·论著·

糖尿病人群慢性萎缩性胃炎进展的危险因素分析

郑宇淼　邵琳琳　李鹏
首都医科大学附属北京友谊医院消化内科 国家消化系统疾病临床医学研究中心，北京 100050
通信作者：李鹏，Email：lipeng@ccmu.edu.cn

【摘要】 目的　探索糖尿病人群慢性萎缩性胃炎（chronic atrophic gastritis，CAG）进展的危险因素。**方法**　本研究为回顾性队列研究，纳入2018—2022年于首都医科大学附属北京友谊医院至少接受2次电子胃镜检查、合并糖尿病的CAG患者的一般情况、实验室指标、胃镜结果，通过Kaplan-Meier法和log-rank检验、单因素和多因素Cox回归分析识别CAG进展的独立危险因素。**结果**　共有185例患者纳入研究。中位随访时间为24（15，36）个月。在随访期间内，CAG内镜分级共有44例（23.78%）逆转，98例（52.97%）不变，43例（23.24%）进展。高血压（*HR*=1.823，95%*CI*：1.171~2.837，*P*=0.008）、胃癌家族史（*HR*=1.783，95%*CI*：1.007~3.158，*P*=0.047）、高低密度脂蛋白（low-density lipoprotein，LDL）（*HR*=4.293，95%*CI*：1.260~14.631，*P*=0.020）与CAG进展或维持不变显著相关，服用阿司匹林（*HR*=0.661，95%*CI*：0.459~0.951，*P*=0.025）、高胆固醇（*HR*=0.319，95%*CI*：0.125~0.815，*P*=0.017）与CAG逆转显著相关。在未使用他汀类药物人群的亚组分析中，还发现二甲双胍也是CAG进展的保护因素（*HR*=0.441，95%*CI*：0.219~0.888，*P*=0.022）。**结论**　使用阿司匹林、高胆固醇可能是糖尿病人群CAG逆转的有益因素，而高血压、胃癌家族史、高LDL则与糖尿病人群CAG进展有关。

【关键词】 胃炎，萎缩性；　糖尿病，2型；　危险因素；　木村-竹本分类
基金项目：国家自然科学基金面上项目（82270591，82070575）

Risk factors for the progression of chronic atrophic gastritis in diabetic patients

Zheng Yumiao, Shao Linlin, Li Peng
Department of Gastroenterology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, National Clinical Research Center for Digestive Diseases, Beijing 100050, China
Corresponding author: Li Peng, Email: lipeng@ccmu.edu.cn

【Abstract】 Objective　To explore the risk factors for the progression of chronic atrophic gastritis (CAG) in diabetic patients. **Methods**　General conditions, laboratory parameters, and gastroscopic findings of CAG patients combined with diabetes mellitus who underwent at least 2 gastroscopies at Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University from 2018 to 2022 were included in this retrospective cohort study, and independent risk factors for the progression of CAG were identified by the Kaplan-Meier method and log-rank test, and by univariate and multivariate Cox hazard analysis. **Results**　Among 185 enrolled patients, with median follow-up of 24 (15, 36) months, endoscopic grading showed reversal in 44 (23.78%), stability in 98 (52.97%), and progression in 43 (23.24%) cases. Multivariate analysis identified hypertension (*HR*=1.823, 95%*CI*:1.171-2.837, *P*=0.008), family history of gastric cancer (*HR*=1.783, 95%*CI*: 1.007-3.158, *P*=0.047), and elevated low-density lipoprotein (LDL) (*HR*=4.293, 95%*CI*: 1.260-14.631, *P*=0.020) as significant risk factors for CAG progression or remaining unchanged. Aspirin use (*HR*=0.661, 95%*CI*:0.459-0.951, *P*=0.025) and high total cholesterol (*HR*=0.319, 95%*CI*: 0.125-0.815, *P*=0.017) were

DOI：10.3760/cma.j.cn321463-20241028-00366
收稿日期　2024-10-28　　**本文编辑**　朱悦
引用本文：郑宇淼，邵琳琳，李鹏. 糖尿病人群慢性萎缩性胃炎进展的危险因素分析[J]. 中华消化内镜杂志，XXXX，XX(XX)：1-8. DOI：10.3760/cma.j.cn321463-20241028-00366.

优先出版

associated with CAG reversal. In a statin-naive subgroup, metformin demonstrated protective effects against progression (*HR*=0.441, 95%*CI*: 0.219-0.888, *P*=0.022). **Conclusion** Aspirin use and elevated total cholesterol may facilitate CAG reversal in diabetic patients, while hypertension, family history of gastric cancer, and high LDL levels are associated with disease progression.

【**Key words**】 Gastritis, atrophic; Diabetes mellitus, type 2; Risk factors; Kimura-Takemoto classification

Fund program: General Program of National Natural Science Foundation of China (82270591, 82070575)

胃癌是一个全球性的健康问题，最新的数据表明，在所有癌症中胃癌的发病率排名第五，肿瘤相关死亡率排名第四[1]。目前被广泛认可的肠型胃癌进展过程符合Correa级联反应：慢性浅表性胃炎—慢性萎缩性胃炎（chronic atrophic gastritis，CAG）—肠上皮化生—异型增生—胃癌[2]。最近的研究表明，CAG患者胃癌的年发病率为0.3%[3]。多项研究表明，CAG可逆转，而当疾病进展至肠上皮化生阶段则不可逆转[4-5]。因此，识别CAG进展的危险因素，重点关注高风险人群、做到早期干预、定期随访，避免疾病的不可逆发展是有必要的。但目前有关CAG进展相关危险因素的研究很少。

最近的几项研究表明，生活在幽门螺杆菌（*Helicobacter pylori*，*HP*）和胃癌患病率较高地区的糖尿病患者以及糖尿病病程较长且血糖控制不佳的患者胃癌风险增加[6-7]。Yang等[8]发现，伴有*HP*感染的2型糖尿病患者的胃体炎症较非糖尿病患者严重。此外，2型糖尿病患者胃窦部和胃体部的淋巴细胞聚集也更严重。因此，本研究收集了在首都医科大学附属北京友谊医院至少接受2次电子胃镜检查的合并糖尿病的CAG患者，拟评估2型糖尿病对CAG进展的影响，并探究共同的影响因素。

对象与方法

一、研究对象

本研究是回顾性队列研究，收集2018—2022年就诊于首都医科大学附属北京友谊医院的合并糖尿病的CAG患者资料。纳入标准：①年龄≥18岁；②胃镜检查次数≥2次；③使用木村-竹本分类（Kimura-Takemoto classification）评估CAG，有病理结果支持CAG诊断；④最后一次胃镜检查与基线胃镜检查至少相隔1年。排除标准：①胃肿瘤或其他肿瘤病史；②胃部分切除术后；③临床资料、胃镜检查结果等关键数据缺失。本研究已通过首都医科大学附属北京友谊医院伦理委员会审查（2021-P2-109-01）。

二、数据收集

患者的一般情况包括性别、年龄、体重指数、*HP*感染状态、既往史（包括反流性食管炎、高血压、血脂异常）、用药史（包括阿司匹林、他汀类、二甲双胍用药史）、胃癌家族史、饮酒史。实验室指标包括空腹血糖、甘油三酯、胆固醇、高密度脂蛋白（high-density lipoprotein，HDL）、低密度脂蛋白（low-density lipoprotein，LDL）。胃镜检查结果包括检查日期、CAG木村-竹本分类。

三、定义

木村-竹本分类按萎缩的范围分为C1：萎缩局限在胃窦部；C2：萎缩超过胃角；C3：萎缩超过胃角接近贲门；O1：萎缩刚过贲门；O2：萎缩遍及胃底；O3：萎缩延伸至胃体。从C1到O3为连续的变化过程，反应胃萎缩严重程度逐渐加重。从基线至最后一次随访，木村-竹本分类的等级增加被认为是CAG进展，反之逆转。

符合以下任意一项被认为2型糖尿病：①有糖尿病症状加任意时间血糖≥11.1 mmol/L；②空腹血糖≥7.0 mmol/L；③75 g葡萄糖负荷后2 h血糖≥11.1 mmol/L；④糖化血红蛋白值≥6.5%。

血压≥140/90 mmHg（1 mmHg=0.133 kPa）或自述既往诊断为高血压或使用降压药被认为有高血压病史。

符合以下任意一项被认为血脂异常：血清LDL-C>3.64 mmol/L、血清HDL-C>0.91 mmol/L、血清甘油三酯>1.70 mmol/L、血清总胆固醇>5.72 mmol/L、自述诊断为血脂异常、使用降脂药。

四、统计方法

使用SPSS 27.0和R语言4.3.0对数据进行统计分析。非正态分布的连续变量使用$M(Q_1, Q_3)$表示，其差异性分析使用Mann-Whitney U检验；分类变量使用例（%）表示，通过χ^2检验分析组间差异。χ^2检验时，当理论频数（T）<1时，选择Fisher精确概率法进行分析；当1≤T<5时，选择连校正χ^2检验进

行分析。使用Kaplan-Meier法和log-rank检验、单因素和多因素Cox回归分析识别CAG进展的独立危险因素。$P<0.05$为差异有统计学意义。

结　果

一、患者一般情况

2018—2022年就诊于首都医科大学附属北京友谊医院的合并糖尿病的CAG患者共882例，排除胃肿瘤或其他肿瘤病史52例，胃部分切除术后11例，临床资料等关键数据缺失634例，最终185例患者纳入研究。130例（70.27%）为男性，55例（29.73%）为女性。中位随访时间为24（15，36）个月，在随访期间内，CAG内镜分级共有44例（23.78%）逆转，98例（52.97%）不变，43例（23.24%）进展（表1）。大部分患者（172例，92.97%）基线内镜分级为闭合型，其中C1级60例（34.88%）、C2级73例（42.44%）、C3级39例（22.67%）。大多数患者内镜分级保持稳定，但是在C3级逆转率达到41.03%，在C1级进展率达35.00%。共有13例患者基线内镜分级为开放型，其中O1级7例、O2级4例、O3级2例。O1级有6例患者在随访期间内CAG分级保持不变或进展，O2、O3级分别有2例、1例CAG分级逆转。

表1　基线和随访期时慢性萎缩性胃炎分级和变化[例（%）]

基线内镜分级	例数	随访情况		
		逆转	不变	进展
C1	60	12（20.00）	27（45.00）	21（35.00）
C2	73	12（16.44）	46（63.01）	15（20.55）
C3	39	16（41.03）	19（48.72）	4（10.26）
O1	7	1（14.29）	4（57.14）	2（28.57）
O2	4	2（50.00）	1（25.00）	1（25.00）
O3	2	1（50.00）	1（50.00）	0（0.00）
合计	185	44（23.78）	98（52.97）	43（23.24）

根据木村-竹本分类的等级变化，将患者分为逆转组、不变组、进展组，3组患者的一般情况见表2。3组患者的中位年龄比较差异无统计学意义。*HP*现症感染率在3组间差异无统计学意义，其中逆转组8例（18.18%），不变组20例（20.41%），进展组7例（16.28%）。分别有53例（28.65%）、123例（66.49%）、141例（76.22%）患者有反流性食管炎、高血压、血脂异常，有59例（31.89%）、101例（54.59%）、76例（41.08%）患者服用阿司匹林、他汀类药物、二甲双胍。

二、CAG进展的危险因素分析

将患者根据CAG逆转与否进行分组，对CAG进展（包含保持不变）的危险因素进行分析。基线内镜分级、年龄、性别、体重指数、*HP*感染状态、合并反流性食管炎、血脂异常、饮酒史、服用他汀类药物、服用二甲双胍在逆转和非逆转患者间差异无统计学意义。高血压（$P=0.008$，$HR=1.823$，95%*CI*：1.171~2.837）及胃癌家族史（$P=0.047$，$HR=1.783$，95%*CI*：1.007~3.158）与CAG非逆转风险增加相关。较高胆固醇降低CAG进展风险（$P=0.017$，$HR=0.319$，95%*CI*：0.125~0.815）。高LDL患者CAG进展风险增加（$P=0.020$，$HR=4.293$，95%*CI*：1.260~14.631）。并未观察到空腹血糖、甘油三酯、HDL在逆转和非逆转患者间的差异（表3）。根据Kaplan-Meier曲线，使用阿司匹林可以使患者CAG分级进展或保持不变的概率降低34%（$P=0.025$，$HR=0.661$，95%*CI*：0.459~0.951）（图1）。总的来说，高血压、有胃癌家族史、高LDL是CAG进展或维持不变的危险因素，使用阿司匹林、高胆固醇是CAG进展或维持不变的保护因素。

前期文献调研时发现性别、他汀类药物使用对CAG的进展有影响，因此按性别和是否服用他汀类药物对CAG进展风险进行亚组分析，具体见表4和表5。在他汀类药物使用亚组，并未发现CAG进展的危险因素。在未使用他汀类药物人群中，高血压依旧是CAG非逆转的危险因素，此外，CAG非逆转风险随着年龄增加而增加（$P=0.017$，$HR=1.066$，95%*CI*：1.012~1.124）。除了阿司匹林（$P=0.038$，$HR=0.342$，95%*CI*：0.124~0.942），二甲双胍也是CAG进展的保护因素（$P=0.022$，$HR=0.441$，95%*CI*：0.219~0.888）。在性别亚组分析中，高血压（$P=0.025$，$HR=1.811$，95%*CI*：1.079~3.039）、使用阿司匹林（$P=0.032$，$HR=0.569$，95%*CI*：0.340~0.953）与男性的CAG非逆转相关，并未发现女性CAG进展风险的危险因素。

讨　论

本研究希望探索糖尿病人群CAG进展的危险因素。最终发现使用阿司匹林、高胆固醇可能是糖尿病人群CAG逆转的有益因素，而高血压、胃癌家族史、高LDL则与糖尿病人群CAG进展有关。

多项研究表明，阿司匹林与较低的胃癌风险相关[9-10]。其中香港的研究表明阿司匹林与胃癌风险

表2　合并糖尿病的慢性萎缩性胃炎患者一般情况

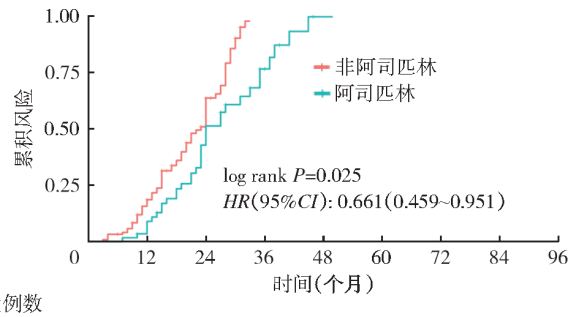
临床资料	逆转组	不变组	进展组	统计量	*P*值
例数	44	98	43		
年龄[岁，$M(Q_1,Q_3)$]	63.00(58.75,68.25)	65.00(59.25,69.00)	63.00(58.50,68.50)	Z=0.53	0.766
性别[例(%)]				χ^2=2.32	0.313
男	31(70.45)	65(66.33)	34(79.07)		
女	13(29.55)	33(33.67)	9(20.93)		
体重指数[kg/m^2，$M(Q_1,Q_3)$]	24.45(22.13,27.47)	24.79(23.35,27.56)	25.35(23.94,27.30)	Z=1.48	0.478
随访时间[个月，$M(Q_1,Q_3)$]	32.00(19.25,43.00)	24.00(15.00,32.50)	23.00(14.50,45.50)	Z=4.82	0.090
幽门螺杆菌感染状态[例(%)]				χ^2=1.49	0.853
否	9(20.45)	16(16.33)	9(20.93)		
根除	9(20.45)	21(21.43)	13(30.23)		
现症感染	8(18.18)	20(20.41)	7(16.28)		
不详	18(40.91)	41(41.84)	14(32.56)		
既往史[例(%)]					
反流性食管炎	16(36.36)	28(28.57)	9(20.93)	χ^2=1.49	0.282
高血压	23(52.27)	67(68.37)	33(76.74)	χ^2=6.18	0.046
血脂异常	34(77.27)	73(74.49)	34(79.07)	χ^2=0.38	0.826
饮酒史[例(%)]	13(29.55)	26(26.53)	16(37.21)	χ^2=1.63	0.442
用药史[例(%)]					
阿司匹林	15(34.09)	28(28.57)	16(37.21)	χ^2=1.16	0.561
他汀类药物	27(61.36)	50(51.02)	24(55.81)	χ^2=1.15	0.511
二甲双胍	14(31.82)	42(42.86)	20(46.51)	χ^2=2.21	0.331
胃癌家族史[例(%)]	1(2.27)	11(11.22)	5(11.63)		0.179[a]
实验室指标[mmol/L，$M(Q_1,Q_3)$]					
空腹血糖	6.81(6.22,7.72)	6.81(6.11,7.86)	6.69(5.57,8.34)	Z=0.47	0.792
胆固醇	4.38(3.91,5.85)	4.54(3.84,5.33)	4.41(3.94,5.01)	Z=0.22	0.897
甘油三酯	1.16(0.97,1.61)	1.45(0.99,2.12)	1.52(1.08,2.04)	Z=2.35	0.309
高密度脂蛋白	1.21(1.01,1.29)	1.13(0.97,1.31)	1.04(0.88,1.17)	Z=5.84	0.054
低密度脂蛋白	2.48(2.13,3.55)	2.63(2.08,3.20)	2.60(2.27,3.00)	Z=0.05	0.977

注：[a]使用Fisher精确概率法

表3　慢性萎缩性胃炎进展的Cox多因素回归分析

因素	*P*值	*HR*值	95%*CI*	因素	*P*值	*HR*值	95%*CI*
基线内镜分级				高血压	0.008	1.823	1.171~2.837
C1	0.042			血脂异常	0.179	1.470	0.838~2.580
C2	0.163	1.348	0.886~2.050	饮酒史	0.911	0.973	0.607~1.560
C3	0.208	0.707	0.412~1.213	阿司匹林	0.009	0.566	0.369~0.868
O1~O3	0.176	1.713	0.786~3.736	他汀类药物	0.280	0.758	0.458~1.254
年龄	0.553	1.009	0.980~1.038	二甲双胍	0.130	0.741	0.503~1.092
性别	0.872	1.041	0.640~1.693	胃癌家族史	0.047	1.783	1.007~3.158
体重指数	0.819	0.994	0.940~1.050	空腹血糖	0.860	0.991	0.896~1.096
幽门螺杆菌感染状态				胆固醇	0.017	0.319	0.125~0.815
否	0.336			甘油三酯	0.475	1.101	0.845~1.435
根除	0.140	0.601	0.306~1.181	高密度脂蛋白	0.219	1.943	0.673~5.605
现症感染	0.461	0.801	0.445~1.444	低密度脂蛋白	0.020	4.293	1.260~14.631
反流性食管炎	0.654	0.912	0.611~1.362				

优先出版



风险例数

非阿司匹林	126	105	67	31	14	4	3	0	0
阿司匹林	59	56	37	21	14	7	3	1	0

图1　阿司匹林对糖尿病人群慢性萎缩性胃炎的影响

的降低呈频率、剂量和持续时间依赖关系[9]。相反的，有研究表明服用阿司匹林是胃癌的独立危险因素[11]。有研究阐述了长期服用阿司匹林对胃癌和癌前病变的胃黏膜分子改变，作者发现阿司匹林与萎缩性胃黏膜中的 *CDH1* 甲基化显著降低相关（*OR*=0.15，95%*CI*：0.06~0.41，*P*=0.000 2），但其在逆转肠上皮化生中的甲基化效果较差[12]。先前的研究报道 *CDH1* 甲基化与 *HP* 感染密切相关，并且在癌前病变中经常观察到[13]。我们的研究认为阿司匹林促进糖尿病人群 CAG 逆转，对性别进行亚组分析后，发现在男性中仍然可以得到相同的结论，但是对女性的保护作用则不存在。此前有关于阿司匹林降低胃癌风险存在性别异质性的报道，其原因需进一步探索[14]。

越来越多的证据表明，服用他汀类药物可以降低多种癌症的发病率和死亡率，包括胃癌[15]。有研究表明，长期服用他汀类药物治疗可减轻慢性胃炎的严重程度[16]。一项韩国的全国队列研究表明使用他汀类药物超过 1 年可显著降低 33% 的胃癌发病率，并且在糖尿病亚组人群中也有保护作用。该作者同样进行了 meta 分析，发现他汀类药物对胃癌发展的影响最大，其次是阿司匹林和二甲双胍[17]。在糖尿病人群中，我们的研究并未提示他汀类药物与 CAG 进展之间的关系。进一步对他汀类药物使用与否进行亚组分析，在未使用他汀类药物组发现，二甲双胍、阿司匹林促进 CAG 逆转。近年来，多项观察性研究证明二甲双胍可以预防胃癌。一项全港队列研究证明二甲双胍对胃癌的保护作用呈剂量和时间效应[18]。另一项 meta 分析也显示，使用二甲双胍可将胃癌风险降低 21%，尤其是在亚洲人群中[19]。我们发现在他汀类药物未使用组中二甲双胍是 CAG 非逆转的保护因素，在他汀类药物使用组未观察到上述结果。因此可以推测，他汀类药物对 CAG 的保护作用强于二甲双胍。由于目前的结论都是基于观察性研究，二甲双胍在胃癌及癌前病变中的作用仍然存在争议，未来仍需进

表4　他汀类药物使用与否对慢性萎缩性胃炎进展风险的 Cox 多因素分析

因素	使用他汀类药物			未使用他汀类药物		
	P 值	*HR* 值	95%*CI*	*P* 值	*HR* 值	95%*CI*
基线内镜分级						
C1	0.055			0.105		
C2	0.091	1.755	0.914~3.372	0.487	0.780	0.386~1.573
C3	0.388	0.704	0.318~1.560	0.020	0.300	0.109~0.829
O1~O3	0.169	2.046	0.737~5.683	0.847	1.156	0.264~5.056
年龄	0.253	0.977	0.940~1.016	0.017	1.066	1.012~1.124
性别	0.325	1.444	0.695~2.999	0.750	0.883	0.410~1.903
体重指数	0.592	1.023	0.942~1.111	0.336	0.957	0.875~1.047
反流性食管炎	0.707	1.108	0.649~1.891	0.184	0.577	0.256~1.299
高血压	0.275	1.488	0.729~3.036	0.022	2.166	1.120~4.187
血脂异常	-			0.109	1.801	0.877~3.702
饮酒史	0.381	0.744	0.385~1.440	0.074	2.081	0.932~4.647
阿司匹林	0.076	0.608	0.351~1.054	0.038	0.342	0.124~0.942
二甲双胍	0.807	0.929	0.515~1.675	0.022	0.441	0.219~0.888
胃癌家族史	0.161	1.834	0.786~4.278	0.700	1.209	0.461~3.174
空腹血糖	0.702	0.972	0.842~1.123	0.785	1.021	0.877~1.189
胆固醇	0.086	0.229	0.043~1.229	0.184	0.415	0.113~1.520
甘油三酯	0.524	1.128	0.778~1.636	0.409	1.237	0.747~2.049
高密度脂蛋白	0.338	2.383	0.404~14.067	0.777	1.239	0.281~5.473
低密度脂蛋白	0.060	7.356	0.920~58.804	0.294	2.669	0.426~16.707

表5　性别对慢性萎缩性胃炎进展风险的Cox多因素分析

因素	男性			女性		
	*P*值	*HR*值	95%*CI*	*P*值	*HR*值	95%*CI*
基线内镜分级						
C1	0.213			0.055		
C2	0.677	1.118	0.661~1.892	0.063	2.328	0.957~5.666
C3	0.202	0.636	0.317~1.276	0.429	0.644	0.217~1.915
O1~O3	0.354	1.606	0.590~4.371	0.026	7.696	1.281~46.250
年龄	0.466	1.013	0.978~1.049	0.279	0.968	0.913~1.027
体重指数	0.747	1.012	0.940~1.090	0.137	0.906	0.796~1.032
反流性食管炎	0.328	0.787	0.487~1.272	0.352	1.596	0.597~4.272
高血压	0.025	1.811	1.079~3.039	0.211	2.034	0.669~6.189
血脂异常	0.121	1.736	0.865~3.484	0.621	0.731	0.211~2.529
饮酒史	0.886	0.966	0.597~1.562	–		
阿司匹林	0.032	0.569	0.340~0.953	0.107	0.513	0.228~1.155
二甲双胍	0.121	0.666	0.398~1.113	0.968	1.018	0.426~2.431
胃癌家族史	0.175	1.785	0.773~4.119	0.375	1.610	0.562~4.616
空腹血糖	0.894	1.008	0.898~1.131	0.452	1.096	0.863~1.392
胆固醇	0.180	0.458	0.147~1.434	0.421	0.418	0.050~3.500
甘油三酯	0.572	0.898	0.618~1.305	0.559	1.163	0.700~1.931
高密度脂蛋白	0.919	0.933	0.246~3.534	0.286	4.032	0.312~52.079
低密度脂蛋白	0.149	3.046	0.672~13.807	0.388	3.283	0.221~48.860

行一些前瞻性研究来进一步探索二者的关系。

目前，有大量研究探索血脂和胃癌及癌前病变之间的关系，但结果并不一致。近期，一项meta分析表明血清胆固醇和HDL-C水平与胃癌风险呈负相关，未观察到血清甘油三酯、LDL水平与胃癌风险之间存在关联[20]。同样的，本研究也得出胆固醇是CAG非逆转的保护因素。胆固醇是T细胞介导的免疫反应所必需的，*HP*会消耗宿主细胞膜上的胆固醇，从而逃避宿主免疫的全面清除，导致慢性炎症[21]。Pih等[22]发现较高的LDL是胃癌的危险因素。一项病例对照研究结果表明LDL与胃不典型增生的风险增加呈正相关[23]。本研究认为LDL是CAG非逆转的危险因素。先前的大多数研究表明，胆固醇与胃癌发病率的负相关关系在男性中普遍一致，但在女性中的证据则不一致。韩国的一项大型研究发现胆固醇、HDL、LDL与绝经后女性患胃癌风险呈负相关，但并未在绝经前女性观察到上述现象，这似乎可以用雌激素对胃癌保护作用来解释[24]。本研究并未得出CAG进展与性别的相关性。在对性别进行亚组分析后，在男、女亚组中，同样未观察到血脂与CAG变化的关联，可进一步扩大样本并再次探究性别与血脂在CAG的相关性。

一项研究表明，高血压患者患胃癌风险增加[25]。Kim等[26]在胃癌前病变（CAG、肠上皮化生、不典型增生）人群中得到类似结论，即高血压是胃癌前病变的独立危险因素。高血压与胃癌之间的关联，可以通过二者之间共同的生化途径来解释。内源性丝裂原和癌基因会激活三磷酸肌醇生成增加和胞质钙水平升高，这可能与高血压的发病机制和细胞增殖的早期阶段有关[27-28]。我们的研究发现，高血压是合并糖尿病的CAG患者进展的危险因素，该现象在他汀类药物、性别亚组分析中同样出现。

我们的研究表明在糖尿病人群中CAG进展与血脂、高血压相关，提示我们代谢综合征与胃癌及癌前病变之间有密切关系。不同的指南对代谢综合征的定义不同，但总的来说指的是一组代谢紊乱的综合征，包括腹型肥胖、高血压、血糖异常、血脂异常。与代谢综合征相关的甘油三酯-葡萄糖指数已被证明是胃癌前病变进展的独立危险因素[29]。此外，2023年的一项大规模前瞻性队列研究表明，代谢综合征使韩国人群中胃癌风险增加26%，胃癌风险随代谢综合征成分数量增加而增加[30]。在中国人群中代谢综合征和组成成分都可以提高胃癌的*OR*值，尤其在低分化、晚期的胃癌患者中，这提示代谢综合征在胃癌的发生发展中起重要作用[25]。关注代谢综合征患者的胃癌前疾病对于检测胃癌发生具有重要临床意义。

本研究存在以下局限性：(1)实验室指标均是在入组时测量一次作为基线值，但不论是空腹血糖还是血脂可能随着时间推移而变化，因此未来的研究应连续追踪这些指标。(2)本研究纳入患者均有病理结果支持CAG的诊断。目前最常用于评估胃体和胃窦黏膜萎缩范围及严重程度的系统，即可操作的与胃癌风险联系的胃炎评估(operative link for gastritis assessment，OLGA)，由多点活检的慢性胃炎分类新悉尼系统发展而来[31]。然而，由于该系统需要随访期间进行多次活检和进一步的病理评估，相对较高的医疗成本和较低的患者接受度限制了它的临床应用。虽然有研究表明，内镜医师年资会导致木村-竹本分型判读差异[32]，但是木村-竹本分类简单方便，对于内镜医师判断病变范围进行预测CAG变化有重要意义[33-34]，故本研究选择木村-竹本分类来判断萎缩范围的变化。(3)目前有研究表明饮食习惯、社会地位等其余因素与CAG的相关性，但由于回顾性研究的局限性，本研究无法获取上述信息。我团队正在开展一项前瞻性队列研究，联合五点活检，通过OLGA和可操作的与胃癌风险联系的肠化生评估(operativelink for gastric intestinal metaplasia assessment，OLGIM)系统来论证本研究结论及探索包括饮食习惯在内的其余因素对CAG进展的影响。

本研究发现高血压、有胃癌家族史、高LDL是CAG非逆转的危险因素，使用阿司匹林、高胆固醇是CAG逆转的保护因素。在未使用他汀类药物人群，高血压、高龄是CAG非逆转的危险因素，阿司匹林、二甲双胍是CAG非逆转的保护因素。在男性中，高血压、未使用阿司匹林是CAG非逆转的危险因素。

利益冲突　所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明　郑宇淼、邵琳琳：课题实施、论文撰写；李鹏：课题设计、论文修订

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] Correa P, Cuello C, Duque E, et al. Gastric cancer in Colombia. Ⅲ. Natural history of precursor lesions[J]. J Natl Cancer Inst, 1976, 57(5): 1027-1035. DOI: 10.1093/jnci/57.5.1027.

[3] den Hollander WJ, Holster IL, den Hoed CM, et al. Surveillance of premalignant gastric lesions: a multicentre prospective cohort study from low incidence regions[J]. Gut, 2019,68(4):585-593. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314498.

[4] Lee YC, Chen TH, Chiu HM, et al. The benefit of mass eradication of Helicobacter pylori infection: a community-based study of gastric cancer prevention[J]. Gut, 2013,62(5):676-682. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302240.

[5] Kong YJ, Yi HG, Dai JC, et al. Histological changes of gastric mucosa after Helicobacter pylori eradication: a systematic review and meta-analysis[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(19):5903-5911. DOI: 10.3748/wjg.v20.i19.5903.

[6] Hidaka A, Sasazuki S, Goto A, et al. Plasma insulin, C-peptide and blood glucose and the risk of gastric cancer: the Japan Public Health Center-based prospective study[J]. Int J Cancer, 2015,136(6):1402-1410. DOI: 10.1002/ijc.29098.

[7] Chen YL, Cheng KC, Lai SW, et al. Diabetes and risk of subsequent gastric cancer: a population-based cohort study in Taiwan[J]. Gastric Cancer, 2013,16(3):389-396. DOI: 10.1007/s10120-012-0197-7.

[8] Yang YJ, Wu CT, Ou HY, et al. Male non-insulin users with type 2 diabetes mellitus are predisposed to gastric corpus-predominant inflammation after H. pylori infection[J]. J Biomed Sci, 2017,24(1):82. DOI: 10.1186/s12929-017-0389-x.

[9] Cheung KS, Chan EW, Wong A, et al. Aspirin and risk of gastric cancer after Helicobacter pylori radication: a territory-wide study[J]. J Natl Cancer Inst, 2018, 110(7): 743-749. DOI: 10.1093/jnci/djx267.

[10] Bai X, Ding SQ, Zhang XP, et al. Exposure to commonly used drugs and the risk of gastric cancer: an umbrella review of meta-analyses[J]. Cancers (Basel), 2023, 15(2): 372. DOI: 10.3390/cancers15020372.

[11] Gong EJ, Ahn JY, Jung HY, et al. Risk factors and clinical outcomes of gastric cancer identified by screening endoscopy: a case-control study[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2014, 29(2): 301-309. DOI: 10.1111/jgh.12387.

[12] Michigami Y, Watari J, Ito C, et al. Effects of long-term aspirin use on molecular alterations in precancerous gastric mucosa in patients with and without gastric cancer[J]. Sci Rep, 2017,7(1):13384. DOI: 10.1038/s41598-017-13842-x.

[13] Perri F, Cotugno R, Piepoli A, et al. Aberrant DNA methylation in non-neoplastic gastric mucosa of H. Pylori infected patients and effect of eradication[J]. Am J Gastroenterol, 2007, 102(7): 1361-1371. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01284.x.

[14] Kwon S, Ma W, Drew DA, et al. Association between aspirin use and gastric adenocarcinoma: a prospective cohort study[J]. Cancer Prev Res (Phila), 2022,15(4):265-272. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-21-0413.

[15] Filaferro L, Zaccarelli F, Niccolini GF, et al. Are statins onco-suppressive agents for every type of tumor? A systematic review of literature[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2024, 24(6):435-445. DOI: 10.1080/14737140.2024.2343338.

[16] Nseir W, Khateeb J, Tatour I, et al. Long-term statin therapy affects the severity of chronic gastritis[J]. Helicobacter, 2010, 15(6):510-515. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2010.00803.x.

[17] Seo SI, Park CH, Kim TJ, et al. Aspirin, metformin, and statin use on the risk of gastric cancer: a nationwide population-based cohort study in Korea with systematic review and meta-analysis[J]. Cancer Med, 2022, 11(4): 1217-1231. DOI: 10.1002/cam4.4514.

[18] Cheung KS, Chan EW, Wong A, et al. Metformin use and

gastric cancer risk in diabetic patients after Helicobacter pylori Eradication[J]. J Natl Cancer Inst, 2019, 111(5): 484-489. DOI: 10.1093/jnci/djy144.

[19] Shuai Y, Li C, Zhou X. The effect of metformin on gastric cancer in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Transl Oncol, 2020, 22(9): 1580-1590. DOI: 10.1007/s12094-020-02304-y.

[20] Xu S, Fan Y, Tan Y, et al. Association between blood lipid levels and risk of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2023, 18(7): e0288111. DOI: 10.1371/journal.pone.0288111.

[21] Morey P, Pfannkuch L, Pang E, et al. Helicobacter pylori depletes cholesterol in gastric glands to prevent interferon gamma signaling and escape the inflammatory response[J]. Gastroenterology, 2018,154(5):1391-1404.e9. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.12.008.

[22] Pih GY, Gong EJ, Choi JY, et al. Associations of serum lipid level with gastric cancer risk, pathology, and prognosis[J]. Cancer Res Treat, 2021, 53(2): 445-456. DOI: 10.4143/crt.2020.599.

[23] Jung MK, Jeon SW, Cho CM, et al. Hyperglycaemia, hypercholesterolaemia and the risk for developing gastric dysplasia[J]. Dig Liver Dis, 2008, 40(5): 361-365. DOI: 10.1016/j.dld.2007.12.002.

[24] Lim JH, Shin CM, Han K, et al. Nationwide cohort study: cholesterol level is inversely related with the risk of gastric cancer among postmenopausal women[J]. Gastric Cancer, 2022,25(1):11-21. DOI: 10.1007/s10120-021-01241-1.

[25] Li F, Du H, Li S, et al. The association between metabolic syndrome and gastric cancer in Chinese[J]. Front Oncol, 2018, 8:326. DOI: 10.3389/fonc.2018.00326.

[26] Kim YM, Kim JH, Baik SJ, et al. Sarcopenia and sarcopenic obesity as novel risk factors for gastric carcinogenesis: a health checkup cohort study[J]. Front Oncol, 2019, 9: 1249. DOI: 10.3389/fonc.2019.01249.

[27] Smith KA, Ayon RJ, Tang H, et al. Calcium-sensing receptor regulates cytosolic [Ca^{2+}] and plays a major role in the development of pulmonary hypertension[J]. Front Physiol, 2016,7:517. DOI: 10.3389/fphys.2016.00517.

[28] Eid AH, El-Yazbi AF, Zouein F, et al. Inositol 1, 4, 5-trisphosphate receptors in hypertension[J]. Front Physiol, 2018,9:1018. DOI: 10.3389/fphys.2018.01018.

[29] Kim YM, Kim JH, Park JS, et al. Association between triglyceride-glucose index and gastric carcinogenesis: a health checkup cohort study[J]. Gastric Cancer, 2022, 25(1): 33-41. DOI: 10.1007/s10120-021-01222-4.

[30] Huang D, Shin WK, De la Torre K, et al. Association between metabolic syndrome and gastric cancer risk: results from the Health Examinees Study[J]. Gastric Cancer, 2023, 26(4): 481-492. DOI: 10.1007/s10120-023-01382-5.

[31] Rugge M, Genta RM. Staging and grading of chronic gastritis [J]. Hum Pathol, 2005, 36(3): 228-233. DOI: 10.1016/j.humpath.2004.12.008.

[32] 王珩宇, 陈稳, 陈明锴, 等. 慢性萎缩性胃炎内镜下木村-竹本分型诊断异质性研究[J]. 中华消化内镜杂志,2025,42(4): 307-313. DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20250114-00499.

[33] Chen M, Liu XL, Zhu XJ, et al. Endoscopic grading of gastric atrophy and histological gastritis staging on risk assessment for early gastric cancer: a case-control study[J]. J Dig Dis, 2023,24(4):262-270. DOI: 10.1111/1751-2980.13198.

[34] Kotelevets SM, Chekh SA, Chukov SZ. Updated Kimura-Takemoto classification of atrophic gastritis[J]. World J Clin Cases, 2021,9(13):3014-3023. DOI: 10.12998/wjcc.v9.i13.3014.

优先出版