

自身免疫性胃炎的研究进展

王悦, 何琼*

暨南大学附属第一医院广州华侨医院消化内科, 广东 广州

收稿日期: 2024年11月20日; 录用日期: 2024年12月13日; 发布日期: 2024年12月23日

摘要

自身免疫性胃炎(autoimmune gastritis)又称A型胃炎, 是一种主要以胃体萎缩为主要特征的CD4⁺T细胞介导的自身免疫性疾病。虽然其临床表现呈现多样化及非特异性, 但近些年来我国AIG的发病率并不低。为增加临床医生对自身免疫性胃炎的认识及给临床医生提出诊疗疾病的目标和对策, 本文将自身免疫性胃炎的流行病学、发生机理、临床表现、症状和治疗方式做了总结。

关键词

自身免疫性胃炎, 缺铁性贫血, 恶性贫血, 抗壁细胞抗体, 胃神经内分泌肿瘤, 综述

Research Advances in Autoimmune Gastritis

Yue Wang, Qiong He*

Department of Gastroenterology, Guangzhou Overseas Chinese Hospital, The First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou Guangdong

Received: Nov. 20th, 2024; accepted: Dec. 13th, 2024; published: Dec. 23rd, 2024

Abstract

Autoimmune gastritis (AIG), also known as type A gastritis, is a CD4⁺ T-cell-mediated autoimmune disease mainly characterized by atrophy of the gastric body. Although its clinical manifestations are diverse and non-specific, the incidence of AIG in China has not been low in recent years. In order to raise the attention of clinicians to autoimmune gastritis and to provide clinicians with directions and strategies for diagnosis and treatment of this disease, this paper reviews the epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapeutic progress of autoimmune gastritis.

*通讯作者。

文章引用: 王悦, 何琼. 自身免疫性胃炎的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(12): 1000-1008.
DOI: 10.12677/acm.2024.14123178

Keywords

Autoimmune Gastritis, Iron Deficiency Anemia, Pernicious Anemia, Anti-Mural Cell Antibodies, Gastric Neuroendocrine Tumors, Review

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

自身免疫性胃炎(autoimmune gastritis, AIG)是一种自身免疫介导的慢性胃炎,其主要特征是由于自身产生了对存在于壁细胞的质子泵 H^+-K^+-ATP 酶的自身抗体即抗壁细胞抗体,使壁细胞大量破坏,胃酸分泌减少,引起高胃泌素血症,从而引起维生素 B12、叶酸及铁等吸收障碍。AIG 在早期无明显症状,多数病人以腹痛、腹胀、恶心呕吐等及贫血为首要症状,进一步可发展为胃癌,同时也可合并其他自身免疫性疾病。AIG 的诊断目前主要依靠血清学检测、内镜下表现及活组织检查。在治疗上目前暂无根治方法,主要为对症及预防并发症治疗。本文主要就 AIG 的流行病学、发生机制、症状、及诊疗等作一归纳。

2. 流行病学

早期的研究显示 AIG 主要发病于老年女性,并且在一般人群中患病率为 2%~5% [1]。但在一项基于加纳群岛人群的研究中 AIG 的总体患病率可达 7.8% [2],而德国的一项健康体检人群的研究中高达 19.5% [3]。同时 Calcaterra 等人发现在一般人群中 AIG 的患病率与年龄相关,并随着年龄的增长而升高[4]。但国内关于 AIG 的大规模流行病学研究较少,我国北京大学第三医院消化内科团队[5]发现 AIG 患者中女性占比较多,粗略的年检出率为 0.9%。

3. 自然病程

Miceli 等人在意大利开展了一项纳入 498 名 AIG 患者的单中心前瞻性研究,旨在观察其长期自然史。该研究持续时间最长达到 27 年,总体中位随访时间为 52 个月。根据血抗壁细胞抗体结果和胃黏膜组织病理学特征,将患者分为 0 至 4 期,分别对应潜在期、早期、活动期、进展期和并发症期。研究发现,0 期患者的年龄显著小于其他分期的患者。整体疾病进展率为 7.29/100 人年,后期随访中肿瘤性病变新发率为 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,未发现胃癌病例[6]。

而另一项纳入 211 例幽门螺杆菌阴性的 AIG 患者的实验中进行前瞻性长期随访,结果显示泌酸腺限制型炎症、假幽门腺化生(多见于肠化生)和肠嗜铬样细胞增生或肿瘤形成是 AIG 的组织学特征。同时 AIG 在无 Hp 感染时,除甲状腺癌外,未增加其他恶性肿瘤风险。其他研究中报道的 AIG 患者胃癌风险增加可能是由于未识别出既往或当前的幽门螺杆菌共病情况[7]。

4. 病理生理发病机制

4.1. 遗传易感性

目前已确定 ATP 酶 H^+/K^+ 转运亚基 α (ATP4A)和 β (ATP4B)是 AIG 的危险因素,基因的突变会导致胃酸缺乏,破坏壁细胞内的酸碱平衡,从而影响线粒体的产生,进而激活 ROS 信号传导而导致壁细胞凋亡。另外发现自身免疫调节因子(autoimmune regulator, AIRE)是 AIG 的致病基因, AIRE 基因表达的转录

因子在自身反应性 T 细胞的阴性选择中起关键作用, 进而增加了 AIG 发生的可能性。此外 AIG 的遗传易感性也与基因多态性密切相关。AIG 的发生可能与 HLA-DQB1*03、HLA-DRB1*04 等基因之间呈正相关[8]。但意大利的一项研究表明 HLA-DRB1*01 对 AIG 可能具有保护作用[9]。此外一项英国的研究发现 H^+K^+ -ATP 酶自身抗体与 DR3-DQ2、DR3-DQ2/DR4-DQ8、DRB1*0404 等基因有关[10]。最近几年来也有研究表明转录因子 Bach2 的多态性可能参与 AIG 的发病[11] [12]。还有研究提出在 AIG 患者中 CDKN2A、CDH1、p53 通路及 Wnt 通路相关的癌症驱动基因的 CpG 岛呈现高度甲基化[13]。

4.2. 自身免疫机制

免疫系统在 AIG 的进展中起着双重作用并处于一种动态平衡状态, 一旦出现失衡就容易引发 AIG 的发生。CD4⁺ T 细胞分化产生辅助 T 细胞 1 (helper T cell 1, Th1)、Th2、Th17 和调节性 T 细胞(Treg)等多种亚群。Th1 和 Th2 在免疫中相互抑制分化。IL-4 抑制 Th1 细胞的发育, 而 Th1 分泌的 IFN- γ 抑制幼稚 T 细胞分化为 Th2 细胞。Th1 和 Th2 虽然相互抑制, 但在正常情况下趋于平衡。而 Th1/Th2 的长期失衡是 AIG 等自身免疫性疾病的重要原因。AIG 还可通过 Fas/Fas 配体(Fas ligand, FasL)介导的细胞凋亡的途径影响免疫平衡。巨噬细胞完成上调 FasL 的表达, 导致 CD4⁺ T 细胞的增殖后促进 AIG 的发展。另外 Th17/Treg 细胞失衡也可引起 AIG [14]。而 Treg 细胞有助于修复和恢复晚期 AIG 中严重受损胃组织的功能。若两者之间失去动态平衡会发生 AIG。

4.3. 幽门螺旋杆菌感染(*H. pylori*, Hp)

Claeys 等人首次证明了 AIG 与 Hp 同时存在和定植, 之后越来越多的依据提出 Hp 可能是自身免疫反应的感染性启动因素, 更有相关研究显示 Hp 感染是 AIG 进展为胃癌的风险因素。Hp 感染可导致上皮细胞受损, H^+K^+ -ATP 酶暴露于抗原递呈细胞从而引起自身免疫反应。Hp 感染的 AIG 患者体内含有活化的胃 CD4⁺ T 细胞, 这些 CD4⁺ Th1 细胞会交叉识别自身胃黏膜细胞 H^+K^+ -ATP 酶和各种幽门螺杆菌蛋白的表位, 通过分子模拟机制导致 AIG 的发生。一项研究对 23 例不同级别萎缩性胃炎患者的相关血清生物标志物进行了研究, 其中 14 名 AIG 患者中只有两人没有 Hp 感染的迹象。此外除了一名轻度至中度萎缩性胃体炎患者外, 其他所有患者都有 Hp 持续感染或既往感染的迹象[15]。还有研究报道在长期 Hp 感染并多次根治失败的患者 AIG 发病率增高。同时, Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)也可导致免疫反应导致壁细胞破坏, 促进 AIG 的发生。我国的一项研究也证实了 TLR5 基因多态性与 Hp 感染有关[16]。相反地, 多项流行病学和临床研究指出, Hp 感染与 AIG 之间的关联似乎不大, 鉴于在患有恶性贫血的个体中, Hp 感染的发病率非常低[17] [18]。而在 Hp 感染率较高的亚洲和南美洲, AIG 很少见。恶性贫血患者中 Hp 感染率较低的一个可能解释是, 幽门螺杆菌难以在严重萎缩且伴有 AIG 的胃粘膜上定植。支持这一理论的证据表明, 幽门螺杆菌同样无法在已发展出 AIG 的小鼠胃粘膜中成功定植[19]。由于 AIG 的病程是缓慢的, 而 Hp 感染可从儿童时期开始建立, 因此 AIG 患者发病之前可处于 Hp 长期感染的状态。更有学者提出 Hp 感染可抑制 AIG 的发生。Okazaki 等人观察到幽门螺杆菌可诱导 IL-4、TGF β 等细胞因子, 通过免疫应答从 Th1 的优势转变为 Th2 的优势来抑制 AIG [20]。Ohana 及其研究团队通过一系列小鼠实验也验证了 Hp 感染能够抑制小鼠 AIG 特征的发展。这些抑制作用包括壁细胞的破坏、胃内 pH 值的升高、抗壁细胞抗体的产生以及血清胃泌素水平的增加[19]。另外 Hp 感染合并 AIG 时也会增加诊断的难度。一方面, 胃粘膜萎缩可由 Hp 感染或 AIG 分别导致, 鉴别起来不容易; 另一方面 Hp 感染本身还可通过影响胃粘膜免疫微环境而干扰 AIG 的发生发展。因此在难以判断时可行抗 Hp 治疗后行内镜下活检明确诊断。

4.4. 维生素 D (VitD)缺乏

目前有较多研究表明维生素 D 缺乏在 AIG 患者中并不少见。1,25(OH)2D3 与 VitD 受体结合可减少

促炎细胞因子 IL-6 的产生, 增加抗炎细胞因子 IL-10 的产生, 抑制促炎的 Th17 细胞同时增强 Treg 细胞的功能, 还可直接作用于 T 淋巴细胞抑制促炎细胞因子的产生。此外胃炎的严重程度与 1,25(OH)₂D₃ 水平呈负相关[21]。

5. 临床表现与预后

有较多 AIG 患者是以贫血作为主要症状就诊的。铁元素在胃肠道吸收过程中需从 Fe³⁺还原为 Fe²⁺, 而 AIG 患者由于胃酸分泌的减少, 可吸收的 Fe²⁺减少, 从而导致缺铁性贫血(IDA)的出现, 尤其是在年轻女性患者中更为常见占 35%~58% [22], 并且 AIG 患者更易形成难治性 IDA。内因子是由胃粘膜壁细胞分泌的糖蛋白, 由于 AIG 的胃粘膜萎缩, 导致内因子缺乏, 从而影响维生素 B12 的吸收。一旦体内 B12 水平降低则可导致红细胞细胞核合成障碍, 从而导致恶性贫血(PA)。另外维生素 B12 的缺乏也可导致神经损伤, 由于琥珀酰辅酶 A 的产生受损, 而琥珀酰辅酶 A 是形成髓鞘所必需的, 因此中枢及周围神经系统都可能受到影响, 可引起脊柱和侧柱以及外周神经和视神经的脱髓鞘, 出现周围神经病变、脊髓亚急性联合变形(SCD)。AIG 患者还可有高同型半胱氨酸血症、不孕症和反复流产等罕见症状。

6. AIG 与其他疾病

6.1. AIG 与其他自身免疫疾病

AIG 常合并其他自身免疫病, 如自身免疫性甲状腺炎(AIT)、1 型糖尿病(T1DM)、白癜风、Addison 病、重症肌无力、自身免疫性肝炎等, 特别在 1 型糖尿病或自身免疫性甲状腺疾病患者中, AIG 患病率增加 3 至 5 倍。AIG 与其他自身免疫病最常见的关联是 AIT。据报道, 24%~35%的自身免疫性甲状腺疾病患者存在 AIG [23] [24]。原因是认为甲状腺和胃有一个共同的胚胎起源, 胃黏膜和甲状腺滤泡细胞均可以表现出将碘浓缩并转运到细胞膜上的能力, 因此甲状腺可调节胃黏膜细胞的增殖[25]。在 T1DM 患者中, 持续性胰岛细胞抗体阳性、GAD-65 抗体阳性和 TPOAb 阳性可能会导致 AIG 的发病率升高。据统计 6%-10%的 T1DM 患者伴有 AIG [26]。对于遗传方面, 在 1 型糖尿病患者中已观察到 PCA 阳性与 HLA-DQA1*0501-B1*0301 单倍型之间的弱关联[27]。在 AIG 小鼠模型中存在 4 个易感遗传位点: Gasa1、Gasa2、Gasa3 和 Gasa4 [28], 而其中三个是与 1 型糖尿病共定位的非主要组织相容性复合基因, 进一步阐明了 AIG 与 T1DM 之间的关系。AIG 还可能与多内分泌腺自身免疫综合征(APS)共存, 有 10%~15%的 APS-I 患者发生 AIG, 15%的 APS-III患者发生 AIG。

6.2. AIG 与胃肿瘤

AIG 引起胃泌素水平升高并作用于 ECL 细胞使其大量增殖, 产生胃神经内分泌肿瘤(gastric neuroendocrine neoplasms, g-NENs)。g-NENs 分为 4 型, I 型是由 AIG 导致的(占 70%~80%)且发病率最高, 而 I 型 g-NENs 在 AIG 中的患病率为 5.2%~11% [29]。在另一方面 AIG 也为胃腺癌的发展创造了肥沃的背景。2012 年发表的一篇荟萃研究分析了 PA 患者发生胃癌的风险, 结果显示胃腺癌的年发病率为 0.27%/人/年, 总体相对风险为 6.8 (95% CI: 2.6~18.1) [30]。还有研究发现在诊断 AIG 前使用 PPI 可能会增加之后发生胃癌的风险[31]。但相反, 也有研究显示 AIG 与胃癌的发生无明显的统计学意义。

6.3. AIG 与非酒精性脂肪性肝炎(NASH)

有研究还发现 AIG 在 NASH 患者中的发病率高于其他慢性肝病[32]。其主要机制为胃壁或肠的屏障破坏, 改变了肠腔内菌群导致肠漏综合征从而促使内毒素进入门静脉形成 NASH。而且与未患 NASH 的 AIG 患者相比患有 NASH 的患者年龄较大且铁蛋白水平较低[33]。

7. 诊断

诊断 AIG 的金标准为内镜下活组织检查, 而血清学检测作为快速的无创诊断手段也起到重要作用, 如抗壁细胞抗体(PCA)、抗内因子抗体(IFA)、血清胃泌素(gastrin, G)、胃蛋白酶原 I/II 比值、胃促生长素(ghrelin)、嗜铬粒蛋白 A (CgA)等。典型的血清标志物主要包括 PCA、IFA。PCA 与胃黏膜萎缩有很强的相关性, 但在 AIG 的病程变化过程中, 随着胃黏膜的进行性破坏和目标自身抗原的丢失, PCA 可能随着时间的推移而上升、达到峰值和下降, 在 AIG 的晚期可能消失[34]。AIG 多表现为 PA, IFA 作为 PA 的主要诊断标志物, 在 40%~60% 的 PA 患者中呈阳性。有学者发现 IFA 阳性患者也同时存在 PCA 阳性, 因此同时使用 PCA 和 IFA 可以提高 AIG 血清学内镜前评估的可靠性[35]。PGI/II 比值也是诊断 AIG 的一种血清标志物, PGI/II 比值对胃萎缩的诊断具有最高的敏感性(96%)和最高的阴性预测值(97.7%), 而 PGI 对胃萎缩的诊断特异性最高[36]。ghrelin 也可诊断胃萎缩, 而且低水平 ghrelin 与重度胃体萎缩显著相关[37]。另外 Miceli E 等人还提出了基于平均红细胞体积和血红蛋白, 维生素 B12, 17-胃泌素和嗜铬粒蛋白 A (CgA)水平的总体和简化评分来简化 AIG 的诊断, 结果发现其敏感性分别为 88.4%和 85.6%, 特异性分别为 94.1%和 95.3% [38]。

8. 治疗

AIG 是一种自身免疫相关疾病, 目前暂无根治方案, 主要以改善症状、补充维生素 B12、补铁、防治肿瘤并发症等为主。

8.1. 对症治疗

胃肠道不适症状可对症使用促胃肠动力药、消化酶、胃黏膜保护剂等。对于因病情的反复而出现焦虑或抑郁等患者, 也可根据病情使用抗抑郁药物或抗焦虑药物[39] [40]。对于确诊为 AIG 的患者早期的治疗重点是预防维生素 B12 和铁缺乏, 这些物质的充分补充将有效防止维生素 B12 消耗和贫血的发展。当已经出现恶性贫血, 伴有或不伴有维生素 B12 缺乏症的血液外表现时, 最初的策略包括肠外补充维生素 B12, 然后终身维持口服维生素 B12, 并根据血红蛋白的需要口服补铁。对于其他微量元素缺乏可依据患者病情进行个体化治疗。质子泵抑制剂(PPIs)作为胃壁细胞上的 H^+/K^+-ATP 酶抑制剂, 可通过抑制胃酸分泌缓解反酸、烧心等不适, 但由于 AIG 患者的胃壁细胞被破坏, 胃内是低酸状态[41], PPIs 的使用可能会加重胃粘膜的萎缩, 同时长期 PPIs 的使用可使胃内长时间处于 HP 过低的情况, 这种低酸情况可能会促进胃粘膜进一步损伤, 并且在诊断 AIG 之前使用 PPIs 可能增加胃癌变的发生风险[40], 因此现暂不支持 PPIs 应用于 AIG。

8.2. 免疫治疗

AIG 为一种免疫介导的疾病, 各种细胞因子如 $IFN\gamma$ 、 $TNF-\alpha$ 、IL-21、IL-15、 $TGF\beta$ 、IL-27、IL-10、IL-13、IL-33、TSLP、IL-17、IL-8、eNAMPT、IL-6、PMN 等均可影响 AIG 的发生发展。因此 IL-6、 $IFN\gamma$ 、 $TNF\alpha$ 、IL-13、IL-17 和 eNAMPT 等可能是未来治疗的有希望的靶点[42]。根据 AIG 的发生机理, 糖皮质激素(如泼尼松龙)、免疫抑制剂(如硫唑嘌呤、6-巯基嘌呤、霉酚酸酯等)、抗 $TNF-\alpha$ 药物(如英夫利昔单抗)、抗 IL-6 受体药物(如托珠单抗)和抗 IL-13 受体药物(曲罗芦单抗)等均可用于治疗 AIG。有研究表明使用糖皮质激素可缓解 AIG 疾病的进展, 但也有实验显示在使用泼尼松龙治疗恶性贫血给药的 2 至 10 个月期间未观察到胃黏膜的恢复[43]。然而一项研究发现硫唑嘌呤对不同类型的胃炎患者黏膜的恢复有一定的影响。而对于使用激素或免疫抑制剂是否能减轻或逆转 AIG 的病理和病程尚不清楚[44]。以上几种针对细胞因子的生物疗法已经获得批准或正在进行其他炎症性疾病的临床试验。例如, 抗 TNF 疗法(英

夫利昔单抗、阿达木单抗、依那西普、戈利木单抗和培塞利珠单抗)对胃肠道疾病及风湿性关节炎具有很好的疗效。英夫利昔单抗被批准用于治疗溃疡性结肠炎(UC)、克罗恩病(CD)、类风湿性关节炎(与甲氨蝶呤联合使用)、银屑病关节炎和强直性脊柱炎等疾病。另外曲罗芦单抗是一种抗 IL-13 抗体, 被批准用于局部治疗控制不佳的患者的特应性皮炎, 并且正在试验特发性肺纤维化和皮质类固醇依赖性哮喘[42]。尽管目前还没有批准可使用的 AIG 免疫疗法, 但探索这些细胞因子靶点可能会带来新的治疗选择。因此进一步的研究对于验证这些细胞因子在 AIG 中的作用和开发有效的治疗策略至关重要。还有研究提出通过骨髓移植重建免疫系统可能治愈 AIG [45], 但所引起的免疫重建是否可以治愈尚不清楚。

8.3. 干细胞疗法

干细胞是一些尚未完全分化的原始细胞, 具有自我更新和多向分化能力, 它们能精准地找到受损的胃粘膜组织, 并分化成胃粘膜细胞及胃腺体细胞, 有效地治疗 AIG。2019 年国内进行了一项关于脐带间充质干细胞在慢性胃炎治疗中的应用研究, 结果显示 25 位招募的患者实验结束后临床症状均得到了明显改善, 整体有效率高达 92% [46]。在一项间充质干细胞内镜黏膜下注射对慢性萎缩性胃炎的治疗效果及潜在机制的研究结果显示间充质干细胞黏膜下注射可上调血清指标、减轻胃黏膜病理损伤。提示有望逆转萎缩性胃炎, 抑制凋亡在其中起潜在作用[47]。

8.4. 中医治疗

对于中医治疗, 有学者认为中成药如摩罗丹、胃复春等可缓解慢性胃炎的消化不良症状, 甚至可能有助于改善胃黏膜病理状况[48] [49]。

8.5. AIG 并发症的治疗

对于 g-NENs 的治疗, <1 cm 者可以随访观察或内镜下切除。有研究显示内镜下切除 g-NENs 可以保证患者无病生存[50], 同时内镜切除后至少每 2 年随访 1 次并重点关注胃黏膜的萎缩程度以及癌前病变的情况。而>1 cm 的 g-NENs 应根据浸润深度及淋巴结转移情况确定手术方式。生长抑素类药物(SSAs)如奥曲肽等是神经内分泌瘤最常见的治疗药物, 可有效缩小 I 型 g-NENs 病灶及减少复发, 但停药后存在较高的复发率且需长期使用, 患者的医疗负担较重。Netazepide 是一种特异性 CCK-BR 拮抗剂, 可显著减少 I 型 g-NENs 患者体内肿瘤数量和体积, 稳定胃泌素水平, 并具有较好安全性。

8.6. 其他治疗

在一项分析 miRNA 在 AIG 患者中的表达的研究中, 与健康对照组相比, miR-21 在 AIG 患者中过表达, 而 miR-142 和 miR-223 表达不足。因此, 控制 miRNA 的上调或下调可能成为 AIG 的一个治疗展望[51]。另外 Eric 等发现给予患有晚期自身免疫性疾病的小鼠 iTreg 细胞可以抑制导致组织损伤的 T 细胞的功能, 因此 Treg 细胞疗法在 AIG 患者的治疗中可能起到一定作用[52]。

基金项目

青年科学基金项目(81500420); 广东省自然科学基金项目(2015A030310114)。

参考文献

- [1] Coati, I. (2015) Autoimmune Gastritis: Pathologist's Viewpoint. *World Journal of Gastroenterology*, **21**, 12179-12189. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i42.12179>
- [2] Cabrera de León, A., Almeida González, D., Almeida, A.A., González Hernández, A., Carretero Pérez, M., Rodríguez Pérez, M.D.C., et al. (2012) Factors Associated with Parietal Cell Autoantibodies in the General Population. *Immunology*

- Letters, **147**, 63-66. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2012.06.004>
- [3] Zhang, Y., Weck, M.N., Schöttker, B., Rothenbacher, D. and Brenner, H. (2013) Gastric Parietal Cell Antibodies, *Helicobacter pylori* Infection, and Chronic Atrophic Gastritis: Evidence from a Large Population-Based Study in Germany. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, **22**, 821-826. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-12-1343>
 - [4] Calcaterra, V., Montalbano, C., Miceli, E., Luinetti, O., Albertini, R., Vinci, F., *et al.* (2019) Anti-Gastric Parietal Cell Antibodies for Autoimmune Gastritis Screening in Juvenile Autoimmune Thyroid Disease. *Journal of Endocrinological Investigation*, **43**, 81-86. <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01081-y>
 - [5] Zhang, H., Jin, Z., Cui, R., Ding, S., Huang, Y. and Zhou, L. (2016) Autoimmune Metaplastic Atrophic Gastritis in Chinese: A Study of 320 Patients at a Large Tertiary Medical Center. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, **52**, 150-156. <https://doi.org/10.1080/00365521.2016.1236397>
 - [6] Miceli, E., Lenti, M.V., Gentile, A., Gambini, G., Petrucci, C., Pitotti, L., *et al.* (2023) Long-Term Natural History of Autoimmune Gastritis: Results from a Prospective Monocentric Series. *American Journal of Gastroenterology*, **119**, 837-845. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002619>
 - [7] Rugge, M., Bricca, L., Guzzinati, S., Sacchi, D., Pizzi, M., Savarino, E., *et al.* (2022) Autoimmune Gastritis: Long-Term Natural History in Naïve *Helicobacter pylori*-Negative Patients. *Gut*, **72**, 30-38. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327827>
 - [8] Oksanen, A.M. (2010) Immunogenetic Characteristics of Patients with Autoimmune Gastritis. *World Journal of Gastroenterology*, **16**, 354-358. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i3.354>
 - [9] Lahner, E., Spoleitini, M., Buzzetti, R., Corleto, V.D., Vannella, L., Petrone, A., *et al.* (2010) HLA-DRB1*03 and DRB1*04 Are Associated with Atrophic Gastritis in an Italian Population. *Digestive and Liver Disease*, **42**, 854-859. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2010.04.011>
 - [10] Kozhakhmetova, A., Wyatt, R.C., Caygill, C., Williams, C., Long, A.E., Chandler, K., *et al.* (2018) A Quarter of Patients with Type 1 Diabetes Have Co-Existing Non-Islet Autoimmunity: The Findings of a UK Population-Based Family Study. *Clinical and Experimental Immunology*, **192**, 251-258. <https://doi.org/10.1111/cei.13115>
 - [11] Fichna, M., Żurawek, M., Słomiński, B., Sumińska, M., Czarnywojtek, A., Rozwadowska, N., *et al.* (2021) Polymorphism in BACH2 Gene Is a Marker of Polyglandular Autoimmunity. *Endocrine*, **74**, 72-79. <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02743-9>
 - [12] Zhang, H., Dai, D., Hu, Q., Yang, F., Xue, Y., Li, F., *et al.* (2021) Bach2 Attenuates IL-2R Signaling to Control Treg Homeostasis and TFR Development. *Cell Reports*, **35**, Article ID: 109096. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109096>
 - [13] Takeuchi, C., Sato, J., Yamashita, S., Sasaki, A., Akahane, T., Aoki, R., *et al.* (2022) Autoimmune Gastritis Induces Aberrant DNA Methylation Reflecting Its Carcinogenic Potential. *Journal of Gastroenterology*, **57**, 144-155. <https://doi.org/10.1007/s00535-021-01848-2>
 - [14] Bockerstett, K.A., Osaki, L.H., Petersen, C.P., Cai, C.W., Wong, C.F., Nguyen, T.M., *et al.* (2018) Interleukin-17a Promotes Parietal Cell Atrophy by Inducing Apoptosis. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, **5**, 678-690.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2017.12.012>
 - [15] Veijola, L.I., Oksanen, A.M., Sipponen, P.I., *et al.* (2010) Association of Autoimmune Type Atrophic Corpus Gastritis with *Helicobacter pylori* Infection. *World Journal of Gastroenterology*, **16**, 83-88.
 - [16] 高芳, 卫星如, 马立聪, 等. TLR5 基因多态性与幽门螺旋杆菌感染的关联性[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2019, 39(9): 1350-1352.
 - [17] Maaroos, H., Kekki, M., Villako, K., Sipponen, P., Tamm, A. and Sadeniemi, L. (1990) The Occurrence and Extent of *Helicobacter pylori* Colonization and Antral and Body Gastritis Profiles in an Estonian Population Sample. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, **25**, 1010-1017. <https://doi.org/10.3109/00365529008997627>
 - [18] Satoh, K., Kimura, K., Taniguchi, Y., Kihira, K., Takimoto, T., Saifuku, K., *et al.* (1998) Biopsy Sites Suitable for the Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection and the Assessment of the Extent of Atrophic Gastritis. *American Journal of Gastroenterology*, **93**, 569-573. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1998.166_b.x
 - [19] Ohana, M. (2003) Inhibitory Effects of *Helicobacter pylori* Infection on Murine Autoimmune Gastritis. *Gut*, **52**, 1102-1110. <https://doi.org/10.1136/gut.52.8.1102>
 - [20] Terao, S., Suzuki, S. and Nishizawa, A. (2022) Autoimmune Gastritis-Epidemiology, Stage-Conscious Clinical Diagnosis Based on New Findings. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi*, **119**, 502-510.
 - [21] Massironi, S., Cavalcoti, F., Zilli, A., Del Gobbo, A., Ciafardini, C., Bernasconi, S., *et al.* (2018) Relevance of Vitamin D Deficiency in Patients with Chronic Autoimmune Atrophic Gastritis: A Prospective Study. *BMC Gastroenterology*, **18**, Article No. 172. <https://doi.org/10.1186/s12876-018-0901-0>
 - [22] Hershko, C., Ronson, A., Souroujon, M., Maschler, I., Heyd, J. and Patz, J. (2006) Variable Hematologic Presentation of Autoimmune Gastritis: Age-Related Progression from Iron Deficiency to Cobalamin Depletion. *Blood*, **107**, 1673-

1679. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-09-3534>
- [23] Fallahi, P., Ferrari, S.M., Ruffilli, I., Elia, G., Biricotti, M., Vita, R., *et al.* (2016) The Association of Other Autoimmune Diseases in Patients with Autoimmune Thyroiditis: Review of the Literature and Report of a Large Series of Patients. *Autoimmunity Reviews*, **15**, 1125-1128. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2016.09.009>
- [24] Utiyama, S.R.R., De Bem, R.S., Skare, T.L., De Carvalho, G.A., Teixeira, L.M., Bertolazo, M., *et al.* (2017) Anti-Parietal Cell Antibodies in Patients with Autoimmune Thyroid Diseases. *Journal of Endocrinological Investigation*, **41**, 523-529. <https://doi.org/10.1007/s40618-017-0755-2>
- [25] Massironi, S., Zilli, A., Elvevi, A. and Invernizzi, P. (2019) The Changing Face of Chronic Autoimmune Atrophic Gastritis: An Updated Comprehensive Perspective. *Autoimmunity Reviews*, **18**, 215-222. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.08.011>
- [26] De Block, C.E.M., De Leeuw, I.H. and Van Gaal, L.F. (2008) Autoimmune Gastritis in Type 1 Diabetes: A Clinically Oriented Review. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **93**, 363-371. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2134>
- [27] De Block, C.E.M., De Leeuw, I.H., Rooman, R.P.A., Winnock, F., Du Caju, M.V.L., Van Gaal, L.F., *et al.* (2000) Gastric Parietal Cell Antibodies Are Associated with Glutamic Acid Decarboxylase-65 Antibodies and the HLA DQA1*0501-DQB1*0301 Haplotype in Type 1 Diabetes Mellitus. *Diabetic Medicine*, **17**, 618-622. <https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.2000.00354.x>
- [28] Vandriel, I., Baxter, A., Laurie, K., Zwar, T., Lagruta, N., JUDD, L., *et al.* (2002) Immunopathogenesis, Loss of T Cell Tolerance and Genetics of Autoimmune Gastritis. *Autoimmunity Reviews*, **1**, 290-297. [https://doi.org/10.1016/s1568-9972\(02\)00066-6](https://doi.org/10.1016/s1568-9972(02)00066-6)
- [29] Boyce, M. and Thomsen, L. (2015) Gastric Neuroendocrine Tumors: Prevalence in Europe, USA, and Japan, and Rationale for Treatment with a Gastrin/CCK₂ Receptor Antagonist. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, **50**, 550-559. <https://doi.org/10.3109/00365521.2015.1009941>
- [30] Vannella, L., Lahner, E., Osborn, J. and Annibale, B. (2012) Systematic Review: Gastric Cancer Incidence in Pernicious Anaemia. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **37**, 375-382. <https://doi.org/10.1111/apt.12177>
- [31] Dilaghi, E., Bellisario, M., Esposito, G., Carabotti, M., Annibale, B. and Lahner, E. (2022) The Impact of Proton Pump Inhibitors on the Development of Gastric Neoplastic Lesions in Patients with Autoimmune Atrophic Gastritis. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 910077. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.910077>
- [32] Kawanaka, M., Tanikawa, T., Kamada, T., *et al.* (2019) High Prevalence of Autoimmune Gastritis in Patients with Non-alcoholic Steatohepatitis. *Internal Medicine*, **58**, 2907-2913.
- [33] Angulo, P., Keach, J.C., Batts, K.P. and Lindor, K.D. (1999) Independent Predictors of Liver Fibrosis in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology*, **30**, 1356-1362. <https://doi.org/10.1002/hep.510300604>
- [34] Toh, B. (2014) Diagnosis and Classification of Autoimmune Gastritis. *Autoimmunity Reviews*, **13**, 459-462. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.048>
- [35] Toh, B., Kyaw, T., Taylor, R., Pollock, W. and Schlumberger, W. (2012) Parietal Cell Antibody Identified by ELISA Is Superior to Immunofluorescence, Rises with Age and Is Associated with Intrinsic Factor Antibody. *Autoimmunity*, **45**, 527-532. <https://doi.org/10.3109/08916934.2012.702813>
- [36] Korstanje, A., Hartog, G.d., Biemond, I. and Lamers, C.B.H.W. (2002) The Serological Gastric Biopsy: A Non-Endoscopic Diagnostic Approach in Management of the Dyspeptic Patient Significance for Primary Care Based on a Survey of the Literature. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, **37**, 22-26. <https://doi.org/10.1080/003655202320621418>
- [37] Checchi, S., Montanaro, A., Pasqui, L., Ciuoli, C., Cevenini, G., Sestini, F., *et al.* (2007) Serum Ghrelin as a Marker of Atrophic Body Gastritis in Patients with Parietal Cell Antibodies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **92**, 4346-4351. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0988>
- [38] Lenti, M.V., Miceli, E., Padula, D., Di Sabatino, A. and Corazza, G.R. (2016) The Challenging Diagnosis of Autoimmune Atrophic Gastritis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, **52**, 471-472. <https://doi.org/10.1080/00365521.2016.1275771>
- [39] Rossi, R.E., Elvevi, A., Sciola, V., Mandarino, F.V., Danese, S., Invernizzi, P., *et al.* (2023) Paradoxical Association between Dyspepsia and Autoimmune Chronic Atrophic Gastritis: Insights into Mechanisms, Pathophysiology, and Treatment Options. *World Journal of Gastroenterology*, **29**, 3733-3747. <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i23.3733>
- [40] Castellana, C., Eusebi, L.H., Dajti, E., Iascone, V., Vestito, A., Fusaroli, P., *et al.* (2024) Autoimmune Atrophic Gastritis: A Clinical Review. *Cancers*, **16**, Article 1310. <https://doi.org/10.3390/cancers16071310>
- [41] Lenti, M.V., Rugge, M., Lahner, E., Miceli, E., Toh, B., Genta, R.M., *et al.* (2020) Autoimmune gastritis. *Nature Reviews Disease Primers*, **6**, Article No. 56. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0187-8>
- [42] Cascetta, G., Colombo, G., Eremita, G., Garcia, J.G.N., Lenti, M.V., Di Sabatino, A., *et al.* (2024) Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines: The Hidden Keys to Autoimmune Gastritis Therapy. *Frontiers in Pharmacology*, **15**, Article 1450558.

- <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1450558>
- [43] Strickland, R.G., Fisher, J.M., Lewin, K. and Taylor, K.B. (1973) The Response to Prednisolone in Atrophic Gastritis: A Possible Effect on Non-Intrinsic Factor-Mediated Vitamin B12 Absorption. *Gut*, **14**, 13-19. <https://doi.org/10.1136/gut.14.1.13>
 - [44] Jorge, A.D. and Sanchez, D. (1973) The Effect of Azathioprine on Gastric Mucosal Histology and Acid Secretion in Chronic Gastritis. *Gut*, **14**, 104-106. <https://doi.org/10.1136/gut.14.2.104>
 - [45] Marmont, A.M. (2008) Will Hematopoietic Stem Cell Transplantation Cure Human Autoimmune Diseases? *Journal of Autoimmunity*, **30**, 145-150. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2007.12.009>
 - [46] 苏利涛. 用低氧环境来源的脐带间充质干细胞对慢性胃炎患者进行治疗的效果研析[J]. 当代医药论丛, 2020, 18(7): 142-144.
 - [47] Xu, Q., Liu, M., Meng, R., Zhao, Q., Men, X., Lan, Y., *et al.* (2023) Therapeutic Effects and Potential Mechanisms of Endoscopic Submucosal Injection of Mesenchymal Stem Cells on Chronic Atrophic Gastritis. *Scientific Reports*, **13**, Article No. 20745. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-48088-3>
 - [48] 李军祥, 陈諒, 吕宾, 等. 慢性萎缩性胃炎中西医结合诊疗共识意见(2017 年) [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2018, 26(2): 121-131.
 - [49] 中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识意见(2017 年, 上海) [J]. 中华消化杂志, 2017, 37(11): 721-738.
 - [50] Uygun, A., Kadayifci, A., Polat, Z., Yilmaz, K., Gunal, A., Demir, H., *et al.* (2013) Long-Term Results of Endoscopic Resection for Type I Gastric Neuroendocrine Tumors. *Journal of Surgical Oncology*, **109**, 71-74. <https://doi.org/10.1002/jso.23477>
 - [51] Zingone, F., Pilotto, V., Cardin, R., Maddalo, G., Orlando, C., Fassan, M., *et al.* (2022) Autoimmune Atrophic Gastritis: The Role of Mirna in Relation to *Helicobacter pylori* Infection. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 930989. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.930989>
 - [52] Tu, E., Bourges, D., Gleeson, P.A., Ang, D.K.Y. and van Driel, I.R. (2013) Pathogenic t Cells Persist after Reversal of Autoimmune Disease by Immunosuppression with Regulatory T Cells. *European Journal of Immunology*, **43**, 1286-1296. <https://doi.org/10.1002/eji.201242771>