

分类号:

UDC:

密级:

学号: 416522617285

南昌大学专业学位研究生

学位论文

高膳食纤维饮食对改善慢性萎缩性胃炎的效果观察

Effect of high dietary fiber diet on chronic Atrophic gastritis

吴 姿

培养单位(院、系): 南昌大学第四附属医院

教授指导教师姓名、职称: 王农荣 教授 主任医师

专业学位种类: 临床医学硕士

专业领域名称: 内科学(消化)

论文答辩日期: 2020 年 6 月

答辩委员会主席: 陈幼祥

评阅人: 祝荫

温志立

2020 年 6 月

一、学位论文独创性声明

本人声明所呈交的学位论文是本人在导师指导下进行的研究工作及取得的研究成果。据我所知，除了文中特别加以标注和致谢的地方外，论文中不包含其他人已经发表或撰写过的研究成果，也不包含为获得南昌大学或其他教育机构的学位或证书而使用过的材料。与我一同工作的同志对本研究所做的任何贡献均已在论文中作了明确的说明并表示谢意。

学位论文作者签名（手写）： 吴姿

签字日期：2020 年 6 月 10 日

二、学位论文版权使用授权书

本学位论文作者完全了解南昌大学有关保留、使用学位论文的规定，同意学校有权保留并向国家有关部门或机构送交论文的复印件和电子版，允许论文被查阅和借阅。本人授权南昌大学可以将学位论文的全部或部分内容编入有关数据库进行检索，可以采用影印、缩印或扫描等复制手段保存、汇编本学位论文。同时授权北京万方数据股份有限公司和中国学术期刊（光盘版）电子杂志社将本学位论文收录到《中国学位论文全文数据库》和《中国优秀博硕士学位论文全文数据库》中全文发表，并通过网络向社会公众提供信息服务，同意按“章程”规定享受相关权益。

学位论文作者签名（手写）： 吴姿

导师签名（手写）： 王松

签字日期：2020 年 6 月 10 日

签字日期：2020 年 6 月 10 日

| | | | | | |
|-----------|------------------------|----|--------------|---------|--|
| 论文题目 | 高膳食纤维饮食对改善慢性萎缩性胃炎的效果观察 | | | | |
| 姓 名 | 吴姿 | 学号 | 416522617285 | 论文级别 | 博士 <input type="checkbox"/> 硕士 <input checked="" type="checkbox"/> |
| 院 / 系 / 所 | 医学部 | | 专业 | 内科学（消化） | |
| E_mail | | | | | |
| 备注: | | | | | |

☒ 公开 ☐ 保密（向校学位办申请获批准为“保密”，____年____月后公开）

摘 要

目的:

探究高膳食纤维饮食对慢性萎缩性胃炎（CAG）患者的影响。

方法:

收集我院 2018 年 1 月 1 日至 2018 年 12 月 31 日经病理活检诊断为 CAG 并经饮食情况调查计算日常饮食膳食纤维（DF）摄入量 $<15\text{g/d}$ 的患者共 60 例，分为观察组（ $n=30$ ）和对照组（ $n=30$ ）。入组后对两组患者进行连续一年的随访观察，对观察组患者进行膳食指导，旨在提高其日常饮食 DF 摄入量 $>15\text{g/d}$ ；而对照组不给予膳食指导，仍保持其日常低膳食纤维饮食习惯。一年后收集两组患者日常饮食 DF 摄入量数据，复查胃镜并取活检以了解胃黏膜萎缩及肠化生程度变化，进行统计分析。

结果:

最终完成试验者 49 例，观察组 24 例，对照组 25 例。在 DF 摄入量方面，观察组，1 年后日常饮食总 DF 摄入量明显高于基线，由 $9.7 \pm 2.1\text{g/d}$ 增加至 $20.7 \pm 3.8\text{g/d}$ （ $P<0.001$ ）；对照组，1 年后总 DF 摄入量由 $9.0 \pm 2.8\text{g/d}$ 增加至 $10.0 \pm 2.0\text{g/d}$ （ $P<0.05$ ）；观察组和对照组基线与终期的可溶性与不可溶性膳食纤维各自所占比例无明显变化（ $P>0.05$ ）。在萎缩转归方面，观察组，24 例患者中有 1 例痊愈，15 例显效，7 例好转，1 例无效，总体有效率为 95.8%；对照组，25 例患者中有 1 例痊愈，3 例显效，3 例好转，18 例无效，总体有效率为 28.0%；提示观察组萎缩转归优于对照组（ $P<0.001$ ）。在肠化生转归方面，观察组，24 例患者中有 1 例痊愈，1 例显效，14 例好转，8 例无效，总体有效率为 66.7%；对照组，25 例患者中有 1 例痊愈，5 例好转，19 例无效，总体有效率为 24.0%；提示观察组肠化生转归优于对照组（ $P<0.05$ ）。

结论:

高膳食纤维饮食对 CAG 患者的萎缩与肠化生可能具有改善作用。

关键词: 膳食纤维；慢性萎缩性胃炎；萎缩；肠化生

ABSTRACT

Objective:

To explore the effect of high dietary fiber diet on patients with chronic atrophic gastritis (CAG).

Methods:

A total of 60 patients with CAG diagnosed by pathological biopsy from January 1, 2018 to December 31, 2018 and dietary fiber (DF) intake $< 15\text{g/d}$ calculated by diet survey were collected and divided into observation group ($n = 30$) and control group ($n = 30$). After entering the group, two groups of patients were followed up for one year, and the patients in the observation group were given dietary guidance, in order to improve their daily dietary DF intake $> 15\text{g/d}$; while the control group was not given dietary guidance, and still maintained their daily low dietary fiber diet habits. One year later, DF intake data of the two groups were collected, gastroscopes were reexamined and biopsies were taken to understand the atrophy of gastric mucosa and the change of intestinal metaplasia.

Results:

The final completion of the trial was 49 cases, 24 cases in the observation group and 25 cases in the control group. In terms of DF intake, the total DF intake of daily diet in the observation group was significantly higher than that in the baseline after one year, from $9.7 \pm 2.1\text{g/d}$ to $20.7 \pm 3.8\text{g/d}$ ($P < 0.001$); in the control group, the total DF intake increased from $9.0 \pm 2.8\text{g/d}$ to $10.0 \pm 2.0\text{g/d}$ after one year ($P < 0.05$); there was no significant change in the proportion of soluble and insoluble dietary fiber in the observation group and the control group at baseline and in the final period ($P > 0.05$). In terms of atrophic outcome, in the observation group, 1 case was cured, 15 cases were effective, 7 cases were improved, 1 case was ineffective, and the overall effective rate was 95.8%; in the control group, 1 case was cured, 3 cases were effective, 3 cases were improved, 18 cases were ineffective, and the overall effective rate was 28.0%; it suggested that the atrophic outcome of the observation group was

better than that of the control group ($P < 0.001$). In the aspect of intestinal metaplasia, in the observation group, 1 case was cured, 1 case was effective, 14 cases were improved, 8 cases were ineffective, and the overall effective rate was 66.7%; in the control group, 1 case was cured, 5 cases were improved, 19 cases were ineffective, and the overall effective rate was 24.0%; it suggested that the intestinal metaplasia in the observation group was better than that in the control group ($P < 0.05$).

Conclusion:

High dietary fiber diet may improve atrophy and intestinal metaplasia of CAG patients.

Key words: dietary fiber; chronic atrophic gastritis; atrophy; intestinal metaplasia

目 录

| | |
|------------------------|----|
| 第 1 章 引言..... | 1 |
| 1.1 慢性萎缩性胃炎..... | 1 |
| 1.2 慢性萎缩性胃炎的治疗..... | 2 |
| 1.3 膳食纤维与慢性萎缩性胃炎..... | 2 |
| 第 2 章 资料与方法..... | 4 |
| 2.1 资料..... | 4 |
| 2.1.1 一般资料..... | 4 |
| 2.1.2 CAG 诊断 | 4 |
| 2.1.3 纳入标准..... | 4 |
| 2.1.4 排除标准..... | 4 |
| 2.2 研究方法..... | 5 |
| 2.2.1 研究方案..... | 5 |
| 2.2.2 实验方法..... | 5 |
| 2.2.3 观察指标..... | 8 |
| 2.2.4 统计学分析..... | 8 |
| 2.2.5 流程图..... | 9 |
| 第 3 章 结果..... | 10 |
| 3.1 基线情况..... | 10 |
| 3.2 终期情况..... | 10 |
| 3.2.1 膳食纤维摄入量..... | 10 |
| 3.2.2 慢性萎缩性胃炎转归情况..... | 12 |
| 3.2.3 膳食纤维增加量的影响..... | 17 |
| 第 4 章 讨论..... | 18 |
| 第 5 章 结论..... | 21 |
| 第 6 章 不足与展望..... | 22 |

目录

| | |
|-----------|----|
| 致 谢..... | 23 |
| 参考文献..... | 24 |
| 综 述..... | 27 |

中英文缩略词表

| 英文缩写 | 英文全称 | 中文全称 |
|----------------|--|----------------|
| CAG | Chronic Atrophic Gastritis | 慢性萎缩性胃炎 |
| Hp | Helicobacterpylori | 幽门螺旋杆菌 |
| DF | Dietary fiber | 膳食纤维 |
| SDF | Soluble dietary fiber | 可溶性膳食纤维 |
| IDF | Insoluble dietary fiber | 不可溶性膳食纤维 |
| CagA | Cytotoxin related gene A | 细胞毒素相关基因 A |
| VacA | Vacuolating cytotoxin a | 空泡细胞毒素 A |
| COX-2 | Cyclooxygenase-2 | 环氧化酶-2 |
| ROS | Reactive oxygen species | 活性氧 |
| RNS | Reactive nitrogen species | 活性氮 |
| iNOS | Inducible nitric oxide synthetase | 诱导型一氧化氮合酶 |
| NO | Nitric oxide | 一氧化氮 |
| SCFAs | Short chain fatty acids | 短链脂肪酸 |
| DNMT1 | DNA methyltransferase 1 | DNA 甲基转移酶 1 |
| ICAM-1 | Intercellular cell adhesion molecule-1 | 细胞间黏附分子-1 |
| VCAM-1 | Vascular cell adhesion molecule-1 | 血管细胞黏附分子-1 |
| NF- κ B | Nuclear factor kappa-B | 核因子 κ B |
| TNF-a | Tumor necrosis factor-a | 肿瘤坏死因子 a |
| IL | Interleukin | 白介素 |

第 1 章 引言

1.1 慢性萎缩性胃炎

慢性萎缩性胃炎(Chronic atrophic gastritis, CAG)是以胃黏膜固有腺体萎缩伴或不伴肠化生为特点的一类慢性胃炎,其发生与幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)感染、环境及遗传因素有关。在我国 Hp 感染是其最主要病因,主要病变在胃窦, Hp 感染后导致人体产生的免疫反应促进胃炎的进展^[1]。除 Hp 感染外,自身免疫性胃炎也可导致胃黏膜萎缩,主要病变在胃体,在北欧国家报道居多,我国少见^[1]。

目前认为,胃黏膜感染 Hp 后,将沿着“慢性浅表性胃炎→CAG→肠化生→不典型增生→肠型胃癌”的病变进展^[2]。Hp 是一种革兰氏阴性多鞭毛螺旋菌,定植在人的胃肠道中,可导致炎症、溃疡、恶性肿瘤等疾病的发展^[3]。它能够诱导宿主的免疫反应,并为自身创造一个可耐受、利于生存的环境,从而形成对宿主有害的慢性炎症环境。其致病因子主要有以下两种:一是细胞毒素相关基因 A (CagA),可影响细胞形态、运动及增殖;二是空泡细胞毒素 A (VacA),能在进入宿主细胞后诱导炎症细胞因子释放,并能导致转录因子 NF- κ B 的激活,而 NF- κ B 在一系列细胞变化过程中至关重要,包括产生免疫和炎症反应、细胞粘附、分化、增殖和凋亡^[4]。

有研究发现,在 CAG 及胃癌组织中均有较高水平的环氧化酶-2 (COX-2)表达,此为 Hp 所诱导^[5]。COX-2 和它的代谢产物前列腺素 E2 (PGE2)均可诱使胃癌细胞增殖并阻止其凋亡、促使新生血管形成及强化癌细胞转移潜能,从而促进肿瘤组织炎症微环境的形成^[6]。同时, Hp 可诱导巨噬细胞及中性粒细胞中活性氧(ROS)和活性氮(RNS)的过表达,它们对细胞内 DNA、脂蛋白和细胞膜可造成破坏。Hp 还能够促进诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的表达,进一步增加一氧化氮(NO)和胃内亚硝酸盐的生成^[7]。大量研究证据表明 NO 在胃癌发生发展中作为重要的内源性诱变因子、血管生成因子、原癌基因表达增强因子和凋亡抑制因子^[8]。而亚硝酸盐可加速膳食胺亚硝化,生成 N-亚硝胺致癌化合物,增加胃癌发生风险^[9]。研究已证实 DNA 甲基化对肿瘤的进展有重大作用,包括

新生血管的形成、肿瘤细胞的增殖及转移等^[10]。而长久 Hp 感染可使 DNA 甲基转移酶 1 (DNMT1) 异常高表达, 引起胃黏膜细胞中 DNA 甲基化水平异常增高^[4], 从而促进肿瘤的发生。

1.2 慢性萎缩性胃炎的治疗

Hp 感染是导致胃黏膜萎缩和肠化生形成的主要原因, 根除 Hp 能改善胃黏膜炎症、减少细胞增殖, 可降低胃癌进展期病变和胃癌的风险^[11], 故 Hp 阳性患者以根除 Hp 为首要治疗。而 Hp 阴性 CAG 患者国内外尚未有公认肯定有效的治疗办法。流行病学表明摄入新鲜蔬菜与水果少是 CAG 的危险因素之一, 并可增加 CAG 癌变概率^[1], 这表明饮食习惯影响着慢性胃炎的进展。近年来, 研究发现高膳食纤维饮食能够降低胃癌的发生风险^[12]。

Hp 是诱导慢性炎症所致胃癌的级联种子, 即使在没有 Hp 的情况下也能持续发展^[3]。慢性炎症在胃癌及其癌前病变发生中起着重要作用。Vahid F 等^[13]探讨了膳食炎症与胃癌的关系, 研究发现, 与吃抗炎食物(大量水果和蔬菜)的人相比, 吃促炎食物(大量红肉和加工肉类)的人患胃癌的几率更高。已有研究表明通过饮食治疗抑制慢性炎症可延缓甚至逆转萎缩性胃炎进展^{[14][15]}。

1.3 膳食纤维与慢性萎缩性胃炎

膳食纤维(Dietary fiber, DF)是不能被胃肠道消化吸收的碳水化合物, 包括纤维素、半纤维素、果胶、树胶、菊粉、低聚果糖、低聚半乳糖、蜡、植酸、角质、皂苷、木质素、单宁、酚类化合物等^{[16][17]}。

大多数膳食纤维都具有显著的抗炎和抗氧化活性, 从高膳食纤维饮食中摄入大量的抗氧化分子是减少氧化应激和炎症反应所致损伤的一种合适策略。

Szopa A 等^[18]的体外试验表明五味子提取的木质素对 COX-2 有明显的抑制作用。柑橘果胶经 30-90% 酯化后, 能够抑制脂多糖诱导的巨噬细胞 iNOS 和 COX-2 的升高^[19]。单宁通过清除自由基和抑制炎症介质(如某些细胞因子、iNOS 和 COX-2)的表达发挥它的体内外抗炎作用^[20]。人参皂苷通过减少巨噬细胞中炎症因子(IL-6 和 TNF- α)的生成和下调 COX-2、iNOS 的表达来发挥抗炎作用^[21]。存在于大多数谷类、坚果、油籽、豆类中的植酸, 具有重要的抗血管生成

作用,也可以抑制 COX-2 表达^[22]。此外,酚类化合物能够减少致癌物质生成和癌基因表达、抑制癌细胞增殖分化从而诱导癌细胞发生凋亡,发挥其强大的抗炎抗氧化、抗诱变和抗癌作用^[6]。

有研究发现胃癌组织中血管细胞粘附分子-1 (VCAM-1) 表达增加,认为内皮细胞粘附分子在肿瘤的进展和转移中可能具有重要作用^[23]。Hp 可促进 VCAM-1 的表达,促使中性粒细胞与内皮细胞粘附^[4]。而在肠道内可发酵性 DF (包括抗性淀粉、非淀粉多糖和低聚糖等) 经发酵后生成的短链脂肪酸(SCFAs) 能够抑制这一过程。

SCFAs, 主要由醋酸、丙酸和丁酸组成,可以直接抑制 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等细胞因子的产生和释放,从而发挥 DF 所具有的肠道抗炎活性^[24]。当它通过肠上皮细胞进入血流,作为信号分子与周围组织细胞相互作用,发挥全身抗炎作用。Li M 等^[25]发现血液循环中的 SCFAs 不仅能够抑制内皮细胞炎症因子 IL-6 和 IL-8 的产生,并且可减少 VCAM-1 的表达。

有研究认为, Hp 感染所致的胃癌前病变中 DNA 甲基化异常增加,促进了胃癌形成^[26], 而根除 Hp 可降低异常 DNA 甲基化水平^[27]。但 Tahara S 等^[28]的数据显示,在根除 Hp 后, DNA 甲基化的积累不可逆转,残留的胃萎缩和肠化生不可逆转。而膳食纤维中的多酚类物质能抑制 DNA 甲基转移酶,从而减少关键致癌基因的 DNA 甲基化,通过调节细胞凋亡,防止血管生成和肿瘤细胞增殖显示出抗癌作用^[29]。

CAG 是胃癌的主要癌前病变, 由于抗生素耐药性的增加和疫苗的缺乏, 抗 Hp 感染变得日益严峻, 并且根除 Hp 改善萎缩性胃炎疗效尚不明确。膳食纤维作为人类第七类营养素, 来源简单易得, 不同谷物、蔬菜、水果、坚果、茶叶等所含的膳食纤维多种多样, 在人体内的作用千差万别, 无论是在疾病的预防及治疗上, 在抑制炎症反应或氧化应激, 减少 DNA 甲基化等方面都有重要作用, 显著地发挥了抗炎、抗氧化、抗诱变和细胞保护作用, 进而抑制萎缩性胃炎的发生发展, 降低肿瘤发生的风险。

本研究旨在对低膳食纤维饮食的 Hp 阴性萎缩性胃炎患者进行饮食指导以增加其日常生活摄入膳食纤维量达到高膳食纤维饮食, 观察对 CAG 患者的改善作用, 国内外至今未见相关前瞻性研究报道, 值得探讨。

第 2 章 资料与方法

2.1 资料

2.1.1 一般资料

收集我院 2018 年 1 月 1 日至 2018 年 12 月 31 日确诊为 CAG 的住院或门诊患者,经 3 日 24h 膳食回顾法调查日常饮食 DF 摄入量<15g/d 的患者列为研究对象。

2.1.2 CAG 诊断

目前我国内镜诊断 CAG 的敏感度仅为 42%^[1],故本文采用病理诊断作为诊断标准,活检标本中显示胃黏膜固有腺体萎缩减少即可确诊^[1];胃镜活检快速尿素酶试验或 ¹³C/¹⁴C 尿素呼气试验检查 Hp 是否阳性。

2.1.3 纳入标准

- ①年龄: 18-80 岁;
- ②均行胃镜及病理活检确诊为 CAG;
- ③Hp 阴性(既往若有 Hp 感染史需经正规抗 Hp 治疗复查后阴性);
- ④患者日常饮食较为固定,神志清楚,自愿配合研究。

2.1.4 排除标准

- ①患有消化性溃疡、伴胆汁反流的慢性胃炎、急性胃炎等其他胃肠道疾病者;
- ②长期服用引起胃黏膜损伤的药物如非甾体类抗炎药者;
- ③有吸烟饮酒不良嗜好、日常饮食过咸(食盐>6g/d)、喜辛辣刺激饮食者;

- ④合并恶性贫血，严重的心、肝、肾疾病患者及不能经口摄食者；
- ⑤长期（ ≥ 3 个月）服用胃黏膜保护剂药物者。
- ⑥终期复查时 Hp 阳性者。

2.2 研究方法

2.2.1 研究方案

60 例 CAG 患者随机分为观察组和对照组，各 30 例。

观察前准备：受试者自愿参加项目，并签署《知情同意书》；研究方案由南昌大学第四附属医院伦理委员会讨论通过。

2.2.2 实验方法

2.2.2.1 设计调查表

将一般情况（性别、年龄、饮酒、吸烟、饮食习惯）、现病史、既往史、胃镜情况、病理结果、Hp 感染及治疗情况、日常摄入膳食情况、服用胃黏膜保护剂药物情况相关信息均纳入调查表。

2.2.2.2 实施调查

对每个研究对象进行面对面调查，收集调查表中患者所有的信息资料，通过电话随访用 3 日 24h 膳食回顾调查法记录患者饮食情况，并计算出摄入膳食纤维含量。因我国食物成分含量表所标注的膳食纤维未明确标注可溶和不可溶纤维含量，故采用汇总了东亚各国食物成分含量的日本食品成分表^[30]中的数据：包括常见蔬菜水果谷物等的总 DF（Total dietary fiber, TDF）、可溶性 DF（Soluble dietary fiber, SDF）、不可溶性 DF（Insoluble dietary fiber, IDF）含量，其中部分数据见表 2.1。

表 2.1 常见食物膳食纤维含量表

| 食物 (100g) | 食物编号 | TDF (g) | IDF (g) | SDF (g) | 食物 (100g) | 食物编号 | TDF (g) | IDF (g) | SDF (g) |
|-----------|-------|---------|---------|---------|-----------|-------|---------|---------|---------|
| 主食 | | | | | | | | | |
| 面条（煮） | 01039 | 0.8 | 0.6 | 0.2 | 普通燕麦 | 01004 | 9.4 | 6.2 | 3.2 |
| 荞麦面（煮） | 01128 | 2 | 1.5 | 0.5 | 荞麦 | 01126 | 3.7 | 2.7 | 1 |
| 米饭 | 01169 | 0.8 | 0.6 | 0.2 | 粥 | 01097 | 0.1 | 0.1 | 0 |

第 2 章 资料与方法

续表

| 食物 (100g) | 食物编号 | TDF (g) | IDF (g) | SDF (g) | 食物 (100g) | 食物编号 | TDF (g) | IDF (g) | SDF (g) |
|---------------|-------|---------|---------|---------|-----------|-------|---------|---------|---------|
| 小麦面粉 | 01019 | 2.1 | 1.2 | 0.9 | | | | | |
| 豆类及豆制品 | | | | | | | | | |
| 四季豆(莢) | 06011 | 2.6 | 2 | 0.6 | 黄豆 | 04026 | 15.6 | 14.7 | 0.9 |
| 毛豆 | 06016 | 4.6 | 4.1 | 0.5 | 油豆腐 | 04037 | 0.3 | 0.1 | 0.2 |
| 荷兰豆(豌豆) | 04013 | 7.7 | 7.2 | 0.5 | 软豆腐 | 04034 | 0.4 | 0.2 | 0.2 |
| 黄豆芽 | 06288 | 2.2 | 1.9 | 0.3 | 豆腐干 | 04088 | 3.2 | 2.3 | 0.9 |
| 绿豆芽 | 06292 | 1.5 | 1.3 | 0.2 | 扁豆 | 04022 | 4.5 | 3.7 | 0.8 |
| 蔬菜类 | | | | | | | | | |
| 白萝卜 | 06367 | 5.1 | 3.7 | 1.4 | 花菜 | 06055 | 3.2 | 2.5 | 0.7 |
| 胡萝卜 | 06221 | 4.1 | 2.2 | 1.9 | 西兰花 | 06264 | 3.7 | 2.9 | 0.8 |
| 土豆 | 02019 | 1.6 | 1.1 | 0.5 | 紫薯 | 02049 | 3 | 2.1 | 0.9 |
| 西葫芦 | 06116 | 1.3 | 1.1 | 0.2 | 大白菜 | 06234 | 1.8 | 1.5 | 0.3 |
| 茄子(紫皮) | 06192 | 2.1 | 1.4 | 0.7 | 韭菜 | 06208 | 4.3 | 3.5 | 0.8 |
| 番茄 | 06182 | 1 | 0.7 | 0.3 | 芹菜 | 06119 | 2.9 | 2.3 | 0.6 |
| 红薯 | 02007 | 2.3 | 1.7 | 0.6 | 生菜/莴苣 | 06314 | 1.9 | 1.4 | 0.5 |
| 冬瓜 | 06174 | 1.5 | 1 | 0.5 | 空心菜 | 06299 | 3.4 | 3 | 0.4 |
| 黄瓜 | 06065 | 0.5 | 0.3 | 0.2 | 包菜 | 06062 | 2 | 1.5 | 0.5 |
| 南瓜 | 06047 | 3.6 | 2.8 | 0.8 | 菠菜 | 06268 | 3.6 | 3 | 0.6 |
| 苦瓜 | 06206 | 2.8 | 2.3 | 0.5 | 芦笋 | 06008 | 2.1 | 1.6 | 0.5 |
| 藕 | 06318 | 2.3 | 2.1 | 0.2 | 茭白 | 06271 | 2.3 | 2.1 | 0.2 |
| 魔芋粉 | 02002 | 79.9 | 6.6 | 73.3 | 洋葱 | 06336 | 2.7 | 0.9 | 1.7 |
| 魔芋块 | 02003 | 2.2 | 2.1 | 0.1 | | | | | |
| 菌藻类 | | | | | | | | | |
| 香菇 | 08014 | 7.5 | 7.2 | 0.3 | 杏鲍菇 | 08010 | 4.1 | 3.9 | 0.2 |
| 木耳 | 08054 | 5.6 | 4.8 | 0.8 | 银耳 | 08009 | 6.4 | 5.2 | 1.2 |
| 水果类 | | | | | | | | | |
| 菠萝 | 07097 | 1.2 | 1 | 0.2 | 榴莲 | 07087 | 2.1 | 1.4 | 0.7 |
| 苹果 | 07176 | 1.9 | 1.4 | 0.5 | 芒果 | 07132 | 1.3 | 0.7 | 0.6 |
| 梨 | 07090 | 1.4 | 1.1 | 0.3 | 李子 | 07080 | 1.6 | 1.2 | 0.4 |
| 香蕉 | 07107 | 1.1 | 1 | 0.1 | 山竹 | 07133 | 1.4 | 0.9 | 0.5 |
| 火龙果 | 07111 | 1.9 | 1.6 | 0.3 | 西瓜 | 07077 | 0.3 | 0.2 | 0.1 |
| 猕猴桃(黄心) | 07168 | 1.4 | 0.9 | 0.5 | 杏 | 07007 | 1.6 | 1 | 0.6 |
| 猕猴桃(绿心) | 07054 | 2.5 | 1.8 | 0.7 | 葡萄 | 07116 | 0.5 | 0.3 | 0.2 |
| 桃 | 07136 | 1.3 | 0.7 | 0.6 | 柑橘 | 07027 | 1 | 0.5 | 0.5 |
| 圣女果 | 06183 | 1.4 | 1 | 0.4 | 橙子 | 07040 | 1 | 0.6 | 0.4 |
| 木瓜(全熟) | 07109 | 2.2 | 1.5 | 0.7 | 柚子 | 07143 | 0.4 | 0.1 | 0.3 |

续表

| 食物 (100g) | 食物编号 | TDF (g) | IDF (g) | SDF (g) | 食物 (100g) | 食物编号 | TDF (g) | IDF (g) | SDF (g) |
|------------|-------|---------|---------|---------|-----------|-------|---------|---------|---------|
| 木瓜 (未熟) | 07110 | 2.2 | 1.8 | 0.4 | 草莓 | 07102 | 1.4 | 0.9 | 0.5 |
| 杨梅 | 07141 | 1.1 | 0.8 | 0.3 | 柿子 | 07049 | 1.6 | 1.4 | 0.2 |
| 龙眼 | 07147 | 2.8 | 1.8 | 1 | 枇杷 | 07114 | 1.6 | 1.2 | 0.4 |
| 哈密瓜 | 07134 | 0.5 | 0.3 | 0.2 | | | | | |
| 坚果类 | | | | | | | | | |
| 核桃/腰果 | 05005 | 6.7 | 5.9 | 0.8 | 杏仁干 | 05001 | 10.1 | 9.3 | 0.8 |
| 南瓜子 | 05006 | 7.3 | 5.5 | 1.8 | 花生 | 05035 | 7.2 | 6.9 | 0.3 |
| 枣干 | 07095 | 12.5 | 9.8 | 2.7 | 芝麻 | 05017 | 10.8 | 9.2 | 1.6 |
| 芝麻糊 | 05042 | 11.2 | 9.4 | 1.8 | | | | | |

注：表中仅列出部分常见食物所含膳食纤维数据。

资料来源：Watanabe T. Food Composition Tables of Japan and the Nutrient Table/Database[J]. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo), 2015, 61 Suppl: S25-S27.

2.2.2.3 前瞻性观察研究

试验设计：采用随机方法将受试者分配到观察组或对照组，整个研究期为1年。

对照组：从研究开始至结束，对照组的受试者不进行膳食指导，仍保持低膳食纤维饮食，总膳食纤维摄入量<15g/d。

观察组：对观察组患者进行膳食指导，让患者增加摄入高膳食纤维食物，由低膳食纤维饮食变为高膳食纤维饮食，总膳食纤维摄入量>15g/d。内容包括：个体化健康饮食指导，根据中国营养学会发布的2016年中国居民平衡膳食宝塔，建议受试者每日摄入谷薯类食物250~400g，蔬菜300~500g，水果200~350g，大豆及坚果类25~35g（以增加蔬菜及水果摄入为主），并提供高膳食纤维饮食食谱、图片等，结合实物和模具给研究对象形象直观的认识。

个体化随访指导：使观察组患者了解饮食控制的目的和重要性，监督并说服患者积极配合饮食治疗，由研究者采用3日24h膳食回顾法，随访并记录患者摄入膳食情况。主要包括6大类食物，食物种类包括主食、豆类及豆制品、蔬菜类、水果类、菌藻类、坚果类，以实物比例图谱、量碗、量杯来估计每次食量。每3月进行一次电话随访，了解期间的饮食情况，随访依从性、服药变化和不良事件。

资料收集：跟踪随访1年后患者复查胃镜并取胃黏膜活组织检查，在两组结束时收集资料。

2.2.3 观察指标

研究表明，胃癌的发生风险随着胃粘膜萎缩范围和程度的增大而增大，患有萎缩的患者发生胃癌的风险是无萎缩的 5.76 倍，伴有肠化生的患者是不伴有肠化生的 10.9 倍，而萎缩伴有肠化生发生癌变的风险更高^[3]。因此本临床试验将胃黏膜萎缩和肠化生的严重程度作为该试验的监测指标。

CAG 萎缩和肠化生的严重程度根据慢性胃炎新悉尼分级系统^[3]划分：①萎缩:0 固有腺体没有减少；+ 固有腺体减少 $<1/3$ ；++ 固有腺体减少在 $1/3\sim 2/3$ 间；+++ 固有腺体数减少 $>2/3$ ，仅残留少数腺体，甚至完全消失。②肠化生:0 无肠化生；+ 肠化生区占腺体和表面上皮总面积 $<1/3$ ；++ 占 $1/3\sim 2/3$ ；+++ $>2/3$ （见图 2.1）。

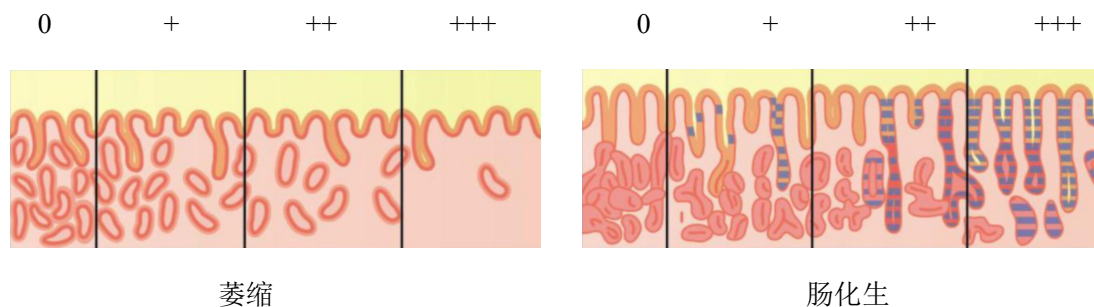


图 2.1 直观模拟评分法^[1]

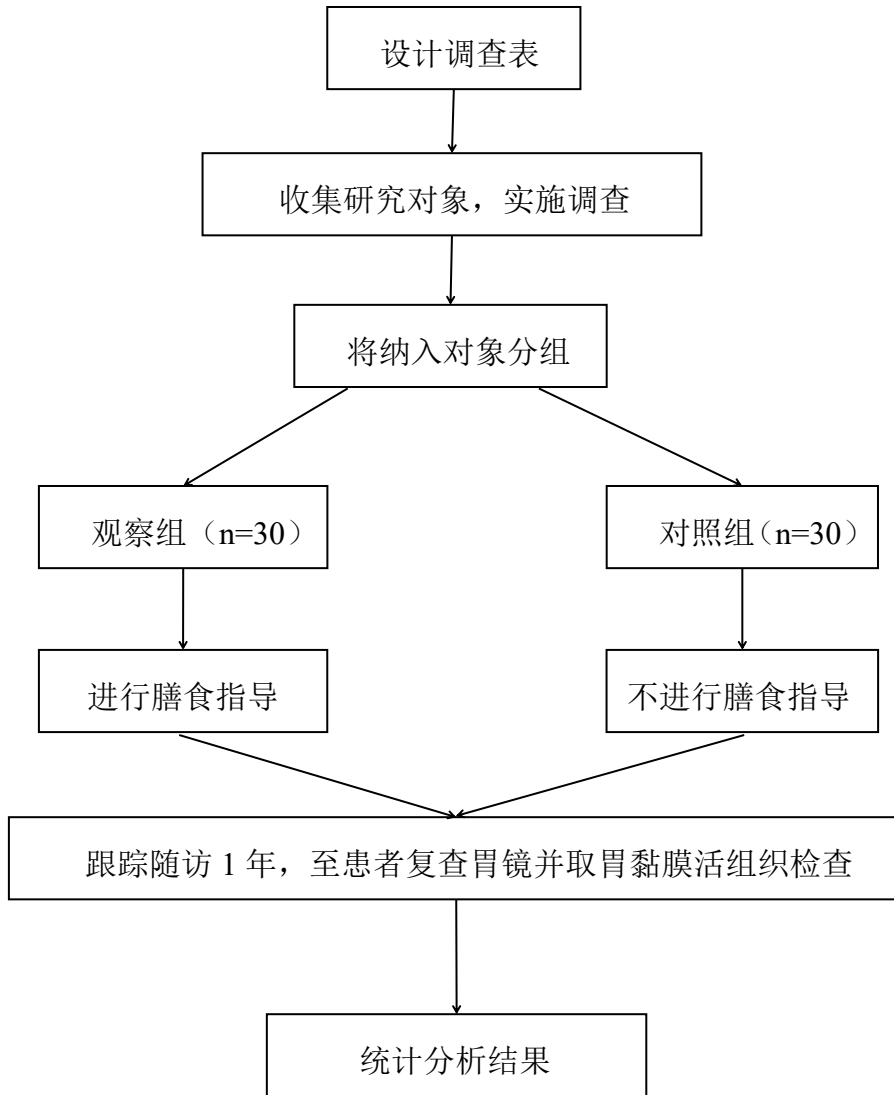
观察两组患者萎缩和肠化生严重程度发生的变化。

疗效标准：（1）痊愈：病理组织学检查证实腺体萎缩及肠化生均恢复正常或消失。（2）显效：病理组织学检查证实腺体萎缩或肠化生减轻 2 个级度。（3）有效：病理组织学检查证实腺体萎缩或肠化生减轻 1 个级度。（4）无效：达不到上述有效标准，或恶化者。所得数据进行统计学分析。

2.2.4 统计学分析

统计学方法采用 SPSS23.0 软件对所有数据进行统计分析，计量资料以(mean \pm SD)表示；对于两样本计量资料样本均数的比较采用独立样本 t 检验，对于计数资料采用卡方检验，对于等级顺序资料采用非参数检验中的秩和检验， $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2.2.5 流程图



第3章 结果

筛查出符合入选标准的 CAG 患者共 60 例，完成试验者 49 例，观察组失访 6 例，失访原因为复查了胃镜但未取活检（4 例），自诉在外院复查但未见病理报告（2 例）；对照组失访 5 例，失访原因为未如期复查胃镜（5 例）。

3.1 基线情况

观察组（n=24）平均年龄为 64.8 ± 10.2 岁，对照组（n=25）平均年龄为 64.0 ± 9.7 岁；观察组男性 13 例，女性 11 例，对照组男性 13 例，女性 12 例；观察组平均 BMI 为 $22.5 \pm 2.9 \text{ kg/m}^2$ ，对照组平均 BMI 为 $21.6 \pm 3.1 \text{ kg/m}^2$ ；观察组总膳食纤维摄入量为 $9.7 \pm 2.1 \text{ g/d}$ ，对照组总膳食纤维摄入量为 $9.0 \pm 2.8 \text{ g/d}$ 。两组患者的年龄、性别、体重指数及总膳食纤维摄入量均无显著性（ $P > 0.05$ ），见表 3.1。

表 3.1 观察组和对照组的年龄、性别及体重指数比较

| 项目 | 观察组 | 对照组 | P |
|-------------------------|-----------------|----------------|-------|
| 年龄（岁） | 64.8 ± 10.2 | 64.0 ± 9.7 | 0.671 |
| 性别（男/女） | 13/11 | 13/12 | 0.879 |
| 体重指数（ kg/m^2 ） | 22.5 ± 2.9 | 21.6 ± 3.1 | 0.728 |
| 膳食纤维（g/d） | 9.7 ± 2.1 | 9.0 ± 2.8 | 0.350 |

3.2 终期情况

3.2.1 膳食纤维摄入量

观察组，经过 1 年的膳食指导，TDF 摄入量明显高于基线，由 $9.7 \pm 2.1 \text{ g/d}$ 增加至 $20.7 \pm 3.8 \text{ g/d}$ ，其中 SDF 由 $2.2 \pm 0.6 \text{ g/d}$ 增至 $4.3 \pm 0.8 \text{ g/d}$ ，IDF 由 $7.5 \pm 1.7 \text{ g/d}$ 增至 $16.4 \pm 3.5 \text{ g/d}$ ，TDF、SDF、IDF 基线与终期差异均有统计学意义（ $P < 0.001$ ），

但 SDF 与 IDF 各占 TDF 比例并无明显变化，基线与终期差异无统计学意义 ($P>0.05$)；对照组，未经膳食指导，1 年后总膳食纤维摄入量由 $9.0\pm 2.8\text{g/d}$ 增加至 $10.0\pm 2.0\text{g/d}$ ，其中 SDF 由 $1.9\pm 0.8\text{g/d}$ 增至 $2.1\pm 0.5\text{g/d}$ ，IDF 由 $7.1\pm 2.2\text{g/d}$ 增至 $7.9\pm 1.9\text{g/d}$ ，TDF、IDF 基线与终期差异有统计学意义 ($P<0.05$)，SDF 基线与终期差异无统计学意义 ($P>0.05$)，SDF 与 IDF 各占 TDF 比例亦并无明显变化，基线与终期差异无统计学意义 ($P>0.05$)；见表 3.2、图 3.1 及图 3.2。

表 3.2 两组膳食纤维摄入量

| | | TDF (g/d) | SDF (g/d) | SDF/TDF | IDF (g/d) | IDF/TDF |
|-----|----|---------------|--------------|----------------|---------------|----------------|
| 观察组 | 基线 | 9.7 ± 2.1 | 2.2 ± 0.6 | 0.22 ± 0.04 | 7.5 ± 1.7 | 0.78 ± 0.04 |
| | 终期 | 20.7 ± 3.8 | 4.3 ± 0.8 | 0.21 ± 0.04 | 16.4 ± 3.5 | 0.79 ± 0.04 |
| | P | < 0.001 | < 0.001 | 0.198 | < 0.001 | 0.198 |
| 对照组 | 基线 | 9.0 ± 2.8 | 1.9 ± 0.8 | 0.21 ± 0.05 | 7.1 ± 2.2 | 0.79 ± 0.05 |
| | 终期 | 10.0 ± 2.0 | 2.1 ± 0.5 | 0.21 ± 0.05 | 7.9 ± 1.9 | 0.79 ± 0.05 |
| | P | 0.018 | 0.430 | 0.646 | 0.005 | 0.646 |

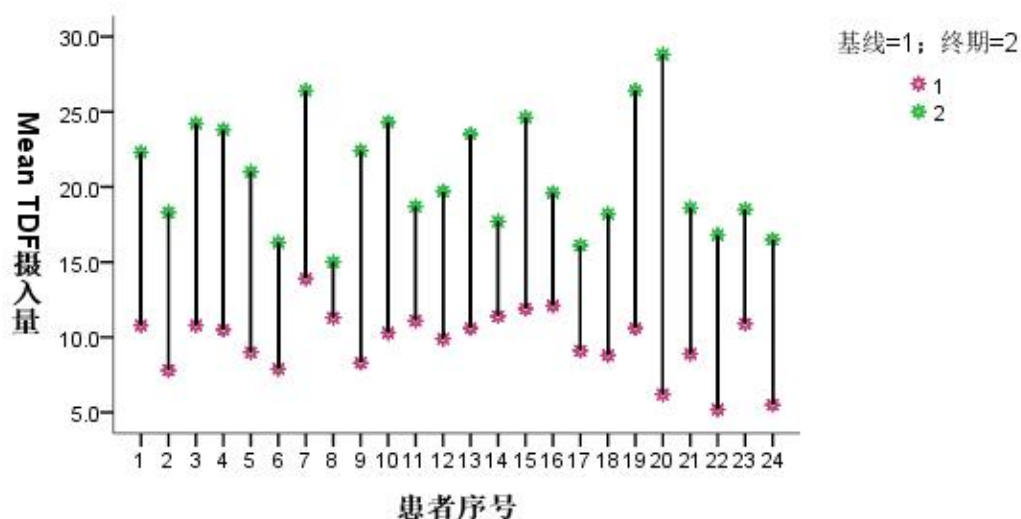


图 3.1 观察组患者基线与终期 TDF 摄入量变化示意图

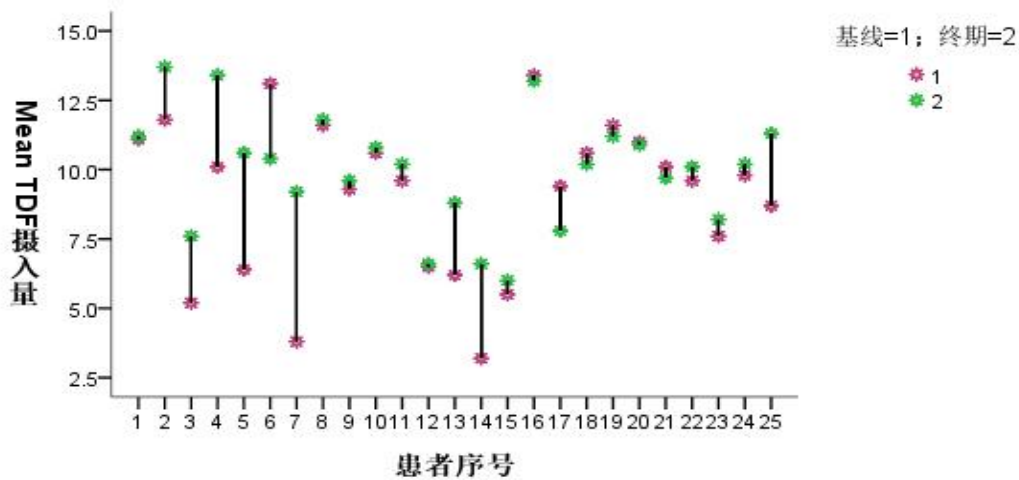


图 3.2 对照组患者基线与终期 TDF 摄入量变化示意图

3.2.2 慢性萎缩性胃炎转归情况

在萎缩转归方面，观察组 24 例患者中有 1 例痊愈，15 例显效，7 例好转，1 例无效，总体有效率为 95.8%；对照组 25 例患者中有 1 例痊愈，3 例显效，3 例好转，18 例无效，总体有效率为 28.0%；两组差异有统计学意义（ $P<0.001$ ），见表 3.3、图 3.3 及 3.5。

在肠化生转归方面，观察组，24 例患者中有 1 例痊愈，1 例显效，14 例好转，8 例无效，总体有效率为 66.7%；对照组，25 例患者中有 1 例痊愈，5 例好转，19 例无效，总体有效率为 24.0%；两组差异亦有统计学意义（ $P<0.05$ ），见表 3.3、图 3.4 及 3.6。

表 3.3 两组萎缩转归情况比较

| 观察指标 | 分组 | n | 痊愈 | 显效 | 好转 | 无效 | 总体有效率 | P |
|------|-----|----|----|----|----|----|-------|---------|
| 萎缩 | 观察组 | 24 | 1 | 15 | 7 | 1 | 95.8% | < 0.001 |
| | 对照组 | 25 | 1 | 3 | 3 | 18 | 28.0% | |
| 肠化生 | 观察组 | 24 | 1 | 1 | 14 | 8 | 66.7% | 0.004 |
| | 对照组 | 25 | 1 | 0 | 5 | 19 | 24.0% | |

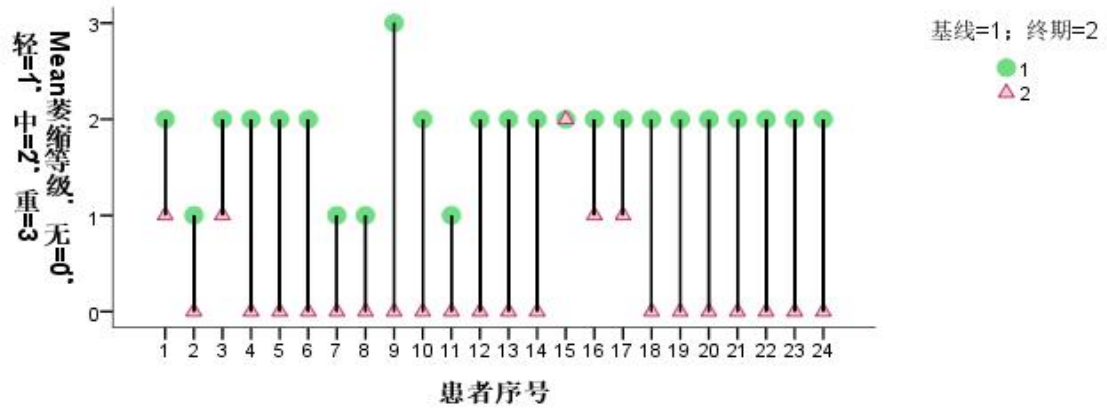


图 3.3 观察组内患者萎缩转归示意图

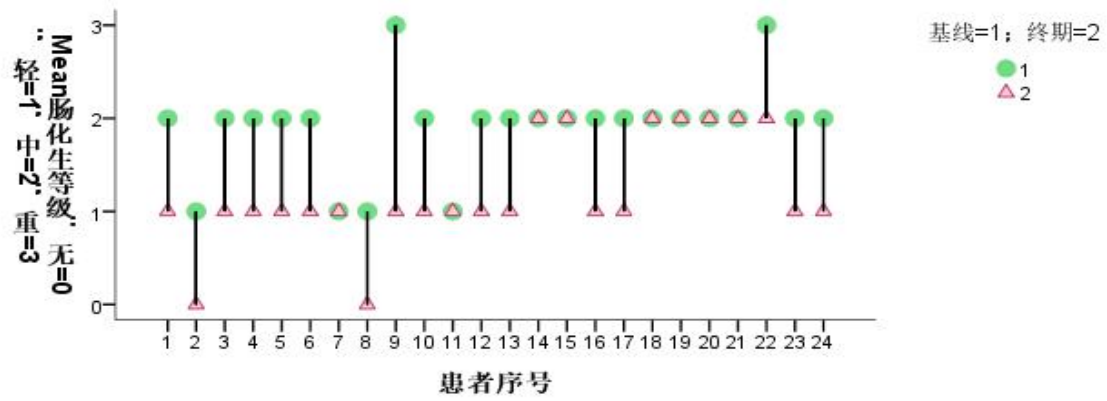


图 3.4 观察组内患者肠化生转归示意图

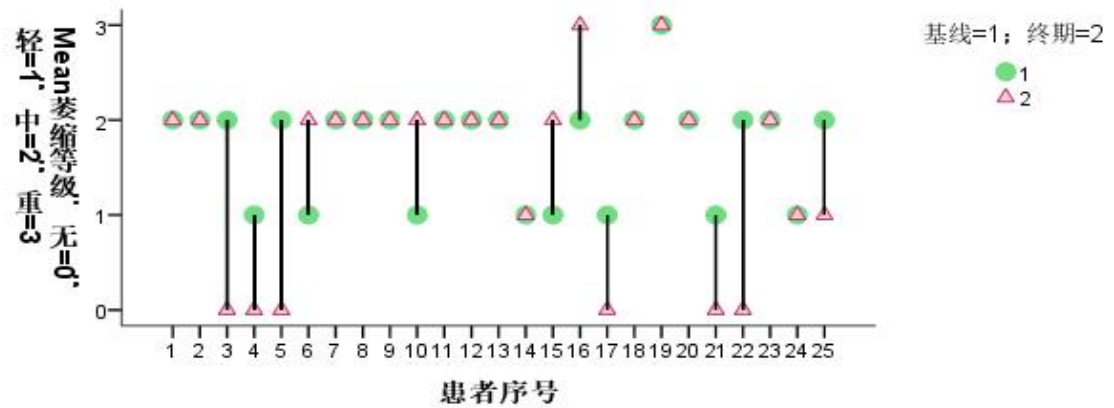


图 3.5 对照组内患者萎缩转归示意图

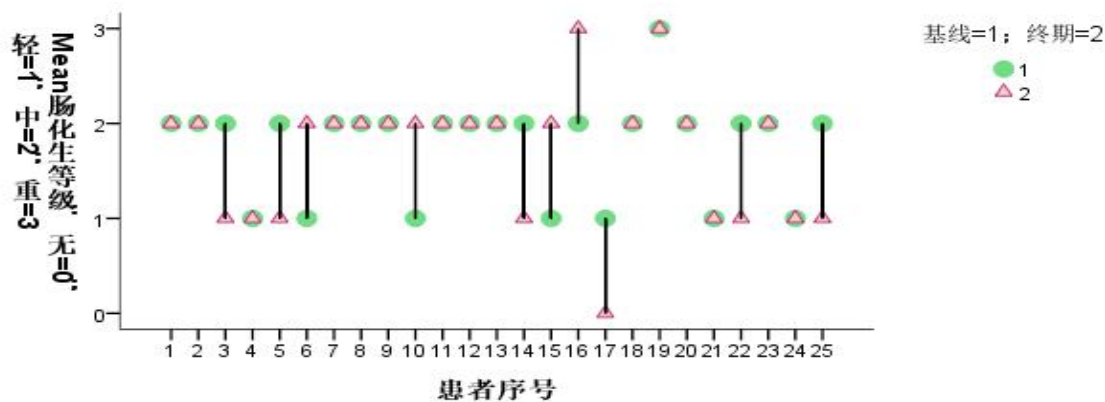


图 3.6 对照组内患者肠化生转归示意图

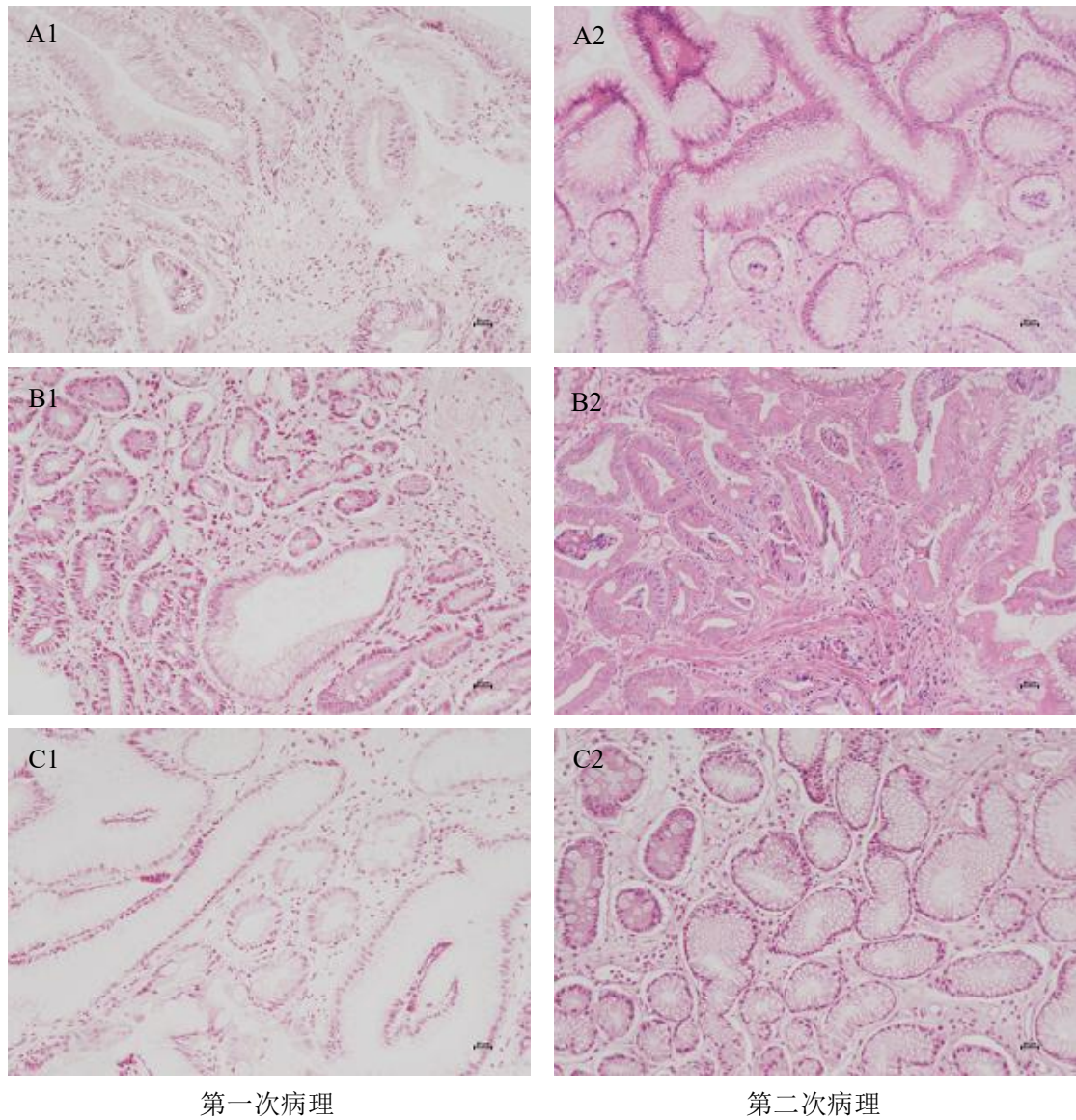
单独对观察组萎缩与肠化生转归情况进行比较发现，萎缩转归中有 1 例痊愈，15 例有效，7 例好转，1 例无效；肠化生转归中有 1 例痊愈，1 例显效，14 例好转，8 例无效；两组总体有效率分别为 95.8%和 66.7%；两组之间差异有统计学意义（ $P<0.001$ ），见表 3.4。

单独对对照组萎缩与肠化生转归情况进行比较发现，萎缩转归中有 1 例痊愈，3 例有效，3 例好转，18 例无效；肠化生转归中有 1 例痊愈，5 例好转，19 例无效；两组总体有效率分别 28.0%和 24.0%；两组之间差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），见表 3.4。

表 3.4 观察组与对照组萎缩与肠化生转归情况比较

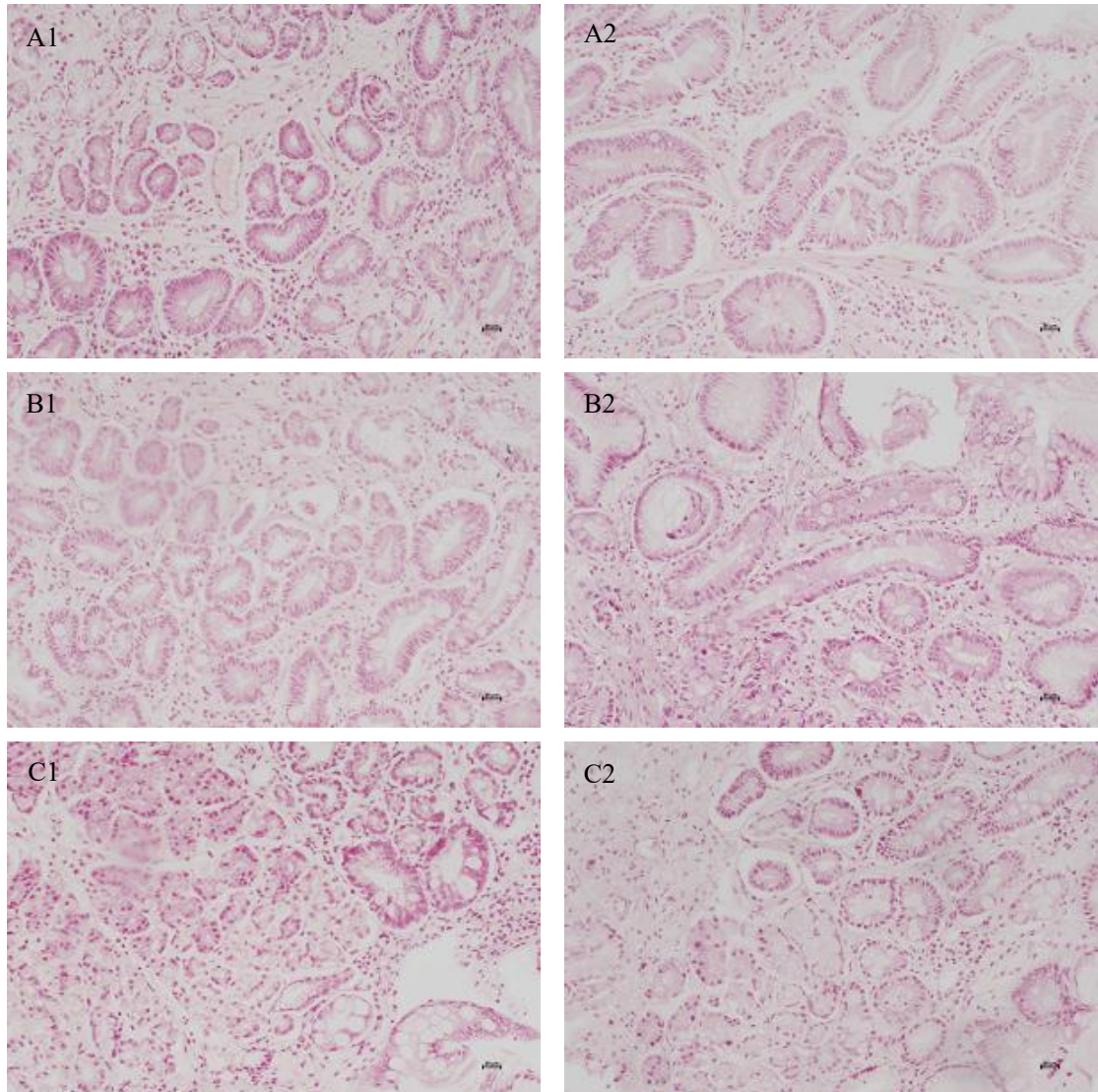
| | | 痊愈 | 显效 | 好转 | 无效 | 总体有效率 | P |
|-----|-----|----|----|----|----|-------|---------|
| 观察组 | 萎缩 | 1 | 15 | 7 | 1 | 95.8% | < 0.001 |
| | 肠化生 | 1 | 1 | 14 | 8 | 66.7% | |
| 对照组 | 萎缩 | 1 | 3 | 3 | 18 | 28.0% | 0.622 |
| | 肠化生 | 1 | 0 | 5 | 19 | 24.0% | |

两组部分患者病理表现变化见下图 3.7 及 3.8。



3.7 观察组

注：A1（H&E，×20）示胃角局灶性中度萎缩、中度肠化生；A2（H&E，×20）示胃角萎缩消失，有轻度肠化生；B1（H&E，×20）示胃窦局灶性轻度萎缩、轻度肠化生；B2（H&E，×20）示胃窦萎缩消失，仍有轻度肠化生；C1（H&E，×20）示胃角局灶性中度萎缩、中度肠化生；C2（H&E，×20）示胃角萎缩消失，有轻度肠化生；提示观察组患者复查病理结果萎缩和肠化生较前有所改善。



第一次病理

第二次病理

3.8 对照组

注：A1（H&E，×20）示胃角局灶性中度萎缩，中度肠化生；A2（H&E，×20）示胃角仍有局灶性中度萎缩，中度肠化生；B1（H&E，×20）示胃角局灶性轻度萎缩，轻度肠化生；B2（H&E，×20）示胃角局灶性中度萎缩，中度肠化生；C1（H&E，×20）示胃角局灶性中度萎缩，中度肠化生；C2（H&E，×20）示胃角仍有局灶性中度萎缩，中度肠化生；提示对照组复查病理结果萎缩和肠化生较前无明显改善。

3.2.3 膳食纤维增加量的影响

据观察组膳食纤维终期较基线增加量，分为<5g/d（1例）、5~10g/d（9例）与>10g/d（14例）三组，进行比较。

在萎缩转归方面，<5g/d组1例好转；5~10g/d组6例显效，2例好转，1例无效；>10g/d组1例痊愈，9例有效，3例好转，1例无效；三组之间比较差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），见表3.6。

在肠化生转归方面，<5g/d组1例好转；5~10g/d组5例好转，4例无效；>10g/d组1例痊愈，1例显效，8例好转，4例无效；三组之间比较亦无统计学意义（ $P>0.05$ ），见表3.7。

表 3.6 膳食纤维增加不同程度萎缩转归情况

| DF 增加量 | n | 痊愈 | 显效 | 好转 | 无效 | P |
|-------------------|----|----|----|----|----|-------|
| <5g/d | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0.448 |
| 5~10g/d | 9 | 0 | 6 | 2 | 1 | |
| >10g/d | 14 | 1 | 9 | 3 | 1 | |
| <5g/d VS 5~10g/d | | | | | | 0.319 |
| <5g/d VS >10g/d | | | | | | 0.235 |
| 5~10g/d VS >10g/d | | | | | | 0.628 |

表 3.7 膳食纤维增加不同程度肠化生转归情况

| DF 增加量 | n | 痊愈 | 显效 | 好转 | 无效 | P |
|-------------------|----|----|----|----|----|-------|
| <5g/d | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0.487 |
| 5~10g/d | 9 | 0 | 0 | 5 | 4 | |
| >10g/d | 14 | 1 | 1 | 8 | 4 | |
| <5g/d VS 5~10g/d | | | | | | 0.414 |
| <5g/d VS >10g/d | | | | | | 0.792 |
| 5~10g/d VS >10g/d | | | | | | 0.284 |

第4章 讨论

CAG 是胃黏膜固有层腺体减少, 伴或不伴肠化生的一种慢性胃病。在我国 Hp 感染是其最主要的病因。Hp 可导致胃黏膜慢性炎症、腺体萎缩和肠化生的形成, 最终发生癌变。诚然 Hp 感染是导致胃黏膜萎缩和肠化生最主要的危险因素, Hp 不仅会诱发且加速 CAG 向胃癌的进展, 故 CAG 的治疗以根除 Hp 为首要。但关于根除 Hp 后萎缩及肠化生能否改善尚存在争论, Theodoros Rokkas 等^[32]认为根除 Hp 后胃窦和胃体的萎缩都是可逆的, 但肠化生并无明显好转。Jin Wang 等^[33]对 12 项研究进行的荟萃分析发现, 在根除 Hp 1 年之后, 胃体的萎缩可逆, 而胃窦的萎缩改变不明显, 胃体和胃窦的肠化生均无明显好转。

而 Hp 阴性的 CAG 患者尚无确切有效的治疗方法。王宏星^[34]通过分析膳食习惯及营养素摄入情况与萎缩性胃炎患病的关系研究认为谷薯类、蔬菜水果类食物对于防止萎缩性胃炎发病及发展可能是保护性因素。谷薯类、蔬菜水果类食物中含有大量的维生素 C、B 族维生素以及膳食纤维。日本进行的一项随机临床对照试验发现连续 5 年额外补充维生素 C (500mg/d) 对降低萎缩性胃炎发生癌变风险并无益处^[35]。Plummer 等^[36]研究了饮食中连续 3 年补充维生素 C (750mg/d)、维生素 E (600mg/d) 和 β -胡萝卜素 (18mg/d) 对胃癌前病变的影响, 结果表明维生素组和安慰剂组癌前病变的进展和消退并无明显差异。这表明日常饮食中补充维生素可能并不能阻止癌前病变的进展。

近年来, 大量研究证据表明高膳食纤维饮食能够降低胃癌的发生风险^[12], 膳食纤维因其特有的抗炎、抗氧化和免疫调节能力在抑制胃癌及其癌前病变的发生发展方面具有重要作用。但迄今为止尚未有关于高膳食纤维饮食干预 CAG 相关临床研究的报道, 因此本研究的重点是初步探索高膳食纤维饮食干预对 Hp 阴性的局灶性 CAG 患者的影响。

本次研究发现, 经膳食指导后, 观察组患者的日常 DF 摄入量较前明显增加, 增加量约 10g/d, 达到高膳食纤维饮食, 而对照组无明显变化, 仍保持低膳食纤维饮食。在萎缩转归方面, 观察组, 24 例患者中有 1 例痊愈, 15 例显效, 7 例好转, 1 例无效, 总体有效率为 95.8%; 对照组, 25 例患者中有 1 例痊愈, 3 例显效, 3 例好转, 18 例无效, 总体有效率为 28.0% ($P<0.001$)。在肠化生转归

方面，观察组，24 例患者中有 1 例痊愈，1 例显效，14 例好转，8 例无效，总体有效率为 66.7%；对照组，25 例患者中有 1 例痊愈，5 例好转，19 例无效，总体有效率为 24.0% ($P<0.05$)。观察组中无论是萎缩还是肠化生，其好转率均高于对照组，这表明高膳食纤维饮食有利于 CAG 患者萎缩与肠化生的转归，这与大量文献报导高膳食纤维饮食能降低胃癌及其癌前病变发生风险相符，但本研究萎缩与肠化生总体有效率分别为 95.8% 和 66.7%，可能与临床实际不符，实际临床有效率可能并没有如此高。分析主要原因有以下几点：（1）本研究因研究经费受限，所有检查患者均自费，为减少患者负担并未按照悉尼系统建议的取 5 块活检（胃体、胃窦各 2 块，胃角 1 块），而是内镜医师根据病变情况和需要在可疑萎缩部位取 2~3 块组织活检，取材部位的不同可能使结果产生了偏差。因 CAG 大多为局灶性萎缩和肠化生，呈点片状分布，目前的活检方法可因所取标本部位不同而导致病理诊断有所差异，是否能准确诊断胃癌前病变值得商榷。今后有条件时可以进行有目标的光学活检，研究表明利用共聚焦微探头结合靶向活检可提高胃癌前病变及胃癌的诊断效率，且能减少活检数目^[37]；或者在第一次取活检部位进行胃黏膜定标活检，浙江大学自主研发的胃黏膜定标活检钳及以 1:10 浓度 0.5ml 印度墨汁作为定标液被认为可对胃黏膜进行精准定位活检，在定位 15 个月后标记依然比较清晰^[38]。（2）在随访过程中，我们注意到观察组中有部分患者曾服用 1~2 个月的替普瑞酮，高谢琼等^[39]在评估替普瑞酮对 Hp 阴性 CAG 患者的临床疗效的随机临床对照研究中发现，连续服用 3 个月的替普瑞酮对 CAG 的好转有促进作用 ($P=0.001$)；亦有患者间断服用胃复春等中药制剂，龙彦^[39]对 CAG 患者进行的一项随机临床对照试验研究发现，经过 24 周治疗后加服胃复春的观察组较对照组的临床治疗有效率高 ($P=0.003$)。这些药物因素也可能促进了胃黏膜的修复，提高了临床有效率。这都对我们今后的进一步研究中具有警示意义，尽量做到两次活检部位一致，此基础上再于可疑萎缩部位另取活检；同时尽量控制药物影响因素，除了将长期 (>3 个月) 服用胃黏膜保护剂作为排除标准之一外，患者复查胃镜前半年内应未服用胃黏膜保护剂或予中药及中药制剂等治疗。此外，就萎缩与肠化生转归率而言，虽然观察组优于对照组，但对照组中亦出现了萎缩与肠化生好转的情况，除上所述可能与取材部位偏差有关之外，亦有可能和萎缩与肠化生在曾有 Hp 感染的患者在根除 Hp 之后的自然转归有关。

同时，研究发现，观察组中大多数患者萎缩好转同时，肠化生并未同时恢

复,两次活检部位一致的患者中仅有1例轻度萎缩和轻度肠化生完全转归。这表明萎缩的转归在同等时间内优于肠化生。这可能与肠化生本身要比萎缩的恢复更难有关。Kim等^[27]认为萎缩和肠化生的可逆性速度或程度不同,肠化生期黏膜损伤存在一个“组织学上的不可逆点”,在此之后可能无法改善为正常胃黏膜。

目前国内外常用的膳食调查方法有:24h膳食回顾法、膳食史法、食物频率问卷法、称重法等。其中,称重法最为准确,但实际操作困难。记录个人食物摄入资料通常选择24h膳食回顾法,一次记录资料可较为准确地反映近期一段时间内食物摄入情况,但对长期食物摄入情况代表性较差^[41]。借鉴中国居民营养与健康调查方法^[42],本试验采用3日24h膳食回顾法(两个工作日,一个休息日)对患者日常饮食摄入状况进行调查。在试验终期调查发现,观察组人群的每日DF摄入量明显高于基线,平均总DF摄入量增加约10g/d;而对照组无明显变化,平均总DF摄入量增加约1g/d。对照组DF摄入量的增加可能与部分患者受试验影响,从而重视自己的疾病状况,在一定程度上增加了DF摄入量有关。

DF是人体肠道中既不能消化也不能吸收的碳水化合物,包括纤维素、半纤维素、果胶、树胶、菊粉、低聚果糖、低聚半乳糖、蜡、植酸、角质、皂苷、木质素、单宁、酚类化合物等^{[16][17]}。DF成分多种多样,具有强大的抗炎、抗氧化和免疫调节能力,考虑DF对Hp阴性的局灶性CAG患者的影响机制主要有以下几个方面:(1)部分DF(如木质素、柑橘果胶、单宁、皂苷、植酸)可抑制iNOS和COX-2的表达^[18-22];(2)部分DF(如抗性淀粉、非淀粉多糖、低聚糖)可在肠道内进行发酵产生SCFAs,SCFAs从肠黏膜上皮细胞进入血流后作为信号分子与周围组织细胞相互作用,抑制内皮细胞炎症因子IL-6和IL-8的产生,并减少VCAM-1的表达^[25];(3)DF中的多酚类物质通过抑制DNA甲基转移酶,减少细胞中DNA甲基化异常积累^[29]。本研究原想研究DF的种类是否会对CAG患者的转归情况造成影响,但基线与终期对比发现,SDF与IDF各自所占比例无明显变化,因此暂无法比较萎缩与肠化生的转归是和哪种DF摄入增多更为密切,后期可进一步单独研究SDF与IDF对萎缩与肠化生的影响。此外,我们将观察组研究对象DF增加摄入量分为三组(<5g/d 1例、5~10g/d 9例与>10g/d 14例)进行比较来看,CAG患者萎缩与肠化生转归情况无明显差别($P>0.05$)。本研究因样本量小可能未能反映出差异,需要将来增加样本量以进一步研究。

第 5 章 结论

高膳食纤维饮食对 CAG 的腺体萎缩、肠上皮化生可能具有改善作用，从高膳食纤维饮食可以降低胃癌发生风险来看，提倡高膳食纤维饮食对阻止 CAG 的发生发展有益，值得长期坚持。

第6章 不足与展望

限于研究经费和周期的原因，本研究仅仅在这方面做了一个初步的探索。因本研究病例数较少、观察时间不够长、前后活检部位有差异等，实际确切有效率还有待进一步考究。高膳食纤维饮食是否对改善 CAG 的萎缩与肠化生确切有效，还需要增加病例数扩大样本量、延长观察时间、更加精确的定标活检及除外药物因素、Hp 根除后时限等对 CAG 病程的影响以进行更准确深入的研究。膳食纤维对萎缩与肠化生的具体影响机制是什么、膳食纤维对炎症因子的影响、可溶性膳食纤维与不可溶性膳食纤维对 CAG 患者的影响是否有差别、高膳食纤维的摄入量水平对 CAG 患者的影响程度等，还需要基础研究和更多大样本、长时间、多中心、随机对照临床研究进一步的探究。

致 谢

时光荏苒，白驹过隙，一转眼，三年研究生生涯已进入尾声。回首这段时光，从初来懵懂到逐渐成长，收获许多。

首先，要感谢我的导师王农荣教授。导师严谨治学、博学广闻，是我们学习的榜样，对我在临床的学习、论文的构思及撰写都有很大的帮助；在生活中遇到困惑时，导师温柔的话语也总是激励着我向前进。在此谨向我的导师表示最诚挚的感谢和崇高的敬意！

同时，由衷感谢邓欢老师对我论文悉心的指导与帮助，您认真严谨的科研工作态度、精益求精的科研精神使我开阔了视野，拓展了科研思路，指引着我在科研道路上前进！

同时感谢在医院轮科期间科室的各位老师对我的关心和教导，感谢各位师兄姐妹们及室友们对我学习和生活上的陪伴、支持和帮助！

最后衷心感谢我的家人在我学习和生活中的鼓励与支持！

感谢所有帮助过我的人！

吴姿

2020 年 6 月

参考文献

- [1] 中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识意见(2017年, 上海) [J]. 中华消化杂志, 2017,11(37):721-738.
- [2] Huan Song I G E Z. Incidence of gastric cancer among patients with gastric precancerous lesions: observational cohort study in a low risk Western population[J]. BMJ (online), 2015,351:h3867.
- [3] Park Y H, Kim N. Review of Atrophic Gastritis and Intestinal Metaplasia as a Premalignant Lesion of Gastric Cancer[J]. Journal of Cancer Prevention, 2015,20(1):25-40.
- [4] de Jesus S M, de Moraes J A, Da S V, et al. Helicobacter pylori urease induces pro-inflammatory effects and differentiation of human endothelial cells: Cellular and molecular mechanism[J]. HELICOBACTER, 2019,24(3):e12573.
- [5] Wong B C Y, Zhang L, Ma J, et al. Effects of selective COX-2 inhibitor and Helicobacter pylori eradication on precancerous gastric lesions[J]. GUT, 2012,61(6):812-818.
- [6] Desai S J, Prickril B, Rasooly A. Mechanisms of Phytonutrient Modulation of Cyclooxygenase-2 (COX-2) and Inflammation Related to Cancer[J]. NUTR CANCER, 2018,70(3):350-375.
- [7] Butcher L D, den Hartog G, Ernst P B, et al. Oxidative Stress Resulting From Helicobacter pylori Infection Contributes to Gastric Carcinogenesis[J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2017,3(3):316-322.
- [8] Dong T, Feng Q, Liu F, et al. Alteration of stomach microbiota compositions in the progression of gastritis induces nitric oxide in gastric cell[J]. EXP THER MED, 2017,13(6):2793-2800.
- [9] Hunt R H, Yaghoobi M. The Esophageal and Gastric Microbiome in Health and Disease[J]. Gastroenterol Clin North Am, 2017,46(1):121-141.
- [10] Yasmin R, Siraj S, Hassan A, et al. Epigenetic regulation of inflammatory cytokines and associated genes in human malignancies[J]. Mediators Inflamm, 2015,2015:201703.
- [11] Lahner E, Carabotti M, Annibale B. Treatment of Helicobacter pylori infection in atrophic gastritis[J]. WORLD J GASTROENTERO, 2018,24(22):2373-2380.
- [12] Veronese N, Solmi M, Caruso M G, et al. Dietary fiber and health outcomes: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses[J]. AM J CLIN NUTR, 2018,107(3):436-444.
- [13] Vahid F, Shivappa N, Faghfoori Z, et al. Validation of a Dietary Inflammatory Index (DII) and Association with Risk of Gastric Cancer: a Case-Control Study[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2018,19(6):1471-1477.
- [14] Jeong M, Park J M, Han Y M, et al. Dietary prevention of Helicobacter pylori-associated

- gastric cancer with kimchi[J]. *Oncotarget*, 2015,6(30):29513-29526.
- [15] Li S, Huang M, Chen Q, et al. Confirming the Effects of Qinghuayin against Chronic Atrophic Gastritis and a Preliminary Observation of the Involved Inflammatory Signaling Pathways: An In Vivo Study[J]. *EVID-BASED COMPL ALT*, 2018,2018:1-8.
- [16] Stephen A M, Champ M M, Cloran S J, et al. Dietary fibre in Europe: current state of knowledge on definitions, sources, recommendations, intakes and relationships to health[J]. *NUTR RES REV*, 2017,30(2):149-190.
- [17] Macagnan F T, Da Silva L P, Hecktheuer L H. Dietary fibre: The scientific search for an ideal definition and methodology of analysis, and its physiological importance as a carrier of bioactive compounds[J]. *FOOD RES INT*, 2016,85:144-154.
- [18] Szopa A, Dziurka M, Warzecha A, et al. Targeted Lignan Profiling and Anti-Inflammatory Properties of Schisandra rubriflora and Schisandra chinensis Extracts[J]. *MOLECULES*, 2018,23(12):3103.
- [19] Cao J, Tang D, Wang Y, et al. Characteristics and immune-enhancing activity of pectic polysaccharides from sweet cherry (*Prunus avium*)[J]. *FOOD CHEM*, 2018,254:47-54.
- [20] Hoffmann J, Casetti F, Bullerkotte U, et al. Anti-Inflammatory Effects of Agrimoniin-Enriched Fractions of *Potentilla erecta*[J]. *MOLECULES*, 2016,21(6):792.
- [21] Vinh L B, Lee Y, Han Y K, et al. Two new dammarane-type triterpene saponins from Korean red ginseng and their anti-inflammatory effects[J]. *BIOORG MED CHEM LETT*, 2017,27(23):5149-5153.
- [22] Arya M, Tiwari P, Tripathi C B, et al. Colloidal Vesicular System of Inositol Hexaphosphate to Counteract DMBA Induced Dysregulation of Markers Pertaining to Cellular Proliferation/Differentiation and Inflammation of Epidermal Layer in Mouse Model[J]. *Mol Pharm*, 2017,14(3):928-939.
- [23] Xia Q, Bai Q R, Dong M, et al. Interaction Between Gastric Carcinoma Cells and Neural Cells Promotes Perineural Invasion by a Pathway Involving VCAM1[J]. *Dig Dis Sci*, 2015,60(11):3283-3292.
- [24] Monk J M, Zhang C P, Wu W, et al. White and dark kidney beans reduce colonic mucosal damage and inflammation in response to dextran sodium sulfate[J]. *J NUTR BIOCHEM*, 2015,26(7):752-760.
- [25] Li M, van Esch B, Henricks P, et al. Time and Concentration Dependent Effects of Short Chain Fatty Acids on Lipopolysaccharide- or Tumor Necrosis Factor alpha-Induced Endothelial Activation[J]. *FRONT PHARMACOL*, 2018,9:233.
- [26] Si Wu Y Z L Z, Liu W L W Y. Methylation and expression of non-clustered protocadherins encoding genes and risk of precancerous gastric lesions in a high-risk population[J]. *Oncotarget*, 2018,7(24):37132-37144.
- [27] Kim N. Chemoprevention of gastric cancer by *Helicobacter pylori* eradication and its underlying mechanism[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2019,34(8).
- [28] Tahara S, Tahara T, Horiguchi N, et al. DNA methylation accumulation in gastric mucosa

- adjacent to cancer after *Helicobacter pylori* eradication[J]. INT J CANCER, 2019,144(1):80-88.
- [29] Russo G L, Vastolo V, Ciccarelli M, et al. Dietary polyphenols and chromatin remodeling[J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2017,57(12):2589-2599.
- [30] Watanabe T. Food Composition Tables of Japan and the Nutrient Table/Database[J]. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo), 2015,61 Suppl:S25-S27.
- [31] Dixon M F M D, Genta R M M D, Yardley J H M D, et al. Classification and Grading of Gastritis: The Updated Sydney System[J]. The American Journal of Surgical Pathology, 1996,20(10):1161-1181.
- [32] Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, et al. The Long-term Impact of *Helicobacter pylori* Eradication on Gastric Histology: a Systematic Review and Meta-analysis[J]. HELICOBACTER, 2007,12(s2):32-38.
- [33] Wang J, Xu L, Shi R, et al. Gastric Atrophy and Intestinal Metaplasia before and after *Helicobacter pylori* Eradication: A Meta-Analysis[J]. DIGESTION, 2011,83(4):253-260.
- [34] 王宏星. 萎缩性胃炎患者膳食与营养情况调查分析[J]. 公共卫生与预防医学, 2019,30(1):126-129.
- [35] Ma E, Sasazuki S, Sasaki S, et al. Vitamin C supplementation in relation to inflammation in individuals with atrophic gastritis: a randomised controlled trial in Japan[J]. Br J Nutr, 2013,109(6):1089-1095.
- [36] Plummer M, Vivas J, Lopez G, et al. Chemoprevention of precancerous gastric lesions with antioxidant vitamin supplementation: a randomized trial in a high-risk population[J]. Journal of the National Cancer Institute, 2007,99(2):137-146.
- [37] 郑优优. 共聚焦微探头在胃黏膜肠上皮化生、上皮内瘤变、胃癌中的诊断价值[学位论文]. 山东大学, 2015. 45.
- [38] 孙蕾民. 胃癌前期病变监测关键技术研究及热休克蛋白表达意义探讨[学位论文]. 浙江大学, 2006. 126.
- [39] 高谢琼, 张小军, 朱文娟, 等. 替普瑞酮治疗幽门螺杆菌阴性萎缩性胃炎的临床疗效[J]. 临床医学研究与实践, 2018,3(28):61-62.
- [40] 龙彦. 胃复春片治疗慢性萎缩性胃炎的疗效观察[J]. 医学理论与实践, 2019,32(7):998-999.
- [41] 何丽, 赵文华. 120 膳食调查方法的特点与应用[J]. 国外医学(卫生学分册), 2003,30(6):368-371.
- [42] 郭齐雅, 于冬梅, 俞丹, 等. 1959、1982、1992、2002 及 2010—2013 年中国居民营养与健康状况调查/监测比较分析[J]. 卫生研究, 2016,45(04):542-547.

综 述

膳食纤维与幽门螺杆菌相关性萎缩性胃炎研究进展

吴姿（综述） 王农荣（审校）

摘要：

胃癌是全球最常见的恶性肿瘤之一，预后相对较差，严重威胁人类健康。而慢性萎缩性胃炎，作为公认的胃癌前病变之一，目前仍没有确切的有效治疗方法。近年来，研究显示低膳食纤维饮食是胃癌发生的危险因素，膳食纤维因其特有的抗炎、抗氧化和免疫调节作用能够抑制胃癌及其癌前病变的发生发展。虽然已有研究表明营养干预或强抗炎剂可以预防胃癌的发生，但长期服用强抗炎剂存在副作用，故高膳食纤维饮食是目前为止预防胃癌及其癌前病变最好的选择。以往的研究大多都来自于基于人群的流行病学研究，得出了高膳食纤维饮食与胃癌发生呈负相关的结论，并未具体分析，本文将从幽门螺杆菌的致病性及各类膳食纤维作用出发，具体阐述膳食纤维在改善幽门螺杆菌相关性萎缩性胃炎及胃癌中的作用机制。

关键词：膳食纤维；幽门螺旋杆菌；慢性萎缩性胃炎；胃癌

慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis,CAG)是以胃黏膜固有腺体萎缩常伴肠上皮化生为特点的一类慢性胃炎，其发生是幽门螺旋杆菌(helicobacterpylori, Hp)感染、环境因素和遗传因素共同作用的结果，其中 Hp 感染是最主要的病因^[1]。胃癌的发生亦与饮食结构及 Hp 高度相关^[2]。Hp 感染后，胃癌发生遵循着“浅表性胃炎→萎缩性胃炎→肠上皮化生→不典型增生→肠型胃癌”的疾病模式^[3]。CAG 作为重要的胃癌前病变之一，大多患者无任何症状，不具有特征性，使得“早发现、早诊断、早治疗”存在难点，暂时没有统一或绝对有效的治疗方法。而已有许多研究表明，膳食纤维(dietary fiber,DF)因其特有的抗炎、抗氧化和免疫调节能力在胃癌的发生发展过程中发挥重要作用，高 DF 饮食能够降低胃癌的发生风险^[4]。

1 DF 的定义及其功能

DF 被定义为在人体肠道中既不能被消化也不能被吸收的物质, 包括: (1) 从水果、蔬菜、谷物和块茎中提取的非淀粉多糖 (Non-starch polysaccharides, NSP), 包括纤维素、半纤维素、果胶、树胶、黏液; (2) 耐不消化寡糖, 包括菊粉、低聚果糖、低聚半乳糖; (3) 抗性淀粉; (4) 与 NSP 和木质素复合物有关的木质素物质: 蜡、植酸、角质、皂苷、木质素、单宁^[5]。Macagnan FT 等^[6]认为与植物细胞壁相关的酚类化合物也是与 DF 相关的成分, 如多酚、酚类抗氧化剂, 本文也将其归入 DF 的范畴。

各种纤维成分的溶解性、发酵性和黏度等特性不同, 决定了纤维在体内发挥不同的效果, 包括改善便秘、降低心血管疾病风险、降血脂、降血糖、改善肥胖、免疫调节和预防肠癌等。如水溶性、粘性纤维(如 β -葡聚糖、果胶等)能降血脂和降血糖, 而不溶性、非发酵性纤维(如纤维素、木质素、一些半纤维素)具有通便效果^[7]。此外, 可发酵性纤维(抗性淀粉、非淀粉多糖、不可消化的低聚糖)在结肠经过肠道菌群发酵, 产生大量短链脂肪酸(SCFAs), 对免疫调节和抑制炎症有重要作用^[8]。

Reynolds A 等^[9]进行的荟萃分析发现, 当每日 DF 摄入量在 25g 至 29g 之间时, 能最大程度降低系列疾病的发生风险。然而, 2018 年张继国等^[10]对我国 15 省成年居民 DF 摄入状况的调查发现, 我国成年居民总 DF 摄入量平均为 18.5g/d, 并未达到《中国居民膳食营养素参考摄入量 (2013)》推荐的成人 DF 的适宜摄入量 25g/d。因此, 高 DF 饮食需要被提倡。

2 高 DF 饮食与胃癌

近年来, 越来越多的研究表明, 高 DF 饮食能够降低发生胃癌的风险。Zhang Z 等^[11]的荟萃分析表明增加 DF 摄入量可降低胃癌风险, 且剂量-效应分析显示, 在日常膳食摄入的基础上 (15g/d), 每天增加 10g DF 摄入量可显著降低胃癌风险。CAG 是胃癌的一种重要癌前病变, 高 DF 饮食是否能够通过抑制 Hp 致癌性炎症来预防 CAG 及胃癌的发生, 这将为 CAG 及胃癌防治提供一个新的思路。

3 CAG 与胃癌

Hp 是一种革兰氏阴性多鞭毛螺旋菌,定植在人的胃肠道中,可导致炎症、溃疡、恶性肿瘤等疾病的发展。它在胃的酸性环境中生存适应机制主要有两种:一是尿素酶,它水解尿素并释放氨,氨又中和胃酸,使 Hp 存活并在胃黏膜上定植;二是通过一系列的活性粘附分子附着在胃上皮上^[12]。

虽然我国的 Hp 感染率由 2000 年的 60.5%降至目前的 52.2%,但 CAG 的患病率在不断上升,目前占慢性胃炎中的 17.7%^[1]。研究表明,有 2%的萎缩性胃炎和 2.6%的肠上皮化生,5.3%的异型增生将在 20 年内发展为胃癌^[3]。Hp 长期感染所导致的慢性炎症、氧化应激和 DNA 损伤,可能是胃癌发生的基础。

Hp 能够诱导宿主的免疫反应,并为自身创造一个可耐受、利于生存的环境,从而形成对宿主有害的慢性炎症环境。Hp 的毒力因子主要有两种:细胞毒素相关基因 A (CagA)和空泡细胞毒素 A (VacA),有助于其逃避免疫系统和破坏宿主细胞。CagA 可以影响细胞的形状、运动和增殖, VacA 能够在进入宿主细胞后诱导炎症细胞因子释放,并能导致转录因子 NF- κ B 的激活,而 NF- κ B 在一系列细胞过程中至关重要,包括产生免疫和炎症反应、细胞粘附、分化、增殖和凋亡^[13]。

研究表明, Hp 可诱导环氧化酶-2 (COX-2) 过表达,在胃癌及癌前病变中均有较高水平的 COX-2 表达^[14]。COX-2 及其下游产物前列腺素 E2 (PGE2)能够刺激癌细胞增殖,促进血管生成以及抑制癌细胞凋亡,增加转移潜能,对肿瘤组织炎症微环境的形成起着关键作用^[15]。

此外, Hp 可导致巨噬细胞和中性粒细胞中活性氧(ROS)和活性氮(RNS)过度形成,这对 DNA、脂蛋白和细胞膜具有潜在的破坏作用。同时, Hp 能促进诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的表达,产生一氧化氮(NO),并可进一步生成强氧化剂过氧亚硝酸盐^[16]。大量研究证据表明 NO 在胃癌发生发展中作为重要的内源性诱变因子、血管生成因子、原癌基因表达增强因子和凋亡抑制因子^[17]。而亚硝酸盐浓度的增加将导致膳食胺更快地亚硝化,从而导致氮-亚硝基化合物浓度的增加,增加发生胃癌的风险^[18]。

长期活跃的 Hp 感染还能诱导产生 DNA 甲基转移酶 1 (DNMT1),导致胃黏膜细胞异常的 DNA 甲基化^[13]。而 DNA 甲基化在肿瘤的发生和发展中起着重要作用,包括白细胞的招募、新血管生成、增殖、存活、侵袭,以及肿瘤细胞的转移等^[19]。

综上所述，感染 Hp 后，可引起胃黏膜长期慢性炎症反应，胃黏膜上皮细胞增殖和凋亡程度也发生改变，易引发腺体萎缩和肠上皮化生，诱导 DNA 发生突变，最终发生癌变。因此，通过预防或消除 Hp 感染，严格控制 Hp 相关炎症或氧化应激，抑制 COX-2 过表达，减少 NO 产生，减轻 DNA 甲基化是抑制萎缩性胃炎及胃癌发生发展的重要措施。

4 DF 与 CAG

4.1 DF 对 Hp 的影响

每一个感染 Hp 的胃都会发展成慢性胃炎，但只有一小部分患者会出现临床表现、消化不良症状或感染并发症^[20]。在感染早期，萎缩性胃炎患者并没有许多特异的临床症状，若不通过一些特殊的检查如 ¹³C 尿素呼气试验或胃黏膜组织活检等，患者并不自知感染了 Hp。若能预防 Hp 的感染，或在感染早期抑制 Hp 的生长，将能够减少萎缩性胃炎的发生。

Maukonen J 等^[21]发现严格素食（高 DF 饮食）者的胃内，厌氧链球菌、胃链球菌、放线菌和乳酸菌的数量非常丰富。且研究发现，乳酸菌能够掩盖 Hp 在人类上皮细胞的结合位点，干扰 Hp 的活力和其对胃黏膜的粘附^[20]。研究表明，益生元（主要包括果糖寡糖、菊粉、半乳糖寡糖、反式半乳糖寡糖和乳果糖）能通过促进乳酸菌的生长，从而增强胃黏膜免疫防御和抑制 Hp 对胃上皮细胞的粘附，进而降低 Hp 密度和减轻其引起的炎症反应^[20]。此外，研究表明植物源多糖（包括淀粉、纤维素、多聚糖、果胶等）也可以作为潜在的抗粘附化合物，防止细菌与胃黏膜细胞对接^[23]。

因此，通过增加 DF 的摄入，尤其是富含菊粉、低聚果糖、半乳糖的蔬菜水果，如洋蓟、洋葱、菊苣、大蒜和韭菜等，进而增加胃肠道内乳酸菌的数量，抑制 Hp 的生长，并降低 Hp 与胃黏膜上皮细胞的粘附，能够预防并控制 Hp 感染。

4.2 DF 抑制慢性炎症

慢性炎症在胃癌及其癌前病变发生中起着重要作用。根除 Hp 已成为预防癌

前病变及胃癌的首选治疗之一，但并非所有患者都能从中获益。Chen HN 等^[24]对随机对照试验进行的荟萃分析显示，根除 Hp 并不能降低肠化生或异型增生患者进展为胃癌的风险，预防 Hp 相关的癌变只对那些尚未开始恶性过程的人有利。也就是说，即使 Hp 被完全根除，胃炎症仍然存在。

Vahid F 等^[25]探讨了膳食炎症与胃癌的关系，研究表明，与吃抗炎食物（大量水果和蔬菜）的人相比，吃促炎食物（大量红肉和加工肉类）的人患胃癌的几率更高。因此，许多研究学者试图通过膳食治疗抑制慢性炎症，从而延缓甚至逆转萎缩性胃炎进展，降低胃癌发生风险。例如，Jeong M 等^[26]证明其研发的预防癌症泡菜能够通过其抗氧化、抗炎、抗突变机制预防 Hp 引起的 CAG 和胃癌。Li S 等^[27]研究发现中药方剂清化饮主要通过下调炎症信号通路治疗 CAG。众所周知，大多数 DF 都具有显著的抗炎和抗氧化活性，故从高 DF 饮食中摄入大量的抗氧化分子是减少氧化应激和炎症反应所致损伤的一种合适策略。

4.2.1 DF 抑制 COX-2 与 iNOS 的表达

多项研究均表明，Hp 所导致的 COX-2 与 iNOS 过表达在胃炎的萎缩、肠上皮化生、癌变过程中起重要作用。因此，抑制 COX-2 和 iNOS 的过表达是治疗萎缩性胃炎的重要途径。

Szopa A 等^[28]的体外试验表明五味子提取的木质素对 COX-2 有明显的抑制作用。Hp 细胞壁表面的脂多糖能够激活 NF- κ B，进而诱导级联式炎症的发生，而这一过程可被柑橘果胶阻断，柑橘果胶可以与脂多糖结合，导致脂多糖与受体结合减少，进而抑制脂多糖诱导的巨噬细胞 iNOS 和 COX-2 表达升高^[29, 30]。单宁通过清除自由基和抑制炎症介质（如某些细胞因子、iNOS 和 COX-2）的表达发挥它的体内外抗炎作用^[31]。人参皂苷通过降低巨噬细胞中炎症因子(IL-6 和 TNF- α)的生成和下调 COX-2、iNOS 的表达来发挥抗炎作用^[32]。存在于大多数谷类、坚果、油籽、豆类中的植酸，具有重要的抗血管生成作用，也可以抑制 COX-2 表达^[33]。此外，酚类化合物通过抑制细胞周期、调节致癌物质代谢和癌基因表达、抑制 DNA 结合和细胞增殖以及分化来诱导细胞凋亡，从而发挥强大的抗氧化、抗癌、抗诱变和抗炎作用^[15]。Jeong M 等^[34]研究发现青蒿和绿茶提取物在 Hp 感染的体外细胞模型中可显著降低 COX-2、iNOS 的表达。通过增加这类食物的摄入可减缓胃黏膜炎症。

4.2.2 DF 抑制粘附分子的表达

已有研究表明, 内皮细胞粘附分子可能在肿瘤的进展和转移中发挥作用, Hp 的刺激可增加细胞内粘附分子-1 (ICAM-1)、血管细胞粘附分子-1 (VCAM-1) 及 E - 选择素的表达, 促进中性粒细胞 - 内皮细胞粘附^[13]。同时, 在临床胃癌组织标本中发现 VCAM1 的表达上调^[35]。而可发酵性 DF (包括抗性淀粉、非淀粉多糖和低聚糖) 在肠道内发酵产生的短链脂肪酸(SCFAs)可抑制这一过程。

SCFAs, 主要由醋酸、丙酸和丁酸组成, 可以直接抑制 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等细胞因子的产生和释放, 从而发挥 DF 所具有的肠道抗炎活性^[36]。当它通过肠上皮细胞进入血流, 作为信号分子与周围组织细胞相互作用, 能够发挥全身抗炎作用。Li M 等^[37]发现血液循环中的 SCFAs 不仅能够抑制内皮细胞炎症因子 IL-6 和 IL-8 的产生, 并且可减少 VCAM-1 的表达, 其中丁酸盐能显著抑制单核细胞与内皮细胞单层的粘附。

因此, 通过增加富含可发酵性 DF 食物的摄入, 如香蕉、马铃薯、玉米、小麦、谷物和豆类等水果蔬菜, 进而增加肠道内及血液中丁酸盐的浓度, 抑制细胞粘附分子的表达, 这可能是抑制胃癌发生发展的一种方法。

4.2.3 DF 抑制 DNA 甲基化

Hp 感染胃黏膜后, 癌前病变中异常积累的 DNA 甲基化被认为是胃癌发生的基础^[38]。但关于根除 Hp 治疗能否逆转 DNA 甲基化目前仍没有统一定论。最近的一项全基因组甲基化谱研究表明, 许多基因在 Hp 感染下存在差异甲基化, 根除 Hp 可以以基因特异性的方式减少异常的 DNA 甲基化^[39]。而 Tahara S 等^[40]的数据显示, 在根除 Hp 后, DNA 甲基化的积累不可逆转, 残留的胃萎缩和肠化生不可逆转。

DNA 甲基化是一种表观遗传修饰, 它是由 DNA 甲基转移酶催化 S-腺苷甲硫氨酸作为甲基供体, 将胞嘧啶转变为 5-甲基胞嘧啶的一种反应, 而表观遗传具有可逆性, 可由营养物质调节, 其中膳食多酚尤为重要。多酚首先在小肠细胞中代谢, 吸收后, 通常与甲基或硫酸盐基团和/或葡萄糖醛酸结合, 进入血液循环。它们能抑制 DNA 甲基转移酶, 从而减少关键致癌基因的 DNA 甲基化, 通过调节细胞凋亡, 防止血管生成和肿瘤细胞增殖显示出抗癌作用^[41]。

因此, 通过增加摄入富含多酚类物质的食物, 如柑橘、浆果、猕猴桃、樱

桃、苹果、梨、绿茶、葡萄等，减少基因的 DNA 甲基化，从而抑制胃癌及其癌前病变的进展。

综上所述，高 DF 饮食能够预防 Hp 的感染，抑制胃炎的进展，减少 DNA 甲基化，从而防治萎缩性胃炎及胃癌的发生发展。

5 结语

CAG 是胃癌的主要癌前病变之一，根除 Hp 感染能改善胃黏膜炎症、减少细胞增殖,可降低胃癌进展期病变和胃癌的风险。但目前,由于对抗生素耐药性的增加和疫苗的缺乏，对抗 Hp 感染变得日益严峻，且根除 Hp 能否改善黏膜萎缩及肠上皮化生尚存在争论^[42]。而 DF 在人体内的作用千差万别，无论是在 Hp 的预防，还是抑制 Hp 相关胃炎或氧化应激，抑制 DNA 甲基化等方面都有重要作用，显著地发挥了抗炎、抗氧化、抗诱变和细胞保护作用，进而抑制萎缩性胃炎的发生发展，降低胃癌发生的风险。不同谷物、蔬菜、水果、坚果、茶叶等所含的 DF 多种多样，所以从各种来源摄取纤维是很重要的。这一领域的研究需要进行更多的体内外研究，无论是各种 DF 单独对萎缩性胃炎的影响，还是与其他药物和天然产品或膳食补充剂的组合。我们相信，高 DF 饮食策略将会在预防癌症发生发展中发挥重要作用，这将为广大萎缩性胃炎患者群体带来福音。

参考文献:

- [1] 中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识意见(2017 年, 上海) [J]. 中华消化杂志, 2017,11(37):721-38.
- [2] Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention[J]. Prz Gastroenterol, 2019,14(1):26-38.
- [3] Huan Song I G E Z. Incidence of gastric cancer among patients with gastric precancerous lesions: observational cohort study in a low risk Western population[J]. BMJ (online), 2015,351.
- [4] Veronese N, Solmi M, Caruso M G, et al. Dietary fiber and health outcomes: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses[J]. AM J CLIN NUTR, 2018,107(3):436-44.
- [5] Stephen A M, Champ M M, Cloran S J, et al. Dietary fibre in Europe: current state of knowledge on definitions, sources, recommendations, intakes and relationships to health[J]. NUTR RES REV, 2017,30(2):149-90.
- [6] Macagnan F T, Da Silva L P, Hecktheuer L H. Dietary fibre: The scientific search for an ideal

- definition and methodology of analysis, and its physiological importance as a carrier of bioactive compounds[J]. FOOD RES INT, 2016,85:144-54.
- [7] Lambeau K V, McRorie J J. Fiber supplements and clinically proven health benefits: How to recognize and recommend an effective fiber therapy[J]. J Am Assoc Nurse Pract, 2017,29(4):216-23.
- [8] Slavin J. Fiber and Prebiotics: Mechanisms and Health Benefits[J]. NUTRIENTS, 2013,5(4):1417-35.
- [9] Reynolds A, Mann J, Cummings J, et al. Carbohydrate quality and human health: a series of systematic reviews and meta-analyses[J]. LANCET, 2019,393(10170):434-45.
- [10]张继国,王惠君,王志宏,等.中国 15 省(区、直辖市)成年居民膳食纤维摄入状况[J].中国食物与营养.2018,(10):10-12.
- [11] Zhang Z, Xu G, Ma M, et al. Dietary fiber intake reduces risk for gastric cancer: a meta-analysis[J]. GASTROENTEROLOGY, 2013,145(1):113-20.
- [12] Jiro Watari,Nancy Chen,Peter S Amenta, 等 .Helicobacter pylori associated chronic gastritis,clinical syndromes,precancerous lesions,and pathogenesis of gastric cancer development[J].世界胃肠病学杂志: 英文版.2014,(18):5461-5473.
- [13] de Jesus S M, de Moraes J A, Da S V, et al. Helicobacter pylori urease induces pro-inflammatory effects and differentiation of human endothelial cells: Cellular and molecular mechanism[J]. HELICOBACTER, 2019,24(3)
- [14] Wong B C Y, Zhang L, Ma J, et al. Effects of selective COX-2 inhibitor and Helicobacter pylori eradication on precancerous gastric lesions[J]. GUT, 2012,61(6):812-8.
- [15] Desai S J, Prickril B, Rasooly A. Mechanisms of Phytonutrient Modulation of Cyclooxygenase-2 (COX-2) and Inflammation Related to Cancer[J]. NUTR CANCER, 2018,70(3):350-75.
- [16] Butcher L D, den Hartog G, Ernst P B, et al. Oxidative Stress Resulting From Helicobacter pylori Infection Contributes to Gastric Carcinogenesis[J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2017,3(3):316-22.
- [17] Dong T, Feng Q, Liu F, et al. Alteration of stomach microbiota compositions in the progression of gastritis induces nitric oxide in gastric cell[J]. EXP THER MED, 2017,13(6):2793-800.
- [18] Hunt R H, Yaghoobi M. The Esophageal and Gastric Microbiome in Health and Disease[J]. Gastroenterol Clin North Am, 2017,46(1):121-41.
- [19] Yasmin R, Siraj S, Hassan A, et al. Epigenetic regulation of inflammatory cytokines and associated genes in human malignancies[J]. Mediators Inflamm, 2015,2015:201703.
- [20] Schulz C, Koch N, Schutte K, et al. H. pylori and its modulation of gastrointestinal microbiota[J]. J Dig Dis, 2015,16(3):109-17.
- [21] Maukonen J, Saarela M. Human gut microbiota: does diet matter?[J]. Proc Nutr Soc, 2015,74(1):23-36.
- [22] Martinez R C, Bedani R, Saad S M. Scientific evidence for health effects attributed to the consumption of probiotics and prebiotics: an update for current perspectives and future

- challenges[J]. *Br J Nutr*, 2015,114(12):1993-2015.
- [23] Menchicchi B, Hensel A, Goycoolea F M. Polysaccharides as Bacterial Antiadhesive Agents and "Smart" Constituents for Improved Drug Delivery Systems Against *Helicobacter pylori* Infection[J]. *Curr Pharm Des*, 2015,21(33):4888-906.
- [24] Chen H N, Wang Z, Li X, et al. *Helicobacter pylori* eradication cannot reduce the risk of gastric cancer in patients with intestinal metaplasia and dysplasia: evidence from a meta-analysis[J]. *GASTRIC CANCER*, 2016,19(1):166-75.
- [25] Vahid F, Shivappa N, Faghfoori Z, et al. Validation of a Dietary Inflammatory Index (DII) and Association with Risk of Gastric Cancer: a Case-Control Study[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2018,19(6):1471-7.
- [26] Jeong M, Park J M, Han Y M, et al. Dietary prevention of *Helicobacter pylori*-associated gastric cancer with kimchi[J]. *Oncotarget*, 2015,6(30):29513-26.
- [27] Li S, Huang M, Chen Q, et al. Confirming the Effects of Qinghuayin against Chronic Atrophic Gastritis and a Preliminary Observation of the Involved Inflammatory Signaling Pathways: An In Vivo Study[J]. *EVID-BASED COMPL ALT*, 2018,2018:1-8.
- [28] Szopa A, Dziurka M, Warzecha A, et al. Targeted Lignan Profiling and Anti-Inflammatory Properties of *Schisandra rubriflora* and *Schisandra chinensis* Extracts[J]. *MOLECULES*, 2018,23(12):3103.
- [29] Cao J, Tang D, Wang Y, et al. Characteristics and immune-enhancing activity of pectic polysaccharides from sweet cherry (*Prunus avium*)[J]. *FOOD CHEM*, 2018,254:47-54.
- [30] Chen C H, Sheu M T, Chen T F, et al. Suppression of endotoxin-induced proinflammatory responses by citrus pectin through blocking LPS signaling pathways[J]. *BIOCHEM PHARMACOL*, 2006,72(8):1001-9.
- [31] Hoffmann J, Casetti F, Bullerkotte U, et al. Anti-Inflammatory Effects of Agrimoniin-Enriched Fractions of *Potentilla erecta*[J]. *MOLECULES*, 2016,21(6):792.
- [32] Vinh L B, Lee Y, Han Y K, et al. Two new dammarane-type triterpene saponins from Korean red ginseng and their anti-inflammatory effects[J]. *BIOORG MED CHEM LETT*, 2017,27(23):5149-53.
- [33] Arya M, Tiwari P, Tripathi C B, et al. Colloidal Vesicular System of Inositol Hexaphosphate to Counteract DMBA Induced Dysregulation of Markers Pertaining to Cellular Proliferation/Differentiation and Inflammation of Epidermal Layer in Mouse Model[J]. *Mol Pharm*, 2017,14(3):928-39.
- [34] Jeong M, Park J M, Han Y M, et al. Dietary Intervention of *Artemisia* and Green Tea Extracts to Rejuvenate *Helicobacter pylori*-Associated Chronic Atrophic Gastritis and to Prevent Tumorigenesis[J]. *HELICOBACTER*, 2016,21(1):40-59.
- [35] Xia Q, Bai Q R, Dong M, et al. Interaction Between Gastric Carcinoma Cells and Neural Cells Promotes Perineural Invasion by a Pathway Involving VCAM1[J]. *Dig Dis Sci*, 2015,60(11):3283-92.
- [36] Monk J M, Zhang C P, Wu W, et al. White and dark kidney beans reduce colonic mucosal damage and inflammation in response to dextran sodium sulfate[J]. *J NUTR BIOCHEM*,

- 2015,26(7):752-60.
- [37] Li M, van Esch B, Henricks P, et al. Time and Concentration Dependent Effects of Short Chain Fatty Acids on Lipopolysaccharide- or Tumor Necrosis Factor alpha-Induced Endothelial Activation[J]. FRONT PHARMACOL, 2018,9:233.
- [38] Zhang Y, Zhang X R, Park J L, et al. Genome-wide DNA methylation profiles altered by Helicobacter pylori in gastric mucosa and blood leukocyte DNA[J]. Oncotarget, 2016,7(24):37132-44.
- [39] Kim N. Chemoprevention of gastric cancer by Helicobacter pylori eradication and its underlying mechanism[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2019.
- [40] Tahara S, Tahara T, Horiguchi N, et al. DNA methylation accumulation in gastric mucosa adjacent to cancer after Helicobacter pylori eradication[J]. INT J CANCER, 2019,144(1):80-88.
- [41] Russo G L, Vastolo V, Ciccarelli M, et al. Dietary polyphenols and chromatin remodeling[J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2017,57(12):2589-99.
- [42] Hwang Y J, Kim N, Lee H S, et al. Reversibility of atrophic gastritis and intestinal metaplasia after Helicobacter pylori eradication - a prospective study for up to 10 years[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2018,47(3):380-90.