

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2024.16.010

慢性萎缩性胃炎湿热证患者口腔呼气 气味图谱特征的横断面研究

林雪娟[✉], 黄琰钰¹, 朱龙¹, 曹冬林², 丁珊珊¹, 李星慧¹, 胡莹莹¹, 兰萌¹, 黄伟荣³

1. 福建中医药大学中医证研究基地, 福建省福州市闽侯上街邱阳路1号, 350122; 2. 厦门大学信息学院人工智能系; 3. 福建中医药大学附属晋江中医院

[摘要] 目的 基于电子鼻技术探讨慢性萎缩性胃炎(CAG)湿热证患者口腔呼气气味图谱特征及识别效果。方法 招募慢性胃炎患者, 其中CAG湿热证组60例、CAG非湿热证组50例、慢性非萎缩性胃炎(CNAG)湿热证组60例、CNAG非湿热证组50例, 同时将健康志愿者30例设为健康对照组。随机选取CAG湿热证组中10例和CAG非湿热证组50例组成CAG组, 选取CNAG湿热证组10例和CNAG非湿热证组50例组成CNAG组。除健康对照组外, 其余各组患者进行幽门螺杆菌(Hp)检测; 运用电子鼻(GISXM-MQWA01)采集所有受试者口腔呼气气味绘制图谱, 对健康对照组与CAG组、CNAG组受试者, CAG湿热证组、CAG非湿热证与CNAG湿热证口腔气味图谱各响应曲线(包括曲线A、B、C、D、E、F、G、H、I、J)振幅、斜率进行比较。运用改良Transformer模型对气味图谱特征进行分类, 并采用混淆矩阵方法对分类模型进行评估, 指标包括准确率、ROC曲线下面积(AUC)等。结果 CAG湿热证组Hp阳性率为80.00%(48/60), CAG非湿热证组为62.00%(31/50), CNAG湿热证组为46.67%(28/60), CNAG非湿热证组为42.00%(21/50), CAG湿热组与CAG非湿热组Hp阳性率比较差异有统计学意义($P<0.05$)。CAG组气味图谱的响应曲线A、B、C、D、F、G、I振幅及A、F的斜率均低于健康对照组, 曲线E振幅及斜率高于健康对照组和CNAG组($P<0.05$ 或 $P<0.01$); CNAG组的图谱响应曲线A、B、C、D、F、G、I振幅及A、D、F斜率低于健康对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。CAG湿热证组气味图谱响应曲线D振幅及J斜率高于CNAG湿热证组, 曲线F振幅低于CAG非湿热证组, 曲线H振幅及A、H、J斜率高于CAG非湿热证组($P<0.05$)。CAG组与健康对照组组间气味图谱识别模型的识别准确率达77.78%, AUC=0.88; CAG组与CNAG组的识别准确率达69.44%, AUC=0.61; CAG湿热证组与CAG非湿热证组识别准确率达75.8%, AUC=0.70。结论 电子鼻技术能对CAG湿热证患者的口腔呼气气味作出较为准确的识别, 曲线F振幅降低, 曲线H振幅及A、H、J斜率升高可能是其气味图谱特征。

[关键词] 慢性胃炎; 慢性萎缩性胃炎; 湿热证; 口腔呼气; 气味图谱; 电子鼻

慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)是临床常见病, 也是胃癌前疾病的一种。胃癌发病呈多阶段模式, 即慢性非萎缩性胃炎(chronic non-atrophic gastritis, CNAG)→CAG→肠化/异型增生→胃癌, CAG在胃癌炎-癌转变过程中具有重要地位^[1]。《慢性萎缩性胃炎中医诊疗共识意见(2009, 深圳)》^[2]将CAG分为6个主要证型, 脾胃湿热证

是其中之一。研究显示, 脾胃湿热证的肠上皮化生率及上皮瘤变率位于首位, 且热、湿证素在CAG、CAG伴肠上皮化生阶段更为多见^[3], 可见湿与热是参与炎-癌转变过程中的重要证素。临床研究发现, 许多慢性胃炎患者伴有不同程度的口腔呼气气味异常^[4]。中医学认为, 口臭的关键在于脾胃功能的失调, 如明代李梴《医学入门》云:“脾热则口甘或臭, 口臭者胃热也”。亦有文献研究显示, 在口臭实证中以脾胃湿热证最为多见^[5]。本课题组前期研究发现, 不同寒热病性^[6]、气滞与非气滞^[7]、

基金项目: 国家自然科学基金(81973752); 载人航天领域预先研究项目(020104)

✉ 通讯作者: lxjfy@126.com

湿热与非湿热证型^[8]慢性胃炎患者口腔呼气气味图谱存在差异。本研究将在此基础上,进一步运用电子鼻技术研究 CAG 湿热证患者口腔呼气气味图谱特征与识别情况,以期 CAG 中医病证早期诊断和中医嗅诊客观化诊断提供依据。本研究经福建中医药大学附属晋江中医院伦理委员会审查并获得批准(闽晋中伦理审〔2019〕CAG016号)。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集 2022 年 3 月至 2023 年 1 月就诊于福建中医药大学附属晋江中医院脾胃科门诊并经胃镜及病理检查确诊的慢性胃炎患者。纳入 CAG 湿热证组患者 60 例、CAG 非湿热证组患者 50 例、CNAG 湿热证组患者 60 例、CNAG 非湿热证组患者 50 例,同时选取来自福建中医药大学附属晋江中医院体检中心的健康志愿者 30 例作为健康对照组。采用随机数字表法从 CAG 湿热证的 60 例中选取 10 例和 CAG 非湿热证 50 例组成 CAG 组,采用随机数字表法从 CNAG 湿热证的 60 例中选取 10 例和 CNAG 非湿热证 50 例组成 CNAG 组。

1.2 诊断标准

CAG 和 CNAG 西医诊断标准参照 2017 版《中国慢性胃炎共识意见(2017 年,上海)》^[9];幽门螺杆菌(Hp)感染的诊断参照《第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告》^[10]。

中医证素诊断标准依据《证素辨证学》^[11]制定,以各症状要素积分和阈值法确定证候及各个证素的权重。每一症状的轻重以中等程度为准,其定量诊断值乘 1,若该症状重时,乘 1.5,若该症状轻时,乘 0.7。热(火)/湿证素的诊断确定以 100 作为通用阈值,各症状对热(火)/湿证素贡献度之和达到或超过 100 时,即可诊断为热(火)/湿证素。

1.3 纳入标准

CAG 湿热证组:1)符合 CAG 诊断标准,年龄 18~70 岁;2)经证素辨证热(火)和湿积分均 ≥ 100 ;3)签署知情同意书。

CAG 非湿热证组:1)符合 CAG 诊断标准,年龄 18~70 岁;2)经证素辨证热(火)和湿积分任何 1 项或 2 项 < 70 ;3)签署知情同意书。

CNAG 湿热证组:1)符合 CNAG 诊断标准,年龄 18~70 岁;2)经证素辨证热(火)和湿积分均 ≥ 100 ;3)签署知情同意书。

CNAG 非湿热证组:1)符合 CNAG 诊断标准,

年龄 18~70 岁;2)经证素辨证热(火)和湿积分任何 1 项或 2 项 < 70 ;3)签署知情同意书。

健康对照组:1)无明显不适症状,年龄 18~70 岁;2)热(火)和湿等证素积分均 < 70 ;3)常见理化指标如血常规、尿常规、肝功能、肾功能、心肌酶、心电图、B 超等未见异常, Hp(-);4)签署知情同意书。

1.4 排除标准

1)不能表达主观不适症状者或不愿配合调查;2)妊娠及哺乳期妇女;3)合并心、脑、肝、肾、造血系统等严重疾病或影响其生存的严重疾病,如肿瘤或艾滋病;4)有严重认知障碍、精神病;5)合并其他胃肠道疾病,如慢性肠炎、胃溃疡、胃大部切除术等;6)合并口腔、气管、肺部疾病。

2 方法

2.1 样本量估算

以气味图谱作为观察指标,参考诊断性试验样本量计算公式^[12],预计特异度为 90%,敏感度为 80%,容许误差为 0.1, α 为 0.05,计算得到 CAG 湿热证组样本量为 60 例。

2.2 四诊信息采集与证素提取

参照《中医主症鉴别诊断学》^[13]结合临床调研与专家意见,制订统一规范的四诊信息采集表。由两名经过专业培训的研究人员按照中医传统四诊方法,面对面地采集研究对象的四诊信息,填写“四诊信息采集表”。使用福建中医药大学中医证研究基地的“中医健康状态辨识系统”,将采集到的四诊信息录入系统,后台对四诊信息进行处理分析并输出相关证素及其积分。

2.3 Hp 检测

采用¹⁴C-UBT 进行 Hp 检测。

2.4 口腔呼气气味图谱采集

2.4.1 口腔呼气采集 要求研究对象测试前空腹、禁烟 8 h,并于采集前温开水漱口,采用带吸嘴的无味消毒气袋采集口腔呼气 1000 ml,置于阴凉处常温保存。于采样后 20 min 内完成样品的检测。

2.4.2 气味图谱的采集 使用电子鼻(厦门智能传感器有限公司,型号:GISXM-MQWA01)采集口腔呼气气味。实验前校准电子鼻参数至稳定的工作状态,然后将气袋吸嘴连接至电子鼻的气室接口,气袋内的气体以约 500 ml/min 的流速进入电子鼻传感器气室内,检测时间为 120 s,响应曲线随检测时间输出气味图谱。每一位受试者呼气样本检测的时间间隔为 1200 s。

2.5 气味图谱特征提取

本研究所用电子鼻传感器阵列由 10 个传感器组成，能够检测和鉴别与疾病相关的挥发性代谢物的复杂混合物，获得整体气味信息，通过气味分类的模式识别算法来区分不同类物质。电子鼻传感器阵列对气味进行响应后输出由 10 条不同颜色的响应曲线（A、B、C、D、E、F、G、H、I、J）组成的气味图谱。在特征提取前先对气味图谱进行预处理，再分别提取 10 个传感器响应曲线上升段的振幅、斜率作为本研究气味图谱的特征参数。

2.6 模式识别

2.6.1 改良 Transformer 模型 针对气味图谱多维时间序列的分类任务，本研究使用改良的双塔 Transformer 模型进行分类。该改良模型删除传统 Transformer 模型中的解码器，仅使用编码器进行分类，使用二维卷积核同时关注逐步式和通道式信息，研究中使用双塔模型，同时计算逐步注意力和通道注意力。对于不同的数据，上述两种注意力机制各有利弊，需要对双塔提取的注意力特征进行结合。本研究未直接对两个塔的输出进行简单拼接，而是参考文献 [14] 中研究的设置，使用门控机制学习两个权重值，为每个塔的输出进行权重的分配，利用权重将两个塔的输出结合作为最终的特征进行分类。

2.6.2 模型评判方法 采用混淆矩阵（CM）方法，得出分类模型常用的评估指标：准确率、精确率、召回率、F1 值、ROC 曲线下面积（AUC）。AUC 是数据分析中最常用的模型评价指标之一，ROC 曲线以“真正率”为 y 轴，以“假正率”为 x 轴，取不同的分类阈值，通过 AUC 来判断模型的好坏。AUC=1 为最佳分类器；0.5<AUC<1 为分类器优于随机猜测；AUC=0.5 即分类器和随机猜测的结果接近；AUC<0.5 即分类器比随机猜测的结果差。

2.7 统计学方法

采用 SPSS 26.0 进行统计学分析。对一般资料进行描述性分析。计数资料用例（%）表示，采用 χ^2 检验。计量资料经正态性检验和方差齐性检验，符合正态分布且方差齐数据以均数±标准差（ $\bar{x}\pm s$ ）表示，多组间比较采用单因素方差分析，两两比较用 LSD 检验；不符合正态分布的数据以中位数和四分位数 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示，多组间比较使用多样本秩和检验，两组间比较使用两样本秩和检验。采用双侧检验，以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 各组受试者一般资料比较

表 1 示，各组受试者在性别和年龄上差异均无统计学意义（ $P>0.05$ ），具有可比性。

表 1 各组慢性胃炎患者及健康对照组一般资料比较
Table 1 Comparison of general information between groups of chronic gastritis patients and healthy control

组别	例数	性别/例（%）		平均年龄/岁， $\bar{x}\pm s$
		男	女	
CAG 湿热证组	60	32(53.33)	28(46.67)	48.70±11.93
CAG 非湿热证组	50	26(52.00)	24(48.00)	49.16±11.80
CNAG 湿热证组	60	29(48.33)	31(51.67)	45.93±9.38
CNAG 非湿热证组	50	24(48.00)	26(52.00)	44.70±9.46
健康对照组	30	17(56.67)	13(43.33)	43.40±9.45

注：CAG，慢性萎缩性胃炎；CNAG，慢性非萎缩性胃炎。

3.2 各组患者合并 Hp 感染情况比较

CAG 湿热证组 Hp 阳性率为 80.00%（48/60），CAG 非湿热证组 Hp 阳性率为 62.00%（31/50），CNAG 湿热证组患者 Hp 阳性率为 46.67%（28/60），CNAG 非湿热证组患者 Hp 阳性率为 42.00%（21/50）。CAG 湿热证组与 CAG 非湿热证组 Hp 阳性率比较差异有统计学意义（ $\chi^2=4.37, P=0.04$ ）。CNAG 湿热证组与 CNAG 非湿热证组 Hp 阳性率比较差异无统计学意义（ $\chi^2=0.24, P=0.62$ ）。

3.3 健康对照组和 CNAG 组、CNAG 组受试者口腔气味图谱特征分析

表 2 示，CAG 组气味图谱的响应曲线 A、B、C、D、F、G、I 的振幅均低于健康对照组（ $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ），曲线 E 振幅高于健康对照组和 CNAG 组（ $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ）；CNAG 组的图谱响应曲线 A、B、C、D、F、G、I 的振幅低于健康对照组（ $P<0.01$ ）。表 3 示，CAG 组气味图谱响应曲线 A、F 的斜率低于健康对照组（ $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ），响应曲线 E 斜率高于健康对照组和 CNAG 组（ $P<0.05$ ）；CNAG 组气味图谱响应曲线 A、D、F 斜率低于健康对照组（ $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ）。

3.4 CAG 湿热证组、CAG 非湿热证组、CNAG 湿热证组受试者口腔气味图谱特征分析

表 4 示，CAG 湿热证组气味图谱响应曲线 D 振幅高于 CNAG 湿热证组，曲线 F 振幅低于 CAG 非湿热证组，曲线 H 振幅高于 CAG 非湿热证组（ $P<0.05$ ）；CAG 非湿热证图谱 D、F 振幅高于 CNAG 湿热证组，曲线 H 振幅低于 CNAG 湿热证组（ $P<$

表2 健康对照组受试者和CNAG组、CAG组慢性胃炎患者口腔气味图谱各响应曲线振幅比较

Table 2 Comparison of amplitudes for each curve of oral odor mapping in healthy control participants and chronic gastritis patients in the CAG and CNAG groups [V, M (P ₂₅ , P ₇₅)]						
组别	例数	曲线A	曲线B	曲线C	曲线D	曲线E
健康对照组	30	220.00 (170.00, 361.75)	151.50 (97.75, 353.00)	257.00 (209.00, 358.00)	245.00 (185.50, 350.50)	185.00 (116.50, 195.25)
CNAG组	60	196.00 (141.00, 223.50) ^{a)}	98.50 (66.25, 162.00) ^{a)}	197.50 (148.00, 258.50) ^{a)}	177.00 (116.75, 240.75) ^{a)}	186.00 (64.25, 293.25)
CAG组	60	178.50 (143.75, 217.75) ^{a)}	110.50 (84.50, 187.00) ^{a)}	210.00 (170.00, 239.75) ^{b)}	192.00 (143.50, 226.75) ^{b)}	270.50 (158.00, 389.75) ^{b) c)}
组别	例数	曲线F	曲线G	曲线H	曲线I	曲线J
健康对照组	30	176.50 (146.00, 196.75)	199.50 (113.50, 377.00)	264.00 (206.50, 393.25)	227.50 (127.00, 339.75)	289.00 (224.00, 389.50)
CNAG组	60	97.00 (60.00, 152.75) ^{a)}	122.0 (90.50, 180.75) ^{a)}	257.00 (210.25, 286.75)	116.50 (85.00, 178.50) ^{a)}	258.50 (216.50, 295.50)
CAG组	60	118.00 (96.50, 155.00) ^{b)}	126.50 (82.75, 167.75) ^{a)}	254.50 (224.25, 282.00)	139.00 (110.25, 168.25) ^{b)}	263.50 (231.50, 295.50)

注：CAG，慢性萎缩性胃炎；CNAG，慢性非萎缩性胃炎。
a) 与健康对照组比较， $P<0.01$ ；b) 与健康对照组比较， $P<0.05$ ；c) 与CNAG组比较， $P<0.01$ 。

表3 健康对照组受试者和CNAG组、CAG组慢性胃炎患者气味图谱各响应曲线斜率比较

Table 3 Comparison of the slopes for each curve of oral odor mapping in healthy control participants and chronic gastritis patients in the CAG and CNAG groups [V/s, M (P ₂₅ , P ₇₅)]						
组别	例数	曲线A	曲线B	曲线C	曲线D	曲线E
健康对照组	30	0.44 (0.30, 0.95)	0.33 (0.21, 0.95)	0.48 (0.34, 0.83)	0.44 (0.31, 0.95)	0.49 (0.60, 0.40)
CNAG组	60	0.34 (0.25, 0.48) ^{a)}	0.36 (0.20, 0.64)	0.42 (0.28, 0.56)	0.36 (0.24, 0.49) ^{a)}	0.47 (0.19, 1.15)
CAG组	60	0.34 (0.25, 0.46) ^{a)}	0.43 (0.16, 0.80)	0.38 (0.30, 0.56)	0.33 (0.24, 0.51)	0.93 (0.37, 1.56) ^{a) c)}
组别	例数	曲线F	曲线G	曲线H	曲线I	曲线J
健康对照组	30	0.48 (0.37, 0.53)	0.41 (0.26, 0.99)	0.64 (0.48, 1.03)	0.39 (0.25, 0.89)	0.57 (0.39, 1.01)
CNAG组	60	0.27 (0.15, 0.43) ^{b)}	0.34 (0.20, 0.46)	0.61 (0.49, 0.72)	0.34 (0.20, 0.48)	0.53 (0.38, 0.67)
CAG组	60	0.28 (0.22, 0.34) ^{b)}	0.35 (0.22, 0.48)	0.57 (0.39, 0.68)	0.38 (0.25, 0.68)	0.50 (0.39, 0.66)

注：CAG，慢性萎缩性胃炎；CNAG，慢性非萎缩性胃炎。
a) 与健康对照组比较， $P<0.05$ ；b) 与健康对照组比较， $P<0.01$ ；c) 与CNAG组比较， $P<0.05$ 。

表4 CAG湿热证组、CAG非湿热证组、CNAG湿热证组慢性胃炎患者气味图谱各响应曲线振幅比较

Table 4 Comparison of amplitudes for each curve of odor mapping in patients with chronic atrophic gastritis in the CAG dampness-heat group, CAG non-dampness-heat group, and CNAG dampness-heat group [V, $\bar{x}\pm s/M$ (P ₂₅ , P ₇₅)]						
组别	例数	曲线A	曲线B	曲线C	曲线D	曲线E
CNAG湿热证组	60	197.73±55.86	101.50(66.00,173.25)	209.00(157.50,245.50)	172.68±74.85	118.50(54.00,253.00)
CAG非湿热证组	50	182.94±51.35	101.50(74.75,162.00)	233.00(183.25,262.50)	208.94±61.91 ^{a)}	150.50(65.75,314.50)
CAG湿热证组	60	195.88±53.88	112.00(75.25,161.25)	224.00(170.00,265.00)	206.75±80.98 ^{b)}	174.00(69.00,305.25)
组别	例数	曲线F	曲线G	曲线H	曲线I	曲线J
CNAG湿热证组	60	105.98±63.88	125.50(92.50,183.50)	272.00(231.25,302.75)	138.00(86.25,192.50)	266.00(219.75,302.75)
CAG非湿热证组	50	138.48±64.07 ^{a)}	129.00(93.50,165.50)	240.50(216.00,268.25) ^{a)}	119.00(98.00,159.25)	264.00(223.00,294.00)
CAG湿热证组	60	112.15±49.14 ^{c)}	132.50(99.75,171.50)	264.50(222.25,299.00) ^{c)}	138.50(87.75,185.25)	273.00(237.25,318.00)

注：CAG，慢性萎缩性胃炎；CNAG，慢性非萎缩性胃炎。
a) 与CNAG湿热证组比较， $P<0.01$ ；b) 与CNAG湿热证组比较， $P<0.05$ ；c) 与CAG非湿热证组比较， $P<0.05$ 。

0.01)。表5示，CAG湿热证组气味图谱响应曲线A、H、J斜率高于CAG非湿热证组 ($P<0.05$)，曲线J斜率高于CNAG湿热证组 ($P<0.05$)；CAG非湿热证组气味图谱响应曲线D斜率高于CNAG湿热证组 ($P<0.05$)，曲线H斜率低于CNAG湿热证组 ($P<0.05$)。

表 5 CAG 湿热证组、CAG 非湿热证组、CNAG 湿热证组慢性胃炎患者气味图谱各响应曲线斜率比较

Table 5 Comparison of the slopes for each curve of oral odor mapping in patients with chronic atrophic gastritis in the CAG dampness-heat group, CAG non-dampness-heat group, and CNAG dampness-heat group [V/s, $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	曲线 A	曲线 B	曲线 C	曲线 D	曲线 E
CNAG 湿热证组	60	0.35 (0.27, 0.55)	0.37 (0.16, 1.07)	0.38 (0.24, 0.56)	0.32 (0.23, 0.50)	0.40 (0.18, 1.03)
CAG 非湿热证组	50	0.33 (0.26, 0.42)	0.32 (0.17, 0.69)	0.45 (0.35, 0.58)	0.42 (0.31, 0.56) ^{a)}	0.47 (0.23, 1.04)
CAG 湿热证组	60	0.39 (0.31, 0.52) ^{b)}	0.33 (0.17, 0.68)	0.45 (0.33, 0.56)	0.41 (0.29, 0.54) ^{a)}	0.50 (0.20, 1.01)

组别	例数	曲线 F	曲线 G	曲线 H	曲线 I	曲线 J
CNAG 湿热证组	60	0.23 (0.14, 0.40)	0.45 (0.28, 0.19)	0.61 (0.50, 0.75)	0.32 (0.18, 0.53)	0.49 (0.35, 0.68)
CAG 非湿热证组	50	0.31 (0.22, 0.45)	0.29 (0.21, 0.41)	0.51 (0.40, 0.62) ^{a)}	0.26 (0.21, 0.43)	0.50 (0.39, 0.64)
CAG 湿热证组	60	0.29 (0.19, 0.38)	0.33 (0.21, 0.45)	0.58 (0.52, 0.70) ^{b)}	0.37 (0.24, 0.53)	0.58 (0.47, 0.68) ^{a) b)}

注：CAG，慢性萎缩性胃炎；CNAG，慢性非萎缩性胃炎。
a) 与 CNAG 湿热证组比较， $P<0.05$ ；b) 与 CAG 非湿热证组比较， $P<0.05$ 。

3.5 各组受试者口腔气味图谱识别结果

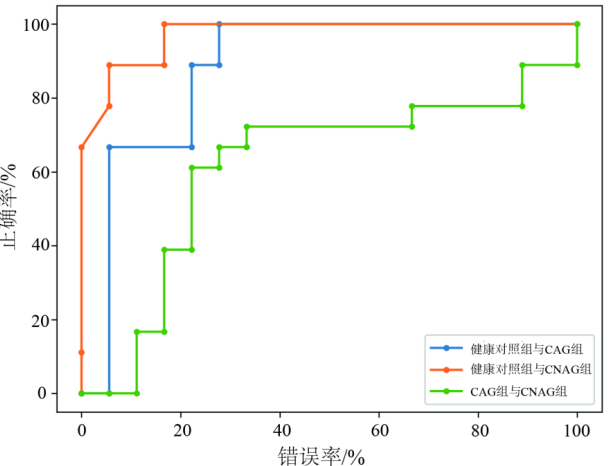
使用改良的双塔 Transformer 模型对 CAG 组与健康对照组、CNAG 组与健康对照组、CAG 组与 CNAG 组患者的口腔呼气气味图谱进行辨识，结果见表 6。依据特征值绘制出 ROC 曲线，见图 1。

表 6 CAG 组、CNAG 组、健康对照组组间气味图谱识别模型分类评价指标

Table 6 Classification evaluation indexes of odor mapping recognition model between groups of CAG group, CNAG group, and healthy control group

比较组别	准确率/%	精确率/%	召回率/%	F1 值	AUC
CAG 组与健康对照组	77.78	86.67	77.78	0.78	0.88
CNAG 组与健康对照组	88.89	91.67	88.89	0.89	0.97
CAG 组与 CNAG 组	69.44	69.50	69.44	0.69	0.61

注：CAG，慢性萎缩性胃炎；CNAG，慢性非萎缩性胃炎；AUC，ROC 曲线下面积。



注：CAG，慢性萎缩性胃炎；CNAG，慢性非萎缩性胃炎。

图 1 CAG 组、CNAG 组、健康对照组气味图谱识别 ROC 曲线

Figure 1 ROC curves for odor mapping recognition in CAG group, CNAG group, and healthy control group

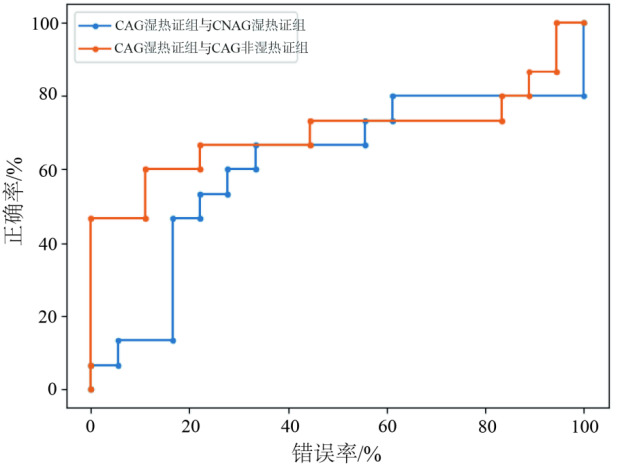
使用改良的双塔 Transformer 模型对 CAG 湿热证组与 CAG 非湿热证组、CAG 湿热证组与 CNAG 湿热证组患者的口腔呼气气味图谱进行辨识，结果见表 7。依据特征值绘制出 ROC 曲线图，见图 2。

表 7 CAG 湿热证组、CAG 非湿热证组、CNAG 湿热证组组间气味图谱识别模型分类评价指标

Table 7 Classification and evaluation indexes of odor mapping recognition model between CAG dampness-heat group, CAG non-dampness-heat group group, and CNAG dampness-heat group

比较组别	准确率/%	精确率/%	召回率/%	F1 值	AUC
CAG 湿热证组与 CAG 非湿热证组	75.80	88.00	53.00	0.66	0.70
CAG 湿热证组与 CNAG 湿热证组	69.40	77.00	56.00	0.64	0.61

注：CAG，慢性萎缩性胃炎；CNAG，慢性非萎缩性胃炎；AUC，ROC 曲线下面积。



注：CAG，慢性萎缩性胃炎；CNAG，慢性非萎缩性胃炎。

图 2 CAG 湿热证组与非湿热证组、CNAG 湿热证组气味图谱识别 ROC 曲线

Figure 2 ROC curves for odor mapping identification of CAG dampness-heat and non-dampness-heat, and CNAG dampness-heat groups

4 讨论

人体口腔呼出气体是由水蒸气、氮气、二氧化碳等无机物组成,同时还存在微量浓度的挥发性有机化合物(VOCs)。目前研究已能在健康人呼出的气体中检测到多达1488种的VOCs^[15]。在疾病状态下,人体代谢功能发生紊乱,这些VOCs的浓度及溶解度也会发生相应变化,因此可被作为检测健康与否的重要指标。本研究结果显示,CAG湿热证患者Hp阳性率达到80%。Hp感染可产生相关硫化物如硫化氢(H₂S)、甲硫醇(CH₃SH)、二甲基硫醚(C₂H₆S)等物质,随呼气排出体外,并能分泌尿素酶及分解尿素产氨,引发口臭^[16-17]。同时,Hp会损害胃黏膜,诱发胃溃疡、胃黏膜糜烂、出血等症,影响胃肠功能,导致消化不良,并引起胃肠道菌群失调,积滞的食物经胃肠道内细菌腐败分解产生多种带有臭味的气体,经消化道和呼吸道排出,可在呼出气体中被检测到。本研究结果显示,CAG组、CNAG组与健康对照组的口腔呼气气味图谱振幅、斜率特征值存在差异。与健康对照组相比,CAG组气味图谱响应曲线A、B、C、D、F、G、I振幅及A、F的斜率均降低,曲线E振幅及斜率均升高;而CNAG组的图谱响应曲线A、B、C、D、F、G、I振幅及A、D、F斜率均降低。与CNAG组相比,CAG组气味图谱响应曲线E振幅及斜率均升高。因此,以上特征可以区分健康人与CAG、CNAG患者,同时为临床诊断提供客观的参考依据。

Hp是目前已知的可长期定植在人体胃黏膜的革兰氏阴性微需氧杆菌,为胃黏膜损伤重要致病因子之一,其感染会刺激胃黏膜组织引起胃黏膜活动性炎症反应^[18-19]。萎缩性胃炎常由非萎缩性胃炎转化而来,CAG患者Hp感染率要显著高于CNAG患者^[20]。Hp定植于胃内胃小凹处,使浅表的胃黏膜炎症反应加重,胃固有腺体遭到破坏,进而引起萎缩,胃内环境进一步恶化,加重Hp的生长与繁殖^[18-19]。在气味图谱识别方面,健康人与CAG、CNAG识别准确率均达75%以上,呈现了较为理想的结果。但对CAG与CNAG的气味识别率略低(69.44%),可能与二者均存在不同程度、数量的Hp的感染有关。

本研究结果还显示,CAG湿热证组、CAG非湿热证组及CNAG湿热证组患者的口腔呼气气味图谱振幅及斜率特征均存在一定差异,与CNAG湿热

证组相比,CAG湿热证组气味图谱响应曲线D振幅及J斜率升高,CAG非湿热证组响应曲线D、F振幅及D斜率升高,曲线H振幅及斜率降低。与CAG非湿热证组相比,CAG湿热证组响应曲线F振幅降低,曲线H振幅及A、H、J斜率升高。因此,以上特征可以区分CAG湿热证与CAG非湿热证、CNAG湿热证。对CAG湿热证与非湿热证患者的口腔呼气气味图谱进行识别,结果显示识别准确率可达75.8%,对CAG湿热证与CNAG湿热证气味图谱识别准确率为69.4%,表明电子鼻技术对CAG湿热证有较好的识别率。

口腔呼气气味异常在中医典籍中以“口气臭”“息臭”等词出现,《医宗金鉴·口舌证治》曰:“口出气臭,则为胃热。”《诸病源候论·卷二十》言:“水气停留于脾胃之间,脾得湿气则不能消食,令人噎气酸臭。”可见口腔气味改变与脾胃湿热的关系尤为密切。CAG湿热证临床亦多伴口干、口苦、口臭等症状。一项关于口臭的中医文献研究显示,在口臭发病实证中以脾胃湿热证最为多见^[21]。湿、热均为实性证素,湿热蕴于脾胃,脾胃运化失司,水谷不化,浊气内生,积于胃肠,宣出于口,则发为口臭。Hp感染后胃镜下表现为胃黏膜充血、糜烂、萎缩,在人体则表现为胃脘部疼痛、灼热、舌质红、舌苔黄腻等,具有致病病程较长、易反复发作的特点^[18-19],可见Hp的入侵和易感因素与湿热邪气的致病特点非常相似。湿热为病广泛,朱震亨《格致余论》曰:“六气之中,湿热为病,十居八九。”本研究病例大多来源于闽南地区,闽南地处东南沿海区域,以亚热带季风气候为主,易生湿热之邪。Hp也常被认作为一种“湿热邪气”^[22],其侵入体内,易致人体产生湿热的病理变化。内外湿热交互作用,导致湿热浊气蕴结体内,热邪挟浊气上冲,引起口腔呼气气味变化。另有研究认为,口臭发病以中老年人居多^[23]。临床上CAG的发病率与年龄增长呈现正相关关系,就诊患者普遍年龄偏大^[1]。随着年龄的增长,脏腑功能逐渐衰退,阴亏于下而阳亢于上,如《医学入门·卷四》云:“虚火郁热,蕴于胸中,乃作口臭。”虚火上浮,浊气从口而出,也是导致CAG患者口臭的原因之一。

从代谢组学角度研究发现,湿热证唾液、舌苔中的代谢产物与其他证型唾液、舌苔中的代谢产物存在差异。湿热蕴脾证的唾液代谢产物中含丙酸盐、乙酸、白氨酸、牛磺酸等成分显著增高^[24-25]。从细胞学角度,有研究^[26]发现慢性胃炎患者舌苔

细胞中酶类代谢物含量存在改变, 湿浊中阻证中葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G-6-PDH)显著升高, 脾胃湿热证的琥珀酸脱氢酶(SDH)、磷酸酶(PAS)显著升高。从舌苔菌群角度, 有研究^[27]发现慢性胃炎患者伴口干、口苦等湿热表型与舌苔中弯曲杆菌的丰度明显相关; 另有研究^[28-29]发现, CAG 患者舌苔中 *Solobacterium moorei* 菌会在口腔内产生一种具有气味的生物膜, 并代谢出挥发性硫化物, 这可能是造成 CAG 湿热证患者口臭的关键通路。由此可见, 除肠道菌群外, 代谢产物、舌苔菌群和细胞学的不同也会对湿热证的口腔呼气气味产生影响。

综上所述, 运用电子鼻技术能对 CAG、CNAG 患者和健康人口腔呼气气味图谱作出识别, 亦可对 CAG 湿热证和 CAG 非湿热证气味图谱作出较为准确的识别。口腔呼气气味图谱响应曲线 F 振幅降低, 曲线 H 振幅及 A、H、J 斜率升高可能是 CAG 湿热证气味图谱特征。本研究的不足主要是中医电子鼻技术易受环境、天气的影响, 气味图谱可能存在一定的漂移, 本次研究中已经尽可能地规避由于操作因素带来的影响, 但仍可能会对结果造成偏倚。此外, 由于病例收集过程中人力不足, 导致如病程信息等的缺失。在后续的研究中, 应扩大样本量、进行多中心大样本研究, 以不断提高识别准确率与稳定性, 为 CAG 中医病证早期诊断和中医嗅诊客观化诊断提供更多依据。

参考文献

- [1] 房静远, 杜奕奇, 刘文忠, 等. 中国慢性胃炎诊治指南 (2022 年, 上海)[J]. 胃肠病学, 2023, 28(3): 149-180.
- [2] 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 (2009, 深圳)[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2010, 18(5): 345-349.
- [3] 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.
- [4] TONG H, WANG Y, LI Y, et al. Volatile organic metabolites identify patients with gastric carcinoma, gastric ulcer, or gastritis and control patients [J]. Cancer Cell Int, 2017, 17: 108. doi: 10.1186/s12935-017-0475-x.
- [5] 孙红艳. 口臭中医证治相应关系的研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2014, 9(2): 126-129.
- [6] 林雪娟, 梁丽丽, 刘丽桑, 等. 基于电子鼻的慢性胃炎寒热病性间的气味图谱特征研究[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(4): 1193-1197.
- [7] 林雪娟, 冯秀君, 梁丽丽, 等. 基于电子鼻的慢性胃炎气滞证患者常见病位的口腔呼气气味图谱研究[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(9): 4057-4060.
- [8] 冯秀君, 梁丽丽, 林雪娟, 等. 慢性胃炎湿热证患者常见病位的口腔呼气气味图谱特征[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(9): 4167-4170.
- [9] 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.
- [10] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌和消化性溃疡学组, 全国幽门螺杆菌研究协作组. 第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告[J]. 胃肠病学, 2017, 22(6): 346-360.
- [11] 朱文锋. 证素辨证学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 88-90.
- [12] 吴研鹏, 钱晨坚, 陈平雁, 等. 诊断试验样本量估计及其在 nQuery 和 SAS 软件上的实现[J]. 中国卫生统计, 2021, 38(5): 790-799.
- [13] 朱文锋. 中医主症鉴别诊断学[M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 2000: 316-333.
- [14] LIU MH, REN SQ, MA SY, et al. Gated transformer networks for multivariate time series classification [J/OL]. arXiv. (2021-03-26) [2023-08-05]. <https://arxiv.org/abs/2103.14438v1>.
- [15] DRABIŃSKA N, FLYNN C, RATCLIFFE N, et al. A literature survey of all volatiles from healthy human breath and bodily fluids: the human volatilome[J]. J Breath Res, 2021, 15(3). doi: 10.1088/1752-7163/abf1d0.
- [16] LEE H, KHO HS, CHUNG JW, et al. Volatile sulfur compounds produced by *Helicobacter pylori* [J]. Clin Gastroenterology, 2006, 40(5): 421-426.
- [17] 张羽, 陈曦, 冯希平. 口臭与幽门螺杆菌感染的关系: 病例对照研究[J]. 口腔医学, 2016, 36(7): 607-611.
- [18] VALENZUELA MA, CANALES J, CORVALÁN AH, et al. *Helicobacter pylori* induced inflammation and epigenetic changes during gastric carcinogenesis [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(45): 12742-12756.
- [19] SUGANO K, TACK J, KUIPERS EJ, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis [J]. Gut, 2015, 64(9): 1353-1367.
- [20] 何金勇, 朱健宇, 陈建平, 等. 慢性胃炎患者粪便 Hp 抗原检测诊断效能及不同病理特征 Hp 感染率分析[J]. 中外医学研究, 2023, 21(4): 68-71.
- [21] 李培彩, 吴震宇, 卢小芳, 等. 幽门螺杆菌感染相关疾病中医证候分布的文献研究[J]. 北京中医药, 2016, 35(1): 21-24.
- [22] 黄秋月, 叶晖, 史宗明, 等. 基于湿热理论认识幽门螺杆菌黏附致炎过程 [J]. 世界中西医结合杂志, 2021, 16(1): 185-188.
- [23] 朱博文, 郭太品. 基于文献计量学的中医治疗口臭病因、中医证型、证素分布规律研究[J]. 中医临床研究, 2017, 9(32): 24-26.

- [24]童宁宁. 慢性胃炎湿热蕴脾证唾液代谢组的初步研究[D]. 广州:广州中医药大学, 2006.
- [25]郑丽红. 脾气虚证唾液代谢组学的初步研究[D]. 广州:广州中医药大学, 2007.
- [26]郭丽, 李福凤, 王忆勤, 等. 102 例慢性胃炎患者舌象定量分析[J]. 上海中医药大学学报, 2003, 17(3):32-34.
- [27]CUI J, CUI H, YANG M, et al. Tongue coating microbiome as a potential biomarker for gastritis including precancerous cascade[J]. Protein Cell, 2019, 10(7):496-509.
- [28]MOTTA LJ, BACHIEGA JC, GUEDES CC, et al. Association between halitosis and mouth breathing in children[J]. Clinics(Sao Paulo), 2011, 66(6):939-942.
- [29]YE W, ZHANG Y, HE M, et al. Relationship of tongue coating microbiome on volatile sulfur compounds in healthy and halitosis adults[J]. J Breath Res, 2019, 14(1):016005.

Characteristics of Oral Breath Odor Map of Chronic Atrophic Gastritis Patients with Dampness-Heat Syndrome: A Cross-Sectional Study

LIN Xuejuan¹, HUANG Yanyu¹, ZHU Long¹, CAO Donglin², DING Shanshan¹, LI Xinghui¹, HU Yingying¹, LAN Meng¹, HUANG Weirong³

1. Research Base of Traditional Chinese Medicine Syndrome of Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou, 350122; 2. Department of Artificial Intelligence, School of Informatics, Xiamen University; 3. Jinjiang Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Fujian University of Traditional Chinese Medicine

ABSTRACT Objective To explore the recognition of oral breath odor map of chronic atrophic gastritis (CAG) patients with dampness-heat syndrome by electronic nose technique. **Methods** Patients with chronic gastritis were recruited, including 60 cases in CAG group of dampness-heat syndrome, 50 cases in CAG group of non-dampness-heat syndrome, 60 cases in chronic non-atrophic gastritis (CNAG) group of dampness-heat syndrome, 50 cases in CNAG group of non-dampness-heat syndrome, and 30 cases of healthy volunteers were selected to set up the health control group. Ten cases in the CAG dampness-heat group and 50 cases in the CAG non-dampness-heat group were selected to form the CAG group, and 10 cases in CNAG dampness-heat group and 50 cases in CNAG non-dampness-heat group were selected to form the CNAG group. In addition to the health control group, the remaining patients were tested for *Helicobacter pylori* (Hp); the electronic nose (GISXM-MQWA01) was used to collect the oral breath odor of all the participants to draw the mapping, and amplitudes and slopes of each curve (including curves A, B, C, D, E, F, G, H, I, J) of the oral odor mapping of health control group, CAG group, CNAG group, CAG dampness-heat group, CAG non-dampness-heat group, and CNAG dampness-heat group was compared. The modified transformer model was used to classify the odor mapping characteristics, and the confusion matrix method was used to evaluate the classification model, with metrics including accuracy and area under ROC curve (AUC). **Results** The Hp positivity rate in CAG dampness-heat group was 80.00% (48/60), CAG non-dampness-heat group was 62.00% (31/50), CNAG dampness-heat group was 46.67% (28/60), and CNAG non-dampness-heat group was 42.00% (21/50); the difference in Hp positivity rate between CAG dampness-heat group and CAG non-dampness-heat group was statistically significant ($P < 0.05$). The amplitudes of response curves A, B, C, D, F, G, and I, and slopes of A and F in the odor mapping of the CAG group were lower than those in health control group, while the amplitude and slope of curve E were higher than those in the health control group and CNAG group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$); The amplitude of the response curves A, B, C, D, F, G, and I, and slopes of A, D, and F in the CNAG group were lower than those in the health control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The amplitude of response curve D and slope of response curve J in the odor mapping of the CAG dampness-heat group were higher than those in CNAG dampness-heat group, the amplitude of curve F was lower than that in CAG non-dampness-heat group, and the amplitude of curve H and slopes of curve A, H, and J were higher than those in CAG non-dampness-heat group ($P < 0.05$). The recognition accuracy of CAG group and health control group reached 77.78%, AUC = 0.88; the recognition accuracy of CAG group and CNAG group was 69.44%, AUC = 0.61; the recognition accuracy of CAG dampness-heat group and CAG non-dampness-heat group reached 75.8%, AUC=0.70. **Conclusion** Electronic nose technology can make a more accurate identification of the oral breath odor in CAG patients with dampness-heat syndrome, with a decrease in the amplitude of the curve F and an increase in the amplitude of the curve H and in the slopes of the curves A, H, and J may as the characteristics of their odor mapping.

Keywords chronic gastritis; chronic atrophic gastritis; dampness-heat syndrome; oral breath; odor map; electronic nose

(收稿日期: 2023-08-05; 修回日期: 2024-01-10)

[编辑: 王利芬]