



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2025.10.004

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.10.004

· 综述与讲座 ·

幽门螺杆菌根除后早期胃癌的临床特征及发病机制研究进展

张文琳 温越 丁士刚

【摘要】 胃癌是全球高发病率及病死率的恶性肿瘤之一,幽门螺杆菌(Hp)感染是胃癌的重要危险因素。根除 Hp 可明显降低胃癌发病率,而根除后仍有部分人群会发生胃癌。随着公众对 Hp 的认识及其根除率的升高,根除后的早期胃癌患者比例逐渐升高。不仅如此,Hp 根除后的早期胃癌患者存在与 Hp 阳性早期胃癌患者不同的内镜及组织学特征,且因活检病理与最终病理符合率较低易导致病灶漏诊。此外,Hp 根除后早期胃癌的发生发展可能存在不同的发病机制。因此,了解 Hp 根除后早期胃癌患者的内镜、组织学特征及发病机制十分重要,有助于识别高危人群,降低漏诊率,实现早期发现与治疗,改善患者预后。

【关键词】 幽门螺杆菌; 根除; 早期胃癌; 内镜特征; 组织学特征; 发病机制

【中图分类号】 R573

【文献标识码】 A

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82070577)

作者单位:100191 北京大学第三医院消化科 幽门螺杆菌感染及上胃肠疾病防治研究北京市重点实验室

(BZ0371)

通讯作者:丁士刚,E-mail:dingshigang222@163.com

- [19] Notsu T, Adachi K, Mishiro T, et al. Fundic gland polyp prevalence according to Helicobacter pylori infection status[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2020, 35(7):1158-1162.
- [20] Yada T, Itakura Y, Watanabe R, et al. A novel endoscopic finding of a scratch sign is useful for evaluating the Helicobacter pylori infection status[J]. DEN open, 2023, 3(1):e200.
- [21] Seo JY, Cho HJ, Park SJ, et al. Validation of a Novel Endoscopic Feature that Predicts Helicobacter pylori-negative Status: Does the Scratch Sign Reflect H. pylori Non-infection? [J]. Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res, 2023, 23(3):197-206.
- [22] Matsumoto S, Sugimoto M, Terai T, et al. Map-Like Redness Development After Eradication Therapy for Helicobacter pylori Infection; Prospective Multicenter Observational Study [J]. Helicobacter, 2024, 29(6):e13146.
- [23] 八木一芳, 味冈洋一. H. pylori 除菌后发现胃癌的内镜诊断[M]. 宫健, 石辽, 译. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 2017.
- [24] Matsumoto S, Sugimoto M, Fukuzawa M, et al. Risk of map-like redness development after eradication therapy for Helicobacter pylori infection [J]. Helicobacter, 2024, 29(1):e13046.
- [25] Yan X, Hu X, Duan B, et al. Exploration of endoscopic findings and risk factors of early gastric cancer after eradication of Helicobacter pylori [J]. Scand J Gastroenterol, 2021, 56(3):356-362.
- [26] Kodama M, Handa O, Sugimoto M, et al. Endoscopic risk factors to inform early detection of gastric cancer after Helicobacter pylori eradication: Meta-analysis and systematic review [J]. DEN open, 2025, 5(1):e70086.
- [27] Waldum H, Fossmark R. Gastritis, Gastric Polyps and Gastric Cancer [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(12):6548.
- [28] Glover B, Teare J, Ashrafian H, et al. The endoscopic predictors of Helicobacter pylori status: a meta-analysis of diagnostic performance [J]. THER Adv Gastrointest Endosc, 2020, 13:2631774520950840.
- [29] Yoshii S, Mabe K, Watano K, et al. Validity of endoscopic features for the diagnosis of Helicobacter pylori infection status based on the Kyoto classification of gastritis [J]. Dig Endosc, 2020, 32(1):74-83.
- [30] Yagi K, Nakamura A, Sekine A. Magnifying endoscopy of the gastric body: a comparison of the findings before and after eradication of Helicobacter pylori [J]. Dig Endosc, 2002, 14:s76-s82.
- [31] Kim S, Harum K, Ito M, et al. Magnifying gastroendoscopy for diagnosis of histologic gastritis in the gastric antrum [J]. Dig Liver Dis, 2004, 36(4):286-291.
- [32] Okubo M, Tahara T, Shibata T, et al. Changes in gastric mucosal patterns seen by magnifying NBI during H. pylori eradication [J]. J Gastroenterol, 2011, 46(2):175-182.
- [33] Tahara T, Tahara S, Tuskamoto T, et al. Magnifying NBI Patterns of Gastric Mucosa After Helicobacter pylori Eradication and Its Potential Link to the Gastric Cancer Risk [J]. Dig Dis Sci, 2017, 62(9):2421-2427.
- [34] Sauerbruch T, Schreiber MA, Schüssler P, et al. Endoscopy in the diagnosis of gastritis. Diagnostic value of endoscopic criteria in relation to histological diagnosis [J]. Endoscopy, 1984, 16(3):101-104.
- [35] Kanemitsu T, Yao K, Nagahama T, et al. Extending magnifying NBI diagnosis of intestinal metaplasia in the stomach: the white opaque substance marker [J]. Endoscopy, 2017, 49(6):529-535.
- [36] Nishikawa Y, Ikeda Y, Murakami H, et al. Mucosal patterns change after Helicobacter pylori eradication: Evaluation using blue laser imaging in patients with atrophic gastritis [J]. World J Gastroenterol, 2023, 29(17):2657-2665.
- [37] Nishikawa Y, Ikeda Y, Murakami H, et al. Classification of atrophic mucosal patterns on Blue LASER Imaging for endoscopic diagnosis of Helicobacter pylori-related gastritis: A retrospective, observational study [J]. PLoS One, 2018, 13(3):e0193197.
- [38] Sakae H, Kanzaki H, Satomi T, et al. Linked Color Imaging (LCI) Emphasizes the Color Changes in the Gastric Mucosa After Helicobacter pylori Eradication [J]. Dig Dis Sci, 2022, 67(6):2375-2384.
- [39] Majima A, Dohi O, Takayama S, et al. Linked color imaging identifies important risk factors associated with gastric cancer after successful eradication of Helicobacter pylori [J]. Gastrointest Endosc, 2019, 90(5):763-769.
- [40] Wei Y, Min C, Zhao C, et al. Endoscopic characteristics and high-risk background mucosa factors of early gastric cancer after helicobacter pylori eradication: a single-center retrospective study [J]. Front Oncol, 2023, 13:1272187.

(收稿日期:2025-09-11)

(本文编辑:余晓曼)

胃癌是全球高发病率及病死率的恶性肿瘤之一,我国的胃癌负担尤为沉重,2024 年我国约有 232 310 例新发胃癌患者,其中约 171 388 例死于胃癌^[1]。对高危人群进行监测,早期发现并治疗能够显著改善患者预后及生活质量。幽门螺杆菌(Hp)是 WHO 公认的 I 类致癌物,是胃癌发生最重要的危险因素之一。Hp 感染率在全球范围超过 50%,且超过 90% 的非贲门癌与 Hp 感染相关^[2]。我国一项队列研究结果表明,超过 70% 的非贲门癌与 60% 的贲门癌可归因于 Hp 感染^[3]。多项高质量研究及 Meta 分析均表明,根除 Hp 可明显降低胃癌发病率^[4,5],然而, Hp 根除后仍有部分人群会发生胃癌,这也引发了许多研究者的关注。不论根除前是否已经存在癌灶,根除 Hp 后发现或发生的早期胃癌被称为 Hp 根除后早期胃癌(HpeEGC)。近年来,随着公众对 Hp 认识的提高及其根除率的升高, HpeEGC 的比例逐渐升高。鉴于 HpeEGC 有着与 Hp 阳性胃癌不同的表现与组织学特征,本文对 HpeEGC 的发病情况、内镜、组织学特征及可能的发病机制进行综述,以提高临床医师对该疾病的了解与重视。

一、HpeEGC 的特征

1. 发病情况:根除 Hp 可显著降低胃癌的发病风险,我国一项长时间随访研究发现 Hp 根除超过 20 年可使胃癌发病风险下降 43%;其中根除前未发生癌前病变的人群胃癌风险下降超过 60%;对于根除前已出现肠化生或异型增生的人群,根除仍能减少胃癌发生^[6]。Hp 根除对于老年人群也同样获益,70 岁以上甚至 80 岁以上的人群根除 Hp 后胃癌发病风险亦显著降低(标准化发病率约为 0.56 和 0.36)^[7]。除此之外, Hp 根除治疗也能显著降低早期胃癌患者行内镜黏膜切除术发生后异时性胃癌的风险,根除治疗与胃癌发病率降低 48% 相关^[5]。关于根除间隔与胃癌发病情况,与未根除的患者相比,根除 7 年后胃癌累计发病率差异不明显;根除 8 年后开始出现分离;根除 10 年后,根除组累计发病率较阳性组下降 11.3/10 000^[8]。另一项多国多中心研究表明,接受 Hp 根除的患者在根除 1~5 年后非贲门癌发病风险高于背景人群,而从第 11 年开始,其发病风险与背景人群相当^[9]。对于胃溃疡患者,根除 13 年后,胃癌发病风险与一般人群相当^[10]。

一项 Meta 分析纳入 4 篇大样本且长时间随访的研究,结果表明 Hp 根除后 10.0~26.5 年,仍有 2.6% 的人群发生胃癌^[4]。关于 HpeEGC 的发病率,日本的一项大型研究结果表明, Hp 根除后 7 年胃癌发病率约 0.39% (47/11 992)^[11]。2023 年,一项在美国进行的

大样本随访研究发现, Hp 根除 12 年后胃癌累计发病率约 0.25%^[8]。我国的大型随访研究发现, Hp 根除 26.5 年后,胃癌的粗发病率约为 0.21%^[6]。

HpeEGC 平均发病年龄为 61~72 岁,男性患者多于女性, Hp 根除前已出现萎缩、肠化或异型增生等病理改变的人群发生 HpeEGC 的风险明显增高^[12];内镜下黏膜弥漫发红或地图样发红是 HpeEGC 的危险因素^[13];吸烟、胃黄色瘤、血清胃蛋白酶原 I/II 的比例降低及长期使用 PPI 均为 HpeEGC 的预测因素^[14-17]。

2. 内镜下特征:HpeEGC 病灶多位于胃中下段,贲门部也可见,但比例较低。病灶一般较小,平均直径约 9~11 mm,明显小于未根除组。白光内镜下色调偏红,而白色调相对较少;内镜下形态以平坦或凹陷型(0-IIb、IIc)为主,隆起型较少见。病灶边界常不清,呈“胃炎样”外观,有时白光内镜下难以与周围正常黏膜区分。背景黏膜多表现为萎缩性胃炎或肠化生,可见地图样发红或斑驳状红斑(多发稍平或凹陷的斑疹灶),原因可能是根除 Hp 后迅速恢复的非肠化或萎缩区域使得相对红色的肠化生区域更加明显^[18]。根除时间方面, Hp 根除 1 年内发现的胃癌直径更大,随着根除时间延长,病灶直径呈减小的趋势^[19-20]。此外, Hp 根除时间 >10 年的患者发生胃癌的胃黏膜萎缩程度相对更轻^[21]。

相比于白光内镜,放大内镜联合窄带成像(ME-NBI)能更清晰观察到微血管及微结构。对于根除后分化型胃癌,约 87.5% 的病灶非癌上皮覆盖,常见“胃炎样微结构/微血管”,表现为规则但模糊的乳头状结构和淡色血管网。未分化型胃癌常局限于黏膜中层,在 ME-NBI 上表现为扩展的间距,根除后背景炎症(中性粒细胞浸润)显著减轻,癌/非癌对比更清晰, ME-NBI 诊断准确率更高。若白光或普通 NBI 未见异常,但仍怀疑存在根除后胃癌,应使用 ME-NBI 进一步寻找微血管/微结构的异常^[22]。此外,在 Hp 根除治疗后,大多数 EGC 在蓝光激光成像-明亮模式(BLI-bright)下表现为边界清晰的凹陷病变。因此, BLI-bright 在检测 HpeEGC 方面也优于传统白光成像^[23](图 1)。

3. 组织学特征:HpeEGC 以分化型胃癌为主,肠型占绝对主导(>90%),弥漫型少见,可能与 Hp 根除后中性粒细胞浸润减少有关。肿瘤表层成熟, Ki-67 指数降低且阳性细胞局限于中下层,提示增殖活性受抑^[14]。HpeEGC 癌灶表面常见非肿瘤性成熟上皮或低度异型上皮(ELA),镜下表现为“正常或接近正常”的腺上皮,掩盖下方肿瘤组织,覆盖范围可 >50%,导致常规活检假阴性而漏诊^[24]。然而, HpeEGC 黏膜下浸润多见,可能与表面非癌上皮掩盖导致漏诊有关^[25]。癌灶背景

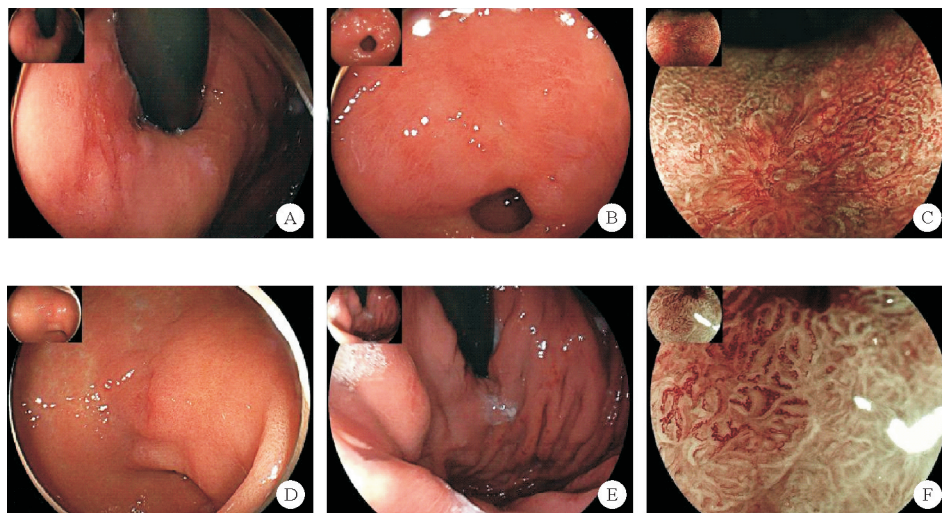


图1 *Hp* 根除后早期胃癌与阳性早期胃癌的内镜特征比较(A: *Hp* 根除后早期胃癌, 呈平坦型病灶; B: 背景黏膜, 呈斑状发红; C: BLI-ME, 可见局部上皮结构不规则, 小血管迂曲扩张; D: 阳性早期胃癌, 呈凹陷型病灶; E: 背景黏膜, 多发点状红斑; F: BLI-ME, 边界清晰, 可见 Loop 型不规则微血管结构)

黏膜常见萎缩、肠化及显著的胃体腺残存率降低, 根除 7 年后发生胃癌组胃底腺残存率仅为 $(19.8 \pm 15.6)\%$, 肠化阳性率可达 87.1%, 90.3% 的患者仍持续存在中性粒细胞浸润^[20]。

核心黏液标志物表达方面, HpeEGC 的黏蛋白 (MUC)5AC (胃型黏蛋白) 倾向于高表达, MUC6 (胃型黏蛋白) 可出现表达增加或异位表达, 提示腺体向胃型转化; 而 MUC2 (肠型黏蛋白) 显著降低或缺失, 根除后胃癌中肠化/肠型分化比例较未根除组下降^[14,26]。提示 *Hp* 根除后, 胃黏膜病变组织学类型的发展方向可能发生了变化, 胃癌细胞更倾向于表达胃型黏蛋白。

二、HpeEGC 的发病机制

1. 致癌突变的积累: 研究表明, 感染细胞毒素相关基因 A 蛋白 (CagA) 阳性的 *Hp* 会导致胃上皮细胞中激活诱导的脱氨酶异常表达, 从而在宿主基因组中产生体细胞突变, 例如 *TP53* 基因等。与 CagA 阴性 *Hp* 相比, CagA 阳性 *Hp* 感染与激活诱导的脱氨酶上调相关性更加显著, 而核因子 (NF)- κ B 的激活在 *Hp* 诱导的炎症向癌症转化过程中起重要作用。此外, CagA 阳性的 *Hp* 菌株与细胞极性调节激酶 (PAR1b) 的相互作用通过抑制后者介导的乳腺癌 1 号基因 (*BRCA1*) 磷酸化来破坏 *BRCA1* 的核转位, 从而导致了 *BRCAness* 表型的出现, 该表型促进了 DNA 双链断裂 (DSBs), 同时使无错误的同源重组介导的 DNA 修复失效, 极大地增加了宿主细胞产生驱动基因突变的机会。而一旦获得此类驱动突变, *Hp* CagA 在后续致癌过程中就不再是必需因子 (即“打击-逃逸”机制)^[11,27]。除了 CagA 阳性 *Hp* 的直接致突变作用外, 宿主对感染的炎症反应

也在胃癌发生中起关键作用。长期存在的慢性炎症会导致 DNA 损伤、细胞增殖增加及细胞凋亡受阻, 进一步促进肿瘤形成^[28]。在根除 *Hp* 后, 尽管炎症活动可有所缓解, 但已发生的基因突变和组织结构改变可能持续存在, 构成根除后胃癌的生物学基础。

2. 甲基化积累: *Hp* 感染引发的慢性炎症可诱导外观正常的胃黏膜发生表观遗传改变, 即异常 DNA 甲基化, 根除后甲基化水平会依据不同的标记基因出现下降, 而根除后持续的高甲基化水平可能反映了干细胞中的甲基化, 并且与发生胃癌的风险密切相关。近期, 一项研究前瞻性招募 *Hp* 根除后伴有开放型萎缩性胃炎的健康人群, 检测胃窦和胃体活检组织中 *RIMS1* 基因的 DNA 甲基化水平, 结果发现最高四分位组 *RIMS1* 甲基化水平者胃癌发病率 (972.8 例/10 万人年) 显著高于最低四分位组 (127.1 例/10 万人年), 表明 *Hp* 根除后 *RIMS1* 高甲基化水平显著增加胃癌发生风险^[29]。Sudo 等^[30] 对 HpeEGC 患者肿瘤组织及配对非癌黏膜进行全基因组甲基化检测, 并整合公共数据库 TCGA-STAD (胃癌队列) 及 *Hp* 阴性对照, 筛选反复出现的高甲基化与低甲基化位点, 结果发现 HpeEGC 患者的非癌黏膜存在广泛的 CpG 岛高甲基化, 同时发现 4 081 个 CpG 位点在胃癌中呈反复低甲基化, 其中多数位点位于非 CpG 岛区域, 邻近 *CDH17*、*HNF4A*、*CD44* 等原癌基因, 并与相应基因表达呈负相关。表明 CpG 岛高甲基化与非 CpG 岛低甲基化紧密关联, 可能在胃癌发生的早期阶段共同出现, 为 *Hp* 根除后仍存在的残余癌症风险提供了新的分子解释。

3. 免疫微环境: 胃黏膜感染 *Hp* 后, 其由黏液层逐渐向上皮细胞及固有层侵袭, 引发早期免疫系统应答,

伴随各种炎症细胞的浸润,而 T 淋巴细胞在其中发挥着主要的作用。研究表明,特异性 CD4⁺ T 细胞在对 Hp 的免疫反应中有着重要的作用,感染 Hp 的胃黏膜中,CD4⁺ T 淋巴细胞显著升高,表达更高水平的归巢受体 L-选择素和 CC 趋化因子受体 4 (CCR4),引导 T 细胞向炎症部位迁移,分泌细胞因子,并参与免疫反应调节。此外,感染后 CD8⁺ T 细胞的浸润数量也显著增加,且与胃炎严重度有关^[31]。根除 Hp 后,胃窦区域的 CCR4⁺/CD3⁺ 比例降低,胃体区域的 CD4⁺/CD3⁺ 比例降低而 CD8⁺/CD3⁺ 比例升高^[32]。

Koch 等^[33]探索了 CagA 特异性 CD8⁺ T 细胞在 Hp 感染后的作用。研究表明, Hp 感染后, CD8⁺ T 细胞会浸润到胃黏膜,并表现出组织驻留记忆表型,对小鼠进行 Hp 根除 6 周后,胃黏膜固有层 CD8⁺ T 细胞显著减少,然而其数量仍显著高于阴性小鼠,且表现出与感染时相同的表型,表明抗原驱动或表位扩散的免疫记忆长期存在。之后,该团队还发现 Hp 根除后 CD4⁺ 胃组织驻留 T 细胞(T_{RM} 细胞)在没有抗原刺激的情况下仍能维持其表型特征,而 CD8⁺ T_{RM} 细胞则持续存在的时间更长,再感染时,其能迅速局部增殖并可驱动下游中性粒细胞的大量募集^[34]。这表明即使在 Hp 根除后,胃黏膜的免疫微环境可能仍然存在长期的改变,并通过调节局部免疫影响炎-癌进程。

4. 微生态: Hp 感染后迅速成为胃内的优势菌,可占据胃内微生物群的 40% ~ 90%, Hp 感染对胃黏膜菌群造成持久的影响,通过多种机制调节胃内微生态。然而,根除 Hp 并不能使胃微生物群完全恢复到未感染的水平,也不能完全消除胃癌的发生。Shin 等^[35]进行长达 57.4 个月的随访,发现在 Hp 根除后不动杆菌成为优势菌的个体中,微生物多样性减少并出现严重的菌群失调。Sung 等^[36]探究了 Hp 根除 1 年后胃黏膜炎症、萎缩及肠化持续进展与微生态变化的关系,发现在 Hp 根除后胃黏膜持续炎症的患者中,不动杆菌、放线菌、罗尔斯通氏菌等丰度增加而鞘脂单胞菌及罗氏菌丰度下降;链球菌属、罗斯氏菌丰度增加与根除后出现萎缩相关;根除后胃黏膜肠化生并无明显改善,胃黏膜肠化的患者在根除前后均有消化链球菌属的富集,单胞菌属及消化链球菌属丰度增加与根除后肠化进展或持续有关。

链球菌(*S. anginosus*)是一种常见的口腔和肠道共生菌,*S. anginosus* 可自发诱导传统小鼠的慢性胃炎、壁细胞萎缩、黏液变性或不典型增生。相关研究结果表明,*S. anginosus* 更容易在没有 Hp 感染的胃黏膜富集,*S. anginosus* 在胃癌人群的肿瘤组织及粪便中均明显高于胃炎人群,且在胃癌组织中的丰度显著高于

邻近非癌组织,其在癌前状态或早期阶段已出现明显富集,激活丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路,增强胃癌细胞增殖、迁移和侵袭能力,同时抑制细胞凋亡,参与并促进胃癌的发生发展,且与患者的预后相关^[37-38]。具核梭杆菌(*F. nucleatum*)是一种革兰氏阴性厌氧菌,常见于人类口腔环境中,其感染能够诱导小鼠慢性胃炎及胃黏膜异型增生,并促进胃癌的恶性进展,增强其转移能力^[39]。*F. nucleatum* 可能通过多种机制促进胃癌的发展,包括增加细胞增殖、调节基因表达、诱导炎症反应和抑制免疫细胞活性等。

除细菌外,真菌及病毒也在胃癌发展中发挥作用。胃部的真菌失调还可上调包括细胞因子和趋化因子信号通路在内的炎症途径^[40]。EBV 在 Hp 阴性胃癌的感染率高于 Hp 阳性胃癌。EBV 感染可使胃癌的风险增加 18 倍以上,每年约占全球胃癌患者的 7% ~ 9%,并可诱导显著的基因组和表观基因组变化,通过潜伏膜蛋白(LMP)1 和 LMP2A 激活 DNA 甲基转移酶家族(DNMTs),同时激活 NF-κB 信号通路上调 DNMT3A 和 DNMT3B,导致基因组甲基化异常,从而促进胃癌的发生发展^[41]。

三、总结与展望

Hp 感染会引发胃黏膜一系列的病理生理变化,这些变化与胃黏膜炎症、萎缩、肠化及胃癌等病变发生有着密切的关系。根除 Hp 会减轻胃炎的严重程度,使背景黏膜出现“色调逆转”的特征性表现;而 HpeEGC 常表现为较小、偏红、平坦凹陷型病灶,常伴胃炎样外观,且放大内镜下表现出更细微的色调及微结构变化。一些致癌突变及 DNA 甲基化的积累在根除后无法彻底逆转,与胃癌风险有着密切的关系;Hp 感染引发免疫反应,在根除后仍保留长期记忆,随着根除时间的延长,仍会增加患癌风险;根除后胃黏膜菌群进行重塑,多样性发生明显变化,但是并不能完全恢复到未感染的状态,一些特定的菌属仍会促进胃黏膜组织学的进展,仍需进一步深入探讨。

鉴于 Hp 根除后胃黏膜不同的病理生理学发展进程,准确筛选出 Hp 根除后人群十分重要,尤其是区分根除后人群与阴性人群。目前,可有效区分 Hp 阴性和既往感染的生物标志物尚无共识,未来需基于中国人群感染菌株,进一步探索外周血、胃黏膜或胃液中识别既往感染的生物标志物。

总之,根除 Hp 可明显减轻胃内炎症,减低胃黏膜病变发生的风险,却仍无法彻底阻止胃黏膜病变进展及胃癌的发生。HpeEGC 有着与阳性胃癌不同的内镜、组织学表现及生物特征,且因非癌上皮覆盖导致内

镜下难以发现而导致活检易漏诊。本综述总结了 HpeEGC 的发病情况、内镜下及组织学特征,提出了 HpeEGC 发生的可能危险因素及机制,有助于对此类疾病更深入地认识。未来,Hp 根除后胃黏膜发生的变化及胃癌发生的机制仍需深入研究。

参 考 文 献

- [1] Wu Y, He S, Cao M, et al. Comparative analysis of cancer statistics in China and the United States in 2024 [J]. Chin Med J (Engl), 2024, 137(24): 3093-3100.
- [2] Chen YC, Malfertheiner P, Yu HT, et al. Global Prevalence of Helicobacter pylori Infection and Incidence of Gastric Cancer Between 1980 and 2022 [J]. Gastroenterology, 2024, 166(4): 605-619.
- [3] Yang L, Kartsonaki C, Yao P, et al. The relative and attributable risks of cardia and non-cardia gastric cancer associated with Helicobacter pylori infection in China: a case-cohort study [J]. Lancet Public Health, 2021, 6(12): e888-e896.
- [4] Ford AC, Yuan Y, Moayyedi P. Long-Term Impact of Helicobacter pylori Eradication Therapy on Gastric Cancer Incidence and Mortality in Healthy Infected Individuals: A Meta-Analysis Beyond 10 Years of Follow-Up [J]. Gastroenterology, 2022, 163(3): 754-756, e1.
- [5] Ford AC, Yuan Y, Park JY, et al. Eradication Therapy to Prevent Gastric Cancer in Helicobacterpylori-Positive Individuals: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials and Observational Studies [J]. Gastroenterology, 2025, 169(2): 261-276.
- [6] Yan L, Chen Y, Chen F, et al. Effect of Helicobacter pylori Eradication on Gastric Cancer Prevention: Updated Report From a Randomized Controlled Trial With 26.5 Years of Follow-up [J]. Gastroenterology, 2022, 163(1): 154-162, e3.
- [7] Jung YS, Tran MTX, Park B, et al. Preventive Effect of Helicobacter pylori Treatment on Gastric Cancer Incidence and Mortality: A Korean Population Study [J]. Gastroenterology, 2025, 169(2): 251-260, e4.
- [8] Li D, Jiang SF, Lei NY, et al. Effect of Helicobacter pylori Eradication Therapy on the Incidence of Noncardia Gastric Adenocarcinoma in a Large Diverse Population in the United States [J]. Gastroenterology, 2023, 165(2): 391-401, e2.
- [9] Wiklund AK, Santoni G, Yan J, et al. Risk of Gastric Adenocarcinoma After Eradication of Helicobacter pylori [J]. Gastroenterology, 2025, 169(2): 244-250, e1.
- [10] Myeong S, Kang D, Kim J S, et al. Long-Term Risk of Gastric Cancer After Helicobacter pylori Eradication in Gastric Ulcer Patients: A Nationwide Cohort Study in Korea [J]. Helicobacter, 2025, 30(4): e70057.
- [11] Ono A, Tanaka S, Sawada N, et al. Helicobacter pylori eradication and gastric cancer prevention in a pooled analysis of large-scale cohort studies in Japan [J]. Sci Rep, 2025, 15(1): 21307.
- [12] Shichijo S, Hirata Y, Niikura R, et al. Histologic intestinal metaplasia and endoscopic atrophy are predictors of gastric cancer development after Helicobacter pylori eradication [J]. Gastrointest Endosc, 2016, 84(4): 618-624.
- [13] Matsumoto S, Sugimoto M, Terai T, et al. Map-Like Redness Development After Eradication Therapy for Helicobacter pylori Infection: Prospective Multicenter Observational Study [J]. Helicobacter, 2024, 29(6): e13146.
- [14] Shichijo S, Hirata Y. Characteristics and predictors of gastric cancer after Helicobacter pylori eradication [J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(20): 2163-2172.
- [15] Shibukawa N, Ouchi S, Wakamatsu S, et al. Gastric Xanthoma Is a Predictive Marker for Early Gastric Cancer Detected after Helicobacter pylori Eradication [J]. Intern Med, 2019, 58(6): 779-784.
- [16] Mizukami K, Kodama M, Hirashita Y, et al. Predictors of the Development of Gastric Cancer in Post-Helicobacter pylori-Eradication Patients Followed Up for More than 10 Years: A Histological, Serological, and Endoscopic Study [J]. Cancers (Basel), 2025, 17(3): 552.
- [17] Cheung KS, Chan EW, Wong AYS, et al. Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for Helicobacter pylori: a population-based study [J]. Gut, 2018, 67(1): 28-35.
- [18] Wei Y, Jiang C, Han Y, et al. Characteristics and background mucosa status of early gastric cancer after Helicobacter pylori eradication: A narrative review [J]. Medicine, 2022, 101(48): e31968.
- [19] Nishizawa T, Suzuki H, Arano T, et al. Characteristics of gastric cancer detected within 1 year after successful eradication of Helicobacter pylori [J]. J Clin Biochem Nutr, 2016, 59(3): 226-230.
- [20] Abe R, Uchikoshi S, Horikawa Y, et al. Endoscopic and Histological Characteristics of Gastric Cancer Detected Long After Helicobacter pylori Eradication Therapy [J]. Cancers (Basel), 2024, 16(24): 4153.
- [21] Teshima H, Kotachi T, Kuwai T, et al. Clinicopathologic Features of Early Gastric Cancer after Heli-cobacter pylori Eradication in Japanese Patients: Comparative Study between Early(< 10 Years) and Late(> 10 Years) Onset [J]. Cancers (Basel), 2024, 16(18): 3154.
- [22] Horiuchi Y, Yamamoto N. Characteristics of Magnifying Endoscopy with Narrow Band Imaging Findings in Gastric Cancer after < italic > Helicobacter pylori </italic > Eradication [J]. Digestion, 2025, 22: 1-10.
- [23] Dohi O, Yagi N, Naito Y, et al. Blue laser imaging-bright improves the real-time detection rate of early gastric cancer: a randomized controlled study [J]. Gastrointest Endosc, 2019, 89(1): 47-57.
- [24] Saka A, Yagi K, Nimura S. Endoscopic and histological features of gastric cancers after successful Helicobacter pylori eradication therapy [J]. Gastric Cancer, 2016, 19(2): 524-530.
- [25] Hata K, Ito M, Boda T, et al. Gastric Cancer with Submucosal Invasion after Successful Helicobacter pylori Eradication: A Propensity Score-Matched Analysis of Patients with Annual Patient Endoscopic Survey [J]. Digestion, 2019, 99(1): 59-65.
- [26] Kodama M, Okimoto T, Mizukami K, et al. Endoscopic and Immunohistochemical Characteristics of Gastric Cancer with versus without Helicobacter Pylori Eradication [J]. Digestion, 2018, 97(4): 288-297.
- [27] Imai S, Ooki T, Murata-Kamiya N, et al. Helicobacter pylori CagA elicits BRCAness to induce genome instability that may underlie bacterial gastric carcinogenesis [J]. Cell Host Microbe, 2021, 29(6): 941-958, e10.
- [28] Uno K, Iijima K, Shimosegawa T. Gastric cancer development after the successful eradication of Helicobacter pylori [J]. World J Gastrointest Oncol, 2016, 8(3): 271-281.
- [29] Yamada H, Abe S, Charvat H, et al. Precision risk stratification of primary gastric cancer after eradication of H. pylori by a DNA methylation marker: a multicentre prospective study [J]. Gut, 2025, 74(9): 1410-1418.
- [30] Sudo G, Yamamoto E, Niinuma T, et al. Concurrent hypermethylation of CpG islands and hypomethylation of CpG-poor regions are associated with gastric cancer risk after Helicobacter pylori eradication [J]. Gastric Cancer, 2025. [Epub ahead of print]
- [31] Lundgren A, Trollmo C, Edebo A, et al. Helicobacter pylori-specific CD4⁺ T cells home to and accumulate in the human Helicobacter pylori-infected gastric mucosa [J]. Infect Immun, 2005, 73(9): 5612-5619.
- [32] Kametaka D, Iwamuro M, Takahashi T, et al. Characterization of Gastric Tissue-Resident T Cells in Autoimmune and Helicobacter pylori-Associated Gastritis [J]. Curr Issues Mol Biol, 2022, 44(6): 2443-2452.
- [33] Koch MRA, Gong R, Friedrich V, et al. CagA-specific Gastric CD8⁺ Tissue-Resident T Cells Control Helicobacter pylori During the Early Infection Phase [J]. Gastroenterology, 2023, 164(4): 550-566.
- [34] Gong R, Huang B, Ralser A, et al. CagA-dependent Hobit⁺ gastric tissue-resident memory T cells confer full protection from Helicobacter pylori reinfection [J]. Gut, 2025. [Epub ahead of print]
- [35] Shin CM, Kim N, Park JH, et al. Changes in Gastric Corpus Microbiota With Age and After Helicobacter pylori Eradication: A Long-Term Follow-Up Study [J]. Front Microbiol, 2021, 11: 621879.
- [36] Sung JJY, Coker OO, Chu E, et al. Gastric microbes associated with gastric inflammation, atrophy and intestinal metaplasia 1 year after Helicobacter pylori eradication [J]. Gut, 2020, 69(9): 1572-1580.
- [37] Zhou CB, Pan SY, Jin P, et al. Fecal Signatures of Streptococcus anginosus and Streptococcus constellatus for Noninvasive Screening and Early Warning of Gastric Cancer [J]. Gastroenterology, 2022, 162(7): 1933-1947, e18.
- [38] Fu K, Cheung AHK, Wong CC, et al. Streptococcus anginosus promotes gastric inflammation, atrophy, and tumorigenesis in mice [J]. Cell, 2024, 187(4): 882-896, e17.
- [39] Zhang T, Li Y, Zhai E, et al. Intratumoral Fusobacterium nucleatum Recruits Tumor-Associated Neutrophils to Promote Gastric Cancer Progression and Immune Evasion [J]. Cancer Res, 2025, 85(10): 1819-1841.
- [40] Zeng R, Gou H, Lau HCH, et al. Stomach microbiota in gastric cancer development and clinical implications [J]. Gut, 2024, 73(12): 2062-2073.
- [41] Hirabayashi M, Georges D, Clifford GM, et al. Estimating the Global Burden of Epstein-Barr Virus-Associated Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2023, 21(4): 922-930, e21.

(收稿日期:2025-09-01)

(本文编辑:余晓曼)