

胃黏膜异型增生证候结构特征及其与血清肿瘤标志物水平的关系

沈舒文¹ 宇文亚² 陈丽英³ 王捷虹⁴ 杨志宏⁴ 刘梅君⁵ 牛 阳⁶ 彭 宁⁷ 惠建萍¹

(1. 陕西中医学院中医临床医学院,咸阳市世纪大道,712046; 2. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所; 3. 陕西省商洛市中心医院; 4. 陕西中医学院附属医院; 5. 陕西省延安市人民医院; 6. 宁夏医学院; 7. 陕西省人民医院)

[摘要] **目的** 探讨胃黏膜异型增生(Dys)虚实关联证候结构类型特征及最具癌变趋向的证型。 **方法** 多中心临床协作,采集 324 例 Dys 虚实关联证,聚类统计证候结构类型,同步检测血清肿瘤标志物(TSGF)或癌胚抗原(CEA),并以 TSGF、CEA 水平判断癌变趋向程度。 **结果** Dys 虚实关联证有 5 类 11 种,5 类中肝胃气滞并/兼气阴两虚类占 30.9%;湿热蕴胃并/兼胃阴不足类占 23.5%;瘀阻胃络并/兼气阴两虚类占 15.4%;湿热蕴胃并/兼脾胃虚寒证占 12.3%;痰湿中阻并/兼脾气虚弱类占 11.1%。TSGF、CEA 水平的高峰值出现在湿热蕴胃并/兼脾胃虚寒证、瘀阻胃络并/兼气阴两虚证,表明是最具癌变趋向的证型。 **结论** Dys 证候呈 11 种虚实关联结构的多态性分布,从证候层面向临床揭示了趋向癌变的两种高危证型。

[关键词] 胃黏膜异型增生;虚实关联证;证候特征;癌变趋向证型

Study on the Structural Characteristics of Syndromes of Gastric Mucosal Dysplasia and Their Relations with the Level of Serum Tumor Marker

SHEN Shuwen¹, YUWEN Ya², CHEN Liying⁴, et al.

(1. Clinical Medical school, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046; 2. China Academy of Chinese Medical Sciences; 3. Shangluo Municipal Hospital of Shaanxi Province)

ABSTRACT **Objective** To explore the structural characteristic of deficiency-excess-related syndromes of gastric mucosal dysplasia and the syndrome which was with the tendency of carcinogenesis. **Methods** With multi-center collaboration, 324 dysplasia cases were selected and the statistical clustering was applied for analyzing the structure of syndromes. Simultaneously the detection on tumor specific growth factor (TSGF) and carcinoembryonic antigen (CEA) were carried out to judge the carcinogenesis of syndromes. **Results** The deficiency-excess-related syndrome of dysplasia had 5 types 11 syndromes. Of the 5 types, Qi stagnation of liver and stomach accompanied with both Qi and Yin deficiency occupied 30.9%, damp-heat accumulated in the stomach accompanied with insufficiency of stomach Yin occupied 23.5%, blood stasis in stomach collaterals accompanied with both Qi and Yin deficiency occupied 15.4%, damp-heat accumulated in the stomach accompanied with deficiency cold of spleen and stomach occupied 12.3%, and retention of phlegm damp in the middle Jiao accompanied with Qi deficiency of spleen occupied 11.1%. The high peaks of TSGF and CEA appeared in the syndromes of damp-heat accumulated in the stomach accompanied with deficiency cold of spleen and stomach and blood stasis in stomach collaterals accompanied with both Qi and Yin deficiency, implying that they were the ones with the tendency of carcinogenesis. **Conclusion** Gastric mucosal dysplasia with 11 syndromes shows its structural characteristics of polymorphism distribution, and two syndromes have the tendency of carcinogenesis.

Key Words Gastric mucosal dysplasia; Deficiency-excess-related syndrome; Characteristics of syndrome; Tendency of carcinogenesis

胃黏膜上皮异型增生(Dys)是真正意义上的胃癌前病变(PLGC),由于在病变的异型性程度变化中缺乏特异性临床症状体征,同它的基础病变慢性萎缩性胃炎一样,多数情况下表现出正虚与邪实交错的病理状态,临床对这种存在于一个证候统一体中的虚实兼夹证候状态,采用虚实标本辨证思维辨析证候,则具有本虚标实,虚实关联的证候结构特征。周学文总结近年来中医对 PLGC 的认识,也认为趋向一致的看法是“本病病机是本虚标实,本虚以脾胃气阴两虚为主,标实则有气滞、血瘀、湿阻、热毒蕴胃等”^[1]。因此,PLGC 的虚实

关联证候结构类型、证候分布特征及其证候癌变趋向是我们应该深入研究的。本课题组多中心临床协作,研究 Dys 虚实关联证候结构特征及其证候的癌变倾向。

1 临床资料

1.1 一般资料

从 2006 年 1 月~2008 年 5 月我们共采集 Dys 首诊病例属虚实关联证者 324 例,其中陕西中医学院附属医院 81 例;陕西省人民医院 32 例;延安市人民医院 64 例;商洛市中心医院 110 例;宁夏医学院附属医院 37 例。男性 234 例,女性 90 例;年龄 19~70 岁,平均 54.185±12.450 岁。病理报告及胃镜报告并/兼病情见表 1。

表 1 324 例 Dys 病理报告及胃镜报告情况

病理报告			胃镜报告(n)						
异型程度[例(%)]	伴肠上皮化生		慢性浅表性胃炎	慢性萎缩性胃炎	溃疡	胃息肉	糜烂	疣状胃炎	Hp(+)
轻	189(58.3)	60	25	125	46	3	42	11	94
中	61(18.9)	16	14	43	30	3	11	0	30
重	30(9.3)	3	1	28	16	1	4	0	16
未报	44(13.6)	11	6	30	8	2	11	1	20
合计	324(100)	90	46	226	100	9	68	12	160

1.2 诊断标准

参照中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会制定的《慢性胃炎的中西医结合诊治方案》中慢性胃炎的病理诊断标准和分类^[2]制定胃黏膜异型增生诊断标准。

1.3 纳入标准

经胃镜及病理诊断为 Dys;经《Dys 虚实关联证辨识数据库辨识系统》^[3]辨识属虚实关联证候类型者;年龄 18~70 岁者。

1.4 排除标准

合并心脑血管疾病、糖尿病、肝、肾系统等对 Dys 证候态势有干扰的疾病。

2 研究方法

2.1 经《Dys 虚实关联证候辨识数据库系统》进行证候类型辨识

将患者临床症状信息录入《Dys 虚实关联证候辨识数据库系统》^[3],进行首诊病例虚实关联证候结构类型分辨,即可获得录入病例的证候类型。融合协作中心的证候资料,统计分辨出虚实关联证候结构类型。

2.2 检测血清肿瘤标志物(TSGF)或癌胚抗原(CEA),判断证候趋向癌变的程度

对首诊确诊 Dys 的患者在采集临床症状信息资料的同时,应用 TSGF 快速检测试剂盒检测 TSGF 含量,或检测 CEA(方案执行中根据各协作医院开展的肿瘤标志物检测项目,陕西中医学院附属医院、延安市人民医院检测 TSGF;商洛市中心医院、宁夏医学院检测 CEA),以其水平值的变化判断其不同证候类型趋向癌变的程度。

2.3 证候名词术语的规范及代码标识

虚实关联证实际是一个证候统一体中虚证与实证相兼证。由于临床病例虚实结构的个体化类型,在群体病例虚实证候结构的统计中则表现出多态性特征,因而需要将数据库辨识后的单证以上的实—实证或虚—虚证简/缩写进行规范,如脾胃气虚并/兼胃阴不足→气阴两虚;肝胃气滞并/兼胃络瘀阻→气滞血瘀;肝胃气滞并/兼湿浊中阻→气滞湿阻;湿热蕴胃并/兼脾胃虚寒→寒热错杂。

文中证候按代码标识:湿热蕴胃=A,痰湿中阻=

B,饮食停滞=C,肝胃气滞=D,瘀阻胃络=E,脾胃气虚=F,脾胃虚寒=G,胃阴不足=H,气血两虚=I,肾阳虚=J,肾阴虚=K。

2.4 统计学方法

采用 SPSS11.0 统计学软件进行统计分析,证候诊断类型采用频数分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用单因素方差分析。

3 结果

3.1 Dys 虚实关联证候结构类型分布及比率

融合各协作中心病例,经《Dys 虚实关联证候辨识数据库系统》辨识属虚实关联证候 324 例,按实证归类并/兼虚证的统计方法归为 5 大类型(其中 22 例不能归入 5 类证型中)。归类后的虚实关联证候结构类别分布及比率见表 2。可见虚实关联证候类型中实证相兼、虚证相叠者较多,充分显示了本病虚实证候结构类型的多态性特征。

表 2 324 例虚实关联证候结构类型分布

类型	例数	比例(%)	实证(例)				虚证(例)			
			D	A	E	B	H	FH	F	G
D 并/兼 FH	100	30.9	100	0	14	0	15	36	17	18
A 并/兼 H	76	23.5	21	76	4	0	42	16	3	0
E 并/兼 FH	50	15.4	7	0	50	0	15	20	6	11
A 并/兼 G	40	12.3	3	40	0	0	0	2	1	35
B 并/兼 F	36	11.1	0	0	0	36	0	0	28	9
其他	22	6.8	0	0	0	0	0	0	0	0
合计	324	100	131	116	68	36	67	74	55	73

注:表中虚实关联证候类型以实证类并/兼虚证类例数居多者作为证候类型。

3.2 证候类型与 TSGF、CEA 水平值的关系

表 3 示,发生在 A 并/兼 G 中的中、重度 Dys 占 34%;E 并/兼 FH 中的中、重度 Dys 占 30%;D 并/兼 G 中的中、重度 Dys 占 28%。A 并/兼 G、D 并/兼 G 的 TSGF 水平值分别与 D 并/兼 F 比较差异有统计学意义($P<0.05$);E 并/兼 FH、A 并/兼 G 的 CEA 水平分别与 A 并/兼 DH 证比较差异有统计学意义($P<0.05$)。两种肿瘤标志物水平值参照分析显示,A 并/兼 G 证、E 并/兼 FH 证是最具癌变趋向的证候类型。

4 讨论

Dys 在病变的异型性病变过程中虚与实共存于一个证候矛盾的统一体中,尽管正邪的盛衰变化反映正

表 3 245 例虚实关联证 11 种证型与病理改变、TSGF、CEA 水平比较

证型	例(%)	病理报告(例)				伴肠上皮化生	例数	TSGF(U/L, $\bar{x} \pm s$)	例数	CEA($\mu\text{g/L}$, $\bar{x} \pm s$)
		异型程度								
		轻	中	重						
A 并/兼 H	42(17)	29	9	1	20	20	54.3 $\pm$ 5.33	15	10.5 $\pm$ 3.92	
D 并/兼 FH	36(15)	30	5	1	14	19	54.2 $\pm$ 6.89	12	13.3 $\pm$ 2.29	
A 并/兼 G	35(14)	23	9	3	14	15	60.5 $\pm$ 1.50 Δ	16	13.8 $\pm$ 4.45 $\blacktriangle$	
B 并/兼 F	28(11)	22	3	3	7	12	55.2 $\pm$ 8.25	14	11.5 $\pm$ 3.46	
E 并/兼 FH	20(8)	14	4	2	4	10	56.7 $\pm$ 2.58	6	15.7 $\pm$ 4.27 $\blacktriangle$	
D 并/兼 G	18(7)	13	3	2	3	12	59.4 $\pm$ 5.22 Δ	5	9.7 $\pm$ 4.51	
A 并/兼 FH	15(6)	13	2	0	7	5	50.4 $\pm$ 3.85	7	11.9 $\pm$ 4.91	
E 并/兼 F	14(6)	8	4	0	0	9	53.5 $\pm$ 9.01	5	11.3 $\pm$ 2.47	
A 并/兼 DH	14(6)	10	3	0	6	5	52.8 $\pm$ 4.59	8	9.3 $\pm$ 5.0	
DE 并/兼 H	12(5)	9	2	1	5	5	56.9 $\pm$ 5.00	5	12.0 $\pm$ 3.89	
D 并/兼 F	11(5)	9	2	0	3	5	47.1 $\pm$ 5.14	3	11.3 $\pm$ 0.58	
合计	245	180	39	13	83					

注:①324 例 Dys 按证型统计,其中 49 例虚实关联证候结构布态离散度太大,属 3、4 证以上相叠加,很难聚入证型类别,故表中仅将虚实结构相对集中的典型虚实关联证型 245 例进行统计。②与 D 并/兼 F 比较, $\Delta P<0.05$;与 A 并/兼 DH 证比较, $\blacktriangle P<0.05$

与邪的主次变化,但虚实相兼、相互关联是证候的基本特征。研究表明,发病初期为实多虚少,以实为主,后期以虚为多,虚实夹杂^[1]。本项目从 324 例 Dys 的证候横断面上揭示了虚实关联证候结构类型分布,为临床辨识 Dys 证候类型提供了符合临床实际的虚实标本辨治思维方法。

通过对 324 例虚实关联证候结构类型的研究结果显示,虚实关联证中实证类肝胃气滞占 30.8%,其次为湿热蕴胃(占 23.5%)、瘀血阻络(占 15.4%),肝胃气滞证多出现在轻度 Dys 中,故认为 Dys 发病先滞胃气,继入络凝血,气滞兼瘀血占 14%,正如叶天士所谓“经主气、营主血”,“病初气结在经,病久血伤入络”。湿热蕴胃仅次于肝胃气滞,可见湿热是引起本病的主要病邪之一。幽门螺杆菌感染者占 49.4%,表明湿热蕴胃证可能与幽门螺杆菌感染有关。76 例湿热蕴胃并/兼胃阴不足者 55.3%,表明湿热又是伤阴的病理因素;36 例痰浊中阻并/兼脾气虚者 77.8%,表明脾气虚是产生痰浊中阻的病理基础。虚证以气阴两虚居多(占 24%),从而证实了 PLGC 以气阴两虚为本的观点^[1]。

研究表明,Dys 虚实关联证候结构类型有 5 大类别、11 种证型之多,且虚实结构中,实邪相兼、虚证相叠者居多,充分显示了 Dys 虚实关联证候结构的多态性结构特征。首诊各协作中心采集 Dys 患者 448 例,经《Dys 虚实关联证候辨识数据库系统》辨识,属虚实关联证 324 例纳入研究,排除的单结构证候占虚实关联证候的 27.7%。故认为,辨治 Dys 试图用单证候标准化而规范临床辨证论治,则与虚实标本辨治的临床证候结构特征拉开了距离,进而提示对 Dys 辨证论治必须建立在标本兼治的个体化治疗上。

TSGF(Tumor supplied groups of factors) 是相关

肿瘤标志物的组合,在肿瘤早期血清中 TSGF 含量即会明显升高,TSGF 对消化道恶性肿瘤的敏感性较高^[4]。CEA 是临床广谱的血清肿瘤标志物检测项目,尤其对大肠癌和消化道肿瘤敏感性高。所以,我们在不同医院检测 TSGF 或 CEA,以其水平值的变化判断不同证候类型的癌变趋向程度。对首诊病例血清肿瘤标志物 TSGF 与 CEA 水平高峰值参照分析,湿热蕴胃并/兼脾胃虚寒证、胃络瘀阻并/兼气阴两虚证是最具癌变趋向的高危证型,从证候层面为胃癌的中医二级预防提供了证候依据。

本研究对 Dys 虚实结构证候类型用《Dys 虚实关联证候辨识数据库系统》进行辨识,证候虚实结构的分辨,使患者的主观症状客观证候化,提高了证候研究结论的真实性。多中心协作研究结果具有一定的代表性,本研究的不足在于研究的样本量有待进一步扩大。在证候结构特征的横断面研究中,部分患者同时接受了不同的干预措施,这些干预措施对患者证候的自然态势有一定影响。

参考文献

[1]周学文. 中医药治疗胃癌癌前病变临床研究现状与展望[J]. 世界华人消化杂志, 1999, 7(4) : 277-279.
[2]中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 慢性胃炎的中西医结合诊治方案[J]. 世界华人消化杂志, 2004, 12(11) : 2699-2700.
[3]宇文亚, 沈舒文, 彭宁, 等. 胃黏膜异型增生虚实关联证数据库建立方法学探讨[J]. 中华中医药学刊, 2008, 26(1) : 80-81.
[4]马桂凤, 姚宏昌, 华建平, 等. 肿瘤特异性生长因子联合检测对消化道肿瘤的 诊断价值[J]. 天津医药, 2000, 28(10) :