

69 例自身免疫性胃炎证候分布规律的单中心 回顾性横断面研究*

梁春耕¹ 李静波² 肖定洪¹ 杨伟¹ 尚莹莹¹ 郭召平¹

[摘要] 目的:研究自身免疫性胃炎证候分布规律。方法:采用单中心回顾性横断面调查方法,选取上海市嘉定区中医医院 2014—2022 年医院信息系统数据,共纳入 69 例自身免疫性胃炎患者。采集患者胃镜、活检或手术病理、四诊信息(包括症状、舌象和脉象)等数据。采用因子分析、聚类分析方法分析自身免疫性胃炎证候分布规律。结果:共收集到 35 个症状因子及 17 个舌脉因子进行分析,排除频率<5%的症状因子,共纳入 15 个症状因子进行因子分析。共提取出 6 个公因子。将纳入因子分析的 15 个症状及 10 个舌脉因子进行系统聚类分析,结合因子分析结果、中医诊疗专家共识意见证候类型,可将本病的证候分为 4 个类型:脾胃虚弱、脾胃湿热、肝胃不和、阴虚血瘀。在此 4 个证候类型基础上,将上述因子进行 K 均值聚类分析,归纳为脾胃虚弱型 23 例(33.33%),脾胃湿热型 17 例(24.64%),阴虚血瘀型 16 例(23.19%),肝胃不和型 13 例(18.84%)。结论:自身免疫性胃炎的证候可分为脾胃虚弱、脾胃湿热、肝胃不和、阴虚血瘀 4 型。

[关键词] 自身免疫性胃炎;证候;因子分析;聚类分析

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2022.07.06

[中图分类号] R573.3 **[文献标志码]** A

Traditional Chinese Medical syndromes in 69 patients with autoimmune gastritis: A single-center retrospective cross-sectional study

LIANG Chungeng¹ LI Jingbo² XIAO Dinghong¹ YANG Wei¹
SHANG Yingying¹ GUO Zhaoping¹

(¹Department of Gastroenterology, Jiading Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 201899, China; ²Department of Pathology, Jiading Hospital of Traditional Chinese Medicine)

Corresponding author: XIAO Dinghong, E-mail: fxl_625@163.com

Abstract Objective: To investigate Traditional Chinese Medical syndromes in patients with autoimmune gastritis. **Methods:** A single-center retrospective cross-sectional study was completed. A total of 69 autoimmune gastritis patients were collected from the hospital information system in Jiading Hospital of Traditional Chinese Medicine in 2014—2022. The data, which include gastroscopy, biopsy or surgical pathology, and four diagnostic information were analyzed by factor analysis and cluster analysis. **Results:** Fifty-two pieces of information were collected, including 35 symptoms and 17 data of tongue coating and pulse. A total of 15 symptom factors were included for factor analysis, after symptom factors with a frequency of <5% were excluded, and six common factors were extracted. 15 symptom factors and 10 tongue and pulse factors included in factor analysis were analyzed by systematic cluster analysis. Combined with the results of factor analysis and the consensus of TCM diagnosis and treatment experts, the syndrome types of this disease can be divided into four types: weakness of spleen and stomach, damp heat of spleen and stomach, disharmony between liver and stomach, Yin deficiency and blood stasis. Based on the four syndrome types, the above factors were analyzed by K-means cluster analysis. There were 23 cases of spleen stomach weakness type(33.33%), 17 cases of spleen stomach damp-heat type(24.64%), 16 cases of Yin deficiency and blood stasis type(23.19%), and 13 cases of liver stomach disharmony type(18.84%). **Conclusion:** The syndromes of autoimmune gastritis can be divided into four types: weakness of spleen and stomach, damp heat of spleen and stomach, disharmony between liver and stomach, Yin deficiency and blood stasis.

Key words autoimmune gastritis; Traditional Chinese Medical syndromes; factor analysis; cluster analysis

*基金项目:国家自然科学基金项目(No:82174240);中国中医科学院科技创新工程(No:CI2021A01005)

¹上海市嘉定区中医医院脾胃病科(上海,201899)

²上海市嘉定区中医医院病理科

通信作者:肖定洪,E-mail:fxl_625@163.com

自身免疫性胃炎,又称 A 型胃炎,为一种特殊类型的慢性萎缩性胃炎,1973 年由 Strickland 和 Mackay 首次提出^[1]。自身免疫性胃炎以人体免疫细胞损伤自身胃黏膜的壁细胞,引起氧化性黏膜限制性炎症和胃黏膜萎缩为特征^[2]。自身免疫性胃炎临床表现缺乏特异性,由于胃酸及内因子分泌严重受损,易并发恶性贫血、胃神经内分泌肿瘤及胃恶性肿瘤等。由于人们对其认识不够深入,既往多认为自身免疫性胃炎为少见病,但近年来研究显示我国每年门诊胃镜检查中自身免疫性胃炎的检出率可达 0.9%^[3]。由于既往认为本病为少见病,人们对其从中医学角度的认识及研究该疾病仍不充分,故本文采用单中心回顾性横断面调查方法,总结自身免疫性胃炎证候分布规律。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究为单中心回顾性横断面研究。病例数据来源于上海市嘉定区中医医院 2014—2022 年医院信息系统(HIS 系统)患者就诊记录,共 94 例就诊记录。本研究符合世界卫生组织《涉及人的生物医学研究国际伦理准则》和世界医学协会最新修订的《赫尔辛基宣言》的相关规定,数据分析是匿名的,可辨认患者身份的信息都未在公开的数据中出现。

1.2 诊断标准

自身免疫性胃炎目前尚缺乏统一的诊断标准。本研究采用内镜与病理相结合的诊断标准:内镜表现为逆萎缩或全胃萎缩;胃体黏膜活检病理见肠嗜铬样细胞(enterochromaffin-like, ECL)增生或神经内分泌微巢(endocrine cell micronest, ECM)^[4]。

1.3 纳入与排除标准

纳入标准:符合自身免疫性胃炎诊断标准。排除标准:缺乏完整的四诊资料。

1.4 方法

本研究数据来源于上海市嘉定区中医医院 2014—2022 年医院信息系统(HIS 系统)患者就诊记录,共 94 例就诊记录。在进行数据分析前进行预处理,对患者隐私信息如住址、联系方式等隐去

以保护患者隐私。收集患者基本信息及临床资料。患者基本信息包括性别、年龄等。临床资料包括患者首次诊断自身免疫性胃炎时的症状、体征、舌苔、脉象等四诊资料等。根据患者四诊资料的有无分为无、有,分别记为 0、1 分。其研究流程见图 1。

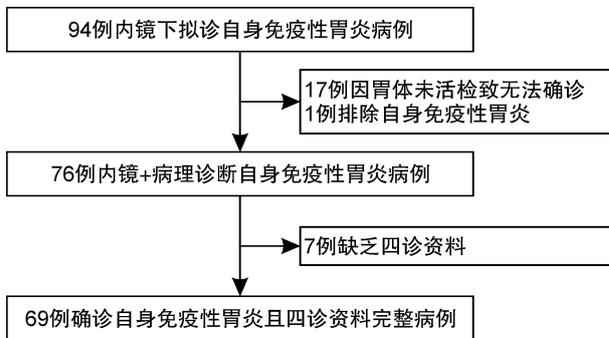


图 1 研究流程图

1.5 统计学方法

运用 SPSS 26.0 进行统计分析。对患者四诊资料采用描述性统计方法,统计四诊资料出现的频次、频率。首先对四诊资料进行因子分析,在因子分析提取出公因子基础上,进行系统聚类分析,初步确定中医证型分类。根据初步中医证型分类,采用 K 值聚类分析验证系统聚类结果,并根据 K 值聚类分析判定各中医证候类型的占比。

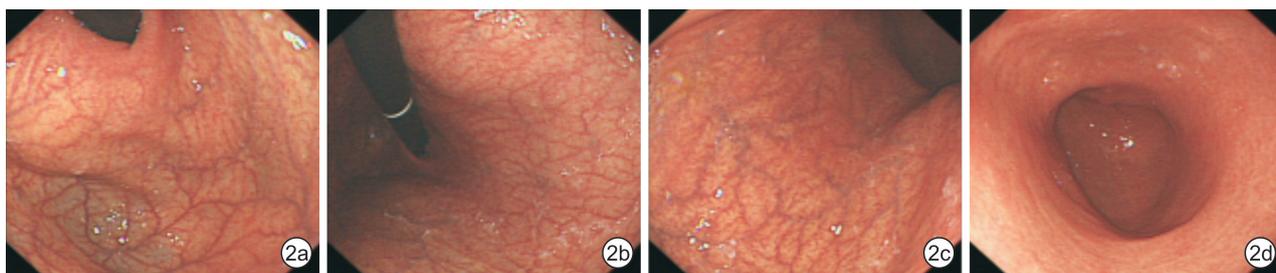
2 结果

2.1 人口学特征

按照纳入标准及排除标准,共纳入 69 例自身免疫性胃炎病例进行分析,其中男 23 例,女 46 例,男女比例为 1 : 2;年龄 29~84 岁,平均(59.68 ± 13.36)岁。

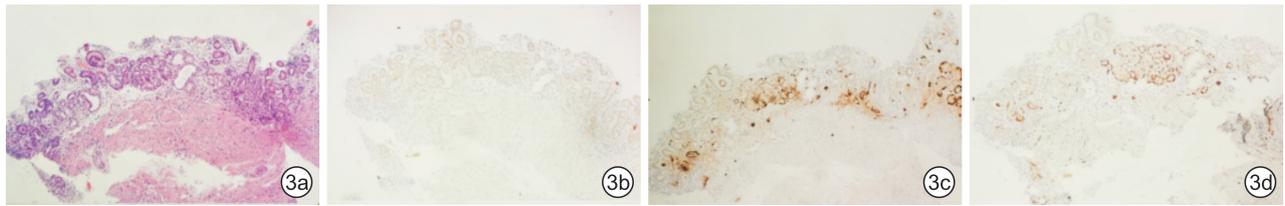
2.2 典型病例

患者,女,61 岁,既往贫血及甲状腺手术切除史。2021 年 8 月因“中上腹不适 20 余 d”行胃镜检查。胃镜检查见图 2,胃底、胃体呈血管纹理显露,呈典型逆萎缩表现,胃窦可见轮廓征表现。胃体活检病理结果见图 3,同一部位行 CGA、Syn 染色可见 ECL 呈结节样增生。



2a:胃底穹隆部;2b:胃体小弯;2c:胃体大弯;2d:胃窦。

图 2 典型自身免疫性胃炎胃镜图像



3a:胃体活检苏木精-伊红染色图像;3b:Gastin 染色;3c:CGA 染色;3d:Syn 染色

图 3 典型自身免疫性胃炎胃体活检病理图

2.3 69 例自身免疫性胃炎患者四诊信息分布特征

共采集 52 个四诊信息数据,包括 35 个症状、17 个舌脉信息,症状频数分布见表 1,舌脉频数分布见表 2。

表 1 症状频数分布

症状	频次	频率/%	症状	频次	频率/%
中上腹胀	28	40.58	咽部异物感	2	2.90
中上腹不适	27	39.13	头晕	2	2.90
暖气	22	31.88	汗出	2	2.90
中上腹痛	20	28.99	腰酸	2	2.90
胃纳差	12	17.39	脐周胀满	1	1.45
大便稀溏	10	14.49	黑便	1	1.45
大便次数增多	8	11.59	小便黄	1	1.45
泛酸	7	10.14	呕吐	1	1.45
大便干结	7	10.14	早饱	1	1.45
烧心	6	8.70	口干	1	1.45
夜寐不安	6	8.70	口腔溃疡	1	1.45
乏力	6	8.70	烦躁易怒	1	1.45
口苦	5	7.25	头痛	1	1.45
恶心	4	5.80	短气	1	1.45
易饥饿	4	5.80	耳鸣	1	1.45
脐周疼痛	3	4.35	口腔异味	1	1.45
中上腹冷	2	2.90	善太息	1	1.45
矢气	2	2.90			

表 2 舌脉频数分布

舌苔	频次	频率/%	脉象	频次	频率/%
苔腻	31	44.93	脉细	41	59.42
舌淡红	30	43.48	脉弦	22	31.88
舌红	29	42.03	脉滑	17	24.64
苔白	27	39.13	脉沉	3	4.35
薄苔、少苔	18	26.09	脉迟	1	1.45
苔黄	15	21.74	脉浮	1	1.45
舌暗红	10	14.49	脉缓	1	1.45
齿痕舌	2	2.90			
花剥苔	1	1.45			

2.4 因子分析

2.4.1 KMO 检验和 Bartlett 球型度检验 初次

因子分析提示 52 个四诊信息数据不适合因子分析。调整因子分析纳入条件,第 2 次因子分析删除 35 个症状信息条目中出现频率<5%的症状条目 20 条,同时不纳入舌脉数据。此时,KMO 检验和 Bartlett 球型度检验 KMO 统计量为 0.565,近似 χ^2 为 170.640,自由度(df)为 105, $P < 0.001$,拒绝变量间独立性的假设,基本适合做因子分析。

2.4.2 提取公因子 根据碎石图(图 4),提取 6 个公因子(F1~F6)比较合适,此时占总信息量的 65.019%。为提高因子的解释性,选取最大方差法进行因子旋转,获得如下 6 个公因子:F1:中上腹胀,中上腹不适,暖气,泛酸;F2:大便稀溏,大便次数增多;F3:胃纳差,恶心;F4:口苦,乏力;F5:烧心,夜寐不安;F6:易饥饿。

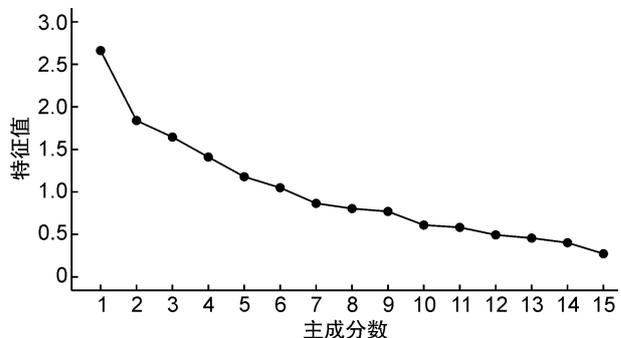


图 4 碎石图

2.5 系统聚类分析

在因子分析基础上,将因子分析时未纳入的舌脉等四诊信息数据纳入系统聚类分析,得到系统聚类谱系图,见图 5。因子分析及系统聚类分析结果,结合中华中医药学会脾胃病分会制定的《慢性胃炎中医诊疗专家共识意见(2017)》中的中医证候分型^[5],将自身免疫性胃炎分为脾胃虚弱、脾胃湿热、肝胃不和、阴虚血瘀 4 型。

2.6 K-均值聚类分析

将纳入系统聚类分析的四诊信息数据进行 K-均值聚类分析,发现聚成 4 类时其均值分布亦最为合理。4 型的临床表现及分布情况如下:脾胃虚弱型(23 例,33.33%):中上腹不适,易饥饿,大便稀溏,大便次数增多。舌淡红,苔白,脉细;脾胃湿热

型(17 例, 24. 64%): 恶心, 胃纳差, 舌红, 苔黄腻, 脉滑。阴虚血瘀型(16 例, 23. 19%): 烧心, 口苦, 乏力, 夜寐不安, 舌暗红, 少苔或薄苔, 脉弦。肝胃不和型(13 例, 18. 84%): 中上腹胀、中上腹痛或中上腹不适, 舌红, 苔白, 脉细。

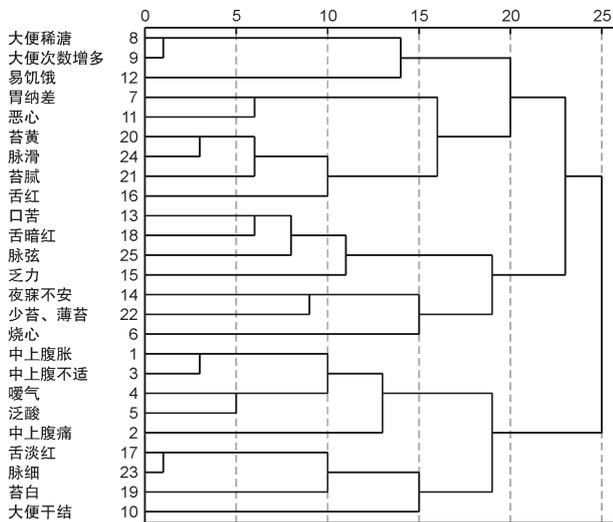


图 5 系统聚类谱系图

3 讨论

自身免疫是慢性萎缩性胃炎除幽门螺杆菌以外的另一大致病因素^[6]。现代医学对自身免疫性胃炎的自然病程有了一定的认识, 认为本病呈进行性加重, 其自然病程进展缓慢, 从早期无症状至内镜下典型逆萎缩表现甚至恶性贫血可能需数十年时间^[7-8]。在本病发生发展过程中, 其作用机制尚不清楚, 但均认为与内因子抗体(intrinsic factor antibodies, IFA)和壁细胞抗体(parietal cell antibody, PCA)破坏胃体壁细胞有关^[9]。自身免疫性胃炎病程早期内镜下胃黏膜萎缩性表现不明显, 仅活检病理提示中下层黏膜淋巴细胞炎性浸润并破坏壁细胞, 或呈局灶性萎缩及壁细胞假性肥大^[10-11]; 进展至疾病后期, 可出现恶性贫血^[12]、亚脊髓联合变性^[13], 胃神经内分泌肿瘤及胃癌发病率均显著增加^[14-16]。

自身免疫性胃炎目前仍缺乏统一的诊断标准, 常见的诊断方法主要有内镜诊断、组织病理学诊断、血清学诊断(IFA、PCA)^[4, 17]。单一的诊断学方法可靠性欠佳, 通常采用组合式诊断方法。由于内因子抗体及壁细胞抗体常存在假阳性或假阴性, 易致自身免疫性胃炎误诊或漏诊^[4]。随着自身免疫性胃炎的进展, 壁细胞抗体滴度逐渐下降, 因此在本病终末期, 也可能出现壁细胞抗体阴性的情况^[18]。从我们的经验看, 在内镜观察到逆萎缩或全胃萎缩情况下, 结合胃体多块活检病理结果验证, 具有较高的诊断准确度, 因此我们选择内镜与

病理诊断结合的诊断标准。

虽然国内开展了大量慢性萎缩性胃炎中医证候规范化与客观化的临床研究^[19], 但由于既往认为自身免疫性胃炎为少见病, 中医学对本病缺乏系统性研究, 因此对本病认识不足。本研究通过单中心回顾性横断面分析经内镜及病理确诊的自身免疫性胃炎, 探索其证候分布规律。通过对 69 例经内镜与病理诊断的自身免疫性胃炎症状、舌脉等四诊信息分析, 将其证候分为脾胃虚弱、脾胃湿热、肝胃不和、阴虚血瘀 4 型。谢晶日教授在辨证论治自身免疫性胃炎时, 认为其病机以脾胃虚弱为其本, 夹瘀夹毒乃其标^[20], 这与本研究发现的主要以脾胃虚弱证为主基本一致。周斌等认为本病的主要病因为先天禀赋不足, 脏腑发育不良, 致使脾肾两虚^[21], 但本研究中未观察到以肾虚为表现的证候特征。

从本研究得到的 4 个证型及其分布情况看, 笔者与谢晶日教授的观点一致, 脾胃虚弱是本病的主要病机。在上述 4 个证型分布中, 脾胃虚弱型、脾胃湿热型合计占比达 58%。肝胃不和实质也是脾胃虚弱, 肝木乘土所致, 故以脾胃虚弱为基本表现的证型占比合计达 77%。而阴虚血瘀型则是脾胃虚弱类证型患者疾病进展的结果, 可能是自身免疫性胃炎的终末期表现。因此, 笔者认为本病以脾胃虚弱为基本病机, 在疾病进程中, 可伴随湿邪蕴结、肝气郁结等病机而表现出兼夹证型, 进展至疾病终末期则表现出阴液不足, 瘀血凝滞等表现。现代医学将本病归为自身免疫系统疾病, 是胃内壁细胞自身免疫调节失常的结果, 从中医学角度理解, 为“脾主黏膜”功能失调的结果^[22]。脾以升为健, 胃以降为顺, 脾胃之气斡旋中焦, 共同维持中焦气机的畅达。脾胃虚弱, 则升降失司, 中焦气机阻滞, 则胃黏膜失于濡养, 生湿化热, 日久则血络瘀滞。

本研究采用因子分析与聚类分析相结合的统计学方法进行证候分析。因子分析为降维分析方法, 在证候研究中能帮助寻找各类证型中症状、舌脉等信息的组合规律, 利用因子旋转则能使数据得到最大化利用, 并符合专业解释^[23]。聚类分析是在相似的基础上收集数据来分类, 也能用于证候研究, 但单独使用聚类分析有可能因为数据庞杂导致聚类结果在结合专业知识时难以得到合理解析^[24]。因此在证候研究中常选用因子分析与聚类分析结合的方式进行^[25]。本研究中纳入全部 52 个四诊信息数据及剔除频率 < 5% 的症状条目后均不符合因子分析要求, 经多次尝试, 在单独纳入频率 > 5% 的症状条目时基本符合因子分析要求。在聚类分析时首先进行系统聚类, 既提高了舌脉等中医特色诊疗数据的利用, 也增加了证候的可解析性。在此基础上进行 K-均值聚类分析验证因子分

析和系统聚类分析结果,同时获取自身免疫性胃炎证候分布特点。

检索文献发现,自身免疫性胃炎的证候研究尚少见。本研究对自身免疫性胃炎的证候进行了系统性研究,将为今后进一步开展证候与自身免疫性胃炎各种并发症、合并症之间的相关性及临床诊治提供一定指导。本研究也存在诸多缺点与不足。首先,本研究为回顾性横断面研究,易产生选择偏倚。其次,单中心研究较多中心研究存在可推广性不足的缺点。第三,研究纳入样本量小。根据因子分析要求,样本量与变量的比例应高于1:5,KMO检验和Bartlett球型度检验中KMO值大于0.7。本研究中KMO值为0.565, $P<0.001$,虽然也能进行因子分析,但确实提示样本量偏小。研究结论尚需更大样本量、前瞻性多中心临床研究证实。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Strickland RG, Mackay IR. A reappraisal of the nature and significance of chronic atrophic gastritis[J]. *Am J Dig Dis*, 1973, 18(5): 426-40.
- [2] Terao S, Suzuki S, Yaita H, et al. Multicenter study of autoimmune gastritis in Japan; Clinical and endoscopic characteristics[J]. *Dig Endosc*, 2020, 32(3): 364-372.
- [3] Zhang H, Jin Z, Cui R, et al. Autoimmune metaplastic atrophic gastritis in chinese; a study of 320 patients at a large tertiary medical center[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2017, 52(2): 150-156.
- [4] Lenti MV, Rugge M, Lahner E, et al. Autoimmune gastritis[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1): 56.
- [5] 中华中医药学会脾胃病分会, 张声生, 唐旭东. 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.
- [6] 梁国英, 曲智慧, 李庆伟. 慢性萎缩性胃炎致病因素的中西医研究进展[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2022, 30(5): 378-382.
- [7] Toh BH. Diagnosis and classification of autoimmune gastritis[J]. *Autoimmun Rev*, 2014, 13(4-5): 459-462.
- [8] Ayaki M, Manabe N, Murota M, et al. An Evaluation of Endoscopic Images from Over 15 Years Prior to the Diagnosis of Autoimmune Gastritis: A Report of Three Patients[J]. *Intern Med*, 2022, 61(6): 827-833.
- [9] Calcaterra V, Montalbano C, Miceli E, et al. Anti-gastric parietal cell antibodies for autoimmune gastritis screening in juvenile autoimmune thyroid disease[J]. *J Endocrinol Invest*, 2020, 43(1): 81-86.
- [10] Kishino M, Yao K, Hashimoto H, et al. A case of early autoimmune gastritis with characteristic endoscopic findings[J]. *Clin J Gastroenterol*, 2021, 14(3): 718-724.
- [11] Ayaki M, Aoki R, Matsunaga T, et al. Endoscopic and Upper Gastrointestinal Barium X-ray Radiography Images of Early-stage Autoimmune Gastritis: A Report of Two Cases[J]. *Intern Med*, 2021, 60(11): 1691-1696.
- [12] Woodford AM, Chaudhry R, Conte GA, et al. Chronic Atrophic Gastritis Presenting as Hemolytic Anemia due to Severe Vitamin B12 Deficiency[J]. *Case Rep Hematol*, 2021, 2021: 9571072.
- [13] 董肖藤, 白云, 郑吉敏, 等. 自身免疫性胃炎并亚急性脊髓联合变性一例[J]. *中华消化杂志*, 2018, 38(7): 491-492.
- [14] Miceli E, Vanoli A, Lenti MV, et al. Natural history of autoimmune atrophic gastritis: a prospective, single centre, long-term experience[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2019, 50(11-12): 1172-1180.
- [15] Kitamura S, Muguruma N, Okamoto K, et al. Clinicopathological characteristics of early gastric cancer associated with autoimmune gastritis[J]. *JGH Open*, 2021, 5(10): 1210-1215.
- [16] Weise F, Vieth M, Reinhold D, et al. Gastric cancer in autoimmune gastritis: A case-control study from the German centers of the staR project on gastric cancer research[J]. *United European Gastroenterol J*, 2020, 8(2): 175-184.
- [17] Livzan MA, Gaus OV, Mozgovoi SI, et al. Chronic Autoimmune Gastritis: Modern Diagnostic Principles[J]. *Diagnostics(Basel)*, 2021, 11(11): 2113.
- [18] Nishizawa T, Watanabe H, Yoshida S, et al. Decreased anti-parietal cell antibody titer in the advanced phase of autoimmune gastritis[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2022, 57(2): 143-148.
- [19] 安振涛, 奚肇宏, 严展鹏, 等. 慢性萎缩性胃炎中医证候规范化与客观化研究进展[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2020, 28(3): 234-237.
- [20] 刘金狄, 谢晶日. 谢晶日教授从虚论治自身免疫性胃炎经验[J]. *四川中医*, 2017, 35(4): 1-2.
- [21] 莫方正, 郭哲宇, 周斌. 周斌微观辨证治疗自身免疫性胃炎经验[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(2): 869-872.
- [22] 肖定洪. 王庆其“脾主黏膜”学术观点及其在胃肠疾病治疗中的应用[J]. *中医杂志*, 2017, 58(15): 1278-1282.
- [23] 王昀, 贾元萍, 王晨, 等. 基于因子分析及关联法则挖掘中医药治疗冠心病心绞痛合并焦虑抑郁用药规律[J]. *世界中西医结合杂志*, 2022, 17(1): 13-18.
- [24] 李力, 徐懂, 翁奉武, 等. 基于因子分析与聚类分析的572例乙型肝炎后肝硬化中医证候规律研究[J]. *北京中医药大学学报*, 2021, 44(12): 1108-1117.
- [25] 许玉龙, 盛梦园, 王哲, 等. 几种数据挖掘方法用于中医证候分析的对比研究[J]. *中国中医药信息杂志*, 2019, 26(12): 97-102.

(收稿日期: 2022-05-04)