主的慢性炎症性疾病,不同阶段的组织病理学改变决定了其内镜下表现的变化。因此,从病理角度理解 AIG 分期可能有助于内镜下判断。2023 年日本消化内镜学会研究组发布了日本 AIG 诊断标准(简称日本标准)、内镜和

组织学特点,认为既往 AIG 诊断过少,希望该标准能促进 AIG 早期、精准诊断,将确诊患者分层以便随访,同时认为早期 AIG 内镜特征研究也应获得关注^[14]。

在西方国家,AIG 诊断基于特征性组织学改变和血清抗体结果,和早癌筛查一样,内镜检查目的仅仅是辅助活检。日本标准更强调内镜下改变,因此,通过内镜表现诊断 AIG 应遵从日本标准。此外,西方国家将 AIG 简单分为潜在 (potential) 和明显 (overt) 两类,前者可能包括内镜下不明显的进展期 AIG,导致研究结果不一致,在临床研究中需要注意^[12]。

根据 AIG 胃黏膜的组织学特征,日本标准发表了 AIG 组织学分期,即早期、进展红润期、进展晚期,不同分期之间可以部分并存。正常情况下,胃小凹厚度占黏膜全层 1/4,下方为胃底腺所在的固有层,胃小凹与固有层厚度比值为 1:3;壁细胞、主细胞排列有序形成直立的腺体,黏液颈细胞散落其中。早期 AIG 胃底腺黏膜结构基本保持,胃底腺腺体之间大量淋巴细胞和浆细胞浸润而胃小凹炎症不明显,壁细胞假性肥大或向腺腔内突起,数量轻度减少,质子泵染色减少或分布异常,腺体内肠嗜铬样 (ECL) 细胞增生,导致胃小凹与固有层厚度比值上升为 1:1.8。由于自身免疫反应局限于固有层内,小凹上皮影响不大,导致早期 AIG 内镜下诊断困难,需要更多的研究以总结早期 AIG 内镜下特点。进展红润期 AIG 时,胃黏膜组织学发生进一步变化,固有层腺体由黏液颈细胞和幽门腺细胞占据,壁细胞退变明显,仅在部分区域残留,小肠化生细胞开始出现,胃泌素细胞增生,胃小凹与固有层厚度比值进一步上升为 1:0.7,胃底腺黏膜结构明显被破坏并出现分界线,腺体内出现 ECL 细胞线样排列。上述过程在胃底腺区域往往是灶性发生并持续破坏,导致内镜下可见残余胃底腺黏膜与萎缩区域交错存在,并随时间推移而逐渐减少。进展晚期 AIG 可能和红润期并存,正常胃底腺黏膜结构消失,被中-重度肠化生代替,伴少量幽门腺细胞和颈黏液细胞,ECL 细胞位于管腔内外,增生成巢状,胃泌素细胞增生明显,胃小凹与固有层厚度比值转为 4.2:1。此时可以推测胃黏膜明显变薄,原有胃小凹结构消失,因高胃泌素血症刺激而产生的 NENs 更明显。

根据日本标准,患者确诊为血清抗体阳性伴内镜或组织学证据之一即可,自身免疫损害是首要诊断条件^[14]。最近 Terao 等^[15]报道了 2 例合并多种自身免疫疾病的女性患者,其胃黏膜表面结构完全正常,尽管血清抗体阴性,但已出现固有层上半部分变薄,胃大弯侧壁细胞退变,主细胞假幽门腺化生,淋巴细胞灶性浸润。因可疑自身免疫损害,作者认为属于 AIG 萌芽阶

段,故诊断为极早期 AIG。

三、早期 AIG 的内镜下表现

由于缺乏足够临床数据,早期 AIG 内镜诊断标准尚未明确,现有资料仅限于个别报道^[14]。2021 年 Ayaki 等^[16]报道 2 例早期 AIG 患者,内镜下特征为黏膜轻度肿胀,类似马赛克样,且局限于胃体,靛胭脂染色后更加清晰;血清学检查显示 PCA 阳性,胃泌素水平增高,Hp 抗体阴性,尿素呼气试验阴性,粪便 Hp 抗原阴性;组织学检查提示胃体大弯侧淋巴细胞和浆细胞深层浸润,质子泵染色部分消失,伴 ECL 细胞线样增生。Kishino 等^[17]报道 1 例早期 AIG 患者,内镜下特征为弥漫性红斑、胃底腺黏膜肿胀和上皮血管扩张;血清学检查提示 PCA 阳性,胃泌素水平增高,Hp 抗体阴性;组织学检查未见萎缩、肠化生及中性粒细胞浸润,淋巴细胞浸润明显区域中的质子泵和胃蛋白酶原 I (PG-I) 均为阴性表达。2022 年 Maruyama 等^[18]也提及早期 AIG 内镜特征为胃底腺黏膜轻度肿胀而 Rac 不可见,小凹开口扩大并弥漫分布,伴有沟槽样边界;靛胭脂喷洒可强化上述结构,形成类似鲑鱼卵样外观。总之,内镜检查过程中若发现胃小凹轻度肿胀发红且呈弥漫分布,已排除 Hp 感染且未见 Rac,胃大弯皱襞保持时应考虑早期 AIG 可能,若患者合并甲状腺炎或其他自身免疫疾病,则更有诊断意义。以我们的经验,内镜下若出现难以用 Hp 感染解释的弥漫性炎症,在 Hp 阳性和阴性之间难以确定,特别是胃底体炎症重于胃窦 (即“逆炎症”) 时,应警惕早期 AIG 可能,应使用靛胭脂喷洒以助于诊断。

值得注意的是,当早期 AIG 合并 Hp 感染时,AIG 特征可被 Hp 活动性胃炎所掩盖。2022 年 Kotera 等^[19]报道 1 例女性患者,2014 年诊断为 Hp 活动性胃炎,2017 年除菌成功;2019 年因胃大弯侧鲑鱼卵样改变而怀疑为早期 AIG,伴 PCA 阳性、胃泌素水平轻度增高;2020 年胃镜检查未见显著萎缩,但胃泌素水平急剧增高,活检证实壁细胞假性肥大、淋巴细胞浸润和 ECL 细胞增生,证实早期 AIG 可以和 Hp 活动性胃炎并存。因此,对合并其他自身免疫疾病的患者,根除 Hp 后定期随访以发现潜在的 AIG 是有意义的。

四、进展期 AIG 的内镜下表现

病理上进展期 AIG 可分为红润期和晚期,临床上统称为 A 型胃炎,内镜下两者共存并不少见,表现为残余胃底腺黏膜与萎缩区域交错存在。其内镜特征主要包括以下几点:胃体为主的萎缩、固着黏液、残余分泌酸黏膜 (ROM) 及增生性息肉。

1. 胃体为主的萎缩:这不代表胃窦无萎缩,通常内镜下可见胃小弯、大弯褪色伴血管显露,同时皱襞消

失、缺乏萎缩边界,被定义为广泛萎缩(O-P),占日本多中心研究 245 例患者中的 90.1%^[10]。值得注意的是,内镜检查时注气使胃大弯充分伸展非常有必要。

2. 固着黏液:表现为黄白色,附着于胃底和胃体上部,难以冲洗,与胃酸分泌减少及非 Hp 尿素酶阳性细菌在无酸状态下过度生长有关,可见于 32.4% 的患者^[20]。

3. ROM:有时被称为“伪息肉”,为弥漫性萎缩范围内呈灶性分布的胃底腺黏膜,可见于 31.5% 患者。从形态上可分为扁平型(48.6%)、伪息肉样(22.9%)、岛样(18.6%)、颗粒样(2.9%)几类。内镜检查时推荐应用靛胭脂喷洒以明确 ROM 范围。根据 ROM 残留多少,也可进行 AIG 萎缩分期(AIG-AS),即 1 期:50%~100%;2 期:10%~50%;3 期:<10%。

4. 增生性息肉:进展期 AIG 相关的增生性息肉较传统萎缩性胃炎多见。Maruyama 等^[21]发现进展期 AIG 合并增生性息肉占 50%,非 AIG 仅有 15%。此外,由于既往 Hp 感染,进展期 AIG 患者胃窦黏膜色泽有所不同,可能出现片状发红、红色条纹或年轮征。

进展期 AIG 内镜下可见 NENs 和胃癌。在高胃泌素血症刺激下,ECL 细胞增生形成微巢,并进一步形成 NENs。内镜下表现为胃体轻度隆起或平坦病变,稍发红或发黄,与周围黏膜差异不大,类似黏膜下肿瘤,中央可见发红扩张血管,直径一般<10 mm,可单发或多发^[22]。胃癌则见于高度萎缩肠化的黏膜,Vannella 等^[23]报道,合并恶性贫血时,胃癌年发生率为 0.27%。关于进展期 AIG 的放大内镜下表现,Terao 等^[10]报道 32% 的患者可在胃小弯侧观察到白色球状物(WGA)。Maruyama 等^[24]报道 59% AIG 患者可见网状血管保留但小凹开口消失的情况,并将其命名为蛻皮征(CSA)。Kato 等^[25]则比较了 AIG、Hp 现症感染和未感染患者的放大内镜下表现,结果发现 AIG 和 Hp 胃炎虽然都有萎缩,但是放大内镜下 AIG 表现为小凹型黏膜,Hp 胃炎中小凹型比例<10%且绝大部分为沟槽型黏膜。出现这种差异的原因与 Hp 感染的炎症始于腺上皮表层,而 AIG 炎症始于胃黏膜固有层,表面微结构得以保留有关。

五、总结

自 1870 年起,随着对 AIG 的病理学、组织学、免疫学认识的深入,人们逐渐意识到无论有无 Hp 感染,胃黏膜均可发生萎缩,伴随恶性贫血和肿瘤发生。现有研究证实 AIG 并非进展缓慢,且与种族无关。与 Hp 感染不同,AIG 患者黏膜组织病理学改变由内而外发生、进展,导致 AIG 内镜下判断困难,临床上误诊、漏诊并不少见。目前研究已明确,早期 AIG 内镜下表现为难以用 Hp 感染解释的胃体弥漫性炎症,原有胃大弯皱襞形态保持。进展期 AIG 内镜下特征主要包括

胃体为主的萎缩、固着黏液、ROM 及增生性息肉等,其发生率从 31.5%~90.1% 不等。放大内镜下则表现为胃小凹基本结构保持而开口消失,与 Hp 感染后放大内镜下所见截然不同,这可能与 AIG 胃体炎症进展顺序不同有关。总之,作为胃黏膜萎缩病因之一,在 Hp 相关胃炎逐渐减少的今天,AIG 早期诊断、早期干预、规范随访等方面应得到更多重视。

参 考 文 献

- [1] Fenwick S. Lecture ON ATROPHY OF THE STOMACH[J]. Lancet, 1877,110(2811):39-41.
- [2] Faber K, Bloch CE. Ueber die pathologischen Veränderungen am Digestionstractus bei der pernicious Anmie[J]. Digestion, 1904, 10(1):1-28.
- [3] Strickland RG, Mackay IR. A reappraisal of the nature and significance of chronic atrophic gastritis[J]. Am J Dig Dis, 1973, 18(5):426-440.
- [4] Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration[J]. Lancet, 1984, 1(8390):1311-1315.
- [5] Friedlander R. The racial factor in pernicious anemia; a study of five hundred cases[J]. Am J Med Sci, 1934, 187:634-642.
- [6] Chanarin I. Historical review: a history of pernicious anaemia[J]. Br J Haematol, 2000, 111(2):407-415.
- [7] Carmel R, Johnson CS. Racial patterns in pernicious anemia. Early age at onset and increased frequency of intrinsic-factor antibody in black women[J]. N Engl J Med, 1978, 298(12):647-650.
- [8] Carmel R. Prevalence of undiagnosed pernicious anemia in the elderly[J]. Arch Intern Med, 1996, 156(10):1097-1100.
- [9] Anderson WF, Rabkin CS, Turner N, et al. The changing face of noncardiac gastric cancer incidence among US non-Hispanic whites[J]. J Natl Cancer Inst, 2018, 110(6):608-615.
- [10] Terao S, Suzuki S, Yaita H, et al. Multicenter study of autoimmune gastritis in Japan: Clinical and endoscopic characteristics[J]. Dig Endosc, 2020, 32(3):364-372.
- [11] Kamada T, Maruyama Y, Monobe Y, et al. Endoscopic features and clinical importance of autoimmune gastritis[J]. Dig Endosc, 2022, 34(4):700-713.
- [12] Lenti MV, Miceli E, Vanoli A, et al. Time course and risk factors of evolution from potential to overt autoimmune gastritis[J]. Dig Liver Dis, 2022, 54(5):642-644.
- [13] Miceli E, Lenti MV, Gentile A, et al. Long-Term Natural History of Autoimmune Gastritis: Results From a Prospective Monocentric Series[J]. Am J Gastroenterol, 2024, 119(5):837-845.
- [14] 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.
- [15] Terao S, Suzuki S, Kushima R. Histopathologic diagnosis of ultra-early autoimmune gastritis: A case report[J]. Clin Case Rep, 2023, 11(6):e7458.
- [16] Ayaki M, Aoki R, Mastunaga T, et al. Endoscopic and upper gastrointestinal barium X-ray radiography images of early-stage autoimmune gastritis: a report of two cases[J]. Intern Med, 2021, 60(11):1691-1696.
- [17] Kishino M, Yao K, Hashimoto H, et al. A case of early autoimmune gastritis with characteristic endoscopic findings[J]. Clin J Gastroenterol, 2021, 14(3):718-724.
- [18] Maruyama Y, Yoshii S, Terai T. Endoscopic diagnosis of autoimmune gastritis[J]. J Jpn Soc Gastroenterol, 2022, 119(6):511-519.
- [19] Kotera T, Yoshioka U, Takemoto T, et al. Evolving Autoimmune Gastritis Initially Hidden by Active Helicobacter pylori Gastritis[J]. Case Rep Gastroenterol, 2022, 16(1):103-109.
- [20] Furuta T, Baba S, Yamade M, et al. High incidence of autoimmune gastritis in patients misdiagnosed with two or more failures of H. pylori eradication[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2018, 48(3):370-377.
- [21] Maruyama Y, Yoshii S, Kageoka M, et al. Endoscopic findings of autoimmune gastritis-chronic atrophic gastritis type A[J]. Stomach Intest, 2019, 54:998-1009.
- [22] Sato Y, Hashimoto S, Mizuno K, et al. Management of gastric and duodenal neuroendocrine tumors[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(30):6817-6828.
- [23] Vannella L, Lahner E, Osborn J, et al. Systematic review: gastric cancer incidence in pernicious anaemia[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2013, 37(4):375-382.
- [24] Maruyama Y, Yoshii M, Kageoka M. Features of magnifying endoscopic findings in type A gastritis[J]. Stomach Intest, 2018, 53:1516-1521.
- [25] Kato M, Uedo N, Toth E, et al. Differences in image-enhanced endoscopic findings between Helicobacter pylori-associated and autoimmune gastritis[J]. Endosc Int Open, 2021, 9(1):E22-E30.

(收稿日期:2024-08-20)

(本文编辑:李丹青)