

胃癌风险因素与干预措施的研究进展

邹凯迪^{1*}, 袁江涛^{2#}

¹延安大学延安医学院, 陕西 延安

²延安大学附属医院胃肠疝外科, 陕西 延安

收稿日期: 2025年7月19日; 录用日期: 2025年8月12日; 发布日期: 2025年8月20日

摘要

胃癌是中国重大疾病负担, 占全球病例44%, 多数患者确诊时已晚期。风险因素包括不可改变因素(遗传易感性: PRS评分前20%者风险达低风险组2.08倍; 家族史HR = 1.44; 高龄及男性性别)与可改变因素(幽门螺杆菌感染: 归因中国33.9万例; 高盐饮食、腌制食品; 癌前状态如慢性胃炎OR = 4.155及肠上皮化生20年癌变风险2.56%)及其他因素(PPI长期使用潜在风险; Hp与EBV协同致癌; 慢性压力诱导免疫失调)。干预措施显示: 一级预防中Hp根除联合健康生活方式(戒烟、新鲜果蔬)可使高遗传风险者发病风险降低47% (HR = 0.53); 二级预防以内镜筛查为核心, 可降低胃癌死亡率15% (HR = 0.85), 高危人群筛查间隔需≤2年; 三级预防需针对神经内分泌癌等亚型制定个体化综合治疗。当前挑战集中于Hp耐药性、筛查资源不均及缺乏本土化精准预防体系, 未来需结合多组学技术优化风险分层。

关键词

胃癌, 风险因素, 幽门螺杆菌, 抗生素耐药性, 预防

Research Progress on Risk Factors and Intervention Measures of Gastric Cancer

Kaidi Zou^{1*}, Jiangtao Yuan^{2#}

¹Yan'an Medical College of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Department of Gastrointestinal Hernia Surgery, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Jul. 19th, 2025; accepted: Aug. 12th, 2025; published: Aug. 20th, 2025

Abstract

Gastric cancer represents a significant disease burden in China, accounting for 44% of global cases,

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 邹凯迪, 袁江涛. 胃癌风险因素与干预措施的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(8): 1276-1283.

DOI: 10.12677/acm.2025.1582363

with the majority diagnosed at an advanced stage. Risk factors encompass non-modifiable factors (genetic susceptibility: individuals in the top 20% of PRS exhibit a 2.08-fold higher risk than the lowest-risk group; family history HR = 1.44; advanced age and male sex), modifiable factors (*H. pylori* infection, accounting for 339,000 cases in China; high salt intake; preserved foods; unhealthy lifestyle doubling risk), precancerous conditions (chronic gastritis OR = 4.155; intestinal metaplasia with a 20-year cumulative cancer risk of 2.56%), and other factors (potential risk of long-term PPI use; synergistic carcinogenesis between *H. pylori* and EBV; chronic stress-induced immune dysregulation). Interventions demonstrate: in primary prevention, *H. pylori* eradication combined with a healthy lifestyle (smoking cessation, fresh fruits/vegetables) reduced incidence risk by 47% (HR = 0.53) in high genetic risk individuals; secondary prevention relies on endoscopic screening, associated with a 15% reduction in mortality (HR = 0.85), with screening intervals ≤ 2 years recommended for high-risk groups; tertiary prevention requires personalized multimodal therapy for subtypes like neuroendocrine carcinoma. Current challenges center on *H. pylori* antibiotic resistance, unequal screening resource distribution, and the lack of a localized precision prevention framework. Future directions necessitate integrating multi-omics technologies to optimize risk stratification.

Keywords

Gastric Cancer, Risk Factors, *Helicobacter pylori*, Antibiotic Resistance, Prevention

Copyright © 2025 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

胃癌仍是全球面临的重大健康挑战, 每年新增近百万例且具有高死亡率[1]。其中 44% 的病例发生在中国。胃癌的预后因癌症的分期而有很大差异, 中国大多数患者被诊断为晚期致预后不良[2]。由于预防策略的实施、医疗保健的进步以及经济条件的改善, 中国胃癌的发病率、死亡率和死亡率均有所下降。然而, 与 20 国集团国家相比却仍存在一定差距[3]。传统预防策略, 如幽门螺杆菌根除治疗面临抗生素耐药性从而限制了其有效性、内镜筛查则因资源有限难以在多数地区广泛实施[2][4]。且针对特殊类型缺乏针对性[5]。在此背景下, 个体化预防成为潜在突破口。基于遗传风险评估模型, 个体可通过多基因风险评分(Polygenic Risk Score, PRS)进行分层, 对于高遗传风险人群, 健康生活方式(如戒烟、健康饮食)可显著降低其胃癌风险, 能够为中国高发率人群提供风险分选的依据[6]。结合一级/二级/三级干预, 如针对甲胎蛋白阳性胃癌(AFPGC)的相应干预, 可优化卫生资源的分配, 提高预防效果[7]。然而, 现有研究多基于西方人群, 中国本土化模型及实施路径尚待探索。本文结合中国情境, 系统分析风险因素与三级预防进展, 为个体化精准预防提供循证框架。

2. 胃癌的风险因素

2.1. 不可改变因素

2.1.1. 遗传与基因因素

胃癌的遗传易感性已通过多基因风险评分(PRS)得到量化证实。携带中等遗传风险(PRS 中高分组(第 2~4 五分位))的个体患癌风险是低遗传风险人群的 1.54 倍(HR = 1.54) (95% CI 1.22~1.94), 而高遗传风险人群(PRS 评分前 20%)风险可达低风险组的 2.08 倍(HR = 2.08) (95% CI 1.61~2.69) [6]。一项亚洲 12 项队

列(550,508 人, 覆盖日、中、韩, 平均随访 15.6 年)的汇总分析显示, 一级亲属胃癌家族史显著增加胃癌发病风险($HR = 1.44$, 95% CI: 1.32~1.58), 性别差异不显著(男性 $HR = 1.44$; 女性 $HR = 1.45$)。风险在非贲门部($HR = 1.49$)和弥漫型胃癌($HR = 1.59$)中更突出, 且与死亡风险升高相关($HR = 1.30$, 95% CI: 1.19~1.41) [8]。

2.1.2. 人口学特征

一项基于胃癌高发地区中国人群的多中心、前瞻性、集群随机对照研究表明: 50 岁普通人群(未风险分层)的 10 年累积胃癌风险达 1.147% (筛查起始参考阈值), 且风险随年龄增长持续上升[9]。一项基于中国人群的横断面研究表明: 男性胃癌发病率和死亡率显著高于女性。且这种差异在 40 岁以上人群中更为明显[10]。

2.2. 癌前状态

基于中国城市人群的大规模病例对照研究(215 例经病理确诊的胃癌患者与 645 例性别、年龄(± 5 岁)匹配的健康对照), 特定癌前状态与胃癌风险显著相关。其中, 慢性胃炎风险最高($OR = 4.155$, 95% CI: 2.711~6.368), 其次是胃息肉($OR = 2.752$, 95% CI: 1.197~6.326)和胃溃疡($OR = 1.839$, 95% CI: 1.028~3.288)。这些结果表明, 慢性胃炎、胃息肉和胃溃疡是胃癌发生的重要前驱病变, 临床中应对具有这些病变的患者加强监测和随访, 以实现早期筛查和干预[11]。同样地, 肠上皮化生(Gastric Intestinal Metaplasia, GIM)也是胃癌明确的癌前病变, 其长期癌变风险显著升高。一项基于人群的随访研究表明, GIM 患者在 20 年内进展为胃癌的累积风险约为 2.56% (约 1/39), 年发病率为 0.25%。此外, Meta 分析证实, 不完全性肠上皮化生(Incomplete IM, IIM)的恶性转化风险显著高于完全性亚型(Complete IM, CIM), 胃癌及异型增生的合并相对风险(RR)为 4.48 (95% CI 2.50~8.03)。这一风险差异在 III 型 IM 中进一步加剧, 提示 GIM 亚型分类对胃癌风险分层至关重要[12]。

2.3. 可改变因素

2.3.1. 感染

H. pylori 感染全球约 50% 的人口, 是胃癌(尤其是非贲门部胃癌)的 I 类致癌原(WHO 认定)。*H. pylori* 通过多通路协同作用(炎症、凋亡、增殖)、基因组损伤及免疫微环境调控驱动胃癌发生[13]。

2.3.2. 生活方式与饮食

一项基于中国人群的前瞻性队列研究发现: 四种健康生活方式因素(不吸烟、不饮酒、低摄入腌制食品、高摄入新鲜果蔬), 其中: 1. 不健康生活方式(0~1 个健康因素)相比于健康生活方式(4 个健康因素): 其胃癌风险是健康生活方式者的 2 倍以上。 $HR = 2.03$ (95% CI: 1.46~2.83, $P < 0.0001$)。2. 高遗传风险 + 不健康生活方式相比于高遗传风险 + 健康生活方式: 遗传风险高, 健康生活方式仍能显著降低胃癌发生概率。 $HR = 0.53$ (95% CI: 0.29~0.99, $P = 0.048$) [6]。除了这四种生活方式因素, 饮食中盐摄入量的影响也不容忽视。2022 年的一项荟萃分析报告显示, 在 38 项病例对照研究中, 人类高盐摄入与胃癌之间存在显著的正相关关系[14]。

2.3.3. 多病原共感染机制

H. pylori 通过毒力因子 CagA/VacA 诱导慢性炎症和遗传损伤, 而 EBV 通过潜伏蛋白(EBNA1/LMPs)和病毒 miRNAs (如 miR-BARTs)介导免疫逃逸与表观遗传修饰。两者协同激活 STAT3、NF- κ B 和 Wnt/ β -catenin 等关键通路, 并通过放大炎症信号(如 IL-1 β 、IL-8)共同促进胃癌发生[15]。此外, 慢性压力通过激

活下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴, 促进胃黏膜中 IL-1 α 的释放, 并诱导 CD8⁺ T 淋巴细胞功能失调, 从而与 *H. pylori* 感染协同进一步上调 Muc-13 的表达, 从而驱动胃上皮细胞的异常增殖和肿瘤发生[16]。

2.4. 医源性因素与特殊暴露

韩国一项全国队列研究显示, 一般人群中, PPI 使用 ≥ 30 天者胃癌风险显著高于非 PPI 使用者(HR = 2.37, 95% CI: 1.56~3.68), 且风险随用药时间延长递增(≥ 180 天: HR = 2.44; ≥ 365 天: HR = 3.5)。而在幽门螺杆菌(*H. pylori*)根除治疗后的人群中, 长期 PPI 使用(≥ 180 天)仍与胃癌风险相关(HR = 2.22, 95% CI: 1.05~4.67) [17]。但一项纳入 6 项充分调整混杂因素的非随机研究(NRS)的系统评价与荟萃分析(覆盖约 250 万受试者, 含 7372 例胃癌病例)显示: 在调整混杂后, PPI 使用与胃癌风险的合并 RR 为 1.07 (95% CI 0.97~1.19)。固定效应模型结果相似(RR = 1.05, 95% CI 0.98~1.12), 均无统计学意义[18]。其中, 韩国研究聚焦胃癌高发人群(幽门螺杆菌感染率高、胃黏膜病变普遍), 而 Meta 分析纳入的全球数据可能掩盖了区域性风险特征; 对照组设置的差异(非 PPI 使用者与 H2RA 使用者的比较)导致的风险参照基准不同; 并且两者残余混杂(如胃黏膜状态、生活方式)的调整程度亦不同。综合现有证据, PPI 与胃癌的关联可能具有显著的地域和人群特异性。在胃黏膜基础病变普遍的高风险地区(如幽门螺杆菌高感染率区域), 长期 PPI 使用可能通过多重机制(如胃泌素升高、胃内菌群改变)加速癌变进程。

3. 胃癌的干预措施

3.1. 一级预防

幽门螺杆菌(*H. pylori*)感染是中国胃癌的主要风险因素, 多项研究证实其根除是有效的一级预防策略。*H. pylori* 感染在中国人群中高度流行, 据估计导致大量胃癌病例, 一项社区随机试验表明, 基于人群的 *H. pylori* 根除方案能显著降低胃癌风险, 特别是在高感染率地区实施大规模筛查和根除干预后。例如, 2018 年中国估计有 33.9 万例胃癌病例可归因于 *H. pylori* 感染, 这强调了人群根除的必要性[19]。抗生素耐药性(主要由 23S rRNA 和 *gyrA* 基因突变介导)正成为根除治疗的重要挑战。两项台湾地区多中心随机试验表明, 分子检测指导治疗中的根除率与传统药敏试验相当且两组不良反应无差异, 证实分子检测可作为指导幽门螺杆菌根除的有效策略。而这种基于基因的检测能更早识别耐药菌株, 减少治疗失败[20]。健康生活方式因素(包括不吸烟、不饮酒、少食用腌制食品、经常摄入新鲜水果和蔬菜)可以显著降低胃癌发病风险。特别是对于高遗传风险个体, 采取健康生活方式可大幅降低胃癌发病风险。中国的研究数据表明, 减少腌制食品摄入和增加新鲜果蔬消费是重要的饮食干预措施[6]。

3.2. 二级预防

内镜筛查是胃癌二级预防最有效的工具。在中国开展的大规模前瞻性研究证实($n=375,800$): 接受内镜筛查可显著降低胃癌发病风险(HR 0.79)及胃癌特异性死亡风险(HR 0.85), 同时提高早期诊断率及生存预后[21]。针对中国 40~69 岁上消化道癌(食管癌和胃癌)高风险人群, 联合内镜筛查(每 2 年一次)具有最佳成本效益比[22]。需特别注意的是, 对存在肠上皮化生或低级别上皮内瘤变的患者, 筛查间隔 ≤ 2 年(尤其 1 年内)能显著提高早期胃癌检出率[21]。而基于深度学习的 AI 系统通过分析内镜图像(尤其是窄带成像技术), 对早期胃癌的诊断具有较高敏感性(86%)和特异性(90%), 但其在白光内镜下的敏感性较低(73%)。AI 可能为基层医疗提供辅助诊断支持, 但需进一步验证其在实时操作和多样化医疗场景中的效能[23]。甲胎蛋白阳性胃癌 AFPGC 作为特殊亚型需结合血清 AFP($>20 \mu\text{g/L}$)和内镜特征(如溃疡/结节)诊断, 且 AFP 动态监测对治疗反应评估及复发预警具有重要价值。针对胃癌高发区或高危人群(如幽门螺杆菌感染者、家族史者)定期胃镜检查, 关注溃疡/结节病变, 在胃癌患者中纳入 AFP 检测, 尤其对 AFP 升

高但无肝病证据者[7]。

3.3. 三级预防

3.3.1. 综合治疗

胃癌的治疗需根据分期及患者个体情况制定多学科协作(MDT)的个体化方案。对于早期胃癌,可行内镜下黏膜切除术(EMR)或黏膜下剥离术(ESD);进展期胃癌则需根据分期选择 D1/D2 淋巴结清扫的根治性手术,必要时联合器官切除,腹腔镜或机器人辅助手术在特定条件下可作为替代方案。III 期胃癌推荐新辅助化疗(如 SOX、DOS 方案)或放化疗(如 EGJ 癌),以缩小肿瘤、提高 R0 切除率;II/III 期患者术后需辅助化疗(如XELOX、S-1),部分高危患者可联合放疗。晚期胃癌以全身治疗为主,包括化疗(氟尿嘧啶 + 铂类)、靶向治疗(HER2 阳性用曲妥珠单抗, Claudin18.2 阳性用靶向药)及免疫治疗(PD-L1 CPS $\geq$ 5 者联合化疗)。此外,需加强支持治疗,管理出血、梗阻、疼痛等症状,并提供营养支持以改善生活质量[24]。

3.3.2. 特殊亚型的复发风险管理

多因素分析结果显示,在调整年龄、性别、淋巴结状态等混杂因素后,接受胃癌根治性切除术的患者中,胃神经内分泌癌(NEC)和混合性腺神经内分泌癌(MANEC)亚群呈现显著特征:T3~T4 分期是远处复发的独立危险因素(OR = 2.84, 95% CI 1.57~5.14, $P = 0.001$)。与 T1~T2 期患者相比,肿瘤浸润至浆膜下层或更深(T3~T4)的患者发生远处转移的风险显著增加 2.84 倍。研究数据支持肿瘤局部浸润深度(T 分期)与远处转移风险之间存在明确的剂量-效应关系。此外,淋巴结转移同样被证实是远处复发的独立预测因子(OR = 2.01, 95% CI 1.31~3.10, $P = 0.002$) [5]。因此需要制定与胃腺癌不同的随访和治疗策略。特别是对于肿瘤侵入浆膜下层或更深层以及有淋巴结转移的患者,应采取更为积极的治疗措施。

3.3.3. TLSs 与 B 细胞的临床预后价值

三级淋巴结构(TLSs)和 B 细胞在肿瘤微环境中发挥关键作用。TLSs 作为局部免疫枢纽,促进 B 细胞分化为浆细胞并产生抗肿瘤抗体,增强免疫治疗效果。成熟 TLSs 的存在与患者生存率提高显著相关,且 B 细胞浸润可预测免疫检查点抑制剂的疗效[25]。

4. 中国胃癌预防的现存挑战与未来方向

4.1. 幽门螺杆菌(Hp)感染防控的挑战与方向

作为胃癌最主要风险因素, Hp 在中国的感染率超 40%,但其根除策略在社区层面的长期有效性证据仍不足[26]。尽管中国高感染率地区已开展基于人群的 *H. pylori* 根除干预试验[27],但以下问题制约其精准防控:菌株异质性可能导致致癌风险差异[28],且缺乏针对中国人群的毒力因子分型标准[19]。未来需开展大规模、多中心干预试验,建立中国人群特异性 Hp 毒力分型数据库,并开发基于地域差异的精准根除方案。

4.2. 癌前状态管理的挑战与方向

慢性萎缩性胃炎和肠化生作为癌前病变,在中国高风险人群中的监测缺乏标准化流程。Hp 感染诱发的慢性炎症通过表观遗传机制(如 DNA 甲基化)驱动癌变,但中国尚缺乏基于甲基化标志物(如单一基因甲基化负荷)的普筛方案[29]。因此需推动多中心研究验证甲基化标志物的临床价值,制定适合中国人群的癌前病变分层管理指南,并探索低成本筛查技术。

4.3. 遗传与环境交互作用的挑战与方向

中国人群胃癌存在显著家族聚集性[8], 但多基因风险评分(PRS)与生活方式交互作用的研究仍不充分。研究表明, 高遗传风险人群可通过健康生活方式降低发病风险[6], 但中国目前尚未建立基于高危家族遗传背景与环境暴露协同作用的精准干预体系。因此需建立高危家族队列, 整合 PRS 与可干预风险因素(如饮食、Hp 感染), 开发动态风险评估模型及个性化预防策略。

4.4. 生活与饮食干预的实施障碍与优化

高盐饮食、腌制食品摄入及蔬果不足仍是主要风险因素。中国队列研究证实, 健康生活方式(戒烟、限酒、新鲜蔬果摄入)可降低胃癌风险[6], 但在农村及低收入人群中, 经济条件和饮食文化限制干预措施的普及[3]。未来应设计符合地域饮食文化的低成本干预方案(如低钠盐推广)以及开展社区健康教育。

4.5. PPI 长期使用的潜在风险与管理

PPI 是治疗酸相关疾病(如消化性溃疡、胃食管反流病)的核心药物[30]。然而, PPI 也可能独立于 *H. pylori* 促进胃癌发生, 且可能与胃泌素升高及黏膜萎缩有关, 但需进一步机制研究验证[17]。而中国作为 PPI 使用大国, 缺乏长期用药与胃癌风险的循证指南。未来应开展长期队列研究评估 PPI 的致癌风险, 制定基于用药时长和剂量的临床规范, 探索胃黏膜保护辅助疗法。

4.6. 风险分层技术的局限性与改进

现行风险分层主要依赖血清学 ABC 法和流行病学模型[31], 但对中国不同地域/年龄层的适应性不足。尽管部分研究在中国人群中进行, 但这些模型主要基于特定区域的数据, 缺乏跨地域的泛化验证。例如, 一项基于中国高风险地区的研究开发了相关模型, 但未讨论该模型对其他地域(如低风险地区)的适用性[32]。未来可利用人工智能整合多组学数据(基因组、代谢组等), 开发全国多中心验证的动态分层工具。

4.7. 协同致癌机制的研究瓶颈与突破

虽然已发现 *H. pylori* 的 CagA/VacA 毒力因子与 EBV 的潜伏蛋白/病毒 miRNAs 可共同激活 STAT3、NF- κ B 等通路[33], 但两者如何时空协调地调控这些通路仍不明确。慢性压力则通过 HPA 轴促进 IL-1 α 释放和 CD8⁺T 细胞失调, 但与微生物感染的协同机制尚不明确, 包括皮质醇阈值对 Muc-13 的影响缺乏临床数据, 以及 ADR β 2-IL-1 α 通路仅在动物模型证实[16]。未来可通过类器官模型深入研究机制, 并开展临床研究验证压力相关生物标志物。

4.8. 干预措施的实施挑战与优化

在资源有限的地区, 医疗资源匮乏不仅导致 *H. pylori* 筛查和治疗策略无法广泛推广, 不能均等覆盖城乡和低收入人群[2]。此外, 中国胃癌负担与吸烟、高钠饮食等风险因素密切相关, 但目前缺乏精细化管理, 因此需要针对不同人群(如男性、女性和不同年龄组)定制相应的个体化策略[3]。同时, 针对特定人群的定制化筛查策略还尚未建立完善的风险评估系统[34], 从而导致筛查效率低下。且中国大多数胃癌患者在诊断时已处于晚期阶段, 需要教育干预和监测系统来改善, 但实施时面临文化和行为障碍[35]。未来应建立基于风险分层的差异化筛查路径, 加强人群早诊教育。

5. 结论

中国胃癌防控面临多重挑战, 包括幽门螺杆菌(Hp)感染率高但精准防控不足、癌前病变监测标准化

缺失、遗传-环境交互作用研究不足、生活方式干预实施困难、质子泵抑制剂(PPI)长期用药风险未明、风险分层技术亟待优化、协同致癌机制尚未阐明以及干预措施覆盖不均等问题。未来需重点建立 Hp 毒力分型数据库、开发表观遗传标志物筛查技术、构建基因-环境交互模型、推广经济型生活方式干预、制定 PPI 用药规范、完善多组学风险分层系统、阐明微生物-宿主互作机制,并建立基于风险分层的精准筛查体系,以实现胃癌的有效防控。

参考文献

- [1] Sundar, R., Nakayama, I., Markar, S.R., Shitara, K., van Laarhoven, H.W.M., Janjigian, Y.Y., *et al.* (2025) Gastric Cancer. *The Lancet*, **405**, 2087-2102. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(25\)00052-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(25)00052-2)
- [2] Hu, Z., Liu, Z., Li, W., You, W. and Pan, K. (2023) Health Economic Evaluation on Population-Based *Helicobacter pylori* Eradication and Endoscopic Screening for Gastric Cancer Prevention. *Chinese Journal of Cancer Research*, **35**, 595-605. <https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2023.06.04>
- [3] Yang, P., Huang, W., Xu, Y., Teng, Y. and Shu, P. (2025) Trends and Projections of the Burden of Gastric Cancer in China and G20 Countries: A Comparative Study Based on the Global Burden of Disease Database 2021. *International Journal of Surgery*, **111**, 4854-4865. <https://doi.org/10.1097/js9.0000000000002464>
- [4] Zhou, L., Lu, H., Song, Z., Lyu, B., Chen, Y., Wang, J., *et al.* (2022) 2022 Chinese National Clinical Practice Guideline on *Helicobacter pylori* Eradication Treatment. *Chinese Medical Journal*, **135**, 2899-2910. <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000002546>
- [5] Lin, J., Zhao, Y., Zhou, Y., Tian, Y., He, Q., Lin, J., *et al.* (2021) Comparison of Survival and Patterns of Recurrence in Gastric Neuroendocrine Carcinoma, Mixed Adenoneuroendocrine Carcinoma, and Adenocarcinoma. *JAMA Network Open*, **4**, e2114180. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.14180>
- [6] Jin, G., Lv, J., Yang, M., Wang, M., Zhu, M., Wang, T., *et al.* (2020) Genetic Risk, Incident Gastric Cancer, and Healthy Lifestyle: A Meta-Analysis of Genome-Wide Association Studies and Prospective Cohort Study. *The Lancet Oncology*, **21**, 1378-1386. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(20\)30460-5](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30460-5)
- [7] Luo, B., Wu, Z., Hu, C., Xie, W., He, J., Liu, H., *et al.* (2025) α Fetoprotein (AFP)-Producing Gastric Cancer: Clinicopathological Features and Treatment Strategies. *Cell & Bioscience*, **15**, Article No. 82. <https://doi.org/10.1186/s13578-025-01424-8>
- [8] Huang, D., Song, M., Abe, S.K., Rahman, M.S., Islam, M.R., Saito, E., *et al.* (2024) Family History and Gastric Cancer Incidence and Mortality in Asia: A Pooled Analysis of More than Half a Million Participants. *Gastric Cancer*, **27**, 701-713. <https://doi.org/10.1007/s10120-024-01499-1>
- [9] He, S., Zhang, Z., Song, G., Wang, Z., Li, H., Cao, M., *et al.* (2024) Personalized Starting Age of Gastric Cancer Screening Based on Individuals' Risk Profiles: A Population-Based, Prospective Study. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, **116**, 1775-1783. <https://doi.org/10.1093/jnci/djae162>
- [10] Cheng, Z., Wang, T., Jiao, Y., Qi, J., Zhang, X., Zhou, S., *et al.* (2024) Burden of Digestive System Diseases in China and Its Provinces during 1990-2019: Results of the 2019 Global Disease Burden Study. *Chinese Medical Journal*, **137**, 2182-2189. <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000003277>
- [11] Zhang, R., Li, H., Li, N., Shi, J., Li, J., Chen, H., *et al.* (2021) Risk Factors for Gastric Cancer: A Large-Scale, Population-Based Case-Control Study. *Chinese Medical Journal*, **134**, 1952-1958. <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000001652>
- [12] Wei, N., Zhou, M., Lei, S., Zhong, Z. and Shi, R. (2021) A Meta-Analysis and Systematic Review on Subtypes of Gastric Intestinal Metaplasia and Neoplasia Risk. *Cancer Cell International*, **21**, Article No. 173. <https://doi.org/10.1186/s12935-021-01869-0>
- [13] Duan, Y., Xu, Y., Dou, Y. and Xu, D. (2025) *Helicobacter pylori* and Gastric Cancer: Mechanisms and New Perspectives. *Journal of Hematology & Oncology*, **18**, Article No. 10. <https://doi.org/10.1186/s13045-024-01654-2>
- [14] Jiang, L., Lau, H.C., Zeng, R. and Yu, J. (2025) Diet, Gastric Microbiota, and Metabolites in Gastric Tumorigenesis. *Research*, **8**, Article ID: 0693. <https://doi.org/10.34133/research.0693>
- [15] Arrè, V., De Luca, R., Mrmić, S., Marotta, S., Nardone, S., Incerpi, S., *et al.* (2025) Gastrointestinal Inflammation and Cancer: Viral and Bacterial Interplay. *Gut Microbes*, **17**, Article ID: 2519703. <https://doi.org/10.1080/19490976.2025.2519703>
- [16] Aziz, F., Li, X., Chakraborty, A., Zheng, Y., Xin, M., Liu, K., *et al.* (2022) Ubiquitination of ADR α 1D/SerpinA1 Complex Stimulates Hypoxia to Induce Gastric Tumorigenesis with a Combination of *Helicobacter pylori* and Chronic Stress through IL-1 α . *Gastric Cancer*, **25**, 726-740. <https://doi.org/10.1007/s10120-022-01297-7>
- [17] Seo, S.I., Park, C.H., You, S.C., Kim, J.Y., Lee, K.J., Kim, J., *et al.* (2021) Association between Proton Pump Inhibitor

- Use and Gastric Cancer: A Population-Based Cohort Study Using Two Different Types of Nationwide Databases in Korea. *Gut*, **70**, 2066-2075. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323845>
- [18] Piovani, D., Tsantes, A.G., Schünemann, H.J. and Bonovas, S. (2022) Meta-Analysis: Use of Proton Pump Inhibitors and Risk of Gastric Cancer in Patients Requiring Gastric Acid Suppression. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **57**, 653-665. <https://doi.org/10.1111/apt.17360>
- [19] Yang, L., Kartsonaki, C., Yao, P., de Martel, C., Plummer, M., Chapman, D., *et al.* (2021) The Relative and Attributable Risks of Cardia and Non-Cardia Gastric Cancer Associated with *Helicobacter pylori* Infection in China: A Case-Cohort Study. *The Lancet Public Health*, **6**, e888-e896. [https://doi.org/10.1016/s2468-2667\(21\)00164-x](https://doi.org/10.1016/s2468-2667(21)00164-x)
- [20] Chen, M., Chen, P., Fang, Y., Bair, M., Chen, C., Chen, C., *et al.* (2023) Molecular Testing-Guided Therapy versus Susceptibility Testing-Guided Therapy in First-Line and Third-Line *Helicobacter pylori* Eradication: Two Multicentre, Open-Label, Randomised Controlled, Non-Inferiority Trials. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, **8**, 623-634. [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(23\)00097-3](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(23)00097-3)
- [21] Li, W., Qin, X., Li, Z., Wang, L., Liu, Z., Fan, X., *et al.* (2021) Beneficial Effects of Endoscopic Screening on Gastric Cancer and Optimal Screening Interval: A Population-Based Study. *Endoscopy*, **54**, 848-858. <https://doi.org/10.1055/a-1728-5673>
- [22] Xia, R., Zeng, H., Liu, W., Xie, L., Shen, M., Li, P., *et al.* (2021) Estimated Cost-Effectiveness of Endoscopic Screening for Upper Gastrointestinal Tract Cancer in High-Risk Areas in China. *JAMA Network Open*, **4**, e2121403. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.21403>
- [23] Chen, P., Lu, Y., Kang, Y. and Chang, C. (2022) The Accuracy of Artificial Intelligence in the Endoscopic Diagnosis of Early Gastric Cancer: Pooled Analysis Study. *Journal of Medical Internet Research*, **24**, e27694. <https://doi.org/10.2196/27694>
- [24] Wang, F., Zhang, X., Tang, L., Wu, Q., Cai, M., Li, Y., *et al.* (2023) The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Gastric Cancer, 2023. *Cancer Communications*, **44**, 127-172. <https://doi.org/10.1002/cac2.12516>
- [25] Chen, W., Zhang, L., Gao, M., Zhang, N., Wang, R., Liu, Y., *et al.* (2025) Role of Tertiary Lymphoid Structures and B Cells in Clinical Immunotherapy of Gastric Cancer. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article 1519034. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1519034>
- [26] Pan, K., Li, W., Zhang, L., Liu, W., Ma, J., Zhang, Y., *et al.* (2024) Gastric Cancer Prevention by Community Eradication of *Helicobacter pylori*: A Cluster-Randomized Controlled Trial. *Nature Medicine*, **30**, 3250-3260. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03153-w>
- [27] Yan, L., Chen, Y., Chen, F., Tao, T., Hu, Z., Wang, J., *et al.* (2022) Effect of *Helicobacter pylori* Eradication on Gastric Cancer Prevention: Updated Report from a Randomized Controlled Trial with 26.5 Years of Follow-Up. *Gastroenterology*, **163**, 154-162.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.03.039>
- [28] Sirit, I.S. and Peek, R.M. (2025) Decoding the Ability of *Helicobacter pylori* to Evade Immune Recognition and Cause Disease. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, **19**, Article ID: 101470. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2025.101470>
- [29] Irie, T., Yamada, H., Takeuchi, C., Liu, Y., Charvat, H., Shimazu, T., *et al.* (2023) The Methylation Level of a Single Cancer Risk Marker Gene Reflects Methylation Burden in Gastric Mucosa. *Gastric Cancer*, **26**, 667-676. <https://doi.org/10.1007/s10120-023-01399-w>
- [30] Clarke, K., Adler, N., Agrawal, D., Bhakta, D., Sata, S.S., Singh, S., *et al.* (2022) Indications for the Use of Proton Pump Inhibitors for Stress Ulcer Prophylaxis and Peptic Ulcer Bleeding in Hospitalized Patients. *The American Journal of Medicine*, **135**, 313-317. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2021.09.010>
- [31] Takahashi, Y., Yamamichi, N., Kubota, D., Shimamoto, T., Nagao, S., Sakuma, N., *et al.* (2022) Risk Factors for Gastric Cancer in Japan in the 2010s: A Large, Long-Term Observational Study. *Gastric Cancer*, **25**, 481-489. <https://doi.org/10.1007/s10120-021-01273-7>
- [32] Sun, D., Lei, L., Xia, C., Li, H., Cao, M., He, S., *et al.* (2022) Sociodemographic Disparities in Gastric Cancer and the Gastric Precancerous Cascade: A Population-Based Study. *The Lancet Regional Health—Western Pacific*, **23**, Article ID: 100437. <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2022.100437>
- [33] Zhu, S., Khalafi, S., Chen, Z., Poveda, J., Peng, D., Lu, H., *et al.* (2020) Silencing of miR490-3p by *H. pylori* Activates DARPP-32 and Induces Resistance to Gefitinib. *Cancer Letters*, **491**, 87-96. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2020.07.014>
- [34] Zhou, R., Zheng, H., Liu, M., Liu, Z., Guo, C., Tian, H., *et al.* (2021) Development and Validation of a Questionnaire-Based Risk Scoring System to Identify Individuals at High Risk for Gastric Cancer in Chinese Populations. *Chinese Journal of Cancer Research*, **33**, 649-658. <https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2021.06.02>
- [35] Li, P., Li, Z., Linghu, E. and Ji, J. (2024) Chinese National Clinical Practice Guidelines on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Early Gastric Cancer. *Chinese Medical Journal*, **137**, 887-908. <https://doi.org/10.1097/cm9.00000000000003101>