

480 例胃黏膜异型增生患者的中医证候分布规律及其与病理改变的相关性研究*

王阳¹ 王萍¹ 李中玉¹ 徐晴¹ 田依冰¹ 葛文通¹ 赵晓凡¹ 温艳东^{1,2}

[摘要] 目的:研究胃黏膜异型增生中医证候分布规律及其与病理改变的相关性。方法:采用横断面研究方法,使用统一诊断标准,收集 480 例胃黏膜低级别/不确定性异型增生患者病理诊断,并采集患者主症次症、舌脉等中医四诊信息,明确其中医证候类型及病理组织分类。建立数据库,并采用 IBM-SPSS 26.0 软件进行数据分析。结果:共纳入病例 480 例,其中低级别异型增生患者 261 例,不确定性异型增生患者 219 例。所有患者单一证候及复合证候频次共计 706 次,单一证候患者为 276 例,兼夹两种证候者为 182 例,兼夹三种证候者为 22 例。证候出现频次为:肝胃郁热证>脾胃气虚证>胃络瘀阻证>脾胃湿热证>脾胃虚寒证>肝胃气滞证>胃阴不足证。脾胃气虚证年龄高于非脾胃气虚证($P<0.05$)。脾胃虚寒证与萎缩范围、萎缩程度之间呈负相关($P<0.05$),脾胃气虚证与异型增生、萎缩、肠化生病变范围之间呈正相关($P<0.05$)。结论:肝胃郁热、脾胃气虚及胃络瘀阻是异型增生的常见证候;脾胃虚寒证较多分布在萎缩程度较轻及萎缩范围较小的疾病前期;脾胃气虚是异型增生发病的重要环节,更是其病变发生发展乃至癌变中的关键证候,常伴气滞、血瘀、郁热、湿热等兼夹为病。

[关键词] 异型增生;胃癌前病变;中医证候;横断面研究

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2023.05.04

[中图分类号] R259 [文献标志码] A

Study on the distribution of TCM syndromes and their correlation with pathological changes in 480 patients with gastric mucosal dysplasia

WANG Yang¹ WANG Ping¹ LI Zhongyu¹ XU Qing¹ TIAN Yibing¹
GE Wentong¹ ZHAO Xiaofan¹ WEN Yandong^{1,2}

(¹Institute of Digestive Diseases, Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100091, China; ²Eye Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences)

Corresponding author: WEN Yandong, E-mail: wen6120@126.com

Abstract Objective: To study the distribution of TCM syndromes of gastric mucosal dysplasia and its correlation with pathological changes. **Methods:** Using a cross-sectional research method and using unified diagnostic criteria, the pathological diagnosis of 480 patients with low-grade/uncertain dysplasia of gastric mucosal was collected, and the four diagnosis information of Traditional Chinese Medicine, such as primary and secondary symptoms, tongue and pulse, were collected to clarify their TCM syndrome types and pathological tissue classification. The database was established, and the data analysis was carried out by using IBM-SPSS 26.0 software. **Results:** A total of 480 cases were included in this study, there were 261 patients with low grade dysplasia and 219 patients with uncertain dysplasia. The total frequency of single syndrome and complex syndrome in all patients was 706

*基金项目:中国中医科学院科技创新工程(No:CI2021A01005);国家重点研发计划(No:2017YFC1700601)

¹中国中医科学院西苑医院脾胃病研究所(北京,100091)

²中国中医科学院眼科医院

通信作者:温艳东,E-mail:wen6120@126.com

引用本文:王阳,王萍,李中玉,等.480 例胃黏膜异型增生患者的中医证候分布规律及其与病理改变的相关性研究[J].中国中西医结合消化杂志,2023,31(5):333-339. DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2023.05.04.

[19] Tanaka T, Jiang S, Hotta H, et al. Dysregulated expression of P1 and P2 promoter-driven hepatocyte nuclear factor-4alpha in the pathogenesis of human cancer[J]. J Pathol, 2006, 208(5):662-672.

[20] Kojima K, Kishimoto T, Nagai Y, et al. The expression of hepatocyte nuclear factor-4alpha, a developmental regulator of visceral endoderm, correlates with the intestinal phenotype of gastric adenocarcinomas [J]. Pathology, 2006, 38(6):548-554.

[21] Koulis A, di Costanzo N, Mitchell C, et al. CD10 and Das1: a biomarker study using immunohistochemistry to subtype gastric intestinal metaplasia[J]. BMC Gastroenterol, 2022, 22(1):197.

[22] 黄文斌,周晓军,孟奎,等.胃癌组织中间质细胞 CD10 的表达及其临床意义[J]. 诊断病理学杂志, 2005, 12(6):447-449,499.

(收稿日期:2023-03-12)

times, there were 276 patients with single syndrome, 182 patients with two syndromes and 22 patients with three syndromes. The frequency of syndromes was: liver-stomach stagnation-heat syndrome > spleen and stomach qi deficiency > blood stasis of stomach collaterals > damp-heat in spleen-stomach > spleen and stomach deficiency and cold > stagnation of qi in liver-stomach > deficiency of yin in stomach. The age of spleen and stomach qi deficiency syndrome is higher than that of non spleen and stomach qi deficiency syndrome ($P < 0.05$). There is a negative correlation between spleen and stomach deficiency and cold syndrome and atrophy range and atrophy degree ($P < 0.05$). There was a positive correlation between spleen and stomach qi deficiency and the extent of dysplasia, atrophy, and intestinal chemosis lesions ($P < 0.05$). **Conclusion:** Liver-stomach stagnation-heat syndrome, spleen and stomach qi deficiency, blood stasis of stomach collaterals are common syndromes of dysplasia; spleen and stomach deficiency and cold syndrome is mostly distributed in the early stage of the disease with less atrophy degree and smaller atrophy range; the spleen and stomach qi deficiency is an important link in the pathogenesis of dysplasia, and it is also a key syndrome in the development of lesions and even canceration. It is often accompanied by qi stagnation, blood stasis, stagnant heat, damp heat, etc.

Key words dysplasia; gastric precancerous lesions; syndrome of Traditional Chinese Medicine; cross sectional study

我国是胃癌高发国家,且大多数患者发现胃癌时已是进展期,总体 5 年生存率不足 50%^[1],因此胃癌的防治是我国恶性肿瘤防控面临的重大挑战^[2]。胃癌前病变(gastric precancerous lesions, GPL)是胃癌发生的重要病理环节,其中以异型增生最为公认^[3],加强对异型增生的认识对于做好胃癌防治工作具有重要价值^[4]。2019 年出版的 WHO 消化系统疾病分册中^[5],将胃异型增生分级为低级别异型增生及高级别异型增生;而对于难以确定胃黏膜组织和细胞形态改变的性质的病变,常定义为不确定性异型增生,多见于炎症背景明显的小活检标本^[1]。以上分级类别与发生胃癌的风险性直接相关^[6]。其中,对于不确定性异型增生及低级别异型增生,主要以定期监测随访及对症治疗为主^[2],缺乏有效的内科干预手段。中医注重整体调节和辨证论治,在改善患者症状及促进病变消退方面具有一定的疗效优势^[7]。而针对低级别异型增生及不确定性异型增生的早期干预也是中医药发挥“既病防变”作用、逆转其病理改变的关键环节。

异型增生可归属于中医“胃痞”“胃脘痛”等范畴,本病多由于感受外邪、饮食不节、情志失调、禀赋不足等因素引起,而脾胃虚弱是其根本病因^[8]。辨证论治是中医药临床诊疗的核心指导思想,因此明确疾病的证候特征及演变规律是临床有效辨治的基础^[9]。

目前 GPL 的证候分布研究多以慢性胃炎或萎缩性胃炎为主,且大多数为单中心、小样本研究,也存在病理诊断不统一及证候规范性差等问题,对异型增生这一关键病理阶段的证候分布研究仍有所欠缺。本研究旨在通过多中心横断面研究收集 480 例异型增生患者的中医四诊相关信息,探讨异型增生中医证候分布规律及其与病理改变的相关性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2019 年 1 月—2022 年 12 月就诊于中国中医科学院西苑医院、首都医科大学附属北京友谊医院、广东省中医院、湖南中医药大学第二附属医院、陕西省中医院、上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院、武汉市中西医结合医院、天津中医药大学第二附属医院、昆山市中医院、上海市嘉定区中医医院共计 10 家单位,经内镜及病理组织学确诊的 480 例胃黏膜低级别异型增生及不确定性异型增生患者为研究对象。本研究通过中国中医科学院西苑医院伦理委员会批准(No:2018XLA040)。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 低级别异型增生及不确定性异型增生诊断参考《中国慢性胃炎共识意见(2017 年)》^[10]、WHO 消化系统疾病分册第五版(2019 年)^[5]。

萎缩/肠化生、慢性炎症、活动性炎症程度评分标准参考国家药监局药审中心发布的《中药新药用于慢性胃炎的临床疗效评价技术指导原则(试行)》(2022 年第 47 号);采用以区域(部位)与程度相结合的评价方法,每区域的积分以该区域中程度最重的部位积分为准,总体积分=实际区域积分之和/实际区域理论得分之和×100。

1.2.2 中医证候诊断标准 参考《慢性胃炎中医诊疗专家共识意见(2017)》^[11]的中医证候分类标准,将异型增生初步分为以下 7 种证型:肝胃气滞证、肝胃郁热证、脾胃湿热证、脾胃气虚证、脾胃虚寒证、胃阴不足证及胃络瘀阻证。具备主症 2 项,次症 2 项,参考舌脉,即可诊断。

1.3 纳入标准

①经病理组织学诊断为胃黏膜低级别异型增

生或不确定性异型增生诊断的门诊及住院患者;②Hp无现症感染者;③年龄18~75岁;④受试者知情,自愿签署知情同意书。

1.4 排除标准

①经病理组织学诊断为高级别异型增生者;②有胃溃疡、胃息肉和胃部手术史者;③长期服用NSAIDs类药物者;④怀疑有胃癌或其他系统恶性肿瘤变者;⑤合并心、脑血管、肝、肾、造血系统等原发性疾病;⑥精神疾病和智力、语言障碍者。

1.5 研究方法

采用横断面研究方法,使用统一诊断标准,收集胃黏膜低级别/不确定性异型增生患者病理诊断,并采集患者主症次症、舌脉等中医四诊信息,明确其中医证候类型及病理组织分类。

1.6 中医证候诊断

各参与单位人员均参与集中培训,熟知研究内容及信息采集流程。由经过培训的两名副主任医师及以上中医师参考《慢性胃炎中医诊疗专家共识意见(2017)》^[11]的中医证候分类标准,共同采集及分析患者的四诊信息,若两人意见不一致则由另一位副主任医师及以上中医师补充,保证证候诊断的准确、规范。

1.7 内镜操作及活检

由各单位经过统一技术培训具有高级职称的胃镜医师按照规范及共识进行胃镜下观察、操作、留取图片及活检,并结合NBI、FICE、黏膜染色、放大内镜等技术对可疑病变进行筛查;活检时钳子垂直黏膜表面,标本要足够大,达到黏膜肌层,从而保证胃镜下诊断的准确性及取材的规范性。

1.8 病理诊断及质量把控

病理诊断实行主检医师负责制,所有参加病理诊断的医师均经过本课题组进行统一技术培训。由具有高级职称的病理医生统一进行读片,如有不确定之处由病理专家组共同讨论确定,并对诊断过的病理切片进行随机抽检,以尽可能减少病理诊断中的人为误差。

1.9 统计学方法

本研究采用中国中医科学院西苑医院药物临床试验数据管理3.0版系统进行数据的采集与管理。数据录入前由数据管理员对所有监查员进行统一培训,由监查员对各中心人员进行培训。研究过程中会对数据进行源数据现场核查、系统自动逻辑核查及人工核查3种核查方式以确保数据录入完整、准确。

采用IBM-SPSS 26.0软件进行数据分析,计数资料用频数及%表示,使用 χ^2 检验或Fisher精确检验;计量资料用 $\bar{X} \pm s$ 表示,若符合正态分布,进行独立样本 t 检验;若不符合正态分布或方差不齐,则采用非参数检验(Mann-Whitney U test)。

Spearman相关分析用于评价中医证候与各因素之间的相关性。统计结果以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般信息

共纳入病例480例,其中男298例(62.08%),女182例(37.92%),男女比例为1.64:1.00;年龄24~75岁,平均(57.96 \pm 10.26)岁;平均BMI为23.07 \pm 3.20。

2.2 疾病分布

本研究共计纳入低级别异型增生患者261例(54.38%),不确定性异型增生患者219例(45.62%);以胃黏膜萎缩为背景病变的患者为388例(80.83%),以胃黏膜肠化生为背景病变的患者为438例(91.25%)。

2.3 中医证候分布

2.3.1 中医证候总体分布特点 中医证候共计出现频次706次,由高到低分别为:肝胃郁热证>脾胃气虚证>胃络瘀阻证>脾胃湿热证>脾胃虚寒证>肝胃气滞证>胃阴不足证。见表1。

表1 中医证候总体分布

中医证候	证候频次	构成比/%
肝胃郁热证	157	22.24
脾胃气虚证	154	21.81
胃络瘀阻证	135	19.12
脾胃湿热证	80	11.33
脾胃虚寒证	73	10.34
肝胃气滞证	72	10.20
胃阴不足证	35	4.96
合计	706	100.00

2.3.2 单一证候及复合证候发生频次 单一证候的患者为276例(57.50%),其中肝胃郁热证最多,其次为脾胃气虚证及胃络瘀阻证;兼夹两种证候者为182例(37.92%),其中肝胃郁热证+胃络瘀阻证、脾胃气虚证+胃络瘀阻证出现频次最多;兼夹三种证候者为22例(4.58%),肝胃郁热证+脾胃湿热证+脾胃气虚证占比最多。见表2。

2.4 证候与性别、年龄、BMI

脾胃气虚证患者年龄高于非脾胃气虚证患者($P < 0.05$);胃阴不足证患者年龄低于非胃阴不足证,差异有统计学意义($P < 0.05$),其余证候在年龄分布上差异无统计学意义,各证候在性别及BMI的分布上差异无统计学意义。见表3。

2.5 证候与病理改变

肝胃气滞证及肝胃郁热证在不确定性异型增生中的占比高于其他证候,而胃阴不足证在不确定性异型增生中的占比低于其他证候,其差异无统计

学意义。

在仅有胃窦萎缩的患者中,脾胃虚寒证占比低于非脾胃虚寒证患者;在胃体及胃窦+胃体均有萎缩的患者中,脾胃气虚证占比显著高于非脾胃气虚证,其差异具有统计学意义($P < 0.05$);在胃体或胃窦+胃体均有肠化生的患者中,脾胃气虚证占比亦显著高于非脾胃气虚证,其差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

相较于非脾胃虚寒证的患者,脾胃虚寒证患者的萎缩程度相对较低,其差异具有统计学意

义($P < 0.05$);相较于非胃阴不足证的患者,胃阴不足证患者的活动性炎症程度相对较低,其差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

2.6 证候与各因素的相关性分析

脾胃气虚证与年龄之间呈正相关,相关系数为 0.091($P < 0.05$);脾胃气虚证与异型增生、萎缩、肠化生病变范围之间均呈正相关,相关系数分别为 0.090、0.105、0.164($P < 0.05$);脾胃虚寒证与萎缩范围、萎缩程度之间均呈负相关,相关系数分别为 -0.164、-0.191($P < 0.05$)。见表 5。

表 2 单一证候及复合证候分布

例(%)

单一证候	证候频次	两种证候	证候频次	两种证候	证候频次	三种证候	证候频次
肝胃郁热证	84(30.43)	肝胃郁热证 + 胃络瘀血证	34(18.68)	脾胃气虚证 + 胃阴不足证	6(3.30)	肝胃郁热证 + 脾胃湿热证 + 脾胃气虚证	8(36.36)
脾胃气虚证	52(18.84)	脾胃气虚证 + 胃络瘀阻证	28(15.38)	肝胃郁热证 + 脾胃湿热证	6(3.30)	脾胃湿热证 + 脾胃气虚证 + 脾胃虚寒证	3(13.64)
胃络瘀阻证	36(13.04)	肝胃郁热证 + 脾胃气虚证	15(8.24)	脾胃湿热证 + 胃络瘀阻证	5(2.75)	脾胃湿热 + 脾胃气虚证 + 胃阴不足证	2(9.09)
肝胃气滞证	34(12.32)	脾胃虚寒证 + 胃络瘀阻证	15(8.24)	脾胃湿热证 + 胃阴不足证	4(2.20)	肝胃气滞证 + 脾胃湿热证 + 脾胃气虚证	2(9.09)
脾胃虚寒证	33(11.96)	脾胃湿热证 + 脾胃气虚证	13(7.14)	脾胃湿热证 + 脾胃虚寒证	4(2.20)	肝胃郁热证 + 肝胃气滞证 + 脾胃气虚证	2(9.09)
脾胃湿热证	27(9.78)	肝胃气滞证 + 脾胃气虚证	10(5.49)	肝胃气滞证 + 胃阴不足证	3(1.65)	肝胃郁热证 + 肝胃气滞证 + 脾胃虚寒证	2(9.09)
胃阴不足证	10(3.62)	脾胃虚寒证 + 脾胃气虚证	10(5.49)	肝胃郁热证 + 脾胃虚寒证	3(1.65)	肝胃气滞证 + 脾胃气虚证 + 脾胃虚寒证	2(9.09)
		胃阴不足证 + 胃络瘀阻证	9(4.95)	肝胃气滞证 + 肝胃郁热证	2(1.10)	肝胃气滞证 + 胃络瘀阻证 + 脾胃气虚证	1(4.55)
		肝胃气滞证 + 脾胃湿热证	7(3.85)	肝胃郁热证 + 胃阴不足证	1(0.55)		
		肝胃气滞证 + 胃络瘀血证	7(3.85)				
合计	276(100.00)		合计		182(100.00)	合计	22(100.00)

表 3 证候在性别、年龄、BMI 的分布

例(%), $\bar{X} \pm S$

	肝胃气滞证 (n=72)	肝胃郁热证 (n=157)	脾胃湿热证 (n=80)	脾胃气虚证 (n=154)	脾胃虚寒证 (n=73)	胃阴不足证 (n=35)	胃络瘀阻证 (n=135)
性别							
男	38(52.78)	98(62.42)	46(57.50)	96(62.34)	41(56.16)	23(65.71)	84(62.22)
女	34(47.22)	59(37.58)	34(42.50)	58(37.66)	32(43.84)	12(34.29)	51(37.78)
P	0.078	0.915	0.355	0.937	0.258	0.646	0.969
年龄/岁	56.82 ± 11.01	57.88 ± 10.21	58.49 ± 9.31	59.48 ± 9.19	57.12 ± 10.72	55.94 ± 8.44	57.75 ± 10.43
P	0.491	0.597	0.995	0.045 ¹⁾	0.488	0.041 ²⁾	0.851
BMI	22.60 ± 2.85	23.44 ± 3.45	22.92 ± 3.35	23.26 ± 3.27	22.46 ± 2.63	22.19 ± 3.16	22.91 ± 2.83
P	0.250	0.256	0.592	0.234	0.065	0.224	0.703

与非脾胃气虚证比较,¹⁾ $P < 0.05$;与非胃阴不足证比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

表 4 证候在不同病理改变中的分布

例(%)

病理改变	肝胃气滞证 (n=72)	肝胃郁热证 (n=157)	脾胃湿热证 (n=80)	脾胃气虚证 (n=154)	脾胃虚寒证 (n=73)	胃阴不足证 (n=35)	胃络瘀阻证 (n=135)
异型增生等级							
低级别异型增生	34(47.22)	80(50.96)	45(56.25)	87(56.49)	42(57.53)	23(65.71)	74(54.81)
不确定性异型增生	38(52.78)	77(49.04)	35(43.75)	67(43.51)	31(42.47)	12(34.29)	61(45.19)
P	0.201	0.294	0.712	0.522	0.556	0.162	0.904
异型增生范围							
胃窦	62(86.11)	146(92.99)	75(93.75)	133(86.36)	66(90.41)	34(97.14)	120(88.89)
胃体	9(12.50)	9(5.73)	3(3.75)	15(9.74)	7(9.59)	0	10(7.41)
胃窦+胃体	1(1.39)	2(1.27)	2(2.50)	6(3.90)	0	1(2.86)	5(3.70)
P	0.194	0.387	0.408	0.107	0.306	0.139	0.477
萎缩范围							
无萎缩	14(19.44)	31(19.75)	14(17.50)	28(18.18)	26(35.62) ²⁾	6(17.14)	27(20.00)
胃窦	46(63.89)	111(70.70)	54(67.50)	93(60.39) ¹⁾	41(56.16) ²⁾	24(68.57)	92(68.15)
胃体	3(4.17)	1(0.64)	1(1.25)	9(5.84) ¹⁾	2(2.74)	1(2.86)	5(3.70)
胃窦+胃体	9(12.50)	14(8.92)	11(13.75)	24(15.58) ¹⁾	4(5.48)	4(11.43)	11(8.15)
P	0.722	0.127	0.541	0.004 ¹⁾	0.002 ²⁾	0.970	0.780
肠化生范围							
无肠化生	10(13.89)	18(11.46)	6(7.50)	8(5.19)	7(9.59)	2(5.71)	11(8.15)
胃窦	48(66.67)	122(77.71)	64(80.00)	112(72.73)	58(79.45)	29(82.86)	104(77.04)
胃体	3(4.17)	1(0.64)	0	8(5.19) ¹⁾	3(4.11)	0	6(4.44)
胃窦+胃体	11(15.28)	16(10.19)	10(12.50)	26(16.88) ¹⁾	5(6.85)	4(11.43)	14(10.37)
P	0.099	0.106	0.432	0.002 ¹⁾	0.456	0.905	0.512
萎缩程度							
	33.56± 23.65	34.29± 24.28	34.93± 23.52	35.71± 25.24	23.97± 23.42	32.70± 21.46	33.04± 23.42
P	0.840	0.969	0.725	0.430	<0.001 ²⁾	0.801	0.584
肠化生程度							
	37.03± 23.48	40.55± 23.88	41.04± 20.63	44.34± 23.33	38.05± 22.83	40.16± 19.81	41.65± 22.92
P	0.090	0.668	0.785	0.058	0.111	0.871	0.838
慢性炎症程度							
	56.79± 16.89	57.54± 17.19	59.79± 15.06	60.03± 15.23	57.00± 15.83	56.99± 17.54	58.68± 17.27
P	0.424	0.296	0.412	0.168	0.543	0.739	0.905
活动性炎症程度							
	18.52± 21.40	21.76± 22.07	20.97± 21.16	21.46± 22.86	17.96± 18.67	12.86± 17.66	20.95± 21.78
P	0.424	0.364	0.690	0.554	0.493	0.038 ³⁾	0.684

与非脾胃气虚证比较,¹⁾P<0.05;与非脾胃虚寒证比较,²⁾P<0.05;与非胃阴不足证比较,³⁾P<0.05。

表 5 证候与各因素的相关性分析

相关因素	r						
	肝胃气滞证	肝胃郁热证	脾胃湿热证	脾胃气虚证	脾胃虚寒证	胃阴不足证	胃络瘀阻证
BMI	-0.053	0.053	-0.025	0.055	-0.086	-0.057	-0.018
年龄	-0.031	-0.024	<0.001	0.091 ¹⁾	-0.032	-0.094 ¹⁾	-0.009
性别	0.081	-0.005	0.042	-0.004	0.052	-0.021	-0.002
异型增生部位	0.055	-0.066	-0.052	0.090 ¹⁾	-0.006	-0.063	0.030
异型增生分级	-0.060	-0.048	0.017	0.029	0.027	0.064	0.006
萎缩范围	0.021	-0.049	0.029	0.105 ¹⁾	-0.164 ¹⁾	0.015	-0.027
肠化生范围	0.003	-0.085	-0.001	0.164 ¹⁾	-0.039	0.003	0.013
萎缩程度	-0.009	0.002	0.016	0.036	-0.191 ¹⁾	-0.012	-0.025
肠化生程度	-0.078	-0.020	0.012	0.086	-0.073	-0.007	0.009
慢性炎症程度	-0.036	-0.048	0.037	0.063	-0.028	-0.015	-0.005
活动性炎症程度	-0.037	0.041	0.018	0.027	-0.031	-0.095 ¹⁾	0.019

注:¹⁾P<0.05,提示有相关性;r为相关系数,r为正值提示正相关,r为负值提示负相关。

3 讨论

中医辨证论治既要辨别疾病全过程的病机变化规律,又需辨别患者现阶段的证候类型,将辨病与辨证相结合,综合判断及认识疾病^[12]。总结疾病的中医证候分布规律对于提高辨证论治疗效具有重要意义。本研究依托国家重点研发计划课题,目标疾病除低级别异型增生外,还扩展了不确定性异型增生(即胃黏膜上皮肿瘤维也纳分类中的 C2 级),采用横断面的研究方法,以全国 10 家分中心纳入的低级别/不确定性异型增生患者为研究对象,探索其中医证候分布规律及其与病理改变的相关性,提高对 GPL 及其前驱期病变的中医认识,将 GPL 防治工作继续前移,以期在更大范围内实现胃癌的二级预防。

3.1 肝胃郁热、脾胃气虚及胃络瘀阻证是异型增生的常见证候

本研究根据指南将患者主次症状及舌脉进行中医证候分类,统计其单一证候及复合证候发生频次。研究发现异型增生单一证候以肝胃郁热证、脾胃气虚证、胃络瘀阻证为多,最常见的复合证候为肝胃郁热证+胃络瘀血证、脾胃气虚证+胃络瘀阻证。肝胃气滞证及肝胃郁热证在不确定性异型增生中的占比高于其他证候,在低级别异型增生中的占比低于其他证候,提示肝胃不和、气机阻滞可能是不确定性异型增生阶段的重要病机。

中医学认为脾为“后天之本”“气血生化之源”,脾气充沛是其发挥脾主运化等功能的基础。胃黏膜异型增生患者多为中老年人,年老体弱,加之病程缠绵难愈,更易亏耗脾胃之气。一则脾虚而肝木乘之,形成肝郁脾虚,脾胃运化不利,气机升降失司,表现为胃脘痞满疼痛、嗝气、反酸烧心、纳差、食少,疲乏困倦等症,内镜下可见胃黏膜活动性炎症等表现^[11],炎症背景容易混淆或干扰肿瘤性与非肿瘤性病变的组织学特征的鉴别^[5],从而被定义为不确定性异型增生;二则脾虚致气机升降失常,气虚而无力助血行,因虚致实,血脉瘀滞,从而出现胃脘痞满或痛有定处日久不愈,舌质暗红等瘀血阻滞的表现,瘀阻不除,新血不生,胃腺失于营养,加重脾气亏虚,甚则气虚血停而结为癥瘕,内镜下可见胃黏膜呈颗粒或结节状,伴黏膜内出血点,血管纹暗红等表现^[11],进而形成异型增生或胃癌。由此说明肝郁、脾虚、血瘀是异型增生的重要证候,这与本团队前期研究^[13]及现有多数研究结果^[14-15]大致相符。脾虚、气滞、血瘀在 GPL 患者中比例较高,尤其以血瘀最为突出^[13];在异型增生阶段,以血瘀证素多见^[16];且胃络瘀血证与胃癌高风险相关^[14]。豆鹏程等^[17]通过对 GPL 文献分析,发现脾胃虚弱证、肝胃不和证为高频证候,而补虚类、活血化瘀类、清热类是使用频次最高的中药功效类别。动物

实验研究发现,GPL 模型大鼠常见活动减少、形体消瘦、舌暗红、唇爪青紫等气虚血瘀证表现^[18]。提示脾胃气虚是异型增生发病之本,常伴气滞、血瘀、郁热、湿热等兼夹为病,血瘀是促进恶化的重要因素。

3.2 脾胃气虚证与异型增生、萎缩、肠化生病变范围相关

本研究对各病理改变的病变范围进行了一定的探索,相关性研究发现脾胃气虚证与异型增生、萎缩、肠化生病变范围之间均呈正相关,提示随着脾胃气虚证的占比增多,其萎缩、肠化生、异型增生等病变范围会相应扩大,也意味着其发生胃癌的风险越高^[4]。可见脾胃气虚不仅是异型增生发病之本,更是其病变发生发展乃至癌变中的关键证候,这与既往研究结果^[19-20]基本一致。临床研究发现益气活血法治疗 GPL 临床疗效确切,可显著减轻临床症状,改善病理组织学评分^[21-22]。李思怡等^[23]研究发现健脾化瘀解毒方能改善 GPL 小鼠脾虚症状,与以健脾法为基础的治法相符合,进而发挥抑制甚至逆转 GPL 的作用。因此,健脾治法应贯穿于本病治疗的始终。在无萎缩的病理改变中,脾胃虚寒证分布显著高于非脾胃虚寒证,且与萎缩范围、萎缩程度之间均呈负相关,提示脾胃虚寒证较多分布在萎缩程度较轻及萎缩范围较小的疾病前期。这可能与现代人喜食生冷等不良饮食习惯有关,偏食生冷寒凉之物,在疾病早期易于耗伤脾胃阳气,从而聚湿生痰,加重脾气亏虚而见生热、致瘀等变证,甚则发生癥积。这也提示在异型增生的发生发展过程中,机体往往发生虚实寒热相互转化,因实致虚,而又因虚致郁、热、瘀等内生病邪,因此临证除了强调健脾疗法的重要性之外,亦要注重脾胃虚弱之兼证及变证的鉴别与治疗^[24]。

4 结论

本研究基于 480 例异型增生患者的中医证候及病理诊断,探索了异型增生患者的中医证候分布规律及其与病理改变的相关性。研究结果提示:肝胃郁热、脾胃气虚及胃络瘀阻是异型增生的常见证候;脾胃虚寒证较多分布在萎缩程度较轻及萎缩范围较小的疾病前期;脾胃气虚是异型增生发病的重要环节,更是其病变发生发展乃至癌变中的关键证候,常伴气滞、血瘀、郁热、湿热等兼夹为病。该结果进一步加深和丰富了该领域的研究。但本研究为横断面研究,对中医证候的动态变化的探索仍有所欠缺。后续研究将扩大样本量,加强对患者的长期随访,更全面地把握中医证候在异型增生中的分布及演变规律。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 胃

- 癌诊疗指南(2022年版)[J]. 中华消化外科杂志, 2022, 21(9):1137-1164.
- [2] 赫捷,陈万青,李兆申,等. 中国胃癌筛查与早诊早治指南(2022,北京)[J]. 中国肿瘤, 2022, 31(7): 488-527.
- [3] Correa P, Haenszel W, Cuello C, et al. A model for gastric cancer epidemiology [J]. Lancet, 1975, 306(7924):58-60.
- [4] 国家消化系统疾病临床医学研究中心(上海), 国家消化道早癌防治中心联盟, 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组, 等. 中国胃黏膜癌前状态和癌前病变的处理策略专家共识(2020年)[J]. 中华消化杂志, 2020, 40(11):731-741.
- [5] 王鲁平. 胃炎、化生、萎缩与胃异型增生胃癌的关系——2019年第5th WHO 消化系统肿瘤分类胃癌前病变某些更新和进展[J]. 诊断病理学杂志, 2019, 26(11):713-715, 封3.
- [6] 陈光勇, 黄受方. WHO 消化系统肿瘤分类第5版关于胃癌的解读:着重对早期胃癌的理解和认识[J]. 中华病理学杂志, 2020, 49(9):882-885.
- [7] 中华中医药学会脾胃病分会, 中华医学会消化病学分会消化肿瘤协作组, 中华医学会消化内镜学分会早癌协作组, 等. 中国整合胃癌前病变临床管理指南[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2022, 30(3):163-183.
- [8] 王萍, 尹晓岚, 张北华, 等. 近40年慢性萎缩性胃炎及胃癌前病变中医研究述评[J]. 中医杂志, 2020, 61(22):1943-1947.
- [9] 冷玉琳, 高泓, 富晓旭, 等. 中医证候临床研究方法研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(10):6002-6005.
- [10] 中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识意见(2017年,上海)[J]. 胃肠病学, 2017, 22(11):670-687.
- [11] 张声生, 唐旭东, 黄穗平, 等. 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.
- [12] 贾文利, 王晓楼, 何昱苇. 中医诊断三要素[M]. 郑州:河南科学技术出版社, 2013:4.
- [13] 王萍, 史彬, 温艳东, 等. 胃癌前病变病证结合风险预测模型的构建研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(7):773-778.
- [14] 杨洋, 瞿先侯, 杨敏, 等. 慢性萎缩性胃炎患者中医证候分型与癌变风险的相关性[J]. 中医杂志, 2020, 61(4):319-324.
- [15] 赵化成, 洪焰, 姚飞, 等. 胃癌前病变中医证型与胃黏膜病理改变、内镜特点的相关性研究[J]. 江西中医药, 2022, 53(7):49-52.
- [16] 黄远程, 潘静琳, 黄超原, 等. 慢性萎缩性胃炎癌前病变证型、证素演变规律文献研究[J]. 中医杂志, 2019, 60(20):1778-1783.
- [17] 豆鹏程, 舒劲. 胃癌前病变的证型分布及用药规律探析[J]. 山东中医杂志, 2022, 41(11):1157-1162.
- [18] 刘婷, 彭敏, 刘倩倩, 等. 胃癌前病变大鼠病证结合模型的构建与评价[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(6):3624-3627.
- [19] 宋健, 袁敏惠, 刘争辉, 等. 慢性萎缩性胃炎胃癌前病变患者中医证候分布规律研究[J]. 云南中医学院学报, 2021, 44(3):28-32.
- [20] 朱景茹, 林泽豪, 陈梅妹, 等. 慢性萎缩性胃炎癌前病变临床诊治规律分析[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(9):2278-2281.
- [21] 于勇, 黄雅慧, 赵唯含, 等. 益气活血法对慢性萎缩性胃炎癌前病变 Ki-67 和肿瘤标记物的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2023, 40(2):329-335.
- [22] 许燕芳, 曹辉琼, 贾靖, 等. 健脾化痰方治疗胃癌前病变的疗效及相关机制探讨[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2023, 31(2):132-135.
- [23] 李思怡, 麦伟栅, 林琨洋, 等. 健脾化痰解毒方调控 AKT/p38 蛋白磷酸化改善胃癌前病变小鼠脾虚证研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2022, 24(12):4953-4959.
- [24] 徐晴, 王萍, 姜艾利, 等. 从脾虚论治慢性萎缩性胃炎及胃癌前病变的思考[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(8):186-188.

(收稿日期:2023-04-11)