

营养健康新观察

No.64

二〇二二年十二月

December 2022

NUTRITION NEWSLETTER

达能营养中心通讯

膳食营养与慢性低度炎症

专题



达能营养中心
致力营养与健康

营养健康新观察

主办单位：达能营养中心

名誉编辑：王 宇

主 编：陈君石 副主编：梁晓峰 杨月欣

委 员（按姓氏笔画顺序）：

丁钢强 马冠生 马爱国 孙建琴
田向阳 汪之瑛 苏宜香 杨晓光
张国雄 张立实 易国勤 程义勇
蔡 威

本期责任编辑：程义勇 张国雄

责任校对：许 妍



Nutrition Newsletter

Sponsorship: Danone Institute China

Honorary Chief Editor: Wang Yu

Chief Editor: Chen Junshi

Associate Editor: Liang Xiaofeng, Yang Yuexin

Committeeman:

Ding Gangqiang, Ma Guansheng, Ma Aiguo, Sun Jianqin
Tian Xiangyang, Wang Zhixu, Su Yixiang, Yang Xiaoguang
Zhang Guoxiong, Zhang Lishi, Yi Guoqin, Cheng Yiyong
Cai Wei

Executive Editor: Cheng Yiyong, Zhang Guoxiong

Executive Proofreader: Xu Yan



目次 CONTENT

编者寄语

抗炎饮食：科学依据何在？

达能营养中心工作简讯

2019年“达能营养中心膳食营养研究与宣教基金”介绍（1）

学术报告厅

n-3 多不饱和脂肪酸对慢性炎症的调控作用

膳食、益生菌与慢性炎症关系的研究

炎症相关饮食模式与非酒精性脂肪肝发病风险：一项前瞻性队列研究

Omega-3 PUFAs 对 MCI 老年人认知功能的影响及其炎症调节机制研究

炎症相关饮食模式与抑郁症状发生风险：来自 TCSIH 队列研究的结果

抗炎膳食模式与握力下降的关系：一项前瞻性队列研究

达能焦点论坛

膳食植物化学物能否调控慢性炎症？有关生物活性及作用机制的研究综述

03 Speech from Editor

03 Anti-Inflammatory Diets: Where's the science?

04 News from Danone Institute China

04 On-going Project Introduction of "Danone Institute China Diet Nutrition Research & Communication Grant" in 2019 (1)

07 Science Reports

07 Regulatory Effect of n-3 Fatty Acids on Chronic Inflammation

12 Study on the Relationship between Diet, Probiotics and Chronic Inflammation

20 Inflammation-Related Dietary Patterns and Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Prospective Cohort Study

30 Effects of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Cognitive Function of Elderly Patients with Mild Cognitive Impairment and its Inflammatory Regulation Mechanism

37 Inflammation-Related Dietary Patterns and Risk of Depressive Symptoms: Results from the TCSIH Cohort Study

45 Association between Anti-Inflammatory Dietary Patterns and Decreased Grip Strength: A Prospective Cohort Study

54 Danone Focusing Forum

54 Do Dietary Phytochemicals Regulate Chronic Inflammation? A Review on its Biological Activity and Mechanism of Action

最新情报站

美国人膳食炎症指数与类风湿关节炎风险之间的关联

抗炎营养素与肥胖相关代谢性炎症的研究现状与未来方向

抗炎饮食与心力衰竭风险：两项前瞻性队列研究

膳食纤维摄入量及其食物来源与炎症、心脑血管疾病的关联研究

1,25-二羟基维生素 D₃和膳食维生素 D 可减少缺乏肠上皮细胞 Rab11a 小鼠的炎症

膳食模式与肠道菌群的促炎和抗炎特征

会讯

征订表

66 New Development in Nutrition

66 The Association between Dietary Inflammation Index and the Risk of Rheumatoid Arthritis in Americans

67 Anti-Inflammatory Nutrients and Obesity-Associated Metabolic-Inflammation: State of the Art and Future Direction

68 Anti-Inflammatory Diet and Risk of Heart Failure: Two Prospective Cohort Studies

70 Intake and Sources of Dietary Fiber, Inflammation, and Cardiovascular Disease in Older US Adults

71 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ and Dietary Vitamin D Reduce Inflammation in Mice Lacking Intestinal Epithelial Cell Rab11a

72 Long-Term Dietary Patterns are Associated with Pro-Inflammatory and Anti-Inflammatory Features of the Gut Microbiome

74 Congress

75 Subscription



编者寄语 Speech from Editor

抗炎饮食：科学依据何在？

Anti-Inflammatory Diets: Where's the science?

在有关合理膳食的研究领域，近年有人提出了一种新的膳食模式：抗炎饮食。

寻常的食物是否能够抗炎？研究者提出这种概念是为了标新立异？还是真有科学依据？本期《营养健康新观察》将为读者解答这些疑问。

炎症本来是临床医学的一个专业用语，属于临床病理学的研究范畴。在医学生的笔记本里，经常用“红、肿、热、疼、机能障碍”八个字来描述炎症的症状。这种病变看起来很简单，但对机体的伤害却非常复杂。炎症的发生大多由细菌、病毒感染等生物性因素引起；此外，高温、严寒、外伤等物理因素，以及强酸、强碱和毒物等化学因素也是诱发炎症的重要原因。由于致病因素很多，炎症对人体的侵犯几乎达到了无孔不入的地步。脑炎、肺炎、气管炎、肾炎、肝炎、胃肠炎、骨髓炎、关节炎……，即使是没有医学专业知识的普通人，也能罗列出一长串炎症名单。可以说，即使是身体非常健康的人，在他或她的一生中也难以避免炎症的危害。

面对各种各样的炎症，临床医生主要是针对病因进行治疗。使用抗菌素杀灭致病菌，使用考的松减缓激烈的炎症反应，或让患者服用某些草药以“清热解毒”，就是他们常用的“消炎”妙方。当然，有些炎症的病因难以去除，比如已经发生的外伤，或由病毒感染引起的感冒及新冠肺炎之类，只能采取对症治疗的策略。在早期有关炎症治疗的研究中，维生素 C 以显著的“抗炎”效应而成为众多营养素的翘楚。

随着人们对非传染性慢性病（NCD）的关注，炎症作为诱发疾病的重要角色再次闪亮登场，吸引了医学界的众多目光。研究人员在癌症、高血压、冠心病、脑卒中、2 型糖尿病以及阿尔茨海默病的患者体内都发现了炎症的踪迹。这种炎症不会引起上述的“红、肿、热、疼”等病变，却能在人的组织器官上长期发挥有害影响，经过几年甚至几十年的持续作用，导致人体罹患 NCD 的几率显著增加。病理学家将其称之为“慢性低度炎症”，简称慢性炎症。

在发现了慢性炎症与 NCD 的关联之后，如何防治这种病变，进而减少 NCD 的危害，随之成为一个新的课题。由于使用抗菌素对慢性炎症治疗无效，研究人员不得不另辟蹊径，在更大范围内寻找解决办法。大量研究表明，这种长期持续

的炎症状态，在很大程度上是由不良生活方式引起的。长期的抽烟、酗酒、缺乏运动、心理紧张、空气污染以及膳食不合理等都是诱发慢性炎症的重要因素。

这些研究成果，标志着医学界对炎症的认识从临床医学延伸到了预防医学。这是一个非常重要的里程碑，为减少多种 NCD 的发生风险，减轻患者病痛提供了宝贵机会。

你现在看到的这本《营养健康新观察》，一共纳入 13 篇文章。其内容遵循膳食营养与慢性炎症关系的最新研究进展，尤其关注二者的交互作用对 NCD 发生发展的影响。在膳食营养方面，这些文章涉及多不饱和脂肪酸、维生素 D、膳食纤维、植物化学物以及膳食炎症指数等内容；从慢性病的角度，对肥胖、心脑血管疾病、脂肪肝、老年人认知障碍、抑郁症、肌力降低、类风湿关节炎等研究都有介绍。

各国学者对于膳食营养与慢性炎症的关系已经发表了数以千计的研究论文和综述，上述文献只是很小的一个缩影。我们希望，这些资料能够引起更多研究人员的关注和兴趣。通过对这个领域进行深入探讨，人们或许可以惊喜的发现，在穿过慢性炎症的重重迷雾之后，膳食营养的园地里会呈现另一番硕果累累的景象。



程义勇，博士生导师
军事医学科学院卫生学环境医学研究所研究员
达能营养中心科学委员会委员



2019 年“达能营养中心膳食营养研究与宣教基金”介绍（1）

On-going Project Introduction of “Danone Institute China Diet Nutrition Research & Communication Grant” in 2019 (1)

营养干预及抗阻训练对老年肌肉衰减综合征患者临床结局和生活质量影响的随机对照研究

Effect of Nutritional Intervention and Resistance Training on Clinical Outcome and Quality of Life among Elderly Patients with Sarcopenia—A Randomized Controlled Study

申请人姓名：于 康

申请人单位：中国医学科学院 北京协和医院

资助金额：20 万

【问题现状】肌肉衰减综合征（sarcopenia）系指年龄相关的进行性和广泛性机体肌肉的质量及力量下降，并由此导致衰弱、身体残疾、生活质量下降及感染和死亡率增高等不良临床结局的综合征。肌肉衰减综合征已成为当下重大公共健康问题之一。年龄老化、慢性疾病、缺乏运动、营养摄入不足等会导致和加重肌肉衰减情况。肌肉质量减少和功能丧失可导致老年人出现衰弱，增加跌倒、骨折和感染风险，继而可导致生活质量降低、死亡率增高，并显著增加医疗费用。目前，国内外已针对一般群体进行肌肉衰减综合征患病率及其分布特征的调查。本课题组在前期研究中发现：肌肉衰减综合征呈增龄性特点，65 岁以上社区老年人群的患病率达 15.9% 以上。然而，到目前为止，国内仍缺乏老年人群肌肉衰减综合征营养和运动干预的相关研究。

【研究目的】探讨以营养联合抗阻训练对老年肌肉衰减症患者肌肉蛋白合成效应、临床结局（骨折、衰弱、感染并发症发生率等）和生活质量的影响。探索适于中国老年肌肉衰减综合征的营养运动干预方案。

【研究设计】临床随机对照研究。

【研究方法及技术路线】根据样本量计算，选取恰当比例的老年男性和女性的肌肉衰减综合征患者共计 140 例，随机分为 4 组接受为期 3 个月的干预，分别接受营养补充和/或抗阻训练，包括（1）营养干预组（n=35）；（2）运动干预组（n=35）；（3）营养联合运动干预组（n=35）；（4）咨询对照组（n=35）。干预前后测定不同性别的老年肌肉衰减症患者的蛋白合成率、肌肉力量和质量、肌肉运动功能、临床结局指标（骨折、衰弱、感染并发症发生率等）及生活质量等。

【预期结果】以营养干预联合抗阻训练可增加老年肌肉衰减综合征患者肌肉蛋白合成率，改善肌肉力量，增加肌肉质量，改善临床结局（降低骨折、衰弱、感染并发症等），并提高老年患者的生活质量。

营养与运动对老年肌肉衰减人群认知功能的影响 及联合干预作用研究

Effects of Exercise and Nutrition on Cognitive Function of Pre-Sarcopenia/Sarcopenia Patients
and Combined Intervention Research

申请人姓名：席元第

申请人单位：首都医科大学

资助金额：20 万

认知功能障碍严重影响老年人生命质量，课题组前期发现认知功能障碍的中老年患者较多伴有肌肉衰减的临床症状，但二者的关联机制不清。肌肉因子鸢尾素（irisin）对认知功能的保护作用为肌肉衰减人群高发认知功能障碍提供了机制线索。运动及蛋白质干预已被较多认可为改善肌肉衰减和认知功能的共同营养物质。但鉴于老年人尤其是肌肉衰减患者有限的运动和消化能力，寻找适合该人群的营养搭配合理运

动的健康饮食运动模式具有重要现实意义。课题组拟在现有队列研究基础上，通过巢式病例对照研究，观察膳食营养与身体活动水平对老年人肌肉衰减及认知功能的影响，探讨营养、运动和肌肉衰减影响认知功能的交互作用，明确肌肉衰减患者是认知功能障碍的高危人群，并找出老年人发生肌肉衰减及认知功能障碍的高危营养问题及身体活动水平。研究同时采用干预研究，通过运动、蛋白质以及卵磷脂的单独和联合干预设计，探索改善老年肌肉衰减患者认知功能的健康运动饮食干预策略及其潜在机制。力争从调整老年人生活方式的角度，为寻找安全有效、简便易行的防控肌肉衰减及认知功能减退的干预手段提供科学依据。

互联网+营养和运动干预对老年肌少症防治效果的研究

Effect of Nutrition and Exercise Intervention on Prevention and Treatment of Sarcopenia
in the Elderly—Based upon the Internet Plus Technology

申请人姓名：汪正园

申请人单位：上海市疾病预防控制中心

资助金额：18 万

全球老龄化问题日益严重，中国特别是上海老龄化问题尤为突出。肌少症在老年人群中发病率较高，因其发生具有进行性、隐匿性，较容易被忽视，严重威胁老年人的身心健康，增加个人、家庭及社会的疾病负担。营养和运动是干预和治疗老年人肌少症的主要方法，但国内研究起步晚，研究数量较少，另一方面传统的干预手段不利于大人群开展。互联网作为集大众传播与人际传播功能于一身的媒介，已日益渗透到人们的日常生活中，是进行健康宣传和干预，促进个体采取健康行为的理想工具，互联网+在健康方面已经得到很多的应用。

通过本研究的开展，以期达到以下三个目的：1、验证基于互联网+技术的膳食和运动干预对改善老年肌少症的有效

性，探讨营养和运动干预对老年肌少症的效果，及两者的交互作用；2、探讨互联网+技术-管理膳食和运动的 APP 软件在管理老年肌少症膳食和运动中的可行性；3、探索肌肉量和肌肉功能在评价老年人肌少症中的作用。

本研究主要包含三个方面内容。首先以《肌肉衰减综合征营养与运动干预中国专家共识》为基础，经查阅文献和专家论证，建立适合老年肌少症的膳食指导和运动指导方案。第二部分：以膳食和运动指导方案为基础，在自主开发的管理膳食和运动的 APP 软件基础上开发适合老年肌少症的 APP，APP 对肌少症人群合理膳食和运动有提醒、管理、评估和宣教功能。第三部分：采用随机对照临床试验验证基于互联网+的膳食和运动干预对改善老年肌少症的有效性，将受试者分为仅膳食干预组、仅运动干预组、综合干预组和对照组，干预 12 周，比较营养和运动干预对老年肌少症的效果，及两者的交互作用，提出切实可行，适合于大样本、多地区



的老年人肌少症防治措施。

本课题预期建立适合老年肌少症人群的管理膳食和运动

的 APP 软件，并提出一套改善老年肌少症切实可行的膳食和运动方案。

高纤维高植物蛋白饮食干预降低社区肥胖人群体重的随机对照研究

A Randomized Controlled Study of High Fiber-High Vegetable Protein (HFHP) Diet Pattern
Reduce Body Weight in Obese People of Community

申请人姓名：杨勤兵

申请人单位：北京清华长庚医院

资助金额：19.11 万

随着饮食模式和生活方式的改变，肥胖的发病率在我国呈现显著上升的趋势，肥胖及其相关慢性病的防治已经成为重要的卫生任务和工作内容，肥胖的干预手段包括营养（饮食）干预、运动、药物、代谢手术等，其中营养干预仍然是最基础的防治手段，至今文献报道过的减重饮食模式有成百上千种，具有明显的地方特色和文化属性，寻找依从性高的、适合当地居民的饮食模式对肥胖防治具有重要的意义。综合已发表的文献和本课题组既往工作基础发现，高蛋白饮食尤其是高植物蛋白饮食、高纤维饮食同时适度的限制热量，是

减重饮食是否有效的几个关键因素。

本研究拟在前期本地社区慢性病防治调查项目的工作基础上，分析社区肥胖者的饮食特点和营养问题，制定一种适合本地社区肥胖居民的高纤维高植物蛋白的营养干预方法，通过本次随机对照研究评价其可行性和健康效应。本研究通过在本地社区招募肥胖患者 110 人，采用随机原则分为平衡饮食组和高纤维高植物蛋白组，进行为期 12 周的综合营养干预，在控制饮食的基础上，干预组给予额外的大豆蛋白和膳食纤维，对照组给予等量淀粉，通过检测干预前后体重、身体成分及代谢指标的变化，明确高纤维高植物蛋白饮食干预在社区肥胖人群中的应用价值，为肥胖及其相关慢性病的社区营养干预提供依据和理论基础。

孕妇脂代谢对胎盘功能及胎儿生长发育的影响

The Impact of Maternal Lipid Metabolism on Placental Function and Fetal Development

申请人姓名：赵 艳

申请人单位：哈尔滨医科大学公共卫生学院

资助金额：20 万

近年来的研究发现，葡萄糖不是影响胎儿生长发育的唯一母体营养因素，母体脂代谢可能也是调节胎儿生长发育的重要因素。孕期母体脂代谢异常时巨大儿和胎儿宫内生长受限的发生率均高于血脂正常的孕妇，但其机制尚未阐明，脂肪酸在其中的作用也不清楚。胎盘作为母体和胎儿营养交换的重要场所，其发育和功能异常可影响多种妊娠期并发症和不良妊娠结

局的发生，但母体脂代谢是否与胎盘功能有关以及胎盘功能是否参与脂代谢对胎儿的影响尚不清楚。因此，本研究拟建立妊娠队列，在妊娠早期、中期和晚期收集孕妇的一般资料、围产期检查资料、胎儿生长发育状况和妊娠结局，测定母体血和脐带血中脂质水平和脂肪酸含量、胎盘功能标志物。分析母体血中脂质和脂肪酸的变化趋势；采用多重线性回归模型，分析脂质和脂肪酸水平与胎盘功能和胎儿生长发育的相关性，以及对妊娠结局的影响；结合母体血脂水平和胎盘功能标志物建立胎儿生长发育预测模型。本研究将为指导孕妇合理饮食，改善妊娠结局和降低子代疾病的发病风险提供依据。

n-3 多不饱和脂肪酸对慢性炎症的调控作用

Regulatory Effect of n-3 Fatty Acids on Chronic Inflammation

徐海 孙桂菊

东南大学公共卫生学院

摘要：众多研究表明，n-3 多不饱和脂肪酸（n-3PUFAs）对人体健康具有有益作用，可能与影响多种慢性炎症的发生发展有关。本文对 n-3PUFAs 通过抗炎作用改善人体健康的作用进行了阐述，为 n-3PUFAs 在人体健康预防和治疗中的应用提供科学依据。

关键词：n-3 多不饱和脂肪酸；炎症因子；慢性炎症；人体健康

Abstract: Numerous studies have shown that n-3 polyunsaturated fatty acids (n-3PUFAs) play a beneficial role in human health and may be related to the development of a variety of chronic inflammations. In this paper, the effect of n-3PUFAs in improving human health through anti-inflammatory effects is elaborated to provide scientific basis for the application of n-3PUFAs in the prevention and treatment of human health.

Key words: N-3 polyunsaturated fatty acids; Inflammatory factors; Chronic inflammation; Human health

引言

氧化应激和炎症已被认为是导致慢性非传染性疾病风险的重要因素。多不饱和脂肪酸（polyunsaturated fatty acids, PUFAs）可以调节抗氧化信号通路并调节炎症过程。许多研究表明，摄入更多的 n-3PUFAs，尤其是二十碳五烯酸（Eicosapentaenoic acid, EPA）和二十二碳六烯酸（Docosahexaenoic acid, DHA），与以炎症升高为特征的慢性疾病如（Cardiovascular disease, CVD）、癌症等的发生率降低相关^[1]。PUFAs 是细胞膜的主要结构成分，在治疗非酒精性肝病（Nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD）、自身免疫反应和各种慢性疾病方面发挥着重要的营养作用^[2]。n-3PUFAs 被证实是对广大人群最有益的补充剂^[3]。膳食补充剂 n-3PUFAs 对患有血脂异常、动脉粥样硬化（Atherosclerosis, AS）、高

血压、糖尿病、代谢紊乱、肥胖的患者有益^[4]。因此本文就 n-3PUFAs 的抗炎作用及其在慢性炎症发生发展中作用的研究进行分析和阐述。

1 n-3PUFAs 在体内的代谢转化及产物

膳食中 n-3PUFAs 来源分为动物性来源和植物性来源。动物性来源主要为海产品，以 EPA 和 DHA 为代表，植物性来源主要为亚麻籽油、紫苏油等，以 α -亚麻酸（Alpha-linolenic acid, ALA）为代表。n-3 和 n-6PUFAs 在生物体内都发挥重要作用，这两族 PUFAs 在功能上相互协调制约，共同调节生物体的生命活动。如图 1 所示，n-6PUFAs 的母体是亚油酸（linoleic acid, LA），由它可衍生出 γ -亚麻酸（ γ -linolenic acid, GLA）、花生四烯酸（arachidonic acid, AA）等；n-3PUFA 的母体是 ALA，可转化成 EPA、二十二碳五烯酸（docosapentaenoic acid, DPA）和 DHA。Delta-5 去饱和酶（D5D）和 Delta-6 去饱和酶（D6D）是由 FADS1 和 FADS2 基因编码的，是 n-3 和 n-6PUFAs 代谢的共同关键酶^[5]。n-6 系列的 AA 可产生二十碳烷酸（PGE2、PGI2、TXB2 和 LTB4），n-3 系列的 EPA 可产生二十碳烷酸（PGE3、PGI3、TXB3 和 LTB5）。来自 n-6PUFAs 的 TXB2 有强烈的血小板凝集和血管收缩作用，而来自 n-3PUFAs 的 TXB3 则无血小板凝集作用，而且血管收缩作用极弱^[6]；来自 n-6PUFAs 的 LTB4 是促白细胞趋吞噬、血小板凝集、增强血管通透性和促进溶酶体酶释放的重要炎性介质，如肿瘤坏死因子 α （tumor necrosis factor α , TNF α ）、白介素-6（interleukin 6, IL-6），而来自 n-3PUFAs 的 LTB5 在这些方面的作用则较 LTB4 小得多。另外，n-3PUFA 代谢过程中还产生具有抗炎作用的其他内分泌素，如缓解因子、神经保护因子^[7]。尽管 ALA 可以在体内转化成 EPA 和 DHA，但是其转化率非常低。所以人体必须摄入一定量含有 EPA 和 DHA 的食物（如鱼油），才能达到最佳能量代谢比例。不同年龄和性别的 ALA 转化率亦不相同。男性 ALA 转化为 EPA 和 DHA 的

转化率分别为 4%~8%和 0%~4%。女性中的 ALA 转化率较高, 分别为 21%和 9.2%^[8]。见图 1。

2 n-3PUFAs 与炎症因子

炎症反应的基本要素包括炎症细胞 (巨噬细胞、粒细胞、淋巴细胞、血小板、内皮细胞)、炎症介质 (TNF、IL、PAF、LTs、PGs、粘附分子、自由基、溶酶体酶、蛋白酶、缓激肽、补体系统等)、靶细胞 (器官或系统的实质细胞、上皮细胞等) 以及引起的效应 (微循环障碍和内脏器官代谢功能和形态损伤、凝血功能紊乱、微血管微血栓形成等)。在炎症过程中由细胞释放或由体液产生的、参与或引起炎症反应的化学物质称为炎症介质 (inflammatory mediators)。细胞因子 (cytokine) 是众多炎症介质的一部分。细胞因子是多种细胞所分泌的能调节细胞生长分化、调节免疫功能、参与炎症发生、创伤愈合等具有生物活性的低分子量蛋白质或多肽的总称, 包括白细胞介素 (interleukins, ILs)、干扰素 (interferon, IFN)、肿瘤坏死因子 (tumornecrosis factor, TNF)、集落刺激因子 (colony-stimulating factor, CSF)、趋化因子 (chemokines)、生长因子 (growth factor, GF)^[9]。细胞因子具有介导天然免疫、介导和调节特异性免疫应答、诱导凋

亡、刺激造血等功能, 近年来与慢性非传染性疾病的关系也引起了广泛关注。体内炎症反应的发生是促炎-抗炎因子的平衡的结果, 如肿瘤坏死因子- α 、干扰素- γ 、白细胞介素-6、血栓素 A2、白三烯、血小板活化因子及氧自由基、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、前列腺素等是促炎因子, 而 IL-4、IL-10、IL-13 等, 转化生长因子- β 1 (TGF- β 1)、脂联素, 抗氧化维生素等是抗炎因子。膳食 n-3PUFA 也能影响体内的炎症水平, 属于抗炎因素。n-3PUFA 抗炎作用的作用机制: 一是 n-3PUFA 富集于细胞膜, 提高细胞膜 EPA 和 DHA 脂肪酸的比例, 影响胞内信号传导, 抑制炎症相关的转录因子 NF-kappaB 的转录活性^[10], 从而减少促炎性细胞因子 TNF- α 、IL-6 和 IL-8 等的表达^[11]; 二是如前所述, n-3PUFA 可以抑制花生四烯酸类产生促炎症调节作用的前列腺素 (PGE2) 和白三烯 B4 等; 三是 n-3PUFA 代谢生成具有消炎、止痛等生理活性的衍生物, 如经酶催化产生消退素 (Resolvins) 和保护素 (Protectins), 可刺激中性粒细胞和巨噬细胞等分泌产生抗炎性细胞因子 IL-4、IL-10、IL-13 等, 来减弱炎症反应, 调节机体炎症水平。实验研究证实, 消退素和保护素在关节炎、结肠炎、哮喘、急性肾损伤等多种炎症疾病中发挥重要的抗炎作用^[12-14]。消退素 E1, 消退素

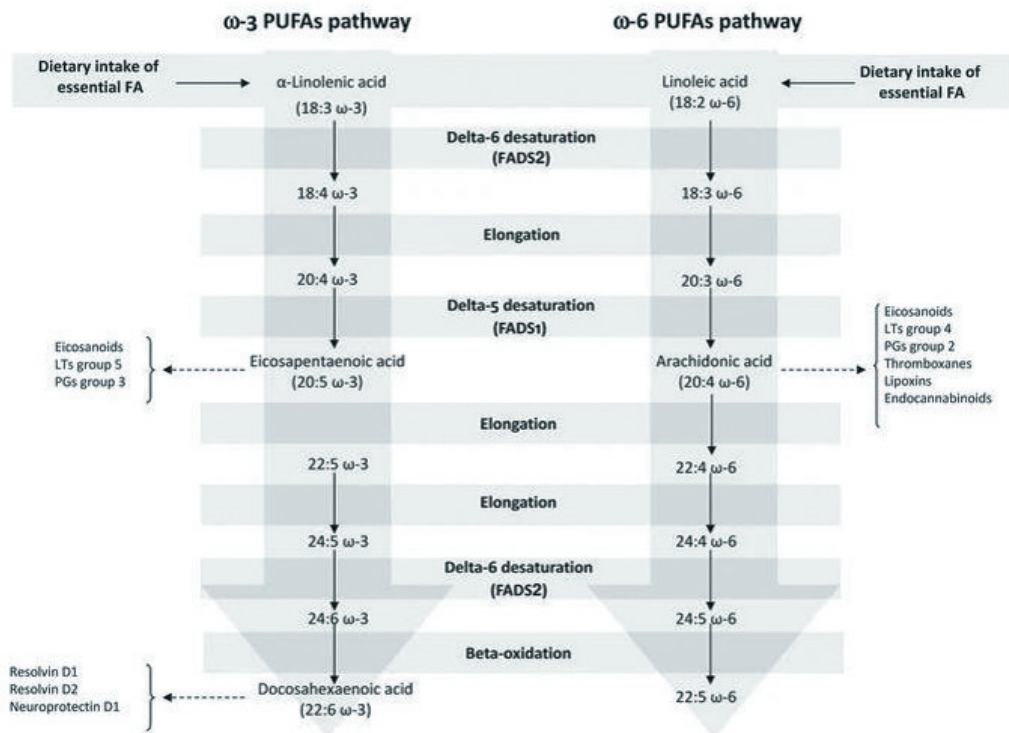


图 1 n-3 和 n-6PUFAs 代谢途径

D1 和保护素 D1 能抑制浸润性中性粒细胞的细胞迁移，从而减轻局部炎症^[14]。此外，消退素 D1 和保护素 D1 还能抑制 TNF- α and IL-1 β 的产生，从而减弱炎症反应^[15]。

3 n-3PUFAs 通过抗炎作用对几种慢性病的调控作用

如前所述，一些慢性病的发生发展与慢性炎症有关，而 n-3PUFAs 具有抗炎作用，进而会对一些慢性病的发生发展起到调控作用。

3.1 n-3PUFAs 对 2 型糖尿病调控作用

近年来，众多研究表明，体内高炎症水平与胰岛素抵抗、2 型糖尿病 (T2DM)、高脂血症、AS、CVD 等有关，因此，n-3PUFAs 可能影响 T2DM 的发生发展及合并 AS 和 CVD 的风险。一项针对 8 项随机对照研究的 meta 分析表明，接受 n-3PUFAs 补充剂 (无论 EPA 还是 DHA) 的 T2DM 患者的 CRP 水平明显降低^[16]。Bahreini 等^[17] 的 meta 分析表明，补充 n-3PUFAs 或富含 n-3PUFAs 的食物干预均会增加 T2DM 患者中血清中脂联素的水平，亚组分析表明对脂联素的作用，干预时间 ≤ 8 周者无影响，而干预时间 > 8 周时，可以提高血清脂联素水平。脂联素可以抑制肿瘤坏死因子的生成与释放，具有一定的抗炎症作用。这些发现支持了 n-3PUFAs 通过影响脂联素水平发挥对 T2DM 患者的有益作用。另外，n-3PUFAs 通过升高脂联素水平，抑制促炎细胞因子和核因子- κ B 蛋白表达，进一步改善胰岛素代谢并减轻炎症水平，从而起到抗 AS 作用^[18]。2019 年，一项 meta 分析发现，n-3PUFAs 可以降低糖尿病和 CVD 患者的炎症生物标志物，改善相关糖脂代谢相关指标^[19]。但也有研究表明，在长期存在、控制良好的 T2DM 和 AS 患者中，使用高剂量的 n-3PUFAs (每天 1g 的 EPA 和 1g 的 DHA，干预 3 个月) 进行治疗没有改善凝血、代谢和炎症状态的作用^[20]。因此关于 n-3PUFAs 通过抗炎作用调控 T2DM 发生发展的研究需要在大范围人群研究中进一步得到证实。

3.2 n-3PUFAs 对心血管疾病调控作用

最近，Ridker 等^[21] 的结果为动脉粥样硬化血栓形成的炎症假说提供了证据，即证明了减少炎症可降低 CVD 风险的概念。n-3PUFAs 的抗炎和免疫调节作用是通过炎症性类花生酸和白三烯、细胞因子和氧化应激的减弱，以及通过改变内皮和细胞激活以及免疫细胞功能介导的。EPA 是脂氧合酶途径的优选底物，可消耗白三烯 B4，形成相对无活性的白三烯 B5；白三烯 B4 来自氨基酸，是白细胞的有效趋化因子。n-3PUFAs

可减少脂多糖刺激单核细胞/淋巴细胞后促炎性细胞因子的离体形成^[22]。n-3PUFAs 体外试验已证明其可以减少促炎性细胞因子、细胞黏附分子的表达以及单核细胞与内皮细胞的黏附^[23]。Gobbo 等^[24] 通过收集 19 项队列研究，发现 n-3PUFAs 生物标志物 EPA 和 DHA 与降低冠心病致死风险相关。此外，核转录因子 (NF κ B) 和游离脂肪酸受体 4 (FFA4) 也受到长链 n-3PUFAs 的调控。核转录因子是一种细胞核转录因子，其调控的靶基因包括细胞因子、炎症因子等，在调控炎症反应等方面发挥重要作用。Weldon 等^[25] 发现，EPA 和 DHA 都能显著减少巨噬细胞在内毒素诱导下的 TNF- α 、IL-1 α 、IL-6 的生成及其基因表达，降低核转录因子与 DNA 的结合率。有研究证实^[26]，鱼油来源的 n-3PUFAs 能够调节核转录因子的活性，减少 p65 核转录因子的磷酸化作用，从而缓解炎症反应。而游离脂肪酸受体 4 作为 n-3PUFAs 的 G 蛋白耦合受体，其表达可以抑制核转录因子的促炎信号通路，n-3PUFAs 可以激活巨噬细胞中的游离脂肪酸受体 4，抑制激活酶的磷酸化反应，也可促进 β -抑制蛋白-2 的增加，促进 β 激活酶 1 结合蛋白 1 (TAB1) 的分子结合、磷酸化反应并激活 β 激活酶 1 (TAK1)^[27]。而在 β 激活酶 1 存在时，核转录因子信号通路受到抑制^[28]。

3.3 n-3PUFAs 对非酒精性脂肪肝调控作用

海洋 n-3PUFAs 最突出的作用之一是它们调节炎症反应的能力。n-3PUFAs 可以以几种不同的形式影响炎症过程，将 PUFAs 掺入炎症细胞的膜磷脂中可维持流动性并改变脂筏的形成^[29]。最近的研究已经开始报道消退素和保护素在肝脏和 NAFLD 中的可能作用。消退素 D1 能够减弱低氧诱导的环氧化酶-2、IL-1 β 、IL-6 和 CC 趋化因子受体 7 在取自饮食诱导肥胖小鼠的肝切片中的表达。在耗尽巨噬细胞的肝切片中没有观察到这种效应，这表明炎症性巨噬细胞是消退素 D1 的靶标。用消退素 D1 治疗饮食诱导的肥胖小鼠可增加脂联素表达，减少肝巨噬细胞浸润，使巨噬细胞从 M1 型向 M2 样抗炎表型倾斜，诱导特定的肝脏 miRNA 特征，并降低炎症性脂肪因子表达^[30]。早期的一项研究已经确定了在 NAFLD 中消退素 E1 受体趋化因子样受体 1 (chemokine-like receptor 1, CMKLR1) 可能具有保护作用。CMKLR1 在肝星状细胞、原代人肝细胞、枯否细胞和胆管细胞中被鉴定，但在人和啮齿动物脂肪肝和小鼠纤维化肝中减少。脂联素在人原代肝细胞和肝组织中强烈上调 CMKLR1，而在脂联素缺陷小鼠的肝脏中，肝脏 CMKLR1 被抑制^[31]。最近的一项研究表明，用消退素 D1 预处理可减弱雌激素受体应激诱导的细胞凋亡并降低肝癌细胞中的半胱天冬酶 3 活性^[32]。此外，一项研究表明消退

素 D1 显著降低衣霉素诱导的甘油三酯积累^[33]。饮食中的常量营养素成分与 NAFLD/非酒精性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH) 相关。饱和脂肪酸、反式脂肪、单糖 (蔗糖和果糖) 和动物蛋白等常量营养素会损害肝脏。这些调节肝脏中甘油三酯的积累和抗氧化活性, 从而影响胰岛素敏感性和餐后甘油三酯代谢。相比之下, 单不饱和脂肪酸、n-3PUFAs、植物性蛋白质和膳食纤维似乎对肝脏有益^[34]。长链不饱和脂肪酸 EPA 和 DHA 可减少肝脏脂肪变性、肿瘤以及天冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶和促炎细胞因子, 改善胰岛素敏感性和脂联素水平。在细胞和动物模型和人类中描述的 n-3PUFAs 的分子途径包括有利于脂肪酸氧化的过氧化物酶体增殖物激活受体- α 激活、由于甾醇反应元件结合蛋白 1c (Sterol Reg-Ulatory Element Binding Protein-1c, JPSREBP-1c) 下调和炎症消退导致的脂肪生成减少。此外, 核因子 erythroid-2 相关因子 2 的活化是由 n-3PUFAs 衍生的氧化产物引发的, 产生直接和间接的抗氧化反应, 并伴有抗纤维化作用^[35]。临床前研究表明, 富含 n-3PUFAs 的饮食, 如 DHA, 可抑制饮食引起的脂肪变性、炎症和纤维化^[36]。此外, 一项临床前研究强调, 在 n-3PUFAs 中, DHA 在减少 NASH 相关炎症和纤维化以及肝脏脂肪含量方面优于 EPA^[37,38]。

4 总结

n-3PUFAs 的抗炎特性被认为有助于降低疾病风险和严重程度 (即改善健康状况)。事实上, n-3PUFAs 作为膳食补充剂或保健食品在居民中的服用率不断上升。尽管 n-3PUFAs 的抗炎作用在改善 T2DM 等慢性病中的作用已经有一些人群研究报告, 但仍需要更大样本量和更长的研究周期研究。结合植物来源的 ALA 同海洋动植物油来源的 EPA 和 DHA, 可能会通过多途径对抗动脉粥样硬化、调节冠心病等心血管疾病起到协同增效作用, 从而全面维护心血管健康。然而在使用 EPA、DHA、ALA 对心血管疾病进行调控时, EPA、DHA 与 ALA 的用量, 需要进一步的研究确定。一些研究发现消退素和保护素在对 NAFLD 炎症减弱调控方面有着积极影响, 但是大部分报道都是围绕动物实验开展, 在人群方面的实验还需要更多的研究报告。

参考文献:

[1] LIPUT K P, LEPCZYŃSKI A, OGLUSZKA M, et al. Effects of dietary n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids in inflammation and cancerogenesis [J]. 2021, 22 (13):

6965.

[2] LEE J M, LEE H, KANG S, et al. Fatty Acid Desaturases, Polyunsaturated Fatty Acid Regulation, and Biotechnological Advances [J]. *Nutrients*, 2016, 8 (1): 23.

[3] KAPOOR B, KAPOOR D, GAUTAM S, et al. Dietary Polyunsaturated Fatty Acids (PUFAs): Uses and Potential Health Benefits [J]. *Current nutrition reports*, 2021, 10 (3): 232-42.

[4] YASHODHARA B M, UMAKANTH S, PAPPACHAN J M, et al. Omega-3 fatty acids: a comprehensive review of their role in health and disease [J]. *Postgraduate medical journal*, 2009, 85 (1000): 84-90.

[5] TOSI F, SARTORI F, GUARINI P, et al. Delta-5 and delta-6 desaturases: crucial enzymes in polyunsaturated fatty acid-related pathways with pleiotropic influences in health and disease [J]. 2014, 61-81.

[6] KRÄMER H, STEVENS J, GRIMMINGER F, et al. Fish oil fatty acids and human platelets: dose-dependent decrease in dienoic and increase in trienoic thromboxane generation [J]. 1996, 52 (8): 1211-7.

[7] CALDER P C J B S T. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: from molecules to man [J]. 2017, 45 (5): 1105-15.

[8] HUANG Y-S, PEREIRA S L, LEONARD A E J B. Enzymes for transgenic biosynthesis of long-chain polyunsaturated fatty acids [J]. 2004, 86 (11): 793-8.

[9] CALDER P C J B E B A-M, LIPIDS C B O. Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms and clinical relevance [J]. 2015, 1851 (4): 469-84.

[10] NOVAK T E, BABCOCK T A, JHO D H, et al. NF- κ B inhibition by ω -3 fatty acids modulates LPS-stimulated macrophage TNF- α transcription [J]. 2003, 284 (1): L84-L9.

[11] CALDER P C J N. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes [J]. 2010, 2 (3): 355-74.

[12] SERHAN C, CLISH C, BRANNON J, et al. Anti-microinflammatory lipid signals generated from dietary N-3 fatty acids via cyclooxygenase-2 and transcellular processing: a novel mechanism for NSAID and N-3 PUFA therapeutic actions [J]. 2000, 51 (4, 1): 643-54.

- [13] HONG S, LU Y J F I I. Omega-3 fatty acid-derived resolvins and protectins in inflammation resolution and leukocyte functions: targeting novel lipid mediator pathways in mitigation of acute kidney injury [J]. 2013, 4: 13.
- [14] SERHAN C N, HONG S, GRONERT K, et al. Resolvins: a family of bioactive products of omega-3 fatty acid transformation circuits initiated by aspirin treatment that counter proinflammation signals [J]. 2002, 196 (8): 1025-37.
- [15] SERHAN C N J N. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology [J]. 2014, 510 (7503): 92-101.
- [16] LIN N, SHI J-J, LI Y-M, et al. What is the impact of n-3 PUFAs on inflammation markers in type 2 diabetic mellitus populations? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. 2016, 15 (1): 1-8.
- [17] BAHREINI M, RAMEZANI A-H, SHISHEBOR F, et al. The effect of omega-3 on circulating adiponectin in adults with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. 2018, 42 (5): 553-9.
- [18] FARIMANI A R, HARIRI M, AZIMI-NEZHAD M, et al. The effect of n-3 PUFAs on circulating adiponectin and leptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. 2018, 55 (7): 641-52.
- [19] NATTO Z S, YAGHMOOR W, ALSHAERI H K, et al. Omega-3 fatty acids effects on inflammatory biomarkers and lipid profiles among diabetic and cardiovascular disease patients: a systematic review and meta-analysis [J]. 2019, 9 (1): 1-10.
- [20] 孙桂菊, 柳和春, 许登峰, et al. n-3 多不饱和脂肪酸的抗炎作用和 2 型糖尿病 [J]. 健康教育与健康促进, 2020, 15 (02): 116-9.
- [21] RIDKER P M, EVERETT B M, THUREN T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease [J]. 2017, 377 (12): 1119-31.
- [22] CALDER P C J B J O C P. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: nutrition or pharmacology? [J]. 2013, 75 (3): 645-62.
- [23] DE CATERINA R, LIAO J K, LIBBY P J T A J O C N. Fatty acid modulation of endothelial activation [J]. 2000, 71 (1): 213S-23S.
- [24] DEL GOBBO L C, IMAMURA F, ASLIBEKYAN S, et al. ω -3 polyunsaturated fatty acid biomarkers and coronary heart disease: pooling project of 19 cohort studies [J]. 2016, 176 (8): 1155-66.
- [25] WELDON S M, MULLEN A C, LOSCHER C E, et al. Docosahexaenoic acid induces an anti-inflammatory profile in lipopolysaccharide-stimulated human THP-1 macrophages more effectively than eicosapentaenoic acid [J]. 2007, 18 (4): 250-8.
- [26] DE BOER A A, MONK J M, LIDDLE D M, et al. Fish-oil-derived n-3 polyunsaturated fatty acids reduce NL-RP3 inflammasome activity and obesity-related inflammatory cross-talk between adipocytes and CD11b+ macrophages [J]. 2016, 34: 61-72.
- [27] TALUKDAR S, BAE E J, IMAMURA T, et al. GPR120 is an omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects [J]. 2010, 142 (5): 687-98.
- [28] GRIMSGAARD S, BøNAA K H, HANSEN J-B, et al. Effects of highly purified eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on hemodynamics in humans [J]. 1998, 68 (1): 52-9.
- [29] YAQOUB P. The nutritional significance of lipid rafts [J]. Annual review of nutrition, 2009, 29: 257-82.
- [30] RIUS B, TITOS E, MORÁN-SALVADOR E, et al. Resolvin D1 primes the resolution process initiated by calorie restriction in obesity-induced steatohepatitis [J]. FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology, 2014, 28 (2): 836-48.
- [31] WANNINGER J, BAUER S, EISINGER K, et al. Adiponectin upregulates hepatocyte CMKLR1 which is reduced in human fatty liver [J]. Molecular and cellular endocrinology, 2012, 349 (2): 248-54.
- [32] JUNG T W, HWANG H J, HONG H C, et al. Resolvin D1 reduces ER stress-induced apoptosis and triglyceride accumulation through JNK pathway in HepG2 cells [J]. Molecular and cellular endocrinology, 2014, 391 (1-2): 30-40.
- [33] SCHMIDT E B, VARMING K, PEDERSEN J O, et al. Long-term supplementation with n-3 fatty acids, II,

Effect on neutrophil and monocyte chemotaxis [J]. Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation, 1992, 52 (3): 229-36.

[34] BERNÁ G, ROMERO-GÓMEZ M. The role of nutrition in non-alcoholic fatty liver disease: Pathophysiology and management [J]. Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver, 2020, 40 Suppl 1: 102-108.

[35] VALENZUELA R, ORTIZ M, HERNÁNDEZ-RODAS M C, et al. Targeting n-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease [J]. Current medicinal chemistry, 2020, 27 (31): 5250-72.

[36] JUMP D B, LYTLE K A, DEPNER C M, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids as a treatment strategy for nonalcoholic fatty liver disease [J]. Pharmacology & therapeutics, 2018, 181: 108-125.

[37] DEPNER C M, TRABER M G, BOBE G, et al. A metabolomic analysis of omega-3 fatty acid-mediated attenuation of western diet-induced nonalcoholic steatohepatitis in LDLR^{-/-} mice [J]. PloS one, 2013, 8 (12): e83756.

[38] LYTLE K A, WONG C P, JUMP D B. Docosahexaenoic acid blocks progression of western diet-induced nonalcoholic steatohepatitis in obese Ldlr^{-/-} mice [J]. PloS one, 2017, 12 (4): e0173376.

膳食、益生菌与慢性炎症关系的研究

Study on the Relationship between Diet, Probiotics and Chronic Inflammation

张翌晨 张薇 徐婷婷 庄滢滢 兰慧 李红卫
厦门大学公共卫生学院

摘要:

目的 慢性炎症状态是各种慢性病的共同危险因素,与膳食状况密切相关。本文探讨人群中膳食模式与炎症因子浓度的相关性、膳食摄入 Neu5Gc 对炎症因子浓度的影响、以及益生菌干预对慢性炎症的作用。

方法 1. 多阶段随机分层抽样方法随机抽取 2904 名厦门市进行膳食调查,检测血液中炎症因子水平,通过 Logistic 回归分析膳食模式与炎症因子关系。2. 采用液相色谱-质谱联用法测定食物中 Neu5Gc 含量;随机抽取 496 大学生调查膳食情况,计算 Neu5Gc 摄入量;检测被调查者 anti-Neu5Gc 抗体、CRP 及 IL-6 浓度;通过 Spearman 相关分析 NEU5GC 与炎症因子关系。3. 采用 7w 龄雄性 C57BL/6J 小鼠 24 只,按体重分为空白对照组 (blank control group, BC)、造模对照组 (model control group, MC)、植物乳杆菌 GMNL-662 干预组

(Lp662, 10⁹ cfu/d), 胚芽乳酸杆菌 299v 干预组 (Lp299v, 10⁹ cfu/d), 每组 6 只。试验组给予受试菌干预 3w。受试菌干预第 2 周开始,除空白对照组外,其他组同时给予葡聚糖硫酸钠 (dextran sulfate sodium, DSS) 持续 2w,致肠炎损伤。实验持续 4w,结合体重、粪便性状、16s 肠道菌群分析,结肠病理切片等指标来评估益生菌干预对结肠炎小鼠炎症状态的影响。

结果 1. 调查对象中,越倾向健康模式,CRP、IL-6、TNF- α 的浓度值越低。2. Neu5Gc 含量最高的食物是牛肉,其次是羊肉、奶酪、牛奶、酸奶;研究对象的 Neu5Gc 摄入量呈正偏态分布;Neu5Gc 摄入量与 anti-Neu5Gc 抗体、CRP、IL-6 均存在正相关关系。3. Lp662、Lp299v 使体重损失减少,降低腹泻和便血评分;使组织损伤程度减轻;使炎症因子表达减少;MC 组疣微菌门占比远高于 BC 组,拟杆菌门占比明显

作者简介:张翌晨,厦门大学公共卫生学院研究生, E-mail: 416689268@163.com;

通讯作者:李红卫,厦门大学公共卫生学院副教授, E-mail: rocque@xmu.edu.cn

低于BC组。

结论 健康模式有助于机体炎症保持在较低状态, 摄入过量的 Neu5Gc 促进慢性炎症的发生, 益生菌可以减轻肠道炎症损伤, 调整肠道菌群结构, 维持肠道正常环境。

关键词: 膳食模式; 慢性炎症; Neu5Gc; 益生菌

Abstract:

Objective Chronic inflammation is a common risk factor of various chronic diseases and is closely related to dietary status. This paper discusses the correlation between dietary pattern and inflammatory factor concentration in the population, the effect of dietary intake of Neu5Gc on inflammatory factor concentration, and the effect of probiotic intervention on chronic inflammation.

Methods 1. A total of 2904 Xiamen residents were randomly selected by multi-stage random stratified sampling method to conduct a dietary survey and detect the levels of inflammatory factors in blood. Logistic regression was used to analyze the relationship between dietary patterns and inflammatory factors. 2. Determination of Neu5Gc in food by liquid chromatography-mass spectrometry; 496 college students were randomly selected to investigate the dietary situation and calculate the intake of Neu5Gc. The concentrations of anti-Neu5Gc antibody, CRP and IL-6 were detected. Spearman correlation was used to analyze the relationship between Neu5Gc and inflammatory factors. 3. Twenty-four male C57BL/6J mice aged 7w were divided into blank control group (BC), model control group (MC) and lactobacillus plantarum gmn1-662 intervention group (Lp662, 10^9 cfu/d) according to body weight. Lactobacillus bacillus 299V intervention group (Lp299v, 10^9 cfu/d), 6 mice in each group. The experimental group was given the test bacteria intervention for 3W. From the second week of bacterial intervention, except for the blank control group, the other groups were given dextran sulfate sodium (DSS) for 2W at the same time, causing enteritis injury. The experiment lasted for 4 weeks, and combined with body weight, fecal traits, 16S intestinal microbiota analysis, colon pathological sections and other indicators to evaluate the effect of probiotic intervention on the inflammatory state of colitis mice.

Results 1. Among the respondents, the more inclined they were to the healthy mode, the lower were the concentrations of CRP, IL-6 and TNF- α . 2. The food with the highest content of Neu5Gc is beef, followed by mutton, cheese, milk and yogurt.

The intake of Neu5Gc was positively skewed. Neu5Gc intake was positively correlated with anti-Neu5Gc antibody, CRP and IL-6. 3. Lp662 and Lp299v reduced weight loss, diarrhea and hematochezia scores; Reduce the degree of tissue damage; Reduce the expression of inflammatory factors; The proportion of Verrucobacteria in MC group was much higher than that in BC group, and the proportion of Bacteroidetes in MC group was significantly lower than that in BC group.

Conclusion The healthy mode is helpful to keep the inflammation in a low state. Excessive intake of Neu5Gc promotes the occurrence of chronic inflammation. Probiotics can reduce intestinal inflammatory injury, adjust the structure of intestinal flora, and maintain the normal intestinal environment.

Key words: Dietary pattern; chronic inflammation; Neu5Gc; probiotics

简介

低度慢性持续性炎症状态 (Low-grade systemic inflammation state, LGSIT), 即慢性炎症, 是多种慢性疾病共同的危险致病因素^[1]。这种炎症的特点是致炎因子的刺激较轻并长期作用^[2]。与一般炎症不同, 慢性炎症状态是指低于感染性炎症和自身免疫炎症水平的炎症, 并且没有临床上可见的局部症状, 例如发红、肿胀、发热和疼痛, 以及全身症状。

肥胖、糖耐量减低、2型糖尿病、动脉粥样硬化、非酒精性脂肪性肝病都有一个重要的共同特征——慢性低度炎症。以血液循环中低度慢性炎症因子浓度增加2-4倍为特征, 常见的慢性炎症因子有C反应蛋白 (C-reaction protein, CRP)、白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor, TNF- α) 等, 它们在疾病的发生和发展中发挥重要作用。当人体能量或营养过剩导致代谢产物堆积时, 可诱发一系列炎症因子介导的慢性低度炎症, 继而损伤血管、肝脏、胰岛、脂肪等代谢活动相关的组织或器官^[2]。

膳食是影响慢性病发生发展的主要原因, 慢性炎症状态是慢性病发生发展的危险因素。研究表明, 高脂饮食会导致机体出现慢性炎症^[3], 如西方膳食模式 (富含精制谷物、红肉、黄油、加工肉制品、高脂乳制品, 甜食、糕点、披萨、土豆、蛋、氢化脂肪、饮料) 与 CRP、SAA、IL-6、sVCAM-1 浓度呈正相关^[4]。地中海饮食模式 (富含水果、蔬菜、海鲜、豆类、鱼、坚果类食物) 与 NF- κ B、sICAM-1、sVCAM-1、

CRP、IL-2 和 IL-6 浓度呈反比^[5]。通过研究膳食模式与炎症因子的关系, 探寻合理的膳食模式, 有助于改善机体慢性炎症状态, 降低导致慢病发展的致炎因子水平, 从而达到预防或者延缓慢病发生与发展。

红肉消化产生的食物残渣较少, 减弱肠道蠕动, 使有害物质在肠道内停留时间延长, 导致患直肠癌的风险增大^[6,7], 同时红肉中一种特殊成分——N-羟乙酰神经氨酸 (N-glycoulneuraminic acid, Neu5Gc), 可能与肠道炎症的发生相关。肠道发生炎症或其他病变时, 免疫功能紊乱, 肠道菌群也会发生改变^[8-10], 如果肠道菌群失调, 也会诱发多种疾病, 如肠炎、神经疾病、代谢性疾病等^[11-13]。近年来, 随着益生菌对肠道菌群、肠道健康的调节机制不断被阐明, 乳酸杆菌 (Lactobacillus)、双歧杆菌 (Bifidobacterium) 等益生菌已经应用在多种肠道疾病的治疗和预防中^[14-19]。乳酸杆菌是肠道正常菌群之一, 也是应用最早且最广泛的一种菌属。其中, 植物乳杆菌 LC27 (Lactobacillus plantarum LC27) 表现出一定的抗炎作用^[20]。

本文将报导厦门市居民的饮食特征及其与慢性炎症的关系, 分析其与不同膳食模式之间的相关性; 探讨膳食 Neu5Gc 摄入与慢性炎症状态的关系, 分析摄入 Neu5Gc 后血清中 CRP、IL-6 以及 Anti-Neu5Gc 抗体浓度之间的相关性; 研究植物乳杆菌 GMNL-662、胚芽乳酸杆菌 299v 对小鼠结肠炎的保护作用, 及肠道菌群的变化与肠道炎症的关系, 以期为人群提供合理的膳食指导, 从而减低慢性炎症发生的风险。

方 法

1.1 人群膳食模式与慢性炎症的关系

2016 年 12 月至 2017 年 10 月通过多阶段分层随机抽样方法, 从厦门市抽取 2904 名居民参与调查。采用《个人健康调查问卷》进行基本信息调查和膳食调查, 并检测 CRP、TNF- α 和 IL-6 水平。利用 SAS9.4 进行统计描述和分析。采取主成分因子分析法提取膳食模式, 用有序 Logistic 回归分析膳食模式与慢性炎症因子 CRP、IL-6、TNF- α 的相关性。假设检验概率水准为 $\alpha=0.05$ 。

1.2 Neu5Gc 摄入量与慢性炎症的关系

采用液相色谱-质谱联用法 (Liquid chromatography-mass spectrometry, LC-MS) 测定常见食物中 N-羟乙酰神经氨酸含量; 随机抽取厦门市健康在校大学生 496 名通过 24h 膳食回顾法及膳食史法调查膳食情况并计算 Neu5Gc 摄入量; 检测被调查者 anti-Neu5Gc 抗体、CRP 及 IL-6 浓度,

采用 SPSS20.0 软件, 进行正态性检验, 对膳食 Neu5Gc 摄入量与 anti-Neu5Gc 抗体、CRP、IL-6 浓度进行 Spearman 相关性分析, 检验水准 $\alpha=0.05$ 。

1.3 益生菌干预对慢性炎症的影响

采用 7w 龄雄性 C57BL/6J 小鼠 24 只, 按初始体重分为 4 组, 每组 6 只, 分别为空白对照组 (blank control group, BC)、造模对照组 (model control group, MC)、植物乳杆菌 GMNL-662 干预组 (Lp662, 10^9 cfu/d), 胚芽乳酸杆菌 299v 干预组 (Lp299v, 10^9 cfu/d)。适应性喂养 1w 后, 试验组给予受试菌干预 3w。受试菌干预第 2 周开始, 除空白对照组外, 其他组同时给予葡聚糖硫酸钠 (dextran sulfate sodium, DSS) 持续 2w, 致肠炎损伤。全部动物实验持续 4w。实验结束后, 结合体重、粪便性状、16s 肠道菌群分析, 结肠病理切片等指标来评估益生菌干预对结肠炎小鼠炎症状态的影响。

结 果

2.1 厦门市居民膳食与慢性炎症的相关性研究

2.1.1 男性调查人数 1245 人, 提取了 4 种膳食模式, 分别是渔民模式 (富含鱼虾蟹贝、坚果、咸菜、米面)、健康模式 (富含杂粮、蔬菜、水果、畜禽肉类、豆及豆制品)、主食-蛋模式 (富含米、面、杂粮、薯类、蛋) 和饮料-奶模式 (富含饮料和牛奶); 女性调查人数 1659 人, 提取了 4 种膳食模式, 分别是主食模式 (富含米、面、杂粮、薯类)、肉-豆-坚果模式 (富含畜禽肉类、豆及豆制品、坚果、咸菜)、健康模式 (富含杂粮、蔬菜、水果、鱼虾蟹贝、蛋、奶) 和饮料模式 (富含饮料、坚果)。

2.1.2 调查对象 CRP 水平在 0.52~3.37mg/L 之间, 均数为 1.8mg/L; IL-6 水平在 0.43~2.55 μ g/L 之间, 均数为 1.3 μ g/L; TNF- α 水平在 0.21~1.58ng/ml 之间, 均数为 0.9ng/ml。

2.1.3 将 CRP、IL-6、TNF- α 的浓度值和 4 种膳食模式得分均从小到大进行三等分, 并分别赋值为 1、2、3。以 CRP、IL-6、TNF- α 等级得分为因变量, 膳食模式等级得分为自变量, 影响因素为混杂因素 (包括年龄、职业、文化、婚姻、收入、吸烟、饮酒、BMI、膳食模式) 进行有序 Logistic 回归。在男性调查对象中, 越倾向于健康模式者, CRP ($P<0.05$, $OR=0.616$, 95% CI : 0.423~0.896)、IL-6 ($P<0.05$, $OR=0.913$, 95% CI : 0.841~0.991)、TNF- α ($P<0.05$, $OR=0.890$, 95% CI : 0.820~0.965) 的浓度越低。在女性调查对象中, 越倾向于健康模式者, CRP ($P<0.05$,

OR=0.908, 95% CI: 0.837~0.985)、IL-6 ($P<0.05$, OR = 0.908, 95% CI=0.837~0.986) 的浓度越低。
=0.899, 95% CI=0.829~0.976)、TNF- α ($P<0.05$, OR=

表 1 炎症因子与男性膳食模式的 Logistic 回归分析

模型	CRP			IL-6			TNF- α		
	β	P	OR(95% CI)	β	P	OR(95% CI)	β	P	OR(95% CI)
渔民模式									
1	-0.058	0.431	0.943(0.816~1.090)	0.143	0.749	1.154(0.478~2.784)	0.016	0.693	1.016(0.937~1.102)
2	-0.052	0.479	0.949(0.821~1.097)	0.152	0.738	1.164(0.478~2.832)	0.002	0.952	1.002(0.924~1.087)
3	-0.038	0.611	0.962(0.831~1.115)	0.044	0.927	1.045(0.406~2.692)	0.009	0.827	1.009(0.931~1.094)
健康膳食模式									
1	-0.502	0.008	0.605(0.418~0.877)	-0.127	0.002	0.881(0.812~0.956)	-0.13	0.002	0.878(0.810~0.952)
2	-0.521	0.006	0.594(0.410~0.861)	-0.103	0.014	0.902(0.831~0.979)	-0.105	0.011	0.900(0.829~0.976)
3	-0.485	0.011	0.616(0.423~0.896)	-0.091	0.029	0.913(0.841~0.991)	-0.117	0.005	0.890(0.820~0.965)
主食-蛋模式									
1	-0.054	0.197	0.947(0.874~1.028)	-0.066	0.117	0.936(0.863~1.016)	-0.035	0.395	0.966(0.890~1.047)
2	-0.066	0.112	0.936(0.863~1.015)	-0.058	0.161	0.944(0.869~1.023)	-0.028	0.497	0.966(0.890~1.047)
3	-0.069	0.094	0.933(0.860~1.012)	-0.073	0.082	0.930(0.857~1.009)	-0.036	0.385	0.966(0.890~1.047)
饮料-奶模式									
1	0.018	0.668	1.018(0.938~1.104)	0.017	0.683	1.017(0.937~1.104)	0.022	0.599	1.022(0.942~1.110)
2	0.025	0.552	1.025(0.945~1.112)	0.005	0.902	1.005(0.927~1.091)	0.017	0.686	1.017(0.937~1.104)
3	0.020	0.627	1.020(0.941~1.106)	-0.010	0.811	0.990(0.912~1.075)	0.01	0.816	1.010(0.931~1.095)

注：模型 1：没有进行校正；模型 2：对年龄进行校正；模型 3：对年龄、职业、文化、婚姻、收入、吸烟、饮酒、BMI 进行校正。

表 2 炎症因子与女性膳食模式的 Logistic 回归分析

模型	CRP			IL-6			TNF- α		
	β	P	OR(95% CI)	β	P	OR(95% CI)	β	P	OR(95% CI)
主食模式									
1	-0.131	0.458	0.877(0.620~1.241)	-0.197	0.544	0.821(0.435~1.550)	0.346	0.572	1.414(0.425~4.702)
2	-0.131	0.460	0.877(0.621~1.241)	-0.238	0.476	0.789(0.569~1.410)	0.082	0.887	1.085(0.352~3.346)
3	-0.115	0.521	0.891(0.628~1.266)	-0.335	0.337	0.715(0.360~1.419)	-0.296	0.541	0.744(0.289~1.918)
肉-豆-坚果模式									
1	-0.065	0.116	0.937(0.863~1.016)	-0.025	0.548	0.975(0.899~1.059)	0.018	0.666	1.018(0.938~1.105)
2	-0.065	0.117	0.937(0.863~1.016)	-0.020	0.627	0.980(0.903~1.064)	0.021	0.608	1.021(0.942~1.108)
3	-0.076	0.069	0.927(0.855~1.006)	-0.029	0.492	0.971(0.895~1.054)	0.007	0.858	1.007(0.929~1.093)
健康模式									
1	-0.097	0.019	0.908(0.836~0.984)	-0.086	0.040	0.918(0.846~0.996)	-0.117	0.005	0.890(0.820~0.966)
2	-0.103	0.013	0.902(0.831~0.978)	-0.096	0.021	0.908(0.837~0.986)	-0.110	0.008	0.896(0.825~0.972)
3	-0.096	0.021	0.908(0.837~0.985)	-0.106	0.011	0.899(0.829~0.976)	-0.096	0.021	0.908(0.837~0.986)
饮料模式									
1	0.046	0.617	1.047(0.875~1.253)	-0.129	0.799	0.879(0.326~2.368)	0.044	0.285	1.045(0.964~1.133)
2	0.079	0.544	1.082(0.839~1.396)	-0.111	0.829	0.895(0.329~2.435)	0.038	0.364	1.039(0.958~1.126)
3	0.035	0.705	1.036(0.863~1.244)	0.103	0.849	1.109(0.384~3.199)	0.030	0.467	1.030(0.950~1.117)

注：模型 1：没有进行校正；模型 2：对年龄进行校正；模型 3：对年龄、职业、文化、婚姻、收入、吸烟、饮酒、BMI 进行校正。

2.2 膳食 Neu5Gc 摄入与慢性炎症关系研究

2.2.1 在检测的 102 种食物中，奶类、红肉类及水产品类等 12 种食物检测出了 Neu5Gc，含量最高的是牛肉，其次是羊肉、奶酪、牛奶、酸奶。研究对象的 Neu5Gc 摄入量呈正偏态分布，M (QR) 值为 4.62 (2.20~8.60) mg/d。

2.2.2 Neu5Gc 摄入量与 anti-Neu5Gc 抗体浓度之间存在正相关性 ($r=0.222$, $P<0.001$)；与 CRP 水平存在正相关关系 ($r=0.102$, $P<0.05$)；与 IL-6 水平存在正相关关系 ($r=0.126$, $P<0.05$)。

2.3 植物乳杆菌 GMNL-662 和胚芽乳酸杆菌 299v 对小鼠结肠炎的保护作用研究

2.3.1 Lp662、Lp299v 组由结肠炎引起的体重损失相比 MC 组减少 ($P<0.001$)、腹泻和便血评分降低。

2.3.2 与 MC 组相比，Lp662、Lp299v 组结肠长度增加 ($P<0.05$)。Lp662、Lp299v 组结肠病理切片显示组织损伤程度减轻。免疫组化切片显示结肠组织炎症因子表达减少。

2.3.3 与 MC 组相比，Lp662、Lp299v 组血清炎症因子 IL-1 β 、IL-6、IL-10、IL-17 显著降低 ($P<0.05$)。

2.3.4 MC 组疣状菌门占比远高于 BC 组 ($P<0.01$)，拟杆菌门占比明显低于 BC 组 ($P<0.05$)，且拟杆菌门/厚壁菌门的比值显著降低 ($P<0.05$)。MC 组疣状菌门下阿克曼氏菌属占比明显高于 BC 组 ($P<0.01$)；与 MC 组相比，Lp662 组阿克曼氏菌属占比明显降低 ($P<0.05$)，Lp299v 组占比也有所降低，但差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

表 3 食物中唾液酸含量 (mg/100g or mg/100mL)

食品	Neu5Gc 含量
牛肉	3.03±0.28
羊肉	2.04±0.47
奶酪	1.67±0.08
牛奶	1.09±0.15
酸奶	0.69±0.02
猪肉	0.56±0.10
鱿鱼	0.18±0.02
鲫鱼	0.16±0.01
草鱼	0.05±0.01
章鱼	Tr
金鲳鱼	Tr
金线鱼	Tr
鸡肉	ND
螃蟹	ND
虾	ND
鲍鱼	ND

注：ND 为未检测到，Tr 为极微量

表 4 膳食 Neu5Gc 摄入量与炎症因子及其抗体水平相关性分析

性别	Neu5Gc 摄入量 [mg/d, M(QR)]	Anti-Neu5Gc [μ g/mL, M(QR)]	r		CRP 含量 [mg/mL, M(QR)]		IL-6 含量 [pg/mL, M(QR)]		r	
			r	P	r	P	r	P		
男性	6.60(2.83~10.20)	3.17(2.13~4.06)	0.143	0.028	0.44(0.24~0.97)	0.165	0.011	99.46(15.967~524.34)	0.165	0.011
女性	3.84(1.84~6.35)	2.99(2.19~4.17)	0.305	<0.001	0.32(0.21~0.81)	0.027	0.663	42.47(9.93~195.97)	0.123	0.049
合计	4.62(2.20~8.60)	3.072(2.17~4.14)	0.222	<0.001	0.37(0.22~0.87)	0.102	0.024	61.82(12.23~315.30)	0.126	0.005

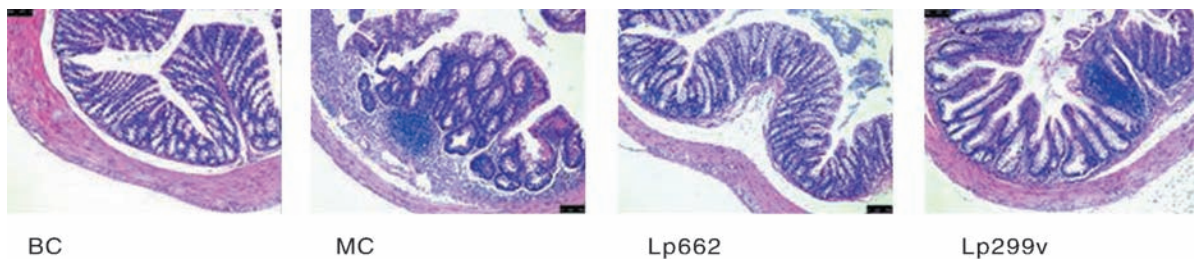


Fig.1 HE staining of colon tissue (100 \times)

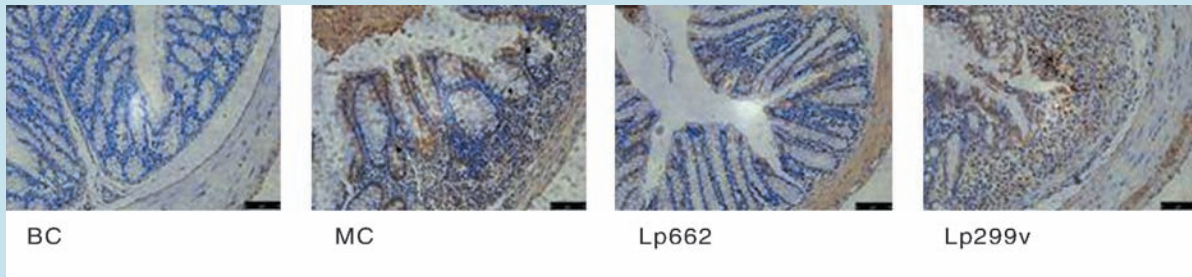


Fig.2 Immunohistochemical staining of IL-1 β (200 \times)

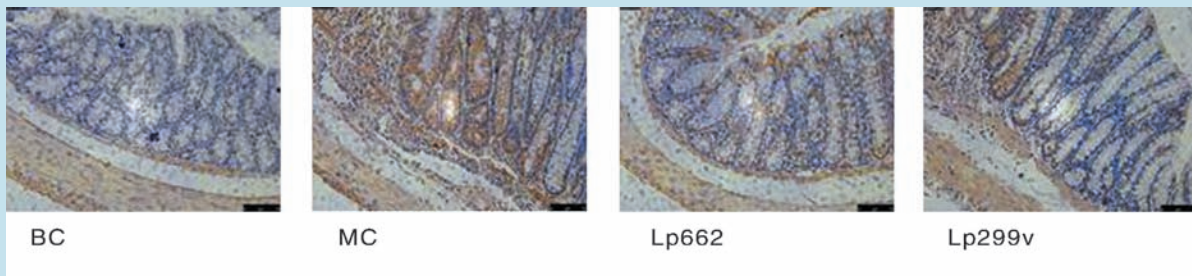


Fig.3 Immunohistochemical staining of TNF- α (200 \times)

讨论

膳食与慢性炎症的发生发展密切相关，膳食模式综合考虑了食物之间的相互作用，是一种从整体的视角进行考察的新研究方法^[21]，不同于单一食物或营养素的检测分析，它全面的表达人体长期饮食状况。人是杂食动物，每日摄入多种食物和营养素，采用膳食模式来评估日常饮食更贴近人们的现实生活。由于膳食模式是无法直接测量的，必须依靠统计方法对收集的膳食信息进行分析来描述膳食模式。目前文献中定义膳食模式的方法主要有三种方法：膳食指数、因子分析和聚类分析^[22]。膳食指数方法又被称为先验法，是因为它是基于已知的“健康”饮食模型基础上而创建的。相反，因子分析和聚类分析法被称为后验法，是因为他们是通过收集到的饮食数据结合统计建模，然后才得出膳食模式的^[23]。在人群研究时采取主成分因子分析法提取膳食模式，能反映长期自然的饮食习惯，从该角度进行研究，一方面研究结果更具有预测价值，另一方面，也能更好地被公众所理解和应用到实际的饮食行为中。

通过慢性炎症与膳食模式的 Logistic 回归分析，发现无论是在男性群体还是女性群体中，只有健康膳食模式是 CRP、IL-6、TNF- α 的慢性炎症的保护因素。研究发现西方膳食模式和不健康膳食模式与机体的慢性炎症水平有正相关关系；

而低能量膳食模式、地中海膳食模式、素食膳食模式、谨慎膳食模式、健康膳食模式与机体的慢性炎症水平存在负相关关系。健康的膳食模式以富含水果、蔬菜、番茄、禽肉、豆、茶、水果汁以及全谷物为特征，不健康的膳食模式以富含精制谷物、红肉、黄油、加工肉制品、高脂乳制品，甜食、糕点、披萨、土豆、蛋、氢化脂肪、饮料等为特征。为降低慢性病的发生率，减慢慢性病的发生发展速度，提倡人们培养健康的膳食模式。在日常饮食中，应注意做到在食物多样，营养均衡的基础上，多吃杂粮、薯类、蔬菜、水果、海产品、坚果、大豆这类健康的食物，少吃精致谷物、红肉、黄油、加工肉制品、高脂乳制品等不健康食物。

杂粮、杂薯、蔬菜、水果、坚果这些植物性食物含有丰富的膳食纤维、维生素 A、C、E、多酚等植物化学物。这些营养素是有一定抗炎作用的，这也正是这类食物具有抗炎作用的主要原因。与之相反，红肉及其加工制品中的一种特殊成分 Neu5Gc 可能产生特异性的炎症反应。Neu5Gc 是唾液酸家族的其中之一，唾液酸是以九碳糖神经氨酸 (5-amino-3, 5-dideoxy-D-glycero-D-galactononulsonic acid) 为基本结构的一族衍生物的总称^[24]，另一常见的唾液酸为 N-乙酰基神经氨酸 (N-acetylneuraminic acid, Neu5Ac)。Neu5Ac 是人体中发挥主要作用的唾液酸^[25,26]，在人体各个组织中广泛表达，而 Neu5Gc 为人体“非正常唾液酸”。Neu5Gc 的摄入

使机体内产生糖蛋白复合物的抗体, 并发生抗原抗体反应, 这种持续的反应刺激了形成慢性炎症的发生^[27]。被调查者 Neu5Gc 摄入量与慢性炎症因子 CRP 及 IL-6 也存在正相关关系, 因此, 为了控制风险, 建议避免包括牛肉、猪肉、羊肉在内的红肉、奶制品等此类致炎食物的过量摄入。此类致炎食物不仅引起广泛性的炎症反应, 还会进一步诱发特异性炎症反应, 从而增加慢性疾病的患病风险, 目前已有大量研究显示, 红肉及其加工肉类的过多摄入与肠癌的发生有密切联系^[28,29]。

在健康人群中, 肠道微环境因各种菌群的相互制约处于稳态, 而在慢性肠道感染及机体免疫力低下等情况下, 肠道菌群会发生失调^[30]。肠道菌群失调也会诱发多种疾病, 如肠炎、神经疾病、代谢性疾病等。肠道菌群中对人体有益的菌群称为益生菌, 包括乳酸菌、双歧杆菌、酪酸梭杆菌等。益生菌有确切的抗肿瘤作用, 结直肠癌患者可通过补充益生菌来增强肠道微环境的免疫功能, 有效防控结直肠癌的发生^[31]。Lp662 和 Lp299v 可以改变肠道菌群的构成和菌群紊乱状态, 维持肠道正常生态环境以抵抗炎症; 通过减少嗜黏蛋白菌属的比例, 改善肠道黏膜通透性的变化, 避免肠道屏障的破坏, 改善炎症症状; 改善后的肠道菌群能够通过其代谢产物增强肠道黏膜屏障功能, 减少致病菌的定植, 并参与到肠内免疫调节, 进而下调组织及血清中炎症因子的表达, 抑制肠道炎症反应, 缓解组织损伤, 改善了局部和全身的炎症状态, 维持肠道健康。

结 论

饮食结构的确与慢性低度炎症息息相关, 健康膳食模式有助于机体的 CRP、IL-6、TNF- α 水平保持在较低状态, 减少慢性炎症的发生。机体通过红肉及奶制品摄入过量的 Neu5Gc 促进慢性炎症的发生。要通过饮食习惯改变慢性炎症状态, 建议合理摄入抗炎食物, 切勿过量食用促炎食物。益生菌可以减轻肠道炎症损伤, 对于肠道有一定保护作用; 同时又可调整肠道菌群结构和肠黏膜屏蔽状态, 维持肠道正常环境, 改善肠道炎症状态。

参 考 文 献:

[1] MA Guan-sheng 周琴, 胡小琪, 刘爱玲, 等. 中国居民食盐消费情况分析 [J]. 中国慢性病预防与控制, 2008, 16 (4): 331-333.
[2] 袁平戈. 慢性低度炎症 [J]. 肝博士, 2022 (02):

50-51.

[3] 张海明. 山楂黄酮对肥胖小鼠慢性炎症的影响 [J]. 中国畜牧业, 2022 (10): 57-58.
[4] Nanri A, Yoshida D, Yamaji T, et al. Dietary patterns and C-reactive protein in Japanese men and women. [J]. American Journal of Clinical Nutrition, 2010, 87 (5): 1488-1496.
[5] 李丹. 地中海膳食模式对中年心血管疾病患者血清炎症因子的影响 [J]. 实用临床医学, 2020, 21 (05): 23-24+31. DOI: 10.13764/j.cnki.lcsy.2020.05.009.
[6] KRUGER C, ZHOU Y. Red meat and colon cancer: A review of mechanistic evidence for heme in the context of risk assessment methodology [J]. Food Chem Toxicol, 2018, 118: 131-153. DOI: 10.1016/j.fct.2018.04.048.
[7] WOLK A. Potential health hazards of eating red meat [J]. J Intern Med, 2017, 281 (2): 106-122. DOI: 10.1111/joim.12543.
[8] Coker OO, Wu WKK, Wong SH, et al. Altered Gut Archaea Composition and Interaction With Bacteria Are Associated With Colorectal Cancer [J]. Gastroenterology, 2020, 159: 1459-1470.
[9] Clooney AG, Eckenberger J, Laserna-Mendieta E, et al. Ranking microbiome variance in inflammatory bowel disease: a large longitudinal intercontinental study [J]. Gut, 2020, 0: 1-12.
[10] Lavelle A, Sokol H. Gut microbiota-derived metabolites as key actors in inflammatory bowel disease [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2020, 17: 223-237.
[11] Roda G, Ng SC, Kotze PG, et al. Crohn's disease [J]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6: 2769-2778.
[12] Zheng D, Liwinski T, Elinav E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease [J]. Cell Res, 2020, 30: 492-506.
[13] Sipe LM, Chaib M, Pingili AK, et al. Microbiome, bile acids, and obesity: How microbially modified metabolites shape anti-tumor immunity [J]. Immunol Rev, 2020, 295: 220-239.
[14] Sarowska J, Choroszy-Król I, Regulska-Illow B, et al. The therapeutic effect of probiotic bacteria on gastrointestinal diseases [J]. Adv Clin Exp Med, 2013, 22: 759-766.

- [15] Preidis GA, Weizman AV, Kashyap PC, et al. AGA technical review on the role of probiotics in the management of gastrointestinal disorders [J]. *Gastroenterology*, 2020, 159: 708–738.
- [16] Zhou L, Liu D, Xie Y, et al. Bifidobacterium infantis induces protective colonic PD-L1 and Foxp3 regulatory T cells in an acute murine experimental model of inflammatory bowel disease [J]. *Gut Liver*, 2019, 13: 430–439.
- [17] Wang F, Yin Q, Chen L, et al. Bifidobacterium can mitigate intestinal immunopathology in the context of CTLA-4 blockade [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115: 157–161.
- [18] In Kim H, Kim J K, Kim J Y, et al. Lactobacillus plantarum LC27 and Bifidobacterium longum LC67 simultaneously alleviate high-fat diet-induced colitis, endotoxemia, liver steatosis, and obesity in mice [J]. *Nutr Res*, 2019, 67: 78–89.
- [19] Makizaki Y, Maeda A, Oikawa Y, et al. Alleviation of low-fiber diet-induced constipation by probiotic Bifidobacterium bifidum G9-1 is based on correction of gut microbiota dysbiosis [J]. *Biosci Microbiota Food Health*, 2019, 38: 49–53.
- [20] In Kim H, Kim J K, Kim J Y, et al. Lactobacillus plantarum LC27 and Bifidobacterium longum LC67 simultaneously alleviate high-fat diet-induced colitis, endotoxemia, liver steatosis, and obesity in mice [J]. *Nutr Res*, 2019, 67: 78–89.
- [21] Barbaresco J, Koch M, Schulze M B, et al. Dietary pattern analysis and biomarkers of low-grade inflammation: a systematic literature review [J]. *Nutrition Reviews*, 2013, 71 (8): 511–527.
- [22] Hu, Frank B. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology [J]. *Current Opinion in Lipidology*, 2002, 13 (1): 3–9.
- [23] Trichopoulos D, Lagiou P. Dietary patterns and mortality [J]. *British Journal of Nutrition*, 2001, 85 (2): 133–134.
- [24] PAUL A, PADLER-KARAVANI V. Evolution of Xenotransplantation, 2018, 25 (6): sialic acids: Implications in xenotransplant biology [J]. e12424.DOI: 10.1111/xen.12424.
- [25] GHOSHAL A, MANDAL C. A perspective on the emergence of sialic acids as potent determinants affecting leishmania biology [J]. *Mol Biol Int*, 2011, 2011.DOI: 10.4061/2011/532106.
- [26] 李红卫, 王冰. 唾液酸——与脑发育相关的新型营养物质 [J]. *中华预防医学杂志*, 2010, 44 (3): 256–258.
- [27] 范杏丹, 李红卫. 红肉、N-羟乙酰神经氨酸与癌症关系的研究进展食品科学 [J]. *食品科学*, 2014, 35 (15): 326–329.
- [28] ALEXANDER D D, WEED D L, MILLER P E, et al. Red Meat and Colorectal Cancer: A Quantitative Update on the State of the Epidemiologic Science [J]. *Journal of the American College of Nutrition*, 2015, 34 (6): 521–43.
- [29] KRUGER C, ZHOU Y. Red meat and colon cancer: A review of mechanistic evidence for heme in the context of risk assessment methodology [J]. *Food Chem Toxicol*, 2018, 118: 131–153.DOI: 10.1016/j.fct.2018.04.048.
- [30] 唐琳, 刘波. 肠道菌群在结直肠癌发病与治疗中的研究进展 [J]. *山东医药*, 2022, 62 (10): 101–104.
- [31] 陈曦. 抗炎饮食走红. 但给身体消炎光靠吃还不够 [J]. *中国食品工业*, 2022 (04): 74–75.

炎症相关饮食模式与非酒精性脂肪肝发病风险：一项前瞻性队列研究

Inflammation-Related Dietary Patterns and Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Prospective Cohort Study

张顺明 孟 革 张 卿 刘 莉 吴红梅 顾叶青 王亚雯 张庭婧 王雪娜 张娟娟 孙绍梅 王 兴
周 明 贾启禹 宋 崑 王耀刚 祈 禄* 牛凯军
天津医科大学；* 美国杜兰大学

背景/目的：饮食是一个可加重或改善慢性炎症的重要因素，而慢性炎症与非酒精性脂肪肝病（NAFLD）的发病机制有关。然而，尚未有前瞻性队列研究饮食的炎症潜能与NAFLD之间的关系。本研究的目的是调查饮食炎症潜能和NAFLD的风险之间的关系。

研究对象/方法：本研究包括了12877名年龄在18岁以上的参与者（平均 [标准差]：39.4 [11.5] 岁）。通过食物频率问卷在基线时评估饮食摄入量。使用白细胞计数作为炎症标志物，通过降秩回归和逐步线性回归新建了一个饮食炎症潜能评分。在每年的健康检查中，通过腹部超声确定了NAFLD。Cox比例风险回归模型用于估计饮食炎症潜能评分与NAFLD风险之间的关系。

结果：在中位4.2年的随访期间，出现2744例NAFLD。对潜在混杂因素进行调整后，在饮食炎症潜能评分不断增加的四分位数中，NAFLD的多变量危险比（95%置信区间）分别为1.00（参照）、1.01（0.90, 1.13）、1.15（1.03, 1.29）和1.26（1.13, 1.41）， $P < 0.0001$ 。这种正相关在男性人中比在女性中更强（交互作用 $P = 0.02$ ）。

结论：我们的研究表明，高炎症潜能的饮食模式与NAFLD的发生风险增加相关。这一发现为慢性炎症可能是饮食与NAFLD风险之间的潜在机制提供了支持。

引 言

非酒精性脂肪肝病（NAFLD）指在没有任何继发性肝脂肝病的原因如大量饮酒或服用药物的情况下，肝脏脂肪超过自身肝重量5%的一种病理情况^[1]。这种情况是一个日益严重的全球健康问题，影响着全球25%的人^[2]。中国是全球NAFLD病例数最多的国家，预计到2030年将增加到3.1458

亿例^[3]。NAFLD可发展为脂肪性肝炎、肝硬化，并最终发展为肝细胞癌^[4]。除了肝脏相关的疾病负担外，NAFLD还与糖尿病^[5]、慢性肾病^[6]、心血管疾病（CVD）^[7]和全因死亡率^[8]的风险增加有关。鉴于没有被批准的NAFLD治疗药物，人们正在广泛努力确定可改变的风险因素，以降低NAFLD的发生风险^[9]。

饮食是NAFLD发生发展的主要可改变因素，也与慢性炎症有关^[10,11]。先前许多关于饮食和NAFLD之间关系的研究都集中在单一食物或营养素上^[12,13]。然而，这样的研究不能捕捉到不同食物和营养素之间复杂的相互作用。饮食模式分析是一种可供选择的方法，它反映了整体饮食成分和个人饮食习惯之间的复杂相互作用^[14]。具体来说，在美国的前瞻性研究中，新提出的饮食炎症潜力可以将基于慢性炎症假说的炎症生物标志物纳入饮食模式分析^[15]。考虑到慢性炎症是饮食与NAFLD相关的重要生物学途径^[16]，我们提出假说：遵循炎症潜能高的饮食模式会增加NAFLD的发生风险。

本研究前瞻性地调查在一般成年人中，饮食的炎症潜能和NAFLD发生风险之间的关系。由于先前的研究一致表明白细胞（WBC）计数是与NAFLD发生显著相关的炎症标志物^[17,18]。因此，在本研究中，我们使用WBC计数作为慢性炎症的指标。

方 法

研究人群

天津慢性低度系统性炎症和健康（TCLSIH）队列研究是一项前瞻性动态队列研究。该队列的研究参与者是在天津居住至少五年的18岁以上人群。

参与者参加每年的健康检查。TCLSIH队列研究始于

2007年。从2013年5月起，参与者被邀请完成一份关于社会人口统计数据、生活方式因素、疾病信息和饮食摄入量的详细问卷调查。所有参与者均对数据收集给予书面知情同意。该研究方案得到了天津医科大学的机构审查委员会的批准。该试验在 UMIN 临床试验注册中心注册为 UMIN000027174。

本研究于2013年5月至2019年12月期间进行了基线调查，并从基线饮食问卷完成后开始进行随访。如果研究参与

者在2019年首次被纳入队列或WBC计数缺失，则被排除在外。此外，还排除了那些在基线时缺失饮食信息或患有CVD、癌症、酒精性脂肪肝病、其他肝病或NAFLD的患者。此外，WBC计数为 <4.00 或 $>10.00 \times 10^9/L$ 的参与者也被排除^[18]。在这些排除后，剩下的12877名参与者被纳入最终的分析（图1）。

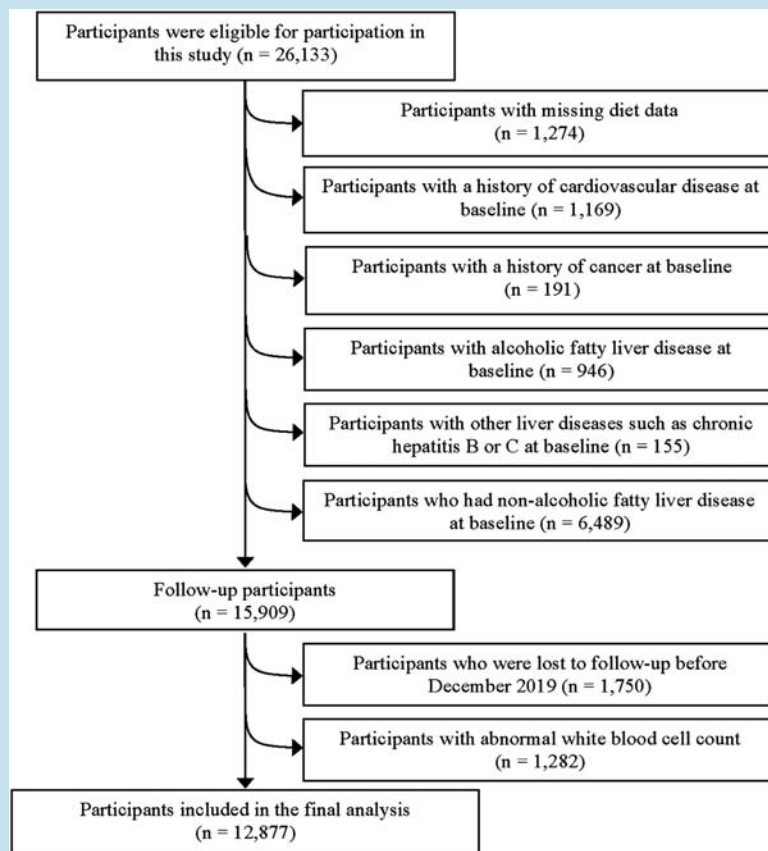


图1 研究参与者选择流程图

饮食摄入量评估

如前所述^[19]，通过一个修改版的食物频率问卷（FFQ）评估了参与者前一个月的习惯性饮食摄入量。该FFQ包含了100个食物项。在FFQ上，食物的频率选项包括从“几乎不吃”到“每天吃两次以上”7种可能的回答，而饮料的频率选项包括“几乎从不喝”到“每天喝四次以上”8种可能的回答。为每个食物和饮料项目指定了一个典型的份量大小或通常的单位。通过将份量大小和频率权重的结合，将频率类别转换为每种食物和饮料的每日摄入量。每日的能量和营养摄入量根据中国食物成分表估算^[20]。对4个非连续4天称重

饮食记录和间隔3个月重复管理的FFQ进行的验证研究表明，该FFQ具有可接受的效度和良好的信度^[19]。例如，FFQ和饮食记录之间的斯皮尔曼等级相关系数为：总能量0.49，营养素0.35–0.54。间隔3个月的两次FFQ估计的总能量之间的斯皮尔曼相关系数为0.68，水果、蔬菜和坚果之间的相关系数为0.62–0.79。

膳食炎症潜能评分的创建

基于之前美国护士健康研究和卫生专业人员随访研究创建炎症饮食得分的方法^[15,21]，我们新开发了一种饮食炎症潜在评分方法。我们首先应用降秩回归（RRR）来确定与

WBC 计数 (反应变量) 相关的饮食模式。RRR 是一个强大的工具, 它可以识别预测变量 (食物组) 的线性函数, 并尽可能多地解释反应变量^[22]。在 RRR 中, FFQ 上的食物根据相似的营养或烹饪方法分为 35 个食物组 (以每 1000 千卡为单位), 由于非正态性对反应变量进行对数转换。RRR 的第一个因子 (RRR 饮食模式) 比任何其他预测因素的线性函数解释了更多的反应变量^[22]。因此, 为了确定对 RRR 饮食模式贡献最重要的食物组, 保留 RRR 得到的第一个因子作为后续分析中逐步线性回归的因变量, 以 35 个食物组作为自变量。在最后的逐步线性回归模型中, 35 个食物组有 15 个以 $P=0.2$ 的显著性水平进入并保留在模型中 (表 1)。促炎食物包括软饮料、含填充物食物 (包括包子、饺子、馄饨)、方便面、家禽、红肉、酒、动物血、水果/蔬菜汁和茶, 而抗炎食物包括全谷物、坚果、块茎、绿叶蔬菜、葡萄酒和鸡蛋。我们通过用线性回归模型的回归系数对每个食物组进行加权来计算饮食炎症潜能评分。由于抗炎食物得分为负, 饮食炎症潜能评分越高表明饮食越促进炎症。

表 1 饮食炎症潜能评分

Food groups	Weights ^a	Factor loadings ^b
Positive associations		
Soft drinks	0.0016	0.36
Foods with filling	0.0025	0.28
Instant noodle	0.0026	0.25
Poultry	0.0021	0.23
Red meats	0.0013	0.21
Liquor	0.0023	0.18
Animal blood	0.0058	0.17
Fruit/vegetable juice	0.0011	0.16
Tea	0.0002	0.16
Inverse associations		
Whole grains	-0.0008	-0.38
Nuts	-0.0100	-0.27
Tubers	-0.0014	-0.19
Leafy green vegetables	-0.0020	-0.18
Wine	-0.0042	-0.16
Eggs	-0.0020	-0.14
Explained variation in food groups, %	-	4.73
Explained variation in white blood cell, %	-	1.78

a 权重是从逐步线性回归模型的最后一步中得到的回归系数。每个权重代表食物组对饮食炎症潜能评分的贡献。

b 以白细胞计数为响应变量进行降秩回归分析。

NAFLD 定义

在每年的健康检查期间使用腹部超声测量基线和年度随访时的脂肪肝。所有的超声检查都在同一机器上进行 (Toshiba Xario SSA-660A, 东京, 日本)。超声检查由经验丰富的超声医生操作, 他们不知道本研究的目的。肝脂肪变性的定义为存在以下两种或两种以上的肝脏超声异常表现: “亮肝”、血管模糊和深部回声衰减^[23]。NAFLD 被定义为存在肝脂肪变性且没有显著饮酒 (男性 ≥ 210 克/周, 女性 ≥ 140 克/周) 或其他肝脏疾病 (如乙型或丙型病毒性肝炎)^[24]。脂肪肝诊断的观察者间信度很好 (Kappa 系数为 0.90)^[25]。NAFLD 发生定义为随访期间首次诊断为 NAFLD。

WBC 计数和协变量的评估

在一夜禁食后, 于上午 8 时至 10 时采集空腹静脉血样本。使用血液学分析仪 Sysmex XE-2100 (TOA 医疗电子公司, 神户, 日本) 测量 WBC 计数。WBC 计数的检测内和检测间变异系数 $\leq 2.0\%$ 。空腹血糖 (FBG) 是在使用罗氏 Cobas 8000 自动分析仪 (罗氏诊断有限公司, 德国曼海姆) 上采用葡萄糖氧化酶法测量。血浆总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 和高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 也使用罗氏自动分析仪进行测量。

当参与者正常站立呼吸时, 在脐水平测量腰围 (WC)。身高测量精确到 0.1 厘米, 体重测量精确到 0.1 公斤。参与者被要求在测量体重和身高之前脱下鞋子, 只穿轻的衣服。体重指数 (BMI) 的计算方法为体重除以身高的平方 (kg/m^2)。通过自我管理问卷收集基线时的年龄、性别、社会经济地位 (教育、收入、就业)、吸烟、饮酒、个人病史, 包括自我报告的疾病史和消炎药物使用史以及家族病史等信息。使用 TM-2655 示波仪 (A&D, 东京, 日本) 至少测量了两次血压。本研究使用了两次测量的平均值。高血压被定义为血压 $\geq 140/90$ mmHg 或自我报告的医生诊断或服用抗高血压药物。糖尿病被定义为 $\text{FBG} \geq 7.0$ mmol/L 或自我报告的糖尿病。高脂血症定义为 $\text{TC} \geq 5.17$ mmol/L 或 $\text{TG} \geq 1.7$ mmol/L 或 $\text{LDL-C} \geq 3.37$ mmol/L 或服用降脂药物。使用经过验证的国际体力活动问卷评估身体活动量^[26]。每周总的身体活动量以代谢当量的总小时数表示。使用 Zung 自评抑郁量表测量抑郁症状^[27]。

统计分析

参与者的基线特征连续变量以中位数 (四分位数间距) 和分类变量用百分比表示。随访时间计算是从完成基线饮食问卷开始到首次诊断为 NAFLD、失访或随访结束日期 (2019 年 12 月), 以先出现者为准。以随访时间为时间轴变量, 使

用 Cox 比例风险模型评估饮食炎症潜能评分与 NAFLD 风险之间的相关性，结果以风险比 (HRs) 和 95% 置信区间 (CI) 表示。使用舍恩菲尔德残差检验评估了等比例风险假设，没有发现违反这一假设。多变量 Cox 模型调整的因素包括年龄、性别、BMI、吸烟状况、饮酒、教育程度、就业状况、家庭收入、体力活动、每日总能量摄入、高血压、高脂血症、糖尿病、疾病家族史 (包括 CVD、高血压、高脂血症和糖尿病)、抑郁症状和抗炎药物使用情况。使用饮食炎症潜能评分的每个四分位数的中位数作为一个连续变量来评估这些关联的线性趋势。

通过基线年龄 (<40 或 ≥40 岁，使用近似的中位数值；40 岁也是 NAFLD 发病率的一个转折点^[26])、性别、BMI (<24 或 ≥24 kg/m²，基于中国标准^[29])、体力活动 (<23 或 ≥23 小时/周，日本卫生劳动和福利部推荐^[30])、高血压、高脂血症、糖尿病和抗炎药物使用进行分层，以探索这些预先指定的亚组中饮食炎症潜力评分与 NAFLD 之间关联的一致

性。通过在 Cox 回归模型中添加一个乘法项来检验这些分层变量和饮食评分之间的交互作用。

我们还进行了一些敏感性分析，以评估我们的结果的稳健性。首先，我们通过调整 WC 而不是 BMI 来重复最终的模型。其次，我们排除了在随访的第一年内发生 NAFLD 的参与者。

所有统计分析均采用 SAS 软件 9.4 (SAS Inc., Cary, N.C., USA) 进行， $P < 0.05$ 被认为有统计学意义。

结果

在中位数 4.2 年 (3722 人年) 的随访中，出现了 2744 例 NAFLD 的首发病例。表 2 列出了 TCLSIH 队列研究中参与者的基线特征。在 12877 名的参与者中，5470 人 (42%) 是男性。年龄、BMI、WC 的中位数 (四分位间距) 分别为 36.5 (30.6, 46.3) 岁、23.0 (21.1, 25.1) cm、79.0 (72.0, 85.0) cm。高血压、高脂血症和糖尿病的基线患病率分别为 13.8%、33.5% 和 2.52%。

表 2 参与者的基线特征 (n=12877)

Characteristics	Total (n=12, 877)	Men (n=5470)	Women (n=7407)
Age (years)	36.5 (30.6, 46.3)	37.9 (31.0, 48.4)	35.6 (30.4, 44.8)
BMI (kg/m ²)	23.0 (21.1, 25.1)	24.2 (22.4, 26.0)	22.1 (20.4, 24.1)
WC (cm)	79.0 (72.0, 85.0)	85.0 (80.0, 90.0)	74.0 (69.0, 80.0)
TC (mmol/L)	4.55 (4.03, 5.12)	4.58 (4.04, 5.14)	4.53 (4.02, 5.11)
TG (mmol/L)	0.91 (0.68, 1.26)	1.06 (0.79, 1.48)	0.82 (0.62, 1.09)
LDL-C (mmol/L)	2.62 (2.16, 3.14)	2.72 (2.26, 3.23)	2.54 (2.08, 3.05)
HDL-C (mmol/L)	1.44 (1.21, 1.70)	1.28 (1.10, 1.50)	1.56 (1.34, 1.82)
FBG (mmol/L)	4.90 (4.60, 5.20)	5.00 (4.70, 5.30)	4.80 (4.60, 5.10)
SBP (mmHg)	115 (105, 125)	120 (110, 130)	110 (105, 120)
DBP (mmHg)	70 (65, 80)	75 (70, 85)	70 (65, 75)
WBC count (cells 10 ⁹ /L)	5.60 (4.90, 6.49)	5.70 (5.00, 6.60)	5.50 (4.80, 6.39)
ALT (U/L)	13.0 (10.0, 19.0)	17.0 (13.0, 23.0)	11.0 (9.00, 15.0)
AST (U/L)	17.0 (14.0, 20.0)	18.0 (15.0, 21.0)	16.0 (13.0, 19.0)
PA (MET-hour/week)	11.6 (3.90, 23.1)	13.7 (5.10, 28.5)	9.60 (3.30, 19.9)
Total energy intake (kcal/day)	2239.6 (1729.5, 2861.9)	2433.9 (1898.3, 3072.0)	2092.2 (1638.1, 2677.4)
Depressive symptoms score	37 (31, 42)	36 (31, 41)	37 (31, 42)
Smoking status (%)			
Current smoker	14.7	33.7	0.86
Ex-smoker	3.82	8.37	0.50
Non-smoker	81.5	58.0	98.6
Alcohol drinking status (%)			
Everyday	3.25	6.76	0.67

续表 2

Characteristics	Total (n=12, 877)	Men (n=5470)	Women (n=7407)
Sometime	53.2	72.0	39.4
Ex-drinker	9.08	9.55	8.74
Non-drinker	34.5	11.7	51.2
College or above (%)	76.2	75.9	76.4
Employment (%)			
Managers	47.8	48.4	47.3
Professionals	16.5	20.7	13.3
Other	35.8	30.9	39.4
Monthly income ≥ 10,000 Yuan (%)	40.0	39.9	40.0
Hypertension (%)	13.8	21.5	8.05
Hyperlipidemia (%)	33.5	37.6	30.4
Diabetes (%)	2.52	3.91	1.49
Family history of disease (%)			
CVD	30.4	28.8	31.5
Hypertension	50.6	48.7	52.0
Hyperlipidemia	0.37	0.33	0.41
Diabetes	25.0	22.3	27.0

表 3 显示了膳食炎症潜能评分和 NAFLD 发病风险之间的关系。在未调整的模型中，膳食炎症潜能评分的高四分位数与低四分位数相比，NAFLD 的 HRs (95% CI) 分别为 1.02 (0.91, 1.14)、1.22 (1.09, 1.35) 和 1.44 (1.30, 1.60) (趋势性 $P < 0.0001$)。在调整了年龄、性别和 BMI 后，这种正相关性仍然显著。在进一步调整了社会经济状况、生活方

式因素和总能量摄入量之后，结果没有发生显著改变；完全校正后的 HRs (95% CI) 在膳食炎症潜能评分的四分位数中，四分位数 1 为 1 (参考值)，四分位数 2 为 1.01 (0.90, 1.13)，四分位数 3 为 1.15 (1.03, 1.29)，四分位数 4 为 1.26 (1.13, 1.41)，趋势性分析 $P < 0.0001$ 。

表 3 TCLSIH 队列研究中膳食炎症潜能评分与 NAFLD 风险之间的关联 (n=12877)

	Quartiles of dietary inflammatory potential score				P for trend ^b
	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4	
Range	-1.12, -0.13	-0.13, -0.06	-0.06, 0.01	0.01, 1.40	-
No. of participants	3220	3219	3218	3220	-
No. of NAFLD	619	607	694	824	-
Model 1	1.00 (reference)	1.02 (0.91, 1.14)	1.22 (1.09, 1.35)	1.44 (1.30, 1.60)	<0.0001
Model 2	1.00 (reference)	1.00 (0.89, 1.12)	1.15 (1.03, 1.29)	1.27 (1.14, 1.42)	<0.0001
Model 3	1.00 (reference)	1.01 (0.90, 1.13)	1.15 (1.03, 1.29)	1.26 (1.13, 1.41)	<0.0001

NAFLD, 非酒精性脂肪肝; TCLSIH, 天津人群慢性炎症与健康队列研究。

a 除非另有说明，值是风险比 (95% 置信区间)。

b 使用 Cox 回归模型计算趋势 P 值。

模型 1: 未调整。

模型 2: 针对年龄、性别和 BM 进行了调整。

模型 3: 针对吸烟状况、饮酒状况、教育水平、就业状况、家庭收入、体力活动、总能量摄入、高血压、高脂血症、糖尿病、疾病家族史 (包括心血管疾病、高血压、高脂血症和糖尿病)、抑郁症状和抗炎药物的使用情况。

我们没有发现年龄、BMI、体力活动、高血压、高脂血症、糖尿病、抗炎药物的使用和膳食炎症能评分对 NAFLD 发病风险的显著交互作用 (表 4)。虽然有些相互作用项不具有显著性, 但每组中相应的结果是不同的 (例如, 高血压和糖尿病)。这种相互作用模式的部分原因可能是高血压 (n=1770) 和糖尿病 (n=324) 人群组的样本量较小。此外, 当按性别进行分层时, 这种正相关性在男性中比在女性中更加

明显 (交互作用 $P=0.02$; 表 4)。

在调整了 WC 而不是 BMI 的敏感性分析中, 我们观察到在膳食炎症潜能评分与 NAFLD 发病风险之间存在类似的正相关 (风险比: 四分位数 4 vs 四分位数 1=1.20; 95% CI: 1.07, 1.34; 趋势性分析 $P<0.001$)。同样, 排除在第一年随访中发生 NAFLD 的参与者后, 结果也没有发生实质性的改变。

表 4 膳食炎症潜能评分与 NAFLD 风险之间的关联, 按主要风险因素的分层分析 (n=12877)

	Quartiles of dietary inflammatory potential score				P for trend ^a	P for interaction ^b
	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4		
Age (years)						
≥40	1.00 (reference)	0.99 (0.85, 1.17) ^c	1.10 (0.94, 1.29)	1.18 (1.00, 1.38)	0.02	0.92
<40	1.00 (reference)	1.19 (1.00, 1.40)	1.23 (1.04, 1.45)	1.40 (1.20, 1.65)	<0.0001	
Sex						
Men	1.00 (reference)	1.17 (1.02, 1.35)	1.25 (1.08, 1.44)	1.33 (1.16, 1.54)	<0.0001	0.02
Women	1.00 (reference)	1.02 (0.86, 1.21)	1.02 (0.85, 1.21)	1.20 (1.01, 1.44)	0.07	
BMI (kg/m ²)						
≥24	1.00 (reference)	1.03 (0.89, 1.18)	1.14 (0.99, 1.30)	1.23 (1.07, 1.41)	<0.01	0.14
<24	1.00 (reference)	1.00 (0.83, 1.22)	1.21 (1.00, 1.47)	1.36 (1.12, 1.64)	<0.001	
PA (MET-hour/week)						
≥23	1.00 (reference)	1.07 (0.87, 1.31)	1.21 (0.99, 1.48)	1.30 (1.06, 1.60)	<0.001	0.65
<23	1.00 (reference)	1.01 (0.88, 1.16)	1.16 (1.02, 1.33)	1.29 (1.12, 1.47)	<0.0001	
Hypertension						
Yes	1.00 (reference)	0.98 (0.77, 1.25)	1.16 (0.91, 1.47)	1.09 (0.85, 1.40)	0.28	0.29
No	1.00 (reference)	1.07 (0.94, 1.22)	1.17 (1.03, 1.33)	1.36 (1.20, 1.54)	<0.0001	
Hyperlipidemia						
Yes	1.00 (reference)	0.92 (0.78, 1.08)	1.09 (0.93, 1.29)	1.15 (0.98, 1.36)	0.03	0.18
No	1.00 (reference)	1.09 (0.93, 1.27)	1.19 (1.02, 1.39)	1.36 (1.16, 1.59)	<0.0001	
Diabetes						
Yes	1.00 (reference)	0.92 (0.51, 1.69)	1.00 (0.55, 1.83)	1.31 (0.68, 2.50)	0.41	0.39
No	1.00 (reference)	1.04 (0.93, 1.17)	1.17 (1.04, 1.31)	1.28 (1.14, 1.44)	<0.0001	
Anti-inflammatory drug use						
Yes	1.00 (reference)	0.91 (0.55, 1.50)	1.02 (0.62, 1.69)	1.21 (0.72, 2.01)	0.42	0.72
No	1.00 (reference)	1.03 (0.92, 1.16)	1.17 (1.04, 1.31)	1.28 (1.14, 1.43)	<0.0001	

BMI, 体重指数; MET, 代谢当量; NAFLD, 非酒精性脂肪肝病; PA, 体力活动。

a 通过将每个四分位数组内的中值分配为连续变量而获得。

b 使用似然比检验计算。

c 风险比 (95% 置信区间) (所有的值)。

调整年龄、性别、体重指数、吸烟状况、饮酒状况、受教育程度、就业、家庭收入、身体活动、总能量摄入、高血压、高脂血症、糖尿病、疾病家族史 (包括心血管疾病、高血压、高脂血症和糖尿病)、抑郁症状和抗炎药使用情况。

讨 论

在这项针对中国成年人的大型前瞻性队列研究中，我们发现膳食炎症潜能评分越高，NAFLD的发病风险就越高。这种关联独立于生活方式因素、社会经济地位、个人和家族疾病史以及抗炎药物的使用情况。

据我们所知，这是第一个使用WBC计数作为炎症标志物来创建炎症潜能评分的研究。WBC计数作为最经常以及最广泛使用的检测指标之一，相关时间和成本最低。它也是NAFLD的一个强有力的预测变量，独立于传统的CVD危险因素^[17,18,31,32]。此外，在我们的研究人群中，WBC计数最高四分位数的参与者发生NAFLD的风险增加33%。因此，以WBC计数为反应变量的膳食炎症潜能评分适合用于评估与NAFLD相关膳食的炎症潜能。

美国护士健康研究中使用白介素6、C反应蛋白和肿瘤坏死因子三个炎症因子作为反应变量构建了膳食炎症潜能得分^[15]。我们的研究与护士健康研究中构建的膳食炎症潜能评分有相当大的重叠。例如，促炎食物都含有软饮料和肉类，而抗炎食品都含有绿叶蔬菜和葡萄酒。虽然在我们的研究人群和高加索人群中所使用的炎症标志物和膳食习惯显著不同，但最关键的食物在两者之间是相似的。这表明这些关键食物在调节慢性炎症水平方面发挥着至关重要的作用。

值得注意的是，虽然茶中含有丰富的抗氧化剂，如儿茶素，但在本研究中，茶被纳入促炎食物的类别中，可能是由于在我们的研究中，饮茶量较高的参与者更有可能是目前的吸烟者和日常饮酒者。这与中国嘉道理生物库研究^[33]中显示的结果是一致的。另一方面，茶叶中的农药残留也可能是一种影响机制^[34]。流行病学研究表明，饮茶与糖尿病发病风险的增加相关^[35]。此外，我们之前的研究还表明，饮茶与NAFLD呈正相关，但在调整了潜在的混杂因素后，这种正相关性就消失了^[36]。

我们对于膳食炎症潜能评分与NAFLD发病风险之间关系的研究结果与先前TCLSIH研究中的横断面结果是一致的。在之前的横断面研究中，我们使用RRR和WBC计数作为响应变量，得出一种以高甜食、肉类、动物器官摄入量和低全谷物摄入量为特征的炎症膳食模式。这种膳食模式与NAFLD的高患病率相关（优势比四分位数4vs四分位数1=1.52；95%置信区间：1.28, 1.81；趋势性分析 $P<0.0001$ ）^[16]。一项主要针对横断面研究的荟萃分析还表明，西方膳食模式与较高的炎症相关（食用高加工食品、红肉、高脂肪乳制品和精制谷物）并且与NAFLD成正相关，而谨慎型膳食模式和地

中海膳食模式（包含大量摄入水果、蔬菜、全谷物、鱼和橄榄油）与较低的炎症反应相关且与NAFLD呈负相关^[37]。最近，一项随机临床试验表明，绿色地中海膳食（进一步富含绿色植物蛋白、多酚和核桃，并且含有较少的肉类）不仅与较低的炎症有关，而且可以显著减少肝内脂肪的损失^[38]，这为我们的发现提供了相应证据。

对于这种联系一种可能的解释是，具有高炎症潜能的膳食模式可能会激活先天免疫系统，从而产生促炎细胞因子^[39]。例如，一项新的研究表明包含在促炎成分中的果糖会导致免疫系统发炎，并且该过程会产生更多与慢性炎症相关的反应性分子^[40]。另一种可能的解释是，促炎膳食模式破坏了肠道微生物，增加了肠黏膜的通透性^[41,42]，从而引发了慢性炎症的过程，进而使NAFLD的发病风险增加。此外，促炎膳食模式中含有大量的饱和脂肪酸。研究表明，饱和脂肪酸会引起慢性炎症，而慢性炎症与NAFLD相关^[43]。

据我们所知，这是第一项前瞻性研究调查了膳食炎症潜能评分与NAFLD发病风险之间的关系。这项研究的优势包括其前瞻性设计、大样本量以及调整了大量的混杂因素。此外，我们使用敏感度分析和亚组分析检验了研究结果的稳健性。

尽管如此，这项研究也存在一些局限性。首先，只在基线时使用FFQ进行膳食摄入量的评估，因此无法避免测量误差，并且膳食可能在随访期间发生改变。此外，根据具有炎症潜能的35组食物组中的15组计算膳食炎症潜能评分。然而，炎症膳食评分可以反映习惯性膳食的炎症潜在性，因为在调整了潜在混杂因素后，膳食炎症的潜在性评分越高，WBC计数越高。第二，在本研究中，只有WBC计数一项指标被用作慢性炎症的标志。虽然WBC计数作为一种很好的并且广泛使用的炎症标志物，但它可能只反映了炎症的一部分^[44,45]。因此，未来选择其他炎症标志物（例如，白细胞介素-6，C反应蛋白和肿瘤坏死因子）作为反应变量是合理的。第三，NAFLD是通过腹部超声确诊的，这并不是诊断NAFLD的最佳方法。然而，在大规模人群的研究中，使用其他方法包括肝脏活检（金标准）或腹部磁共振成像是不可取的。此外，超声在诊断中重度脂肪变性方面表现良好^[46]。第四，尽管调整了大量的混杂因素，但仍存在不可避免的混杂因素。最后，由于在我们的研究中，参加者是中国成年人，因此会一定程度地影响本研究结果对于其他人群的普适性。

结 论

在这一大规模的中国成年人群队列研究中，我们发现以WBC计数作为炎症标记物创建的促炎膳食与NAFLD发病风

险呈正相关。本研究结果提示增加抗炎食物的摄入量可以预防 NAFLD 的发生。此外，我们的发现进一步揭示了膳食与 NAFLD 相关的潜在生物学机制是慢性炎症。

参考文献：

- [1] Loomba R, Friedman SL, Shulman GI. Mechanisms and disease consequences of nonalcoholic fatty liver disease. *Cell*. 2021; 184: 2537–64. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.04.015>.
- [2] Lee HW, Wong VW. Changing NAFLD epidemiology in China. *Hepatology*. 2019; 70: 1095–8. <https://doi.org/10.1002/hep.30848>.
- [3] Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT, Bantel H, Bellentani S, Caballeria J, et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016–2030. *J Hepatol*. 2018; 69: 896–904. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.05.036>.
- [4] Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol*. 2015; 62: S47–64. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.12.012>. 1 Suppl.
- [5] Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, Tilg H, Byrne CD, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident diabetes mellitus: an updated meta-analysis of 501022 adult individuals. *Gut*. 2021; 70: 962–9. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322572>.
- [6] Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, Csermely A, Lonardo A, Schattenberg JM, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident chronic kidney disease: an updated meta-analysis. *Gut*. 2022; 71: 156–62. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323082>.
- [7] Wattacheril J. Extrahepatic manifestations of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2020; 49: 141–9. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2019.10.002>.
- [8] Simon TG, Roelstraete B, Khalili H, Hagstrom H, Ludvigsson JF. Mortality in biopsyconfirmed nonalcoholic fatty liver disease: results from a nationwide cohort. *Gut* 2020. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322786>.
- [9] Petroni ML, Brodosi L, Bugianesi E, Marchesini G. Management of non-alcoholic fatty liver disease. *BMJ*. 2021; 372: m4747. <https://doi.org/10.1136/bmj.m4747>.
- [10] Minihane AM, Vinoy S, Russell WR, Baka A, Roche HM, Tuohy KM, et al. Low-grade inflammation, diet composition and health: current research evidence and its translation. *Br J Nutr*. 2015; 114: 999–1012. <https://doi.org/10.1017/S0007114515002093>.
- [11] Ilich JZ, Kelly OJ, Kim Y, Spicer MT. Low-grade chronic inflammation perpetuated by modern diet as a promoter of obesity and osteoporosis. *Arh Hig Rada Toksikol*. 2014; 65: 139–48. <https://doi.org/10.2478/10004-1254-65-2014-2541>.
- [12] He K, Li Y, Guo X, Zhong L, Tang S. Food groups and the likelihood of non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr*. 2020; 1–13. <https://doi.org/10.1017/S0007114520000914>.
- [13] Alferink LJ, Kieft-de Jong JC, Erler NS, Veldt BJ, Schoufour JD, de Kneegt RJ, et al. Association of dietary macronutrient composition and non-alcoholic fatty liver disease in an ageing population: the Rotterdam Study. *Gut*. 2019; 68: 1088–98. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-315940>.
- [14] Hu FB. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. *Curr Opin Lipido*. 2002; 13: 3–9. <https://doi.org/10.1097/00041433-200202000-00002>.
- [15] Tabung FK, Smith-Warner SA, Chavarro JE, Wu K, Fuchs CS, Hu FB, et al. Development and validation of an empirical dietary inflammatory index. *J Nutr*. 2016; 146: 1560–70. <https://doi.org/10.3945/jn.115.228718>.
- [16] Xia Y, Zhang Q, Liu L, Meng G, Wu H, Bao X, et al. Intermediary effect of inflammation on the association between dietary patterns and non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrition*. 2020; 71: 110562. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2019.110562>.
- [17] Chung GE, Yim JY, Kim D, Kwak MS, Yang JI, Chung SJ, et al. Associations between white blood cell count and the development of incidental nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterol Res Pr*. 2016; 2016: 7653689. <https://doi.org/10.1155/2016/7653689>.
- [18] Wang S, Zhang C, Zhang G, Yuan Z, Liu Y, Ding L, et al. Association between white blood cell count and non-alcoholic fatty liver disease in urban Han Chinese: a prospective cohort study. *BMJ Open*. 2016; 6: e010342. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-001034>.

//doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010342.

[19] Zhang S, Gu Y, Bian S, Lu Z, Zhang Q, Liu L, et al. Soft drink consumption and risk of nonalcoholic fatty liver disease: results from the Tianjin Chronic Low-Grade Systemic Inflammation and Health (TCLSIH) cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2021; 113: 1265–74. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa380>.

[20] Yang YX, Wang GY, XC P. China food composition, 2nd edn. Beijing, China: Peking University Medical Press; 2009.

[21] Tabung FK, Wang W, Fung TT, Hu FB, Smith-Warner SA, Chavarro JE, et al. Development and validation of empirical indices to assess the insulinaemic potential of diet and lifestyle. *Br J Nutr.* 2016; 1–12. <https://doi.org/10.1017/S0007114516003755>.

[22] Hoffmann K, Schulze MB, Schienkiewitz A, Nothlings U, Boeing H. Application of a new statistical method to derive dietary patterns in nutritional epidemiology. *Am J Epidemiol.* 2004; 159: 935–44. <https://doi.org/10.1093/aje/kwh134>.

[23] Farrell GC, Chitturi S, Lau GK, Sollano JD, Asia-Pacific Working Party on N. Guidelines for the assessment and management of non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region: executive summary. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007; 22: 775–7. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2007.05002.x>.

[24] National Workshop on Fatty L, Alcoholic Liver Disease CSoHCMA, Fatty Liver Expert Committee CMDA. [Guidelines of prevention and treatment for nonalcoholic fatty liver disease: a 2018 update]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2018; 26: 195–203. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2018.03.008>.

[25] Zhang S, Gu Y, Wang L, Zhang Q, Liu L, Lu M, et al. Association between dietary raw garlic intake and newly diagnosed nonalcoholic fatty liver disease: a population-based study. *Eur J Endocrinol.* 2019; 181: 591–602. <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0179>.

[26] Craig CL, Marshall AL, Sjostrom M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc.* 2003; 35: 1381–95. <https://doi.org/10.1249/01.MSS.0000078924.61453.FB>.

[27] Lee HC, Chiu HF, Wing YK, Leung CM, Kwong PK, Chung DW. The Zung Self-rating Depression Scale: screening for depression among the Hong Kong Chinese elderly. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 1994; 7: 216–20. <https://doi.org/10.1177/089198879400700404>.

[28] Zhou YJ, Li YY, Nie YQ, Huang CM, Cao CY. Natural course of nonalcoholic fatty liver disease in southern China: a prospective cohort study. *J Dig Dis.* 2012; 13: 153–60. <https://doi.org/10.1111/j.1751-2980.2011.00571.x>.

[29] Zhou BF, Cooperative Meta-Analysis Group of the Working Group on Obesity in C. Predictive values of body mass index and waist circumference for risk factors of certain related diseases in Chinese adults-study on optimal cut-off points of body mass index and waist circumference in Chinese adults. *Biomed Environ Sci.* 2002; 15: 83–96.

[30] Ishikawa-Takata K, Tabata I. Exercise and physical activity reference for health promotion 2006 (EPAR2006). *J Epidemiol.* 2007; 17: 177. <https://doi.org/10.2188/jea.17.177>.

[31] Yu YY, Cai JT, Song ZY, Tong YL, Wang JH. The associations among Helicobacter pylori infection, white blood cell count and nonalcoholic fatty liver disease in a large Chinese population. *Medicine.* 2018; 97: e13271. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013271>.

[32] Lee YJ, Lee HR, Shim JY, Moon BS, Lee JH, Kim JK. Relationship between white blood cell count and non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis.* 2010; 42: 888–94. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2010.04.005>.

[33] Li X, Yu C, Guo Y, Bian Z, Shen Z, Yang L, et al. Association between tea consumption and risk of cancer: a prospective cohort study of 0.5 million Chinese adults. *Eur J Epidemiol.* 2019; 34: 753–63. <https://doi.org/10.1007/s10654-019-00530-5>.

[34] Yang J, Mao QX, Xu HX, Ma X, Zeng CY. Tea consumption and risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis update. *BMJ Open.* 2014; 4: e005632. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005632>.

[35] Liu X, Xu W, Cai H, Gao YT, Li H, Ji BT, et al. Green tea consumption and risk of type 2 diabetes in Chinese adults: the Shanghai Women's Health Study and the

Shanghai Men's Health Study. *Int J Epidemiol*. 2018; 47: 1887–96. <https://doi.org/10.1093/ije/dyy173>.

[36] Xia Y, Wang X, Zhang S, Zhang Q, Liu L, Meng G, et al. Daily tea drinking is not associated with newly diagnosed non-alcoholic fatty liver disease in Chinese adults: the Tianjin chronic low-grade systemic inflammation and health cohort study. *Nutr J*. 2019; 18: 71. <https://doi.org/10.1186/s12937-019-0502-y>.

[37] Hassani Zadeh S, Mansoori A, Hosseinzadeh M. Relationship between dietary patterns and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020; <https://doi.org/10.1111/jgh.15363>.

[38] Yaskolka Meir A, Rinott E, Tsaban G, Zelicha H, Kaplan A, Rosen P, et al. Effect of green-Mediterranean diet on intrahepatic fat: the DIRECT PLUS randomized controlled trial. *Gut*. 2021; <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323106>.

[39] Giugliano D, Ceriello A, Esposito K. The effects of diet on inflammation: emphasis on the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48: 677–85. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.03.052>.

[40] Jones N, Blagih J, Zani F, Rees A, Hill DG, Jenkins BJ, et al. Fructose reprogrammes glutamine-dependent oxidative metabolism to support LPS-induced inflammation. *Nat Commun*. 2021; 12: 1209. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21461-4>.

[41] Spruss A, Kanuri G, Wagnerberger S, Haub S, Bischoff SC, Bergheim I. Toll-like receptor 4 is involved in the development of fructose-induced hepatic steatosis in mice. *Hepatology*. 2009; 50: 1094–104. <https://doi.org/10.1002/hep.23122>.

[42] Wang Y, Qi W, Song G, Pang S, Peng Z, Li Y, et al. High-fructose diet increases inflammatory cytokines and alters gut microbiota composition in rats. *Mediators Inflamm*. 2020; 2020: 6672636. <https://doi.org/10.1155/2020/6672636>.

[43] Guerra S, Mocciano G, Gastaldelli A. Adipose tissue insulin resistance and lipidome alterations as the characterizing factors of non-alcoholic steatohepatitis. *Eur J Clin Invest*. 2021; e13695. <https://doi.org/10.1111/eci.13695>.

[44] Hotamisligil GS. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature*. 2017; 542: 177–85. <https://doi.org/10.1038/nature21363>.

[45] Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006; 444: 860–7. <https://doi.org/10.1038/nature05485>.

[46] Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Guallar E, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology*. 2011; 54: 1082–90. <https://doi.org/10.1002/hep.24452>.

Omega-3 PUFAs 对 MCI 老年人认知功能的影响及其炎症调节机制研究

Effects of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Cognitive Function of Elderly Patients with Mild Cognitive Impairment and its Inflammatory Regulation Mechanism

张雪媛^{1,2} 黄文友¹ 吕全军^{2*} 蒋与刚^{2*}

1. 郑州大学公共卫生学院, 郑州 450001; 2. 军事科学院军事医学研究院环境医学与作业医学研究所, 天津 300050

摘要: 目的 评价 omega-3 多不饱和脂肪酸 (omega-3 polyunsaturated fatty acids, omega-3 PUFAs) 对老年轻度认知功能障碍 (Mild Cognitive Impairment, MCI) 患者认知功能的影响并通过血浆炎症因子水平的测定探讨其潜在机制。方法 采用随机分层抽样法, 对平顶山市四个社区内 60 岁及以上老年人进行轻度认知功能障碍的筛查并对其影响因素进行问卷调查。将筛查发现的 86 例 MCI 老人按照认知水平随机分为干预组和安慰剂组, 干预组患者每日口服干预制剂 4 粒 (含 omega-3 PUFAs 1040 mg), 安慰剂组给予相同剂量橄榄油, 干预周期为 6 个月。采用基本认知能力测验 (Basic Cognitive Aptitude Tests, BCAT) 软件对认知功能进行评估; 血液学指标中的炎症因子 (白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-10 (interleukin-10, IL-10)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)) 含量用放射免疫分析法测定。结果 omega-3 PUFAs 干预 6 个月后, 干预组老年人知觉速度、旋转效率、工作记忆广度和总分与对照组相比显著提高 ($P < 0.01$)。血浆 IL-6、TNF- α 水平较对照组明显下降 ($P < 0.05$)。结论 omega-3 PUFAs 可改善老年 MCI 患者认知功能, 对认知的改善作用可能与其降低 IL-6、TNF- α 分泌水平, 从而减轻炎症有关。

关键词: 轻度认知功能障碍; omega-3 多不饱和脂肪酸; 炎症

Abstract: Objective To evaluate the effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids on cognitive function of elderly patients with mild cognitive impairment and explore its potential mechanism by measuring the level of plasma inflammatory factors. **Methods** Using the method of random stratified sampling, the elderly aged 60 and above in four communities of Pingdingshan City were screened for mild cognitive impairment and the influencing factors were investigated by questionnaire. The 86 elderly with MCI found in the screening were randomly divided into the intervention group and the placebo group according to their cognitive level. The patients in the intervention group were given 4 capsules of intervention preparation (containing 1040 mg of omega-3 PUFAs) daily, and the placebo group was given the same dose of olive oil. The intervention period was 6 months. Basic cognitive aptitude tests software was used to evaluate cognitive function. Inflammatory factors in hematological indexes (interleukin-6, interleukin-10, tumor necrosis factor- α). The content was determined by radioimmunoassay. **Results** After 6 months of omega-3 PUFAs treatment, the perceived speed, rotation efficiency, working memory span and total score of the elderly in the intervention group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.01$). The level of IL-6 and TNF- α in plasma was significantly lower than control group ($P < 0.05$). **Conclusions** Omega-3 PUFAs can improve the cogni-

基金项目: 中国营养学会营养科研基金-帝斯曼专项科研基金 CNS-DSM-2013-029; 天津市应用基础与前沿技术研究计划重点项目 14JCZDJC36100

作者简介: 张雪媛 (1989-), 硕士, 研究方向: 营养与疾病

* 通讯作者: 蒋与刚, E-mail: jyg1967@126.com; 吕全军, E-mail: lqjnutr@zzu.edu.cn

tive function of elderly patients with MCI. The improvement of cognition may be related to the reduction of IL-6 and TNF- α . The level of secretion is related to the reduction of inflammation.

Key words: Mild Cognitive Impairment; omega-3 polyunsaturated fatty acids; Inflammation

轻度认知障碍 (MCI) 是指具有记忆或认知功能损害, 尚未对日常生活能力造成明显影响, 介于正常老化和痴呆之间的认知功能损伤的状态^[1]。MCI 是发展性认知功能障碍的早期阶段, MCI 患者被认为是阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 等神经退行性病变发病的高危人群。MCI 患者中, 每年约有 8%~25% 的老年人最终进展为痴呆, 其发展为痴呆的概率是认知功能正常老年人的 10 倍^[2]。MCI 已经成为老年痴呆症的早期干预的重要阶段。

Omega-3 多不饱和脂肪酸 (omega-3 polyunsaturated fatty acids, omega-3 PUFAs) 是一类多不饱和脂肪酸, 主要有 α -亚麻酸 (α -linolenic acid, ALA)、二十碳五烯酸 (eicosapentaenoic acid, EPA) 和二十二碳六烯酸 (docosahexaenoic acid, DHA) 以及二十二碳五烯酸 (docosapentaenoic acid, DPA)。omega-3 PUFAs 不能或者很少在体内转化形成, 几乎全部需要从食物中摄取, 脂肪丰富的海鱼是其主要的膳食来源。omega-3 PUFAs, 尤其 DHA 和 EPA, 是脑细胞磷脂膜的重要成分, 是大脑构成中的重要结构性脂肪酸^[3]。DHA、EPA 参与调控突触的形成和多种神经递质的传递过程, 对促进并维持认知功能有重要的影响^[4]。此外, DHA 和 EPA 还可作为脂类介质的前体物质, 参与抗炎反应^[5,6]。近年来, omega-3 PUFAs 对认知功能的调节作用受到了广泛关注, 有研究指出其改善认知功能可能与 omega-3 PUFAs 的抗炎作用有关。

衰老与炎症过程密切相关, 衰老伴随的炎性失衡使得细胞和机体逐渐向致炎过程倾斜而抑炎作用相对减弱, 最终导致慢性炎症的发生。炎症反应导致血液循环中炎症因子水平增加, 是一种典型的免疫系统急性反应。炎症因子的长期暴露将导致神经变性, 与神经退行性疾病的形成有关。有研究认为, 炎症过程可能是 AD 和 MCI 的潜在病理机制^[7-9], 系统性低度炎症反映加剧可能导致痴呆前状态, 如 MCI^[10]。omega-3 PUFAs 被认为可调节促炎性细胞因子, 具有抗炎作用。研究证明 omega-3 PUFAs 通过竞争方式减少花生四烯酸代谢产物——类花生酸类物质的产生从而有效调节神经炎症反应^[11]。Weldon^[12]等发现: 应激状态下, EPA 和 DHA 可通过减少炎症细胞因子的生成及其 mRNA 的表达或防止炎症因子

的过度释放缓解炎症反应。此外, EPA 和 DHA 的衍生物亦参与炎症反应的过程, 并可能主动关闭炎症反应^[5]。据此提出以下假设: 通过 omega-3 PUFAs 的干预, 实现对 MCI 患者炎症的早期预防及管理, 改善其认知功能, 从而延缓 AD 的发生发展。

目前国内鲜有针对单纯 MCI 患者进行 omega-3 PUFAs 干预的随机对照试验, 此外, omega-3 PUFAs 对 MCI 人群炎症因子及相关代谢酶的影响也鲜见报道, omega-3 PUFA 影响认知功能的机制亦未阐明。本项目以社区老年人为研究对象, 采用一般情况调查表采集基本信息, 由统一培训的调查人员通过简易精神状态量表、日常生活力量表、临床痴呆评定量表对平顶山市 60 周岁以上社区老年人进行 MCI 筛查; 了解当地社区老年人 MCI 患病情况, 分析其可能的影响因素。在此基础上, 以筛查出的 MCI 老年人为研究对象, 开展随机对照研究, 探讨补充 omega-3 PUFAs 对 MCI 的老年人认知功能的影响; 同时收集血液学指标, 通过炎症细胞因子水平和酶活性的评价寻找 MCI 的生物标志物, 并对其影响认知的机制进行探讨。本研究旨在发现 AD 高危人群, 针对性地采取防治措施, 为老年性痴呆的预防和治疗提供可能的途径, 实现健康老龄化的目标。

1. 对象与方法

1.1 筛查对象与方法

于 2014 年 2-5 月, 采用随机分层抽样法抽取平顶山市 4 个市辖区中的 2 个市辖区, 在每个市辖区中抽取 2 个社区。最终选取平顶山市寺沟社区、五一路社区、新新街社区和卫东社区四个社区内具有良好沟通能力, 无已知身体或精神疾病的 60 岁及以上老年人进行 MCI 筛查。

纳入标准: 年龄在 60 周岁及以上; 为本市居民 (居住时间超过一年); 有一定理解能力可以完成访谈。

排除标准: 精神性疾病; 感官残疾 (失聪、失明) 或严重的视听觉障碍; 心脑血管疾病的急性发作期, 如脑卒中等。

筛查采用统一的调查问卷和量表, 由统一培训的研究者和社区工作人员以一对一访谈方式完成。筛查前向被筛查者说明参与的无害性、自愿性及保密性, 由本人签署知情同意后后方可进行筛查。在独立的房间进行基本情况调查和认知功能测试, 由受统一培训的评定人员按表格内容逐项询问并按实记录。

1.2 干预对象与分组方法

筛查出的 MCI 患者, 遵循知情同意原则并按照以下纳入

排除标准招募本随机对照试验的研究对象本研究通过郑州大学研究伦理委员会审核，所有研究对象在试验开始前均需签署《知情同意书》。

纳入标准：已在筛查阶段被确诊为 MCI；年龄 60 岁及以上，85 岁及以下；自愿受试，签署知情同意书；较好的视力、听力、理解能力，可以配合认知能力的测试；无心、肝、肾和造血系统等严重疾病以及精神疾病，健康状况良好。

排除标准：酒精、药物滥用或依赖史；任何类型的神经退行性疾病、精神疾病或精神障碍；干预前 30 天内使用过鱼油、维生素补充剂或注射剂以及其他与受试功能有关的食物或药品，如维生素 B₆、叶酸、维生素 B₁₂、维生素 E、银杏、盐酸多奈哌齐、盐酸美金刚等；研究者认为不能依从研究程序的受试者。

样本量及计算方法：参考方积乾主编的《卫生统计学》(第六版)，样本量的计算公式如下：

$$N = \left[\frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta}) \sigma}{\delta} \right]^2$$

根据以往研究估计，总分有 4 分的差异即可被解释为临床相关， $\delta=4$ ；考虑 $\delta = (0.1 \sim 0.5) \sigma$ ， $\sigma=9$ ； α 取双侧 0.05， $Z_{\alpha/2}=1.960$ ；检验功效为 0.9， $\beta=0.10$ ， $Z_{\beta}=1.282$ ；计算得 $N \approx 53$ ，考虑到失访率，样本量估计增加 20%，因此，本次随机对照试验至少需要 64 名研究对象。采用分层随机化原则，使用计算机生成的随机数字将研究对象随机分为干预组和安慰剂组。

干预组研究对象服用 omega-3 PUFAs 合剂软胶囊，每日两次，每次两粒，每粒含 100 mg DHA+160 mg EPA。干预组每日 omega-3 PUFAs 总剂量为 1040 mg (400 mg DHA+640 mg EPA)。安慰剂组服用橄榄油胶囊，主要成分为橄榄油，其外观、服用剂量和方法均与干预组一致。

1.3 认知功能评价

认知功能的评价采用中国科学院心理研究所编制的 BCAT 软件进行。BCAT 软件中包括七项分测验，可对知觉速度、心算效率、旋转效率、工作记忆和记忆再认这五个方面的认知域进行分析测试。其中知觉速度采用“数字(快速)拷贝”和“汉字(快速)比较”板块综合测评；心算效率采用“心算”板块进行测评；旋转效率采用“汉字旋转”板块进行测评；工作记忆采用“心算答案回忆”板块进行测评；记忆再认采用“双字词再认”和“无意义图形再认”板块综合测评。结果计算方法：BCAT 软件测试结果由计算机自动生成 Excel 文档保存。检测各分项的分数按照软件使用手册中的不同年龄组的换算表查询并换算成实际分值。总分 =

(数字快速拷贝评分+汉字快速比较评分) / 2 + 心算评分 + 正反义词识别评分 + 心算答案回忆评分 + (双字词再认评分 + 无意义图形再认评分) / 2。

1.4 血浆炎症因子水平测定

分别于干预前的基线及干预终点采集研究对象空腹静脉血 5 mL，分离血浆标本，采用放射免疫分析方法测定 IL-10、IL-6 和 TNF- α 含量，试剂盒由北京北方生物技术研究所提供。

1.5 数据处理和统计分析

采用 SAS 9.1 统计软件进行统计分析。定量资料采用描述性分析，用平均数与标准差表示；计数资料以百分率表示；计数资料采用 χ^2 检验；用多因素条件 Logistic 回归分析社区老年人 MCI 患病率在调整性别、年龄后的相关因素。服从正态分布且方差齐的组间及同组治疗前后均数比较采用 t 检验；方差不齐或偏态分布的两组比较采用非参数检验，两变量的相关采用简单相关分析， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2. 结果

2.1 研究对象筛查情况

通过对平顶山市 820 名社区老年人进行 MCI 的筛查，共有 95 位老年人符合 MCI 的诊断标准，参照本试验的纳入与排除标准，9 人因不稳定性心绞痛、近期服用过鱼油、拒绝参加本次试验等原因被排除，最终纳入试验对象 86 人 (干预组 44 人，安慰剂组 42 人)。经过为期 6 个月的干预，64 名老年人最终完成本次随机对照试验 (干预组 32 人，安慰剂组 32 人)。具体过程见图 1。

2.2 研究对象的基本情况

完成本次随机对照试验的 MCI 老年人共 64 名，干预组 32 名，安慰剂组 32 名。干预组老年人平均年龄 71.78 ± 5.66 岁，其中男性 22 人，女性 10 人；文盲 0 人，小学学历 11 人，中学或以上学历者 21 人。安慰剂组老年人平均年龄 69.84 ± 6.89 岁，其中男性 19 人，女性 13 人，文盲 1 人，小学学历 8 人，中学或以上学历者 23 人。安慰剂组与干预组性别、年龄、文化程度、居住情况、社交情况等经统计学分析，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，具有可比性。见表 1。

2.3 两组研究对象基线认知能力的比较

干预前，两组研究对象 MMSE 量表得分、BCAT 软件测试总分与各分项目得分之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，见表 2。

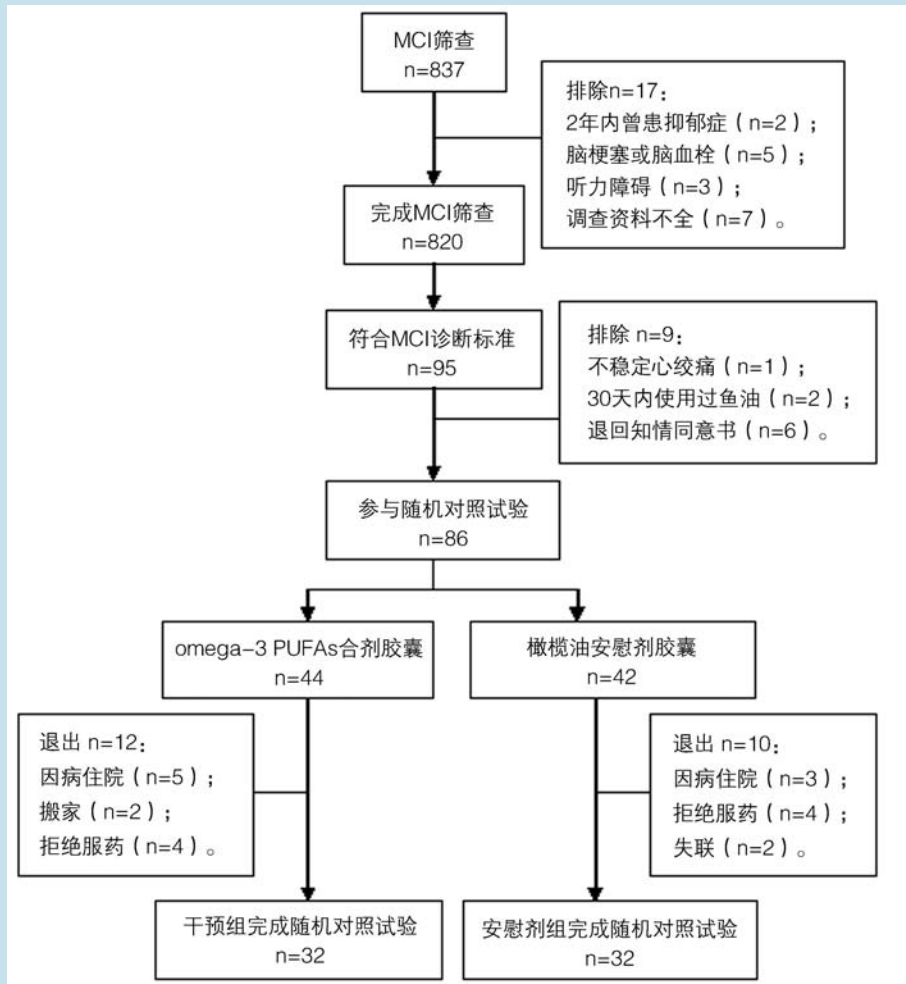


图 1 试验对象的招募和试验设计

表 1 研究对象基本情况

变量	安慰剂组 (n=32)	干预组 (n=32)	t/χ^2	P
年龄 (岁)	69.84±6.89	71.78±5.66	1.230	0.223
性别			0.611	0.434
男	19	22		
女	13	10		
文化程度			1.565	0.58
小学	9	11		
中学或以上	23	21		
居住情况			0.267	0.606
独居	3	1		
共同居住	29	31		
社交情况			0.129	0.719
常参加	28	27		
不常参加	4	5		

表 2 干预前两组研究对象认知能力的比较 ($\bar{X}\pm S$)

	安慰剂组 (n=42)	干预组 (n=44)	t	P
MMSE 得分	25.62±1.68	25.11±1.66	-1.403	0.164
BCAT 得分				
知觉速度	4.00±2.98	4.32±3.15	0.480	0.632
心算效率	7.95±4.64	8.00±3.21	0.044	0.965
旋转效率	5.52±3.64	4.70±2.13	-1.281	0.203
工作记忆广度	7.38±4.85	7.29±4.48	-0.094	0.926
记忆再认	7.71±3.69	7.02±4.97	-0.730	0.468
总分	32.24±14.62	31.23±14.87	0.318	0.752

2.4 omega-3 PUFAs 对 MCI 老年人基本认知功能的影响

干预 6 个月后, 两组 BCAT 测试总分均有提高, 相比对照组, 干预组研究对象认知功能的改善效果更为明显 ($P < 0.0001$)。干预组老年人在知觉速度、旋转效率、工作记忆广度、记忆再认方面较干预前得分增加 ($P < 0.05$), 与安慰剂组比较, 干预组在知觉速度、旋转效率和工作记忆广度方面

改善更为显著, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.5 omega-3 PUFAs 对 MCI 老年人血浆炎症因子水平的影响

干预前安慰剂组和干预组组间差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。干预后, 干预组老人血浆 IL-6 和 TNF- α 分泌水平均低于干预前 ($P < 0.05$), IL-10 与干预前比较有升高的趋势, 但无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

表 3 干预前后两组 MCI 老年人 BCAT 测试评分比较 ($\bar{X}\pm S$)

	干预前	干预后	变化值	P
知觉速度				
干预组 (n=32)	3.94±2.81	8.76±4.21 ^a	4.82±0.61	<0.0001 ^b
安慰剂组 (n=32)	6.25±3.91	7.31±4.73	1.06±0.57	
心算效率				
干预组 (n=32)	8.07±4.85	9.85±4.26	2.79±0.91	0.06
安慰剂组 (n=32)	10.37±4.93	10.89±5.47	0.44±0.73	
旋转效率				
干预组 (n=32)	4.25±2.14	7.38±3.23 ^a	3.27±0.47	<0.0001 ^b
安慰剂组 (n=32)	6.75±3.83	6.75±2.77	0±0.65	
工作记忆广度				
干预组 (n=32)	4.73±1.99	9.15±3.87 ^a	4.42±0.58	0.0027 ^b
安慰剂组 (n=32)	5.88±4.09	7.69±5.08 ^a	1.81±0.52	
记忆再认				
干预组 (n=32)	6.94±4.81	9.73±3.00 ^a	2.79±0.85	0.35
安慰剂组 (n=32)	8.53±2.88	10.41±3.42 ^a	1.88±0.46	
总分				
干预组 (n=32)	27.30±12.09	45.39±12.03 ^a	18.09±1.46	<0.0001 ^b
安慰剂组 (n=32)	36.91±13.94	42.09±15.18 ^a	5.19±1.37	

a 与干预前比较有显著差异, $P < 0.05$; b 与对照组比较有显著差异, $P < 0.05$ 。

表 4 干预前后两组 MCI 老年人血浆炎症因子水平的比较 ($\bar{x}\pm s$)

	安慰剂组 (n=31)			干预组 (n=31)		
	干预前	干预后	P	干预前	干预后	P
IL-6, pg/ml	112.13±25.37	104.99±33.53	0.359	122.08±34.48	92.00±36.99	0.006*
IL-10, ng/ml	143.82±44.24	147.80±40.78	0.704	121.31±39.76	134.98±27.14	0.075
TNF- α , fmol/ml	15.52±7.62	12.10±3.91	0.077	14.39±7.58	10.97±3.76	0.042*

* 与干预前比较有显著差异, $P<0.05$ 。

3. 讨论

随着世界人口的老齡化, 痴呆发病率逐年上升, 已成为老年人群的第四大死因。MCI 被公认为是痴呆的临床前期状态, 主要表现为存在一个或者几个认知域 (记忆能力、言语功能、视觉空间功能、注意/执行功能等) 的损害。区别于正常衰老引起的认知功能减退, MCI 患者认知功能下降程度更为严重, 但未达到痴呆或明显影响日常生活活动的程度。如何改善老年认知障碍、预防痴呆的发生已成为世界性的公共卫生问题。经过大量研究, 目前认为 ω -3 PUFAs 可能对早期认知功能下降 (如 MCI) 老年人有潜在的积极影响。Meta 分析的结果显示, ω -3 PUFAs 对健康老年人的认知功能无效, 但对于未形成痴呆的认知损害具有保护作用, 受益的认知域主要表现在即时回忆、注意力和反应速度方面^[13]。在本研究中, MCI 老年人接受 ω -3 PUFAs 合剂胶囊干预六个月后, 知觉速度得分较干预前显著提高, 且明显高于对照组, 提示其注意力和反应速度方面有所改善, 与 meta 分析结果一致。工作记忆能力与顶叶和额叶之间构成神经网络的白质区相关^[14], 工作记忆下降是 MCI 的核心症状之一。本研究观察到, 经过 6 个月的干预, 两组研究对象工作记忆广度得分均有提高, 与干预前相比有显著差异, 其原因可能与软件使用熟练程度有关。干预组老年人工作记忆广度得分提高水平显著高于对照组, 提示 ω -3 PUFAs 对 MCI 老年人工作记忆方面有改善作用。认知加工速度被认为是实现认知操作的重要影响因素并在认知功能的发展和老化过程中发挥重要作用。认知加工速度理论由 Salthouse 于 1985 年提出, 该理论认为认知加工速度减慢是老年认知能力减退的主要原因^[15]。本研究显示, 干预组老人汉字旋转效率较干预前显著提高, 且明显高于安慰剂组, 提示其认知加工速度得到提高。在心算效率方面, 两组得分均未见明显提高, 其原因可能是因为计算能力受教育及经验的积累影响, 属于晶态智力, 其本身的减退速度较缓慢, 在得分方面反应不明

显。两组记忆再认得分较干预前均有提高, 组间无显著性差异, 原因可能是软件中该部分的词语较为常用、图形易于联想, 尤其再次使用时, 老年人对软件的内容已有了解, 其记忆可能受到经验和主观感受的干扰。

作为脑神经细胞膜的重要组成部分, ω -3 PUFAs 对神经递质的调节、大脑海马功能的改善、认知功能的维持等都有重要的作用^[16,17]。近年来 ω -3 PUFAs 的抗炎作用受到广泛关注。一些研究表明, DHA 和 EPA 具有抗炎活性, 其改善认知的作用可能与这一特性有关^[18]。TNF- α 、IL-6 均可由脂肪组织分泌, 参与介导免疫应答和炎症反应, 是常见的促炎因子。大量研究表明鱼油干预可以通过降低人体血清中 TNF- α 及 IL-6 含量达到抗炎作用。本次研究结果显示, 服用 ω -3 PUFAs 合剂胶囊 6 个月后, 干预组研究对象血浆 IL-6 和 TNF- α 平均水平较干预前明显降低 ($P<0.05$), IL-10 水平与干预前比较有升高的趋势, 但无统计学意义 ($P>0.05$)。安慰剂组 TNF- α 、IL-6 及 IL-10 水平均无明显变化。以上实验结果提示 ω -3 PUFAs 通过降低炎症细胞因子含量下调 MCI 老年人体内炎症反应。

以上研究结果表明, ω -3 PUFAs 对早期认知损伤具有一定的保护效应, 其机制可能通过降低炎症反应, 保护神经元, 从而达到改善认知的效应。可能几个潜在的机制可以解释认知损害与炎症之间的关联。

参考文献:

- [1] Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, et al. Mild cognitive impairment [J]. Lancet, 2006, 367 (9518): 1262-1270.
- [2] Petersen R C. Clinical practice. Mild cognitive impairment [J]. N Engl J Med, 2011, 364 (23): 2227-2234.
- [3] Williams C M, Burdge G. Long-chain n-3 PUFA: plant v. marine sources [J]. Proc Nutr Soc, 2006, 65

(1): 42–50.

[4] Cederholm T, Salem N J, Palmblad J. omega-3 fatty acids in the prevention of cognitive decline in humans [J]. *Adv Nutr*, 2013, 4 (6): 672–676.

[5] Serhan C N, Chiang N, Van Dyke T E. Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators [J]. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8 (5): 349–361.

[6] Bazan N G. Cellular and molecular events mediated by docosahexaenoic acid-derived neuroprotectin D1 signaling in photoreceptor cell survival and brain protection [J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2009, 81 (2–3): 205–211.

[7] Gezen-Ak D, Dursun E, Hanagasi H, et al. BDNF, TNFalpha, HSP90, CFH, and IL-10 serum levels in patients with early or late onset Alzheimer's disease or mild cognitive impairment [J]. *J Alzheimers Dis*, 2013, 37 (1): 185–195.

[8] Craft S. The role of metabolic disorders in Alzheimer disease and vascular dementia: two roads converged [J]. *Arch Neurol*, 2009, 66 (3): 300–305.

[9] Gorelick P B. Role of inflammation in cognitive impairment: results of observational epidemiological studies and clinical trials [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2010, 1207: 155–162.

[10] Misiak B, Leszek J, Kiejna A. Metabolic syndrome, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease—the emerging role of systemic low-grade inflammation and adiposity [J]. *Brain Res Bull*, 2012, 89 (3–4): 144–149.

[11] 段叶辉, 印遇龙, 李丽立, 等. n-3 PUFAs 对脂质

代谢和炎症-免疫的调节机制 [J]. *生物技术通报*, 2012 (03): 28–34.

[12] Hao W, Wong O Y, Liu X, et al. omega-3 fatty acids suppress inflammatory cytokine production by macrophages and hepatocytes [J]. *J Pediatr Surg*, 2010, 45 (12): 2412–2418.

[13] Jiao J, Li Q, Chu J, et al. Effect of n-3 PUFA supplementation on cognitive function throughout the life span from infancy to old age: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Am J Clin Nutr*, 2014, 100 (6): 1422–1436.

[14] Klingberg T. Development of a superior frontal-intraparietal network for visuo-spatial working memory [J]. *Neuropsychologia*, 2006, 44 (11): 2171–2177.

[15] Salthouse T A. The processing-speed theory of adult age differences in cognition [J]. *Psychol Rev*, 1996, 103 (3): 403–428.

[16] Agrawal R, Gomez-Pinilla F. 'Metabolic syndrome' in the brain: deficiency in omega-3 fatty acid exacerbates dysfunctions in insulin receptor signalling and cognition [J]. *J Physiol*, 2012, 590 (10): 2485–2499.

[17] Hashimoto M, Hossain S. Neuroprotective and ameliorative actions of polyunsaturated fatty acids against neuronal diseases: beneficial effect of docosahexaenoic acid on cognitive decline in Alzheimer's disease [J]. *J Pharmacol Sci*, 2011, 116 (2): 150–162.

[18] Serhan C N. Novel lipid mediators and resolution mechanisms in acute inflammation: to resolve or not? [J]. *Am J Pathol*, 2010, 177 (4): 1576–1591.

炎症相关饮食模式与抑郁症状发生风险：来自 TCLSIH 队列研究的结果

Inflammation-Related Dietary Patterns and Risk of Depressive Symptoms: Results from the TCLSIH Cohort Study

武汉章 孟 革 张 卿 刘 莉 吴红梅 顾叶青 张顺明 王雪娜 张娟娟 孙绍梅 王 兴 周 明
贾啟禹 宋 崑 牛凯军
天津医科大学

1. 引言

抑郁是一种常见的疾病，在全球影响超过 3.5 亿人。全世界几乎有五分之一的人在其一生中都出现过抑郁症状^[1,2]。同时，抑郁症状严重限制了社会心理功能，降低了生活质量。2008 年，抑郁症被 WHO 列为造成全球疾病负担的第三大原因，预计到 2030 年该疾病将排名第一^[3]。而且抑郁症状很容易复发，只有少数患者从抑郁和焦虑状态中恢复^[4]。因此，在日常生活中进行可改变的危险因素研究以降低抑郁症状的发病十分重要。

与特定食物或营养素的研究相比，饮食模式可能更好地反映食物或营养素的复杂组合，因为这些食物或营养素可能独立发挥作用，也可能相互作用^[5]。先前的研究表明，慢性炎症在抑郁症状的发病机制中起关键作用^[6]。同时，西方膳食模式和以肉类为基础的饮食与低度慢性炎症呈正相关，而以蔬菜和水果为基础的饮食模式与低度慢性炎症则存在负相关^[7]。因此，我们推测炎症可能在一定程度上介导饮食模式与抑郁症状之间的关联。

总的来说，新提出的饮食炎症潜能评分可以将炎症生物标志物纳入饮食模式分析^[8]。因此，我们进行了这项前瞻性队列研究，以探索基于炎症途径介导的饮食模式与中国普通人群中抑郁症状的发病之间关联的这一假说。

2. 方法

研究人群

天津慢性低度炎症与健康 (TCLSIH) 队列研究是一始于 2007 年动态的前瞻性队列研究。在这项研究中，我们在天津医科大学总医院进行年度健康检查时随机招募参与者。从

2013 年 5 月起，我们邀请参与者完成一份结构化的自填式健康状况问卷，内容涉及他们的社会经济状况、心理健康、身体活动、食物摄入量以及其他相关信息，同时进行健康检查。天津医科大学机构审查委员会已批准这些研究方案和程序。此外，所有参与者都有书面知情同意书。

我们对符合条件的参与者在 2013 年 5 月至 2019 年 12 月期间进行了随访，参与者完成了基线饮食问卷并接受了健康检查。如果研究参与者于 2019 年首次入组，则被排除在外。我们还排除了那些数据缺失、数据不可靠或基线时有心血管疾病、癌症或抑郁症状的参与者。此外，未完成后续健康检查的参与者被排除在外。最后，7118 名参与者被纳入队列分析。

抑郁症状评估

在本研究中，我们使用 Zung 于 1965 年设计的中文版 Zung 自评抑郁量表 (SDS) 来评估抑郁症状^[9]。SDS 有 20 个问题，每个问题有 1 到 4 分，总分 20~80 分，得分越高表示抑郁症状越严重。在我们目前的研究中，我们将截止分数设置为 45，高于该分数的分数可被视为抑郁症状。我们进行了一项筛检测试，以计算研究人群 (120 名临床诊断为抑郁症状的患者和 120 名健康对照) 中 SDS 的敏感度和特异度。当以 SDS 45 分作为临界值，并以《精神疾病诊断与统计手册》(第四版) 作为抑郁症状标准时，敏感度和特异度分别为 83.6% 和 96.4%^[10]。

膳食摄入量评估

通过食物频率问卷 (FFQ) 在基线评估上个月的习惯性膳食摄入量，其中包括 100 种具有指定份量的食物，以评估从 2013 年 5 月以来的膳食摄入量。该 FFQ 中的每种食物有七个频率 (范围从“几乎不吃”到“一天两次或更多次”)，每种饮料有八个频率 (范围从“几乎不喝”到“一天四次或

更多次”)。我们要求所有参与者选择他们上个月平均食用的食物或饮料的预定义频率类别。通过使用专门开发的计算机程序计算总能量和营养摄入量,该程序用于分析来自中国食物成分表的 FFQ 和营养素数据库^[11]。问卷的可重复性和有效性在我们队列中的参与者的随机样本中进行评估,使用来自大约相隔 3 个月的四个非连续的 4 天 FFQ 重复测量数据称重饮食记录 (WDR) 的数据。从 TCSIH 队列研究参与者的不同亚组 (年龄: 20-30、30-40、40-50、50-60、60-70 和 >70 岁) 中随机选择验证的参与者,并且这些亚组中的每一个都包括至少 10 名男性和 10 名女性。两个 FFQ 之间的能量摄入的 Spearman 相关系数为 0.68,对于食品 (例如水果、蔬菜和饮料) 为 0.62-0.79。金标准 (WDR) 和 FFQ 之间总能量摄入的 Spearman 相关系数为 0.49,对于能量调整营养素 (例如维生素 C、维生素 E、多不饱和脂肪酸、饱和脂肪酸、碳水化合物) 为 0.39-0.72。

膳食炎症潜能评分的推导

炎症模式评分使用降秩回归 (RRR) 进行评估,该方法是基于先前在护士健康研究和卫生专业人员随访研究中创建的方法开发的,并且已被证明可用于评估炎症潜力整个饮食^[8,12]。RRR 是一种后验膳食模式统计方法,其通过最大限度地解释反应的变化 (炎症标志物) 来确定预测变量 (食物组) 的线性函数^[13,14]。在目前的研究中,我们使用白细胞 (WBC) 计数来反映炎症的程度,这是一种标准化的炎症生物标志物,与抑郁症状相关^[15]。在 RRR 过程中,FFQ 中的食物项目根据相似的营养成分或烹饪用途分为 35 个食物组 (以克/1000 kcal 为单位),并且由于 WBC 计数非正态分布而对其进行了对数转换。然后,通过逐步回归筛选出 35 个食品组作为自变量,保留 RRR 得出的第一个因素作为因变量进行后续分析,进入和保留在模型中的显著性水平为 $P=0.05$ 。最后,逐步线性回归分析后的剩余食物组由最终模型得出的回归系数进行加权,然后相加构成膳食炎症潜力评分。分数越高表明该膳食促进炎症能力越强,分数越低则表明该膳食抗炎能力越强。

协变量评估

我们要求所有参与者在收集血液样本之前禁食一晚。使用自动血液分析仪 XE-2100 (Sysmex, Kobe, Japan) 进行 WBC 计数。空白试验 ≤ 0.2 细胞 $10^9/L$; 试验内和试验间变异系数 (CV) $\leq 2\%$,交叉污染率 $\leq 0.5\%$ 。使用自动生化分析仪 (Roche Cobas 8000 modular analyzer, Mannheim, Germany) 测量空腹血糖 (FBG)、总胆固醇 (TC)、总甘

油三酯 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 和高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)。高脂血症定义为: TC 水平 ≥ 5.17 mmol/L 或 TG 水平 ≥ 1.7 mmol/L 或 LDL-C 水平 ≥ 3.37 mmol/L 或有高脂血症病史或服用抗高脂血症药物的参与者。使用自动装置 (TM-2655P, A&D company, Ltd., Tokyo, Japan) 在左上臂测量血压 (BP) 两次,并计算两次数据的平均值。高血压定义为: 平均收缩压 ≥ 140 mm Hg 和/或平均舒张压 ≥ 90 mm Hg 或有高血压病史或服用降压药的参与者^[16]。

所有参与者都接受了标准化的身体检查,以获得身高和体重数据。使用体重除以身高的平方来计算体重指数 (BMI, kg/m^2)。当参与者在呼气末和吸气开始前站立并呼吸时,在肚脐水平测量腰围。通过使用国际体力活动问卷的简写形式评估最近几周的体力活动 (PA)^[17]。根据以下公式计算总 PA 水平: 代谢当量 (MET) \times 小时/周。

人口统计变量包括性别、年龄、教育水平、家庭收入和婚姻状况。我们还收集有关他们是否独居以及拜访朋友频率的信息。生活方式因素包括吸烟状况、饮酒状况,以及高血压、高脂血症、糖尿病和慢性病家族史 (包括心血管疾病、高血压、高脂血症和糖尿病)。所有这些数据均来自自我管理的问卷。

统计分析

使用单样本 Kolmogorov-Smirnov 检验检验连续变量的正态性。按性别分组的研究参与者基线特征连续变量表示为中位数和四分位数间距,分类变量表示为百分比。随访时间的计算始于参与者首次完成 FFQ 调查之日,结束时间为首次诊断抑郁症状之日、随访结束之日 (2019 年 12 月 31 日) 或随访失败之日,以时间较早者为准。

Cox 比例风险回归模型用于评估膳食炎症潜能与抑郁症状风险之间的关系。模型 1 为未经调整的粗模型。在模型 2 中,我们调整了年龄、性别和 BMI。在模型 3 中,我们在模型 2 的基础上进一步调整了吸烟状况、饮酒状况、教育水平、职业状况、每月家庭收入、总能量摄入、体力活动、独居情况、婚姻状况、拜访朋友情况、个体病史 (包括高血压、高脂血症和糖尿病) 和家族病史 (包含心血管疾病、高血压、高血脂和糖尿病)。在将膳食炎症潜能得分按照四分位分组后取每组的中位数建模为等级变量后,进行膳食炎症潜能得分的线性趋势检验。

将基线人群按照年龄、性别、BMI,体力活动、高血压、高脂血症和糖尿病分层,以探讨这些预先指定的亚组中膳食炎症潜能评分和抑郁症状之间的交互作用。Cox 回归模型中添加乘积项来检验这些分层变量与饮食得分之间的相互作用。

计算危险比及其相应的 95%置信区间, 双侧 $P < 0.05$ 被认为具有统计学意义。统计分析由 SAS 版本 9.3 (SAS Institute Inc., Gary, NC, USA) 进行。

3. 结果

在表 1 中, 35 个食物组中的 13 个被保留在最终的逐步线性回归模型中, 其中促进炎症食物包括软饮料、家禽、红肉、带馅的食物、加工肉类、果蔬汁、茶和酒, 而抗炎食物包括全谷物、块茎、绿叶蔬菜、坚果和咖啡。通过 RRR 提取的食物组可以解释所有食物组和炎症生物标志物的变异比例分别为 4.76% 和 3.40%。

表 2 显示了 TCLSIH 队列研究中研究参与者的基线特征。该研究的参与者总数为 7118 人, 其中 56.9% (4,050 人) 为男性, 我们在中位随访 4.2 年 (范围 1.0 至 6.0 年) 期间确定了 990 例 (555 名男性, 435 名女性) 抑郁症状病例。简而言之, 年龄、BMI 和 WC 的中位数 (第 25、75 个百分位数)

分别为 37.2 (31.5、45.6) 岁、24.1 (21.7、26.8) kg/m^2 和 82.0 (73.0、90.0) cm。

在表 3 中, cox 比例风险回归模型显示了中国普通人群的炎症膳食模式与抑郁症状风险之间的关联。在未经调整的模型中, 膳食炎症潜能评分较高四分位数组与最低四分位数组相比的抑郁症状的 HR (95%置信区间) 分别为 1.03 (0.86, 1.24)、1.18 (0.98, 1.41) 和 1.34 (1.12, 1.59) (趋势性 $P < 0.001$)。在模型 2 中, 我们进一步调整了年龄、性别和 BMI, 正相关仍然显著。在调整了人口统计学因素、生活方式因素、总能量摄入和疾病史后, 最终的多变量模型显示, 与最低四分位数的比较, 膳食炎症潜能评分最高的四分位数的参与者的多变量 HR (95% CI) 为 1.31 (1.09, 1.57) (趋势性 $P < 0.001$)。

表 4 显示了按主要协变量分层的亚组的结果。我们没有发现年龄、性别、BMI、体力活动、高血压、高脂血症、糖尿病和饮食炎症潜在评分对抑郁症状风险的显著交互作用。

Table 1 Food groups for the dietary inflammatory potential score

Food groups	Weights ^a	Factor loadings ^b
Positive associations		
Soft drinks	0.0022	0.36
Poultry	0.0035	0.29
Red meats	0.0025	0.28
Foods with filling	0.0030	0.25
Processed meats	0.0131	0.25
Fruit juice and vegetable juice	0.0016	0.21
Tea	0.0003	0.20
Liquor	0.0019	0.17
Inverse associations		
Whole grains	-0.0012	-0.40
Tubers	-0.0024	-0.22
Leafy green vegetables	-0.0048	-0.21
Nuts	-0.0091	-0.19
Coffee	-0.0010	-0.02
Explained variation in food groups, %	-	4.76
Explained variation in white blood cell, %	-	3.40

a Weights are regression coefficients derived from the final step of the stepwise linear regression models. Each weight represents the contribution of the food groups to the dietary inflammatory potential score.

b Derived by reduced rank regression with white blood cell count as response variable.

Table 2 Baseline characteristics of participants in the TCLSIH Cohort Study (n=7, 118)^a

Characteristics	All	Men (56.9%)	Women (43.1%)
No. of participants	7, 118	4, 050	3, 068
Age (years)	37.2 (31.5,45.6)	38.2 (32.2,46.8)	35.9 (31.0,44.3)
BMI (kg/m ²)	24.1 (21.7,26.8)	25.5 (23.3,27.8)	22.2 (20.4,24.6)
WC (cm)	82.0 (73.0,90.0)	88.0 (81.0,94.0)	73.0 (68.0,80.0)
TC (mmol/L)	4.64 (4.10,5.24)	4.70 (4.15,5.30)	4.55 (4.04,5.15)
TG (mmol/L)	1.07 (0.75,1.62)	1.31 (0.92,1.95)	0.84 (0.63,1.19)
LDL-C (mmol/L)	2.70 (2.21,3.23)	2.80 (2.31,3.33)	2.55 (2.10,3.05)
HDL-C (mmol/L)	1.32 (1.10,1.60)	1.19 (1.02,1.41)	1.53 (1.30,1.81)
FBG (mmol/L)	5.00 (4.70,5.30)	5.10 (4.80,5.40)	4.90 (4.60,5.10)
SBP (mmHg)	120 (110,130)	125 (115,135)	115 (105,125)
DBP (mmHg)	75.0 (70.0,85.0)	80.0 (70.0,85.0)	70.0 (65.0,80.0)
PA (MET×hour/week)	11.6 (4.60,24.0)	13.3 (5.50,27.6)	10.4 (3.90,20.5)
Total energy intake (kcal/day)	2288.0 (1802.9,2896.7)	2419.8 (1922.7,3029.3)	2114.2 (1668.7,2660.8)
WBC count (cells 10 ⁹ /L)	5.70 (4.84,6.68)	5.89 (5.01,6.82)	5.46 (4.60,6.40)
Smoking status (%)			
Current smoker	17.9	31.0	0.73
Ex-smoker	5.22	8.82	0.53
Non-smoker	76.9	60.2	98.7
Drinking status (%)			
Everyday	3.11	5.11	0.53
Sometime	61.2	76.6	41.2
Non-drinker	9.01	8.63	9.50
Ex-drinker	26.7	9.68	48.8
Married (%)	85.2	85.9	84.4
Living alone (%)	7.44	8.32	6.27
Education level (college or higher, %)	80.8	81.5	79.9
Occupation (%)			
Managers	51.7	51.7	51.7
Professionals	18.5	22.0	13.9
Other	29.8	26.3	34.4
Visiting friends (%)	55.6	50.6	62.2
Household income (≥10, 000 Yuan, %)	46.7	46.6	46.8
Individual history of disease (%)			
Hypertension	21.4	29.9	10.1
Hyperlipidemia	43.2	51.0	33.0
Diabetes	4.83	6.64	2.44
Family history of disease (%)			
CVD	33.8	33.2	34.5
Hypertension	55.8	55.4	56.2
Hyperlipidemia	0.49	0.46	0.53
Diabetes	29.6	28.2	31.5

^a Continuous variables are expressed as medians (P25, P75) and categorical variables are expressed as percentages. BMI, body mass index; CVD, cardiovascular disease; DBP, diastolic blood pressure; FBG, fasting blood glucose; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; MET, metabolic equivalent; PA, physical activity; SBP, systolic blood pressure; TC, total cholesterol; TG, triglycerides; WBC, white blood cell; WC, waist circumference.

Table 3 Association between dietary inflammatory potential score and risk of depressive symptom in the TCLSIH Cohort Study (n=7, 118)

	Quartiles of dietary pattern scores				P for trend ^a
	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4	
Range	-0.67, -0.13	-0.13, -0.03	-0.03, 0.07	0.07, 1.37	
No. of depressive symptom	224	225	253	288	
Person years	4, 462	4, 361	4, 316	4, 326	
Incidence per 1000 person years	50.20	51.59	58.62	66.57	
Model 1	1.00 (reference)	1.03 (0.86, 1.24) ^b	1.18 (0.98, 1.41)	1.34 (1.12, 1.59)	<0.001
Model 2	1.00 (reference)	1.06 (0.88, 1.27)	1.23 (1.02, 1.47)	1.40 (1.17, 1.67)	<0.0001
Model 3	1.00 (reference)	1.05 (0.87, 1.27)	1.20 (1.00, 1.44)	1.31 (1.09, 1.57)	<0.001

a Obtained by using multivariable Cox regression model.

b Hazard ratios (95% confidence interval) (all such values).

Model 1: unadjusted.

Model 2 was adjusted for age (continuous: years), sex (men or women), and body mass index (continuous: kg/m²).

Model 3 was additionally adjusted for smoking status (current, former, or never), alcohol drinking status (everyday drinker, sometime drinker, ex-drinker, or non-drinker), married (yes or no), education level (college graduate or not), occupation (managers, professionals, or other), visiting friends (yes or no), living alone (yes or no), household income (\leq or $>$ 10,000 Yuan), physical activity (continuous: MET-hour/week), family history of disease (including cardiovascular disease, hypertension, hyperlipidemia, and diabetes [each yes or no]), hypertension (yes or no), hyperlipidemia (yes or no), diabetes (yes or no), total energy intake (continuous: kcal/day).

Table 4 Association between dietary inflammatory potential score and risk of depression symptom stratified by major covariates (n=7, 118)

	Wholegrain consumption				P for trend ^a	P for interaction ^b
	Q1	Q2	Q3	Q4		
Age (years)						
Sugar rich dietary pattern						
≥ 40 (n=2, 954)	1.00 (reference)	1.12 (0.86, 1.45) ^c	1.19 (0.91, 1.56)	1.15 (0.87, 1.52)	0.25	0.25
< 40 (n=4, 164)	1.00 (reference)	1.03 (0.78, 1.35)	1.24 (0.96, 1.6)	1.45 (1.13, 1.87)	<0.001	
Sex						
men (n=4, 050)	1.00 (reference)	1.26 (0.98, 1.62)	1.22 (0.95, 1.57)	1.31 (1.02, 1.68)	0.07	0.40
women (n=3, 068)	1.00 (reference)	0.81 (0.60, 1.08)	1.15 (0.88, 1.51)	1.33 (1.02, 1.73)	<0.01	
BMI (kg/m²)						
≥ 24.0 (n=3, 699)	1.00 (reference)	1.21 (0.93, 1.57)	1.33 (1.03, 1.72)	1.30 (1.00, 1.69)	0.04	0.95
< 24.0 (n=3, 419)	1.00 (reference)	0.91 (0.69, 1.18)	1.07 (0.82, 1.39)	1.30 (1.01, 1.68)	0.02	
PA (MET×hour/week)						
≥ 23.0 (n=2, 071)	1.00 (reference)	1.16 (0.83, 1.63)	0.94 (0.65, 1.34)	1.33 (0.93, 1.90)	0.27	0.64
< 23.0 (n=5, 047)	1.00 (reference)	1.01 (0.80, 1.26)	1.29 (1.04, 1.60)	1.31 (1.06, 1.62)	<0.01	
Hypertension						
Yes (n=1, 522)	1.00 (reference)	0.98 (0.65, 1.46)	1.13 (0.76, 1.68)	1.14 (0.77, 1.69)	0.41	0.38
No (n=5, 596)	1.00 (reference)	1.06 (0.86, 1.31)	1.22 (0.99, 1.50)	1.35 (1.10, 1.66)	<0.01	

续表 4

	Wholegrain consumption				P for trend ^a	P for interaction ^b
	Q1	Q2	Q3	Q4		
Diabetes						
Yes (n=344)	1.00 (reference)	1.77 (0.71,4.41)	1.38 (0.52,3.70)	1.36 (0.52,3.55)	0.64	0.72
No (n=6,774)	1.00 (reference)	1.03 (0.85,1.24)	1.19 (0.99,1.44)	1.31 (1.09,1.58)	<0.01	
Hyperlipidemia						
Yes (n=3,075)	1.00 (reference)	1.13 (0.85,1.52)	1.18 (0.88,1.57)	1.26 (0.95,1.67)	0.12	0.21
No (n=4,043)	1.00 (reference)	0.99 (0.77,1.26)	1.22 (0.97,1.55)	1.38 (1.09,1.74)	<0.01	

Abbreviations: BMI, body mass index; MET, metabolic equivalent; PA, physical activity.

a Obtained by assigning the median value within each quartile group as a continuous variable.

b P for interaction was calculated using likelihood ratio test.

c Hazard ratios (95% confidence interval) (all such values).

Obtained by using multivariable Cox regression model. Adjusted for age (continuous; years), sex (men or women), body mass index (continuous; kg/m²), smoking status (current, former, or never), alcohol drinking status (everyday drinker, sometime drinker, ex-drinker, or non-drinker), married (yes or no), education level (college graduate or not), occupation (managers, professionals, or other), visiting friends (yes or no), living alone (yes or no), household income (\leq or $>10,000$ Yuan), physical activity (continuous; MET-hour/week), family history of disease (including cardiovascular disease, hypertension, hyperlipidemia, and diabetes [each yes or no]), hypertension (yes or no), hyperlipidemia (yes or no), diabetes (yes or no), total energy intake (continuous; kcal/day).

4. 讨论

在这项针对中国成年人的大型前瞻性队列研究中，我们综合了 35 种食物组的炎症生物标志物，以得出膳食炎症潜力评分。我们发现较高的膳食炎症潜力评分与抑郁症状的风险增加有关。此外，在完全协变量调整后，正向的关联仍然是稳健的。

大量研究表明，炎症与抑郁症状之间存在双向关系。尽管一些研究表明，患有抑郁症状的个体发生炎症的风险较高^[18,19]，但仍有大量证据支持炎症在抑郁症状的病理生理学中的作用^[20,21]。在这项研究中，我们选择总 WBC 计数作为响应变量，原因如下：首先，它是炎症的重要生物标志物^[22]；其次，先前的纵向研究表明，WBC 计数与抑郁症状相关^[23]；第三，WBC 计数是常用且广泛可用的测试，时间和成本最低。据我们所知，这是第一项使用 WBC 计数作为炎症标志物来评估饮食炎症潜能与抑郁症状之间关系的研究。

共有 13 个食物组被确定为炎症饮食模式评分的关键组成部分，这与预期基本一致。不健康的食物组，如软饮料、肉类与较高的炎症饮食模式评分相关^[24-26]，而健康食物组，如全麦、坚果和绿叶蔬菜则相反^[27]。然而，在本研究中，茶包含在促进炎症的食物成分中。根据一项研究，茶中的生物活性成分（例如茶酚类）可以降低尿酸和 C 反应蛋白水平^[28]。

这可能是因为我们的研究中，喝茶较多的参与者更可能是当前吸烟者和日常饮酒者，这可以抵消茶的抗炎作用。同时，中国嘉道生物银行队列的两项先前研究表明，喝茶与吸烟或饮酒状况之间存在相关的关系^[29,30]。

我们的结果与之前的研究一致，这些研究报告了炎症饮食模式评分与抑郁症状之间的正相关关系。SUN 队列的一项前瞻性研究发现较高的 DII（表明更促进炎症的饮食）与患抑郁症状的风险增加相关（四分位数第四组与四分位数第一组比较的 HR: 1.47; 95% CI: 1.17, 1.85; 趋势性 $P=0.01$)^[31]。此外，这一结果与 NHS（护士健康研究）的另一项前瞻性队列研究一致。饮食中最高五分之一组和最低五分之一组相比的炎症特性的风险提高^[32]。

具有高炎症潜力的饮食模式与抑郁症状相关在生物学上是合理的。促炎饮食可能是通过激活可导致低度炎症的先天免疫系统。促炎细胞因子激活色氨酸-犬尿氨酸途径，导致合成具有神经毒性的 N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 谷氨酸激动剂喹啉酸和 3-羟基犬尿氨酸^[33]。现在有证据表明炎症激活的色氨酸-犬尿氨酸途径的终产物可以增强氧化应激并导致神经退行性变^[34]。促炎细胞因子的释放也会导致慢性神经炎症，导致氧化应激和抗氧化系统之间的失衡，这也与抑郁症状有关^[35]。

本研究具有一些显著的优势。首先，它是一项以人群为

基础的大规模队列研究。我们前瞻性地研究了中国普通人群膳食炎症潜在评分与抑郁症状风险之间的关系。其次，我们已经调整了最合理的家庭和社会人口混杂因素，因此我们可以独立检查它们之间的关系。

在本研究中，一些局限性是值得注意的。首先，抑郁症状的测量依赖于 SDS 而不是进行诊断性精神病访谈。然而，与精神疾病诊断和统计手册（第四版）相比，SDS 评分评估抑郁症状的敏感性和特异性分别是 83.6% 和 96.4%。其次，膳食摄入量是在基线时收集的，可能不代表结果之前的长期情况。第三，我们仅使用 WBC 计数来解释炎症状态，这将仅反映炎症的一部分^[36]。因此，有必要在未来的研究中选择其他炎症标志物（例如，白细胞介素 6、C 反应蛋白和肿瘤坏死因子）作为反应变量。第四，即使考虑了许多混杂因素，一些潜在的残留因素仍然不可避免地会混淆观察到的关系。最后，该研究的普遍性是有限的，因为我们的研究参与者是中国成年人。

5. 结论

总之，促炎膳食模式与抑郁症状的风险相关。这一发现具有重大意义，即以饮食为目标可能为预防和减少抑郁症状提供一种有希望的而且行之有效的策略。

参考文献：

[1] E. Bromet *et al.*, Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Med* 9, 90 (2011).

[2] V. Patel *et al.*, Addressing the burden of mental, neurological, and substance use disorders: key messages from Disease Control Priorities, 3rd edition. *The Lancet* 387, 1672–1685 (2016).

[3] G. S. Malhi, J. J. Mann, Depression. *The Lancet* 392, 2299–2312 (2018).

[4] J. Verduijn *et al.*, Reconsidering the prognosis of major depressive disorder across diagnostic boundaries: full recovery is the exception rather than the rule. *BMC Med* 15, 215 (2017).

[5] F. B. Hu, Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. *Curr Opin Lipidol* 13, 3–9 (2002).

[6] E. Beurel, M. Toups, C. B. Nemeroff, The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. *Neuron* 107, 234–256 (2020).

[7] J. Barbaresko, M. Koch, M. B. Schulze, U. Nothlings, Dietary pattern analysis and biomarkers of low-grade inflammation: a systematic literature review. *Nutr Rev* 71, 511–527 (2013).

[8] F. K. Tabung *et al.*, Development and Validation of an Empirical Dietary Inflammatory Index. *J Nutr* 146, 1560–1570 (2016).

[9] J. Zhang, S. L. Morgan, K. G. Saag, Osteopenia: debates and dilemmas. *Curr Rheumatol Rep* 15, 384 (2013).

[10] Y. Xia *et al.*, Dietary patterns are associated with depressive symptoms among Chinese adults: a case-control study with propensity score matching. *Eur J Nutr* 56, 2577–2587 (2017).

[11] Y. Yang, G. Wang, X. Pan, China food composition. (2009).

[12] F. K. Tabung *et al.*, Development and validation of empirical indices to assess the insulinaemic potential of diet and lifestyle. *Br J Nutr*, 1–12 (2016).

[13] H. Zhu *et al.*, A survey of bone mineral density of healthy Han adults in China. *Osteoporos Int* 21, 765–772 (2010).

[14] K. Hoffmann, M. B. Schulze, A. Schienkiewitz, U. Nothlings, H. Boeing, Application of a new statistical method to derive dietary patterns in nutritional epidemiology. *Am J Epidemiol* 159, 935–944 (2004).

[15] M. Shafiee *et al.*, Depression and anxiety symptoms are associated with white blood cell count and red cell distribution width: A sex-stratified analysis in a population-based study. *Psychoneuroendocrinology* 84, 101–108 (2017).

[16] A. V. Chobanian, G. L. Bakris, H. R. J. A. C. J. R. Black, The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003; 289: 2560–2572. 12, 31–32 (2003).

[17] C. L. Craig *et al.*, International physical activity questionnaire: 12 – country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc* 35, 1381–1395 (2003).

[18] W. E. Copeland, L. Shanahan, C. Worthman, A. Angold, E. J. C. J. B. Psychiatry, Cumulative Depression Episodes Predict Later C-Reactive Protein Levels: A Pro-

spective Analysis. (2012).

[19] J. C. Stewart, K. L. Rand, M. F. Muldoon, T. W. J. B. B. Kamarck, Immunity, A prospective evaluation of the directionality of the depression-inflammation relationship. 23, 936–944 (2009).

[20] Andrew *et al.*, Inflammation and Its Discontents: The Role of Cytokines in the Pathophysiology of Major Depression. (2009).

[21] A. H. Miller, C. L. J. N. R. I. Raison, The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target.

[22] T. Pecht, A. Gutman–Tirosh, N. Bashan, A. J. O. R. Rudich, Peripheral blood leucocyte subclasses as potential biomarkers of adipose tissue inflammation and obesity subphenotypes in humans. 15, (2014).

[23] M. A. Beydoun *et al.*, White blood cell inflammatory markers are associated with depressive symptoms in a longitudinal study of urban adults. 6, e895 (2016).

[24] G. L. Ambrosini, D. J. Johns, K. Northstone, P. M. Emmett, S. A. J. J. o. N. Jebb, Free Sugars and Total Fat Are Important Characteristics of a Dietary Pattern Associated with Adiposity across Childhood and Adolescence. 146, 778–784 (2016).

[25] J. E. Ferrie, T. N. Akbaraly, E. J. Brunner, Dietary pattern and depressive symptoms in middle age. (2009).

[26] M. M. Bosma-Den Boer, M. L. Van Wetten, L. J. N. M. Pruijboom, Chronic inflammatory diseases are stimulated by current lifestyle: how diet, stress levels and medication prevent our body from recovering. 9, (2012).

[27] M. Bonaccio *et al.*, Mediterranean diet, dietary

polyphenols and low grade inflammation: results from the MOLI-SANI study. (2016).

[28] K. Hayat *et al.*, Tea and Its Consumption: Benefits and Risks. 55, (2015).

[29] C. Yu *et al.*, Hot Tea Consumption and Its Interactions With Alcohol and Tobacco Use on the Risk for Esophageal Cancer: A Population-Based Cohort Study (vol 168, pg 487, 2018). (2018).

[30] X. Li, C. Yu, Y. Guo, Z. Bian, L. J. E. J. o. E. Li, Association between tea consumption and risk of cancer: a prospective cohort study of 0.5 million Chinese adults. 34, (2019).

[31] A. Sanchez-Villegas *et al.*, Dietary inflammatory index, cardiometabolic conditions and depression in the Seguimiento Universidad de Navarra cohort study. *Br J Nutr* 114, 1471–1479 (2015).

[32] M. Lucas *et al.*, Inflammatory dietary pattern and risk of depression among women. 36, 46–53 (2014).

[33] B. E. J. C. U. P. Leonard, Inflammation and depression: a causal or coincidental link to the pathophysiology?, (2018).

[34] A. M. Myint, Y. K. J. M. H. Kim, Cytokine-serotonin interaction through IDO: A neurodegeneration hypothesis of depression. 61, 519–525 (2003).

[35] Y. K. Kim, K. S. Na, A. M. Myint, B. E. J. P. i. N. P. Leonard, B. Psychiatry, The role of pro-inflammatory cytokines in neuroinflammation, neurogenesis and the neuroendocrine system in major depression. S0278584615001359 (2015).

[36] G. S. J. N. Hotamisligil, Inflammation and metabolic disorders.

抗炎膳食模式与握力下降的关系：一项前瞻性队列研究

Association between Anti-Inflammatory Dietary Patterns and Decreased Grip Strength: A Prospective Cohort Study

马正 杨洪昊 孟革 张卿 刘莉 吴红梅 顾叶青 张顺明 王雪娜 张娟娟 孙绍梅 王兴
周明 贾启禹 宋崑 牛凯军
天津医科大学

摘要：

背景和目的 炎症在骨骼肌力量下降中起重要作用。以前的研究已经证实，膳食可以改变慢性炎症。然而，人们对抗炎膳食模式与肌肉力量之间的关联知之甚少。我们的目的是在一个大规模的成人人群中探究抗炎膳食模式和握力下降之间的关系。

方法 这项前瞻性队列研究共包括2,840名参与者（60.2%为男性）。通过在基线时使用经过验证的食物频率问卷来评估膳食摄入量。每年使用手持式数字测力计测量握力。使用白细胞计数和超敏C反应蛋白作为炎症标志物，通过降秩回归和线性逐步回归进行膳食炎症潜能评分。使用多元线性回归模型来评估膳食炎症潜能评分与握力和体重调整后握力的年度变化之间的关联。

结果 在对混杂因素进行调整后，女性膳食炎症潜能评分与握力年度变化和体重调整后的握力年度变化之间存在显著关联分别为 -0.8447kg （95%置信区间 $-1.6636, -0.0258$ ； $P < 0.039$ ）和 -0.0175kg/kg （95%置信区间 $-0.0315, -0.0035$ ； $P < 0.012$ ）。然而，男性膳食炎症潜能评分与握力年度变化和体重调整后的握力年度变化之间没有观察到显著的差异。

结论 较低的膳食炎症潜能评分与女性较低的握力下降显著相关。这项研究表明，食用抗炎膳食模式可能对女性骨骼肌力量的下降有保护作用。

关键词： 抗炎饮食；握力；流行病学

简介

握力（HGS）是一种简单且廉价的测量方法，广泛用于临床实践以评估肌肉功能^[1]以及与健康相关的预后预测因

子^[2]。先前的研究表明，低握力与虚弱、心血管疾病和全因死亡率风险增加有关^[3-5]。因此，我们应该识别可改变的危险因素以降低握力的下降。

饮食对肌肉力量有显著影响^[6]。先前的研究表明炎症会导致肌肉质量和力量的损失^[7]。较高水平的炎症可以抑制肌肉蛋白质的合成，加速蛋白质的分解，并导致肌肉力量的下降^[8]。膳食炎症潜能会影响循环炎症标志物的水平。例如，抗炎食物的摄入（如蔬菜和水果）可以降低循环炎症标志物，而促炎食物的摄入（如红肉和碳水化合物）可以升高循环炎症标志物^[9,10]。以前的研究还表明，坚持富含抗炎食物的地中海膳食模式（包括蔬菜、水果和全谷物）可减少炎症反应^[11]。因此，我们假设抗炎膳食模式可以降低握力下降的风险。

然而，许多先前的研究都聚焦在膳食中单一的炎症性食物和营养素对握力的影响，例如生大蒜和维生素D^[12,13]。而没有考虑到食物和营养素之间的相互作用^[14]。最近的两项横断面研究使用能量调整的DII评分（E-DII），证明更多促炎潜力的饮食与低肌肉质量和力量有关^[15,16]，但膳食炎症潜能和握力之间的前瞻性关联仍不清楚。因此，本研究旨在调查一般成年人群中抗炎膳食与握力之间的前瞻性关联。

方法

研究人群

天津人群慢性炎症与健康（TCLSIH）队列研究是一项动态的大型前瞻性队列研究，重点关注慢性低度全身炎症与居住在中国天津的人群健康状况之间的关系^[17]。研究参与者是在天津参加年度综合健康体检时随机招募的。从2013年5月开始，参与者完成了一份详细的生活方式调查问卷（包括社

会人口学数据、生活方式因素、医疗信息和膳食摄入量)。本研究方案经天津医科大学机构审查委员会批准。所有参与者都签署了书面知情同意书。

在目前的研究中,我们分析了2013年5月至2019年12月的TCLSIH研究数据库,并进行了至少为1年的随访。研

究排除了那些缺失膳食信息或白细胞计数(WBC)或超敏C反应蛋白(hs-CRP)的参与者。我们还排除了在随访期间握力数据缺失、总能量摄入异常、心血管疾病或癌症病史的参与者。在排除这些因素后,剩余的2840名参与者被纳入最终分析。流程图如图1所示。

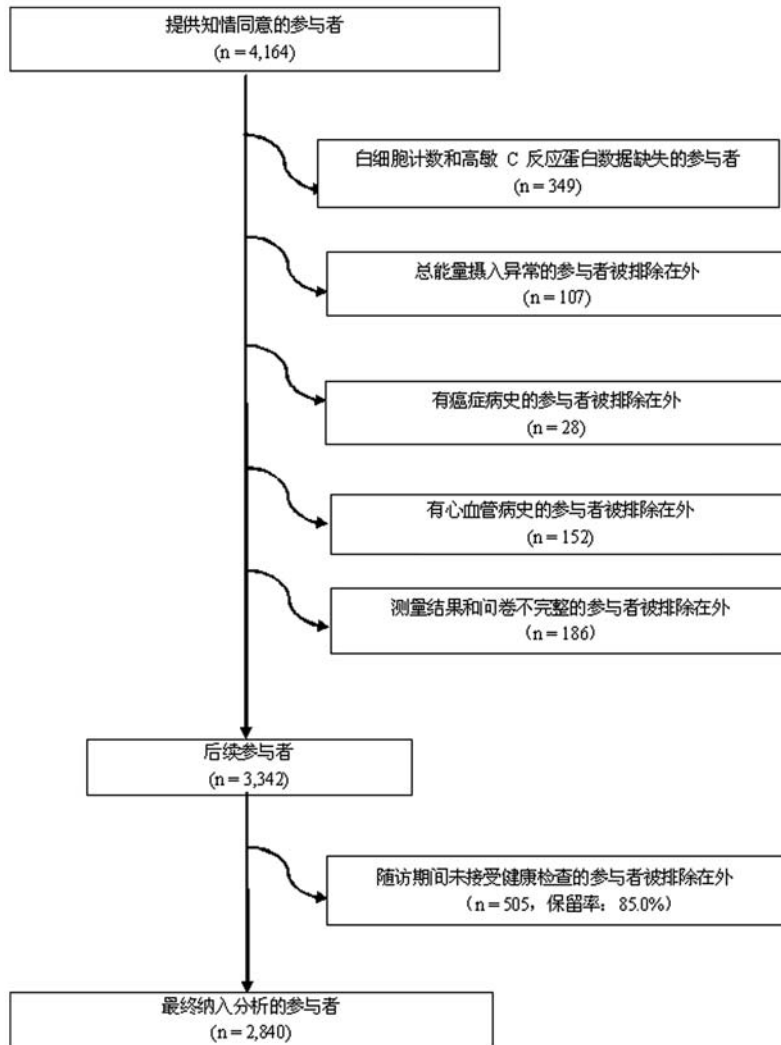


图1 显示研究人群选择的流程图

膳食摄入量的评估

使用经过验证的100项食物频率问卷(FFQ)收集膳食数据。FFQ评估了参与者在过去一个月的习惯性膳食摄入量。食物有七个回答类别,从“几乎从不吃”到“每天两次或更多”,饮料有八个回答类别,从“几乎从不喝”到“每天四杯或更多”。总能量摄入量和营养素摄入量的评估基于《中国食品消费表》^[18], 通过从间隔约3个月的TCLSIH研究参与

者随机子集中收集的两个FFQ和4天称重饮食记录来评估FFQ的可重复性和有效性。总之,FFQ和称重法膳食记录之间的Spearman相关系数为:总能量0.49,营养素0.35-0.54。两个FFQ之间的Spearman相关系数在总能量方面为0.68,在食物组方面(水果、蔬菜和饮料)为0.62-0.79。

膳食炎症潜力评分的推导

基于之前的研究方法,我们开发了一种新的膳食炎症潜能

评分^[19]。白细胞计数和 hs-CRP 是与握力相关的重要炎症标志物^[20]。我们应用降秩回归 (RRR) 来确定与 WBC 数和 hs-CRP (反应变量) 相关的膳食模式。RRR 可以识别预测变量 (食物组) 的线性函数, 并尽可能多地解释反应变量。根据相似的营养成分或烹饪用途, 使用 RRR 将 FFQ 上的食品分为 35 个食品组 (以克每 1000 kcal 为单位)。由于非正态性, 将反应变量进行了对数转换。将 RRR 导出的第一个因素作为逐步线性回归的因变量保留在后续分析中, 以 35 个食物组作为自变量, 以 $P=0.2$ 的显著性水平进入并保留在模型中。在最终的线性回归模型中 35 个食物组中有 15 个被保留 (表 1)。促炎食物包括家禽、皮蛋、酒、茶、软饮料、带馅的食品 (包括馒头、饺子和云吞)、腌制食品 (包括咸蛋、腐乳、酸菜等) 和抗炎食物包括牛奶、酸奶、咖啡、甜食 (包括中式糕点、糖果、蜜饯、西式糕点、冰淇淋等)、主食 (包括面条、米饭、面包等)、豆类、全谷物、生蔬菜。我们通过对由线性回归模型的回归系数的各食物组加权求和, 计算出膳食炎症潜能得分。膳食炎症潜能得分的负值越大, 膳食越抗炎。

表 1 膳食炎症潜能评分的食物组

食物组	权重 ¹	因子载荷 ²
正相关		
禽肉	0.0036	0.19
皮蛋	0.0180	0.20
酒	0.0050	0.41
茶	0.0003	0.19
软饮料	0.0029	0.26
带馅的食物	0.0009	0.25
腌制食品	0.0067	0.20
负相关		
牛奶	-0.0011	-0.19
酸奶	-0.0022	-0.20
咖啡	-0.0008	-0.03
甜食	-0.0047	-0.09
主食	-0.0008	-0.06
全谷物	-0.0019	-0.30
豆制品	-0.0050	-0.14
生蔬菜	-0.0051	-0.17
食物组的解释变异, %		3.08
解释高敏 C 反应蛋白的变异, %		1.98
解释白细胞的变异, %		4.19

1 权重是从逐步线性回归模型的最后一步得出的回归系数。每个权重代表食物组对膳食炎症潜能评分的贡献。

2 由以白细胞计数和高敏 C 反应蛋白作为反应变量的降秩回归得出。

握力测量

由训练有素的评估员使用手持测力计 (EH101; CAM-RY, 广东, 中国) 测量握力 (HGS)^[21]。测力计的范围从 0 到 90.0 公斤, 并具有可调节的握距。参与者要求站立, 将测力计放在其身旁, 测力计不能接触他们的身体。参与者被要求对每只手进行两次最大力量的测试, 并以千克为单位记录测量值。给予参与者标准化的口头鼓励以激发他们的积极性。当前研究中所使用的是最大值。为了避免体重对握力评估影响存在的潜在偏差, 还计算了握力 (kg) / 体重 (kg) 来评估握力。握力的年度变化 (kg/年) 通过从随访握力中减去基线握力再除以随访时间 (年) 来计算。握力的年度变化 (kg/年) 通过从随访握力中减去基线握力再除以随访时间 (年) 来计算。体重调整后握力的年度变化 (kg/kg/年) 的计算方法是从随访体重调整握力中减去基线体重调整后的握力, 除以随访时间 (年)。随访时间是由两次握力测量之间的最大时间来计算的。

根据亚洲肌肉减少症工作组的建议, 低握力被定义为在研究人群中低于 20% 的握力^[22] (男性 < 38.9 kg, 女性 < 23.1 kg)。

协变量评估

使用血液分析仪 Sysmex XE-2100 (TOA 148 Medical Electronics, Kobe, Japan) 测量 WBC 计数。一夜禁食后, 在上午 8 点至 10 点之间采集静脉血样。使用 Roche Cobas 8000 自动分析仪 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) 并用葡萄糖氧化酶法测量空腹血糖 (FBG)。使用罗氏自动分析仪测量了总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 和高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)。

由训练有素的工作人员使用标准程序测量包括身高、体重和腰围 (WC) 在内的人体测量数据。身体质量指数 (BMI) 的计算方法为体重除以身高的平方 (kg/m^2)。年龄、性别、社会经济状况 (教育、收入和就业)、吸烟、饮酒、个人病史 (包括自述疾病史和抗炎药物使用史) 以及家族病史的信息在基线时通过自填调查问卷收集。使用 TM-2655 示波装置 (A&D, Tokyo, Japan) 至少测量了两次血压。研究中使用这些测量值的平均值。

高血压的定义是血压 $\geq 140/90$ mmHg 或自述医生诊断或服用抗高血压药物。糖尿病定义为 $\text{FBG} \geq 7.0$ mmol/L 或自我报告的糖尿病。高脂血症被定义为 $\text{TC} \geq 5.17$ mmol/L 或 $\text{TG} \geq 1.7$ mmol/L 或 $\text{LDL-C} \geq 3.37$ mmol/L 或服用降脂药物。体力活动使用国际体力活动问卷 (IPAQ) 评估^[23]。总身体活

动水平以每周代谢当量的总小时数 (MET-小时/周) 来表示。使用 Zung 抑郁自评量表测量抑郁症状^[24]。

统计分析

参与者的基线特征以连续变量的中位数 (第 25、75 个百分位数) 和分类变量的百分比表示。本研究中的所有分析都是按性别进行分层的。使用多元线性回归模型评估饮食炎症潜力评分与握力 (或经体重调整的握力) 的年度变化之间的关联。回归分析的结果以回归系数 (β) 和相应的 95% 置信区间 (CIs) 表示。我们的分析中拟合了三个多变量模型。模型 1 针对年龄 (年, 连续变量) 和 BMI (kg/m^2 , 连续变量) 进行了调整。模型 2 进一步调整了吸烟状况 (分类变量; 当前吸烟者、戒烟者或不吸烟者)、饮酒状况 (分类变量; 日常饮酒者、偶尔饮酒者、戒酒者或非饮酒者)、教育水平 (分类变量; $<$ 或 \geq 大学毕业生)、职业 (分类变量; 经理、专业人员和其他)、家庭收入 (分类变量; $<$ 或 \geq 10,000 元)、体力活动 (连续变量; MET-小时/周)、总能量摄入 (连续变量; 千卡/天)、高血压 (是或否)、高脂血症 (是或否)、糖尿病 (是或否)、家族史 (包括心血管疾病 (是或否)、高血压 (是或否)、高脂血症 (是或否) 和糖尿病 (是或否)、抑郁

症状 (抑郁自评量表得分 $<$ 或 \geq 45), 模型 3 在分析握力的年度变化时额外调整了基线握力, 或在分析体重调整后握力的年度变化时对基线握力进行了调整和抗炎药物的使用/消炎药的使用 (是或否)。

本研究中的所有统计分析均使 Windows 的 Statistical Analysis System 9.3 版 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) 进行。所有检验均为双尾检验, $P < 0.05$ 被定义为具有统计学意义。

结 果

从 2013 年 5 月到 2019 年 12 月, 共 2,840 名参与者 (男性, 60.2%) 被纳入本研究。表 2 列出了研究参与者的基线特征。男性的年龄中位数 (第 25、75 个百分位数) 为 45.0 (38.9、52.0) 岁, 而女性的年龄中位数为 44.1 (37.2、51.2) 岁。男性的 BMI (kg/m^2) 中位数为 25.8 (23.8, 27.9), 腰围 WC (厘米) 中位数为 90.0 (83.0, 95.0)。男性高血压、高脂血症和糖尿病的基线患病率为 36.9%、56.7% 和 10.2%。总人口、男性和女性的基线握力中位数 (第 25, 75 百分位) 分别为 43.1 (38.9, 47.4) 公斤和 26.0 (23.1, 29.0) 公斤。

表 2 天津人群慢性炎症与健康队列研究的参与者的基线特征 (n=2,840)¹

特征	总人数	男性 (60.2%)	女性 (39.8%)
参与者, n	2,840	1,711	1,129
年龄 (年)	44.6 (38.2, 51.6)	45.0 (38.9, 52.0)	44.1 (37.2, 51.2)
BMI (kg/m^2)	24.8 (22.4, 27.1)	25.8 (23.8, 27.9)	22.9 (21.0, 25.2)
WC (cm)	84.0 (76.0, 92.0)	90.0 (83.0, 95.0)	76.0 (70, 82.0)
TC (mmol/L)	4.82 (4.24, 5.42)	4.86 (4.27, 5.45)	4.76 (4.16, 5.38)
TG (mmol/L)	1.20 (0.83, 1.76)	1.42 (1.01, 2.03)	0.94 (0.70, 1.34)
LDL-C (mmol/L)	2.83 (2.32, 3.39)	2.89 (2.40, 3.43)	2.72 (2.19, 3.26)
HDL-C (mmol/L)	1.30 (1.10, 1.58)	1.20 (1.02, 1.40)	1.52 (1.29, 1.81)
SBP (mmHg)	120.0 (110.0, 130.0)	125.0 (115.0, 135.0)	115.0 (105.0, 125.0)
DBP (mmHg)	75.0 (70.0, 85.0)	80.0 (75.0, 90.0)	70.0 (65.0, 80.0)
FBG (mmol/L)	5.10 (4.80, 5.40)	5.20 (4.80, 5.60)	4.90 (4.70, 5.30)
Hs-CRP	0.74 (0.40, 1.41)	0.85 (0.49, 1.58)	0.60 (0.33, 1.20)
WBC (cells $10^9/\text{L}$)	5.59 (4.76, 6.50)	5.80 (5.00, 6.75)	5.20 (4.40, 6.08)
PA (MET \times hour/week)	11.6 (4.40, 24.7)	13.3 (4.95, 27.4)	10.6 (3.85, 23.1)
总能量 (kcal/天)	2242.7 (1730.6, 2825.9)	2366.5 (1851.0, 2919.6)	2041.9 (1606.1, 2569.6)
抑郁症状评分	36.0 (30.0, 41.0)	36.0 (30.0, 40.0)	36.0 (31.0, 41.0)
吸烟状况 (%)			

续表 2

特征	总人数	男性 (60.2%)	女性 (39.8%)
当前吸烟者	20.5	33.4	0.98
戒烟者	8.22	13.1	0.80
从不吸烟者	71.3	53.5	98.2
饮酒状况 (%)			
日常饮酒者	5.21	8.13	0.80
偶尔饮酒者	65.9	77.0	49.3
曾经饮酒者	8.17	7.90	8.59
从不饮酒者	20.7	7.02	41.4
教育程度 (大学及以上, %)	71.4	74.8	66.4
职业 (%)			
经理	47.7	50.8	42.9
专业人士	17.2	18.9	14.7
其他	35.1	30.3	42.4
家庭收入 (≥10,000 元, %)	52.2	54.6	48.5
个人病史 (%)			
高血压	27.9	36.9	14.4
高血脂	49.7	56.7	39.1
糖尿病	7.99	10.2	4.69
家族病史 (%)			
CVD	41.2	39.4	43.8
高血压	62.1	60.7	64.3
高血脂	0.28	0.41	0.09
糖尿病	30.6	28.2	34.20
基线握力 (kg)	37.2 (27.2, 44.4)	43.1 (38.9, 47.4)	26.0 (23.1, 29.0)
握力的年变化 (kg/year)	-0.06 (-1.60, 1.60)	-0.03 (-1.70, 1.80)	-0.20 (-1.50, 1.18)
基线体重调整的握力 (kg)	0.51 (0.43, 0.59)	0.56 (0.50, 0.62)	0.44 (0.38, 0.49)
体重调整后握力的年度变化 (kg/kg/year)	-0.00 (-0.02, 0.02)	-0.00 (-0.02, 0.02)	-0.00 (-0.03, 0.02)

1 BMI, 体重指数; WC, 腰围; TC, 总胆固醇; TG, 甘油三酯; LDL-C, 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C, 高密度脂蛋白胆固醇; SBP, 收缩压; DBP, 舒张压; Hs-CRP, 高敏 C 反应蛋白; FBG, 空腹血糖; PA, 体力活动; SDS, 抑郁自评量表。

表 3 显示了膳食炎症潜能评分与握力或体重调整握力的年度变化之间的关联。在女性的多变量模型中, 较高的抗炎膳食摄入与较低的握力和体重调整后握力下降有关 ($P < 0.05$)。在女性最终调整后的模型中, 抗炎饮食每增加一个标准差, 每年握力下降 0.8447 kg (95% CI -1.6636, -0.0258; $P < 0.039$)。体重调整后握力的年度变化也存在类似的关联

($\beta = -0.0175$; 95% CI -0.0315, -0.0035; $P < 0.01$)。然而, 在男性的多变量模型中, 没有观察到显著差异。在男性的完全调整模型中, 抗炎膳食每增加一个标准差, 年度握力下降 0.1825 kg (95% CI -0.5986, 0.3906; $P < 0.640$)。体重调整后握力的年度变化也存在类似的关联 ($\beta = -0.0009$; 95% CI -0.0113, 0.0095; $P < 0.860$)。

表 3 膳食炎症潜能评分与握力和体重调整握力的年度变化 (按性别) 的关联 (n=2, 840)^a

	β (95%置信区间)	P value
男性握力的年度变化 (kg/年)		
模型 1	0.0463 (-0.6958, 0.7884)	0.9007
模型 2	0.0600 (-0.7604, 0.8804)	0.8837
模型 3	0.1825 (-0.5986, 0.3906)	0.6404
男性体重调整握力的年度变化 (kg/kg/年)		
模型 1	0.0029 (-0.0070, 0.0127)	0.5635
模型 2	0.0025 (-0.0084, 0.0134)	0.6438
模型 3	-0.0009 (-0.0113, 0.0095)	0.8607
β (95%置信区间)		
P value		
女性握力的年度变化 (kg/年)		
模型 1	-0.8912 (-1.7655, -0.0169)	0.0417
模型 2	-0.9170 (-1.8044, -0.0296)	0.0390
模型 3	-0.8447 (-1.6636, -0.0258)	0.0393
女性体重调整握力的年度变化 (kg/kg/年)		
Model 1	-0.0171 (-0.0319, -0.0024)	0.0205
Model 2	-0.0177 (-0.0327, -0.0027)	0.0184
Model 3	-0.0175 (-0.0315, -0.0035)	0.0123

a 使用线性回归模型, β 系数是根据膳食炎症潜能评分增加一个标准差计算得出的。

模型 1 对年龄 (年, 连续性变量) 和 BMI (kg/m^2 , 连续性变量) 进行了调整。

模型 2 针对吸烟状况 (当前、以前或从不)、饮酒状况 (日常饮酒者、有时饮酒者、先前饮酒者或不饮酒者)、教育水平 (大学毕业与否)、就业 (经理、专业人士或其他)、家庭月收入 (<或 $\geq 10,000$ 元)、体力活动 (MET-小时/周)、家族病史 [包括心血管疾病、高血压、高脂血症和糖尿病 (是或否)], 抑郁症状 (<或 ≥ 45 分)、高血压 (是或否)、高脂血症 (是或否)、糖尿病 (是或否)、总能量摄入 (千卡/天)。

模型 3 在分析握力的年度变化或基线体重调整的握力时额外调整了基线握力, 以及抗炎药物的使用 (是或否)。

讨 论

在这项大型前瞻性队列研究中, 我们观察到较低的膳食炎症潜能评分与女性较低的握力下降显著相关。然而, 在男性中未发现膳食炎症潜能评分与握力下降之间存在显著关联。

先前的研究表明, 白细胞计数 (WBC) 和超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 是握力的重要预测变量^[25-27]。WBC 计数和 hs-CRP 也是常用于评估身体炎症状态的临床标志物^[28,29]。因此, 以白细胞计数和超敏 C 反应蛋白作为 RRR 的反应变量的膳食炎症潜能评分适合于评估与握力有关的饮食炎症潜力。

在本研究中, 绿叶蔬菜和全谷物等食物组的炎症膳食模式得分较低。这些食物富含丰富的微量营养素 (如维生素 C 和 E、镁、类胡萝卜素), 均具有抗炎和抗氧化作用, 在肌肉代谢中发挥重要作用^[30-32]。抗炎膳食模式与地中海膳食模

式中的食物有很多共同点, 研究表明, 在老年女性中, 坚持地中海膳食与握力之间存在正相关关系^[33]。一项由 300 名社区老年人参与的横断面研究报告称, 膳食炎症指数 (DII) 评分与握力之间没有显著关联, 这可能是其样本量小造成的^[16]。我们的研究结果部分证实了以前研究的结果, 并为抗炎膳食与握力之间的关联提供了新证据。需要更多的研究来验证我们的发现。

关于抗炎膳食与女性握力下降之间的负相关关系, 这里有几个合理的解释。首先, 英国的一项研究发现, 较高的碱性食物摄入量与女性的肌肉质量呈正相关, 这表明膳食中的酸碱负荷在肌肉损失中起作用^[34]。碱性食物通过平衡酸性食物代谢产生的轻度代谢性酸中毒来减少骨骼肌肌量的损失^[35]。抗炎饮食包含大多数碱性食物 (如水果、蔬菜和全谷物), 这可能通过减少酸性食物的不利影响来提高肌肉力

量^[36]。此外,炎症与胰岛素抵抗的风险增加有关,然后导致骨骼肌蛋白分解的激活和蛋白质抑制物的降低,导致骨骼肌萎缩^[37,38]。因此,经常的消费富含抗炎潜力的食物,可以降低握力下降的风险。

有趣的是,在男性中未发现膳食炎症潜能评分与握力之间存在显著关联。与我们的研究结果一致,之前在日本进行的一项研究也报告了类似的结果^[15]。与男性相比,女性对健康膳食的态度更加积极,水果和蔬菜的摄入量更高^[39]。此外,男性和女性的免疫系统存在显著差异,因此炎症对男性和女性的骨骼肌结果也有不同的影响^[40]。未来的研究中需要进一步阐明为什么在抗炎膳食与握力下降之间的关系中存在男性和女性的差异,未来的研究还需要进一步的探索。

这项研究有几个优点。这是第一个使用 WBC 数和 hs-CRP 作为炎症的标志物来创建膳食炎症潜能评分的前瞻性研究,探讨其与握力的关联。本研究采用队列研究可以更好地反映抗炎膳食模式与握力之间的因果关系。使用膳食模式的分析反映了整体膳食的影响,这比单一的营养素和食物更能预测疾病风险^[41]。因此,探讨抗炎膳食模式和握力也更有意义。本研究还考虑了许多重要的混杂因素,如人口统计学变量、社会经济地位和生活方式因素。

我们的研究有一些局限性:首先,膳食摄入量是使用 FFQ 评估的,这不可避免地会出现测量误差,而且膳食会随着时间的推移而改变,这可能会影响结果^[42]。其次,样本量相对较小。第三,本研究使用白细胞数和 hs-CRP 作为炎症的标志物。尽管白细胞计数和 hs-CRP 在临床上被广泛使用,但它可能只能反映部分炎症^[43]。因此,未来的研究需要选择其他炎症标志物(如白细胞介素 6、肿瘤坏死因子)作为反应变量。第四,虽然我们对一些因素进行了调整,但仍有许多残留的混杂因素可能影响抗炎膳食与握力之间的关系。第五,由于我们的研究结果仅代表天津地区,不能代表其他人群和地方,因此需要进一步研究探讨在其他人群中的结果。

参考文献:

[1] ROBERTS H C, DENISON H J, MARTIN H J, et al. A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies; towards a standardised approach [J]. *Age and ageing*, 2011, 40 (4): 423-9.

[2] BOHANNON R W. Muscle strength: clinical and prognostic value of hand-grip dynamometry [J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2015, 18 (5): 465-70.

[3] BHASIN S, TRAVISON T G, MANINI T M, et al.

Sarcopenia Definition: The Position Statements of the Sarcopenia Definition and Outcomes Consortium [J]. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2020, 68 (7): 1410-8.

[4] LEONG D P, TEO K K, RANGARAJAN S, et al. Prognostic value of grip strength: findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study [J]. *Lancet (London, England)*, 2015, 386 (9990): 266-73.

[5] VELGHE A, DE BUYSER S, NOENS L, et al. Hand grip strength as a screening tool for frailty in older patients with haematological malignancies [J]. *Acta clinica Belgica*, 2016, 71 (4): 227-30.

[6] ROBINSON S, GRANIC A, SAYER A A. Nutrition and Muscle Strength, As the Key Component of Sarcopenia: An Overview of Current Evidence [J]. *Nutrients*, 2019, 11 (12).

[7] BEYER I, METS T, BAUTMANS I. Chronic low-grade inflammation and age-related sarcopenia [J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2012, 15 (1): 12-22.

[8] SCHAAP L A, PLUIJM S M, DEEG D J, et al. Higher inflammatory marker levels in older persons; associations with 5-year change in muscle mass and muscle strength [J]. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*, 2009, 64 (11): 1183-9.

[9] CERVO M M, SHIVAPPA N, HEBERT J R, et al. Longitudinal associations between dietary inflammatory index and musculoskeletal health in community-dwelling older adults [J]. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 2020, 39 (2): 516-23.

[10] GEDMANTAITE A, CELIS-MORALES C A, HO F, et al. Associations between diet and handgrip strength: a cross-sectional study from UK Biobank [J]. *Mechanisms of ageing and development*, 2020, 189: 111269.

[11] SCHWINGSHACKL L, HOFFMANN G. Mediterranean dietary pattern, inflammation and endothelial function: a systematic review and meta-analysis of intervention trials [J]. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD*, 2014, 24 (9): 929-39.

[12] GU Y, ZHANG S, WANG J, et al. Relationship between consumption of raw garlic and handgrip strength in a large-scale adult population [J]. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 2020, 39 (4): 1234-41.

- [13] KIM B J, KWAK M K, LEE S H, et al. Lack of Association Between Vitamin D and Hand Grip Strength in Asians: A Nationwide Population-Based Study [J]. *Calcified tissue international*, 2019, 104 (2): 152–9.
- [14] ZHANG X, GU Y, CHENG J, et al. The relationship between dietary patterns and grip strength in the general population: the TCLSIH cohort study [J]. *Eur J Nutr*, 2021, 60 (5): 2409–21.
- [15] SON B K, AKISHITA M, YAMANAKA T, et al. Association between inflammatory potential of the diet and sarcopenia/its components in community-dwelling older Japanese men [J]. *Archives of gerontology and geriatrics*, 2021, 97: 104481.
- [16] BAGHERI A, SOLTANI S, HASHEMI R, et al. Inflammatory potential of the diet and risk of sarcopenia and its components [J]. *Nutrition journal*, 2020, 19 (1): 129.
- [17] GU Y, MENG G, WU H, et al. Thyroid Function as a Predictor of Handgrip Strength Among Middle-Aged and Older Euthyroid Adults: The TCLSIH Cohort Study [J]. *Journal of the American Medical Directors Association*, 2019, 20 (10): 1236–41.
- [18] Y. Y. Chinese Food Consumption Tables, 2nd edn. [J]. Beijing: Peking University Medical Press 2009.
- [19] TABUNG F K, SMITH-WARNER S A, CHAVARRO J E, et al. Development and Validation of an Empirical Dietary Inflammatory Index [J]. *The Journal of nutrition*, 2016, 146 (8): 1560–70.
- [20] DUPONT J, ANTONIO L, DEDEYNE L, et al. Inflammatory markers are associated with quality of life, physical activity, and gait speed but not sarcopenia in aged men (40–79 years) [J]. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, 2021, 12 (6): 1818–31.
- [21] WU H, LIU M, ZHANG Q, et al. Reference values for handgrip strength: data from the Tianjin Chronic Low-Grade Systemic Inflammation and Health (TCLSIH) cohort study [J]. *Age Ageing*, 2020, 49 (2): 233–8.
- [22] CHEN L K, LIU L K, WOO J, et al. Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia [J]. *Journal of the American Medical Directors Association*, 2014, 15 (2): 95–101.
- [23] CRAIG C L, MARSHALL A L, SjöSTRÖM M, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity [J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2003, 35 (8): 1381–95.
- [24] LEE H C, CHIU H F, WING Y K, et al. The Zung Self-rating Depression Scale: screening for depression among the Hong Kong Chinese elderly [J]. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, 1994, 7 (4): 216–20.
- [25] PILLATT A P, SILVA B D, FRANZ L B B, et al. Muscle, endocrine, and immunological markers of frailty in older people [J]. *Experimental gerontology*, 2021, 151: 111405.
- [26] TUTTLE C S L, THANG L A N, MAIER A B. Markers of inflammation and their association with muscle strength and mass: A systematic review and meta-analysis [J]. *Ageing research reviews*, 2020, 64: 101185.
- [27] SHOKRI-MASHHADI N, MORADI S, HEIDARI Z, et al. Association of circulating C-reactive protein and high-sensitivity C-reactive protein with components of sarcopenia: A systematic review and meta-analysis of observational studies [J]. *Experimental gerontology*, 2021, 150: 111330.
- [28] LEE H S, KOH I H, KIM H S, et al. Platelet and white blood cell count are independently associated with sarcopenia: A nationwide population-based study [J]. *Thrombosis research*, 2019, 183: 36–44.
- [29] PAN L, XIE W, FU X, et al. Inflammation and sarcopenia: A focus on circulating inflammatory cytokines [J]. *Experimental gerontology*, 2021, 154: 111544.
- [30] WELCH A A, KELAIDITI E, JENNINGS A, et al. Dietary Magnesium Is Positively Associated With Skeletal Muscle Power and Indices of Muscle Mass and May Attenuate the Association Between Circulating C-Reactive Protein and Muscle Mass in Women [J]. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 2016, 31 (2): 317–25.
- [31] SAITO K, YOKOYAMA T, YOSHIDA H, et al. A significant relationship between plasma vitamin C concentration and physical performance among Japanese elderly women [J]. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*, 2012, 67 (3): 295–301.
- [32] LAURETANI F, SEMBA R D, BANDINELLI S,

et al. Low plasma carotenoids and skeletal muscle strength decline over 6 years [J]. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*, 2008, 63 (4): 376–83.

[33] BARREA L, MUSCOGIURI G, DI SOMMA C, et al. Association between Mediterranean diet and hand grip strength in older adult women [J]. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 2019, 38 (2): 721–9.

[34] WELCH A A, MACGREGOR A J, SKINNER J, et al. A higher alkaline dietary load is associated with greater indexes of skeletal muscle mass in women [J]. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 2013, 24 (6): 1899–908.

[35] WELCH A A, MULLIGAN A, BINGHAM S A, et al. Urine pH is an indicator of dietary acid-base load, fruit and vegetables and meat intakes: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) - Norfolk population study [J]. *The British journal of nutrition*, 2008, 99 (6): 1335–43.

[36] DAWSON-HUGHES B, HARRIS S S, CEGLIA L. Alkaline diets favor lean tissue mass in older adults [J]. *The American journal of clinical nutrition*, 2008, 87 (3): 662–5.

[37] CLEASBY M E, JAMIESON P M, ATHERTON P

J. Insulin resistance and sarcopenia: mechanistic links between common co-morbidities [J]. *The Journal of endocrinology*, 2016, 229 (2): R67–81.

[38] XIA Z, CHOLEWA J, ZHAO Y, et al. Targeting Inflammation and Downstream Protein Metabolism in Sarcopenia: A Brief Up-Dated Description of Concurrent Exercise and Leucine-Based Multimodal Intervention [J]. *Frontiers in physiology*, 2017, 8: 434.

[39] HEARTY A P, MCCARTHY S N, KEARNEY J M, et al. Relationship between attitudes towards healthy eating and dietary behaviour, lifestyle and demographic factors in a representative sample of Irish adults [J]. *Appetite*, 2007, 48 (1): 1–11.

[40] GUBBELS BUPP M R. Sex, the aging immune system, and chronic disease [J]. *Cell Immunol*, 2015, 294 (2): 102–10.

[41] HU F B. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2002, 13 (1): 3–9.

[42] CADE J, THOMPSON R, BURLEY V, et al. Development, validation and utilisation of food-frequency questionnaires—a review [J]. *Public health nutrition*, 2002, 5 (4): 567–87.

[43] HOTAMISLIGIL G S. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders [J]. *Nature*, 2017, 542 (7640): 177–85.

膳食植物化学物能否调控慢性炎症？有关生物活性及作用机制的研究综述

Do Dietary Phytochemicals Regulate Chronic Inflammation? A Review on its Biological Activity and Mechanism of Action

查龙应

南方医科大学公共卫生学院营养与食品卫生学系，广东省热带病研究重点实验室，广州 510515

提要：炎症是机体对感染、异物、创伤、化学性或其他刺激的一种生理防御性反应。炎症是一把双刃剑，急性炎症可促进组织修复和愈合，而慢性低度炎症则会对机体产生不利影响。大量研究表明慢性低度炎症是肥胖、心血管疾病等慢性非传染性疾病的一个重要共同特征，已被认为是介导慢性非传染性疾病发生和发展的一个关键因素。近年来膳食来源的植物化学物因其在炎症调控及慢性非传染性疾病防治方面的重大潜在价值而备受关注，已成为当前营养学研究的前沿热点领域。本文主要综述了膳食来源的植物化学物调控慢性炎症的活性及其相关机制。

随着社会经济发展和生活水平的提高，人们的生活方式和饮食结构发生了巨大变化，心血管疾病（CVDs）、2型糖尿病（T2D）以及癌症等慢性非传染性疾病（NCDs）的发生率逐年上升，且趋向年轻化，是当今全球致死的主要原因^[1]，也是严重危害我国人民健康的一个重要问题^[2]。

大量研究表明炎症（Inflammation）与NCDs关系密切，贯穿其发生和发展的全过程。因此，加强机体炎症（尤其是慢性炎症）反应的调控，对防治NCDs具有重要意义^[3]。合理膳食营养是预防NCDs的重要有力手段，近年来膳食来源的植物化学物（Phytochemicals）因其在炎症调控及NCDs防治方面的重大潜在价值而备受关注，已成为当前营养学研究的前沿热点领域^[4]。本文主要综述了膳食来源的植物化学物调控慢性炎症的活性及其相关机制。

食物中含有复杂多样的各种成分，除了营养素以外，还含有许多生物活性成分（Bioactive food components）。来自于蔬菜、水果和全谷物等植物性食物的生物活性成分，被称为植物化学物，它们是植物能量代谢过程中产生的多种中间或末端低分子量次级代谢产物^[5]。植物化学物种类繁多，常见的包括多酚、皂苷、类胡萝卜素、萜类化合物、有机硫化

合物、植物雌激素、植酸及植物固醇等。植物化学物具有抗炎、抗氧化、降胆固醇等多种生物学活性，它们不仅参与机体生理及病理的调节，还在防治CVDs、T2D、癌症等NCDs方面发挥重要作用^[6]。

1. 慢性炎症是促进NCDs发生和发展的关键因素之一

炎症是机体对感染、异物、创伤、化学性或其他刺激的一种生理防御性反应。引起组织和细胞损伤的因素均能诱发炎症，包括生物性（如细菌、病毒等）、化学性和物理性等因素以及组织坏死、免疫反应等。炎症临床表现通常为红、肿、热、痛和功能障碍，多数情况下当损伤终止或感染治愈后，炎症会消退^[7]。参与介导调节炎症的因子包括一氧化氮（NO）、白细胞介素（ILs）、肿瘤坏死因子 α （TNF- α ）、干扰素- γ （IFN- γ ）、C-反应蛋白（CRP）等各种炎症细胞因子以及非细胞因子类的前列腺素E₂（PGE₂）等^[7,8]。

炎症可分为急性炎症（Acute inflammation）和慢性炎症（Chronic inflammation）。急性炎症起病急骤，持续时间短（仅几天到一个月），以渗出病变为其特征，炎症细胞浸润以粒细胞为主。慢性炎症是一种非特异性、慢性、可持续存在的低度炎症状态，也称为慢性低度炎症（Chronic low-grade inflammation, CLGI），又因为在全身多个组织/器官中存在，亦被称为慢性系统性低度炎症（Chronic systematic low-grade inflammation, CSLGI）。CLGI的发生主要是由于强致病因子引起的急性炎症迁延不愈或长期低浓度炎性刺激所导致。CLGI持续时间较长（数月以上），为非感染性炎症，使用抗生素治疗无效，其本质上属于血管免疫性炎症，临床症状不明显，无红、肿、热、痛，以增生病变为主，炎症细胞浸润则以巨噬细胞和淋巴细胞为主^[8]。

炎症是一把双刃剑，一方面，急性炎症可通过局部的血管反应，限制和清除损伤因子，促进组织修复和愈合，从而对机体产生保护作用^[9]。另一方面，CLGI 则会对机体产生不利影响，大量研究表明 CLGI 是肥胖、T2D、CVDs、非酒精性脂肪肝等 NCDs 的一个重要共同特征，通常表现为血浆炎症因子水平升高 2~3 倍，已被认为是促进 NCDs 发生和发展的一个关键因素^[10]。

2. 植物化学物调控慢性炎症的活性

植物化学物主要来自于蔬菜、水果、全谷物等植物性食物，当日常膳食摄入植物性食物时，机体就会摄取各种各样的植物化学物。通常情况下，个人经混合膳食摄入的植物化学物数量约可达到每天 1.5 克，而素食者摄入的植物化学物则数量更高^[11]。大量流行病学研究证据显示，富含精致碳水化合物、添加糖、钠和某些饱和脂肪的膳食模式会诱发 CLGI 并且促进 NCDs 的发生与发展，而富含蔬菜、水果、全谷物、坚果等的膳食模式则能够拮抗 CLGI 的发生并有效预防 NCDs，其原因不仅是由于蔬果、全谷物、坚果等含有各种维生素、矿物质和膳食纤维，更因为它们含有丰富的植物化学物^[12]。全球有超过 100 个国家建立了适宜于自己国民的膳食指南，绝大部分的膳食指南都推荐成年人每天摄入至少 2 份水果和 3 份蔬菜^[13]。流行病学研究发现，含有高比例蔬果的饮食模式与 CRP、IL-6 和粘附因子等炎症标志物呈负相关^[14,15]。蔬果的摄入量与炎症标志物的负相关性也已经被大量有关地中海膳食 (Mediterranean diet pattern) 的研究证实^[16]。意大利 Moli-Sani 前瞻性队列跟踪研究了超过 7000 名年龄 ≥35 岁的男性和女性，结果发现坚持地中海膳食模式与较低的炎症指数和较高的脂联素水平有关^[17]。粗粮 (Coarse cereals) 是指除小麦和大米外，主要用作酿酒原料和动物饲料的所有谷物，包括大麦、燕麦、玉米、高粱和一些小米品种 (珍珠小米、科多小米、指小米、狐尾小米、谷仓小米和小小米)。粗粮含有丰富的植物化学物如类黄酮、酚酸、植物甾醇、木酚素等。Zhang 等系统综述表明粗粮具有拮抗 CLGI 的生物学活性^[18]。坚果也是植物化学物的一种重要膳食来源，随机对照临床研究表明，摄食含有多酚等植物化学物的坚果可以减轻 CLGI 并有助于防治 CVDs^[19]。饮用绿茶对炎症相关的疾病 (如心血管疾病、神经退行性疾病和风湿性关节炎等) 具有防治效果^[20]。

截至目前，已有大量研究报道了各种植物化学物的粗提物 (Crude extracts) 及其单体 (Monomers) 调控 CLGI 的生物学活性。以多酚类化合物为例，流行病学临床研究表明，

不同膳食来源的多酚类化合物粗提物或其单体具有显著的调控 CLGI 的生物学活性。多酚类化合物是所有酚类衍生物的总称，主要包括酚酸和黄酮类化合物，其中黄酮类化合物广泛存在于植物性食物的叶、花、根、茎、果实之中，主要的食物来源包括绿茶、有色水果和蔬菜、大豆、巧克力等。目前已知的黄酮类化合物高达数千种，常见的有槲皮素、表没食子儿茶素没食子酸酯 (EGCG)、大豆异黄酮 (如大豆苷、染料木素等)、花色苷、原花青素、姜黄素等^[11]。绿茶中含有的主要植物化学物 EGCG 具有减轻血管炎症、神经炎症和关节炎的生物学活性^[20,21]。一项对 72 例 2-3 度 2 期动脉高血压患者开展的临床干预研究表明，槲皮素与降压药 (雷米普利/氨氯地平) 联合治疗可以显著降低炎症标志物 (NO、CRP 和 IL-1) 及血脂水平，减少高血压并发症的发生率和进展^[22]。Fadin 等运用槲皮素 (200 mg/d) 干预治疗患有子宫内异位的女性，发现可显著降低异位子宫内组织的炎症增生成分并缓解疼痛^[23]。一项随机双盲对照临床实验发现，槲皮素可以显著降低地中海贫血病人血脂超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 的水平^[24]。运用表儿茶素和槲皮素对 37 例高血压前期的男性和女性 (40-80 岁) 开展的随机、双盲、安慰剂对照交叉试验发现，表儿茶素可以增强内皮功能，而槲皮素不仅可以改善内皮功能还可以显著减轻炎症^[25]。Boots 等对不吸烟、未治疗的结节病患者进行了双盲干预研究，发现槲皮素可以减轻氧化应激和炎症^[26]。在健康受试者中开展的随机双盲对照临床实验发现，联合补充 8 周的槲皮素-维生素 C 可以有效地减少氧化应激和炎症生物标志物 (CRP 和 IL-6)^[27]。槲皮素抗炎活性的人群研究也有不一致的报道。Pfeuffer 等基于载脂蛋白 E (APOE) 基因分型对 49 位健康男性开展了随机双盲交叉实验，发现补充 150 mg/d 槲皮素 8 周升高了血脂 TNF- α 水平，呈现出促炎活性^[28]。McAnulty 等采用随机双盲交叉实验对 14 名运动员进行了槲皮素和白藜芦醇联合干预，发现可以显著降低运动引起的脂质过氧化，但对炎症和血浆抗氧化状态没有影响^[29]。在另一项随机双盲研究中，补充槲皮素对肘关节屈肌偏心运动后的肌肉损伤或炎症标志物没有影响^[30]。此外，流行病学临床实验也表明，花色苷^[31,32]、原花青素^[33]、姜黄素^[34]等具有拮抗 CLGI 的生物学活性。

3. 植物化学物调控慢性炎症活性的相关机制

3.1 调控 NF- κ B 信号通路

核转录因子 (NF- κ B) 是最重要的转录调节因子之一，

在炎症调节中发挥十分重要的作用。在哺乳动物中已发现 5 个 NF- κ B/Rel 家族的成员: NF- κ B1 (p50)、NF- κ B2 (p52)、RelA (p65)、RelB 和 c-Rel。通常情况下, NF- κ B 二聚体 (p50/p65) 与抑制物 I κ B (α , β 或 ϵ) 结合成无活性的状态位于细胞浆中, 遇到刺激信号 (如 TNF- α 、IL-1 β 、脂多糖 LPS 等) 时, 首先是 I κ B 激酶 (IKK) 被激活, 磷酸化 I κ B 并使之发生泛素化降解, 随之, NF- κ B 亚基被释放并转运进入细胞核内, 与靶基因的 κ b 序列结合, 启动靶基因的转录^[35]。在慢性炎症中, NF- κ B 所启动的靶基因包括促炎细胞因子 (TNF- α 、IL-1、IL-6 等)、诱生型一氧化氮合酶 (iNOS)、环氧合酶 (COX-2)、趋化因子 (MCP-1)、粘附分子等, 其中, 某些细胞因子 (如 TNF- α 、IL-1 等) 和 NF- κ B 可以相互诱导和激活, 由此引起的 NF- κ B 活化可以在细胞间互相传导, 因此, 使得炎症反应的部位不断扩大和反应时间长期持久^[36]。

大量研究表明, 植物化学物 EGCG^[37]、槲皮素^[38]、花色苷^[39]、大豆皂苷^[40]、姜黄素^[41]、白藜芦醇^[42]、番茄红素^[43]、异硫氰酸盐^[44] 等均可调控 NF- κ B 信号通路发挥拮抗 CLG1 的生物学活性。以大豆皂苷为例, 大豆皂苷粗提物和大豆皂苷 I 在 LPS 刺激的小鼠巨噬细胞 (RAW264.7) 炎症模型中可通过抑制 NF- κ B 活性而减少炎症酶基因 (iNOS 和 COX-2) 的表达以及炎症介质 (NO 和 PGE₂) 的产生^[45-46]。在 LPS 刺激的原代分离培养的小鼠腹腔巨噬细胞炎症模型中, 同样也观察到大豆皂苷 Ab 可通过抑制 NF- κ B 活性而减少促炎因子的产生^[47]。体内试验也表明, 大豆皂苷 I 和 Ab 可通过抑制 NF- κ B 信号通路而减轻小鼠慢性结肠炎^[48]。大豆皂苷对 NF- κ B 信号通路的调控不仅表现为调控信号分子的表达水平, 还影响 IKK、I κ B α 和 p65 的磷酸化^[45-47]。

3.2 调控 TLR4 信号通路

Toll 样受体 4 (TLR4) 是机体天然免疫系统中的模式识别受体, 它可识别 LPS、饱和脂肪酸、氧化型低密度脂蛋白 (ox-LDL) 等配体。配体在分化抗原 14 (CD14) 的协助下与 TLR4-髓样分化蛋白 2 (MD-2) 受体复合物结合, 促使 TLR4 通过胞内区域的 Toll/细胞白介素-1 受体结构域 (TIR) 募集下游衔接分子, 包括 MyD88、TIRAP、TRIF 和 TRAM。TIRAP 激活下游的白细胞介素-1 受体相关激酶 4 (IRAK-4), IRAK-4 接着激活 IRAK-1, 进一步激活下游的肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (TRAF6)。TRAM 与 TRIF 结合后直接激活 TRAF6。激活的 TRAF6 与泛素化结合酶 Ubc13-Uev1A 形成复合体, 一方面激活转化生长因子 β 激活激酶 1 (TAK1), TAK1 与 TAB1/2/3 结合后, 分别通过 NF- κ B 诱导

激酶 (NIK) 和 MAPKs 激酶 (MKK) 激活 NF- κ B 和 MAPKs 信号通路。另一方面激活线粒体和磷酸烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NADPH) 氧化酶分别产生 ROS, ROS 进一步通过 PI3K/Akt 途径激活 NF- κ B 信号通路。激活的 NF- κ B 和 MAPKs 共同调节促炎因子的基因表达, 产生促炎因子 (如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、iNOS/NO、COX-2/PGE₂ 等), 从而介导炎症反应^[49-51]。

番茄红素可以通过抑制 TLR4 信号通路分子的基因表达而减轻炎症^[49]。在 LPS 刺激的炎症小鼠巨噬细胞 RAW264.7 和小鼠关节炎模型中, 原花青素可以下调 TLR4、MyD88 和 p-I κ B α 的表达量^[52]。在 LPS 和 PA 刺激的小鼠巨噬细胞 RAW264.7 中, 大豆皂苷 A₁、A₂ 和 I 均能调控 TLR4/MyD88 信号通路的分子表达及磷酸化发挥抗炎活性^[53-54]。槲皮素可通过下调 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路而降低糖尿病性周围神经病变大鼠炎症因子水平^[55], 还可通过减弱内皮细胞 TLR4/NF- κ B 信号通路, 抑制 ox-LDL 诱导的内皮白细胞粘附, 从而有效降低大鼠动脉粥样硬化炎症过程^[56]。姜黄素可通过阻断 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路减轻神经炎症^[57]、高脂饲料诱导的肝脂肪变与炎症^[58] 以及膝骨关节炎大鼠的炎症反应^[59]。白藜芦醇可通过抑制 TLR4-NF- κ B 信号通路抑制哮喘诱导的气道炎症^[60]、LPS 诱导的炎症^[61]、内皮细胞炎症^[62] 以及小胶质细胞炎症^[63]。

3.3 调控 PI3K/Akt 信号通路

磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 (PI3K/Akt) 级联磷酸化可使 I κ B 和 p65 亚基发生磷酸化, 进而激活 NF- κ B 介导炎症的发生发展^[64]。Park 等发现绿原酸通过减弱人牙龈成纤维细胞中 TLR4/MyD88 介导的 NF- κ B、PI3K/Akt 和 MAPK 信号通路, 改善牙龈卟啉单胞菌 LPS 诱导的炎症反应^[65]。Han 等报道姜黄素和普罗布联合治疗可通过 PI3K-Akt-mTOR 信号通路增强自噬和减少细胞凋亡, 从而保护软骨细胞免受 TNF- α 诱导的炎症的攻击^[66]。此外, 姜黄素不仅可调控 PI3K/Akt/IKK/NF- κ B 信号通路抑制自噬, 减轻 gp120 诱导的小胶质细胞炎症^[67], 还可通过 PI3K/Akt/NF- κ B 信号通路抑制氧化应激相关的炎症, 进而缓解 LPS 诱导的脓毒症和肝衰竭^[68]。Peairs 等发现 EGCG 可通过 PI3K/Akt/mTOR 途径减轻 MRL/lpr 小鼠系膜细胞的炎症^[69]。Yao 等报道槲皮素通过调节 PI3K/Akt 信号通路改善过氧化氢 (H₂O₂) 诱导的胃粘膜上皮细胞氧化应激损伤中的线粒体功能和炎症反应^[70]。Lu 等发现槲皮素通过 PI3K/Akt 信号通路抑制炎症和细胞凋亡, 从而减弱高果糖喂养诱导的动脉粥样硬化^[71]。此外, 槲皮素还

被发现可调控 PI3K/Akt 信号通路减弱高强度运动引起的炎症^[72]。有报道发现白藜芦醇不仅可通过靶向 PI3K/Akt 信号通路预防 LPS 诱导的人牙龈成纤维细胞的炎症反应^[73]，还能介导抗炎作用缓解大鼠缺氧性肺动脉高压^[74]。Liu 等发现阿木皂苷 D 可通过 PI3K/Akt 信号通路保护小胶质细胞介导的炎症引起的海马神经发生，进而改善小鼠的抑郁样行为和认知障碍^[75]。20 (R) - 人参皂苷 Rg3 是红参中罕见的皂苷，Zhou 等研究发现它可通过抑制 PI3K/Akt 信号通路介导的炎症和凋亡来改善对乙酰氨基酚诱导的肝毒性^[76]。从三叶草中提取的一种新的甾体皂苷可通过靶向 PI3K/Akt、MARK 和 Nrf2/HO-1 信号通路抑制 LPS 诱导的小鼠巨噬细胞 Raw264.7 炎症^[77]。Bitar 等报道 α -硫辛酸能通过 PI3K/Akt 依赖机制改善老年 T2D 大鼠主动脉组织中的炎症和凋亡^[78]。

3.4 调控巨噬细胞极化

巨噬细胞是具有趋化、吞噬、调节炎症反应和杀灭微生物作用的先天免疫细胞，参与机体非特异性免疫应答。近年来研究发现巨噬细胞可以根据微环境的变化而改变其表型并产生多样化的功能，被称为巨噬细胞极化 (Macrophage polarization)。巨噬细胞极化主要产生经典激活的巨噬细胞 (M1) 和选择性激活的巨噬细胞 (M2) 两种表型。M1 型巨噬细胞可由 LPS 单独或与其他细胞因子 (如 TNF- α 、IFN- γ 等) 协同诱导活化，分泌大量炎症因子 (IL-12、IL-1 β 、IL-6、IL-23 和 TNF- α)，发挥促炎活性，它是宿主消灭病原体的主要效应细胞，但其持续活化可导致慢性炎症和组织损伤。M2 型巨噬细胞可由 IL-4、IL-13、IL-10 等诱导活化，产生抗炎因子 IL-10 等，具有抗炎、血管生成和组织修复等功能^[79]。

大量研究表明，巨噬细胞极化是介导机体 CLGI 及 NCDs 发生与发展的重要机制^[80]，而植物化学物可通过影响巨噬细胞极化而调控 CLGI。Tan 等发现姜黄素可通过抑制巨噬细胞 M1 表型而缓解顺铂诱导的肾脏炎症^[81]。在小鼠及 RAW264.7 巨噬细胞炎症模型中，姜黄素均能通过调节巨噬细胞极化减轻钛颗粒诱导的炎症^[82]。姜黄素还可通过改变 M1 到 M2 巨噬细胞极化缓解柔红霉素所致肾毒性大鼠的肾功能障碍并抑制炎症反应^[83]。Wang 等报道槲皮素负载的纳米二氧化铈复合材料能通过调控巨噬细胞极化增强对牙周炎的双向免疫调节作用^[84]。Kim 等发现槲皮素可诱导血红素氧合酶-1 调控巨噬细胞表型转换进而减少肥胖诱导的肝脏炎症反应^[85]。

3.5 调控脂筏

脂筏 (Lipid raft) 是质膜上富含胆固醇和鞘磷脂的一种动态微结构域，大小约 70 nm 左右^[86]。脂筏的生理功能目前

虽未彻底阐明，但已有的研究表明脂筏是信号分子传导的重要平台。在炎症反应中，炎症相关信号分子募集到脂筏中并相互结合是介导炎症信号传导激活的关键事件^[87]。Zhang 等发现大豆皂苷 Bb 通过抑制烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (NADPH) 氧化酶依赖性 ROS 的生成，抑制炎症信号分子 TLR4 募集进入脂筏及其信号传导，发挥抗炎活性^[88]。大豆皂苷具有双亲性 (亲脂/亲水) 的特殊分子结构，有很强的胆固醇结合能力，它可降低脂筏中胆固醇含量，改变脂筏的结构和成簇，从而影响炎症信号分子在脂筏平台的募集与二聚化，最终发挥抗炎活性^[89]。有研究表明，多酚类植物化学物也可改变脂筏的动态结构，调控炎症信号传导^[90]。EGCG 的抗炎活性与其调控定位在脂筏中的信号分子 67LR 有关，EGCG 可与 67LR 结合，上调 HT-29 细胞中 Toll 相互作用蛋白 (TOLLIP) 的表达，TOLLIP 进一步负调控 TLR 信号传导，从而抑制炎症反应^[91]。Fc ϵ RI 是一种高亲和力免疫球蛋白 E (IgE) 受体，存在于细胞表面，可被募集到脂筏中参与炎症反应的调控。多酚类化合物 EGCG、染料木素、槲皮素、木犀草素和芹菜素可通过破坏脂筏结构完整性，进而调控 Fc ϵ RI 信号通路，发挥抑制 CLGI 的活性^[90,92]。

3.6 调节肠道菌群

近年来，大量研究表明机体健康与肠道菌群 (Gut microbiota) 息息相关。肠道菌群参与调节 CLGI 的发生，在自身免疫性疾病、代谢综合征、NCDs、炎症性肠病、神经精神疾病等疾病的发生发展中发挥重要作用。越来越多的研究发现，植物化学物可以调节肠道菌群进而调控炎症。高尿酸血症 (HUA) 是由嘌呤代谢异常和血清尿酸浓度升高引起，常伴有炎症和肠道紊乱。绿原酸可增加 HUA 小鼠肠道中产短链脂肪酸 (SCFA) 细菌的相对丰度，包括拟杆菌属、普雷沃菌科 UGC-001 和 Butyricimonas，并逆转肠道菌群的嘌呤代谢和谷氨酸代谢功能。与此同时，绿原酸显著缓解了炎症，表现为降低了血清 LPS 水平及 IL-1 β 、TNF- α 等炎症因子的 mRNA 表达，并抑制了肾脏中 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路的激活^[93]。Yan 等发现绿原酸可通过减少类杆菌产生的 LPS 保护吡啶美辛诱导的炎症和粘膜损伤^[94]。Palocz 等报道绿原酸联合植物乳杆菌 2142 可减少 LPS 诱导的 IPEC-J2 细胞的炎症和氧化应激^[95]。Xiong 等发现在蛋氨酸和胆碱缺乏 (MCD) 饮食诱导的非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 小鼠中，大豆皂苷 A₂ 可能通过调节胆汁酸和肠道菌群来缓解脂肪性肝炎^[96]。给慢性肾病患者补充姜黄素 6 个月后，血浆中促炎因子水平显著降低，肠道中志贺氏埃希氏菌显著降低，而梭状芽孢杆菌显著升高，尤其是在科水平上，乳酸菌科 spp. 在补

充姜黄素的最后 3 个月显著升高^[97]。姜黄素还可通过调节肠道菌群改善慢性肠炎^[98]、肥胖脂肪组织炎症^[99]和脂肪性肝炎^[58]。葡萄籽原花青素提取物可通过调节肠道菌群缓解 D-半乳糖诱导的衰老小鼠模型的炎症和氧化应激^[100]。原花青素还可通过调节肠道菌群缓解肥胖大鼠^[101]及结肠炎小鼠^[102]的炎症反应。Liu 等报道槲皮素干预可通过减少拟杆菌 (*Bacteroides*) 缓解母体细颗粒物 (PM2.5) 暴露引起的子代氧化应激、炎症和结肠紧密连接损伤^[103]。白藜芦醇可通过调节肠道菌群缓解高脂饮食小鼠的 CLGI^[104]，还可减轻非酒精性脂肪肝炎^[105]、糖尿病肾病引起的炎症^[106]和结肠炎^[107]。

3.7 其他

植物化学物调控慢性炎症的机制复杂，除上述外，还包括调控炎症小体 (Inflammasome)^[108]；Nrf2^[109]、AP-1^[110]及 MAPKs^[110,111] 信号通路；微小 RNA (miRNA)^[112]；内质网应激^[113]等。

结 语

目前，有关植物化学物调控慢性炎症的活性虽然有一定数量的流行病学临床研究证据，但绝大多数证据来自于动物和体外细胞实验研究。在循证医学体系中，动物和体外细胞实验研究的证据力度低于流行病学临床研究，因此亟待开展更多的流行病学临床研究，尤其是大型前瞻性队列研究和随机双盲对照设计的干预研究。植物化学物调控慢性炎症的机制较为复杂，动物和体外细胞实验研究能够帮助我们弄清这些机制，但也亟待更多更深入的研究。

主要参考文献：

[1] Bonita R, Magnusson R, Bovet P, Zhao D, Malta DC, Geneau R, Suh I, Thankappan KR, Mckee M, Hospedales J, de Courten M, Capewell S, Beaglehole R. Country actions to meet UN commitments on non-communicable diseases: a stepwise approach. *Lancet*, 2013, 381 (9866): 575-584.

[2] Huang C, Yu H, Koplan JP. Can China diminish its burden of non-communicable disease and injuries by promoting health in its policies, practices, and incentives? *Lancet*, 2014, 384 (9945): 783-792.

[3] Camps J, García-Heredia A. Introduction: oxidation and inflammation, a molecular link between non-communicable diseases. *Advances in Experimental Medicine and Bi-*

ology, 2014, 824: 1-4.

[4] Kozłowska A, Dzierzanowski T. Targeting inflammation by anthocyanins as the novel therapeutic potential for chronic diseases: an update. *Molecules*, 2021, 26 (14): 4380.

[5] Mitharwal S, Kumar A, Chauhan K, Taneja NK. Nutritional, phytochemical composition and potential health benefits of taro (*Colocasia esculenta* L.) leaves: A review. *Food Chemistry*, 2022, 383: 132406.

[6] Iniguez AB, Zhu MJ. Hop bioactive compounds in prevention of nutrition-related noncommunicable diseases. 2021, 61 (11): 1900-1913.

[7] Kuprash DV, Nedospasov SA. Molecular and cellular mechanisms of inflammation. *Biochemistry (Moscow)*, 2016, 81 (11): 1237-1239.

[8] Murakami M, Hirano T. The molecular mechanisms of chronic inflammation development. *Frontiers in Immunology*, 2012, 3: 323.

[9] Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation and cancer. *Cell*, 2010, 140 (6): 883-899.

[10] Noh JW, Jun MS, Yang HK, Lee BC. Cellular and molecular mechanisms and effects of berberine on obesity-induced inflammation. *Biomedicines*, 2022, 10 (7): 1739.

[11] 孙长颢 主编, 营养与食品卫生学 (第 8 版), 2018, 北京: 人民卫生出版社。

[12] Tian Y, Su L, Wang J, Duan X, Jiang X. Fruit and vegetable consumption and risk of the metabolic syndrome: A meta-analysis. *Public Health Nutrition*, 2018, 21 (4): 756-765.

[13] Wallace TC, Bailey RL, Blumberg JB, Freeman BB, Chen CO, Crowe-White KM, Drewnowski A, Hooshmand S, Johnson E, Lewis R, Murray R, Shapses SA, Wang DD. Fruits, vegetables, and health: A comprehensive narrative, umbrella review of the science and recommendations for enhanced public policy to improve intake, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2020, 60 (13): 2174-2211.

[14] Nanri, A., D. Yoshida, T. Yamaji, T. Mizoue, R. Takayanagi, and S. Kono. Dietary patterns and C-reactive protein in Japanese men and women. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2008, 87 (5): 1488-1496.

- [15] Salas-Salvado, J., A. Garcia-Arellano, R. Estruch, F. Marquez-Sandoval, D. Corella, M. Fiol, E. Gomez-Gracia, E. Vinos, F. Aros, and C. Herrera. Components of the Mediterranean-type food pattern and serum inflammatory markers among patients at high risk for cardiovascular disease. *European Journal of Clinical Nutrition*, 2008, 62 (5): 651–659.
- [16] Barbaresko, J., M. Koch, M. B. Schulze, and U. Nöthlings. Dietary pattern analysis and biomarkers of low-grade inflammation: A systematic literature review. *Nutrition Reviews*, 2013, 71 (8): 511–527.
- [17] Bonaccio M, Pounis G, Cerletti C, Donati MB, Iacoviello L, de Gaetano G, and MOLI-SANI Study Investigators. Mediterranean diet, dietary polyphenols and low grade inflammation: Results from the MOLI-SANI study: Mediterranean diet, polyphenols and low grade inflammation. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2017, 83 (1): 107–113.
- [18] Yongzhu Zhang, Esra Capanoglu, Linshu Jiao, Liqing Yin, Xianjin Liu, Ran Wang, Jianbo Xiao & Baiyi Lu Coarse cereals modulating chronic low-grade inflammation: review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2022, DOI: 10.1080/10408398.2022.2070596.
- [19] Godos, J., Giampieri, F., Micek, A., Battino, M., Forbes-Hernandez, T. Y., Quiles, J. L., Paladino, N., Falzone, L., Grosso, G. Effect of Brazil nuts on selenium status, blood lipids, and biomarkers of oxidative stress and inflammation: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11 (2): 403.
- [20] Riegsecker S, Wiczynski D, Kaplan MJ, Ahmed S. Potential benefits of green tea polyphenol EGCG in the prevention and treatment of vascular inflammation in rheumatoid arthritis. *Life Sciences*, 2013, 93: 307–312.
- [21] Zhou J, Mao L, Xu P, Wang Y. Effects of (–)-epigallocatechin gallate (EGCG) on energy expenditure and microglia-mediated hypothalamic inflammation in mice fed a high-fat diet. *Nutrients*, 2018, 10 (11): 1681.
- [22] Prokosa MI. Indicators of endothelial dysfunction, markers of inflammation and lipid metabolism in patients with hypertension with the administration of quercetin. *Wiad Lek*, 2022, 75 (6): 1653–1657.
- [23] Fadin M, Nicoletti MC, Pellizzato M, Accardi M, Baietti MG, Fratter A. Effectiveness of the integration of quercetin, turmeric, and N-acetylcysteine in reducing inflammation and pain associated with endometriosis. In-vitro and in-vivo studies. 2020, 72 (5): 285–291.
- [24] Sajadi Hezaveh Z, Azarkeivan A, Janani L, Hosseini S, Shidfar F. The effect of quercetin on iron overload and inflammation in beta-thalassemia major patients: A double-blind randomized clinical trial. *Complementary therapies in medicine*, 2019, 46: 24–28.
- [25] Dower JI, Geleijnse JM, Gijbbers L, Schalkwijk C, Kromhout D, Hollman PC. Supplementation of the pure flavonoids epicatechin and quercetin affects some biomarkers of endothelial dysfunction and inflammation in (pre) hypertensive adults: a randomized double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Journal of Nutrition*, 2015, 145 (7): 1459–1463.
- [26] Boots AW, Drent M, de Boer VC, Bast A, Haenen GR. Quercetin reduces markers of oxidative stress and inflammation in sarcoidosis. *Clinical Nutrition*, 2011, 30 (4): 506–512.
- [27] Askari G, Ghiasvand R, Feizi A, Ghanadian SM, Karimian J. The effect of quercetin supplementation on selected markers of inflammation and oxidative stress. *Journal of Research in Medical Sciences*, 2012, 17 (7): 637–641.
- [28] Pfeuffer M, Auinger A, Bley U, Kraus-Stojanowicz I, Laue C, Winkler P, Rufer CE, Frank J, Bosch-Saadatmandi C, Rimbach G, Schrezenmeir J. Effect of quercetin on traits of the metabolic syndrome, endothelial function and inflammation in men with different APOE isoforms. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases*, 2013, 23 (5): 403–409.
- [29] McAnulty LS, Miller LE, Hosick PA, Utter AC, Quindry JC, McAnulty SR. Effect of resveratrol and quercetin supplementation on redox status and inflammation after exercise. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 2013, 38 (7): 760–765.
- [30] O'Fallon KS, Kaushik D, Michniak-Kohn B, Dunne CP, Zambraski EJ, Clarkson PM. Effects of quercetin supplementation on markers of muscle damage and in-

flammation after eccentric exercise. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, 2012, 22 (6): 430–437.

[31] Jokioja J, Linderborg KM, Korteniemi M, Nuora A, Heinonen J, Sainio T, Viitanen M, Kallio H, Yang B. Anthocyanin-rich extract from purple potatoes decreases postprandial glycemic response and affects inflammation markers in healthy men. *Food Chemistry*, 2020, 310: 125797.

[32] Hurst RD, Lyall KA, Wells RW, Sawyer GM, Lomiwes D, Ngametua N, Hurst SM. Daily consumption of an anthocyanin-rich extract made from new Zealand blackcurrants for 5 weeks supports exercise recovery through the management of oxidative stress and inflammation; a randomized placebo controlled pilot study. *Frontiers in Nutrition*, 2020, 7: 16.

[33] Feringa HHH, Laskey DA, Dickson JE, Coleman CI. The effect of grape seed extract on cardiovascular risk markers: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of the American Dietetic Association*, 2011, 111 (8): 1173–1181.

[34] Usharani P, Mateen AA, Naidu MUR, Raju YSN, Chandra N. Effect of NCB-02, atorvastatin and placebo on endothelial function, oxidative stress and inflammatory markers in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, parallel-group, placebo-controlled, 8-week study. *Drugs R D*, 2008, 9 (4): 243–250.

[35] Hayden MS, Ghosh S. Shared principles in NF- κ B signaling. *Cell*, 2008, 132: 344–362.

[36] Hoffmann A, Baltimore D. Circuitry of nuclear factor κ B signaling. *Immunological Reviews*, 2006, 210: 171–186.

[37] Liu D, Perkins JT, Hennig B. EGCG prevents PCB-126-induced endothelial cell inflammation via epigenetic modifications of NF- κ B target genes in human endothelial cells. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 2016, 28: 164–170.

[38] Zhang M, Lin JM, Li XS, Li J. Quercetin ameliorates LPS-induced inflammation in human peripheral blood mononuclear cells by inhibition of the TLR2-NF- κ B pathway. *Genetics and Molecular Research*, 2016, 15 (2),

doi: 10.4238/gmr.15028297.

[39] Karlsen A, Retterstol L, Lakke P, Paur I, Bøhn SK, Sandvik L, Blomhoff R. Anthocyanins inhibit nuclear factor- κ B activation in monocytes and reduce plasma concentrations of pro-inflammatory mediators in healthy adults. *Journal of Nutrition*, 2007, 137 (8): 1951–1954.

[40] Zha LY, Mao LM, Lu XC, Deng H, Ye JF, Chu XW, Sun SX, Luo HJ. Anti-inflammatory effect of soyasaponins through suppressing nitric oxide production in LPS-stimulated RAW264.7 cells by attenuation of NF- κ B-mediated nitric oxide synthase expression. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2011, 21 (8): 2415–2418.

[41] Dai C, Li B, Zhou Y, Li D, Zhang S, Li H, Xiao X, Tang S. Curcumin attenuates quinocetone induced apoptosis and inflammation via the opposite modulation of Nrf2/HO-1 and NF- κ B pathway in human hepatocyte L02 cells. *Food and Chemical Toxicology*, 2016, 95: 52–63.

[42] Yang QB, He YL, Zhong XW, Xie WG, Zhou JG. Resveratrol ameliorates gouty inflammation via upregulation of sirtuin 1 to promote autophagy in gout patients. *Inflammopharmacology*, 2019, 27 (1): 47–56.

[43] Salari S, Ghorbanpour A, Marefati N, Baluchnejadmojarad T, Roghani M. Therapeutic effect of lycopene in lipopolysaccharide nephrotoxicity through alleviation of mitochondrial dysfunction, inflammation, and oxidative stress. *Molecular Biology Reports*, 2022, 49 (9): 8429–8438.

[44] El Badawy SA, Ogaly HA, Abd-Elsalam RM, Azouz AA. Benzyl isothiocyanates modulate inflammation, oxidative stress, and apoptosis via Nrf2/HO-1 and NF- κ B signaling pathways on indomethacin-induced gastric injury in rats. *Food & Function*, 2021, 12 (13): 6001–6013.

[45] Kang J, Sung M, Kawada T, Yoo H, Kim Y, Kim J, Yu R. Soybean saponins suppress the release of proinflammatory mediators by LPS-stimulated peritoneal macrophages. *Cancer Letters*, 2005, 230 (2): 219–227.

[46] Lee I, Park Y, Yeo H, Han MJ, Kim D. Soyasaponin I attenuates TNBS-induced colitis in mice by inhibiting NF- κ B pathway. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2010, 58 (20): 10929–10934.

[47] Kitagawa I, Taniyama T, Nagahama Y, Okuba K, Yamauchi F, Yoshikawa M. Saponin and saponin XLII.

Structures of acetyl-soyasaponins A1, A2, and A3, astringent partially acetylated bisdesmosides of soyasapogenol A, from American soybean, the seeds of *Glycine max* MERRILL. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 1988, 36 (8): 2819–2828.

[48] Lee IA, Park YJ, Joh EH, Kim DH. Soyasapogenin Ab ameliorates colitis by inhibiting the binding of lipopolysaccharide (LPS) to toll-like receptor (TLR) 4 on macrophages. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2011, 59 (24): 13165–13172.

[49] Sahin H, Trautwein C, Wasmuth HE. TLR4 stresses the liver. *Gut*, 2012, 61 (9): 1241–1242.

[50] Lu YC, Yeh WC, Ohashi PS. LPS/TLR4 signal transduction pathway. *Cytokine*, 2008, 42 (2): 145–151.

[51] Kawai T, Akira S. Signaling to NF- κ B by Toll-like receptors. *TRENDS in Molecular Medicine*, 2007, 13 (11): 460–469.

[52] Kim SH, Bang J, Son CN, Baek WK, Kim JM. Grape seed proanthocyanidin extract ameliorates murine autoimmune arthritis through regulation of TLR4/MyD88/NF-kappaB signaling pathway. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 2018, 33 (3): 612–621.

[53] Chen JB, Ullah H, Zheng Z, Gu XF, Su CH, Xiao LY, Wu XL, Xiong F, Li Q, Zha LY. Soyasaponins reduce inflammation by downregulating MyD88 expression and suppressing the recruitments of TLR4 and MyD88 into lipid rafts. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 2020, 20: 167.

[54] Xiangfu Gu, Jiaqi Tang, Yue Zhao, Chuhong Su, Lingyu Xiao, Huiyu Luo, Yuguo Liu, Fei Xiong, Zhongdaixi Zheng, Junbin Chen, Longying Zha. Soyasapogenin A1 inhibits the lipid raft recruitment and dimerization of TLR4, MyD88, and TRIF by maintaining cholesterol homeostasis in palmitic acid-stimulated inflammatory Raw264.7 macrophage cell line. *Journal of Functional Foods*, 2021, 87: 104789.

[55] Zhao B, Zhang Q, Liang X, Xie J, Sun Q. Quercetin reduces inflammation in a rat model of diabetic peripheral neuropathy by regulating the TLR4/MyD88/NF-kappaB signalling pathway. *European Journal of Pharmacology*, 2021, 912: 174607.

[56] Bhaskar S, Sudhakaran PR, Helen A. Quercetin attenuates atherosclerotic inflammation and adhesion molecule expression by modulating TLR-NF-kappaB signaling pathway. *Cellular Immunology*, 2016, 310: 131–140.

[57] Gao Y, Zhuang Z, Lu Y, Tao T, Zhou Y, Liu G, Wang H, Zhang D, Wu L, Dai H, Li W, Hang C. Curcumin mitigates neuro-inflammation by modulating microglia polarization through inhibiting TLR4 axis signaling pathway following experimental subarachnoid hemorrhage. *Frontiers in Neuroscience*, 2019, 13: 1223.

[58] Feng D, Zou J, Su D, Mai H, Zhang S, Li P, Zheng X. Curcumin prevents high-fat diet-induced hepatic steatosis in ApoE (-/-) mice by improving intestinal barrier function and reducing endotoxin and liver TLR4/NF-kappaB inflammation. *Nutrition & Metabolism*, 2019, 16: 79.

[59] Zhang Y, Zeng Y. Curcumin reduces inflammation in knee osteoarthritis rats through blocking TLR4/MyD88/NF-kappaB signal pathway. *Drug Development Research*, 2019, 80 (3): 353–359.

[60] Jiang H, Duan J, Xu K, Zhang W. Resveratrol protects against asthma-induced airway inflammation and remodeling by inhibiting the HMGB1/TLR4/NF-kappaB pathway. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2019, 18 (1): 459–466.

[61] Tong W, Chen X, Song X, Chen Y, Jia R, Zou Y, Li L, Yin L, He C, Liang X, Ye G, Lv C, Lin J, Yin Z. Resveratrol inhibits LPS-induced inflammation through suppressing the signaling cascades of TLR4-NF-kappaB/MAPKs/IRF3. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2020, 19 (3): 1824–1834.

[62] Chen J, Cao X, Cui Y, Zeng G, Chen J, Zhang G. Resveratrol alleviates lysophosphatidylcholine-induced damage and inflammation in vascular endothelial cells. *Molecular Medicine Reports*, 2018, 17 (3): 4011–4018.

[63] Capiralla H, Vingtdoux V, Zhao H, Sankowski R, Al-Abed Y, Davies P, Marambaud P. Resveratrol mitigates lipopolysaccharide-and Abeta-mediated microglial inflammation by inhibiting the TLR4/NF-kappaB/STAT signaling cascade. *Journal of Neurochemistry*, 2012, 120 (3): 461–472.

[64] Rath E, Haller D. Inflammation and cellular

stress; a mechanistic link between immune-mediated and metabolically driven pathologies. *European Journal of Nutrition*, 2011, 50 (4): 219–233.

[65] Park CM, Yoon HS. Chlorogenic Acid as a Positive Regulator in LPS-PG-Induced Inflammation via TLR4/MyD88-Mediated NF-kappaB and PI3K/MAPK Signaling Cascades in Human Gingival Fibroblasts. *Mediators of Inflammation*, 2022, 2127642.

[66] Han G, Zhang Y, Li H. The Combination Treatment of Curcumin and Probuocol Protects Chondrocytes from TNF-alpha Induced Inflammation by Enhancing Autophagy and Reducing Apoptosis via the PI3K-Akt-mTOR Pathway. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021, 5558066.

[67] Chen G, Liu S, Pan R, Li G, Tang H, Jiang M, Xing Y, Jin F, Lin L, Dong J. Curcumin Attenuates gp120-Induced Microglial Inflammation by Inhibiting Autophagy via the PI3K Pathway. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 2018, 38 (8): 1465–1477.

[68] Zhong W, Qian K, Xiong J, Ma K, Wang A, Zou Y. Curcumin alleviates lipopolysaccharide induced sepsis and liver failure by suppression of oxidative stress-related inflammation via PI3K/AKT and NF-kappaB related signaling. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2016, 83: 302–313.

[69] Peairs A, Dai R, Gan L, Shimp S, Rylander MN, Li L, Reilly CM. Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) attenuates inflammation in MRL/lpr mouse mesangial cells. *Cellular & Molecular Immunology*, 2010, 7 (2): 123–132.

[70] Yao X, Mei Y, Mao W. Quercetin Improves Mitochondrial Function and Inflammation in H₂O₂-Induced Oxidative Stress Damage in the Gastric Mucosal Epithelial Cell by Regulating the PI3K/AKT Signaling Pathway. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2021, 1386078.

[71] Lu XL, Zhao CH, Yao XL, Zhang H. Quercetin attenuates high fructose feeding-induced atherosclerosis by suppressing inflammation and apoptosis via ROS-regulated PI3K/AKT signaling pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2017, 85: 658–671.

[72] Tang Y, Li J, Gao C, Xu Y, Li Y, Yu X, Wang J, Liu L, Yao P. Hepatoprotective Effect of Quercetin on Endoplasmic Reticulum Stress and Inflammation after In-

tense Exercise in Mice through Phosphoinositide 3-Kinase and Nuclear Factor-Kappa B, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, 8696587.

[73] Li L, Li J, Wang Y, Liu X, Li S, Wu Y, Tang W, Qiu Y. Resveratrol prevents inflammation and oxidative stress response in LPS-induced human gingival fibroblasts by targeting the PI3K/AKT and Wnt/beta-catenin signaling pathways. *Genetics and Molecular Biology*, 2021, 44 (3): e20200349.

[74] Xu D, Li Y, Zhang B, Wang Y, Liu Y, Luo Y, Niu W, Dong M, Liu M, Dong H, Zhao P, Li Z. Resveratrol alleviate hypoxic pulmonary hypertension via anti-inflammation and anti-oxidant pathways in rats. *International journal of Medical Sciences*, 2016, 13 (12): 942–954.

[75] Liu Q, Zhang J, Xiao C, Su D, Li L, Yang C, Zhao Z, Jiang W, You Z, Zhou T. Akebia saponin D protects hippocampal neurogenesis from microglia-mediated inflammation and ameliorates depressive-like behaviors and cognitive impairment in mice through the PI3K-Akt pathway. *Frontiers in Pharmacology*, 2022, 13, 927419.

[76] Zhou YD, Hou JG, Liu W, Ren S, Wang YP, Zhang R, Chen C, Wang Z, Li W. 20 (R) -ginsenoside Rg3, a rare saponin from red ginseng, ameliorates acetaminophen-induced hepatotoxicity by suppressing PI3K/AKT pathway-mediated inflammation and apoptosis. *International Immunopharmacology*, 2018, 59: 21–30.

[77] Yan T, Yu X, Sun X, Meng D, Jia JM. A new steroidal saponin, furotrilliumoside from *Trillium tschonoskii* inhibits lipopolysaccharide-induced inflammation in Raw264.7 cells by targeting PI3K/Akt, MARK and Nrf2/HO-1 pathways. *Fitoterapia*, 2016, 115: 37–45.

[78] Bitar MS, Ayed AK, Abdel-Halim SM, Isenovic ER, Al-Mulla F. Inflammation and apoptosis in aortic tissues of aged type II diabetes; amelioration with alpha-lipoic acid through phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-dependent mechanism. *Life Sciences*, 2010, 86: 844–53.

[79] Liu YC, Zou XB, Chai YF, Yao YM. Macrophage polarization in inflammatory diseases. *International Journal of Biological Sciences*, 2014, 10 (5): 520–529.

[80] Bikash Thapa 1, Keunwook Lee. Metabolic influence on macrophage polarization and pathogenesis. *BMB*

Reports, 2019, 52 (6): 360–372.

[81] Tan RZ, Liu J, Zhang YY, Wang HL, Li JC, Liu YH, Zhong X, Zhang YW, Yan Y, Lan HY, Wang L. Curcumin relieved cisplatin-induced kidney inflammation through inhibiting Mincle-maintained M1 macrophage phenotype. *Phytomedicine*, 2019, 284–294.

[82] Li B, Hu Y, Zhao Y, Cheng M, Qin H, Cheng T, Wang Q, Peng X, Zhang X. Curcumin Attenuates Titanium Particle-Induced Inflammation by Regulating Macrophage Polarization In Vitro and In Vivo. *Frontiers in Immunology*, 2017, 8: 55.

[83] Karuppagounder V, Arumugam S, Thandavarayan RA, Sreedhar R, Giridharan VV, Afrin R, Harima M, Miyashita S, Hara M, Suzuki K, Nakamura M, Ueno K, Watanabe K. Curcumin alleviates renal dysfunction and suppresses inflammation by shifting from M1 to M2 macrophage polarization in daunorubicin induced nephrotoxicity in rats. *Cytokine*, 2016, 84: 1–9.

[84] Wang Y, Li C, Wan Y, Qi M, Chen Q, Sun Y, Sun X, Fang J, Fu L, Xu L, Dong B, Wang L. Quercetin-Loaded Ceria Nanocomposite Potentiate Dual-Directional Immunoregulation via Macrophage Polarization against Periodontal Inflammation. *Small*, 2021, 17 (41): e2101505.

[85] Kim CS, Choi HS, Joe Y, Chung HT, Yu R. Induction of heme oxygenase-1 with dietary quercetin reduces obesity-induced hepatic inflammation through macrophage phenotype switching. *Nutrition research and practice*, 2016, 10 (6): 623–628.

[86] Praddle A, Keller P, Florin EL, Simons K, Horber JK. Sphingolipid-cholesterol rafts diffuse as small entities in the plasma membrane of mammalian cells. *Journal of Cellular Biology*, 2000, 148 (5): 997–1008.

[87] Head BP, Patel HH, Insel PA. Interaction of membrane/lipid rafts with the cytoskeleton: impact on signaling and function membrane/lipid rafts, mediators of cytoskeletal arrangement and cell signaling. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2014, 1838 (2): 532–545.

[88] Zhang YJ, Chen FP, Chen JD, Huang SQ, Chen JB, Huang J, Li N, Sun SX, Chu XW, Zha LY. Soyasaponin Bb inhibits the recruitment of toll-like receptor 4 (TLR4) into lipid rafts and its signaling pathway by suppress-

ing the nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase-dependent generation of reactive oxygen species. *Molecular Nutrition and Food Research*, 2016, 60 (7): 1532–1543.

[89] Gu XF, Tang JQ#, Zhao Y#, Su CH, Xiao LY, Luo HY, Liu YG, Xiong F, Zheng ZDX, Chen JB, Zha LY. Soyasaponin A₁ inhibits the lipid raft recruitment and dimerization of TLR4, MyD88, and TRIF by maintaining cholesterol homeostasis in palmitic acid-stimulated inflammatory Raw264.7 macrophage cell line. *Journal of Functional Foods*, 2021 (Nov), 87: 104789.

[90] Wang RF, Zhu W, Peng JM, Li KK, Li CM. Lipid rafts as potential mechanistic targets underlying the pleiotropic actions of polyphenols. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2022, 62 (2): 311–324.

[91] Byun EB, Kim WS, Sung NY, Byun EH. Epigallocatechin-3-gallate regulates anti-inflammatory action through 67-kDa laminin receptor-mediated tollip signaling induction in lipopolysaccharide-stimulated human intestinal epithelial cells. *Cellular Physiology and Biochemistry: International Journal of Experimental Cellular Physiology, Biochemistry, and Pharmacology*, 2018, 46 (5): 2072–2081.

[92] Lin ML, Lu YC, Chen HY, Lee CC, Chung JG, Chen SS. Suppressing the formation of lipid raft-associated Rac1/PI3K/Akt signaling complexes by curcumin inhibits SDF-1 α -induced invasion of human esophageal carcinoma cells. *Molecular Carcinogenesis*, 2014, 53 (5): 360–379.

[93] Zhou X, Zhang B, Zhao X, Lin Y, Wang J, Wang X, Hu N, Wang S. Chlorogenic acid supplementation ameliorates hyperuricemia, relieves renal inflammation, and modulates intestinal homeostasis. *Food & Function*, 2021, 12 (12): 5637–5649.

[94] Yan Y, Zhou X, Guo K, Zhou F, Yang H. Chlorogenic acid protects against indomethacin-induced inflammation and mucosa damage by decreasing bacteroides-derived LPS. *Frontiers in immunology*, 2020, 11: 1125.

[95] Palocz O, Paszti-Gere E, Galfi P, Farkas O. Chlorogenic Acid Combined with *Lactobacillus plantarum* 2142 Reduced LPS-Induced Intestinal Inflammation and Oxidative Stress in IPEC-J2 Cells. *PLoS One*, 2016, 11 (11): e0166642.

- [96] Xiong F, Zheng ZDX, Xiao LY, Su CH, Chen JB, Gu XF, Tang JQ, Zhao Y, Luo HY, Zha LY. Soyasaponin A₂ alleviates steatohepatitis possibly through regulating bile acids and gut microbiota in the methionine and choline deficient (MCD) diet-induced non-alcoholic steatohepatitis (NASH) mice. *Molecular Nutrition and Food Research*, 2021 (July), 65 (14): e2100067.
- [97] Pivari F, Mingione A, Piazzini G, Ceccarani C, Ottaviano E, Brasacchio C, Dei Cas M, Vischi M, Cozzolino MG, Fogagnolo P, Riva A, Petrangolini G, Barrea L, Di Renzo L, Borghi E, Signorelli P, Paroni R, Soldati L. Curcumin Supplementation (Meriva (R)) Modulates Inflammation, Lipid Peroxidation and Gut Microbiota Composition in Chronic Kidney Disease. *Nutrients*, 2022, 14 (1). DOI: 10.3390/nu14010231.
- [98] Seiwert, N. Fahrer, J. Nagel, G. Frank, J. Behnam, D. Kaina, B. Curcumin Administered as Micellar Solution Suppresses Intestinal Inflammation and Colorectal Carcinogenesis. *Nutrition and Cancer*, 2021, 73 (4): 686–693.
- [99] Islam T, Kobozev I, Albracht-Schulte K, Mistretta B, Scoggin S, Yosofvand M, Moussa H, Zabet-Moghaddam M, Ramalingam L, Gunaratne PH, Moustaid-Moussa N. Curcumin Reduces Adipose Tissue Inflammation and Alters Gut Microbiota in Diet-Induced Obese Male Mice. *Molecular Nutrition and Food Research*, 2021, 65 (22): e2100274.
- [100] Sheng K, Yang J, Xu Y, Kong X, Wang J, Wang Y. Alleviation effects of grape seed proanthocyanidin extract on inflammation and oxidative stress in a D-galactose-induced aging mouse model by modulating the gut microbiota. *Food & Function*, 2022, 13 (3): 1348–1359.
- [101] Mokrani M, Charradi K, Limam F, Aouani E, Urdaci MC. Grape seed and skin extract, a potential prebiotic with anti-obesity effect through gut microbiota modulation. *Gut Pathogens*, 2022, 14 (1): 30.
- [102] Sheng K, Zhang G, Sun M, He S, Kong X, Wang J, Zhu F, Zha X, Wang Y. Grape seed proanthocyanidin extract ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis through intestinal barrier improvement, oxidative stress reduction, and inflammatory cytokines and gut microbiota modulation. *Food & Function*, 2020, 11 (9): 7817–7829.
- [103] Liu W, Zhou Y, Qin Y, Yu L, Li R, Chen Y, Xu Y. Quercetin Intervention Alleviates Offspring's Oxidative Stress, Inflammation, and Tight Junction Damage in the Colon Induced by Maternal Fine Particulate Matter (PM2.5) Exposure through the Reduction of Bacteroides. *Nutrients*, 2020, 12 (10). DOI: 10.3390/nu12103095.
- [104] Wang P, Ma Y, Wang D, Zhao W, Hu X, Chen F, Zhao X. Protective Effects of Dietary Resveratrol against Chronic Low-Grade Inflammation Mediated through the Gut Microbiota in High-Fat Diet Mice. *Nutrients*, 2022, 14 (10). DOI: 10.3390/nu14101994.
- [105] Chen M, Hou P, Zhou M, Ren Q, Wang X, Huang L, Hui S, Yi L, Mi M. Resveratrol attenuates high-fat diet-induced non-alcoholic steatohepatitis by maintaining gut barrier integrity and inhibiting gut inflammation through regulation of the endocannabinoid system. *Clinical Nutrition*, 2020, 39 (4): 1264–1275.
- [106] Cai TT, Ye XL, Li RR, Chen H, Wang YY, Yong HJ, Pan ML, Lu W, Tang Y, Miao H, Snijders AM, Mao JH, Liu XY, Lu YB, Ding DF. Resveratrol Modulates the Gut Microbiota and Inflammation to Protect Against Diabetic Nephropathy in Mice. *Frontiers in pharmacology*, 2020, 11: 1249.
- [107] Alrafas HR, Busbee PB, Chitrala KN, Nagarkatti M, Nagarkatti P. Alterations in the Gut Microbiome and Suppression of Histone Deacetylases by Resveratrol Are Associated with Attenuation of Colonic Inflammation and Protection Against Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Medicine*, 2020, 9 (6): 1796.
- [108] Chen Y, Li C, Duan S, Yuan X, Liang J, Hou S. Curcumin attenuates potassium oxonate-induced hyperuricemia and kidney inflammation in mice. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2019, 118: 109195.
- [109] Bao L, Li J, Zha D, Zhang L, Gao P, Yao T, Wu X. Chlorogenic acid prevents diabetic nephropathy by inhibiting oxidative stress and inflammation through modulation of the Nrf2/HO-1 and NF-κB pathways. *International Immunopharmacology*, 2018, 54: 245–253.
- [110] Li L, Wang L, Wu Z, Yao L, Wu Y, Huang L, Liu K, Zhou X, Gou D. Anthocyanin-rich fractions from red raspberries attenuate inflammation in both RAW264.7 macro-

phages and a mouse model of colitis. *Scientific Reports*, 2014, 4: 6234.

[111] Meng Z, Yan C, Deng Q, Gao DF, Niu XL. Curcumin inhibits LPS-induced inflammation in rat vascular smooth muscle cells in vitro via ROS-relative TLR4-MAPK/NF-kappaB pathways. *Acta pharmacologica Sinica*, 2013, 34 (7): 901–11.

[112] Gao F, Lei J, Zhang Z, Yang Y, You H. Cur-

cumin alleviates LPS-induced inflammation and oxidative stress in mouse microglial BV2 cells by targeting miR-137-3p/NeuroD1. *RSC Advances*, 2019, 9 (66): 38397–38406.

[113] Chu Z, Ma G, Sun X, Xu Z, Zhang J. Inflammatory Cytokines in Mouse Retinas and ARPE – 19 Cells: Potentially Useful Dietary Supplement for Age-Related Eye Dysfunction. *Journal of Medicinal Food*, 2020, 23 (5): 499–507.



美国人膳食炎症指数与类风湿关节炎风险之间的关联

The Association between Dietary Inflammation Index and the Risk of Rheumatoid Arthritis in Americans

Xiang, S., Wang, Y., Qian, S. *et al.*

浙江中医药大学基础医学院浙江省杭州市滨江区滨文路 548 号

Clin Rheumatol 41, 2647–2658 (2022). <https://doi.org/10.1007/s10067-022-06217-9>

背景: 膳食炎症指数 (DII) 与类风湿性关节炎 (RA) 之间存在相关性, 但此结论未考虑混杂因素的影响。本研究以美国人为研究对象, 进一步探讨 DII 与 RA 风险之间的关系。

方法: 数据来自 2005–2018 年全国健康和营养检查调查 (NHANES) 数据库, 包括 1819 个自我报告的类风湿性关节炎个体和 8602 个非类风湿性关节炎个体。分析方法包括 logistic 回归法、可加性模型法、平滑曲线拟合法和递归算法。

结果: DII 与 RA 呈正相关 ($\beta=1.068$, 95% $CI=1.026\sim 1.111$, $P=0.001$)。这一结果在年龄小于 50 岁、女性、其他西班牙裔、 $BMI\geq 25$ 、联邦贫困率 $>185\%$ 的亚组分析中仍然存在, 并且在吸烟者中更为明显。结果表明, DII 与其他危险因素的叠加会增加 RA 的发病风险 ($\beta>1.068$)。此外, 风湿性关节炎患者的抗炎食物摄入不足, 符合地中海膳食模式。

结论: 饮食的炎症潜能与 RA 的发病风险呈正相关, 并与其他危险因素叠加作用, 增加患病风险。结果显示, 减少致炎食物的摄入可能是预防类风湿性关节炎发病的有效措施。但是只吃抗炎食物并不是最好的选择, 摄入一些促进炎症的食物, 如蛋白质、能量和总饱和酸, 也是维持人体生理功能所必需的。

要点:

- 膳食炎症指数 (DII) 与 RA 风险呈正相关。
- 当 DII 和其他危险因素同时出现时, 两者的作用会相互叠加, 增加 RA 的风险。
- 当 DII 相同时, 西班牙裔 RA 发病率更高。
- 致炎食物中, RA 患者仍然需要摄入蛋白质、能量和饱和脂肪酸。

关键词: 饮食; 膳食炎症指数; 炎症; 类风湿性关节炎

Background: The correlation between dietary inflammation

index (DII) and rheumatoid arthritis (RA) has been found, but the effect of confounding factors is not considered. This study aims to further explore the association between DII and RA risk by taking the Americans as the research object.

Methods: The data from the 2005–2018 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) database included 1819 self-reported RA individuals and 8602 non-RA individuals. The analytical methods include logistic regression, additive model, smooth curve fitting, and the recursive algorithm.

Results: There was a positive correlation between DII and RA in Americans ($\beta=1.068$, 95% $CI=1.026$ to 1.111 , $P=0.001$). This result was still presented in the subgroup analysis, including age less than 50 years, female, other Hispanics, $BMI\geq 25$, and federal poverty rate $>185\%$, and it was more pronounced in smokers. The results show that the superposition of DII and other risk factors would increase the risk of RA ($\beta>1.068$). In addition, individuals with RA are inadequate in intake of anti-inflammatory foods, in line with the Mediterranean diet.

Conclusions: The inflammatory potential of the diet is positively correlated with the risk of RA, and has a superimposed effect with other risk factors, increasing the probability of the risk of disease. These results emphasize that reducing the intake of pro-inflammatory foods may be an effective measure to prevent the onset of rheumatoid arthritis. However, eating anti-inflammatory foods exclusively is not the best option. Intaking some pro-inflammatory foods like protein, energy, and total saturated acids may be necessary to maintain the physiological function of the human body.

Key Points:

- Dietary inflammation index (DII) is positively correlated

with RA risk.

- When DII and other risk factors appear at the same time, the effects of the two will be superimposed on each other, increasing the risk of RA.

- When the DII is the same, Hispanic has a higher incidence

of RA.

- Among the pro-inflammatory foods, the intake of protein, energy, and saturated fatty acids is still required by RA patients.

Key words: Diet; Dietary inflammation index; Inflammation; Rheumatoid arthritis

抗炎营养素与肥胖相关代谢性炎症的研究现状与未来方向

Anti-Inflammatory Nutrients and Obesity-Associated Metabolic-Inflammation: State of the Art and Future Direction

Giuseppe Grosso, Daniela Laudisio, Evelyn Frias-Toral, Luigi Barrea, Giovanna Muscogiuri, Silvia Savastano and Annamaria Colao on behalf of the Obesity Programs of Nutrition, Education, Research and Assessment (OPERA) Group

Nutrients, 2022, 14, 1137. <https://doi.org/10.3390/nu14061137>

慢性低度炎症是心血管疾病、神经系统疾病和肿瘤等疾病的主要危险因素，而肥胖是诱发慢性低度炎症的关键因素。越来越多的证据表明膳食因素可能在系统性低度慢性炎症中发挥了重要的作用。本文综述了饮食因素与免疫系统的关联机制，重点介绍了特定的宏量营养素和植物化学物（如多酚）与低度慢性炎症的关系。

首先，机体在摄入不同的宏量营养素后，消化过程中肠道会产生不同程度的氧化应激水平，氧化应激升高会激活转录因子 NF- κ B，进而增加促炎细胞因子和炎症酶的表达，产生炎症。餐后氧化应激和炎症标志物的增加是食物消化过程中的正常生理现象。然而，摄入等能量的蛋白质、脂类和葡萄糖后，蛋白质引起的细胞内氧化应激最低，而脂肪引起的细胞内氧化应激最高。因此，不同宏量营养素可能以不同方式影响机体炎症状态。不同食物组合和膳食模式对机体炎症具有不同的影响。基于随机对照试验的 Meta 分析结果，植物性食物（如全谷物、水果和蔬菜）由于含有大量的维生素、纤维素和植物化学物，可以降低人体血清 C 反应蛋白（CRP）水平，减轻炎症。富含植物油（如橄榄油）、坚果以及大豆、豆类和干豆等其他植物性食物的食物组合对 CRP 水平会产生非显著意义的降低。就动物性食物而言，乳制品的

摄入能显著降低 CRP 水平，摄入红肉或者鸡蛋则对炎症标志物没有影响。人群干预实验 Meta 分析的大多数结果表明健康的膳食模式（如地中海饮食模式、DASH 膳食）能降低 CRP 水平。

其次，当观察某种特定的宏量营养素对机体炎症的影响时，会发现每一种宏量营养素的不同类型发挥着截然相反的作用，这就要关注“食物基质（Food matrix）”的概念，即构成某种食物的一种物理形式，其中特定成分（如营养素）所产生的功能不同于这一化合物在孤立或自由状态下所表现出的功能。这种现象在三大宏量营养素脂肪、蛋白质、碳水化合物中都有这样的研究证据支持。第一，迄今为止，关于饱和脂肪酸促炎活性的证据是最为全面的。这些发现可能取决于这样一个事实：大多数研究饱和脂肪酸丰富的饮食所起的作用的研究没有区分所涉及的分子类型，因此缺乏特异性。此外，饱和脂肪酸对人类健康的有害影响目前正在争论中，因为最近的荟萃分析没有提供令人信服的证据，证明饱和脂肪酸含量高与心脏代谢结局风险增加之间的联系。或许在研究时我们应该区分饱和脂肪酸不同的分子类型。长链饱和脂肪酸可以直接影响细胞寿命，激活许多炎症信号通路表现出促炎效应，但中短链脂肪酸却显示出保护作用。同时在研究



不饱和脂肪酸时也要区分，单不饱和脂肪酸与多不饱和脂肪酸都有研究证据表明其抗炎作用，但工业反式脂肪酸作为一种特殊的不饱和脂肪酸却会通过细胞毒性作用、改变细胞膜受体等发挥促炎效应。第二，摄食某些蛋白质（如鱼、海鲜和乳制品）时会观察到潜在的抗炎作用，其原因至少与其含有的生物活性肽有关。然而，在摄入某些含有甲胺成分的蛋白质会产生促炎作用，因为甲胺会被肠道菌群转化为三甲胺，并进一步在肝脏被氧化为具有促炎活性的氧化三甲胺。第三，不同类型的碳水化合物对炎症反应会产生不同的影响。补充膳食纤维或抗性淀粉可以显著降低机体的炎症水平，因为这些不可消化的碳水化合物在肠道菌群的作用下转变成了可以调节机体免疫活性的代谢物从而发挥抗炎活性。与此同时，精加工的碳水化合物（如添加糖）可以明显改变肠道菌群，增加肠屏障通透性从而产生促炎作用。因此，当我们在探讨饮食与炎症的关系以及食物种类与搭配的重要性时，由于每种宏量营养素的巨大差异，需要关注特定分子亚型（如短链脂肪酸、纤维、长链脂肪酸或添加糖）的作用。

最后，植物化学物多酚以其抗氧化特性而闻名，它可以降低主要的慢性非传染性疾病的风险，因此多酚的潜在抗炎特性已被许多学者关注。多酚可以作为抗氧化剂发挥抗炎特性，也可以通过调节各种炎症信号途径发挥抗炎活性。同时，多酚还可以通过影响天然和适应性免疫系统调节炎症。而且，多酚还可以通过调节肠道菌群构成和功能、肠屏障的稳定性而发挥抗炎作用。

现有研究中的几点争议值得重点关注。首先，饮食干预研究应该进一步调查某种食物或营养素的替代效应，因为目前考虑到这些方面的研究得出了难以解释的相反结果。其次，炎症生物标志物的干预研究需要更好的评估基线水平，并更好的校正可能在慢性炎症中发挥作用的其他因素。最后，运用合适的炎症生物标志物来评估低度慢性炎症水平也很重要。

总之，饮食因素可能直接影响免疫系统，并在系统性低度慢性炎症中发挥作用。肥胖相关的代谢性炎症可能是慢性亚临床炎症的一个关键决定因素，但通过饮食调节免疫系统可能是降低慢性非传染性疾病风险的一个重要策略。

抗炎饮食与心力衰竭风险：两项前瞻性队列研究

Anti-Inflammatory Diet and Risk of Heart Failure: Two Prospective Cohort Studies

Kaluza J, Levitan EB, Michaelsson K, Wolk A.

Eur J Heart Fail. 2020; 22 (4): 676-682.

目的：抗炎膳食对心衰（HF）的作用，及吸烟作为系统炎症的触发因子对此关联的修饰作用尚无研究。我们研究了饮食的抗炎潜力与心衰风险之间的关联，并将吸烟纳入考虑。

方法与结果：研究人群包括瑞典男性队列（40514名男性）和瑞典乳腺造影队列（34809名女性），年龄45-83岁，基线无心衰、缺血性心脏病或癌症。使用抗炎饮食指数（AIDI）评估饮食的抗炎能力（AIDI：0-16分）。利用Cox比例风险回归模型估计HF风险因素的调整后风险比（HRs）及95%置信区间（95% CI）。在平均14.9年的随访中（1119110人年，1998-2014年），共发生8161例新发心衰（男性4443

例，女性3718例）。在男性与女性中，与AIDI最低五分位数人群相比（分数 ≤ 4 ），AIDI最高五分位数人群（分数 ≥ 8 ）的风险比分别为0.92（95% CI 0.84-1.02； $P=0.02$ ）和0.86（95% CI 0.78-0.96； $P=0.001$ ）。在当前吸烟者和戒烟者中观察到AIDI和HF发病率之间存在负相关，但在从未吸烟者中没有观察到显著关联（交互作用 $P=0.046$ ）。极端五分位数间相比，吸烟者的风险比为0.86（95% CI 0.74-1.00； $P=0.007$ ），戒烟者为0.81（95% CI 0.71-0.92； $P=0.001$ ），从不吸烟者为0.95（95% CI 0.86-1.06； $P=0.10$ ）。

结论：这些结果表明，坚持具有高抗炎能力的饮食可能

与当前和戒烟者中较低的 HF 发病率有关。

主要内容：就年龄分布、教育水平和体重指数 (BMI) 而言，瑞典男性队列和瑞典乳腺造影队列人群与 1997 年瑞典普通人群具有可比性^[1]。我们排除了个人身份号码错误或缺失的人群 (297 名男性，243 名女性)，1998 年 1 月 1 日随访开始前死亡的参与者 (55 名男性，42 名女性)，以及既往诊断为心衰 (869 名男性，438 名女性)、缺血性心脏病 (3937 名男性，1483 名女性) 或非黑色素瘤皮肤癌以外的癌症参与者 (2705 名男性，1779 名女性) 的患者。此外，能量摄入与 log 转换后平均值之差超过 3 个标准偏差的参与者被定义为极端能量摄入者^[2]并被排除 (358 名男性，293 名女性)。极端能量摄入表明食物频率问卷 (FFQ) 填写不准确，因此数据不可靠^[3]，排除后，年龄在 45-83 岁的 40514 名男性和 34809 名女性被纳入分析。

在这项基于人群前瞻性队列研究中，在吸烟和戒烟者中，摄入具有较高抗炎能力的饮食与较低的心衰风险相关，但在从不吸烟者中没有观察到该关联。AIDI 富含抗氧化剂、膳食纤维和单多不饱和脂肪酸的食物。少数研究探讨了饮食模式与心衰风险的关系，包括 DASH 饮食^[4,5]和地中海饮食^[6,7]。在瑞典男性队列和瑞典乳腺造影队列前期研究中，我们观察到坚持 DASH 饮食和地中海饮食与降低 HF 风险相关。此外，在另一项基于瑞典乳腺造影队列的研究中，饮食的总抗氧化能力 (基于食物的氧自由基吸收能力测定) 与 HF 呈负相关^[8]。然而，在其他人群中的一些研究没有观察到类似的关联^[9,10]。

在这项研究中，随着 AIDI 的增加，具有抗炎能力的食品的摄入量增加，而具有促炎潜力的食品摄入量减少。我们观察到饮食的抗炎潜力与 HF 风险呈负相关。AIDI 最高的参与者比 AIDI 最低的参与者 (≥ 8 分， ≤ 4 分) 的 HF 发病率低 11% (95% CI 4-17%)。当分别分析男性和女性时，AIDI 每增加 1 分，男性心衰风险降低 2% (95% CI 0-4%)，女性心衰危险降低 3% (95% CI 1-5%)。没有观察到 AIDI 和性别对 HF 发病风险的交互作用 (交互作用 P 值=0.34)。我们研究了抗炎饮食与 HF 风险之间的关系是否因吸烟状况而异。我们发现 AIDI 和吸烟状态对 HF 发病率的交互作用具有统计学意义 (交互作用 P 值=0.046)。AIDI 与心衰风险的统计学显著关联存在于当前吸烟者和戒烟者中，但不存在于从未吸烟者中；目前吸烟者的 AIDI 极端五分位数之间的风险比为 0.86 (95% CI 0.74-1.00)，戒烟者为 0.81 (95% CI 0.71-0.92)，从不吸烟者为 0.95 (95% CI 0.86-1.06)。在当前和戒烟者中，AIDI 每增加 1 分，HF 风险显著降低 4%，未观察到非线性关

联 (所有非线性均 $P>0.50$)。

参考文献：

- [1] Harris H, Håkansson N, Olofsson C, Stackelberg O, Julin B, Åkesson A, Wolk A. The Swedish mammography cohort and the cohort of Swedish men: study design and characteristics of two population-based longitudinal cohorts. *OA Epidemiology* 2013; 1: 16.
- [2] Wolk A, Larsson SC, Johansson JE, Ekman P. Long-term fatty fish consumption and renal cell carcinoma incidence in women. *JAMA* 2006; 296: 1371-1376.
- [3] Willett W. *Nutritional Epidemiology*, 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2013.
- [4] Levitan EB, Wolk A, Mittleman MA. Consistency with the DASH diet and incidence of heart failure. *Arch Intern Med* 2009; 169: 851-857.
- [5] Levitan EB, Wolk A, Mittleman MA. Relation of consistency with the dietary approaches to stop hypertension diet and incidence of heart failure in men aged 45 to 79 years. *Am J Cardiol* 2009; 104: 1416-1420.
- [6] Tektonidou TG, Åkesson A, Gigante B, Wolk A, Larsson SC. Adherence to a Mediterranean diet is associated with reduced risk of heart failure in men. *Eur J Heart Fail* 2016; 18: 253-259.
- [7] Tektonidou TG, Åkesson A, Gigante B, Wolk A, Larsson SC. A Mediterranean diet and risk of myocardial infarction, heart failure and stroke: a population-based cohort study. *Atherosclerosis* 2015; 243: 93-98.
- [8] Rautiainen S, Levitan EB, Mittleman MA, Wolk A. Total antioxidant capacity of diet and risk of heart failure: a population-based prospective cohort of women. *Am J Med* 2013; 126: 494-500.
- [9] Del Gobbo LC, Kalantarian S, Imamura F, Lemaitre R, Siscovick DS, Psaty BM, Mozaffarian D. Contribution of major lifestyle risk factors for incident heart failure in older adults. *JACC Heart Fail* 2015; 3: 520-528.
- [10] Wirth J, di Giuseppe R, Boeing H, Weikert C. A Mediterranean-style diet, its components and the risk of heart failure: a prospective population-based study in a non-Mediterranean country. *Eur J Clin Nutr* 2016; 70: 1015-1021.



膳食纤维摄入量及其食物来源与炎症、心脑血管疾病的关联研究

Intake and Sources of Dietary Fiber, Inflammation, and Cardiovascular Disease in Older US Adults

Shivakoti R, Biggs ML, Djousse L, Durda PJ, Kizer JR, Psaty B, Reiner AP, Tracy RP, Siscovick D, Mukamal KJ.

JAMA Netw Open. 2022; 5 (3): e225012.

摘要:

重要性: 较高的膳食纤维摄入量与较低水平的炎症有关,但这种关联性是否因膳食纤维的来源(如谷类、蔬菜或水果)而存在差异,目前还没有研究。

目的: 评估总膳食纤维摄入量和来源(即谷类、蔬菜和水果纤维摄入量)与炎症的关联,并且评估炎症是否在膳食纤维摄入量与心血管疾病之间的负相关中起中介作用。

设计、背景和参与者: 在一项正在进行的美国队列研究中,我们对4125名65岁及以上的成年人进行了基线调查(1989-1990)。通过食物频率问卷评估了基线没有常见的心血管疾病(中风和心肌梗死)参与者的膳食摄入量。采用免疫分析法检测基线血液样本炎症标志物来评估炎症。采用多变量线性回归模型来检验膳食纤维摄入量与炎症关联。还评估了每个炎症标志物及利用主成分分析法抽取的综合炎症状态是否介导谷类纤维摄入量与截至2015年6月的心血管疾病(中风、心肌梗死和动脉粥样硬化性心血管死亡)发生的关联。

主成分分析得出的每个炎症标志物及其组成是否介导了谷类纤维摄入量与截至2015年6月的心血管疾病(中风、心肌梗死和动脉粥样硬化性心血管死亡)的发展之间的关联。1989年6月1日至2015年6月30日的的数据被纳入分析。

暴露: 总纤维摄入量和纤维来源(谷类、蔬菜和水果),使用残差法调整纤维摄入量^[1]。

主要结果和措施: 系统炎症标志物,这些标志物包括:C反应蛋白、白介素6、可溶性CD14、sCD163、可溶性IL-2受体 α 、白介素1RA、白介素18和可溶性肿瘤坏死因子受体1。心血管疾病是中介分析的结局指标。

结果: 在4125人中,0.1%(n=3)为亚洲或太平洋岛民,4.4%(n=183)为黑人,0.3%(n=12)为美洲原住民,

95.0%(n=3918)为白人,0.2%(n=9)为其他种族。在这4125人中,(2473名女性[60%];平均年龄 72.6 ± 5.5 岁;183名黑人[4.4%];3942名其他种族和民族[95.6%][即黑人以外的种族和民族,按参与者自我报告分类])。总纤维摄入量增加5g/d与C-反应蛋白浓度(调整后平均差值,-0.05 SD;95% CI,-0.08至-0.01 SD; $P=0.007$)和白细胞介素1受体拮抗剂(调整后平均差值,-0.04 SD;95% CI,-0.07至-0.01 SD; $P<0.02$)显著降低有关。总纤维摄入量增加5g/d与可溶性CD163浓度升高相关(调整后平均差值,0.05 SD;95% CI,0.02至0.09 SD; $P=0.005$)。在纤维来源中,只有谷类纤维与较低水平的炎症相关。谷物纤维摄入量增加5g/d与C反应蛋白(调整后平均差值,-0.12 SD;95% CI,-0.18至-0.05 SD; $P=0.001$)、IL-6(调整后平均差值,-0.08 SD;95% CI,-0.15至-0.02 SD; $P=0.02$)和IL-1RA(调整后平均差值,-0.10 SD;95% CI,-0.17至-0.04 SD; $P=0.02$)显著降低相关。然而,与总纤维摄入量不同的是,较高水平的谷类纤维摄入量与可溶性CD163浓度没有关联。在多变量模型2中,较高的植物纤维摄入量(即5g/d)与任何标记物都没有显著关联。对于水果纤维,较高的摄入量与更高浓度的可溶性CD163显著相关(调整后平均差值,0.08 SD;95% CI,0.01-0.15 SD; $P=0.03$),未发现与其他炎症标志物存在关联。

同样,摄入谷类纤维与较低的心血管疾病发病率相关(调整后的风险比为0.90;95% CI 0.81-1.00;平均随访11.9年,有1941例发病病例),而蔬菜或水果纤维与心血管疾病的发生风险无关。在观察到的关联中,炎症标志物介导比例范围从白介素18介导1.5%,C反应蛋白介导14.2%,多种炎症因子主成分介导16.1%不等。在基于6个炎症标志物(IL-6、CRP、sTNFR1、IL-1RA、IL-18、sCD14)的主成分分析

结果中，当主成分被用作分析的中介变量时，自然的间接效应影响不大且显著相反（HR，0.97；95% CI，0.95-0.99）。即在谷类纤维摄入量与心血管疾病之间的关系，主成分介导了16.1%的作用。在其他分析中，我们考虑了BMI在观察到的关联中的作用。如果增加谷类纤维摄入量与减少肥胖有关，进而减少炎症，那么调整模型中的BMI可以减弱观察到的炎症的中介作用。从模型中去除BMI与炎症的中介作用略有增加有关，其中主成分介导的百分比18.7%。

结论和相关性：这项研究的结果表明，谷类纤维摄入量与较低水平的多种炎症标志物及较低风险的心血管疾病发生相关，而蔬菜或水果纤维的摄入量与心血管疾病的风险无关。在谷类纤维摄入量与心血管疾病之间的关联中，炎症介导了大约六分之一的作用。这表明，炎症以外的其他因素可能在谷物纤维相关的心血管疾病发病风险的减少中发挥更大的作用，有待进一步研究。

1,25-二羟基维生素 D₃ 和膳食维生素 D 可减少缺乏肠上皮细胞 Rab11a 小鼠的炎症

1,25-Dihydroxyvitamin D₃ and Dietary Vitamin D Reduce Inflammation in Mice Lacking Intestinal Epithelial Cell Rab11a

Goswami, S Flores, J Balasubramanian, I Bandyopadhyay, S Joseph, I Bianchi-Smak, J Dhawan, P Mucacit, D M Yu, S Christakos, S Gao, N

Journal of cellular physiology, 2021, 12 (236): 8148-8159

摘要：许多研究考察了1, 25 (OH)₂D₃对由免疫细胞驱动的肠道炎症的影响，而目前关于其对由肠上皮细胞缺陷引起的炎症的影响的信息很少。缺乏肠上皮细胞特异性 Rab11a（一种循环内体小 GTP 酶）的小鼠，导致上皮细胞产生炎症细胞因子，尤其是 IL-6 和肠炎的早期发作。为了确定补充维生素 D 是否有利于上皮性纤维蛋白原化粘膜炎的宿主，我们评估了注射1, 25 (OH)₂D₃或高剂量维生素 D 膳食补充剂对肠上皮细胞特异性 Rab11a 敲除小鼠（Rab11a^{ΔIEC}）肠道表型的体内效应。1, 25 (OH)₂D₃以 25ng 的剂量给药，每只小鼠两次，与溶媒注射组小鼠相比，通过腹腔注射减少敲除小

鼠中的炎症细胞因子产生。值得注意的是，在胎儿和出生后发育阶段以 20000 IU/kg 的膳食维生素 D 补充剂喂养小鼠，可改善体重，减少免疫细胞浸润，并减少炎症细胞因子。我们发现，这些维生素 D 效应在敲除肠上皮小鼠中伴随着 NF-κB (p65) 的减少、组织驻留巨噬细胞的减少和上皮形态的部分恢复。我们的研究表明，饮食中补充维生素 D 可以预防和限制对慢性炎症高度敏感的宿主的肠道炎症。

关键词：维生素 D；肠道炎症；Rab11a；细胞因子；趋化因子；NF-κB

（黄文友 摘译）



膳食模式与肠道菌群的促炎和抗炎特征

Long-Term Dietary Patterns are Associated with Pro-Inflammatory and Anti-Inflammatory Features of the Gut Microbiome

Bolte LA, Vich Vila A, Imhann F, Collij V, Gacesa R, Peters V, Wijmenga C, Kurilshikov A, Campmans-Kuijpers MJE, Fu J, Dijkstra G, Zhernakova A, Weersma RK.

Gut. 2021; 70 (7): 1287–1298.

摘要:

目的: 微生物群直接影响肠道内促炎和抗炎反应的平衡。

当微生物在饮食底物上茁壮成长时, 问题就出现了, 我们能否滋养一个抗炎的肠道生态系统。我们研究的目的是揭示饮食、肠道菌群和它们所诱导的肠道炎症之间的复杂关系。

设计: 我们调查了四个队列中的 1425 个个体的 173 个饮食因素 (从膳食模式到特定食物和宏量营养素) 与微生物群的关系, 这个四个队列包括克罗恩病 (CD, n=205)、溃疡性结肠炎 (UC, n=126)、肠易激综合征 (IBS, n=223) 和普通人群 (HC, n=871)。用鸟枪法宏基因组测序来分析肠道微生物的组成和功能。膳食摄入量通过食物频率问卷进行评估。采用营养密度法对膳食摄入量进行能量调节^[1]。我们进行了无监督的聚类分析, 以确定饮食模式和微生物集群。每个队列分别分析了饮食和微生物特征之间的关系, 随后进行了 Meta 分析和异质性评估。

结果: 在这个四个队列中, CD 患者和 IBS 患者年龄均小于 UC 和 HC 患者, 平均年龄分别为, CD 为 (40.6±14.2) 岁, IBS 为 (41.4±12.2) 岁, UC 为 (46.65±14.83) 岁, HC 为 (45.5±13.5) 岁。无论疾病状态如何, 无监督的等级聚类分析确定了 25 个常见食物所搭配的膳食模式。对微生物群种类和功能丰度进行了相同的聚类分析, 确定了 29 个功能相似的物种集群和 31 个相似类别的路径集群。我们确定了膳食模式和微生物群之间的 38 个关联。在对健康人和 IBS、CD 和 UC 患者进行的 Meta 分析中, 发现有 13 种膳食模式、24 种微生物群和肠道炎症标志物之间存在显著关联, 这些相关性在四个队列中是一致的 (FDR<0.05, p-Cochran's-Q>0.05); 也同样在这个四个队列中发现 61 种食物和营养素与 61 种微生物群以及 249 种代谢途径有关 (FDR<0.05)。此外, 在单个微生物分类群和食物的 Meta 分析中, 发现 123 种不同的微生物分类群和 61 种食物之间有 393 个关联 (FDR<0.05, p-Cochran's-Q>0.05)。在所

有队列中, 393 个关联的结果中有 280 个具有相同的方向 (β 系数, coef), 表明不同的肠道疾病 (CD、UC 和 IBS) 和健康人之间有共同的信号通路。植物蛋白、碳水化合物和红酒与微生物分类群的关联最多 (分别是 23、23 和 20 个关联), 其次是鱼、坚果和动物蛋白 (分别是 17、16 和 15 个关联)。面包、豆类、鱼和坚果的集群与几个促炎的途径一致显示出负相关关系。坚果、富含脂肪的鱼类、水果、蔬菜和谷物的消费与能产生短链脂肪酸 (SCFA) 的微生物丰度更高有关。红葡萄酒与几种能生产乙酸盐和丁酸盐的微生物较高丰度相关, 但与双歧杆菌的较低丰度相关。酒精和糖的摄入与较高的醌类合成途径的丰度有关。咖啡摄入量与较高的颤螺菌属丰度有关。与之前研究一致的是酪乳和酸奶等发酵乳制品的消费与乳酸菌密切相关^[2], 以及与丙酮酸发酵为丁二醇 (P125-pwy) 过程和肽聚糖的合成相关。快餐食物与布鲁氏菌、毛螺菌科细菌和梭状芽胞杆菌科的较高丰度有关, 此外, 在 IBS 和 HC 患者的 Meta 分析中, 快餐与瘤胃球菌和毛螺旋菌 1_1_57FAA 聚集性呈正相关, 而在 CD 和 UC 的 Meta 分析中, 相关性不显著 (FDR_{HC}=4.99×10⁻⁵, FDR_{IBS}=3.22×10⁻⁵, FDR_{CD}=0.490, FDR_{UC}=0.761, FDR_{meta}=4.69×10⁻⁶, coef_{meta}=0.128, p-Cochran's-Q=0.02)。加工食品和动物来源食物始终与较高的厚壁菌门丰度、Blautia 属的瘤胃球菌种类和内毒素合成途径有关。加工食品会对肠道微生物群产生影响, 通过增加粘液分解菌如瘤胃球菌、嗜粘蛋白-艾克曼菌和变形杆菌等来产生内毒素和诱导 TH17 细胞, 从而导致肠道通透性和肠道炎症^[3-9]。植物性食物和鱼类则相反, 它们与产生短链脂肪酸的共生体和营养代谢途径呈正相关。

结论: 我们发现, 无论是疾病还是健康状态, 膳食模式始终与具有共同功能角色的微生物群相关联。此外, 特定的食物和营养素与已知的粘膜保护和抗炎作用的微生物群种类有关。通过摄入富含蔬菜、豆类、谷物、坚果和鱼的饮食以及更多地摄入植物性食物而不是动物性食物来调节肠道微生物

物区系，这具有防止肠道炎症发展的潜力，这些炎症过程是许多慢性疾病的核心。肠道微生物群将饮食和肠道疾病联系起来，我们提出了饮食影响肠道炎症反应的微生物机制，可以作为未来干预研究的理论基础。

参考文献：

[1] Willett WC, Sampson L, Stampfer MJ, et al. Reproducibility and validity of a semiquantitative food frequency questionnaire. *Am J Epidemiol* 1985; 122: 51-65.

[2] Zhernakova A, Kurilshikov A, Bonder MJ, et al. Population-Based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity. *Science* 2016; 352: 565-9.

[3] Shen W, Gaskins HR, McIntosh MK. Influence of dietary fat on intestinal microbes, inflammation, barrier function and metabolic outcomes. *J Nutr Biochem* 2014; 25: 270-80.

[4] Constante M, Frago G, Calvé A, et al. Dietary heme induces gut dysbiosis, aggravates colitis, and potentiates the de-

velopment of adenomas in mice. *Front Microbiol* 2017; 8: 8.

[5] Racine A, Carbonnel F, Chan SSM, et al. Dietary patterns and risk of inflammatory bowel disease in Europe: results from the EPIC study. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 345-54.

[6] Wilck N, Matus MG, Kearney SM, et al. Salt-responsive gut commensal modulates TH17 axis and disease. *Nature* 2017; 551: 585-9.

[7] Chassaing B, Koren O, Goodrich JK, et al. Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. *Nature* 2015; 519: 92-6.

[8] Yang H, Wang W, Romano KA, et al. A common antimicrobial additive increases colonic inflammation and colitis-associated colon tumorigenesis in mice. *Sci Transl Med* 2018; 10.

[9] Suez J, Korem T, Zeevi D, et al. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature* 2014; 514: 181-6.

第十一届全国肿瘤营养学大会

时间：2023年4月21日-23日

地点：北京

第四届营养与食品安全国际学术研讨会（CNFS2023）

时间：2023年5月30日-6月1日

地点：成都

2023年第四届国际营养研究会议

时间：2023年6月19日-20日

地点：意大利罗马

2023年美国营养学会年会

时间：2023年7月22日-25日

地点：美国波士顿

第十四届亚洲营养大会

时间：2023年9月14日-17日

地点：成都

2023年美国食品与营养大会暨博览会（FNCE）

时间：2023年10月7日-10日

地点：美国丹佛

《营养新观察》刊物征订表

姓 名：
联系电话：
工作单位：
工作职务：
邮寄地址：
工作内容：
E-mail邮箱：
您更喜欢哪种方式来阅读我们的刊物，请在□里打√—— 电子版刊物 <input type="checkbox"/> ；纸质版刊物 <input type="checkbox"/>
您可邮寄/传真/扫描并电子邮件回复我们：(方式可三选一)
——我们的联系方式： <达能营养中心> 邮编：100050 地址：北京市西城区南纬路31号602室 电话/传真：010-83132921 010-83132625 网址：www.danone-institute.org.cn E-mail：danone.institute@danone-institute.org.cn 联系人：张国雄



达能营养中心
致力营养与健康



地址 / Add: 中国北京市西城区南纬路31号602室 100050

Room 602 #31 Nan Wei Road, Xi Cheng District, Beijing, China 100050

电话 / Tel: (86-10)8313 2921 传真 / Fax: (86-10)8313 2625

<http://www.danone-institute.org.cn>

Email: danone.institute@danone-institute.org.cn