

胃黄色瘤与胃癌及癌前病变相关性研究进展

高梦杰¹, 时永全^{1,2*}

¹西安医学院研究生工作部, 陕西 西安

²空军军医大学西京医院消化内科, 陕西 西安

收稿日期: 2023年10月11日; 录用日期: 2023年11月3日; 发布日期: 2023年11月10日

摘要

胃黄色瘤又称胃黄斑瘤或胃脂质岛, 是一种发生于胃黏膜的泡沫细胞沉积性病变, 通常被认为是一种良性病变。新近研究表明, 胃黄色瘤不仅与各种黏膜背景下胃癌的发生相关(如早期胃癌、异时性/同步性胃癌、根除幽门螺杆菌后胃癌等), 而且与胃癌发生前的各阶段也具有相关性(如幽门螺杆菌感染、慢性萎缩性胃炎、胃肠上皮化生等)。本文就胃黄色瘤与胃癌及癌前疾病相关性研究的最新进展进行综述。

关键词

胃黄色瘤, 幽门螺杆菌, 慢性萎缩性胃炎, 肠上皮化生, 异型增生, 胃癌, 危险因素

Progress of Research on Correlation between Gastric Xanthelasma and Gastric Cancer and Precancerous Lesions

Mengjie Gao¹, Yongquan Shi^{1,2*}

¹Graduate Work Department of Xi'an Medical College, Xi'an Shaanxi

²Department of Gastroenterology, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: Oct. 11th, 2023; accepted: Nov. 3rd, 2023; published: Nov. 10th, 2023

Abstract

Gastric xanthelasma, also known as gastric macular tumor or gastric lipid island, is a foam cells deposition lesion that occurs in the gastric mucosa and usually considered a benign lesion. Recent

*通讯作者。

researches indicate that gastric xanthelasma relates not only to the occurrence of gastric cancer in various mucosal backgrounds (such as early gastric cancer, metachronous/synchronous gastric cancer, gastric cancer after *Helicobacter pylori* eradication, etc.), but also to various stages of gastric cancer development (such as *Helicobacter pylori* infection, chronic gastric atrophy, intestinal metaplasia, etc.). This review focuses on the latest research progress on the correlation between gastric xanthelasma and gastric cancer and pre-cancerous diseases.

Keywords

Gastric Xanthelasma, *Helicobacter pylori*, Chronic Atrophic Gastritis, Intestinal Metaplasia, Dysplasia, Gastric Cancer, Risk Factors

Copyright © 2023 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

胃黄色瘤(Gastric xanthelasma)又称胃黄斑瘤(或胃脂质岛),是泡沫细胞沉积于胃黏膜形成的良性病变,由 Orth 在 1887 年首次对其进行描述和定义[1]。胃黄色瘤常在内镜下被描述为黄色或黄白色稍高于黏膜面的小斑块,表面呈颗粒感,直径通常<10 mm,圆形或椭圆形,边界清晰,常为单发,可在胃的任何部位被观察到,但最常发生于胃窦部。其病理特征为泡沫细胞呈巢片状聚集或小片状分布于胃黏膜固有层的上皮细胞下,细胞呈圆形或多边形,境界清楚,胞质丰富,伊红-美蓝染色呈淡染泡沫状,有的呈透明状,胞核小,呈圆形位于细胞的中央,阿利新蓝/过碘酸希夫反应(AB/PAS)染色阴性,值得注意的是胃镜下需要印戒细胞癌鉴别,防止误诊[2][3][4]。胃黄色瘤被认为是良性病变,常在体检时偶然发现,患者多无典型症状,可伴有腹痛、腹胀、恶心等[5],可能与患者伴发疾病有关。

Correa 级联反应[6]是目前较为公认的肠型胃癌发展模型,即:正常胃黏膜→慢性浅表性胃炎→慢性萎缩性胃炎→肠上皮化生→异型增生→肠型胃癌,其中慢性萎缩性胃炎被称为癌前疾病,肠上皮化生、异型增生被称为癌前病变。近些年,越来越多的研究提示,胃黄色瘤与 Correa 级联反应的多个阶段密切相关。本综述将围绕胃黄色瘤与胃癌及癌前疾病、癌前病变的相关性进行探讨。

2. 流行病学

目前尚缺乏胃黄色瘤发病率和患病率的相关报道。胃黄色瘤检出率在男女性之间大致相同[7],但与年龄密切相关并存在显著的地区差异。国外文献报道,胃黄色瘤在≥65 岁以上人群检出率较高[8][9]。我国的研究也表明,≥50 岁人群的检出率显著高于<50 岁人群[10][11][12]。相较于欧洲而言,亚洲国家(尤其是韩国、日本和中国)的胃黄色瘤检出率明显较高,即胃黄色瘤的检出率存在明显的地域差异性。比如:1999 年欧洲学者统计了 21650 例患者,报道本病的检出率为 0.018% [13],同年日本学者 Isomot 报道此病的检出率为 12.00% [14]。土耳其学者的两篇文章指出当地的胃黄色瘤检出率分别为 0.23% [15]、3.90% [16],而 2007 年韩国学者报道的胃黄色瘤检出率为 7.00% [7],2014 年日本学者 Sekikawa 进行的一项回归性研究纳入 3238 例样本,发现胃黄色瘤的检出率为 7.7% [8]。值得注意的是,从 1989 年至今,我国文献报道的胃黄色瘤检出率呈现出逐步升高趋势,如图 1 所示。这可能与我国人口老龄化、居民体检意识的增强以及内镜医师对胃黄色瘤重视程度的提升有关。

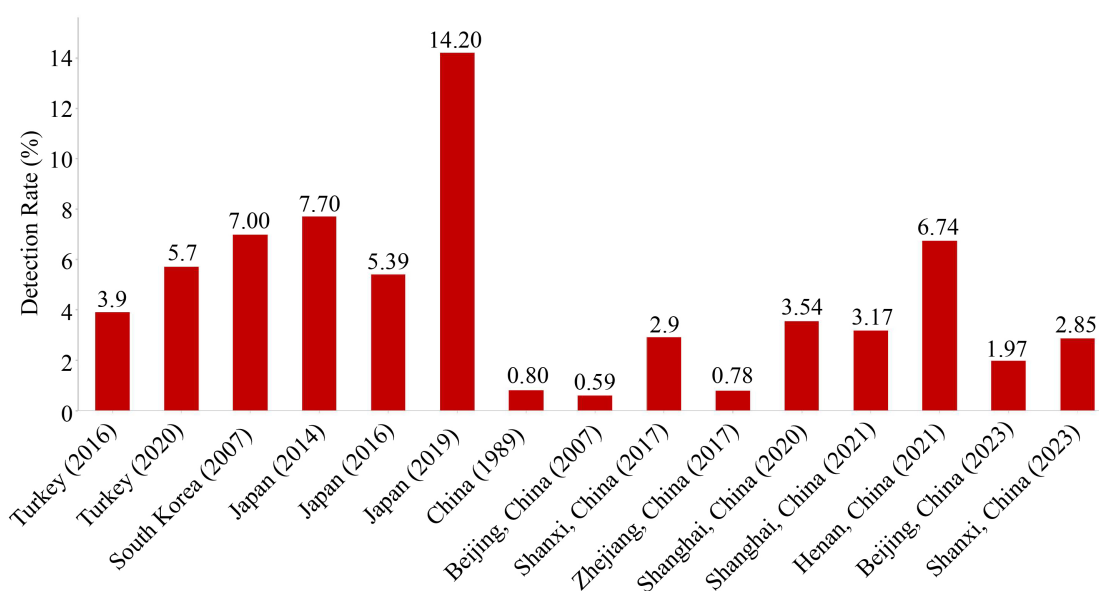


Figure 1. Detection rate of gastric xanthelasma in different regions [5] [7]-[12] [16]-[23]

图 1. 各地区胃黄色瘤的检出率[5] [7]-[12] [16]-[23]

3. 胃黄色瘤与幽门螺杆菌

Hori 等[24]利用免疫组化法分析了 145 份胃黄色瘤标本,并在其中 69 例胃黄色瘤标本的小凹细胞表面发现有幽门螺杆菌感染,而这 69 例中又有 55%的胃黄色瘤胞质中发现了幽门螺杆菌抗原。作者推测巨噬细胞转化为泡沫细胞是因为其吞噬了穿透胃黏膜固有层的幽门螺杆菌。由此提示,一部分胃黄色瘤发生可能是由于幽门螺杆菌感染导致。

但这项研究每个病例只使用一个胃黄色瘤标本,而且仅通过免疫组化法来评估幽门螺杆菌状态。众所周知,幽门螺杆菌感染病灶在胃内分布是不均匀的,所以幽门螺杆菌感染情况在这项研究中可能被低估。Isomoto 等[25]进行的一项病例对照研究共纳入 67 例胃黄色瘤患者,运用血清学抗体检测及胃窦、胃体粘膜活检标本快速尿素酶试验综合评估幽门螺杆菌感染情况。结果发现,胃黄色瘤患者的幽门螺杆菌感染率显著高于对照组(94%对 72%, $P < 0.001$)。2023 年,我国一项基于甘肃武威建立的大规模自然人群队列研究经过单/多因素回归分析,幽门螺杆菌感染($OR = 5.124$, $95\%CI = 3.246\sim 8.084$, $P < 0.01$)与胃黄色瘤显著相关,为 GX 的独立危险因素[26]。

然而,同样是来自我国的一项纳入 176 006 例样本的大型回顾性横断面研究[5]及土耳其的两项病例对照研究[16] [17]结果均表明,胃黄色瘤组与非胃黄色瘤组间幽门螺杆菌感染率均无统计学差异。这可能是因为样本来源的地区存在人群幽门螺杆菌感染率较高的现象,抵消了组间差异。以我国为例,Hooi 等[27]对全球 62 个国家的幽门螺杆菌流行率进行荟萃分析,结果显示,中国 1970~2016 年幽门螺杆菌感染率为 55.8% (95%CI 为 51.8%~59.9%)。

4. 胃黄色瘤与慢性萎缩性胃炎

一项来自韩国的病例对照研究[7]纳入 54 例胃黄色瘤患者,并选择一对一匹配的 54 例无胃黄色瘤患者作为对照组,分析结果显示胃黄色瘤组胃黏膜萎缩的程度更重、范围更广(分别为 $P = 0.048$ 和 $P = 0.008$)。土耳其的一项病例对照研究[16]结论和上述研究一致,即胃黄色瘤组多灶性萎缩发生频率更高(41.8%对 26.0%, $P = 0.03$)。我国学者梅宇宙[22]进行了一项回顾性病例对照研究,作者对 223 例胃黄色

瘤患者使用可操作性胃炎程度评估系统(Operative Link for Gastritis Assessment, OLGA)、可操作性胃肠化生程度评估系统(Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia Assessment, OLGIM)进行分级, 并以年龄、性别匹配的相同样本量患者作为对照组进行分析, 结果表明, 胃黄色瘤组 OLGA 分级高于非胃黄色瘤组, 胃黄色瘤组 OLGA 高等级(III + IV 级)的比率(4.29%)约为非胃黄色瘤组(0.43%)的十倍, 二者差异具有统计学意义($P < 0.05$)。吴亿雪[28]研究发现, 多发胃黄色瘤组黏膜萎缩检出率高于单发胃黄色瘤组(82.54%对 62.70%, $P = 0.002$); 进一步二元 Logistic 回归分析显示, 多发性胃黄色瘤组发生胃黏膜萎缩的风险是单发性胃黄色瘤组的 2.81 倍($OR = 0.356, P = 0.003$); 此外, 胃窦胃黄色瘤组黏膜萎缩的检出率低于非胃窦胃黄色瘤组(63.51%对 73.59%, $P < 0.05$)。

由此提示, 胃黄色瘤与慢性萎缩性胃炎显著相关。相较于无胃黄色瘤, 存在胃黄色瘤的黏膜更容易检出萎缩; 如果存在多个胃黄色瘤病灶, 可能进一步提示更重的黏膜萎缩; 非胃窦胃黄色瘤发生黏膜萎缩的风险要高于胃窦胃黄色瘤。

5. 胃黄色瘤与癌前病变

5.1. 胃黄色瘤与肠化生

我国的一项横断面研究[20]共纳入 8634 名患者, 其中 306 名患者发现了胃黄色瘤。单因素分析显示, 胃黄色瘤与年龄、肠化生显著相关。为消除年龄、性别的影响, 作者进一步进行 Logistic 回归分析, 结果显示, 胃黄色瘤是肠化生独立危险因素($OR = 2.338, 95\%CI$ 为 1.659~3.297)。土耳其学者[16]发现, 多灶性肠化生在胃黄色瘤组更常见, 但其结果不具有统计学差异(33.3%对 20.6%, $P = 0.2$); 而相较于单发性胃黄色瘤组, 多发性胃黄色瘤组的肠化生检出率更高($P = 0.02$), OLGIM 评分更高($P = 0.02$)。胃黄色瘤与肠化生密切相关可能是肠化生黏膜缺少中央乳糜管, 酶系不完善, 脂质吸收后不能及时转运出去而沉积于胃黏膜内并被吞噬细胞所吞噬; 并且, 增多的乳糜液溢出至间质中, 为黄色瘤细胞形成提供了条件[4]。

我国学者池添雨等[23]发现, 相较于胃黄色瘤不伴肠化生组, 并且无论肠化生严重程度, 胃黄色瘤伴有肠化生组的胃癌检出率均更高(5.6%对 9.5%, $P = 0.014$)。这提示在进行上消化道内镜检查时, 如果发现胃黏膜同时存在肠化生与胃黄色瘤, 则应仔细检查整个胃黏膜, 必要时对可疑病灶进行高清放大内镜检查或活检, 以避免造成胃癌的漏诊。

5.2. 胃黄色瘤与异型增生

来自我国的一项大型队列研究[5]发现, 胃黄色瘤组的异型增生检出率是非胃黄色瘤组的 7 倍(2.1%对 0.3%, $P < 0.001$)。土耳其学者的研究[7]结果显示, 胃黄色瘤组重度异型增生的检出率明显高于非胃黄色瘤组($P < 0.05$)。此外, 我们近期发表的一项大型横断面研究[12]纳入 47,736 例患者, 根据内镜或病理结果将患者分为慢性胃炎组(慢性非萎缩性胃炎、慢性萎缩性胃炎)、癌前病变组(肠化生、异型增生)、胃癌组。分析结果显示, 胃黄色瘤检出率为癌前病变组(8.39%) > 胃癌组(5.44%) > 慢性胃炎组(2.29%) ($P = 0.001$); 多因素 Logistic 回归分析表明, 胃黄色瘤是癌前病变的独立危险因素($OR = 3.197, 95\%CI$ 为 2.791~3.662, $P < 0.001$)。

异型增生显著增加胃癌风险。一项荷兰的大型队列研究[29]发现, 在五年的上消化道内镜随访期内, 0.6%的肠化生患者进展为胃癌, 而轻中度异型增生和重度异型增生进展为胃癌的比率分别为 0.6%和 6%。我国的一项多中心研究[30]显示, 肠化生和异型增生在我国的检出率高达 23.6%和 7.3%。由于胃黄色瘤与异型增生密切相关, 所以应对存在黄色瘤的患者筛查异型增生和早期胃癌。

6. 胃黄色瘤与胃癌

6.1. 胃黄色瘤是胃癌发生的独立危险因素

1998年 Muraoka 等[31]报道了一例发生在胃黄色瘤周围的 IIA 型胃癌, 作者认为胃癌细胞通过旁分泌方式作用于胃黄色瘤, 引起细胞的增殖。2019年 Yamashita 等[32]回顾了 1 227 例患者信息, 评估胃黄色瘤、胃底腺息肉、增生性息肉与胃癌的相关性。结果发现, 胃癌组的胃黄色瘤检出率明显高于非胃癌组(40.4%对 11.5%, $P < 0.001$); 多因素分析表明, 胃黄色瘤是胃癌的独立危险因素($OR = 3.33$, 95%CI 为 2.14~5.17, $P < 0.001$)。此外, 与不伴发胃黄色瘤的胃癌组相比, 伴发胃黄色瘤的胃癌组其组织类型多为肠型胃癌(93.5%对 67.8%, $P = 0.003$)。Sekikawa 等[8]发现, 胃癌组有更多的患者存在胃上部胃黄色瘤(50.0%对 23.1%, $P = 0.002$)。王燕等[33]发现, 胃癌、胃黄色瘤出现在同一部位的比率显著大于两者不在同一部位的比率($P < 0.05$)。我国的一项多中心前瞻性研究[34]发现, 78.4%胃癌病灶附近 2 cm 范围内可以检测到胃黄色瘤。

6.2. 胃黄色瘤与早期胃癌

2014年, Sekikawa 等[8]开展的一项横断面研究纳入了 3,238 例患者, 多因素分析结果显示, 年龄 ≥ 65 岁、男性、开放型萎缩、胃黄色瘤的存在是早期胃癌的独立危险因素; 进一步的倾向性匹配分析结果表明, 胃黄色瘤组与非胃黄色瘤组早期胃癌检出率存在显著差异(20.8%对 3.3%, $P < 0.0001$)。2016年, Sekikawa 等[9]又对 1823 例患者进行三年以上随访, 在此期间, 共有 29 例患者(1.6%)发生了早期胃癌, 胃黄色瘤患者与非胃黄色瘤患者早期胃癌发生率分别为 14.0%和 0.8% ($P < 0.0001$)。为探索胃黄色瘤是否可以作为糖尿病或开放型萎缩或幽门螺杆菌阳性患者早期胃癌发生的预测指标, 作者逐一分析特定疾病患者的 Kaplan-Meier 曲线, 结果表明, 在三种特定疾病患者中胃黄色瘤组发生早期胃癌的比率均显著高于非胃黄色瘤组患者(P 均 <0.0001), 说明胃黄色瘤不仅能预测糖尿病患者的早期胃癌, 也能预测开放型萎缩或幽门螺杆菌阳性患者的早期胃癌。

为进一步探索胃黄色瘤与根除幽门螺杆菌后发生早期胃癌的相关性, 日本一项队列研究[35]纳入幽门螺杆菌根除后 70 例发生了早期胃癌的患者与 114 例未发生早期胃癌的患者。结果发现, 胃癌组中的胃黄色瘤检出率显著高于非胃癌组(64.3%对 14.9%, $P < 0.0001$)。进行多因素分析及黏膜萎缩程度匹配分析表明, 胃黄色瘤是预测幽门螺杆菌根除后早期胃癌发生的独立危险因素。杨克戈等[36]的研究也得出了与上述研究相同的结论。2021年, 上述日本团队开展了另一项队列研究, 纳入有幽门螺杆菌史的早期胃癌患者 168 例和无早期胃癌患者 835 例。分析结果发现, 胃黄色瘤是幽门螺杆菌感染史患者发生早期胃癌的独立危险因素, 胃黄色瘤组早期胃癌检出率显著高于非胃癌组(37.2%对 18.3%, $P < 0.0001$) [37]。

林代兰等[38]发现胃黄色瘤组肿瘤标志物水平高于慢性非萎缩胃炎组, 但低于早期胃癌组。此外, 作者还采用高通量测序分析, 发现了胃黄色瘤组和早期胃癌组差异表达的 88 种微小 RNA。KEGG 信号通路分析结果显示, 胃黄色瘤的发生可能与甘油磷脂代谢有关, 胃黄色瘤参与早期胃癌的发生可能是通过胆碱代谢或 AMPK 信号通路。

6.3. 胃黄色瘤与同步/异时性胃癌

内镜黏膜下剥离术是目前治疗早期胃癌的一种高效而且对患者创伤较小的治疗方法。内镜黏膜下剥离术后, 患者仍然有可能发生异时性和同步性胃癌[39] [40] [41], 但预测其发生的标志物尚未得到广泛研究。日本学者 Shibukawa 等[42]纳入 192 例内镜黏膜下剥离术后患者, 并将其分为孤立性胃癌组(A 组)和同步/异时性胃癌组(B 组), 回顾性分析两组患者的临床病理和内镜特征。结果发现, 胃黄色瘤在 B 组的

检出率显著高于 A 组(54.2%对 32.1%, $P=0.003$)。多因素分析显示, 胃黄色瘤是异时性和同步性胃癌发生的独立危险因素。Fukushima 等[43]进行的一项队列研究, 对 115 例内镜黏膜下剥离术后患者进行了至少 12 个月的随访, 59 例胃黄色瘤患者中有 16 人(27.1%)出现同步/异时性胃癌, 而 56 例非胃黄色瘤患者仅有 5 人(8.9%)检测出病变。

6.4. 胃黄色瘤与胃癌发展速度

日本的一项病例对照研究[44]根据胃癌病变发展速度将患者分为快速生长组(54 例)和缓慢生长组(60 例), 以此来评估与癌症发生速度相关的因素。单因素及多因素分析结果均表明, 胃黄色瘤与胃癌的快速生长显著相关。这一结论尚需大样本、多中心的研究证实。

7. 小结与展望

综上所述, 胃黄色瘤不仅与胃癌相关, 而且与诸多癌前阶段相关。内镜医师在行上消化道内镜检查时, 若发现胃黄色瘤病灶, 应仔细检查整个胃黏膜, 必要时使用高清内镜、化学染色、电子染色、放大内镜、窄带成像内镜等技术辅助筛查, 以期发现异型增生和早期胃癌病灶, 避免漏诊。胃黄色瘤与胃黏膜病变的恶性演变显著相关, 但目前研究多为小样本、单中心、回顾性研究, 未来还需要大样本、多中心、前瞻性研究来明确这种因果关系。此外, 胃黄色瘤发生机制及其可能促进胃癌发生发展的机制也需要更多的研究来揭示。

基金项目

陕西省重点研发计划(2023-ZDLSF-35)。

参考文献

- [1] Jain, R. and Chetty, R. (2009) Gastric Hyperplastic Polyps: A Review. *Digestive Diseases and Sciences*, **54**, 1839-1846. <https://doi.org/10.1007/s10620-008-0572-8>
- [2] Kaiserling, E., Heinle, H., Itabe, H., et al. (1996) Lipid Islands in Human Gastric Mucosa: Morphological and Immunohistochemical Findings. *Gastroenterology*, **110**, 369-374. <https://doi.org/10.1053/gast.1996.v110.pm8566582>
- [3] 陈莉, 王计, 彭华军. 胃黄色瘤的胃镜表现及临床病理特征[J]. 内科理论与实践, 2021, 16(2): 126-128.
- [4] 王世杰, 毛涛, 田宇彬. 胃黄色瘤的临床病理特征[J]. 青岛大学医学院学报, 2018, 54(2): 229-232.
- [5] Chen, Y., He, X.-J., Zhou, M.-J., et al. (2017) Gastric Xanthelasma and Metabolic Disorders: A Large Retrospective Study among Chinese Population. *World Journal of Gastroenterology*, **23**, 7756-7764. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i43.7756>
- [6] Correa, P. (1992) Human Gastric Carcinogenesis: A Multistep and Multifactorial Process—First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Research*, **52**, 6735-6740.
- [7] Yi, S.Y. (2007) Dyslipidemia and *H pylori* in Gastric Xanthomatosis. *World Journal of Gastroenterology*, **13**, 4598-4601. <https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i34.4598>
- [8] Sekikawa, A., Fukui, H., Maruo, T., et al. (2014) Gastric Xanthelasma May Be a Warning Sign for the Presence of Early Gastric Cancer. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **29**, 951-956. <https://doi.org/10.1111/jgh.12512>
- [9] Sekikawa, A., Fukui, H., Sada, R., et al. (2016) Gastric Atrophy and Xanthelasma Are Markers for Predicting the Development of Early Gastric Cancer. *Journal of Gastroenterology*, **51**, 35-42. <https://doi.org/10.1007/s00535-015-1081-0>
- [10] 崔荣丽, 金珠. 胃黄色瘤临床病理分析 312 例[J]. 世界华人消化杂志, 2007(6): 646-648.
- [11] 熊秋棠, 王志峰, 何浪, 等. 胃黄色瘤与萎缩性胃炎相关性的单中心回顾性研究[J]. 胃肠病学, 2017, 22(9): 529-533.
- [12] Shen, W.N., Qu, X.D., Chen, S.S., et al. (2023) The Relationship between Gastric Xanthoma, Gastric Precancerous Lesions, and Gastric Cancer: A Retrospective Study. *Journal of Digestive Diseases*, **24**, 340-347. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.13202>

- [13] Petrov, S., Churtchev, J., Mitova, R., *et al.* (1999) Xanthoma of the Stomach—Some Morphometrical Peculiarities and Scanning Electron Microscopy. *Hepatogastroenterology*, **46**, 1220-1222.
- [14] Isomoto, H., Mizuta, Y., Kohno, S., *et al.* (1999) A Close Relationship between *Helicobacter pylori* Infection and Gastric Xanthoma. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, **34**, 346-352. <https://doi.org/10.1080/003655299750026344>
- [15] Gencosmanoglu, R., Sen-Oran, E., Kurtkaya-Yapicier, O., *et al.* (2004) Xanthelasma of the Upper Gastrointestinal Tract. *Journal of Gastroenterology*, **39**, 215-219. <https://doi.org/10.1007/s00535-003-1288-3>
- [16] Köksal, A.Ş., Suna, N., Kalkan, İ.H., *et al.* (2016) Is Gastric Xanthelasma an Alarming Endoscopic Marker for Advanced Atrophic Gastritis and Intestinal Metaplasia? *Digestive Diseases and Sciences*, **61**, 2949-2955. <https://doi.org/10.1007/s10620-016-4210-6>
- [17] Sayar, S., Ayranci, G., Kürbüz, K., *et al.* (2020) High Frequency of Gastric Cancer Precursor Lesions in Patients with Gastric Xanthelasma: A Prospective Case-Control Study. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, **32**, 1130-1134. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001795>
- [18] Chen, Y.S., Lin, J.B., Dai, K.S., *et al.* (1989) Gastric Xanthelasma. *Chinese Medical Journal (England)*, **102**, 639-643.
- [19] Yamashita, K., Suzuki, R., Kubo, T., *et al.* (2019) Gastric Xanthomas and Fundic Gland Polyps as Endoscopic Risk Indicators of Gastric Cancer. *Gut and Liver*, **13**, 409-414. <https://doi.org/10.5009/gnl17136>
- [20] Xiao, D.H., Tong, X., Yuan, X.Q., *et al.* (2020) Gastric Xanthelasma May Be a Warning Sign of Intestinal Metaplasia: A Cross-Sectional Study. *Oncology Reports*, **44**, 1275-1281. <https://doi.org/10.3892/or.2020.7651>
- [21] 魏翠. 胃黄斑瘤发生的相关因素分析及其临床意义[D]: [硕士学位论文]. 长沙: 湖南师范大学, 2021.
- [22] 梅宇宙. 胃黄色素瘤的内镜表现、病理特征及相关危险因素分析[D]: [硕士学位论文]. 宜昌: 三峡大学, 2021.
- [23] 池添雨, 赵曲川. 胃黄色瘤合并肠上皮化生的临床分析[J]. 首都医科大学学报, 2023, 44(2): 322-327.
- [24] Hori, S. and Tsutsumi, Y. (1996) *Helicobacter pylori* Infection in Gastric Xanthomas: Immunohistochemical Analysis of 145 Lesions. *Pathology International*, **46**, 589-593. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1827.1996.tb03658.x>
- [25] Isomoto, H., Mizuta, Y., Inoue, K., *et al.* (1999) A Close Relationship between *Helicobacter pylori* Infection and Gastric Xanthoma. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, **34**, 346-352. <https://doi.org/10.1080/003655299750026344>
- [26] 师丽. 基于武威队列人群胃黄色素瘤的危险因素分析[D]: [硕士学位论文]. 兰州: 兰州大学, 2023.
- [27] Hooi, J.K.Y., Lai, W.Y., Ng, W.K., *et al.* (2017) Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*, **153**, 420-429. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.04.022>
- [28] 吴亿雪. 胃黄色瘤临床流行病学特点及与慢性萎缩性胃炎相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2020.
- [29] de Vries, A.C., van Grieken, N.C.T., Looman, C.W.N., *et al.* (2008) Gastric Cancer Risk in Patients with Premalignant Gastric Lesions: A Nationwide Cohort Study in the Netherlands. *Gastroenterology*, **134**, 945-952. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.01.071>
- [30] Du, Y., Bai, Y., Xie, P., *et al.* (2014) Chronic Gastritis in China: A National Multi-Center Survey. *BMC Gastroenterology*, **14**, Article No. 21. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-14-21>
- [31] Muraoka, A., Suehiro, I., Fujii, M., *et al.* (1998) Type IIa Early Gastric Cancer with Proliferation of Xanthoma Cells. *Journal of Gastroenterology*, **33**, 326-329. <https://doi.org/10.1007/s005350050091>
- [32] Yamashita, K., Suzuki, R., Kubo, T., *et al.* (2019) Gastric Xanthomas and Fundic Gland Polyps as Endoscopic Risk Indicators of Gastric Cancer. *Gut and Liver*, **13**, 409-414. <https://doi.org/10.5009/gnl17136>
- [33] 王燕, 郑勇, 陈卫刚, 等. 早期胃癌合并胃黄色瘤临床意义探讨[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2018, 27(11): 1219-1222.
- [34] Yan, X.H., Hu, X., Duan, B.S., *et al.* (2021) Exploration of Endoscopic Findings and Risk Factors of Early Gastric Cancer after Eradication of *Helicobacter pylori*. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, **56**, 356-362. <https://doi.org/10.1080/00365521.2020.1868567>
- [35] Shibukawa, N., Ouchi, S., Wakamatsu, S., *et al.* (2019) Gastric Xanthoma Is a Predictive Marker for Early Gastric Cancer Detected after *Helicobacter pylori* Eradication. *Internal Medicine*, **58**, 779-784. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.0925-18>
- [36] 杨克戈, 周思君, 周小戈, 等. 胃黄色瘤与根治幽门螺旋杆菌后早期胃癌的相关性分析[J]. 岭南现代临床外科, 2022, 22(4): 340-343, 353.
- [37] Shibukawa, N., Ouchi, S., Wakamatsu, S., *et al.* (2021) Gastric Xanthoma Is Correlated with Early Gastric Cancer of Previously *Helicobacter pylori*-Infected Gastric Mucosa. *JGH Open*, **5**, 249-252. <https://doi.org/10.1002/jgh3.12479>
- [38] 林代兰. 早期胃癌与胃黄斑瘤的相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 芜湖: 皖南医学院, 2019.

- [39] Nasu, J., Doi, T., Endo, H., *et al.* (2005) Characteristics of Metachronous Multiple Early Gastric Cancers after Endoscopic Mucosal Resection. *Endoscopy*, **37**, 990-993. <https://doi.org/10.1055/s-2005-870198>
- [40] Nakajima, T., Oda, I., Gotoda, T., *et al.* (2006) Metachronous Gastric Cancers after Endoscopic Resection: How Effective Is Annual Endoscopic Surveillance? *Gastric Cancer*, **9**, 93-98. <https://doi.org/10.1007/s10120-006-0372-9>
- [41] Mori, G., Nakajima, T., Asada, K., *et al.* (2016) Incidence of and Risk Factors for Metachronous Gastric Cancer after Endoscopic Resection and Successful *Helicobacter pylori* Eradication: Results of a Large-Scale, Multicenter Cohort Study in Japan. *Gastric Cancer*, **19**, 911-918. <https://doi.org/10.1007/s10120-015-0544-6>
- [42] Shibukawa, N., Ouchi, S., Wakamatsu, S., *et al.* (2017) Gastric Xanthoma Is a Predictive Marker for Metachronous and Synchronous Gastric Cancer. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, **9**, 327-332. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v9.i8.327>
- [43] Fukushima, M., Fukui, H., Watari, J., *et al.* (2021) Gastric Xanthelasma, Microsatellite Instability and Methylation of Tumor Suppressor Genes in the Gastric Mucosa: Correlation and Comparison as a Predictive Marker for the Development of Synchronous/Metachronous Gastric Cancer. *Journal of Clinical Medicine*, **11**, Article No. 9. <https://doi.org/10.3390/jcm11010009>
- [44] Miura, K., Oshima, T., Tamura, A., *et al.* (2021) Gastric Xanthoma Is Related to the Rapid Growth of Gastric Cancer. *Journal of Clinical Medicine*, **10**, Article No. 5704. <https://doi.org/10.3390/jcm10235704>