

·论著·

幽门螺杆菌根除后内镜下胃黏膜萎缩变化及其预测因素研究

王程瑶 邵琳琳 李文坤 程芮 张希 张政 李鹏 张澍田 吴静

首都医科大学附属北京友谊医院消化内科, 北京 100050

通信作者: 吴静, Email: wujing36youyi@ccmu.edu.cn

【摘要】目的 筛选幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, HP)根除后胃黏膜内镜下萎缩进展的危险因素, 构建风险评分系统, 建立慢性胃炎患者 HP 根除后个体化内镜随访方案。**方法** 采用回顾性队列设计, 纳入 2018 年 1 月至 2021 年 10 月在北京友谊医院消化内科就诊并成功根除 HP 的慢性胃炎患者, 收集患者的一般资料、胃镜检查结果及其他临床病历资料, 比较随访前后胃镜检查结果, 判断患者的内镜下胃黏膜萎缩转归情况, 并将患者分为进展组和非进展组。依次进行采用单因素分析和多因素回归分析探讨慢性胃炎患者内镜下萎缩进展的相关危险因素, 并建立风险评分系统。**结果** 纳入 218 例慢性胃炎患者, HP 根除后胃黏膜萎缩非进展组 153 例, 进展组 65 例。多因素 logistic 回归分析显示: 胃溃疡 ($P=0.008$, $OR=4.24$, $95\%CI: 1.46\sim12.25$)、质子泵抑制剂用药史 ($P=0.007$, $OR=4.06$, $95\%CI: 1.46\sim11.27$)、饮酒史 ($P=0.002$, $OR=3.77$, $95\%CI: 1.64\sim8.67$)、高盐饮食 ($P=0.008$, $OR=2.90$, $95\%CI: 1.32\sim6.41$) 以及高红肉类饮食 ($P=0.025$, $OR=2.33$, $95\%CI: 1.11\sim6.31$) 为 HP 根除后内镜下萎缩进展的独立危险因素。以该 5 个危险因素建立的预测模型受试者工作特征曲线下面积为 0.813 ($95\%CI: 0.755\sim0.876$, $P<0.001$), 最佳截点为 1.5 分, 风险分层低风险组评分为 0~2 分, 高风险组评分为 3~5 分。**结论** 慢性胃炎患者在成功根除 HP 后仍面临疾病进展的风险, 应结合患者的既往病史、用药情况、日常生活及饮食习惯进行个体化内镜随访。

【关键词】 幽门螺杆菌; 根除; 慢性胃炎; 胃黏膜萎缩

基金项目: 国家重点研发计划(2022YFC3602104); 首都卫生发展科研专项(首发 2022-2-2025); 北京市科技计划(Z211100002921028); 首都医科大学导师专项科研基金(YYDSZX201901)

Endoscopic gastric mucosal atrophy changes after *Helicobacter pylori* eradication and their predictive factors

Wang Chengyao, Shao Linlin, Li Wenkun, Cheng Rui, Zhang Xi, Zhang Zheng, Li Peng, Zhang Shutian, Wu Jing

Department of Gastroenterology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

Corresponding author: Wu Jing, Email: wujing36youyi@ccmu.edu.cn

【Abstract】Objective To identify risk factors associated with endoscopic atrophic progression of gastric mucosa after *Helicobacter pylori* (HP) eradication and to develop a risk scoring system for establishing an individualized endoscopic follow-up strategy for patients with chronic gastritis. **Methods** This retrospective cohort study included chronic gastritis patients with successful HP eradication at the Department of Gastroenterology, Beijing Friendship Hospital between January 2018 and October 2021. Demographic characteristics, endoscopic findings, and other clinical data were analyzed. Endoscopic outcomes of gastric mucosal atrophy before and after follow-up were compared to classify patients into progression and non-progression groups. Univariate and multivariate analyses were performed to identify

DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20240408-00116

收稿日期 2024-04-08 本文编辑 朱悦

引用本文: 王程瑶, 邵琳琳, 李文坤, 等. 幽门螺杆菌根除后内镜下萎缩变化及其预测因素研究[J]. 中华消化内镜杂志, XXXX, XX(XX): 1-7. DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20240408-00116.



independent risk factors for endoscopic atrophic progression. A risk scoring system was then constructed based on these factors. **Results** A total of 218 patients with chronic gastritis were included, including 153 in the non-progression group and 65 in the progression group. Multivariate logistic regression analysis showed that gastric ulcer ($P=0.008$, $OR=4.24$, $95\%CI$: 1.46-12.25), history of proton pump inhibitor use ($P=0.007$, $OR=4.06$, $95\%CI$: 1.46-11.27), alcohol consumption ($P=0.002$, $OR=3.77$, $95\%CI$: 1.64-8.67), high-salt diet ($P=0.008$, $OR=2.90$, $95\%CI$: 1.32-6.41), and high red meat intake ($P=0.025$, $OR=2.33$, $95\%CI$: 1.11-6.31) were independent risk factors for endoscopic atrophic progression after *HP* eradication. The predictive model based on these 5 factors demonstrated strong discriminative capacity, with an area under the receiver operating characteristic curve of 0.813 ($95\%CI$: 0.755-0.876, $P<0.001$). The optimal cut-off value was 1.5 points, stratifying patients into low-risk (0-2 points) and high-risk (3-5 points) groups. **Conclusion** Patients with chronic gastritis remain susceptible to progression even after successful *HP* eradication. Individualized endoscopic follow-up strategies should be considered based on patients' medical history, medication use, lifestyle, and dietary habits.

【Key words】 *Helicobacter pylori*; Eradication; Chronic gastritis; Gastric mucosal atrophy

Fund program: National Key Research and Development Program (2022YFC3602104); Capital's Funds for Health Improvement and Research (CFH 2022-2-2025); Beijing Science and Technology Program (Z211100002921028); Special Scientific Research Fund for Tutor in Capital Medical University (YYDSZX201901)

根据2020年国际癌症研究机构的数据统计显示,全球胃癌新发病例估计为1 089 103例(占所有癌症病例的5.6%),新增死亡病例为768 793例(占所有病例的7.7%),其中死亡病例占新发病例的70%以上,在全球癌症发病谱中位居第五,死亡谱中位居第四^[1]。幽门螺杆菌(*Helicobacter Pylori*, *HP*)感染是公认的胃癌最严重的危险因素,同时它也是胃癌最可控的危险因素。*HP*感染主要作用于胃癌前病变的起始阶段,被认为是启动Correa级联反应的首要启动因子^[2]。国内外众多指南及共识均建议对萎缩性胃炎和肠上皮化生患者进行*HP*除菌治疗。

目前有关*HP*根除后动态观察胃黏膜萎缩变化的研究较少,同时对于*HP*根除后慢性胃炎恶性演变的风险因素少之又少。*HP*根除治疗是胃癌的一级预防措施,而完善的跟踪随访系统,以及对除菌后患者的风险分层则是预防根除后胃癌的重要途径。因此,本研究通过随访*HP*根除后慢性胃炎人群胃黏膜萎缩的转归情况,探索基于木村-竹本分型的内镜下萎缩进展的危险因素,加强*HP*根除后胃癌高危因素的识别。

资料与方法

一、研究对象

本研究获得首都医科大学附属北京友谊医院伦理委员会批准(2021-P2-109-01),纳入2018年1月至2021年10月在北京友谊医院消化内科就诊的慢性胃炎患者进行回顾性队列研究。患者于就

诊时接受*HP*根除治疗并在后续随访中确认根除成功。纳入标准:(1)年龄大于18岁,能够查阅完整详细的临床病历资料;(2)*HP*感染患者接受现行标准的根除疗法,在根除治疗后4周至6个月,*HP*快速尿素酶和(或)尿素呼气试验确认*HP*检测结果为阴性;(3)胃镜检查前及术前已征得患者本人同意并签署胃镜检查及活检术知情同意书;(4)基线及随访胃镜检查均由经验丰富的内镜医师完成,切除的组织均送检病理检查,由经验丰富的病理医师完成病理诊断。排除标准:(1)胃切除病史;(2)内镜下进行过胃病变(息肉除外)切除;(3)存在内镜检查禁忌证;(4)合并心、肺、肾、脑、血液等重要脏器严重疾病;(5)合并严重精神疾病(如抑郁症、躁狂症、癫痫发作、精神分裂症等);(6)合并其他非消化系统恶性肿瘤史。

二、资料收集

通过医院的电子病历管理系统及电话问卷随访形式回顾性收集患者的一般资料、胃镜检查结果及其他临床病历资料。其中电话随访调查内容包括:基本信息(性别、年龄),行为习惯(吸烟、饮酒),饮食习惯(口味,辛辣类、腌制类及红肉类饮食摄入),既往合并疾病史,用药史及一级亲属胃癌家族史。

三、研究方法

1. 随访方式:对所有入组患者进行回顾性随访,随访观察开始时间点为*HP*成功根除的时间,随访期间经内镜和病理诊断为胃癌的患者终止随访,其余患者随访至2023年10月并记录最后一次胃镜检查结果。对于在随访终止前接受多次内镜检查

的患者,萎缩等级转归的判定以首次观察到变化的时间点为准。

2. 相关定义:在本研究中,两位经验丰富的内镜专家根据木村-竹本分型系统对放大内镜下胃黏膜萎缩进行回顾性评估,在对所有内镜图像进行联合审查后达成共识。根据内镜下胃黏膜萎缩的范围将患者分为3类:无或轻度萎缩(C1、C2)、中度萎缩(C3、O1)和重度萎缩(O2、O3)^[3]。

3. 判定标准:基于木村-竹本分型分析随访期间的病变变化,并划分为加重、不变或减轻。加重定义为患者在随访期间萎缩镜下分级较基线增加;不变定义为萎缩分级稳定在基线水平;减轻定义为萎缩分级较基线降低。进一步,将HP根除后胃黏膜萎缩减轻和不变的患者归为非进展组,萎缩加重的患者归为进展组。

四、统计学方法

应用SPSS 26.0统计学软件和MedCalc软件对数据进行统计描述和分析,计数资料以例(%)表示,组间比较根据数据类型选择卡方检验、Fisher确切概率法或Cochran-Armitage趋势检验,均采用双侧检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。在分析HP根除后胃黏膜萎缩进展的危险因素时,将单因素分析中具有统计学意义的变量纳入多因素logistic回归模型,筛选出独立危险因素构建预测模型。采用受试者工作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线和C指数评估模型的区分度和预测性能,通过Bootstrap重抽样($B=1\ 000$)进行内部验证,同时使用Hosmer-Lemeshow拟合优度检验评估模型的拟合情况。

结 果

一、HP根除后内镜下胃黏膜萎缩演变情况

共纳入随访患者218例,根据木村-竹本分型,

HP根除前后基线内镜检查和随访内镜检查的结果见表1。基线内镜检查C0型患者28例(12.84%),C1型患者40例(18.35%),C2型患者93例(42.66%),C3型患者37例(16.97%),O1型患者11例(5.05%),O2型患者3例(1.38%),O3型患者6例(2.75%)。在平均33.85个月(6~36个月)的随访时间里,47例(21.56%)患者内镜下萎缩分级减轻,106例(48.62%)患者内镜下萎缩分级不变,而65例(29.82%)患者观察到内镜下萎缩分级加重。

二、HP根除后内镜下胃黏膜萎缩进展的危险因素分析

HP根除后胃黏膜萎缩非进展组共计153例,进展组共计65例。对两组患者的一般资料、既往病史、用药史、饮食及生活方式等多个层面进行差异性比较,结果显示,进展组中合并冠心病、高脂血症、胃溃疡、服用阿司匹林、质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI),有胃癌家族史,饮酒,喜高盐、喜辛辣、高红肉类饮食以及内镜下伴有胆汁反流的患者比例高于非进展组($P<0.05$),见表2。

将单因素分析后 $P<0.05$ 的因素纳入多因素logistic回归分析,结果显示:胃溃疡($OR=4.24, P=0.008$)、PPI用药史($OR=4.06, P=0.007$)、饮酒($OR=3.77, P=0.002$)、高盐饮食($OR=2.90, P=0.008$)以及高红肉类饮食($OR=2.33, P=0.025$)5个因素为HP根除后内镜下萎缩进展的独立影响因素(表3)。

三、建立HP根除后萎缩进展的风险评分系统

基于上述分析得出的慢性胃炎患者HP根除后内镜下萎缩进展的独立危险因素,进一步进行数据分析,根据各变量的回归系数 β 值,四舍五入取整数,转换为相应的得分,建立识别HP根除后胃黏膜萎缩进展的风险评分系统,如表4所示,分值范围0~5分。

表1 218例慢性胃炎患者幽门螺杆菌根除前后内镜下胃黏膜萎缩分布及演变情况

基线内镜	例数	随访内镜							减轻[例(%)]	不变[例(%)]	加重[例(%)]
		C0	C1	C2	C3	O1	O2	O3			
C0	28	13	10	5	0	0	0	0	—	13(46.4)	15(53.6)
C1	40	4	19	16	1	0	0	0	4(10.0)	19(47.5)	17(42.5)
C2	93	6	11	49	26	1	0	0	17(18.3)	49(52.7)	27(29.0)
C3	37	3	1	10	19	4	0	0	14(37.8)	19(51.4)	4(10.8)
O1	11	0	0	1	6	3	0	1	7(63.6)	3(27.3)	1(9.1)
O2	3	0	0	0	1	1	0	1	2(66.7)	0(0.0)	1(33.3)
O3	6	0	1	1	1	0	0	3	3(50.0)	3(50.0)	—
合计	218	26	42	82	54	9	0	5	47(21.6)	106(48.6)	65(29.8)

注:“—”表示无相关结果

表2 幽门螺杆菌根除后内镜下胃黏膜萎缩转归的相关性分析[例(%)]

因素	非进展组 (n=153)	进展组 (n=65)	χ^2 值	P值
年龄 ≥ 60 岁	68(44.44)	28(43.08)	0.035	0.852
男性	88(57.52)	40(61.54)	0.304	0.581
既往疾病史				
高血压	51(33.33)	26(40.00)	0.888	0.346
冠心病	16(10.46)	17(26.15)	8.749	0.003
高脂血症	79(51.63)	44(67.69)	4.784	0.029
反流性食管炎	79(51.63)	44(67.69)	4.784	0.029
胃溃疡	11(7.19)	16(24.62)	12.766	<0.001
用药史				
他汀类	51(33.33)	30(46.15)	3.211	0.073
阿司匹林	13(8.50)	15(23.08)	8.663	0.003
质子泵抑制剂	10(6.54)	20(30.77)	22.574	<0.001
胃癌家族史	15(9.80)	14(21.54)	5.447	0.020
生活习惯				
饮酒	20(13.07)	24(36.92)	16.109	<0.001
吸烟	23(15.03)	15(23.08)	2.051	0.152
饮食习惯				
高盐饮食	63(41.18)	47(72.31)	17.686	<0.001
喜辛辣饮食	25(16.34)	20(30.77)	5.798	0.016
喜腌制类饮食	42(27.45)	26(40.00)	3.347	0.067
高红肉类饮食	50(32.68)	41(63.08)	17.333	<0.001
内镜下表现				
伴胆汁反流	13(8.50)	18(27.69)	13.780	<0.001
伴黄斑瘤	15(9.80)	6(9.23)	0.017	0.896

注:在用药史中,质子泵抑制剂的使用要求至少每周使用1次,他汀类和阿司匹林的使用要求每日规律使用,并且都需要连续使用6个月以上;各类饮食习惯定义为该类饮食行为每周消费频次 ≥ 3 次

表3 幽门螺杆菌根除后胃黏膜萎缩内镜下转归相关指标多因素分析

因素	β 值	SE	χ^2 值	P值	OR值	95%CI
冠心病	0.19	0.62	0.30	0.765	1.20	0.36~4.07
高脂血症	0.45	0.41	1.11	0.267	1.57	0.71~3.47
胃溃疡	1.44	0.54	2.65	0.008	4.24	1.46~12.25
服用阿司匹林	0.11	0.67	0.16	0.872	1.11	0.30~4.13
服用质子泵抑制剂	1.40	0.52	2.69	0.007	4.06	1.46~11.27
胃癌家族史	0.97	0.51	1.91	0.056	2.56	0.97~7.21
饮酒	1.33	0.42	3.13	0.002	3.77	1.64~8.67
高盐饮食	1.07	0.40	2.64	0.008	2.90	1.32~6.41
喜辛辣饮食	0.14	0.45	0.31	0.759	1.15	0.48~2.76
高红肉类饮食	0.85	0.38	2.24	0.025	2.33	1.11~6.31
伴胆汁反流	0.85	0.51	1.67	0.095	2.33	0.86~6.31

表4 幽门螺杆菌根除后内镜下胃黏膜萎缩进展的风险评分系统

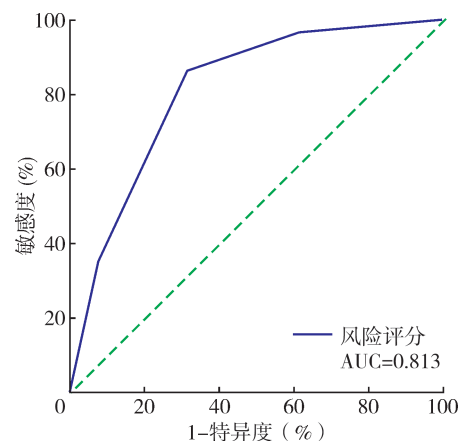
独立危险因素	类别	评分
胃溃疡	无	0
	有	1
质子泵抑制剂用药史	无	0
	有	1
饮酒	无	0
	有	1
高盐饮食	无	0
	有	1
高红肉类饮食	无	0
	有	1

四、HP根除后萎缩进展风险评分系统的评价

依据上述评分系统对本研究中218例患者进行评分,不同得分患者的分布情况及转归情况见表5所示。再以218例患者的风险评分为检验变量,患者内镜下萎缩是否进展为状态变量,绘制ROC曲线,见图1。使用Bootstrap(B=1 000)法进行内部验证,得出预测模型ROC曲线下面积为0.813(95%CI: 0.755~0.876, $P<0.001$),C指数为0.814(95%CI: 0.759~0.873)。依据约登指数得出该评分系统的最佳截点为1.5分,相应的灵敏度为

表5 识别幽门螺杆菌根除后胃黏膜萎缩进展的风险评分系统下不同得分患者的比例

得分	例数	进展[例(%)]	未进展[例(%)]
0	61	2(3.4)	59(96.6)
1	53	7(13.2)	46(86.8)
2	69	33(47.8)	36(52.2)
3	27	17(63.0)	10(37.0)
4	7	5(71.4)	2(28.6)
5	1	1(100.0)	0(0.0)



注:AUC为曲线下面积

图1 幽门螺杆菌根除后胃黏膜萎缩进展风险评分系统的受试者工作特征曲线

86.2%, 特异度为 68.6%。Hosmer-Lemeshow 检验中, $c\chi^2=3.956$, $P=0.138>0.05$, 认为该模型的拟合效果良好。依据评分系统的最佳截点, 得出患者 HP 根除后内镜下萎缩进展的风险分层: 低风险组评分为 0~2 分, 高风险组评分为 3~5 分。高风险组萎缩进展率为 65.7%, 低风险组萎缩进展率为 23.0%, 两组患者 HP 根除后萎缩进展率比较差异有统计学意义 ($P<0.001$, $OR=6.435$, 95%CI: 2.954~14.014) (表 6)。

表 6 不同风险分层患者幽门螺杆菌根除后胃黏膜萎缩转归比较

风险分层	例数	萎缩进展 [例(%)]	萎缩未进展 [例(%)]	χ^2 值	P 值
低风险组 (0~2 分)	183	42(23.0)	141(77.0)	25.68	<0.001
高风险组 (3~5 分)	35	23(65.7)	12(34.3)		

注: HP 指幽门螺杆菌

讨 论

流行病学研究一致报告了 HP 感染与胃癌风险之间的关联。HP 是致癌级联反应启动的关键病因。其感染可导致炎症分子释放, 产生活性氧和一氧化氮, 这些物质促进 DNA 脱氨基并导致突变。其次, HP、炎症和宿主特征之间的复杂相互作用可能诱发一系列癌前病变, 最终导致胃癌^[4]。根据 2014 年的建议, 世界卫生组织强烈推荐进行 HP 根除治疗, 以降低全球范围内的胃癌死亡率。理论上, 根除 HP 可以使慢性胃炎患者的胃黏膜组织学发生改变, 包括消除活动性炎症, 减轻慢性炎症程度, 防止胃黏膜萎缩和肠化进一步发展。然而, 仍有部分患者会在根除多年后进展为胃癌^[5]。因此, 评估除菌治疗作为胃癌二级预防是否有效的核心问题是在随访期间观察萎缩性胃炎的进展或消退情况。为此, 我们进行了一项回顾性观察性研究, 对我院成功根除 HP 的慢性胃炎患者的临床、病理、流行病学等资料进行了综合分析, 并对其内镜下转归及相关影响因素进行了评价。

消化性溃疡是 HP 根除的首要适应证, 得到国内外指南的一致认可。以往的研究表明, 根除 HP 有助于消化性溃疡的愈合, 并可以有效预防溃疡的复发^[6]。然而, Tahara 等^[7]的研究发现, 接受除菌治疗的胃溃疡患者在邻近黏膜组织学上表现出更为严重的萎缩和肠化。这一结果表明, 胃溃疡患者往

往在基线状态时合并有严重的胃黏膜病变, 进而降低其除菌治疗后的效果。在我们的研究中同样发现, 合并有胃溃疡病史的患者在根除 HP 后同样仍然面临着较高的疾病进展风险。

多项研究结果表明, 饮酒是胃肠道疾病中重要的危险因素之一^[8]。乙醇代谢产物乙醛对胃黏膜有强烈的腐蚀作用, 它会破坏胃的黏液-碳酸氢盐屏障, 进而扰乱胃黏膜正常代谢的生理环境。相关研究发现, 短期内大量和长期慢性饮酒均可通过介导炎症因子释放、粒细胞活化、蛋白酶分泌、活性氧产生、血管收缩和血管通透性增加来改变胃酸分泌并诱导急性胃黏膜损伤^[9-10]。此外, 在一项涉及 10 185 例受试者的回顾性队列研究中, 饮酒被证明是胃黏膜萎缩的独立危险因素 (调整后 $HR=1.001$, 95%CI: 1.001~1.002)^[11]。我们的研究结果显示, 在根除 HP 后饮酒也是胃黏膜萎缩进展的独立危险因素。因此, 提高饮酒对胃肠道疾病不良影响的认识尤为重要, 并应作为降低 HP 根除后胃癌前病变进展的重点预防策略。

来自生态学、病例对照和队列研究的大量证据表明, 饮食中口味的咸淡与胃癌及癌前疾病之间性存在显著联系。高盐饮食可能增加患胃炎、消化道溃疡和胃癌等疾病的风险^[12]。一项剂量-反应荟萃分析表明, 高盐饮食组患胃癌的风险是低盐饮食组的 1.24 倍^[13]。高浓度食盐对胃癌的发生具有促进作用。一方面, 过量的钠盐摄入会导致胃黏膜损伤, 引起胃内高渗透压。这种损伤会导致胃黏膜发生广泛弥漫性充血、水肿、糜烂、溃疡、坏死和出血等病理改变, 从而提高了胃癌的发病风险^[14]。Yin 等^[15]的研究使用了饱和盐和甲基 n'-硝基-n-亚硝基胍来灌胃诱导大鼠慢性萎缩性胃炎模型, 他们观察到高盐摄入首先对胃黏膜造成损伤, 随后引发微循环功能障碍, 导致局部缺氧, 这一过程激活了低氧诱导因子-1 α 通路, 进而促使环氧合酶-2 表达上调, 加剧了胃黏膜的炎症反应。另一方面, 高盐饮食会导致胃酸分泌减少, 抑制胃黏膜保护作用的前列腺素 E 合成, 进而削弱胃黏膜屏障的保护作用, 导致炎症过程^[16]。另有研究报道了食盐和 HP 之间具有协同作用。高盐摄入可增加 HP 聚集和 CagA 表达, 进而增加胃癌前病变或胃癌风险^[17]。本研究结果显示, 即使 HP 被根除后, 高盐饮食仍是萎缩进展的重要危险因素。

一些研究观察到红肉的摄入也与胃癌风险增加有关。根据世界癌症研究基金会的建议, 成人每

周摄入红肉的次数应控制在3次以内,以降低胃癌发生风险^[18]。红肉中的某些成分,如血红素铁、亚硝酸盐、多环芳烃等,可能通过促进氧化应激、引发DNA损伤、干扰胃黏膜屏障功能等途径,促进了胃癌发生发展^[19]。来自荟萃分析的证据表明亚洲人群中长期摄入高水平红肉使得胃癌的发生风险增加了40%^[20]。进一步分析发现胃癌风险与摄入量有明显关系,红肉每增加100 g/d,胃癌的相对危险度为1.26(95%CI: 1.11~1.42)^[21]。此外,红肉中的血红素铁是HP的必需生长因子^[22]。这意味着,对于已感染HP的人群来说,摄入红肉可能会进一步促进氧化应激反应,从而增加胃癌的风险。然而,一项来自亚洲的3项病例对照研究的荟萃分析表明红肉与胃癌风险增加相关($RR=1.88$),而这与HP感染无关^[23]。在本研究中,高红肉类饮食习惯被确定为HP根除后萎缩转归不良的危险因素,提示健康饮食结构在慢性胃炎人群随访监测中的重要性。

研究发现,包括阿司匹林在内的非甾体抗炎药、他汀类药物被认为可以降低胃癌的风险。非甾体抗炎药抑制在胃癌发生过程中过表达的环氧合酶-2活性,他汀类药物具有抗增殖、促凋亡、抗血管生成和免疫调节作用,从而降低胃癌的风险^[24]。而PPI是一类抑制胃酸分泌从而降低胃酸的药物,既往有研究表明,长期使用PPI可能会增加患胃癌的风险。这种关联可能与PPI对胃酸的强烈抑制作用加重了萎缩性胃炎有关^[25]。另有研究指出,长期使用PPI可能会抑制胃酸,刺激肠内类嗜铬细胞释放更多的组胺,从而增加胃酸分泌。这种过度刺激可能导致类嗜铬细胞异常增生,并可能与胃癌的发展相关^[26]。最新的荟萃分析结果显示,PPI用药者胃癌发生风险显著升高($RR=2.04$, 95%CI: 1.33~2.75)^[27]。另外,有两项针对亚洲人群进行的研究显示,PPI的使用也会增加HP根除后胃癌发生的风险,且呈正剂量-反应关系^[28-29]。此外,一项基于人群的大型队列研究的结果表明,PPI使用者的胃癌累积发病率随时间明显增加,而组胺-2受体拮抗剂(histamine-2 receptor antagonist, H2RA)使用者的增加速度相对较慢。与H2RAs相比,长期使用PPI胃癌相对风险增加45%($HR=1.45$, 95%CI: 1.06~1.98)。因此,建议医师对患者进行抗酸治疗时应从H2RA开始,如果服用PPI,使用尽可能低的剂量,疗程尽可能短^[30]。我们的研究结果表明对于萎缩性胃炎患者来说,即使在HP根除后,可能需要减少长期使用PPI以预防萎缩的进展。

本研究首次在HP根除后的人群中证实了与胃溃疡、PPI用药史、饮酒史、高盐饮食和高红肉类饮食相关的因素与萎缩内镜下病情进展有关。此外,使用ROC曲线和Hosmer-Lemeshow拟合优度两个指标来评估已建立的危险评估模型的辨识能力和拟合校正能力。结果显示,该危险评分系统展现出良好的辨识性能和拟合校正性能,能够相对准确地预测HP根除后萎缩进展的风险。本研究尚存在一定的局限性,回顾性研究使用已有的病历和内镜检查数据,存在信息收集的偏倚风险;电话随访形式采集饮食及生活习惯信息,主观性较强,研究结果受限于可用数据的质量和完整性。此外,由于回顾性研究在进展评估方面受到限制,无法提供长期随访数据,对进展的观察和推断存在一定局限性。最后,由于研究样本量的限制,未能根据基线胃黏膜萎缩情况进行亚组分析,在药物使用史方面未能根据详细的药物使用剂量进行分组讨论,可能会限制对结果的解释和理解。因此,未来需要多中心、大样本研究进行进一步的分析和验证。

综上所述,慢性胃炎患者在成功根除HP后仍面临疾病进展的风险,应结合患者的既往病史、用药情况、日常生活及饮食习惯进行个体化内镜随访。进一步的研究和个体化的管理策略对于优化慢性胃炎患者的治疗效果和降低进展风险至关重要。

作者贡献声明 王程瑶:研究设计、数据收集与分析、论文撰写;邵琳琳:研究设计指导、数据分析、论文修改;李文坤:数据收集与整理、随访工作;程芮:临床资料审核与数据解读;张希:胃镜图像判读与随访方案建议;张政:统计分析支持与方法学指导;李鹏:研究方案制定、项目管理与质量控制;张澍田、吴静:课题指导、论文审核与最终批准

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021,71(3):209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [2] Shah SC, Gawron AJ, Mustafa RA, et al. Histologic subtyping of gastric intestinal metaplasia: overview and considerations for clinical practice[J]. Gastroenterology, 2020, 158(3): 745-750. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.12.004.
- [3] 汪得胜, 龚伟, 肖冰, 等. 胃炎评价系统及基于肠化的胃炎评价系统对慢性萎缩性胃炎癌变风险的预测价值[J]. 中华消化内镜杂志, 2020, 37(11): 781-786. DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20191228-00869.
- [4] 张小雪, 占强, 安方梅. 胃癌前病变的发病机制及早期胃癌筛查方法的研究进展[J]. 中华消化内镜杂志, 2023, 40(11):

- 935-939. DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20230305-00174.
- [5] Shatila M, Thomas AS. Current and future perspectives in the diagnosis and management of *Helicobacter pylori* infection[J]. *J Clin Med*, 2022,11(17):5086. DOI: 10.3390/jcm11175086.
- [6] Tawfik SA, Azab M, Ramadan M, et al. The eradication of *Helicobacter pylori* was significantly associated with compositional patterns of orointestinal axis microbiota[J]. *Pathogens*, 2023,12(6):832. DOI: 10.3390/pathogens12060832.
- [7] Tahara T, Shibata T, Horiguchi N, et al. A possible link between gastric mucosal atrophy and gastric cancer after *Helicobacter pylori* eradication[J]. *PLoS One*, 2016, 11(10): e0163700. DOI: 10.1371/journal.pone.0163700.
- [8] Deng W, Jin L, Zhuo H, et al. Alcohol consumption and risk of stomach cancer: a meta-analysis[J]. *Chem Biol Interact*, 2021, 336:109365. DOI: 10.1016/j.cbi.2021.109365.
- [9] Rota M, Pelucchi C, Bertuccio P, et al. Alcohol consumption and gastric cancer risk—A pooled analysis within the StoP project consortium[J]. *Int J Cancer*, 2017,141(10):1950-1962. DOI: 10.1002/ijc.30891.
- [10] Lin S, Gao T, Sun C, et al. Association of dietary patterns and endoscopic gastric mucosal atrophy in an adult Chinese population[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 16567. DOI: 10.1038/s41598-019-52951-7.
- [11] Song JH, Kim SG, Jin EH, et al. Risk factors for gastric tumorigenesis in underlying gastric mucosal atrophy[J]. *Gut Liver*, 2017,11(5):612-619. DOI: 10.5009/gnl16488.
- [12] Morais S, Costa A, Albuquerque G, et al. Salt intake and gastric cancer: a pooled analysis within the Stomach cancer Pooling (StoP) project[J]. *Cancer Causes Control*, 2022,33(5): 779-791. DOI: 10.1007/s10552-022-01565-y.
- [13] Yoo JY, Cho HJ, Moon S, et al. Pickled vegetable and salted fish intake and the risk of gastric cancer: two prospective cohort studies and a meta-analysis[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(4):996. DOI: 10.3390/cancers12040996.
- [14] Wang XQ, Terry PD, Yan H. Review of salt consumption and stomach cancer risk: epidemiological and biological evidence [J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(18): 2204-2213. DOI: 10.3748/wjg.15.2204.
- [15] Yin J, Yi J, Yang C, et al. Chronic atrophic gastritis and intestinal metaplasia induced by high-salt and N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine intake in rats[J]. *Exp Ther Med*, 2021,21(4):315. DOI: 10.3892/etm.2021.9746.
- [16] Pawluczuk E, Łukasiewicz-Zajac M, Mroczko B. The Role of chemokines in the development of gastric cancer—Diagnostic and therapeutic implications[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(22) DOI: 10.3390/ijms21228456.
- [17] Loh JT, Beckett AC, Scholz MB, et al. High-salt conditions alter transcription of *Helicobacter pylori* genes encoding outer membrane proteins[J]. *Infect Immun*, 2018, 86(3): e00626-00617. DOI: 10.1128/IAI.00626-17.
- [18] Wiseman M. The second World Cancer Research Fund/ American Institute for Cancer Research expert report. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective[J]. *Proc Nutr Soc*, 2008, 67(3): 253-256. DOI: 10.1017/S002966510800712X.
- [19] Sivasubramanian BP, Dave M, Panchal V, et al. Comprehensive review of red meat consumption and the risk of cancer[J]. *Cureus*, 2023, 15(9): e45324. DOI: 10.7759/cureus.45324.
- [20] Kim SR, Kim K, Lee SA, et al. Effect of red, processed, and white meat consumption on the risk of gastric cancer: an overall and dose-response meta-analysis[J]. *Nutrients*, 2019, 11(4):826. DOI: 10.3390/nu11040826.
- [21] Ferro A, Rosato V, Rota M, et al. Meat intake and risk of gastric cancer in the Stomach cancer Pooling (StoP) project[J]. *Int J Cancer*, 2020,147(1):45-55. DOI: 10.1002/ijc.32707.
- [22] Van Hecke T, Van Camp J, De Smet S. Oxidation during digestion of meat: interactions with the diet and *Helicobacter pylori* gastritis, and implications on human health[J]. *Compr Rev Food Sci Food Saf*, 2017, 16(2): 214-233. DOI: 10.1111/1541-4337.12248.
- [23] Wilunda C, Yamaji T, Iwasaki M, et al. Meat consumption and gastric cancer risk: the Japan Public Health Center-based Prospective Study[J]. *Am J Clin Nutr*, 2022, 115(3): 652-661. DOI: 10.1093/ajcn/nqab367.
- [24] 高宇飞, 李国熊, 方家恒, 等. 阿司匹林对胃黏膜癌前变化患者胃血清学清组织检查影响的临床研究[J]. *中华消化杂志*, 2020, 40(11): 778-781. DOI: 10.3760/cma.j.cn311367-20200408-00216.
- [25] Russo M, Rodriguez-Castro KI, Franceschi M, et al. Appropriateness of proton pump inhibitor prescription evaluated by using serological markers[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3):2378. DOI: 10.3390/ijms24032378.
- [26] Song H, Zhu J, Lu D. Long-term proton pump inhibitor (PPI) use and the development of gastric pre-malignant lesions[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014,2014(12):CD010623. DOI: 10.1002/14651858.CD010623.pub2.
- [27] Poly TN, Lin MC, Syed-Abdul S, et al. Proton pump inhibitor use and risk of gastric cancer: current evidence from epidemiological studies and critical appraisal[J]. *Cancers (Basel)*, 2022,14(13):3052. DOI: 10.3390/cancers14133052.
- [28] Cheung KS, Chan EW, Wong A, et al. Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for *Helicobacter pylori*: a population-based study[J]. *Gut*, 2018,67(1):28-35. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314605.
- [29] Niikura R, Hayakawa Y, Hirata Y, et al. Long-term proton pump inhibitor use is a risk factor of gastric cancer after treatment for *Helicobacter pylori*: a retrospective cohort analysis[J]. *Gut*, 2018, 67(10): 1908-1910. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-315710.
- [30] Abrahams D, McDonald EG, Schnitzer ME, et al. Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: population-based cohort study[J]. *Gut*, 2022, 71(1): 16-24. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-325097.