

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2021.09.010

# 基于食管癌高发区人群筛查探索反流性食管炎及 Barrett 食管的舌象转化规律

于然<sup>1</sup>, 姜彦妮<sup>2</sup>, 梁婉娴<sup>1</sup>, 宋国慧<sup>3</sup>, 李军<sup>4</sup>, 刘猛<sup>2</sup>, 贾立群<sup>2✉</sup>

1. 北京中医药大学, 北京市朝阳区北三环东路 11 号, 100029; 2. 中日友好医院; 3. 河北省磁县肿瘤医院; 4. 四川省盐亭县肿瘤医院

**摘要** 目的 分析食管癌前病变反流性食管炎 (RE) 及 Barrett 食管的舌象转化规律。方法 基于食管癌高发区人群筛查, 通过倾向性评分匹配方法以 1:2 分别匹配轻度、中重度反流性食管炎及 Barrett 食管人群, 匹配因素包括人群一般特征、生活习惯及相关疾病, 采用多因素 Logistic 回归及倾向性评分匹配方法 (PSM) 匹配后舌象特征分布规律及食管炎癌转化过程中舌象特征变化规律。结果 经过一般特征、生活习惯、相关疾病 PSM 匹配, 组间各变量间均衡可比 ( $|d| > 0.25$ ), 匹配后组间各变量之间基本均衡, PS 进一步校正通过多因素 Logistic 回归分析, 轻度 RE 与灰黑苔 [OR = 1.540 (1.120, 2.119)]、绛舌 [OR = 1.529 (1.028, 2.275)]、暗红舌 [OR = 1.291 (1.128, 1.479)]、紫舌 [OR = 1.532 (1.237, 1.896)] 明显相关; 中重度 RE 与紫舌 [OR = 1.681 (1.068, 2.648)] 及灰黑苔 [OR = 4.719 (1.858, 11.987)] 明显相关; Barrett 食管与紫舌 [OR = 3.447 (1.206, 9.853)] 相关。结论 紫舌是 RE 向 Barrett 食管转变的危险舌象。

**关键词** 食管癌; 反流性食管炎; Barrett 食管; 紫舌; 血瘀证; 倾向性评分匹配

食管癌是全球癌症中发病率第 7 位、死亡率第 6 位的恶性肿瘤, 根据病理可分为鳞癌与腺癌<sup>[1]</sup>。一直以来我国食管鳞癌高发, 随着人民健康意识的增强, 吸烟人数减少, 食管鳞癌发病率逐渐下降, 食管腺癌所占比例相对上升<sup>[2]</sup>。目前研究<sup>[3-5]</sup>显示, Barrett 食管是食管腺癌唯一明确的癌前病变, Barrett 食管患者较普通人食管腺癌发生率高 30~60 倍, 尤其伴有异型增生或长度超过 3 cm 的 Barrett 食管患者腺癌发病率更高。此外, 反流性食管炎 (reflux esophagitis, RE) 与食管腺癌的发病明显相关, 也是目前公认重要的食管癌前疾病, 尤其长期慢性 RE 更倾向于癌变<sup>[6-9]</sup>。RE 是一种由于胃内容物返流入食管引起的一系列症状或并发症的疾病, 同时伴有食管侵蚀性炎症, 属于胃食管反流病 (gastroesophageal reflux disease, GERD) 的一种亚型<sup>[10]</sup>。流行病学调查显示, 北美及欧洲 RE 发病率高于亚洲<sup>[11]</sup>, 这也与食管腺癌在欧美国家高发一致<sup>[5]</sup>。基于以上原因, 早期干预 RE 与

Barrett 食管具有重要意义, 一方面可改善 RE 导致的生活质量下降<sup>[12]</sup>, 另一方面可阻断甚至逆转向食管腺癌转化。RE 的治疗除抑酸、改善胃动力、生活方式改变外, 中医药对 RE 有明显疗效<sup>[13]</sup>。中医治疗核心理念为辨证论治, 针对疾病证型遣方用药是临床疗效的保证<sup>[13-14]</sup>。舌诊是中医四诊中重要的组成部分, 在很大程度上可以反映出患者的证型。本研究通过倾向性评分匹配方法 (PSM)<sup>[15]</sup>将影响个体不同证候的混杂因素匹配均衡后, 分析食管癌前病变转化过程中舌象的演变规律, 进而为中医早期干预食管炎癌转化提供思路。

## 1 资料与方法

### 1.1 病例来源

本研究为基于自然人群的多中心横断面研究, 依托我国食管癌高发区河北省磁县、四川省盐亭、山西省阳城县 2014 年 8 月 25 日至 2018 年 12 月 31 日完成筛查的自然人群。磁县、阳城县、盐亭县是我国食管癌高发区, 也是最早一批食管癌筛查基地, 其中 1996 年磁县肿瘤登记处正式成为国际肿瘤登记协会会员, 目前是世界卫生组织五大洲恶性

基金项目: 国家中医药管理局重大疑难疾病中西医临床协作项目

✉ 通讯作者: liqun-jia@hotmail.com

肿瘤发病监测点<sup>[16-18]</sup>。研究对象为 40 岁以上食管癌高发区自然人群, 同意筛查并签署知情同意书, 匹配人群数据来源于筛查人群中非 RE、非 Barrett 食管的人群, 通过性别、年龄、身体质量指数 (BMI)、吸烟、饮酒、经内镜病理诊断的疾病 (包括浅表性胃炎、非浅表性胃炎、食管癌前病变、食管癌、胃癌前病变、胃癌) 分别对轻度 RE、中重度 RE 及 Barrett 食管患者进行 1:2 匹配。

## 1.2 筛查方法

1.2.1 一般资料 给予筛查对象唯一 ID 号, 按照调查表由专业调查人员按照村落逐一进行调查, 包括姓名、性别、年龄、身高、体重, 同时调查吸烟史、饮酒史、喝茶史, 包括烟草、酒、茶叶种类, 频率及持续时间, 并计算累积量。

1.2.2 观察食管组织病理学形态 对所有筛查对象行内镜检查及 1.2% 碘液 (Lugol 氏液) 染色, 异常部位夹取组织, 并将其置于 10% 中性福尔马林溶液中进行固定, 固定时间 >10 h, 将组织片垂直定向包埋, 修正蜡块, 连续切 6~8 个组织面, 常规 HE 染色, 封片。病理诊断标准参见《癌症早诊早治项目技术方案 (2011 年版)》<sup>[19]</sup>。

1.2.3 舌象采集 使用上海道生医疗科技有限公司生产的舌面诊测信息采集系统 (DS01-B 型, 产品标准号: YZB/沪 5264-27-2011) 采集舌象, 该舌诊仪使用深度学习中的 mask-rcnn 算法分割舌象, mask-rcnn 模拟人脑神经网络机制, 通过数万张舌图样本训练, 识别舌象边缘信息, 实现舌象分割。区域生长合并法以舌尖为舌质的起始点, 将色彩相似的像素点归入舌质, 从而实现舌苔和舌质的分离, 进而分别分析。使用国际照明委员会于 1976 年公布的色彩模式 Lab 色彩空间分布获得舌色与苔色<sup>[20]</sup> (L 代表黑色 0 到白色 100 的颜色取值范围, a 代表绿色 0 到红色 255 的颜色取值范围, b 代表蓝色 0 到黄色 255 的颜色取值范围), 具体方法: 1) 将舌象划分舌质与舌苔后, 将舌图转化为 Lab 色彩空间; 2) 分别计算 Lab 色彩空间不同区域三个分量的平均统计值作为其色彩特征, 即将图片转化为数值; 3) 根据专家判别与人工学习形成的舌色分类判别模型识别舌色类别。此外舌诊仪采用国际照明学会标准人工日光及暗箱, 保证统一、标准的光源环境。采集方法: 嘱被筛查者避免进食对舌苔颜色有影响的食物, 如进食对舌苔颜色有影响的药物, 则在服药前或舌苔颜色恢复原样后再行采集; 禁止被筛查者提前刮舌苔等可能影响

摄像观察的行为。采集舌象时让患者将面部与舌诊仪面罩紧密贴合, 避免外来光源干扰, 自然伸舌, 舌诊仪采集舌象并提取舌象特征值。由专人对磁县、盐亭县、阳城县三地数据进行汇总整理, 统一录入 Excel 2019 中并建立数据库, 对明显异常的数据与调查人员核实并进行修正。根据专家判读结果与 Lab 颜色分布数值进行比对学习, 确定不同舌象所对应具体界值, 从而判读舌象类别。

## 1.3 统计学方法

使用 SPSS 24.0 软件进行统计分析。采用 PSM 方法分别对轻度 RE、中重度 RE 及 Barrett 食管人群进行匹配。内镜检查其他疾病如胃十二指肠溃疡、多发性息肉、霉菌性食管炎、黄斑瘤、十二指肠憩室等因例数较少, 且在 RE 中分布较少, 为防止对结果产生影响, 做剔除处理。另外, 本筛查研究中食管腺癌、食管腺鳞癌各 1 例、Barrett 食管 53 例在 RE 匹配中暂不加入计算。在 Barrett 食管匹配时除通过上述 RE 匹配特征匹配外, 尚加入 RE 进行匹配。采用多因素 Logistic 回归分别对匹配后的轻度 RE 与中重度 RE 进行 Logistic 回归, 将单因素中具有统计学意义的特征舌象 ( $P < 0.1$ ) 放入多因素 Logistic 回归模型, 向前法进行变量筛选, 用匹配得分进行变量校正, 从而分别得到轻度 RE、中重度 RE 及 Barrett 食管危险舌象。 $P < 0.05$  认为差异有统计学意义, 采用双侧检验。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

筛查自然人 14470 例, 其中磁县 6489 例, 盐亭县 3406 例, 阳城县 4575 例。有性别记录患者 13930 例, 其中男性 6539 例, 平均年龄 ( $55.76 \pm 7.75$ ) 岁; 女性 7391 例, 平均年龄 ( $54.40 \pm 7.58$ ) 岁。有年龄记录的患者 13761 例, 年龄 40~88 岁, 其中 40~<50 岁 3794 例 (26.2%), 50~<60 岁 5447 例 (37.6%), 60~<70 岁 4364 例 (30.2%),  $\geq 70$  岁 156 例 (1.1%)。经内镜及病理检查确诊的轻度 RE 共 1479 例, 中重度 RE 共 269 例, Barrett 食管 45 例, 食管腺癌 1 例, 食管腺鳞癌 1 例。

### 2.2 RE 患者舌象特征

共采集舌象 14288 例 (182 例缺失)。提取出两大类舌象特征, 分别为舌色 5 种、舌苔 6 种。其中舌色分别为淡红舌 4793 例 (33.5%)、红舌 1654 例 (11.6%)、暗红舌 5441 例 (38.1%)、紫舌 1451 例 (10.2%)、绛舌 297 例 (2.1%)、其

他舌色 652 例 (4.6%); 舌苔分别为白苔 11541 例 (80.8%)、黄苔 2067 例 (14.5%)、灰黑苔 459 例 (3.2%)、未识别苔色 221 例 (1.5%)。另有特殊苔质剥脱苔 733 例 (5.1%)、无苔 221 例 (1.5%)，特殊舌质裂纹舌 5283 例 (37.0%)。其中淡红舌、白苔属正常舌象，不具有特异性，未纳入分析；其他舌色 (淡舌、瘀点瘀斑、舌尖边红)、其他舌苔 (厚苔、腻苔、腐苔)，根据临床经验与本病不具明显相关性，自变量太多容易引起回归模型不稳定，因此未纳入分析。

### 2.3 RE 患者及 Barrett 食管患者 PSM 匹配结果

表 1 示，1479 例轻度 RE 患者 (紫舌 176 例，暗红舌 651 例，红舌 156 例，绛舌 43 例，其他舌色 453 例；裂纹舌 589 例，黄苔 184 例，灰黑苔 75 例，剥脱苔 89 例，无苔 13 例，其他舌苔 529 例) 通过 1:2 PSM 匹配，共匹配到 2956 例非食管炎人群 (紫舌 270 例、暗红舌 1192 例、红舌 329 例，绛舌 67 例，其他舌色 1098 例；裂纹舌 1050 例、黄苔 460 例，灰黑苔 89 例、剥脱苔 112 例，无苔 34 例，其他舌苔 1211 例)，匹配后各变量在组间均衡 ( $|d| > 0.25$ )，从而最大程度避免舌象外的其他因素对结局的影响。经 PSM 匹配后行单因素 Logistic 回归分析，将具有统计学意义 ( $P < 0.1$ )

的舌象 (暗红舌、绛舌、紫舌、灰黑苔、裂纹舌、剥脱苔) 特征与倾向性评分进行多因素 Logistic 分析。表 2 示，匹配后轻度 RE 与暗红舌 [OR = 1.291 (1.128 ~ 1.479)]、绛舌 [OR = 1.529 (1.028 ~ 2.275)]、紫舌 [OR = 1.532 (1.237 ~ 1.896)]、灰黑苔 [OR = 1.540 (1.120 ~ 2.119)]、裂纹舌 [OR = 1.196 (1.051 ~ 1.361)]、剥脱苔 [OR = 1.646 (1.230 ~ 2.202)] 有明显相关性。表 3 示，269 例中重度 RE 患者 (紫舌 39 例，暗红舌 97 例，红舌 40 例，绛舌 5 例，其他舌色 88 例；裂纹舌 113 例，黄苔 29 例，灰黑苔 14 例，剥脱苔 9 例，无苔 1 例，其他类型舌苔 103 例) 共匹配 537 例中重度 RE 人群 (紫舌 51 例，暗红舌 231 例，红舌 65 例，绛舌 13 例，其他舌色 177 例；裂纹舌 207 例，黄苔 79 例，灰黑苔 7 例，剥脱苔 22 例，无苔 8 例，其他舌苔 214 例)，匹配后各变量在组间均衡 ( $|d| > 0.25$ )。经 PSM 匹配后行单因素 Logistic 回归分析，将差异具有统计学意义 ( $P < 0.1$ ) 的舌象 (紫舌、暗红舌、灰黑苔) 特征与倾向性评分进行多因素 Logistic 分析，表 2 示，中重度 RE 与灰黑苔 [OR = 4.719 (1.858 ~ 11.987)]、紫舌 [OR = 1.681 (1.068 ~ 2.648)] 明显相关。表 4 示，1 例 Barrett 食管未找到匹配个案，最终 44 例

表 1 轻度反流性食管炎患者匹配后组间比较 ( $|d| > 0.25$ )

| 变量                      | 研究组(1479 例)          | 匹配组(2956 例)           | OR/MD  | 95% CI         | 统计量    | P 值   |
|-------------------------|----------------------|-----------------------|--------|----------------|--------|-------|
| 年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ ) | 56.75 $\pm$ 0.14     | 56.84 $\pm$ 0.19      | 0.000  | -1.000 ~ 0.000 | 737.00 | 0.762 |
| BMI(kg/m <sup>2</sup> ) | 24.52 $\pm$ 3.20     | 24.41 $\pm$ 33.16     | -0.101 | -0.301 ~ 0.072 | 247.00 | 0.260 |
| 性别                      |                      |                       | 0.995  | 0.878 ~ 1.127  | 0.007  | 0.949 |
| 男/女 例(%)                | 707(47.8)/772(52.2)  | 1417(47.9)/1539(52.1) |        |                |        |       |
| 吸烟                      |                      |                       | 0.962  | 0.847 ~ 1.092  | 0.361  | 0.560 |
| 是/否 例(%)                | 594(40.2)/885(59.8)  | 1215(41.1)/1741(58.9) |        |                |        |       |
| 饮酒                      |                      |                       | 1.067  | 0.853 ~ 1.335  | 0.325  | 0.604 |
| 是/否 例(%)                | 128(8.7)/1351(91.3)  | 241(8.2)/2715(91.8)   |        |                |        |       |
| PreGC                   |                      |                       | 0.987  | 0.758 ~ 1.287  | 0.009  | 0.946 |
| 是/否 例(%)                | 87(5.9)/1392(94.1)   | 176(6.0)/2780(94.0)   |        |                |        |       |
| GC                      |                      |                       | 0.908  | 0.429 ~ 1.922  | 0.064  | 0.853 |
| 是/否 例(%)                | 10(0.7)/1469(99.3)   | 22(0.7)/2934(99.3)    |        |                |        |       |
| AG                      |                      |                       | 1.111  | 0.869 ~ 1.421  | 0.710  | 0.409 |
| 是/否 例(%)                | 106(7.2)/1373(92.8)  | 192(6.5)/2764(93.5)   |        |                |        |       |
| NAG                     |                      |                       | 0.964  | 0.842 ~ 1.105  | 0.272  | 0.604 |
| 是/否 例(%)                | 442(29.9)/1037(70.1) | 906(30.6)/2050(69.4)  |        |                |        |       |
| PreEC                   |                      |                       | 1.748  | 1.353 ~ 2.260  | 18.608 | 0.001 |
| 是/否 例(%)                | 115(7.8)/1364(92.2)  | 136(4.6)/2820(95.4)   |        |                |        |       |
| EC                      |                      |                       | 2.428  | 1.603 ~ 3.677  | 18.639 | 0.001 |
| 是/否 例(%)                | 50(3.4)/1429(96.6)   | 42(1.4)/2914(98.6)    |        |                |        |       |
| PS(分, $\bar{x} \pm s$ ) | 0.122 $\pm$ 0.001    | 0.123 $\pm$ 0.001     | 0.000  | -0.003 ~ 0.002 | 951.50 | 0.709 |

注: PS, 倾向性评分; GC, 胃癌; EC, 食管癌; PreGC, 胃癌前病变; PreEC, 食管癌前病变; AG, 萎缩性胃炎; NAG, 非萎缩性胃炎; BMI, 身体质量指数; OR, 比值比; MD, 平均差。

表 2 舌象特征与 RE 及 Barrett 食管多因素 Logistic 分析结果 (匹配后)

| 舌象特征       | OR 值  | 95% CI         | P 值    |
|------------|-------|----------------|--------|
| 轻度 RE      |       |                |        |
| 暗红舌        | 1.291 | 1.128 ~ 1.479  | <0.001 |
| 绛舌         | 1.529 | 1.028 ~ 2.275  | 0.036  |
| 紫舌         | 1.532 | 1.237 ~ 1.896  | <0.001 |
| 灰黑苔        | 1.540 | 1.120 ~ 2.119  | 0.008  |
| 裂纹舌        | 1.196 | 1.051 ~ 1.361  | 0.007  |
| 剥脱苔        | 1.646 | 1.230 ~ 2.202  | 0.001  |
| 中重度 RE     |       |                |        |
| 灰黑苔        | 4.719 | 1.858 ~ 11.987 | 0.001  |
| 紫舌         | 1.681 | 1.068 ~ 2.648  | 0.025  |
| Barrett 食管 |       |                |        |
| 紫舌         | 3.447 | 1.206 ~ 9.853  | 0.021  |

注: RE, 反流性食管炎; OR, 比值比。

Barrett 食管患者 (紫舌 10 例, 暗红舌 13 例, 红舌 1 例, 绛舌 0 例, 其他舌色 20 例; 裂纹舌 20 例, 黄苔 0 例, 灰黑苔 2 例, 剥脱苔 6 例, 无苔 2 例, 其他舌苔 14 例) 匹配到 87 例非 Barrett 食管人群 (紫舌 7 例, 暗红舌 36 例, 红舌 10 例, 绛舌 1 例, 其他舌色 33 例; 裂纹舌 33 例, 黄苔 9 例, 灰黑苔 4 例, 剥脱苔 8 例, 无苔 0 例, 其他舌苔 33 例), 匹配后各变量在组间均衡 ( $|d| > 0.25$ )。匹配后对 Barrett 食管与各舌象特征进行单因素 Logistic 分

析, 仅紫舌有统计学意义 [ $OR = 3.361 (1.181 \sim 9.566)$ ,  $P = 0.023$ ], 将 PSM 匹配与紫舌进行多因素 Logistic 分析, 表 2 示, 紫舌与 Barrett 食管明显相关 [ $OR = 3.447 (1.206 \sim 9.853)$ ,  $P = 0.021$ ]。

### 3 讨论

中医治疗疾病的核心理念是辨证论治, 识别疾病的“证”尤为重要。同一种疾病可能会表现出不同证候, 也正是这个原因在中医诊疗过程中需要通过辨证来兼顾个体的不同状态。但是同一种疾病会有一个核心的“证”贯穿始终, 其不随个体差异而变化, 正所谓“专病专方”的理论思想, 辨证论治与专病专方思想相结合才能获得更好疗效<sup>[21-23]</sup>。目前随着筛查及诊断手段提高, 疾病窗不断前移, 一些 RE、食管癌前病变及早期食管癌患者中可能并无症状<sup>[24]</sup>, 我们需要重新审视病证结合的思维模型。《辨舌指南·辨舌总论》云: “辨舌质可决五脏之虚实, 视舌苔可察六淫之深浅”; “舌为脾之外候、苔为胃气所生”, 舌诊对于反映人体内状态具有重要意义<sup>[25]</sup>。同时从解剖结构来看舌与消化道密切联系, 舌象对于反映消化道疾病证型变化尤为重要。研究<sup>[26]</sup>显示, 舌象与消化道疾病病理类型有明显的相关性。

表 3 中重度反流性食管炎患者匹配后组间比较 ( $|d| > 0.25$ )

| 变量                       | 研究组 (269 例)             | 匹配组 (537 例)             | OR/MD  | 95% CI         | 统计量    | P 值   |
|--------------------------|-------------------------|-------------------------|--------|----------------|--------|-------|
| 年龄                       | 58.94 ± 0.31            | 58.51 ± 0.42            | 1.000  | -1.000 ~ 2.000 | 203.00 | 0.332 |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | 24.54 ± 3.20            | 24.22 ± 3.07            | -0.342 | -0.779 ~ 0.104 | 762.50 | 0.146 |
| 性别                       |                         |                         | 0.865  | 0.645 ~ 1.160  | 0.942  | 0.370 |
| 男/女 例 (%)                | 126 (46.8) / 146 (54.3) | 265 (49.3) / 272 (50.7) |        |                |        |       |
| 吸烟                       |                         |                         | 0.966  | 0.713 ~ 1.308  | 0.051  | 0.877 |
| 是/否 例 (%)                | 99 (36.8) / 170 (63.2)  | 202 (37.6) / 335 (62.4) |        |                |        |       |
| 饮酒                       |                         |                         | 0.572  | 0.309 ~ 1.059  | 3.225  | 0.089 |
| 是/否 例 (%)                | 14 (5.2) / 255 (94.8)   | 47 (8.8) / 490 (91.2)   |        |                |        |       |
| PreGC                    |                         |                         | 1.513  | 0.935 ~ 2.447  | 2.876  | 0.090 |
| 是/否 例 (%)                | 32 (11.9) / 237 (88.1)  | 44 (8.2) / 493 (91.8)   |        |                |        |       |
| GC                       |                         |                         | 0.998  | 0.298 ~ 3.345  | 0.000  | 1.000 |
| 是/否 例 (%)                | 4 (1.5) / 265 (98.5)    | 8 (1.5) / 529 (98.5)    |        |                |        |       |
| AG                       |                         |                         | 1.107  | 0.644 ~ 1.903  | 0.134  | 0.714 |
| 是/否 例 (%)                | 22 (8.2) / 247 (91.8)   | 40 (7.4) / 497 (92.6)   |        |                |        |       |
| NAG                      |                         |                         | 1.016  | 0.734 ~ 1.407  | 0.009  | 0.924 |
| 是/否 例 (%)                | 76 (28.3) / 193 (71.7)  | 150 (27.9) / 387 (72.1) |        |                |        |       |
| PreEC                    |                         |                         | 1.008  | 0.709 ~ 1.434  | 0.002  | 0.963 |
| 是/否 例 (%)                | 60 (22.3) / 209 (77.7)  | 119 (22.2) / 418 (77.8) |        |                |        |       |
| EC                       |                         |                         | 1.615  | 0.630 ~ 4.141  | 1.015  | 0.449 |
| 是/否 例 (%)                | 8 (3.0) / 261 (97.0)    | 10 (1.9) / 527 (98.1)   |        |                |        |       |
| PS (分, $\bar{x} \pm s$ ) | 0.046 ± 0.002           | 0.046 ± 0.003           | 0.000  | -0.003 ~ 0.002 | 335.50 | 0.722 |

注: PS, 倾向性评分; GC, 胃癌; EC, 食管癌; PreGC, 胃癌前病变; PreEC, 食管癌前病变; AG, 萎缩性胃炎; NAG, 非萎缩性胃炎; BMI, 身体质量指数; OR, 比值比; MD, 平均差。

表 4 Barrett 食管患者匹配后组间比较 (|d| &gt; 0.25)

| 变量                      | 研究组(44 例)           | 匹配组(87 例)           | OR/MD | 95% CI         | 统计量    | P 值   |
|-------------------------|---------------------|---------------------|-------|----------------|--------|-------|
| 年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ ) | 53.25 $\pm$ 1.22    | 53.30 $\pm$ 1.22    | 0.000 | -3.000 ~ 3.000 | 909.50 | 0.982 |
| BMI(kg/m <sup>2</sup> ) | 2.06 $\pm$ 1.15     | 1.81 $\pm$ 1.09     | 0.250 | -0.130 ~ 0.630 | 1.301  | 0.195 |
| 性别                      |                     |                     | 0.814 | 0.394 ~ 1.685  | 0.307  | 0.580 |
| 男/女 例(%)                | 20(45.5) / 24(54.5) | 44(50.6) / 43(49.4) |       |                |        |       |
| 吸烟                      |                     |                     | 0.915 | 0.360 ~ 2.323  | 0.035  | 0.852 |
| 是/否 例(%)                | 8(18.2) / 36(81.8)  | 17(19.5) / 70(80.5) |       |                |        |       |
| 饮酒                      |                     |                     | 0.920 | 0.377 ~ 2.245  | 0.033  | 0.855 |
| 是/否 例(%)                | 9(20.5) / 35(79.5)  | 19(21.8) / 68(78.2) |       |                |        |       |
| PreGC                   |                     |                     | 0.954 | 0.911 ~ 1.000  | 2.087  | 0.300 |
| 是/否 例(%)                | 0/44(100.0)         | 4(4.6) / 83(95.4)   |       |                |        |       |
| GC                      |                     |                     |       |                |        |       |
| 是/否 例(%)                | 0/44(100.0)         | 0/87(100.0)         |       |                |        |       |
| AG                      |                     |                     | 0.943 | 0.895 ~ 0.993  | 2.629  | 0.167 |
| 是/否 例(%)                | 0/44(100.0)         | 5(5.7) / 82(94.3)   |       |                |        |       |
| NAG                     |                     |                     | 0.528 | 0.181 ~ 1.541  | 1.398  | 0.324 |
| 是/否 例(%)                | 5(11.4) / 39(88.6)  | 17(19.5) / 70(80.5) |       |                |        |       |
| PreEC                   |                     |                     | 1.640 | 0.418 ~ 6.441  | 0.511  | 0.717 |
| 是/否 例(%)                | 4(9.1) / 40(90.9)   | 5(5.7) / 82(94.3)   |       |                |        |       |
| EC                      |                     |                     | 0.989 | 0.966 ~ 1.011  | 0.510  | 1.000 |
| 是/否 例(%)                | 0/44(100.0)         | 1(1.1) / 86(98.9)   |       |                |        |       |
| PS(分, $\bar{x} \pm s$ ) | 0.012 $\pm$ 0.003   | 0.011 $\pm$ 0.002   | 0.000 | -0.002 ~ 0.001 | 201.5  | 0.624 |

注: PS, 倾向性评分; GC, 胃癌; EC, 食管癌; PreGC, 胃癌前病变; PreEC, 食管癌前病变; AG, 萎缩性胃炎; NAG, 非萎缩性胃炎; BMI, 身体质量指数; OR, 比值比; MD, 平均差。

倾向性评分匹配是一种控制混杂的重要方法, 广泛用于观察性研究和组间比较<sup>[23]</sup>。通过匹配发现, 轻度 RE 人群中暗红舌、绛舌、紫舌、灰黑苔、裂纹舌、剥脱苔明显升高 (OR 值 > 1 且 95% CI 低值 > 1), 根据舌象显示轻度 RE 主要证型可能是热极 (绛舌、灰黑苔)、血瘀 (暗红舌、紫舌)<sup>[27]</sup> 及阴虚 (裂纹舌、剥脱苔), 可以看出 RE 热象较重, 即使是轻度 RE, 其舌象并不是红舌, 而是绛舌、灰黑苔, 代表其热性程度很重, 而到中重度 RE 则灰黑苔的 OR 值上升明显, 是轻度 RE 3~4 倍, 可见 RE 从轻度到重度, 热极是其重要证候特征。此外还发现, 紫舌从轻度 RE 到中重度 RE 再到 Barrett 均有显著上升, 而且其 OR 值呈现递增的趋势 (OR 值分别为 1.532、1.681、3.447), 表明血瘀证始终贯穿于 RE 与 Barrett 食管中, 且血瘀证在食管炎癌转化过程中可能扮演重要角色。结合红舌与瘀舌在 RE 到食管腺癌分布变化规律也发现, 舌象中热极特征在 RE 中随着严重程度增加而升高, 但到 Barrett 食管则只剩下紫舌, 热极的特点消失, 而紫舌在轻度 RE 中 OR 值只有 1.532, 而到了 Barrett 食管中则升高到 3.447, 这其中呈现出此消彼长的规律, 从而通过舌象特征分析, 热证向血瘀证的转变从中医角度诠释了现代医

学食管由炎转癌的规律。炎癌转化是肿瘤发生的重要机制, 一项大型前瞻性队列研究显示, 胃炎较正常人群胃癌发生率增加 3 倍, 而萎缩性胃炎则增加 4 倍<sup>[28]</sup>。而国内一项横断面研究显示, 胃络瘀血证与萎缩性胃炎向胃癌转变明显相关<sup>[29]</sup>, 与本研究结果一致, 也进一步证实血瘀证在肿瘤发生发展中的重要作用<sup>[30]</sup>。

目前食管癌五年生存率不足 20%<sup>[31]</sup>, 早期预防、阻断, 甚至逆转 RE 向 Barrett 食管甚至食管癌转化具有重要临床意义。上述研究显示, 紫舌是 RE 向 Barrett 食管转化的危险舌象, 反映出血瘀证可能是食管由炎转癌的重要证机, 同时也是 RE 加重及向食管癌前病变转化的核心证型, 根据这一规律, 辨证使用中医药, 阻断热毒 (炎症) 向血瘀 (毒热血瘀) 转化可能阻断或逆转食管癌变进程。但舌诊只是中医诊断的一部分, 临床上活血化瘀是否可以抑制食管癌前病变转化仍需要进一步探索。

## 参考文献

- [1] World Health Organization. International agency for research on cancer. GLOBOCAN 2018: oesophagus cancer fact sheet 2018 [EB/OL]. (2019-03) [2020-10-06]. <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/6-Oe->

sophagus-fact-sheet. pdf.

- [2] WANG QL, XIE SH, LI WT, et al. Smoking cessation and risk of esophageal cancer by histological type: systematic review and meta-analysis [J]. J Natl Cancer Inst, 2017, 109( 12) . doi: 10.1093/jnci/djx115.
- [3] HAMADE N, VENNELAGANTI S, PARASA S, et al. Lower annual rate of progression of short-segment vs long-segment barrett's esophagus to esophageal adenocarcinoma [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2019, 17( 5) : 864 - 868.
- [4] KRISHNAMOORTHY R, SINGH S, RAGUNATHAN K, et al. Factors associated with progression of barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2018, 16( 7) : 1046 - 1055.
- [5] AJANI JA, D'AMICO TA, BENTREM DJ, et al. Esophageal and esophagogastric junction cancers, version 2. 2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2019, 17( 7) : 855 - 883.
- [6] BAKR O, ZHAO W, CORLEY D. Gastroesophageal reflux frequency, severity, age of onset, family history and acid suppressive therapy predict barrett esophagus in a large population [J]. J Clin Gastroenterol, 2018, 52( 10) : 873 - 879.
- [7] COOK MB, CORLEY DA, MURRAY LJ, et al. Gastroesophageal reflux in relation to adenocarcinomas of the esophagus: a pooled analysis from the Barrett's and Esophageal Adenocarcinoma Consortium ( BEACON) [J]. PLoS One, 2014, 9( 7) : e103508.
- [8] SOUZA RF. Reflux esophagitis and its role in the pathogenesis of Barrett's metaplasia [J]. J Gastroenterol, 2017, 52( 7) : 767 - 776.
- [9] 吕小红, 郑小岚. Barrett 食管筛查和监测随访策略 [J]. 中国内镜杂志, 2018, 24( 9) : 80 - 85.
- [10] HUNT R, ARMSTRONG D, KATELARIS P, et al. World gastroenterology organisation global guidelines: GERD global perspective on gastroesophageal reflux disease [J]. J Clin Gastroenterol, 2017, 51( 6) : 467 - 478.
- [11] EL-SERAG HB, SWEET S, WINCHESTER CC, et al. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review [J]. Gut, 2014, 63( 6) : 871 - 880.
- [12] DENT J, ARMSTRONG D, DELANEY B, et al. Symptom evaluation in reflux disease: workshop background, processes, terminology, recommendations, and discussion outputs [J]. Gut, 2004, 53( Suppl 4) : iv1 - iv24.
- [13] 朱佳杰, 李依洁, 刘珊, 等. 中医外治法治疗胃食管反流病的 Meta 分析 [J]. 世界中西医结合杂志, 2017, 12( 12) : 1629 - 1636, 1645.
- [14] 王三强, 许敏光, 魏会珍, 等. RE 中医学研究进展 [J]. 陕西中医, 2020, 41( 2) : 266 - 268.
- [15] AUSTIN PC, JEMBERE N, CHIU M. Propensity score matching and complex surveys [J]. Stat Methods Med Res, 2018, 27( 4) : 1240 - 1257.
- [16] 宋国慧, 陈志峰, 贺宇彤, 等. 河北省磁县 2003 年 - 2007 年恶性肿瘤发病率及地貌分类发病率分析 [J]. 现代肿瘤医学, 2013, 21( 9) : 2107 - 2114.
- [17] 王新正, 元芳梅, 王芳, 等. 阳城县 1999 ~ 2007 年食管癌发病率分析 [J]. 中国肿瘤, 2011, 20( 6) : 419 - 421.
- [18] 江海东, 李军. 盐亭县 2004 ~ 2009 年恶性肿瘤死亡率变化趋势 [J]. 中国肿瘤, 2012, 21( 6) : 406 - 408.
- [19] 卫生部疾病预防控制局, 癌症早诊早治项目专家委员会. 癌症早诊早治项目技术方案( 2011 年版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 74 - 76.
- [20] HOFFMANN G. CIElab color space [EB/OL]. ( 2015 - 10 - 09) [2020 - 10 - 06]. <http://docs-hoffmann.de/cielab03022003.pdf>.
- [21] 王琦. 学习岳美中老师“专病专方与辨证论治相结合”学术思想 [J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32( 7) : 875 - 876.
- [22] 王翼天, 魏秀秀, 赵林华, 等. 基于病证结合模式的经方新用探讨 [J]. 中医杂志, 2019, 60( 23) : 2055 - 2057.
- [23] JOHNSON SR, TOMLINSON GA, HAWKER GA, et al. Propensity score methods for bias reduction in observational studies of treatment effect [J]. Rheum Dis Clin North Am, 2018, 44( 2) : 203 - 213.
- [24] DENT J, BECHER A, SUNG J, et al. Systematic review: patterns of reflux-induced symptoms and esophageal endoscopic findings in large-scale surveys [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2012, 10( 8) : 863 - 873. e3.
- [25] 彭立, 吕崇山, 钱林超. 中医体质分类中的舌象特征研究及辨舌验体质的可行性探讨 [J]. 中医杂志, 2017, 58( 12) : 1002 - 1004.
- [26] 叶文亭, 钟丽梅, 丁雪梅, 等. 消化疾病中医舌脉象与内镜下表现的相关性研究 [J]. 中国实用医药, 2010, 5( 9) : 82 - 84.
- [27] XU H, CHEN KJ. Practical diagnostic criterion of blood stasis syndrome: A activating blood circulation committee of Chinese association of integrative medicine [J]. Chin J Integr Med, 2017, 23( 4) : 243 - 244.
- [28] SONG H, EKHEDEEN IG, ZHENG Z, et al. Incidence of gastric cancer among patients with gastric precancerous lesions: observational cohort study in a low risk western population [J]. BMJ, 2015, 351: h3867. doi: 10.1136/bmj.h3867.

[9] 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.

[10] 段桦, 周天, 胡凯文. 益气活血法在恶性肿瘤治疗中的应用及其作用机制研究概况 [J]. 中医杂志, 2020, 61(2): 169-173.

## The Change Characteristics of Tongue Manifestation of Reflux Esophagitis and Barrett's Esophagus based on an Esophageal Carcinoma Screening Study in High-risk Areas of China

YU Ran<sup>1</sup>, LOU Yanni<sup>2</sup>, LIANG Wanxian<sup>1</sup>, SONG Guohui<sup>3</sup>, LI Jun<sup>4</sup>, LIU Meng<sup>2</sup>, JIA Liquan<sup>2</sup>

1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100029; 2. China-Japan Friendship Hospital; 3. Ci County Cancer Hospital, Heibei Province; 4. Yanting County Tumor Hospital, Sichuan Province

**ABSTRACT Objective** To analyze the change characteristics of tongue manifestation as the precancerous disease of the esophagus progresses of reflux esophagitis (RE) and Barrett's esophagus. **Methods** Based on the screening of esophageal carcinoma in high-risk areas, the propensity score matching (PSM) method was used to match the mild RE group to the moderate-severe RE and Barrett's esophagus group at a ratio of 1 : 2 by general population characteristics, lifestyle and related diseases. Multivariate logistic regression in combination with PSM method were used to analyze the distribution law of tongue manifestation after adjustment and the change characteristics of tongue manifestation from RE to Barrett's esophagus. **Result** A balanced exposure groups at baseline was achieved by adjusting general population characteristics, lifestyle and related diseases through PSM ( $|d| > 0.25$ ). After further adjustment by PSM, multivariate logistic regression analysis showed that mild RE was significantly associated with gray and black coating (OR = 1.540, 95% confidence interval (CI) 1.120 to 2.119), crimson tongue (OR = 1.529, 95% CI 1.028 to 2.275), dusky red tongue (OR = 1.291, 95% CI 1.128 to 1.479), and purple tongue (OR = 1.532, 95% CI 1.237 to 1.896); moderate-severe RE was significantly related with tongue stasis (OR = 1.681, 95% CI 1.068 to 2.648) and gray and black tongue (OR = 4.719, 95% CI 1.858 to 11.987); Barrett's esophagus was associated with purple tongue (OR = 3.447, 95% CI 1.206 to 9.853). **Conclusion** Tongue stasis is a risk factor for the transformation from RE to Barrett's esophagus.

**Keywords** esophagus cancer; reflux esophagitis; Barrett's esophagus; tongue stasis; blood stasis pattern; propensity score matching

(收稿日期: 2020-06-16; 修回日期: 2020-10-29)

编辑: 王利芬