Official reprint from UpToDate® www.uptodate.com
©2025 UpToDate®

胃癌的危险因素

Authors: Annie On On Chan, MD, Benjamin CY Wong, DSc, MD, PhD
Section Editor: Rachna T Shroff, MD, MS, FASCO
Deputy Editor: Sonali M Shah, MD

翻译: 赵林, 主任医师

Contributor Disclosures

所有专题都会依据新发表的证据和同行评议过程而更新。

文献评审有效期至： 2025-02. | **专题最后更新日期：** 2025-01-06.

There is a newer version of this topic available in English. 该专题有一个更新版本英文版本。

引言

胃癌的分布具有明显的地域、族群和社会经济状况差异。本文将讨论胃癌的危险因素。胃癌的流行病学详见其他专题。(参见 “胃癌的流行病学”)

胃腺癌主要有2种组织学类型。最常见的是“肠型”，之所以这样命名是因为其在形态学上与起源于肠道的腺癌相似。较少见的是“弥漫型”胃癌，其特点是缺少细胞间黏附，这使得它们无法形成腺体结构。在遗传性弥漫型胃癌患者中，细胞间黏附缺失是由细胞黏附蛋白E-钙黏着蛋白(CDH1)的种系突变所致。(参见下文‘遗传性弥漫性胃癌’)

虽然已报道了多个胃癌危险因素，但幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)感染和胃癌家族史是两个主要的危险因素。本专题将总结胃癌的主要危险因素。幽门螺杆菌与胃肠道恶性肿瘤的关联详见其他专题。

癌前病变

肠型胃癌及其明确癌前病变背后发生的一系列分子事件尚未完全清楚。相比之下，目前对弥漫型胃癌的分子发病机制更加了解，该型胃癌中细胞黏附蛋白E-钙黏着蛋白(CDH1)出现了明显的分子异常。(参见 “胃癌的病理学和分子发病机制”，关于‘癌前病变级联’一节和 “胃癌的病理学和分子发

病机制”，关于‘遗传性弥漫型胃癌’一节)

肠型胃癌 — 肠型胃癌的一种模型描述了这样一个过程：从慢性胃炎进展到慢性萎缩性胃炎，然后进展到肠上皮化生，再到异型增生，最终发展为腺癌[1,2]。

- 慢性幽门螺杆菌感染、恶性贫血甚至高盐饮食会引起长期慢性浅表性胃炎，最终导致慢性萎缩性胃炎和肠上皮化生。
- 胃萎缩伴随胃壁细胞减少以及胃酸生成量下降(胃酸过少或胃酸缺乏)、管腔抗坏血酸(维生素C)水平减少，以及血清胃泌素(能强效诱导胃上皮细胞增殖)代偿性增加。

  同样，胃切除术(尤其是BillrothII式吻合术)也会导致胃酸过少或胃酸缺乏、继发性高胃泌素血症和胆汁反流。胃pH值增加使得细菌能够定植，可以将膳食硝酸盐转变为强效致突变N-亚硝基化合物。
- 慢性炎症导致上皮细胞损伤伴自由基产生增加、管腔抗坏血酸水平进一步降低，以及细胞更新加快。

萎缩性胃炎 — 一种自身免疫性疾病，特征是腺上皮进行性萎缩伴壁细胞和主细胞缺失。胃黏膜正常外分泌腺的减少会导致胃酸过少(盐酸减少)，因而胃pH值增加。胃内异常高的pH值使得微生物能够定植，其中一些微生物含有硝酸盐还原酶，能够进行有基因毒性的亚硝化作用。此外，内分泌细胞也有减少。正常情况下内分泌细胞会分泌表皮生长因子和转化生长因子，帮助受损胃组织再生。萎缩性胃炎患病率高的人群胃癌患病率也高，反之亦然[3]。

萎缩性胃炎和其他能引起胃萎缩的疾病均与贲门和非贲门胃腺癌的发生风险增加有关 (图 1)，文献所报道的风险大小各不相同，据估计为年龄匹配人群的3-18倍。相关内容详见其他专题。(参见 “化生性(慢性)萎缩性胃炎”，关于‘胃腺癌’一节)

肠上皮化生和异型增生 — 化生是从一类完全分化的细胞转化为另一类的潜在可逆性改变，是对环境刺激的适应过程。胃化生最常见的形式是肠型 (图片 1)，可由幽门螺杆菌感染或胆汁反流导致，也可由放疗实验性诱导产生[4,5]。肠上皮化生在胃癌发病率较高的国家更常见[6]，且至少在实验动物模型中，其发生在胃癌之前[7]。(参见 “胃癌的病理学和分子发病机制”，关于‘肠上皮化生’一节和 “胃癌的病理学和分子发病机制”，关于‘胃异型增生’一节)

肠上皮化生患者的处理详见其他专题。(参见 “化生性(慢性)萎缩性胃炎”)

人体研究的数据也支持肠上皮化生是肠型胃癌的癌前病变。一项来自日本的研究发现，肠上皮化生是与发生肠型胃癌相关的唯一标准[8]。在中国的胃癌高发地区，有33%的人群存在肠上皮化生，20%的人群出现异型增生；异型增生通常发生在胃体小弯和切迹处[9]。

大多数诊断为胃黏膜高度异型增生的患者要么已经发生胃癌，要么将很快进展为胃癌。在胃癌胃切除术标本中，有20%-40%的患者出现了相关异型增生[10]。据估计，轻度、中度和重度异型增

生病例从异型增生进展到胃癌的比率分别为21%、33%和57%[10]。

瑞典的一项报告探讨了从肠上皮化生和异型增生进展至胃癌的绝对风险；该报告纳入了1979-2011年间因非恶性指征行胃活检的405,172例患者[11]。存在肠上皮化生和异型增生时，发生胃癌的风险显著增加(肠上皮化生：HR 6.2，95%CI 4.7-8.2；异型增生：HR 10.9，95%CI 7.7-15.4)。据估计，每39例肠上皮化生患者中就有1例、每19例异型增生患者中就有1例会在20年内发生胃癌。

弥漫型胃癌 — 与肠型胃癌不同，弥漫型胃癌没有明确定义的癌前病变。弥漫型胃癌的相关内容详见其他专题。(参见 “胃癌的病理学和分子发病机制”，关于‘肠型与弥漫型’一节)

环境危险因素

世界各地的胃癌发病率具有地域和族群差异，随着时间的推移不同人群中发病率的变化趋势也有差异。从高发病率国家到低发病率国家的移民，发生胃癌的风险通常降低。这些发现强烈提示环境因素在胃癌的病因中起到重要作用，且危险因素暴露在早年就已发生。(参见 “胃癌的流行病学”)

幽门螺杆菌 — WHO国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer, IARC)将幽门螺杆菌列为第1类或明确的致癌物[12]。如上文所述，肠型胃癌会经历从萎缩到化生、异型增生，再到癌的进展过程。胃炎的最常见病因是幽门螺杆菌感染 (图片 2)。

以下4种来源的证据支持幽门螺杆菌感染与胃癌有关：比较胃癌患病率和幽门螺杆菌感染率的流行病学研究、评估胃癌患者幽门螺杆菌感染的横断面研究、探讨幽门螺杆菌感染与胃癌相关性的前瞻性研究，以及证实根除幽门螺杆菌后胃癌发病率显著下降的临床试验。

有人认为幽门螺杆菌感染在胃体部黏膜触发了炎症，导致萎缩和肠上皮化生。幽门螺杆菌感染使贲门远端腺癌的发生风险约增加至6倍，包括肠型和弥漫型。(参见 “胃癌的病理学和分子发病机制”，关于‘幽门螺杆菌’一节)

关于幽门螺杆菌感染的一个矛盾现象是患者临床结局不同：有些患者出现了十二指肠溃疡或胃癌，而大多数患者没有显著的临床症状。单凭细菌致病因子还不能充分解释为何会出现溃疡或胃癌表型。正在进行的研究将有助于阐明这些不同结局的基础。

膳食

盐和盐腌制的食物 — 来自生态学、病例对照和队列研究的大量证据充分表明，胃癌患病风险增加与大量摄入盐和各种传统的盐腌制食品(如咸鱼、腌肉和咸菜)有关[13-19]。2007年，盐和盐腌制/咸的食物被列为很可能导致胃癌的危险因素[20]。

已有研究报道了盐和幽门螺杆菌的潜在协同作用[17,21]，但并非所有研究都得出了这一结论

[18]。在啮齿类动物中，盐摄入量高会损害胃黏膜并增加对致癌物的易感性[22-24]。诱导的增生性改变可能会促进食源性致癌物的作用。

过去50年来全世界胃癌发病率持续下降，这要(至少部分)归功于冰箱的广泛使用[25]，冰箱的使用减少了盐渍和其他以盐为基础的保存方法(如腌制和熏制)的应用，也减少了膳食中的总体食盐摄入量。(参见 “胃癌的流行病学”)

亚硝基化合物 — 人类暴露于以下来源的N-亚硝基化合物(含有-NO基团的化合物)：膳食、烟草烟雾和其他环境来源，以及内源性合成(占总暴露量的40%-75%)[26]。N-亚硝基化合物在人体摄入硝酸盐之后产生，而硝酸盐是蔬菜和马铃薯等食物的天然成分。N-亚硝基化合物还在一些乳酪和腌肉中用作食品添加剂。膳食中的硝酸盐在胃部被吸收，以浓缩形式分泌在唾液中，并被口腔细菌还原为亚硝酸盐。亚硝酸盐也可与亚硝基胺化合物(如胺类、酰胺类及氨基酸)反应，形成N-亚硝基化合物。

支持N-亚硝基化合物与胃癌相关的证据如下：

- 胃亚硝酸盐水平升高(特别是在高pH值环境下)与晚期的癌前胃病变有关[27]。
- 欧洲前瞻性癌症与营养调查(European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition, EPIC)研究调查了与饮食摄入亚硝酸盐和亚硝基二甲胺(nitrosodimethylamine, NDMA)以及内源性形成亚硝基化合物相关的胃癌患病风险[28]。虽然亚硝酸盐/NMDA摄入与胃癌风险并无关联，但内源性产生的N-亚硝基化合物与发生非贲门胃癌的风险显著相关(HR 1.42，95%CI 1.14-1.78)。
- 一些流行病学研究提示，膳食中摄入较多的油炸食品、加工肉类、鱼类和酒精(而蔬菜、水果、奶类和维生素A摄入较少)与胃癌风险增加有关[16,29,30]。一篇meta分析估计，与每日摄入30g加工肉类(约为平均一份的一半)相关的胃癌相对危险度为1.15(95%CI 1.04-1.27)[31]。一项大型前瞻性营养调查发现，幽门螺杆菌阳性的个体摄入红肉和加工肉类尤其会增加其患非贲门胃癌的风险[29]。

  2015年，WHO IARC评估了摄入加工肉类与不同部位癌症之间关联的证据，得出的结论是摄入加工肉类与胃癌呈正相关[32]。该工作组的大多数成员得出结论认为：有充分证据证明摄入加工肉类对人类具有致癌性。加工肉类(如香肠、培根、火腿、牛肉干、咸牛肉，以及其他熏制、盐渍、发酵或腌制的肉类)被列为第1类致癌物，与石棉、烟草和酒精处于同一致癌风险类别，但它使癌症风险增加的幅度远不及同类别的其他因素。

叶酸水平低 — 一篇针对流行病学研究的meta分析发现，叶酸水平低与胃癌患病风险的相关性不一致[33]。

肥胖 — 体重超重与胃癌风险增加有关[34-36]。一篇纳入数项队列研究、共9492例胃癌的meta分析发现，超重(定义为BMI≥25kg/m^2)与胃癌风险增加相关(OR 1.22，95%CI 1.06-1.41)[34]。相关

性的强度随BMI的增加而增加。尚不清楚该风险是否适用胃部各处。2016年IARC工作组在收集癌症风险与体脂过多的观察性研究后更新了分析结果，得出的结论是：现有数据足以证实体脂过多与贲门胃癌发病风险增加有关(评估的最高BMI类别与正常BMI的RR为1.8，95%CI 1.3-2.5)，但不能证实其与非贲门胃癌发病风险增加有关[36]。

吸烟 — 几项研究探讨了吸烟与胃癌的关系。一篇纳入42项研究的meta分析估计，吸烟使胃癌风险约增加至1.53倍，且在男性中更高[37]。一项来自欧洲的前瞻性研究(EPIC)发现了类似的风险大小，戒烟10年后风险降低[38]。大约18%的胃癌是由吸烟引起的。

职业暴露 — 一些证据表明，从事煤矿、锡矿、金属加工(特别是钢铁加工)及橡胶制造业可导致胃癌风险增加；然而，这些数据迥然不同[39-42]。

盐和摄入盐渍食物的影响 — 如上文所述，摄入盐和经大量盐渍过的食物与胃癌风险相关；盐摄入量高会损伤胃黏膜，增加对致癌物的易感性。

摄入盐渍食物似乎会增加持续感染幽门螺杆菌的可能性[43,44]。此外，据部分病例对照研究报道，幽门螺杆菌感染和摄入盐渍食物间的协同作用会增加胃癌风险[17,45,46]，但也有例外[18]。

使用非甾体类抗炎药(nonsteroidal antiinflammatory drug, NSAID)可能具有一定保护作用。(参见下文'NSAID')

EB病毒 — EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)感染与多种恶性肿瘤有关，尤其是鼻咽癌。(参见 "鼻咽癌的流行病学、病因和诊断"，关于'EB病毒'一节和 "鼻咽癌的流行病学、病因和诊断"，关于'病因和危险因素'一节)

最早提出EBV在胃癌中潜在作用的是一项韩国研究，该研究发现89例胃癌患者中有12例(13%)的肿瘤细胞存在EBV的证据，相比之下，这些患者的良性组织部分和27例良性溃疡对照者中都没有发现EBV感染[47]。有些肿瘤细胞的组织学表现与鼻咽癌相似。

自此，据估计全世界有5%-10%的胃癌与EBV感染相关[48,49]。EBV相关性胃癌的特征是各种癌症相关基因启动子区域的DNA甲基化，从而使这些基因的表达沉默[50-55]。尚不明确这是如何引发胃癌的，但某些基因的表达沉默或许调节了EBV感染的潜伏-裂解转换，使病毒避开了免疫检测，并在宿主细胞内保持休眠状态[56]。

EBV相关胃癌具有独特的临床病理特征，包括多见于男性、好发于胃贲门或术后胃残端、淋巴细胞浸润、淋巴结转移率较低、预后可能较好[50,52,57-60]，并且大多数病例系列研究显示其组织学类型为弥漫型[50,52,53,60,61](但也有例外[56-58])。(参见 "胃癌的病理学和分子发病机制"，关于'EB病毒相关胃癌'一节)

酒精 — 尚未一致证实饮酒与胃癌风险相关[62-65]。至少一项欧洲的研究表明，每日饮葡萄酒可能具有保护作用[62]。

社会经济地位 — 社会经济地位较低人群患远端胃癌的风险约增至2倍[66-69]。相比之下，近端胃癌与较高的社会经济地位相关[70]。

胃部手术 — 胃部手术后发生胃癌的风险增加，该风险以及初始胃部手术到发生残胃癌的时间间隔均取决于初始手术的原因和重建手术的类型[71-74]：

- 与BillrothI式(胃十二指肠吻合术)相比，BillrothII式(胃空肠吻合术)后胃癌的发生风险更高[72,74-76]。虽然风险增加的确切原因尚不明确，但有人认为是碱性胆汁和胰液反流(BillrothII式后反流比BillrothI式后更严重)所致。(参见 “胃部分切除术与消化道重建”，关于‘消化道重建’一节)
- 该风险也会因胃部手术后随访持续时间的延长而增加[72,74-76]。
- 最初胃部手术与发生残胃癌之间的时间间隔有如下特点：如果最初是因良性疾病而非胃癌行手术，则时间间隔更长(一项病例系列研究显示平均为30年 vs 12年[74])；如果采用BillrothII式而非BillrothI式进行胃重建，则时间间隔更长(同一病例系列研究显示平均为32年 vs 12年)。

接受过腹部放疗的癌症生存者 — 有报道称，在接受过腹部放疗的睾丸癌和霍奇金淋巴瘤成人生存者以及儿童期癌症生存者中，胃癌风险升高[77]。有研究观察到，在既接受过膈下放疗也接受过大剂量丙卡巴肼治疗的霍奇金淋巴瘤生存者中，该风险尤其高(OR 77.5，95%CI 14.7-1452)[78]。(参见 “经典型霍奇金淋巴瘤治疗后的第二恶性肿瘤”，关于‘胃肠癌’一节)

可能的保护性因素

水果、蔬菜和膳食纤维 — 摄入水果和蔬菜(特别是水果)很可能具有预防胃癌的作用[13]。欧洲、亚洲和北美的病例对照研究和一篇针对多项此类研究的汇总分析一致发现，摄入水果和蔬菜可预防胃癌，对比最高与最低摄入量的两组人群后发现，摄入水果和蔬菜均可使风险降低30%-40%[79-83]。一些研究表明，膳食中柑橘类水果摄入较少与胃癌的相关性最强[84]。

队列研究的结果不太一致。一篇纳入17项研究的meta分析发现，水果摄入量高与胃癌风险降低存在较弱的总体相关性[总相对危险度(summary relative risk, SRR)0.90，95%CI 0.83-0.98]，但未发现蔬菜具有保护作用(SRR 0.96，95%CI 0.88-1.06)[85]。

蔬菜和水果提供的保护作用最可能与其维生素C含量有关，维生素C被认为可以减少胃中致癌N-亚硝基化合物的形成。烹饪过的蔬菜未显示出与未烹饪过的蔬菜相同的保护作用[86]。

膳食纤维或许能够降低胃癌风险。一篇meta分析显示，将膳食纤维最高摄入量与最低摄入量对比，总体OR为0.58(95%CI 0.49-0.67)[87]。对于不同的膳食纤维来源和种类，该相关性相似；对于弥漫型胃癌(OR 0.62，95%CI 0.42-0.92)和肠型胃癌(OR 0.63，95%CI 0.45-0.89)，该相关性也相似。与这些结果不同，前瞻性EPIC-EURGAST研究发现，谷物纤维(而非其他类型的纤维)对弥漫型胃癌有很强的保护作用，但对肠型胃癌却没有[88]。还需进一步研究不同食物来源纤维与胃癌

风险之间的关系，以证实上述结果。

NSAID — 规律使用NSAID与远端胃腺癌的发病风险呈负相关[89,90]，且使用NSAID与幽门螺杆菌感染之间可能存在相互作用。(参见上文'幽门螺杆菌')

一项回顾性研究调查了因消化性溃疡病住院的52,161例患者[89]。多变量分析显示，规律使用NSAID是预防胃癌发生的独立保护因素(使用NSAID的每一年，HR 0.79]，且在有幽门螺杆菌感染史的患者中该保护作用最明显(每年HR 0.52)。

生殖激素 — 在世界各地，无论在高风险地区还是低风险地区，女性的胃癌发病率始终低于男性。有数据支持生殖激素在女性中可能具有降低胃癌风险的保护作用[91-93]。一项研究发现，胃癌风险与绝经年龄(绝经年龄每增加5岁，HR 0.80，95%CI 0.66-0.97)、生育年龄(与在30-36岁生育的女性相比，30岁前生育的女性风险增加，HR 1.90，95%CI 1.25-2.90)、绝经后时间(每5年，HR 1.26，95%CI 1.03-1.53)以及宫内节育器的使用(对于使用者，HR 1.61，95%CI 1.08-2.39)有关[91]。

宿主相关因素

家族易感性 — 尽管大多数胃癌病例都为散发性，但约有10%的病例出现家族聚集性。真性遗传性(家族性)胃癌占全球胃癌的1%-3%，至少由3大综合征构成：遗传性弥漫性胃癌(hereditary diffuse gastric cancer, HDGC)，胃腺癌和胃近端息肉病(gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach, GAPPS)，以及家族性肠型胃癌(familial intestinal gastric cancer, FIGC)。这些家族发生胃癌的风险很高，但目前从遗传学仅能解释HDGC。附表总结了这3种综合征的临床特征、基因筛查推荐和已报道的遗传变异[94]。(参见下文'遗传性弥漫性胃癌')

遗传性弥漫性胃癌 — HDGC是一种遗传形式的弥漫型胃癌，具有高度侵袭性，其特点是起病较晚，预后不良。

在符合国际胃癌联合会(International Gastric Cancer Linkage Consortium, IGCLC)制定的HDGC临床标准的家族中，已确认有19%-50%的家族存在钙黏着蛋白1(*CDH1*)基因(编码细胞黏附蛋白E-钙黏着蛋白)种系截短突变。这些突变没有集中在一个热点，而是均匀地沿*CDH1*基因分布在几个不同的外显子区。E-钙黏着蛋白第2等位基因灭活的触发因素和分子机制似乎是多种多样的，包括启动子超甲基化、基因突变和杂合性缺失。最终结果是细胞黏附分子E-钙黏着蛋白表达的缺失。(参见 "弥漫性胃癌和乳腺小叶癌综合征"，关于'进行基因检测的标准'一节和 "胃癌的病理学和分子发病机制"，关于'遗传性弥漫型胃癌'一节)

HDGC为常染色体显性遗传，外显率高。对于*CDH1*基因突变携带者，截止至80岁时，男性的胃癌累积风险高达70%，女性高达56%[95]。患者通常在早年(平均38岁)诊断胃癌。(参见 "弥漫性胃癌

和乳腺小叶癌综合征”，关于‘CDH1致病或可能致病变异携带者的癌症风险’一节)

对于属于高外显率HDGC家族的*CDH1*基因致病突变无症状携带者，胃癌的风险极高，以至于有必要行预防性胃切除术。通常推荐在20-30岁期间进行手术，不过还应考虑到年龄以外的其他因素，包括生育力方面的考虑、家族表型(尤其是先证者临床癌症的发病年龄)、身体素质，以及已经存在的营养问题。(参见 “遗传性弥漫性胃癌的手术治疗”)

这些家族中的女性也是发生乳腺癌的高危人群，尤其是乳腺小叶癌。截止至80岁，*CDH1*基因突变携带者的乳腺癌累积风险约为42%，且与胃癌类似，相对危险度在早年(30岁前)就开始增加[95]。(参见 “弥漫性胃癌和乳腺小叶癌综合征”，关于‘乳腺癌’一节和 “弥漫性胃癌和乳腺小叶癌综合征”，关于‘乳腺癌监测’一节)

转诊行基因检测 — IGCLC指南和其他指南推荐，符合以下一种或多种情况的弥漫性胃癌患者应转诊接受遗传咨询和DNA检测，以评估是否存在*CDH1*突变和大片段基因重排[95,96](参见 “弥漫性胃癌和乳腺小叶癌综合征”，关于‘进行基因检测的标准’一节)：

- 家族史显示至少有2例胃癌患者(任何年龄)，且至少1例确诊为弥漫性胃癌
- 无论家族史如何，在40岁前诊断弥漫性胃癌
- 有弥漫性胃癌及小叶性乳腺癌的个人史或家族史，且至少1例在50岁前诊断

此外，以下情况可考虑对亲属进行检测：

- 在50岁前诊断为双侧小叶性乳腺癌，或家族史显示至少有2例一级或二级亲属在50岁前诊断为小叶性乳腺癌
- 弥漫性胃癌患者有唇裂/腭裂的个人史或家族史(一级或二级亲属)
- 胃活检发现原位印戒细胞和/或印戒细胞Paget病样扩散

GAPPS — GAPPS最初于2012年发现，其特点是局限于胃近端的常染色体显性遗传性胃底腺息肉病(包括异型增生病变和/或肠型胃腺癌)，无十二指肠或结直肠息肉病或其他遗传性胃肠道癌症综合征的证据[97,98]。其具有不完全外显的特征。研究者发现结肠腺瘤性息肉病(*APC*)基因外显子1B存在遗传性点突变，表明这是家族性腺瘤性息肉病(familial adenomatous polyposis, FAP)的一种变异型[99]。(参见 “胃癌的病理学和分子发病机制”，关于‘胃腺癌和胃近端息肉病’一节和 “家族性腺瘤性息肉病的临床表现和诊断”)

家族性肠型胃癌 — 组织病理报告提示肠型胃癌但无胃息肉病且该病呈家族性聚集时，应考虑FIGC。在许多此类家族中都发现了常染色体显性遗传模式[100]。其遗传性原因尚不清楚，目前几乎没有针对这类患者临床治疗的推荐意见[101]。

其他遗传性癌症综合征 — 还有文献称胃癌与某些其他遗传性癌症综合征相关，例如：

- **Lynch综合征(遗传性非息肉病性结直肠癌)**(参见 “Lynch综合征(遗传性非息肉病性结直肠癌)的临床表现和诊断”，关于‘结肠外表现’一节)

- **FAP**(参见 “家族性腺瘤性息肉病的临床表现和诊断”，关于‘结肠外表现’一节)
- **Li-Fraumeni综合征**(参见 “Li-Fraumeni综合征”，关于‘恶性肿瘤谱和发病年龄’一节)
- **Peutz-Jeghers综合征**(参见 “Peutz-Jeghers综合征的临床表现、诊断和处理”，关于‘胃肠道癌症’一节)
- **幼年性息肉病综合征**(参见 “幼年性息肉病综合征”，关于‘胃肠道癌变风险’一节)
- **遗传性乳腺癌-卵巢癌综合征**(参见 “遗传性乳腺癌和卵巢癌综合征概述”和 “无癌症BRCA1/2基因突变携带者的患癌风险与处理”，关于‘其他实体肿瘤’一节)
- **磷酸酶和张力蛋白同源基因(PTEN)错构瘤综合征(Cowden综合征)**(参见 “PTEN错构瘤综合征(包括Cowden综合征)”，关于‘消化道’一节)
- **共济失调性毛细血管扩张**(参见 “共济失调性毛细血管扩张”)

这些遗传性癌症综合征是胃癌的罕见病因。然而，如果在有特定遗传性癌症综合征相关致病变异的同时还感染了幽门螺杆菌，则胃癌的发病风险增加[102]。日本一项观察性队列研究纳入10,000余例胃癌患者，发现某些癌症易感基因的种系致病变异与胃癌风险增加有关[102]；这些基因及相关综合征包括：*APC*(FAP)；*ATM*(共济失调性毛细血管扩张)；*BRCA1*、*BRCA2*、*PALB2*(遗传性乳腺癌-卵巢癌综合征)；*CDH1*(遗传性弥漫性胃癌)；*MLH1*、*MSH2*和*MSH6*(Lynch综合征)。幽门螺杆菌感染也会显著改变这些致病变异与胃癌风险之间的关联，无论是对这些特定癌症易感基因整体而言(交互作用超额相对危险度为14.22)，还是对同源重组基因而言(*ATM*、*BRCA1*、*BRCA2*和*PALB2*；交互作用超额相对危险度为16.01)。相比感染幽门螺杆菌的非携带者和未感染幽门螺杆菌的携带者，这些致病变异的携带者同时感染幽门螺杆菌时胃癌终生风险更高(14%和＜5% vs 46%)。

这些数据表明，应检测这些致病变异的携带者是否感染幽门螺杆菌，如感染则给予根除治疗。(参见 “成人幽门螺杆菌感染的诊断性检测和指征”)

其他相关性 — 某些家族看似有胃癌的家族聚集性，但未发现相关遗传综合征，可能是某些危险因素导致了该现象：

- 一些观察到的家族风险可能是由幽门螺杆菌感染在家族成员内的聚集引起[103]。然而，一项病例对照研究发现，家族史可独立于幽门螺杆菌感染而增加胃癌风险[104]。另一项病例对照研究发现，在校正了幽门螺杆菌感染和其他混杂变量后，1名或多名一级亲属罹患胃癌的阳性家族史与女性胃癌的患病风险增加相关(OR 5.1)，但在男性中未观察到该现象[105]。
- 已有研究报道了对慢性萎缩性胃炎(胃癌的癌前病变)的遗传易感性，该遗传易感性能解释至少部分家族性胃癌[106]。遗传分离分析表明，常染色体隐性基因的传递符合孟德尔遗传规律，并且外显率取决于年龄和母亲慢性萎缩性胃炎的状态。母亲受累自己也受累的患者明显

多于母亲未受累自己受累的患者(48% vs 7%)。

幽门螺杆菌感染的重要性 — 对特定无症状人群开展幽门螺杆菌感染筛查可能有一定作用，例如既是来自胃癌高发地区的第一代移民、又有一级亲属患胃癌的人群。但在做出相关推荐前还需开展进一步研究。

幽门螺杆菌感染是重要且有可能纠正的胃癌危险因素。(参见上文'幽门螺杆菌')

一些胃癌高发地区已对幽门螺杆菌感染进行常规筛查和根除，或正在评估这些措施能否降低胃癌发生率。有限的数据表明，对胃癌高发地区的无症状健康者进行幽门螺杆菌感染筛查可能降低胃癌风险。(参见 "胃癌的筛查")

研究显示，在胃癌高发地区，成功根除胃癌患者一级亲属的幽门螺杆菌感染可显著降低后来发生胃癌的风险[107]。例如，韩国的一项随机试验纳入了1838例有一级亲属患胃癌的幽门螺杆菌感染者，将其分配至根除治疗组或安慰剂组。在中位随访9.2年期间，幽门螺杆菌治疗组的胃癌发生率显著低于安慰剂组，不过两组的胃癌总发生率均较低(2.7% vs 1.2%，HR 0.45)。该试验并未评估受试者的胃癌遗传易感性和幽门螺杆菌的细菌毒力。

一般而言，在胃癌低发地区，对处于平均风险的无症状健康者常规筛查幽门螺杆菌感染，不会降低胃癌风险。对既是来自胃癌高发地区的第一代移民、又有一级亲属患胃癌的人群进行筛查可能有一定作用，但还需获得更多的数据。相关内容详见其他专题。(参见 "胃癌的筛查"，关于'根除幽门螺杆菌'一节)

基因多态性 — 某些基因多态性与胃癌相关：

- 人白细胞介素1β(interleukin 1 beta, *IL-1B*)基因是可能影响宿主感染幽门螺杆菌后临床结局的最重要候选基因，因为感染能上调该基因，而且该基因具有极强的促炎效应，并且是已知的最强抑酸剂。研究显示，*IL-1B*基因(IL-1B-511*T携带者)和IL-1受体拮抗剂基因(IL-1RN*2/*2)的多态性与胃癌风险增加有关[108]。另一项研究表明，多态性[IL-1B-511*T携带者(IL-1B-511*T/*T或IL-1B-511*T/*C)]和*幽门螺杆菌*致病因子(*vacAs1*-、*vacAm1*-和*cagA*-阳性)对于增加胃癌风险具有累加效应[109]。
- IFN-γ信号传导在人类幽门螺杆菌感染中至关重要。•*IFNGR1*基因编码IFN-γ受体链1。*IFNGR1*基因测序显示，56C>T、H318P和L450P变异型与幽门螺杆菌抗体浓度高密切相关[110]。对塞内加尔北部一家庭队列的研究发现，这些变异型在非洲人群中的出现率高于白人，这可能是幽门螺杆菌感染在非洲高度流行但致病性相对较弱的部分原因。
- 研究显示，亚甲基四氢叶酸还原酶(methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR)的多态性与胃癌相关，该现象主要见于东亚人群[111]。

胃息肉 — 胃息肉通常是在因不相关的指征行上消化道内镜检查时顺带发现的，很少引起症状或其他临床体征。尽管如此，胃息肉的发现很重要，因为许多息肉都有恶变可能。(参见 "胃息肉")

血型 — 遗传因素的作用最初是由一项关于血型及慢性胃炎决定因素的研究提出的[112]。几十年来，人们已经知道A型血人群的胃癌发病率比O型、B型或AB型的个体约高出20%[113-115]。A型血人群的恶性贫血发生率也有类似的增加。一些数据表明，A型血可能与弥漫型胃癌尤为相关[112]。观察到的相关性可能不是由血型抗原本身引起，而是由与血型抗原密切相关的基因的作用导致。

肥厚性胃病和免疫缺陷综合征 — 研究显示，肥厚性胃病(包括Ménétrier病)[76]以及多种免疫缺陷综合征[116,117]均与胃癌相关，但其相关性的强度尚不清楚。(参见 “胃黏膜皱襞肥大”)

胃溃疡 — 良性胃溃疡和胃癌的相关性很可能反映了一些共同的危险因素(即，主要是幽门螺杆菌感染)[118-121]。最大型的一项队列研究随访(平均9年)了近60,000例因胃或十二指肠溃疡而住院的瑞典患者[122]。良性胃溃疡患者的胃癌风险增加(发病率比1.8)，幽门前溃疡患者的风险不变，但良性十二指肠溃疡患者的风险下降(发病率比0.6)。

日本的一项研究随访了1120例行幽门螺杆菌根除治疗的消化性溃疡病患者，平均随访时间3.4年[123]。进展为胃癌的都是胃溃疡患者，而没有十二指肠溃疡患者。进展为胃癌的患者存在持续性幽门螺杆菌感染的可能性显著更高(HR 3.4)。同一研究组的一项随访研究表明，消化性溃疡病患者若存在以下特征则胃癌风险显著增加：持续性幽门螺杆菌感染、基线胃黏膜萎缩分级较高及年龄较大[124]。

恶性贫血 — 是自身免疫性慢性萎缩性胃炎抗胃壁细胞氢-钾ATP酶的后果，与肠型胃癌风险增加有关。有报道称胃癌风险会增至2-6倍[125-129]，但与其他易感因素一样，实际的风险大小因疾病的持续时间和地理位置而异。恶性贫血还与胃神经内分泌肿瘤风险增加有关，可能是由于胃壁细胞缺失所致长时间胃酸缺乏、代偿性高胃泌素血症和嗜银细胞增生[130]。(参见 “化生性(慢性)萎缩性胃炎”，关于‘胃神经内分泌肿瘤(类癌)’一节和 “化生性(慢性)萎缩性胃炎”，关于‘胃腺癌’一节和 “维生素B12及叶酸缺乏的病因及病理生理学”，关于‘恶性贫血’一节)

另一方面，长期使用H2受体拮抗剂或质子泵抑制剂引发的“医源性”胃酸缺乏与胃腺癌或神经内分泌肿瘤的风险增加无关[131-135]。有报道表明，在幽门螺杆菌感染者中，奥美拉唑维持治疗与萎缩性胃炎的发生有关，但现有数据无法得出确切结论。(参见 “质子泵抑制剂在酸相关疾病治疗中的应用和不良反应概述”，关于‘萎缩性胃炎’一节)

虽然对恶性贫血患者进行内镜筛查或监测的益处尚不明确，但美国胃肠内镜学会(American Society for Gastrointestinal Endoscopy, ASGE)颁布的指南推荐[136]：

- 为发现常见的病变(类癌和胃癌)，应进行一次内镜检查。
- 对于没有发现这些病变的患者，没有足够的数据支持后续的内镜监测。

尽管有这些推荐，对恶性贫血患者进行初始内镜筛查的成本效果尚不确定。相关内容详见其他专题。(参见 “维生素B12和叶酸缺乏的临床表现和诊断”，关于‘确定维生素B12缺乏的基础病因’一节)

宿主因素与环境因素之间的相互作用

一些观察性研究显示宿主因素和环境因素之间存在相互作用。

- 如上所述，盐摄入量越高则持续性幽门螺杆菌感染发生率越高，感染者发生胃癌的风险也越高。一种可能的解释是，盐摄入量高损伤了黏膜，从而促进了幽门螺杆菌感染的发生。由此导致的胃酸过少和细菌过度生长，以及随后发生的亚硝酸盐转化成致突变的N亚硝胺类，可能导致化生、异型增生和癌症。(参见上文'盐和摄入盐渍食物的影响')
- 幽门螺杆菌阳性个体的胃液中维生素C浓度低于幽门螺杆菌阴性个体，但当幽门螺杆菌被根除后个体维生素C的浓度恢复正常[137]。因此，维生素C可能通过其抗氧化作用对预防幽门螺杆菌造成损伤有重要作用[137]。
- β-胡萝卜素和抗坏血酸能通过其抗亚硝化和抗氧化作用干扰病变向癌症进展，因此是保护因素[138]。
- 胃癌发生模型显示外源性危险因素(如幽门螺杆菌或亚硝基化合物)、内源性保护因素(如修复DNA损伤的能力)和外源性保护因素(如抗氧化剂)之间存在相互作用。早年发生的幽门螺杆菌感染可导致慢性炎症。由此导致的细胞增殖增加了发生有丝分裂错误的可能性。膳食中的诱变剂也可能增加突变的风险，而膳食中的抗氧化剂可作为保护因素。由于一些DNA损伤可以自我修复，幽门螺杆菌相关的突变很少导致恶变。因此，长时间的感染(尤其是在儿童期就被感染并一直持续到老年)会增加发生严重DNA损伤和随后恶变的风险[138]。
- 幽门螺杆菌基因型和宿主基因多态性会影响幽门螺杆菌感染的临床后果，因此也会影响胃癌发病风险。研究显示，联合细菌/宿主基因型分型或许是确定胃癌风险并针对高危人群进行幽门螺杆菌根除的一个重要工具。

筛查指南

对患者开展胃癌筛查的方法详见其他专题。(参见 "胃癌的筛查")

学会指南链接

部分国家及地区的学会指南和政府指南的链接参见其他专题。(参见 "学会指南链接：胃癌")

患者教育

UpToDate提供两种类型的患者教育资料："基础篇"和"高级篇"。基础篇通俗易懂，相当于5-6年级阅读水平(美国)，可以解答关于某种疾病患者可能想了解的4-5个关键问题；基础篇更适合想了解疾病概况且喜欢阅读简短易读资料的患者。高级篇篇幅较长，内容更深入详尽；相当于10-12年级阅读水平(美国)，适合想深入了解并且能接受一些医学术语的患者。

以下是与此专题相关的患者教育资料。我们建议您以打印或电子邮件的方式给予患者。(您也可以通过检索"患者教育"和关键词找到更多相关专题内容。)

- 基础篇 (参见 "患者教育：胃息肉(基础篇)")

总结与推荐

- 现已发现了多种胃癌危险因素，其中最重要的是幽门螺杆菌感染和胃癌家族史。(参见上文'引言')
- 肠型胃癌及其癌前病变背后发生的一系列分子事件尚未完全明确。相比之下，目前对弥漫型胃癌的分子发病机制更加了解，该型胃癌中细胞黏附蛋白E-钙黏着蛋白(CDH1)出现了明显的分子异常。(参见上文'癌前病变')
- 平均风险患者出现胃癌是细菌因素、宿主因素和环境因素相互作用的结果。膳食因素(亚硝基化合物、高盐膳食且蔬菜摄入量少)和生活方式(吸烟、饮酒)或许能解释1/3-1/2的胃癌病例。幽门螺杆菌感染[尤其是某些基因型(*vacAs1*-、*vacAm1*-和*cagA*-阳性)]仍然是一个重要危险因素。在具有特定类型细胞因子多态性(IL-1B-511*T/*T或IL-1B-511*T/*C)的宿主中，胃癌风险进一步增加。(参见上文'宿主因素与环境因素之间的相互作用')
- 尽管大多数胃癌病例都为散发性，但约有10%的病例出现家族聚集性。真性遗传性(家族性)胃癌占全球胃癌总量的1%-3%，至少由3大综合征构成：遗传性弥漫性胃癌(HDGC)，胃腺癌和胃近端息肉病(GAPPS)，以及家族性肠型胃癌(FIGC)。这些家族发生胃癌的风险高，但目前从遗传学仅能解释HDGC(多达50%的HDGC患者出现了编码E-钙黏着蛋白的*CDH1*基因种系突变)。(参见 "弥漫性胃癌和乳腺小叶癌综合征")

  据报道，胃癌还与某些其他遗传性癌症综合征有关，包括Lynch综合征(遗传性非息肉病性结直肠癌)、家族性腺瘤性息肉病、Li-Fraumeni综合征、Peutz-Jeghers综合征、幼年性息肉病、遗传性乳腺癌-卵巢癌综合征，可能还包括磷酸酶和张力蛋白同源基因(PTEN)错构瘤综合征(Cowden综合征)，但这些癌症综合征均只是相当罕见的胃癌病因。然而，这些综合征患者的管理指南通常推荐筛查胃癌。(参见上文'家族易感性')

致谢

我们沉痛悼念于2024年3月去世的Mark Feldman, MD, MACP, AGAF, FACG。 UpToDate的编辑衷心感谢Dr. Feldman担任本专题亚专科编辑和长期参与UpToDate项目所做的贡献。

参考文献

1. Correa P. The gastric precancerous process. Cancer Surv 1983; 2:437.
2. Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. Cancer Res 1988; 48:3554.
3. Genta RM. Acid suppression and gastric atrophy: sifting fact from fiction. Gut 1998; 43 Suppl 1:S35.
4. Sobala GM, O'Connor HJ, Dewar EP, et al. Bile reflux and intestinal metaplasia in gastric mucosa. J Clin Pathol 1993; 46:235.
5. Watanabe H. Experimentally induced intestinal metaplasia in Wistar rats by X-ray irradiation. Gastroenterology 1978; 75:796.
6. Correa P, Cuello C, Duque E. Carcinoma and intestinal metaplasia of the stomach in Colombian migrants. J Natl Cancer Inst 1970; 44:297.
7. Sasajima K, Kawachi T, Matsukura N, et al. Intestinal metaplasia and adenocarcinoma induced in the stomach of rats by N-propyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. J Cancer Res Clin Oncol 1979; 94:201.
8. Shimoyama T, Fukuda S, Tanaka M, et al. Evaluation of the applicability of the gastric carcinoma risk index for intestinal type cancer in Japanese patients infected with Helicobacter pylori. Virchows Arch 2000; 436:585.
9. You WC, Blot WJ, Li JY, et al. Precancerous gastric lesions in a population at high risk of stomach cancer. Cancer Res 1993; 53:1317.
10. Rugge M, Farinati F, Baffa R, et al. Gastric epithelial dysplasia in the natural history of gastric cancer: a multicenter prospective follow-up study. Interdisciplinary Group on Gastric Epithelial Dysplasia. Gastroenterology 1994; 107:1288.
11. Song H, Ekheden IG, Zheng Z, et al. Incidence of gastric cancer among patients with gastric precancerous lesions: observational cohort study in a low risk Western population. BMJ 2015; 351:h3867.
12. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Schistosome s, Liver Flukes and Helicobacter pylori. Vol 61 of IARC monographs on the evaluation o

f carcinogenic risks to humans. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 19 94.

13. Tsugane S, Sasazuki S. Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence. Gastric Cancer 2007; 10:75.
14. World Health Organization. Diet, nutrition, and the prevention of chronic diseases. WH O technical report series 916. Geneva; World Health Organization; 2003.
15. Joossens JV, Hill MJ, Elliott P, et al. Dietary salt, nitrate and stomach cancer mortality in 24 countries. European Cancer Prevention (ECP) and the INTERSALT Cooperative Research Group. Int J Epidemiol 1996; 25:494.
16. Kono S, Hirohata T. Nutrition and stomach cancer. Cancer Causes Control 1996; 7:41.
17. Shikata K, Kiyohara Y, Kubo M, et al. A prospective study of dietary salt intake and gastric cancer incidence in a defined Japanese population: the Hisayama study. Int J Cancer 2006; 119:196.
18. Peleteiro B, Lopes C, Figueiredo C, Lunet N. Salt intake and gastric cancer risk according to Helicobacter pylori infection, smoking, tumour site and histological type. Br J Cancer 2011; 104:198.
19. Kronsteiner-Gicevic S, Thompson AS, Gaggl M, et al. Adding salt to food at table as an indicator of gastric cancer risk among adults: a prospective study. Gastric Cancer 2024; 27:714.
20. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (2007). Food, Nut rition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. World Can cer Research Fund/American Institute for Cancer Research: Washington DC.
21. Collatuzzo G, Pelucchi C, Negri E, et al. Exploring the interactions between Helicobacter pylori (Hp) infection and other risk factors of gastric cancer: A pooled analysis in the Stomach cancer Pooling (StoP) Project. Int J Cancer 2021; 149:1228.
22. Tatematsu M, Takahashi M, Fukushima S, et al. Effects in rats of sodium chloride on experimental gastric cancers induced by N-methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine or 4-nitroquinoline-1-oxide. J Natl Cancer Inst 1975; 55:101.
23. Takahashi M, Kokubo T, Furukawa F, et al. Effects of sodium chloride, saccharin, phenobarbital and aspirin on gastric carcinogenesis in rats after initiation with N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. Gan 1984; 75:494.
24. Hanawa K, Yamada S, Suzuki H, et al. Effects of sodium chloride on gastric cancer indu

ction by N-methyl-N-Nitro-N-nitrogoguanidine (MNNG) in rats. Proceedings of the Thirty-ninth Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, Tokyo: Japanese Cancer Association, 1980. p.49.

25. Park B, Shin A, Park SK, et al. Ecological study for refrigerator use, salt, vegetable, and fruit intakes, and gastric cancer. Cancer Causes Control 2011; 22:1497.
26. Tricker AR. N-nitroso compounds and man: sources of exposure, endogenous formation and occurrence in body fluids. Eur J Cancer Prev 1997; 6:226.
27. You WC, Zhang L, Yang CS, et al. Nitrite, N-nitroso compounds, and other analytes in physiological fluids in relation to precancerous gastric lesions. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1996; 5:47.
28. Jakszyn P, Bingham S, Pera G, et al. Endogenous versus exogenous exposure to N-nitroso compounds and gastric cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST) study. Carcinogenesis 2006; 27:1497.
29. González CA, Jakszyn P, Pera G, et al. Meat intake and risk of stomach and esophageal adenocarcinoma within the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). J Natl Cancer Inst 2006; 98:345.
30. Zhu H, Yang X, Zhang C, et al. Red and processed meat intake is associated with higher gastric cancer risk: a meta-analysis of epidemiological observational studies. PLoS One 2013; 8:e70955.
31. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Processed meat consumption and stomach cancer risk: a meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2006; 98:1078.
32. Bouvard V, Loomis D, Guyton KZ, et al. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. Lancet Oncol 2015; 16:1599.
33. Larsson SC, Giovannucci E, Wolk A. Folate intake, MTHFR polymorphisms, and risk of esophageal, gastric, and pancreatic cancer: a meta-analysis. Gastroenterology 2006; 131:1271.
34. Yang P, Zhou Y, Chen B, et al. Overweight, obesity and gastric cancer risk: results from a meta-analysis of cohort studies. Eur J Cancer 2009; 45:2867.
35. Turati F, Tramacere I, La Vecchia C, Negri E. A meta-analysis of body mass index and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. Ann Oncol 2013; 24:609.
36. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, et al. Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. N Engl J Med 2016; 375:794.

37. Ladeiras-Lopes R, Pereira AK, Nogueira A, et al. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. Cancer Causes Control 2008; 19:689.
38. González CA, Pera G, Agudo A, et al. Smoking and the risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). Int J Cancer 2003; 107:629.
39. Raj A, Mayberry JF, Podas T. Occupation and gastric cancer. Postgrad Med J 2003; 79:252.
40. Straif K, Chambless L, Weiland SK, et al. Occupational risk factors for mortality from stomach and lung cancer among rubber workers: an analysis using internal controls and refined exposure assessment. Int J Epidemiol 1999; 28:1037.
41. Jenkins WD, Christian WJ, Mueller G, Robbins KT. Population cancer risks associated with coal mining: a systematic review. PLoS One 2013; 8:e71312.
42. Pang D, Burges DC, Sorahan T. Mortality study of nickel platers with special reference to cancers of the stomach and lung, 1945-93. Occup Environ Med 1996; 53:714.
43. Tsugane S, Tei Y, Takahashi T, et al. Salty food intake and risk of Helicobacter pylori infection. Jpn J Cancer Res 1994; 85:474.
44. Fox JG, Dangler CA, Taylor NS, et al. High-salt diet induces gastric epithelial hyperplasia and parietal cell loss, and enhances Helicobacter pylori colonization in C57BL/6 mice. Cancer Res 1999; 59:4823.
45. Lee SA, Kang D, Shim KN, et al. Effect of diet and Helicobacter pylori infection to the risk of early gastric cancer. J Epidemiol 2003; 13:162.
46. Machida-Montani A, Sasazuki S, Inoue M, et al. Association of Helicobacter pylori infection and environmental factors in non-cardia gastric cancer in Japan. Gastric Cancer 2004; 7:46.
47. Shin WS, Kang MW, Kang JH, et al. Epstein-Barr virus-associated gastric adenocarcinomas among Koreans. Am J Clin Pathol 1996; 105:174.
48. Takada K. Epstein-Barr virus and gastric carcinoma. Mol Pathol 2000; 53:255.
49. Boysen T, Mohammadi M, Melbye M, et al. EBV-associated gastric carcinoma in high- and low-incidence areas for nasopharyngeal carcinoma. Br J Cancer 2009; 101:530.
50. Chang MS, Uozaki H, Chong JM, et al. CpG island methylation status in gastric

carcinoma with and without infection of Epstein-Barr virus. Clin Cancer Res 2006; 12:2995.

51. Sakuma K, Chong JM, Sudo M, et al. High-density methylation of p14ARF and p16INK4A in Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma. Int J Cancer 2004; 112:273.
52. Kusano M, Toyota M, Suzuki H, et al. Genetic, epigenetic, and clinicopathologic features of gastric carcinomas with the CpG island methylator phenotype and an association with Epstein-Barr virus. Cancer 2006; 106:1467.
53. Kaneda A, Kaminishi M, Yanagihara K, et al. Identification of silencing of nine genes in human gastric cancers. Cancer Res 2002; 62:6645.
54. Etoh T, Kanai Y, Ushijima S, et al. Increased DNA methyltransferase 1 (DNMT1) protein expression correlates significantly with poorer tumor differentiation and frequent DNA hypermethylation of multiple CpG islands in gastric cancers. Am J Pathol 2004; 164:689.
55. Fukayama M. Epstein-Barr virus and gastric carcinoma. Pathol Int 2010; 60:337.
56. Zhao J, Jin H, Cheung KF, et al. Zinc finger E-box binding factor 1 plays a central role in regulating Epstein-Barr virus (EBV) latent-lytic switch and acts as a therapeutic target in EBV-associated gastric cancer. Cancer 2012; 118:924.
57. Murphy G, Pfeiffer R, Camargo MC, Rabkin CS. Meta-analysis shows that prevalence of Epstein-Barr virus-positive gastric cancer differs based on sex and anatomic location. Gastroenterology 2009; 137:824.
58. van Beek J, zur Hausen A, Klein Kranenbarg E, et al. EBV-positive gastric adenocarcinomas: a distinct clinicopathologic entity with a low frequency of lymph node involvement. J Clin Oncol 2004; 22:664.
59. Wu MS, Shun CT, Wu CC, et al. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinomas: relation to H. pylori infection and genetic alterations. Gastroenterology 2000; 118:1031.
60. Lee JH, Kim SH, Han SH, et al. Clinicopathological and molecular characteristics of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma: a meta-analysis. J Gastroenterol Hepatol 2009; 24:354.
61. Fukayama M, Chong JM, Uozaki H. Pathology and molecular pathology of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma. Curr Top Microbiol Immunol 2001; 258:91.

62. Barstad B, Sørensen TI, Tjønneland A, et al. Intake of wine, beer and spirits and risk of gastric cancer. Eur J Cancer Prev 2005; 14:239.
63. Tramacere I, Negri E, Pelucchi C, et al. A meta-analysis on alcohol drinking and gastric cancer risk. Ann Oncol 2012; 23:28.
64. Wang S, Freedman ND, Loftfield E, et al. Alcohol consumption and risk of gastric cardia adenocarcinoma and gastric noncardia adenocarcinoma: A 16-year prospective analysis from the NIH-AARP diet and health cohort. Int J Cancer 2018; 143:2749.
65. Wang PL, Xiao FT, Gong BC, Liu FN. Alcohol drinking and gastric cancer risk: a meta-analysis of observational studies. Oncotarget 2017; 8:99013.
66. HAENSZEL W. Variation in incidence of and mortality from stomach cancer, with particular reference to the United States. J Natl Cancer Inst 1958; 21:213.
67. WYNDER EL, KMET J, DUNGAL N, SEGI M. AN EPIDEMIOLOGICAL INVESTIGATION OF GASTRIC CANCER. Cancer 1963; 16:1461.
68. Berndt H, Wildner GP, Klein K. Regional and social differences in cancer incidence of the digestive tract in the German Democratic Republic. Neoplasma 1968; 15:501.
69. Barker DJ, Coggon D, Osmond C, Wickham C. Poor housing in childhood and high rates of stomach cancer in England and Wales. Br J Cancer 1990; 61:575.
70. Powell J, McConkey CC. Increasing incidence of adenocarcinoma of the gastric cardia and adjacent sites. Br J Cancer 1990; 62:440.
71. Neugut AI, Hayek M, Howe G. Epidemiology of gastric cancer. Semin Oncol 1996; 23:281.
72. Takeno S, Hashimoto T, Maki K, et al. Gastric cancer arising from the remnant stomach after distal gastrectomy: a review. World J Gastroenterol 2014; 20:13734.
73. Ahn HS, Kim JW, Yoo MW, et al. Clinicopathological features and surgical outcomes of patients with remnant gastric cancer after a distal gastrectomy. Ann Surg Oncol 2008; 15:1632.
74. Komatsu S, Ichikawa D, Okamoto K, et al. Progression of remnant gastric cancer is associated with duration of follow-up following distal gastrectomy. World J Gastroenterol 2012; 18:2832.
75. Stalnikowicz R, Benbassat J. Risk of gastric cancer after gastric surgery for benign disorders. Arch Intern Med 1990; 150:2022.

76. Tersmette AC, Offerhaus GJ, Tersmette KW, et al. Meta-analysis of the risk of gastric stump cancer: detection of high risk patient subsets for stomach cancer after remote partial gastrectomy for benign conditions. Cancer Res 1990; 50:6486.
77. Henderson TO, Oeffinger KC, Whitton J, et al. Secondary gastrointestinal cancer in childhood cancer survivors: a cohort study. Ann Intern Med 2012; 156:757.
78. Morton LM, Dores GM, Curtis RE, et al. Stomach cancer risk after treatment for hodgkin lymphoma. J Clin Oncol 2013; 31:3369.
79. Lunet N, Valbuena C, Vieira AL, et al. Fruit and vegetable consumption and gastric cancer by location and histological type: case-control and meta-analysis. Eur J Cancer Prev 2007; 16:312.
80. Liu C, Russell RM. Nutrition and gastric cancer risk: an update. Nutr Rev 2008; 66:237.
81. Riboli E, Norat T. Epidemiologic evidence of the protective effect of fruit and vegetables on cancer risk. Am J Clin Nutr 2003; 78:559S.
82. Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A. Fruit and vegetable consumption and incidence of gastric cancer: a prospective study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006; 15:1998.
83. Ferro A, Costa AR, Morais S, et al. Fruits and vegetables intake and gastric cancer risk: A pooled analysis within the Stomach cancer Pooling Project. Int J Cancer 2020; 147:3090.
84. La Vecchia C, Negri E, Decarli A, et al. A case-control study of diet and gastric cancer in northern Italy. Int J Cancer 1987; 40:484.
85. Wang Q, Chen Y, Wang X, et al. Consumption of fruit, but not vegetables, may reduce risk of gastric cancer: results from a meta-analysis of cohort studies. Eur J Cancer 2014; 50:1498.
86. Buiatti E, Palli D, Decarli A, et al. A case-control study of gastric cancer and diet in Italy. Int J Cancer 1989; 44:611.
87. Zhang Z, Xu G, Ma M, et al. Dietary fiber intake reduces risk for gastric cancer: a meta-analysis. Gastroenterology 2013; 145:113.
88. M A M, Pera G, Agudo A, et al. Cereal fiber intake may reduce risk of gastric adenocarcinomas: the EPIC-EURGAST study. Int J Cancer 2007; 121:1618.
89. Wu CY, Wu MS, Kuo KN, et al. Effective reduction of gastric cancer risk with regular use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Helicobacter pylori-infected patients. J Clin

Oncol 2010; 28:2952.

90. Epplein M, Nomura AM, Wilkens LR, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and risk of gastric adenocarcinoma: the multiethnic cohort study. Am J Epidemiol 2009; 170:507.
91. Freedman ND, Chow WH, Gao YT, et al. Menstrual and reproductive factors and gastric cancer risk in a large prospective study of women. Gut 2007; 56:1671.
92. Duell EJ, Travier N, Lujan-Barroso L, et al. Menstrual and reproductive factors, exogenous hormone use, and gastric cancer risk in a cohort of women from the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition. Am J Epidemiol 2010; 172:1384.
93. Wang Z, Butler LM, Wu AH, et al. Reproductive factors, hormone use and gastric cancer risk: The Singapore Chinese Health Study. Int J Cancer 2016; 138:2837.
94. Oliveira C, Pinheiro H, Figueiredo J, et al. Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology, and implications for management. Lancet Oncol 2015; 16:e60.
95. van der Post RS, Vogelaar IP, Carneiro F, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. J Med Genet 2015; 52:361.
96. Stjepanovic N, Moreira L, Carneiro F, et al. Hereditary gastrointestinal cancers: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Ann Oncol 2019; 30:1558.
97. Worthley DL, Phillips KD, Wayte N, et al. Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS): a new autosomal dominant syndrome. Gut 2012; 61:774.
98. Yanaru-Fujisawa R, Nakamura S, Moriyama T, et al. Familial fundic gland polyposis with gastric cancer. Gut 2012; 61:1103.
99. Li J, Woods SL, Healey S, et al. Point Mutations in Exon 1B of APC Reveal Gastric Adenocarcinoma and Proximal Polyposis of the Stomach as a Familial Adenomatous Polyposis Variant. Am J Hum Genet 2016; 98:830.
100. Caldas C, Carneiro F, Lynch HT, et al. Familial gastric cancer: overview and guidelines for management. J Med Genet 1999; 36:873.
101. Corso G, Roncalli F, Marrelli D, et al. History, pathogenesis, and management of familial gastric cancer: original study of John XXIII's family. Biomed Res Int 2013;

2013:385132.

102. Usui Y, Taniyama Y, Endo M, et al. Helicobacter pylori, Homologous-Recombination Genes, and Gastric Cancer. N Engl J Med 2023; 388:1181.

103. Dominici P, Bellentani S, Di Biase AR, et al. Familial clustering of Helicobacter pylori infection: population based study. BMJ 1999; 319:537.

104. Brenner H, Arndt V, Stürmer T, et al. Individual and joint contribution of family history and Helicobacter pylori infection to the risk of gastric carcinoma. Cancer 2000; 88:274.

105. Yatsuya H, Toyoshima H, Tamakoshi A, et al. Individual and joint impact of family history and Helicobacter pylori infection on the risk of stomach cancer: a nested case-control study. Br J Cancer 2004; 91:929.

106. Bonney GE, Elston RC, Correa P, et al. Genetic etiology of gastric carcinoma: I. Chronic atrophic gastritis. Genet Epidemiol 1986; 3:213.

107. Choi IJ, Kim CG, Lee JY, et al. Family History of Gastric Cancer and Helicobacter pylori Treatment. N Engl J Med 2020; 382:427.

108. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. Nature 2000; 404:398.

109. Figueiredo C, Machado JC, Pharoah P, et al. Helicobacter pylori and interleukin 1 genotyping: an opportunity to identify high-risk individuals for gastric carcinoma. J Natl Cancer Inst 2002; 94:1680.

110. Thye T, Burchard GD, Nilius M, et al. Genomewide linkage analysis identifies polymorphism in the human interferon-gamma receptor affecting Helicobacter pylori infection. Am J Hum Genet 2003; 72:448.

111. Zintzaras E. Association of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphisms with genetic susceptibility to gastric cancer: a meta-analysis. J Hum Genet 2006; 51:618.

112. Langman MJS. Genetic influences upon gastric cancer frequency. In: Gastric carcinoge nesis, Reed PI, Hill MJ (Eds), Excerpta Medica, Amsterdam 1988. p.81.

113. Hoskins LC, Loux HA, Britten A, Zamcheck N. Distribution of ABO blood groups in patients with pernicious anemia, gastric carcinoma and gastric carcinoma associated with pernicious anemia. N Engl J Med 1965; 273:633.

114. Arid I, Bentall HH, Robert JAF. A relationship between cancer of the stomach and the ABO blood groups. Br Med J 1953; i:799.

115. Edgren G, Hjalgrim H, Rostgaard K, et al. Risk of gastric cancer and peptic ulcers in relation to ABO blood type: a cohort study. Am J Epidemiol 2010; 172:1280.

116. Menetrier P. Des polyadenomas gastriques et de leurs rapports avec le cancer de l'estomac. Arch Physiol Norm Pathol 1888; 1:322.

117. Kinlen LJ, Webster AD, Bird AG, et al. Prospective study of cancer in patients with hypogammaglobulinaemia. Lancet 1985; 1:263.

118. IHRE BJ, BARR H, HAVERMARK G. ULCER-CANCER OF THE STOMACH. A FOLLOW-UP STUDY OF 473 CASES OF GASTRIC ULCER. Gastroenterologia 1964; 102:78.

119. Hirohata T. Mortality from gastric cancer and other causes after medical or surgical treatment for gastric ulcer. J Natl Cancer Inst 1968; 41:895.

120. Rollag A, Jacobsen CD. Gastric ulcer and risk of cancer. A five-year follow-up study. Acta Med Scand 1984; 216:105.

121. Lee S, Iida M, Yao T, et al. Risk of gastric cancer in patients with non-surgically treated peptic ulcer. Scand J Gastroenterol 1990; 25:1223.

122. Hansson LE, Nyrén O, Hsing AW, et al. The risk of stomach cancer in patients with gastric or duodenal ulcer disease. N Engl J Med 1996; 335:242.

123. Take S, Mizuno M, Ishiki K, et al. The effect of eradicating helicobacter pylori on the development of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease. Am J Gastroenterol 2005; 100:1037.

124. Take S, Mizuno M, Ishiki K, et al. Baseline gastric mucosal atrophy is a risk factor associated with the development of gastric cancer after Helicobacter pylori eradication therapy in patients with peptic ulcer diseases. J Gastroenterol 2007; 42 Suppl 17:21.

125. Brinton LA, Gridley G, Hrubec Z, et al. Cancer risk following pernicious anaemia. Br J Cancer 1989; 59:810.

126. Hsing AW, Hansson LE, McLaughlin JK, et al. Pernicious anemia and subsequent cancer. A population-based cohort study. Cancer 1993; 71:745.

127. Landgren AM, Landgren O, Gridley G, et al. Autoimmune disease and subsequent risk of developing alimentary tract cancers among 4.5 million US male veterans. Cancer 2011; 117:1163.

128. Vannella L, Lahner E, Osborn J, et al. Systematic review: gastric cancer incidence in

pernicious anaemia. Aliment Pharmacol Ther 2013; 37:375.

129. Song M, Camargo MC, Katki HA, et al. Association of Antiparietal Cell and Anti-Intrinsic Factor Antibodies With Risk of Gastric Cancer. JAMA Oncol 2022; 8:268.

130. Harvey RF, Bradshaw MJ, Davidson CM, et al. Multifocal gastric carcinoid tumours, achlorhydria, and hypergastrinaemia. Lancet 1985; 1:951.

131. La Vecchia C, Negri E, D'Avanzo B, Franceschi S. Histamine-2-receptor antagonists and gastric cancer risk. Lancet 1990; 336:355.

132. Colin-Jones DG, Langman MJ, Lawson DH, et al. Postmarketing surveillance of the safety of cimetidine: 10 year mortality report. Gut 1992; 33:1280.

133. Møller H, Nissen A, Mosbech J. Use of cimetidine and other peptic ulcer drugs in Denmark 1977-1990 with analysis of the risk of gastric cancer among cimetidine users. Gut 1992; 33:1166.

134. Klinkenberg-Knol EC, Festen HP, Jansen JB, et al. Long-term treatment with omeprazole for refractory reflux esophagitis: efficacy and safety. Ann Intern Med 1994; 121:161.

135. Liu P, McMenamin ÚC, Johnston BT, et al. Use of proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists and risk of gastric cancer in two population-based studies. Br J Cancer 2020; 123:307.

136. Guidelines from the ASGE available online at http://www.asge.org/assets/0/71542/71544/db54732efefe4808b65e317ea6e4e5ee.pdf (Accessed on January 29, 2013).

137. Schorah CJ, Sobala GM, Sanderson M, et al. Gastric juice ascorbic acid: effects of disease and implications for gastric carcinogenesis. Am J Clin Nutr 1991; 53:287S.

138. Parsonnet J. Helicobacter pylori and gastric cancer. Gastroenterol Clin North Am 1993; 22:89.

专题 2617 版本 62.0.zh-Hans.1.0

© 2025 UpToDate, Inc. All rights reserved.