慢性萎缩性胃炎中医证候规范化与客观化研究进展

安振涛^{1,2}, 奚肇宏^{1,2}, 严展鹏², 朱方石^{1,2}

(¹南京中医药大学附属中西医结合医院 消化科, 江苏 南京 210028;

²江苏省中医药研究院, 江苏 南京 210028)

关键词:慢性萎缩性胃炎; 中医药; 辨证分型; 规范化; 客观化

doi:10.3969/j.issn.1671-038X.2020.03.18

中图分类号:R273 **文献标志码:**A

慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)是目前公认的胃癌前疾病,临床以灶性胃黏膜固有腺体萎缩或消失伴或不伴有肠上皮化生和(或)异型增生为主要病理特征^[1]。1992年,Correa^[2]提出了被广泛接受的肠型胃癌发病的“Correa级联模式”,并认为CAG是胃癌发病的重要环节;其并发肠上皮化生和重度异型增生胃癌的发生率分别为0.25%和6%^[3],阻断或逆转CAG的发生、发展对胃癌的预防具有重要意义。目前现代医学虽然对于CAG的基础研究取得了丰硕成果^[4],但仍缺乏特异性和优效性的治疗药物或方法,中医药则逐渐显示出其独特优势和良好应用前景^[5-6]。随着对CAG中西医结合研究的不断发展,病、证关系研究成为热点和关键,众多学者在继承创新的基础上总结出CAG病证结合的现代诊疗模式,并以现代医学诊断疾病结合辨证论治为主导,在疾病诊断明确的情况下,CAG中医证候规范化和客观化对中医药疗效的发挥显得尤为重要^[7]。但中医证候有其模糊性和复杂性,不同学者对CAG证候认识和临床经验不尽相同,很大程度上阻碍了中医药对CAG防治研究的发展,因而建立统一、客观的CAG中医证候诊断标准成为中医药对其防治研究的关键和重点。本文对CAG中医证候的规范化和客观化研究成果进行梳理、归纳和分析,以期对中医药阻断或逆转CAG的相关研究和临床决策提供思路及参考。

1 CAG中医证候分型标准与指南研究

CAG是现代医学的病理概念,中医学历史典籍中并无其病名的相关载述,多根据其临床表现和发病机制进行分析、归纳和总结,并参照“痞症”、“胃脘痛”、“嘈杂”、“呃逆”等中医病症进行辨证论治,为增强CAG中医疗效和建立与CAG相关的中医证候

诊断分型标准方案和指南,我国不同的中医药组织和机构一直在进行不断努力和探索。

1989年,中国中西医结合研究会消化系统疾病专业委员会为了探索和研究慢性胃炎的中西医结合诊断和辨证规律,突出中西医结合特点,制定了《慢性胃炎中西医结合诊断、辨证和疗效标准(试行方案)》,将涵括CAG、肠化、异型增生等在内的慢性胃炎分为肝胃不和型、脾胃虚弱型(包括脾胃虚寒)、脾胃湿热型、胃阴不足型和胃络瘀血型5个证型指导临床辨证^[8]。1994年,国家中医药管理局为促进中医药规范标准化建设,颁布了《中医病证诊断疗效标准》,该标准中将胃脘痛分为肝胃气滞证、寒邪犯胃证、胃热炽盛证、食滞胃肠证、瘀阻胃络证、胃阴亏虚证和脾胃虚寒证,对CAG的辨证具有一定的参考意义^[9]。2002年,国家食品药品监督管理局颁布《中药新药临床指导原则(试行)》,明确以CAG为名公布其5个主要证型,并保持了1989年“试行方案”中的分型方法^[10]。2003年,中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会在原1989年“试行方案”的基础上讨论制定了《慢性胃炎的中西医结合诊治方案(草案)》,基本沿用了“试行方案”,但亦做出了调整,将胃络瘀血型更名为胃络瘀阻型,并增加脾虚气滞型^[11]。2006年,由中华中医药学会脾胃病分会组织,李乾构等主编出版的《中医消化病诊疗指南》提出的CAG分型方案为肝胃不和证、脾胃湿热证、湿热中阻证、胃络瘀血症、脾胃虚弱证和胃阴不足证^[12],虽较1989年“试行方案”仅增加了湿热中阻证,但该分型方案是通过对相关临床资料回顾性的荟萃分析,集中了该病最常见的临床证候标准并基本按照证候由高到低的频率排列,从而能够更客观地指导CAG的治疗。2008年,中华中医药学会为指导中医内科各级医师的诊疗行为,发布了《中医内科常见病诊疗指南·西医疾病部分》,该指南将慢性胃炎的证候分类为肝气犯胃证、寒邪客胃证、饮食伤胃证、湿热阻胃证、瘀血阻胃证、脾胃虚寒证和

收稿日期:2019-11-04

基金项目:国家自然科学基金(No:81573966, No:81804071)

通讯作者:朱方石, E-mail: zhufangshi@126.com

胃阴亏虚证^[13],该指南中虽然证型名称与前期标准存在一定的差异,但证型分类基本相似,似乎较前更为细化。同时发布了《中医内科常见疾病诊疗指南·中医病症部分》,其中“胃脘痛”、“痞满”的证候分类可参考辨治 CAG^[14]。2009年,中华中医药学会脾胃病分会首次以 CAG 为病名提出了《慢性萎缩性胃炎中医诊疗共识意见》,明确其证候分类为肝胃气滞证、肝胃郁热证、脾胃虚弱证(脾胃虚寒证)、胃阴不足证和胃络瘀血证,在“脾胃虚弱证”中恢复增加了“(脾胃虚寒证)”,其内容基本一致,仅表述存在一定差异,对其他证候做了较大的调整,使其更具实用性和指导性^[15]。2011年,中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会在 2003 年《慢性胃炎的中西医结合诊治方案》基础上进行修订,将慢性胃炎分为肝郁气滞证、肝胃郁热证、脾胃湿热证、胃络瘀血证、脾胃虚寒证和胃阴不足证,以期更好的指导慢性胃炎(包括 CAG)的临床治疗^[16]。

2017年,中华中医药学会脾胃病分会经多次讨论、修改、审定颁布了《慢性胃炎中医诊疗专家共识意见》,其中明确对涉及萎缩、肠化、上皮内瘤变等胃癌前病变的内容进行了新的证治分类和治疗方案,分成肝胃不和证(包括肝胃气滞证和肝胃郁热证)、脾胃湿热证、脾胃虚弱证(包括脾胃气虚证和脾胃虚寒证)、胃阴不足证、胃络瘀阻证,更具针对性的提供了 CAG 临床治疗的参考标准和依据^[17]。同年,基于对 CAG 基础与临床研究的不断进展,中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会对相关内容进行更新,发布了《慢性萎缩性胃炎中西医结合诊疗共识意见(2017年)》,将 CAG 分为肝胃气滞证、肝胃郁热证、脾胃虚弱证(脾胃虚寒证)、脾胃湿热证、胃阴不足证、胃络瘀血证,其中以脾胃虚弱、肝胃气滞多见^[18]。至此,对 CAG 的分型标准日趋完善,对 CAG 证候以标准或指南形式规定下来,对于推动中医药在 CAG 诊治方面的继承与创新和提高中医药对 CAG 研究水平及临床疗效具有重要意义。

2 CAG 中医证候规范化研究

中医治则治法是基于证候及病机所确立的,“法因证立,方随法出”,灵活多变的辨证论治体系,成就了中医独特的临床疗效优势,而由于中医证候的多样性和复杂性,辨证与证候的规范化研究对于确定疗效确切的临床治法显得尤为重要,同时成为中医药发挥疗效的前提和保障。

证素是中医辨证的基本要素,证素研究是疾病辨证分型科学化和规范化的基础,郭志玲等^[19]基于因子分析对伴有肠上皮化生的 180 例 CAG 患者进行证素研究,得出其基本病性为本虚标实,本虚以脾

胃虚弱为主,包括气虚、阳虚和阴虚,标实包括气滞、湿热、血瘀和食积等,为临床证型分类及治疗提供了一定参考。不同学者为进一步规范 CAG 的中医证候,对 CAG 的证候分类进行不断临床总结,陈春等^[20]统计 150 例 CAG 患者的中医证候分布频率,发现其证型依次为肝胃气滞证、肝胃郁热证、脾胃虚弱证、脾胃湿热证、胃阴不足证、胃络瘀血证和寒热错杂证。安贺军等^[21]对 172 例 CAG 患者中医证候特征进行研究分析,发现其证候分布依次为脾胃虚寒证、胃络瘀血证、肝脾失调证和胃阴亏虚证。赵晓丹等^[22]对 431 例 CAG 患者进行辨证分析发现,其证型分类依次为脾胃虚弱证、胃络瘀血证、肝胃气滞证、脾胃湿热证、肝胃郁热证和胃阴不足证。上述小样本临床总结对 CAG 证候规范化研究具有一定的参考价值,虽有一定代表性,但不具有普遍性和可推广性而应用受到限制。

基于循证医学和现代统计学研究方法的文献回顾研究,为 CAG 规范的证候分类和证候主次研究提供了新的思路和可能。课题组前期在国家“十一五”科技支撑计划“慢性萎缩性胃炎临床治疗方案的优化研究”实施过程中对 2000—2011 年 206 篇文献中 8056 例 CAG 患者的中医证候进行回顾性研究,发现其中医证候排在前 4 位的依次为脾胃虚弱证、肝胃不和证、胃阴不足证和气虚瘀热证,总结认为脾胃虚弱证是其最常见证型^[23]。苏泽琦等^[24]回顾分析 1993—2013 年 152 篇文献 19083 例 CAG 患者的中医证型,发现常见证候依次为脾胃阳虚证、胃阴亏虚证、肝胃不和证、脾胃湿热证、瘀阻胃络证。张鸿彬等^[25]对 2010—2016 年 23 篇文献涉及 3509 例 CAG 患者的中医证候进行频数和聚类分析,得到 5 类基本证型依次为脾胃虚弱证、肝胃不和证、瘀阻胃络证、脾胃湿热证、胃阴不足证。对 CAG 治疗用药规律的研究亦可为其中医证候规范诊断提供参考,贺梅娟等^[26]收集 38 篇文献共计 200 条辨证用药数据进行分析,辨证治疗使用药物主要包括健脾、理气、化湿、清热、活血及养阴六类,亦说明其证型以脾胃虚弱证最为常见。戚经天等^[27]对近 30 余年治疗 CAG 文献中的方剂组方规律进行回顾研究和挖掘,389 篇文献共 280 个处方涉及中药 223 味,处方中药物出现频次前 10 位依次为白芍、白术、甘草、党参、茯苓、丹参、半夏、黄连、炙甘草、黄芪,得出 CAG 治疗以健脾益气、和胃降逆、化瘀解毒为主,进而指导中医临床证治。

3 CAG 中医证候客观化研究

随着中医药研究与多学科交叉融合和发展的不断深入,为 CAG 中医证候从定性与定量相结合的

角度进行客观化分类辨识提供了新的思路和方法,明确 CAG 中医证候与客观化指标的关系,更有助于制定出可信度高且具有中医特色的诊疗规范,以指导临床实践和提高临床疗效。

朱亚楠^[28]研究 CAG 中医证型与病理变化关系时,发现肝胃不和证、脾胃虚弱证患者病理不典型增生程度较轻,而胃络瘀血证、胃阴不足证患者的病理不典型增生改变则较重(均 $P < 0.05$),可作为中医证候辨识的客观参考。张剑治等^[29]发现 CAG 患者幽门螺杆菌(Hp)感染率脾胃湿热证(64.86%)及肝胃不和证(66.67%)患者较高,与正常对照组比较,脾胃湿热证、肝胃不和证及瘀血阻络证 CAG 患者血浆 IL-1 β 水平明显升高(均 $P < 0.05$),说明其中医证候与 Hp 感染率及外周血 IL-1 β 水平相关。宗湘裕等^[30]探讨 CAG 中医证候与血清胃泌素-17(G-17)、胃蛋白酶原(PG)的相关性时,发现脾胃湿热证、肝胃不和证 G-17 水平较高($P < 0.05$),脾胃湿热证 PG I 水平最高($P < 0.01$),脾胃湿热证、脾胃虚弱证 PG II 含量较高($P < 0.05$),G-17 和 PG 可能是 CAG 中医证型客观化指标之一。潘如燕^[31]研究发现 CDX2、Survivin 基因蛋白在血瘀热毒证组、阴虚有热证组、脾胃虚弱证组 CAG 组织中表达水平依次降低,各组间表达水平比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。张冬英等^[32]的研究表明 p53、Cerb B-2 阳性表达率在 CAG 伴异型增生的各证型间差异有统计学意义($P < 0.05$),且阳性表达率均存在胃络瘀血证 > 胃阴不足证 > 脾胃虚弱证 > 脾胃湿热证 > 肝胃不和证的递进关系;张冬英等^[33]另一项研究发现细胞核 DNA 含量在各证型间差异有统计学意义($P < 0.01$),且胃络瘀血证 > 胃阴不足证 > 脾胃虚弱证 > 脾胃湿热证 > 肝胃不和证,表明 p53、Cerb B-2 及细胞核 DNA 含量可作为其中医辨证分型的参考指标。刘庆生等^[34]观察发现胃黏膜 c-myc 基因甲基化率在 CAG 各证型间差异有统计学意义($P < 0.01$),且其甲基化率由高到低依次是胃热伤阴证 > 瘀毒内阻证 > 痰湿凝结证 > 脾胃虚寒证 > 气血双亏证 > 肝胃不和证,说明 c-myc DNA 甲基化率与 CAG 中医各证型有一定相关性。

4 讨论

现代医学对于 CAG 的防治尤其是阻断或逆转其向胃癌转变过程的研究目前尚处于瓶颈阶段,中医药的广泛应用则打破了现代医学对 CAG 防治的困境,并逐渐在其临床诊治中发挥着不可或缺的重要作用。对于 CAG 中医证候规范化与客观化的研究,是制定 CAG 具有科学性和优效性防治策略的前提和关键,并能为进一步凸显中医特色和发挥临

床疗效优势提供保障,目前 CAG 中医证候的规范化与客观化研究已得到重视与肯定,也取得了一定成果,但依然存在很多问题。

CAG 中医证候分型标准与指南的制定经历了近 30 年的探索、更新和演变历程而日臻完善,共识意见与指南中的分型标准多以 1989 年“试行方案”为基础,虽然有不同的调整,但多为证型细化、合并或名称差异,缺乏对关键病理表现如肠化或不典型增生的微观辨证,2017 年《慢性胃炎中医诊疗专家共识意见》对其病机转化描述更为详尽,并就内镜下表现提出微观辨证的概念及阐述,为 CAG 辨证诊治提供了临床参考,使其中医诊疗内容更全面,但仍无“病理微观证型”的描述。同年发布的《慢性萎缩性胃炎中西医结合诊疗共识意见(2017 年)》与“中医共识”内容虽不尽相同,但亦为 CAG 中医辨证分型治疗的主要参考方案。基于文献回顾或临床横断面的研究对 CAG 的中医证候进行了分类,虽与证候分型标准与指南的分类有相同认识,但也表现出了一定的差异,然而这些研究同时又存在着规范性、可重复性和样本量大小等方面的问题。对 CAG 的证候客观化研究的相应结果或指标可对证候诊断客观化提供一定参考,但指标种类繁多、缺乏量化、特异性和针对性差等问题使得 CAG 的证候客观化研究不够深入,缺乏规范性和实用性。

针对以上问题,为进一步推动 CAG 中医证候规范化与客观化研究进展,笔者认为,在今后研究中应做到:①在中医理论思想指导下重新审视 CAG 中医证候的内涵与外延,优化病证结合诊疗模式,规范症状描述、证名、辨证模式及诊断标准等内容,制定、优化内镜表现和病理等的微观证型,建立标准化诊疗流程;②重视循证医学证据,进行大范围且实施规范的 CAG 中医证候流行病学调查,或设计严谨、评价科学、结论可靠的多中心、大样本临床研究,或科学的 Meta 分析及系统评价,形成大数据为基础并具有共性和主次分明的证候分类;③定性研究与定量研究相结合,运用蛋白组学、转录组学、基因组学和代谢组学等技术方法,筛选特异性和灵敏性强的证候关联性指标,在定性诊断的同时量化诊断标准,不断充实和完善其证候诊断规范;进而更好地发挥中医药在阻断或逆转 CAG 发生、发展中的临床应用价值,提高中医药防治 CAG 的科学性、客观性和稳定性。

参考文献

- [1] Li Y, Xia R, Zhang B, et al. Chronic Atrophic Gastritis: A Review[J]. J Environ Pathol Toxicol Oncol, 2018, 37(3): 241-259.

- [2] Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention[J]. *Cancer Res*, 1992, 52(24): 6735-6740.
- [3] De Vries AC, Van Grieken NC, Looman CW, et al. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands[J]. *Gastroenterology*, 2008, 134(4): 945-952.
- [4] Zagari RM, Rabitti S, Greenwood DC, et al. Systematic review with meta-analysis: diagnostic performance of the combination of pepsinogen, gastrin-17 and anti-Helicobacter pylori antibodies serum assays for the diagnosis of atrophic gastritis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017, 46(7): 657-667.
- [5] Fang WJ, Zhang XY, Yang B, et al. Chinese herbal decoction as a complementary therapy for atrophic gastritis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Afr J Tradit Complement Altern Med*, 2017, 14(4): 297-319.
- [6] Gan D, Xu A, Du H, et al. Chinese Classical Formula Sijunzi Decoction and Chronic Atrophic Gastritis: Evidence for Treatment Approach[J]? *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017, 2017: 9012929.
- [7] Zhang Y, Liu Y, Li Y, et al. Hierarchical and Complex System Entropy Clustering Analysis Based Validation for Traditional Chinese Medicine Syndrome Patterns of Chronic Atrophic Gastritis[J]. *J Altern Complement Med*, 2018, 12(1): 1-10.
- [8] 中国中西医结合研究会消化系统疾病专业委员会. 慢性胃炎中西医结合诊断、辨证和疗效标准(试行方案)[J]. *中西医结合杂志*, 1990, 10(5): 318-319.
- [9] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 6.
- [10] 郑筱萸. 中药新药临床指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 124-129.
- [11] 张万岱, 陈治水, 危沈海, 等. 慢性胃炎的中西医结合治疗方案(草案)[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2004, 12(5): 314-317.
- [12] 李乾构, 周学文, 单兆伟. 中医消化病诊疗指南[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2006: 21-27.
- [13] 中华中医药学会. 中医内科常见病诊疗指南·西医疾病部分[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 93-96.
- [14] 中华中医药学会. 中医内科常见病诊疗指南·中医病证部分[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 72-79.
- [15] 中华中医药学会脾胃病分会. 慢性萎缩性胃炎中医诊疗共识意见[J]. *中医杂志*, 2010, 51(8): 749-753.
- [16] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 慢性胃炎中西医结合诊疗共识意见(2011年, 天津)[J]. *中国中西医结合杂志*, 2012, 32(6): 738-743.
- [17] 中华中医药学会脾胃病分会. 慢性胃炎中医诊疗专家共识意见(2017)[J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(7): 3060-3064.
- [18] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 慢性萎缩性胃炎中西医结合诊疗共识意见(2017年)[J]. *中国中西医结合杂志*, 2018, 26(2): 121-131.
- [19] 郭志玲, 周薇, 尚青青, 等. 基于因子分析的慢性萎缩性胃炎伴肠上皮化生证候要素[J]. *世界中医药*, 2018, 13(7): 1790-1794.
- [20] 陈春, 苏和, 张瑞芬, 等. 150例慢性萎缩性胃炎中医证型分布规律[J]. *内蒙古中医药*, 2014, 31(1): 5-6.
- [21] 安贺军, 张波, 郭雁冰, 等. 172例慢性萎缩性胃炎中医证候学研究分析[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2015, 17(2): 156-158.
- [22] 赵晓丹, 孙静晶, 周斌. 慢性萎缩性胃炎中医证型分布规律[J]. *环球中医药*, 2015, 8(1): 18-21.
- [23] 易平钰, 朱方石. 慢性萎缩性胃炎中医治法分布及方剂运用规律[J]. *世界华人消化杂志*, 2011, 19(36): 3696-3699.
- [24] 苏泽琦, 贾梦迪, 潘静琳, 等. 慢性萎缩性胃炎中医证候、证素分布特点文献研究[J]. *世界中西医结合杂志*, 2015, 10(12): 1636-1639.
- [25] 张鸿彬, 王小荣, 李天鹏, 等. 基于文献分析的慢性萎缩性胃炎中医证候研究[J]. *亚太传统医药*, 2018, 14(2): 127-130.
- [26] 贺梅娟, 陈宇征, 杨晋翔, 等. 基于关联规则的慢性萎缩性胃炎癌前病变用药规律探讨[J]. *环球中医药*, 2017, 10(4): 406-410.
- [27] 戚经天, 苗嘉萌, 刘海娜, 等. 基于数据挖掘技术探讨治疗萎缩性胃炎方剂组方规律分析[J]. *中国中西医结合杂志*, 2017, 37(8): 922-925.
- [28] 朱亚楠. 慢性萎缩性胃炎患者的中医证候与病理变化及幽门螺杆菌感染的相关性研究[J]. *现代中西医结合杂志*, 2018, 27(36): 4068-4071.
- [29] 张剑治, 冯全林, 胡漪璐, 等. 慢性萎缩性胃炎中医证型与Hp、IL-1 β 及其基因多态性的相关性[J]. *中国中西医结合杂志*, 2015, 35(12): 1433-1436.
- [30] 宗湘裕, 杨天翼, 葛秉宜, 等. 慢性萎缩性胃炎中医证型与血清胃泌素-17、胃蛋白酶原的相关性研究[J]. *内蒙古中医药*, 2018, 37(3): 114-119.
- [31] 潘如燕. 两种基因蛋白在慢性萎缩性胃炎不同中医证型中的表达[J]. *时珍国医国药*, 2013, 24(3): 729-730.
- [32] 张冬英, 吴耀南, 张玉凤. p53、Cerb B-2在慢性萎缩性胃炎伴异型增生中医证型中的表达及其意义[J]. *实用中西医结合临床*, 2015, 15(1): 4-6.
- [33] 张冬英, 吴耀南, 张玉凤. 细胞核DNA含量在慢性萎缩性胃炎伴异型增生中医证型中的比较及其意义[J]. *实用中西医结合临床*, 2016, 16(1): 7-9.
- [34] 刘庆生, 桑怡, 蔡丹莉, 等. 慢性萎缩性胃炎中医证型与胃黏膜c-myc DNA甲基化水平差异研究[J]. *中华中医药学刊*, 2016, 34(1): 132-135.