

幽门螺杆菌阴性胃相关疾病的研究进展

万晨雨¹, 刘崇梅²

¹湖南师范大学附属岳阳医院内科学 湖南岳阳

²湖南师范大学附属岳阳医院病理科 湖南岳阳

【摘要】本文通过检索 PubMed、CNKI 等数据库中 2019-2025 年包含幽门螺杆菌阴性胃相关疾病信息的已发表文章,系统梳理幽门螺杆菌阴性胃炎、胃溃疡及胃癌的流行病学、诊断、治疗与预后特征。结果显示:随着全球幽门螺杆菌根除治疗普及,幽门螺杆菌阴性胃病占比持续上升,尤其是在胃溃疡及部分早期胃癌中;幽门螺杆菌阴性胃癌具有独特临床病理特征,患者发病年龄更低、肿瘤好发于胃上部,常见胃底腺型腺癌与印戒细胞癌,伴 APC、GNAS、CDH1 等特异性分子改变;诊断需结合多模态检测排除幽门螺杆菌感染,辅以放大内镜与病理表型分析;治疗层面,胃溃疡以去除诱因、强化抑酸为核心,胃炎强调个体化分层管理,早期胃癌首选内镜切除,重度萎缩、异型增生及特发性溃疡患者需长期随访。本研究为幽门螺杆菌阴性胃相关疾病的规范化诊疗提供了循证参考。

【关键词】幽门螺杆菌阴性;胃炎;胃溃疡;胃癌;治疗策略

【收稿日期】2026 年 7 月 5 日

【出刊日期】2026 年 8 月 3 日

【DOI】10.12208/j.ijcr.20260380

Research progress on helicobacter pylori-negative gastric diseases: an emerging clinical challenge

Chenyu Wan¹, Chongmei Liu²

¹The Affiliated Yueyang Hospital of Hunan Normal University, Department of Internal Medicine, Yueyang, Hunan

²The Affiliated Yueyang Hospital of Hunan Normal University, Department of Pathology, Yueyang, Hunan

【Abstract】This study systematically reviewed published articles related to Helicobacter pylori(Hp)-negative gastric diseases indexed in databases including PubMed and CNKI from 2019 to 2025, aiming to summarize the epidemiological, diagnostic, therapeutic, and prognostic features of Hp-negative gastritis, gastric ulcers, and gastric cancer. The results indicate that with the global popularization of Hp eradication therapy, the proportion of Hp-negative cases is continuously rising, particularly among patients with gastric ulcers and a subset of early gastric cancers. Hp-negative gastric cancer exhibits distinct clinicopathological characteristics: patients are generally younger at onset, tumors predominantly localize to the upper third of the stomach, and histopathological subtypes frequently include gastric adenocarcinoma of the fundic gland type and signet-ring cell carcinoma, accompanied by specific molecular alterations involving APC, GNAS, and CDH1 genes. Diagnosis requires stringent multimodal testing to exclude Hp infection, supplemented by magnifying endoscopy and pathological phenotype analysis. Regarding treatment, management of gastric ulcers centers on eliminating triggering factors and intensive acid suppression; gastritis necessitates individualized, stratified management; and early gastric cancer is primarily treated with endoscopic resection. Long-term follow-up is strongly recommended for patients presenting with severe atrophy, dysplasia, or idiopathic ulcers. This study provides evidence-based references for the standardized diagnosis and management of Hp-negative gastric diseases.

【Keywords】Helicobacter pylori-negative; Gastritis; Gastric ulcers; Gastric cancer; Therapeutic strategies

1 引言

国际癌症研究机构 (IARC) 已将幽门螺杆菌 (Helicobacter pylori, HP) 列为 I 类致癌物,证实其与多种胃肠道疾病的发生发展密切相关^[1]。持续存在的幽门螺杆菌感染可导致慢性胃炎与胃溃疡,并在部分患者

中逐步进展为胃癌,成为重要的癌前病变途径^[1]。据统计,胃癌目前在全球常见癌症中位列第五,在癌症相关死亡原因中位居第三,每年新发病例约 100 万例。现有研究普遍认为,幽门螺杆菌通过长期定植于胃黏膜,引起持续性炎症与黏膜损伤,从而推动胃部疾病进展,

并最终增加胃癌风险。

近年来,随着幽门螺杆菌根除治疗理念的普及、公共卫生条件的改善以及临床根除适应证的拓展,幽门螺杆菌的全球感染率已呈现下降趋势^[2]。在此背景下,幽门螺杆菌阴性胃相关疾病的临床占比预计将相对上升^[2]。因此,可以预见,在不久的将来,幽门螺杆菌阴性胃病可能成为一类值得临床重点关注的疾病实体^[3]。深化对幽门螺杆菌阴性慢性胃炎、胃溃疡及胃癌的诊断、治疗与预后特征的理解,对于当前临床实践具有显著意义。

本文旨在系统梳理近年来相关研究进展,对幽门螺杆菌阴性胃相关疾病的流行病学特点、发病机制、诊疗策略及预后情况进行综合评述。

2 流行病学

胃炎可分为萎缩性胃炎和非萎缩性胃炎两大类,其中萎缩性胃炎作为肿瘤前病变,被认为是胃黏膜癌变多阶段级联反应的起始阶段,后续可依次进展为肠上皮化生、异型增生,最终发展为胃癌^[4]。萎缩性胃炎的常见病因主要包括幽门螺杆菌慢性感染和自身免疫反应,其中前者被认为是主导因素^[4]。据调查数据显示,美国人群中萎缩性胃炎的总体患病率约为15%,其中绝大多数与幽门螺杆菌感染相关,而幽门螺杆菌阴性萎缩性胃炎的发生率极低(年发生率<1%),其病例数量显著低于幽门螺杆菌阳性萎缩性胃炎^[4]。有研究估计,幽门螺杆菌阴性萎缩性胃炎的患病率约为0.5%-2%,但该数据可能存在高估^[4]。近年来,随着儿童幽门螺杆菌相关性胃炎发病率在发达国家逐渐下降,幽门螺杆菌阴性慢性胃炎的相对比例呈现上升趋势^[5]。

在胃溃疡中,幽门螺杆菌感染是最主要病因,其中约70%的胃溃疡与幽门螺杆菌相关,仅约30%为幽门螺杆菌阴性胃溃疡^[6]。因此,长期以来大多数胃溃疡病例与幽门螺杆菌感染密切相关,但随着幽门螺杆菌根除治疗的广泛开展,有证据提示这一流行病学特征正发生转变。近期研究显示,幽门螺杆菌阴性胃溃疡的病例数量及其在胃溃疡中的占比均呈现上升趋势^[7]。

胃癌(GC)是全球范围内癌症相关死亡的主要原因之一,发病率居恶性肿瘤第五位,死亡率居第三位。据世界卫生组织国际癌症研究机构(WHO-IARC)预测,到2040年,全球胃癌年新发病例将增至约180万例,死亡病例将达约130万例,较2020年分别增长约63%和66%^[8]。幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, H.pylori)感染是胃癌最重要的可控危险因素,已被WHO-IARC列为I类致癌物。近年来,基于高通量测序的微生物组研究进一步揭示,胃癌患者普遍存在胃微生态失衡,表

现为菌群多样性下降、群落结构改变及细菌间相互作用异常;除幽门螺杆菌外,其他非幽门螺杆菌微生物亦可能参与胃黏膜病变乃至胃癌的发生发展^[8]。

在上述背景下,幽门螺杆菌阴性胃癌逐渐受到关注。幽该亚型的确切发病率因地区、诊断标准及研究人群而异。早期研究普遍认为该类型胃癌较为罕见,但后续证据明确显示,即使在幽门螺杆菌阴性的个体中,仍存在一定的胃癌发病风险^[9]。在总体人群中,日本的一项大规模研究在不区分幽门螺杆菌感染状态的前提下,报告胃癌的终生累积发病风险男性为11.4%,女性为5.7%,男性显著高于女性^[10]。针对幽门螺杆菌阴性胃癌,多项研究汇总数据显示,其占全部胃癌病例的比例为0.42%-0.66%,且该比例受地域分布与诊断标准的影响^[11]。值得注意的是,最新单中心研究报道,2013-2023年间日本某医院的幽门螺杆菌阴性胃癌患病率为2.6%^[12],提示在特定医疗环境下该类型胃癌的实际检出率可能高于既往估计。与幽门螺杆菌阳性胃癌相比,H.pylori 阴性胃癌具有独特的临床病理特征:患者发病年龄更轻、肿瘤体积更小,且病灶更常位于胃上三分之一部位(均 $P<0.01$)^[13]。组织学上,大多数幽门螺杆菌阴性胃癌为印戒细胞癌,主要表达胃型黏液表型;亦有病例报道显示其可呈肠型黏液表型,并表现为胃炎样形态^[11]。此外,该类胃腺癌常呈隆起型生长模式,黏膜下浸润率高^[13]。流行病学研究还提示,吸烟可能是幽门螺杆菌阴性胃癌的潜在危险因素之一^[9]。

3 诊断

3.1 幽门螺杆菌阴性状态的定义

根据相关报道,幽门螺杆菌阴性的判定需满足下列任一标准组合:①无幽门螺杆菌根除史,且经内镜检查未见胃萎缩表现,同时任意一项幽门螺杆菌感染检测(如13C-尿素呼气试验、幽门螺杆菌血清IgG抗体或粪便抗原检测)结果为阴性;②至少两次幽门螺杆菌感染检测均呈阴性^[14]。需注意,近期使用抗生素或质子泵抑制剂(PPI)可影响部分检测准确性,建议进行尿素呼气试验、粪便抗原检测或内镜活检前应停用抗生素4周、PPI 2周;相比之下,血清学检测受药物影响较小^[7]。

3.2 幽门螺杆菌阴性胃炎

慢性胃炎指多种病因所致胃黏膜炎症,萎缩性胃炎为其重要亚型,以胃腺体减少或消失为特征,可伴随肠上皮化生^[15]。血清胃蛋白酶原(PGs)水平可反映胃黏膜功能与形态状态,其中PG I与PG II均由胃底腺主细胞及黏液颈细胞分泌,而PG II还可由幽门腺及Brunner腺分泌^[4]。幽门螺杆菌阴性胃炎指胃镜及组织

学提示胃黏膜炎症, 但幽门螺杆菌染色阴性^[16]。其常见病因包括胆汁反流、NSAIDs/阿司匹林及酒精等, 上述因素可通过不同机制损伤胃黏膜^[17]。诊断时还需排除其他可能病因, 如自身免疫性胃炎、嗜酸细胞性胃炎、胶原性胃炎、炎症性肠病累及上消化道等, 此外亦需考虑其他病原体感染(如巨细胞病毒、EB病毒等)及药物相关性胃炎^[5,16]。

3.3 幽门螺杆菌阴性胃溃疡

胃溃疡是一种消化系统慢性疾病, 其病理特征为胃黏膜损伤突破黏膜肌层。该病常见于食管、胃及十二指肠, 发生于十二指肠的溃疡称为十二指肠溃疡, 与胃溃疡同属消化性溃疡。临床多表现为上腹疼痛, 并可伴随腹胀、早饱、恶心等症状, 易并发出血、穿孔等。目前内镜检查为其诊断首选, 可直观评估溃疡位置、大小、形态及周围黏膜状况, 并可行活检^[18]。胃溃疡的主要病因包括幽门螺杆菌感染与非甾体抗炎药(NSAIDs)使用, 需要区分由幽门螺杆菌引起的溃疡与其他病因引起的溃疡^[19]。幽门螺杆菌阴性胃溃疡指在幽门螺杆菌检测呈阴性的前提下, 出现典型上腹部疼痛(如啃咬样或烧灼感), 内镜证实存在胃溃疡。详细病史与体格检查对识别胃溃疡患者具有重要意义, 尤其对出血性胃溃疡的评估至关重要^[7]。

3.4 幽门螺杆菌阴性胃癌

胃癌(GC)是全球癌症相关死亡的主要原因之一, 胃微生态在其发生发展中发挥关键作用。幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染长期以来被视为胃癌最重要的可控危险因素。然而, 基于高通量微生物组测序的研究表明, 除幽门螺杆菌外, 非幽门螺杆菌微生物亦可通过慢性炎症、免疫调控及代谢途径参与胃癌的发生。在胃黏膜病变进展过程中, 幽门螺杆菌负荷逐渐减少, 而非幽门螺杆菌菌群丰度相应增加^[8], 提示微生态失衡在胃癌发病机制中具有动态变化特征。

幽门螺杆菌阴性胃癌, 定义为在幽门螺杆菌感染检测(包括血清学、尿素呼气试验及组织学染色等)均为阴性的前提下, 经内镜检查及病理组织学确诊的胃癌。由于幽门螺杆菌阴性胃癌在临床表现和生物学行为上具有一定特殊性, 其诊断更依赖精准的内镜评估与组织病理学分析, 内镜为胃癌尤其是早期胃癌诊断的金标准, 结合放大内镜等技术可显著提高早期病变检出率(联合应用准确率 96.6% vs. 64.8%)^[20]。组织学上, 幽门螺杆菌阴性胃癌可分为胃底腺型腺癌、小凹型高分化腺癌、肠型腺癌及纯印戒细胞癌, 其病理及内镜特征如下:

①胃底腺型腺癌: 组织学见肿瘤细胞呈胃底腺样

分化, 腺体结构不规则, 细胞异型性轻, 主细胞型多见。免疫组化显示 MUC6 及 PG 阳性, MUC2 阴性。内镜下病变多位于胃上部, 呈黄白色黏膜下隆起样外观, 放大窄带成像可见扩张分支血管及表面规则上皮^[2,21]。

②小凹型高分化腺癌: 肿瘤细胞呈低度异型, 腺管结构类似小凹上皮, 多限于黏膜层。免疫组化以 MUC5AC 阳性为主。内镜下常表现为胃上部白色隆起病变, 放大观察可见绒毛状或乳头状微结构伴不规则血管^[2,21]。

③肠型腺癌: 肿瘤细胞呈高柱状, 胞核假复层排列, 刷状缘清晰。免疫组化显示 MUC2 与 CD10 阳性。内镜下多呈胃窦部疣状红色隆起, 放大窄带成像可见不规则微血管与微表面形态^[2]。

④纯印戒细胞癌: 肿瘤细胞呈印戒样, 胞质内充满黏液, 核被挤压至一侧, 多位于黏膜浅层。免疫组化 MUC5AC 与 MUC6 阳性。内镜下常见胃窦部颜色改变或浅凹陷, 直径多 < 10 mm, 典型“开瓶器样血管”少见^[2]。

上述亚型的黏液表型特点归纳如下: 胃底腺型腺癌与纯印戒细胞癌呈胃表型(MUC5AC+/MUC6+, CD10-/MUC2-); 小凹型高分化腺癌呈胃表型(MUC5AC+, MUC6-/CD10-/MUC2-); 肠型腺癌则以肠表型为主(CD10+/MUC2+, MUC5AC/MUC6 可阳性或阴性)^[2]。

Correa 级联反应描述了从非萎缩性胃炎逐步进展为萎缩性胃炎、肠上皮化生, 最终发展为胃癌的经典过程^[17]。据报道, 通过突变分析发现分化胃腺癌(DGA)中有复发的 APC 突变。分化胃腺癌(DGA)尤其是那些具有胃肠道表型的分化胃腺癌(DGA), 优先携带 APC 突变, 并随后表现出 Wnt/ β -catenin 信号通路的激活, 并指出几乎所有分化胃腺癌(DGA)中都观察到 β -catenin 的核染色, 这表明由于 APC 突变和其他基因改变(包括突变的 AXIN1)而导致 Wnt/ β -catenin 信号通路的激活通常发生在分化胃腺癌(DGA)中。目前研究尚不清楚 APC 突变和随后的 Wnt/ β -catenin 信号通路的激活是具有胃肠道表型的分化胃腺癌(DGA)的特异性遗传改变, 还是在分化胃腺癌(DGA)中常见, 包括具有胃肠道表型的分化胃腺癌(DGA)。在其他亚型中观察到 β -连环蛋白的核染色较少, 并且与其他亚型不同, 具有胃肠道表型的分化胃腺癌(DGA)发生在幽门腺黏膜中, 这表明背景黏膜的差异可能影响分化胃腺癌(DGA)的遗传改变和粘蛋白表型。此外, 胃底腺型胃癌(GA-FG)和印戒细胞腺癌(SRCC)分别经常携带

GNAS 和 CDH1 突变。因此, 幽门螺杆菌阴性的早期胃腺癌的每种亚型都可能具有不同的遗传改变: 分化胃腺癌 (DGA) 中的 APC 突变、胃底腺型胃癌 (GA-FG) 中的 GNAS 突变和印戒细胞腺癌 (SRCC) 中的 CDH1 突变^[13]。上述分子差异提示不同亚型可能对应不同的发生机制, 对临床分类与个体化诊疗具有潜在意义。

4 治疗方案

4.1 幽门螺杆菌阴性胃炎的治疗

4.1.1 治疗原则

慢性胃炎的治疗目标是消除潜在病因, 缓解症状, 并改善胃黏膜的组织学。慢性胃炎患者的消化不良症状管理与消化不良患者类似。无症状的幽门螺杆菌阴性慢性非萎缩性胃炎不需特定治疗。然而, 对于慢性萎缩性胃炎病例, 尤其是严重慢性萎缩性胃炎或伴有发育不良的患者, 预防慢性萎缩性胃炎恶性转化至关重要。严重萎缩性胃炎可能与某些维生素 (如维生素 B₁₂) 吸收不良有关以及微量元素 (如铁、钙、镁和锌), 这些都需要适当的补充^[17]。

4.1.2 伴胆汁反流的慢性胃炎

慢性胃炎伴胆汁反流可通过与胆汁酸、促动力剂和/或制酸剂结合的胃黏膜保护剂治疗。胆汁反流是慢性胃炎的病因之一。在幽门括约肌功能障碍存在时, 胆汁可能逆流胃部, 从而削弱或损伤胃黏膜屏障功能, 使胃黏膜暴露于消化液, 导致炎症反应、侵蚀、出血和上皮化生等病理变化。铝制剂碳酸钙与胆汁酸结合, 可以强化胃黏膜屏障, 减少或消除胆汁反流引起的胃黏膜损伤。胆汁反流也可以通过使用促动力剂如莫沙必利、多潘立酮来消除或减轻。在一项小规模对照研究中, 质子泵抑制剂在胆汁酸诱导胃炎的症状缓解和内镜改善中发挥作用。如有必要, 短期内可使用熊脱氧胆酸 (UDCA) 制剂^[17]。

4.1.3 药物治疗选择

①胃黏膜保护剂与抑酸药: 对于黏膜糜烂或伴上腹痛、烧心患者可选择胃黏膜保护剂、抑酸剂、H₂受体拮抗剂 (H₂RA) 和质子泵抑制剂 (PPI)。胃酸和/或胃蛋白酶在胃黏膜侵蚀, 尤其是平面侵蚀, 以及上腹痛和上腹灼烧感等症状中起着重要作用。抑酸剂或抑制胃酸治疗在治愈侵蚀和消除上述症状方面非常有效。胃黏膜保护剂如吉法酯, 替普瑞酮, 铝制剂、碳酸镁, 硫糖铝酸盐等能改善胃黏膜屏障, 促进胃黏膜侵蚀的愈合, 尽管它们对症状改善的影响仍有争议。抑酸药起效迅速但作用时间相对较短。质子泵抑制剂如奥美拉唑, 兰索拉唑, 泮托拉唑等具有强效且持久的抑制酸效果, 可根据患者

病情或症状的严重程度选择。2022 年 2 月 25 日, 美国国家食品药品监督管理局修订了质子泵抑制剂用药说明的内容, 要求对长期使用质子泵抑制剂可能引发的骨折、低镁血症和艰难梭状芽孢杆菌相关腹泻等不良事件保持警觉, 同时关注药物间相互作用。建议采用个体化的质子泵抑制剂使用方法来管理慢性胃炎。对于长期使用者, 应充分了解适应症、疗效和患者依从性, 并全面评估其益处和风险, 可选用胃黏膜保护剂、抑酸剂、H₂受体拮抗剂 (H₂RA) 和质子泵抑制剂 (PPI)。质子泵抑制剂抑酸效果强且持久, 但需关注长期使用可能引起的骨折、低镁血症等风险, 建议个体化用药^[17]。

②促动力药与消化酶: 以上腹胀、早饱、恶心为主要症状者, 可联合促动力药和/或消化酶制剂。促动力药如莫沙必利、伊托必利等可改善胃排空; 消化酶制剂有助于缓解餐后腹胀。一项系统综述和荟萃分析显示, 促动力剂显著改善了整体消化不良症状 (风险比 [RR] 0.81, 95% CI 0.74-0.89)。促动力剂包括多巴胺 D₂ 受体拮抗剂如甲氧氯普胺、外周多巴胺 D₂ 受体拮抗剂如多潘立酮、选择性 5-羟色胺 4 受体激动剂 (5-HT₄ 受体激动剂) 如莫沙必利, 5-HT₄ 受体激动剂和多巴胺受体拮抗剂, 如西尼必利, 依托必利, 具有乙酰胆碱酯酶抑制和多巴胺 D₂ 受体拮抗剂的双重作用。此外, 消化酶制剂可用于治疗消化不良症状, 如进食引起的上腹胀满和厌食, 建议与餐时服用, 以提供足够的消化酶, 帮助营养消化并缓解相关症状^[17]。

③神经调节药物: 伴明显焦虑、抑郁等心理因素的患者, 在常规治疗疗效不佳时, 可考虑使用神经递质调节药物, 如三环类抗抑郁药、选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂等。一项流行病学调查发现, 心理因素, 尤其是焦虑和抑郁, 与消化不良症状之间存在相关性。抗抑郁药或抗焦虑药可作为挽救治疗, 适用于有明显心理症状的患者, 以及对传统治疗反应不佳或反应不足的患者, 包括三环类抗抑郁药 (TCA)、选择性血清素再摄取抑制剂、血清素和去甲肾上腺素再摄取抑制剂、选择性 5-羟色胺 3 受体拮抗剂 (5-HT₃ 受体拮抗剂), 以及含有低剂量多巴胺 D₂ 受体拮抗剂氟戊二醇和三甲胺甲酰胺的化合物制剂。专家可以评估患者的状况, 并在必要时协助诊断和治疗伴随的心理症状^[17]。

4.1.4 药物相关性胃黏膜损伤

对于非甾体抗炎药 (NSAID) 或阿司匹林等药物引起的胃黏膜损伤, 应评估停药可能性, 并加强抑酸和黏膜保护治疗。质子泵抑制剂 (PPI) 是预防和治疗相关损伤的一线药物。新型抑酸药钾离子竞争性酸阻滞剂

(P-CAB)在预防溃疡复发方面也显示出良好疗效^[17]。

4.2 幽门螺杆菌阴性胃溃疡的治疗

胃溃疡的治疗多采用保守疗法,但通常疗程较长、起效较慢^[18]。对于幽门螺杆菌阴性胃溃疡,一线治疗建议给予至少八周的质子泵抑制剂(PPI)治疗,同时应尽可能减量或停用非甾体抗炎药(NSAID),并进行经验性抑酸治疗^[7]。

4.2.1 初始一线治疗

近年来,钾离子竞争性酸阻滞剂因其在胃溃疡愈合率方面优于部分质子泵抑制剂(PPI)(如兰索拉唑)而受到关注。当无法使用质子泵抑制剂(PPI)或钾离子竞争性酸阻滞剂(P-CAB)时,可选用组胺-2受体拮抗剂。不同组胺-2受体拮抗剂(H2RA)的溃疡愈合率无显著差异。此外,哌仑西平、硫糖铝和米索前列醇的溃疡愈合率与组胺-2受体拮抗剂(H2RA)相当,也可作为备选^[22]。

4.2.2 NSAID 相关溃疡

NSAID相关胃及十二指肠溃疡在停药后愈合率较高。比较研究表明,质子泵抑制剂(PPI)在促进溃疡愈合方面优于组胺-2受体拮抗剂(H2RA)及前列腺素类似物,故推荐质子泵抑制剂(PPI)作为一线治疗^[22]。

4.2.3 低剂量阿司匹林(LDA)相关溃疡

对于有低剂量阿司匹林(LDA)相关上消化道出血史的患者,内镜止血后继续使用低剂量阿司匹林(LDA)并联合质子泵抑制剂(PPI)治疗,其上消化道出血复发风险与安慰剂联合质子泵抑制剂(PPI)相当,且可降低心血管事件相关死亡率。研究显示,质子泵抑制剂(PPI)联合低剂量阿司匹林(LDA)治疗的溃疡愈合率与单用质子泵抑制剂(PPI)相似^[22]。

4.2.4 幽门螺杆菌阴性、非 NSAID 胃溃疡(特发性溃疡)

此类患者常伴胃酸过高及高胃泌素血症,建议初始治疗使用质子泵抑制剂(PPI)。然而,在一项研究中显示,特发性溃疡在12周时使用质子泵抑制剂(PPI)愈合率约为77.4%,低于幽门螺杆菌相关溃疡(95.0%),且其7年内无预防性治疗的累积复发率达42.3%,显著高于幽门螺杆菌溃疡组(11.2%)。在预防复发方面,质子泵抑制剂(PPI)与组胺-2受体拮抗剂(H2RA)效果无显著差异,二者均可作为预防用药选择^[22]。

4.2.5 胃术后残胃溃疡

药物治疗是残胃溃疡的首选。一项试验显示,奥美拉唑在治愈率及愈合速度上均优于西咪替丁、硫糖铝、胶体铋及米索前列醇,对预防致癌是有效的,对于胃残

余物发生溃疡。术后溃疡的防治需注意避免术后胃酸分泌过度恢复^[22]。

4.3 幽门螺杆菌阴性胃癌的治疗

幽门螺杆菌阴性胃癌大多为早期胃癌,绝大多数通过内镜切除术治疗。而内镜切除术(ER),包括内镜黏膜切除术(EMR)和内镜黏膜下剥离术(ESD),被广泛接受为早期胃癌(EGC)的治愈性疗法。内镜切除术(ER)对早期胃癌(EGC)治疗的效果与胃切除术相当,也比胃切除术具有许多优势,例如保留胃、提高生活质量和降低医疗成本^[23]。对于Hp阴性早期胃癌中,高分化管状或乳头状腺癌和胃底腺型胃癌选择内镜黏膜下剥离术(ESD)治疗可达到治愈性切除的目的。而对于印戒细胞癌的内镜黏膜下剥离术(ESD)治疗应符合内镜切除标准并适当扩大切除范围,病理上应结合免疫组织化学染色全面且仔细地检查内镜黏膜下剥离术(ESD)标本,重点是检查癌的浸润深度、有无脉管浸润和切缘情况,以决定是否追加外科手术,此为合适的诊治程序^[24]。

4.3.1 内镜切除术

(1)内镜黏膜切除术(EMR):通过黏膜下注射后将病灶与周围黏膜一并套扎切除^[25]。

(2)内镜黏膜剥离术(ESD):沿病灶边缘环周切开黏膜,并逐层剥离黏膜下层^[25]。

内镜切除适用于淋巴结转移概率极低且适合整体切除的肿瘤。技术上可以通过内镜切除的病灶根据证据强度分为以下三类。“将内镜切除作为标准治疗(绝对适应症)的肿瘤”定义为淋巴结转移可能性低于1%的肿瘤。对于该人群,内镜切除预计具有相当于外科切除的治疗效果。“肿瘤作为试验性治疗(扩展适应症)被内镜切除所指的肿瘤,指的是缺乏足够证据证明内镜切除术后长期结局的肿瘤,尽管淋巴结转移的可能性低于1%。“在某些情况下,临床实践中需要内镜切除的肿瘤(相对指征)”定义为通常通过手术切除治疗的肿瘤,但内镜切除仍可能治愈,因此在因各种临床原因无法推荐手术时,内镜切除仍可能成为一种选择^[25]。

4.3.2 外科手术

胃外科手术切除是具有治愈意义的手术中标准胃切除术与非标准胃切除术。

①标准胃切除术:标准胃切除术是主要以治愈为目的进行的外科手术。该手术涉及至少三分之二的胃切除,进行D2淋巴结夹层^[25]。

②非标准胃切除术:在非标准胃切除术中,胃切除和/或淋巴腺切除术的范围会根据肿瘤分期而变化。它

包括改良手术和延长手术。改良手术与标准手术相比,胃切除和/或淋巴腺切除术的范围(D1、D1+等)有所减轻;而延长手术包括两种方式,一种是胃切除术,结合切除邻近相关器官,另一种是胃切除术,淋巴腺切除范围超过D2^[25]。

③非治愈性手术:适用于难以治愈的患者。根据手术的目的,它可归类为姑息手术或减瘤手术。姑息手术是晚期/转移性胃癌患者可能会出现出血或阻塞等严重症状。随后可考虑手术缓解症状,根据原发肿瘤的切除性和/或手术风险,选择姑息性胃切除术或胃空肠吻合术。而减瘤手术适用于存在不可切除的肝转移、腹膜转移等不可治愈因素,且无出血、梗阻等肿瘤相关症状的患者。该术式旨在通过缩小肿瘤负荷延长生存期或延缓症状出现,但目前尚无证据证实其生存获益。因此,强烈建议外科医生不要再进行此类手术^[25]。

5 预后

慢性萎缩性胃炎常伴有肠道化生,极少伴随发育不良。部分慢性萎缩性胃炎病例在长期演化后会发展为胃癌。低度发育不良主要是可逆的,转变为胃癌的可能性较低。以往研究报告称,高级别发育不良在4至48个月随访期间的致癌率为60%至85%;萎缩性胃炎患者的年致癌率约为0.1%,肠道化生为0.25%,轻中度发育不良为0.6%,重度发育不良为6%,诊断后5年内,在低度发育不良患者中,随访超过12个月的致癌率为33%。而幽门螺杆菌阴性慢性萎缩性胃炎患者病情相对稳定,但部分患者可能会出现组织病理学变化,如衰老相关萎缩^[17]。

幽门螺杆菌阴性胃溃疡在治疗后可以愈合,但胃溃疡的严重程度会影响恢复过程^[17]。若出现并发症,如出血等情况,预后将会影响预后。然而,可以通过内镜治疗、放射学引导血管栓塞和手术止血治疗。内镜治疗效果显著,整体止血成功率为95.1%;当内镜治疗未能达到止血效果,且采用放射学引导的血管栓塞作为救援治疗时,止血成功率很高(89.1%);当内镜和放射治疗均失败且采用手术时,手术止血成功率为66.7%,是三种治疗方式中最低的。此外,胃溃疡出血患者整体住院死亡率为1.9%。接受内镜治疗的患者中,成功内镜止血后的死亡率为2.4%,而内镜止血失败后死亡率为11.1%^[26]。

据报道,在幽门螺杆菌阴性胃癌患者内镜手术后的中位随访期间,暂时没有HP感染的胃癌患者出现复发和死亡。而在HP感染胃癌患者内镜手术后的中位随访期间,部分患者在内镜手术后接受了额外的胃切除术,少数HP感染的胃癌患者出现复发情况^[17]。尽管早期幽门螺杆菌阴性胃癌的远期预后尚不清楚。但在一些研究

报道中已证实其3年预后良好。在生物学行为方面,胃底腺癌被认为侵袭性较小,因为它表现出低细胞异型性、无血管侵犯、低增殖活性、缺乏p53蛋白过表达且预后良。此外,未分化幽门螺杆菌阴性胃癌病例的癌细胞增殖潜力往往低于幽门螺杆菌阳性病例^[17]。

6 总结与展望

随着全球幽门螺杆菌感染率的持续下降,幽门螺杆菌阴性胃相关疾病已成为临床实践中日益重要的疾病谱。本文系统回顾了幽门螺杆菌阴性胃炎、胃溃疡及胃癌的流行病学、诊断、治疗及预后。流行病学显示,幽门螺杆菌阴性胃病在胃溃疡及部分早期胃癌中的占比逐渐上升;其临床病理特征具有独特性,如胃癌患者更年轻、好发于胃上部、常见胃底腺型腺癌与印戒细胞癌,并具有APC、GNAS、CDH1等特定分子改变。诊断需严格依据多项检测排除幽门螺杆菌感染,并借助放大内镜、病理表型分析等手段明确病变性质。治疗上,胃溃疡以去除病因和强化抑酸为主,需关注特发性溃疡的复发风险;胃炎强调个体化综合管理;早期胃癌则首选内镜切除,并依据病理结果决定后续策略。多数患者预后良好,但对伴有重度萎缩、异型增生或特发性溃疡者需长期随访。未来仍需进一步阐明其发病机制与危险因素,并通过前瞻性研究完善风险分层与临床管理指南,以应对这一逐渐增多的临床挑战。

参考文献

- [1] SUN Q, YUAN C, ZHOU S, et al. Helicobacter pylori infection: a dynamic process from diagnosis to treatment [J]. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2023, 13.
- [2] SATO C, HIRASAWA K, TATEISHI Y, et al. Clinicopathological features of early gastric cancers arising in Helicobacter pylori uninfected patients [J]. World J Gastroenterol, 2020, 26(20): 2618-31.
- [3] MIZUTANI T, ARAKI H, SAIGO C, et al. Endoscopic and Pathological Characteristics of Helicobacter pylori Infection-Negative Early Gastric Cancer [J]. Dig Dis, 2020, 38(6): 474-83.
- [4] SHAH S C, PIAZUELO M B, KUIPERS E J, et al. AGA Clinical Practice Update on the Diagnosis and Management of Atrophic Gastritis: Expert Review [J]. Gastroenterology, 2021, 161(4): 1325-32.e7.
- [5] RICHTER V, MENDLOVIC S, SHALEM T, et al. Natural Progression of Helicobacter pylori-Negative Gastritis with Lymphoid Follicles in Children: Prospective Evaluation and

- Outcome [J]. *The Turkish Journal of Gastroenterology*, 2021, 32(7): 575-80.
- [6] SHARMA P, PHATAK S M, WARIKOO P, et al. Crosstalk between *Helicobacter pylori* and gastrointestinal microbiota in various gastroduodenal diseases—A systematic review [J]. *3 Biotech*, 2023, 13(9).
- [7] MCCONAGHY J R, DECKER A, NAIR S. Peptic Ulcer Disease and *H. pylori* Infection: Common Questions and Answers [J]. *Am Fam Physician*, 2023, 107(2): 165-72.
- [8] GUO Y, CAO X-S, ZHOU M-G, et al. Gastric microbiota in gastric cancer: Different roles of *Helicobacter pylori* and other microbes [J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2023, 12.
- [9] KISO M, URABE Y, ITO M, et al. Clinical and genomic characteristics of mucosal signet-ring cell carcinoma in *Helicobacter pylori*-uninfected stomach [J]. *BMC Gastroenterology*, 2020, 20(1).
- [10] KAWAI S, WANG C, LIN Y, et al. Lifetime incidence risk for gastric cancer in the *Helicobacter pylori*-infected and uninfected population in Japan: A Monte Carlo simulation study [J]. *Int J Cancer*, 2022, 150(1): 18-27.
- [11] KISHIMOTO K, SHIBAGAKI K, ITAWAKI A, et al. Synchronously Multiple Gastric Adenocarcinomas with Intestinal Mucin Phenotype in a Patient not Infected with *Helicobacter pylori*, Showing a Gastritis-like Appearance [J]. *Intern Med*, 2020, 59(24): 3155-9.
- [12] IMAMURA K, YAO K, NIMURA S, et al. Clinicopathological and endoscopic features of *Helicobacter pylori* infection-negative gastric cancer in Japan: a retrospective study [J]. *Clinical Endoscopy*, 2024, 57(4): 486-94.
- [13] AKAZAWA Y, UEYAMA H, HAYASHI T, et al. Clinicopathological and molecular characterization of early gastric adenocarcinoma in *Helicobacter pylori*-uninfected patients: emphasis on differentiated gastric adenocarcinoma [J]. *J Gastroenterol*, 2022, 57(10): 725-34.
- [14] MAEDA H, SASAKI F, OOI T, et al. Trends of Early *Helicobacter pylori*-Uninfected Gastric Cancer in an Aging Regional Area [J]. *Journal of Clinical Medicine*, 2024, 13(6): 1827.
- [15] YAO H, LIU T, CHEN Y, et al. Dysregulated gastric microbial communities and functional shifts in chronic atrophic versus non-atrophic gastritis: a *Helicobacter pylori*-Negative observational study [J]. *BMC Gastroenterology*, 2025, 25(1).
- [16] ASSAA, BORRELLI O, BROEKAERT I, et al. *Helicobacter pylori*-negative Chronic Gastritis in Children: A Systematic Review [J]. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2022, 74(5): 956-67.
- [17] Guidelines for diagnosis and treatment of chronic gastritis in China (2022, Shanghai) [J]. *Journal of Digestive Diseases*, 2023, 24(3): 150-80.
- [18] XIAOHUA H. Correlation between Endoscopic Morphology and Bleeding of Gastric Ulcer [J]. *Journal of Healthcare Engineering*, 2022, 2022: 1-9.
- [19] LEE B E. Gastric Ulcers Caused by Non-*Helicobacter pylori* Infections [J]. *The Korean Journal of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research*, 2025, 25(1): 23-33.
- [20] CONTI C B, AGNESI S, SCARAVAGLIO M, et al. Early Gastric Cancer: Update on Prevention, Diagnosis and Treatment [J]. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2023, 20(3): 2149.
- [21] 王伟华, 刘福国, 周璇, et al. <幽门螺杆菌阴性早期胃癌的内镜及临床病理特征分析.pdf.pdf> [J]. *中华消化内镜杂志* 2025 年 8 月第 42 卷第 8 期, 2024.
- [22] KAMADA T, SATOH K, ITOH T, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for peptic ulcer disease 2020 [J]. *J Gastroenterol*, 2021, 56(4): 303-22.
- [23] XIAO S, LI S, ZHOU L, et al. *Helicobacter pylori* status and risks of metachronous recurrence after endoscopic resection of early gastric cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Gastroenterol*, 2019, 54(3): 226-37.
- [24] 侯卫华 宋, 石中月, 金木兰. 幽门螺杆菌阴性早期胃癌的临床病理特征 [J]. *北京大学学报 (医学版)*, 2023, 55(2): 292-8.
- [25] Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition) [J]. *Gastric Cancer*, 2021, 24(1): 1-21.
- [26] MUJADZIC H, NOORANI S, RIDDLE P J, et al. Ulcer Bleeding in the United States: Epidemiology, Treatment Success, and Resource Utilization [J]. *Digestive Diseases and Sciences*, 2024, 69(6): 1963-71.

版权声明: ©2026 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

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



OPEN ACCESS