



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2024.10.006

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.10.006

· 综述与讲座 ·

自身免疫性胃炎的临床转归及预后

温越 丁士刚

[摘要] 自身免疫性胃炎(AIG)是一种慢性进行性萎缩性胃炎,病变局限于胃底与胃体。该病被报道的发病率约为0.3%~2.7%。随着胃底及胃体泌酸腺进行性萎缩,一些微量元素如维生素B₁₂、铁等的吸收受到影响,而胃酸分泌的减少可导致增生性息肉的出现,并反馈性引起胃窦G细胞增生及胃泌素分泌增加,促使胃体肠嗜铬样细胞的增生或异型增生,可进一步导致I型胃神经内分泌肿瘤的发生,AIG与胃癌的发生发展及临床特点的关系尚有待进一步研究。

[关键词] 自身免疫性胃炎; 临床转归; 预后

[中图分类号] R573.3 **[文献标识码]** A

自身免疫性胃炎(AIG),是一种慢性进行性萎缩性胃炎,病变局限于胃底与胃体,随着胃底及胃体泌酸腺进行性萎缩,会出现维生素B₁₂、铁等微量元素的吸收障碍、增生性息肉增多及I型胃神经内分泌肿瘤(G-NENs)发生风险的升高,可能与胃癌的发生相关^[1-3]。本文将对AIG的临床转归及预后进行综述。

一、AIG的定义及流行病学

AIG是一种以壁细胞为靶点的非限性免疫介导疾病^[4],该病由于体内抗胃壁细胞抗体的产生,导致胃底及胃体泌酸腺的壁细胞遭到破坏,从而导致泌酸腺进行性萎缩,出现解痉多肽化生(SPEM),之后发展为肠上皮化生,而泌酸功能下降反馈性引起胃窦G细胞增生以及胃泌素分泌增加^[5-6]。因其病变范围局限于胃底和胃体这一组织病理学特点,AIG亦有“胃体局限性萎缩性胃炎”这一定义^[7]。

由于诊断标准尚不统一,AIG在整体人群中的患病率并不十分明确,一些研究以胃黏膜活检病理提示胃体部萎缩作为诊断依据,而也有研究以血清学指标,即维生素B₁₂降低或抗壁细胞抗体、抗内因子抗体阳性作为诊断依据。在整体人群中,AIG被报道的患病率在0.3%~2.7%^[8],不同种族和地域的AIG患病率不尽相同,西方国家较亚洲国家更为常见。在我国一项回顾性研究中,以组织学和血清学依据诊断AIG的年检出率为0.9%^[9]。AIG更多见于女性,女性与男性的患病率比约为2~3:1,且>60岁的人群患病率增

加^[10-11]。在患有自身免疫性疾病,尤其是1型糖尿病和自身免疫性甲状腺炎或是有相关疾病家族史的人群中,AIG患病率更高^[12]。另一方面,患有AIG的人群也易伴发其他自身免疫性疾病,一项回顾性队列研究显示,36%的AIG患者患有自身免疫性甲状腺炎,其他可能伴发的疾病还包括类风湿关节炎、系统性红斑狼疮以及麦胶性肠病^[13]。

二、AIG的自然史

由于抗壁细胞抗体的存在,AIG患者体内致敏的CD4⁺T细胞会对壁细胞内的H⁺/K⁺-ATP酶质子泵α和β亚基进行选择性地靶向攻击,从而导致泌酸腺被破坏,此过程中可存在淋巴细胞和浆细胞在病变黏膜的浸润,浸润自上而下至黏膜固有层,伴随被破坏腺体的萎缩,最终表现为胃泌酸腺的明显减少乃至缺失,固有层被纤维化取代以及SPEM和肠上皮化生^[6,14]。

意大利一项共纳入498例AIG患者的单中心前瞻性研究对患者的长期自然史进行了观察,该研究自首次诊断为AIG始至最后1次随访,所观察的疾病最长持续时间为27年[中位时间18年,四分位时间(14,23)年],总体中位随访时间为52个月[四分位时间(12,95)个月]。根据血抗壁细胞抗体结果以及胃黏膜组织病理学特征将纳入的患者分为0~4期,分别为潜在期、早期、活动期、进展期以及并发症期。研究观察到,0期患者年龄显著性小于其他分期患者,整体疾病进展率为7.29/100人年(95%CI 6.19~8.59),后期随访中肿瘤性病变更新发率为8.5%(41/483),包括23例神经内分泌肿瘤和18例上皮不典型增生,未观察到胃癌发生^[15]。

而另一项 211 例幽门螺杆菌阴性的 AIG 患者长期自然史观察研究显示,平均随访时间 7.5 年,随访期达 10 541 人年,结合内镜表现和活检组织病理学结果,发现泌酸腺的区域性炎症、SPeM 以及胃体肠嗜铬样(ECL)细胞增生/肿瘤形成是 AIG 的组织学特征,研究未观察到新诊断的胃高级别上皮内瘤变或浸润层次更深的胃癌,多因素分析结果显示相较于总体人群,胃体局限性萎缩性胃炎并没有增加胃癌风险,因此该研究学者考虑既往报道的 AIG 患者胃癌发生风险的增加可能是由于患者既往或当前未被识别的幽门螺杆菌共患所导致^[16]。

三、AIG 的临床转归和预后

AIG 的患者在早期常常缺乏症状,或可出现非特异性症状如消化不良、反酸、烧心等^[17-18],其中消化不良症状主要表现为餐后腹胀及早饱感,被认为可能与胃内低酸及高胃泌素血症引起胃排空延迟相关^[19]。随着 AIG 患者泌酸腺进行性萎缩,患者还可能出现以下情况:

1. 恶性贫血及混合性贫血:AIG 的患者由于壁细胞被破坏,从而出现内因子减少乃至缺失,而内因子作为维生素 B₁₂在回肠末端被吸收的关键因子,其不足将导致机体维生素 B₁₂吸收不良,最终影响红细胞有丝分裂过程并导致红细胞体积增大,患者因此出现巨幼细胞性贫血,即恶性贫血^[20-22]。由于维生素 B₁₂的缺乏,患者还可表现出消化道症状如消化不良、腹泻、舌炎以及神经精神症状如周围神经病变、脊髓病、共济失调、抑郁焦虑等^[23]。此外,铁元素在胃肠道吸收过程中需从 Fe³⁺还原为 Fe²⁺,而在 AIG 患者体内,由于胃酸分泌的减少,可吸收的 Fe²⁺也因此减少,从而导致缺铁性贫血的出现,铁元素的缺乏还可导致乏力、注意力不集中、指甲易碎、脱发、睡眠障碍等^[24-25]。AIG 的患者可能存在混合性贫血,即同时存在因铁元素缺乏和维生素 B₁₂缺乏所导致的贫血。在 Kulnigg 等^[25]的研究中,AIG 患者缺铁性贫血的发生率比恶性贫血更高,且先于维生素 B₁₂缺乏出现之前。一项纳入了 654 例 AIG 患者的多中心研究观察到约 50% 患者患有贫血,其中恶性贫血更多见于男性、老年患者,而缺铁性贫血更多见于女性及年轻患者,研究还观察到无论是否存在贫血,均有可能已存在铁元素缺乏,该结果与另外一项队列研究的结果相似^[26-27]。

2. 神经内分泌肿瘤:G-NENs 分为 4 个类型,其中 1 型 G-NENs 起源于 ECL 细胞,AIG 患者胃壁细胞的破坏及其所导致的低胃酸环境反馈性引起胃窦 G 细胞增生以及胃泌素分泌增加,刺激 ECL 细胞线样、结

节样增生,之后出现异型增生进而可发展成 G-NENs^[28]。既往研究显示,AIG 患者患 1 型 G-NENs 的风险增加^[29]。在 3 项评估 AIG 患者 1 型 G-NENs 发病率的意大利单中心队列研究中,Rugge 等^[16]的研究显示 2 年随访期 1 型 G-NENs 累计发病率为 4.7%,Miceli 等^[15]的研究则显示 4 年随访期 1 型 G-NENs 发病率为 4.8%,而 Dilaghi 等^[7]研究的中位随访期 5 年,结果显示胃体局限性萎缩性胃炎患者 1 型 G-NENs 的年发病率为 2.8%/人年。1 型 G-NENs 多预后良好,直径 < 2 cm 的病变转移发生率 < 10%,研究结果还提示恶性贫血是 1 型 G-NENs 的独立危险因素(HR = 2.2)^[7,30]。

3. 增生性息肉:既往研究已提示高胃泌素血症与增生性息肉的形成相关^[31],而 AIG 随着疾病的进展可出现高胃泌素血症,因此 AIG 常见的主要内镜下表现之一即是增生性息肉,其多见于胃体部,直径常为多个、相对较大,多发生于进展期 AIG,且伴有癌变的 AIG 其增生性息肉的共患率相较于不伴癌变的 AIG 高^[9,32-33]。在 Terao 等^[34]的研究中,AIG 患者增生性息肉的检出率为 21.2%。Zhang 等^[35]回顾性分析了 1 170 例胃增生性息肉患者的临床及病理资料,根据息肉的背景黏膜情况分为 A 型(AIG 相关)、B 型(幽门螺杆菌感染相关)以及 C 型(其他,非 AIG 非幽门螺杆菌相关),结果显示 A 型增生性息肉有 181 例,与 B 型和 C 型增生性息肉相比,A 型患者在临床特征方面年龄更大且女性更多;在内镜特征方面,与其他研究结果相似,也观察到直径相对大、数量常为多个的特点,且病变呈多灶分布、少见胃窦;在组织病理学特征方面,所有增生性息肉伴肠上皮化生、黏膜内瘤变以及癌变的检出率分别为 11.4%、4.7% 以及 0.9%,其中 A 型增生性息肉上述 3 种成分伴发的风险显著高于 B 型和 C 型。

4. 癌变:随着 AIG 的疾病进展,黏膜将出现严重萎缩,胃内的低酸环境也将改变胃内菌群构成,链球菌属数量增加,这一现象在胃癌患者中也被观察到^[36]。Mahmud 等^[37]的一项回顾性研究结果显示,59 例基线期胃黏膜活检无瘤变证据的 AIG 患者在中位时间为 1.89 年的随访期中,2 例患者(均并发恶性贫血)被新检出胃腺癌,发病率为 14.2/1 000 人年,高于基于 SEER 数据库得到的人群胃癌发病率(0.073/1 000 人年),因此,AIG 被认为可能是胃腺癌的一个癌前状态。Dilaghi 等^[7]对 275 例胃体局限性萎缩性胃炎患者进行前瞻性观察研究,在中位时间为 5 年[四分位时间(1,17)年]的随访期中,观察到的胃癌/高级别上皮内瘤变年发生率为 0.5%,多因素分析结果显示,年龄

>60 岁、存在肠上皮化生而 SPEM 及恶性贫血是发生癌变的危险因素,这一结果也提示胃体局限性萎缩性胃炎的患者胃癌发生风险增加。但 Miceli 等^[15]的一项 AIG 自然史长期观察研究中,在中位时间为 52 个月的随访期内,未观察到胃癌的发生。Rugge 等^[16]对 211 例幽门螺杆菌阴性的 AIG 患者随访期达 10 541 人年的长期自然史观察研究中,未观察到新诊断的胃高级别上皮内瘤变或浸润层次更深的胃癌。因此,目前关于 AIG 是否会增加胃癌的发生风险尚存争议。Kitamaru 等^[38]对 AIG 患者出现的早期胃癌临床病理特征进行了回顾性研究,结果显示相较于非 AIG 患者,AIG 患者出现的早期胃癌有如下特点:多见于女性,内镜下病变多位于胃中上部,形态上更多呈现 0-I、II a、II b 型,病变平均直径更大,病理分类为乳头状腺癌的比例更高。

四、小结及展望

AIG 作为一种慢性进行性萎缩性胃炎,其病变发展由免疫介导,随着胃底及胃体泌酸腺进行性萎缩、反馈性胃泌素分泌增多,可出现恶性贫血、缺铁性贫血和增生性息肉;ECL 细胞增生或异型增生,可进一步导致 I 型胃神经内分泌肿瘤的发生;AIG 与胃癌发生风险的关系以及对其临床病理特征的影响,尚有待进一步研究的探索和证实。

参 考 文 献

- [1] Annibale B, Esposito G, Lahner E. A current clinical overview of atrophic gastritis[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 14 (2): 93-102.
- [2] Lenti MV, Rugge M, Lahner E, et al. Autoimmune gastritis[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1): 56.
- [3] Weise F, Vieth M, Reinhold D, et al. Gastric cancer in autoimmune gastritis: a case-control study from the German centers of the star project on gastric cancer research[J]. *United European Gastroenterol J*, 2020, 8 (2): 175-184.
- [4] Rugge M, Genta RM, Malfertheiner P, et al. RE. GA. IN.; the Real-world Gastritis Initiative-updating the updates[J]. *Gut*, 2024, 73 (3): 407-441.
- [5] Sipponen P, Price AB. The Sydney system for classification of gastritis 20 years ago[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 26(1): 31-34.
- [6] Toh BH, SENTRY JW, Alderuccio F. The causative H⁺/K⁺ ATP antigen in the pathogenesis of autoimmune gastritis[J]. *Immunol Today*, 2000, 21(7): 348-354.
- [7] Dilaghi E, Dottori L, Pivetta G, et al. Incidence and Predictors of Gastric Neoplastic Lesions in Corpus-Restricted Atrophic Gastritis: A Single-Center Cohort Study[J]. *Am J Gastroenterol*, 2023, 118: 2157-2165.
- [8] Rustgi SD, Bijlani P, Shah, SC. Autoimmune gastritis, with or without pernicious anemia: Epidemiology, risk factors, and clinical management[J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2021, 14.
- [9] Zhang HJ, Jin Z, Cui RL, 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.
- [10] Lahner E, Dilaghi E, Cingolani S, et al. Gender-sex differences in autoimmune atrophic gastritis[J]. *Transl Res*, 2022, 248: 1-10.
- [11] Minalyan A, Benhammou N, Artashesyan A, et al. Autoimmune atrophic gastritis: Current perspectives[J]. *Clin Exp Gastroenterol*, 2017, 10: 19-27.
- [12] De Block CE, De Leeuw IH, Van Gaal LF. Autoimmune gastritis in type 1 diabetes: A clinically oriented review[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(2): 363-371.
- [13] Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, et al. Autoimmune adrenalinsufficien-

cy and autoimmune polyendocrine syndromes: Autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction[J]. *Endocr Rev*, 2002, 23(4): 327-364.

- [14] Coati I, Fassan M, Farinati F, et al. Autoimmune gastritis: pathologist's viewpoint[J]. 2015, 21(42): 12179-12189.
- [15] 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.
- [16] Rugge M, Bricca L, Guzzinati S, et al. Autoimmune gastritis; Long-term natural history in naive Helicobacter pylori-negative patients[J]. *Gut*, 2023, 72(1): 30-38.
- [17] Singh S, Chakole S, Agrawal S, et al. A Comprehensive Review of Upper Gastrointestinal Symptom Management in Autoimmune Gastritis: Current Insights and Future Directions[J]. *Cureus*, 2023, 15(8): e43418.
- [18] Carabotti M, Esposito G, Lahner E, et al. Gastroesophageal reflux symptoms and microscopic esophagitis in a cohort of consecutive patients affected by atrophic body gastritis: A pilot study[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2019, 54(1): 35-40.
- [19] Kalkan C, Soykan I, Soydal C, et al. Assessment of Gastric Emptying in Patients with Autoimmune Gastritis[J]. *Dig Dis Sci*, 2016, 61(6): 1597-1602.
- [20] Candelario N, Klein C. Megaloblastic anemia due to severe vitamin B (12) deficiency[J]. *Cleve Clin J Med*, 2022, 89(1): 8-9.
- [21] Toh BH. Pathophysiology and laboratory diagnosis of pernicious anemia[J]. *Immunol Res*, 2017, 65(1): 326-330.
- [22] Moore CA, Adil A. Macrocytic Anemia. StatPearls; Treasure Island, FL, USA, 2024.
- [23] Minalyan A, Benhammou JN, Artashesyan A, et al. Autoimmune atrophic gastritis: current perspectives[J]. *Clin Exp Gastroenterol*, 2017, 10 (2): 19-27.
- [24] Conti L, Annibale B, Lahner E. Autoimmune Gastritis and Gastric Microbiota[J]. *Microorganisms*, 2020, 8(11): 1827.
- [25] Kulnigg-Dabsch S. Autoimmune Gastritis[J]. *Wien Med Wochenschr*, 2016, 166(13-14): 424-430.
- [26] Lenti MV, Lahner E, Bergamaschi G, et al. Cell blood count alterations and patterns of anaemia in autoimmune atrophic gastritis at diagnosis: a multicentre study[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(11): 1992.
- [27] Hershko C, Ronson A, Souroujoun M, et al. Variable hematologic presentation of autoimmune gastritis: age-related progression from iron deficiency to cobalamin depletion[J]. *Blood*, 2006, 107(4): 1673-1679.
- [28] Nehme F, Rowe K, Palko W, et al. Autoimmune metaplastic atrophic gastritis and association with neuroendocrine tumors of the stomach[J]. *Clin J Gastroenterol*, 2020, 13(3): 299-307.
- [29] Vannella L, Sbrozzi-Vanni A, Lahner E, et al. Development of type I gastric carcinoid in patients with chronic atrophic gastritis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 33(12): 1361-1369.
- [30] Shah SC, Piazzuelo MB, Kuipers EJ, et al. AGA Clinical Practice Update on the Diagnosis and Management of Atrophic Gastritis: Expert Review[J]. *Gastroenterology*, 2021, 161(4): 1325-1332. e1327.
- [31] Hongo M, Fujimoto K. Incidence and risk factor of fundic gland polyp and hyperplastic polyp in long-term proton pump inhibitor therapy: A prospective study in Japan[J]. *J Gastroenterol*, 2010, 45(6): 618-624.
- [32] 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.
- [33] Yaita H, Kurahara K. Clinicopathological features of gastric cancer in patients with autoimmune gastritis[J]. *Stomach Intest*, 2019, 54(12): 1025-1034.
- [34] 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.
- [35] Zhang HJ, Nie XQ, Song ZQ, et al. Hyperplastic polyps arising in autoimmune metaplastic atrophic gastritis patients: is this a distinct clinicopathological entity? [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2018, 53(10-11): 1186-1193.
- [36] Parsons BN, Ijaz UZ, D'Amore R, et al. Comparison of the human gastric microbiota in hypochlorhydric states arising as a result of Helicobacter pylori-induced atrophic gastritis, autoimmune atrophic gastritis and proton pump inhibitor use[J]. *PLoS Pathog*, 2017, 13(11): e1006653.
- [37] Mahmud N, Stashek K, Katona BW, et al. The incidence of neoplasia in patients with autoimmune metaplastic atrophic gastritis: A renewed call for surveillance[J]. *Ann Gastroenterol*. 2019, 32(1): 67-72.
- [38] Kitamura S, Murguruma N, Okamoto K, et al. Clinicopathological characteristics of early gastric cancer associated with autoimmune gastritis[J]. *JGH Open*, 2021, 5(10): 1210-1215.

(收稿日期: 2024-09-10)

(本文编辑: 李丹青)