

慢性萎缩性胃炎胃黏膜中医微观辨证与癌前病变的特征分析

赵彬

濮阳市人民医院消化二科, 河南 濮阳 457000

[摘要] 目的: 探讨慢性萎缩性胃炎(CAG)患者胃黏膜中医微观辨证证型与癌前病变之间的关系。方法: 对220例CAG患者胃黏膜进行中医微观辨证分型、病理组织学以及免疫组化检查, 比较不同中医微观证型患者癌前病变发生率、免疫组化指标(CD34⁺、Ki67)的差异, 探讨CAG患者中医微观辨证与癌前病变之间的关系。结果: 220例CAG患者的胃黏膜组织中医微观证型中, 胃阴不足型72例, 脾胃虚寒型36例, 肝郁气滞型34例, 胃络瘀阻型31例, 肝胃郁热型28例, 脾胃湿热型19例。不同中医微观证型CAG患者Hp感染阳性率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。肝郁气滞型与脾胃湿热型患者肠上皮化生率高于脾胃虚寒型与胃阴不足型, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 肝郁气滞型上皮内瘤变率高于脾胃虚寒型与胃阴不足型, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。肝郁气滞型CD34⁺平均光密度值高于肝胃郁热型、胃络瘀阻型、脾胃虚寒型、胃阴不足型($P < 0.05$); 脾胃湿热型与脾胃虚寒型高于胃络瘀阻型、胃阴不足型($P < 0.05$)。肝郁气滞型、脾胃湿热型Ki67平均光密度值高于脾胃虚寒型、胃阴不足型与胃络瘀阻型($P < 0.05$, $P < 0.01$), 且脾胃湿热型高于肝胃郁热型($P < 0.01$)。结论: CAG患者胃黏膜中医微观辨证与癌前病变有着密切关系, 其中肝郁气滞型与脾胃湿热型患者癌前病变发生率更高, 应及早予以有效干预, 降低胃癌发生率。

[关键词] 慢性萎缩性胃炎; 胃黏膜; 中医微观辨证; 癌前病变

[中图分类号] R573.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2018) 03-0149-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2018.03.040

Microcosmic Syndrome Differentiation of Chinese Medicine of Gastric Mucosa with Chronic Atrophic Gastritis and Feature Analysis of Precancerous Lesions

ZHAO Bin

Abstract: **Objective:** To discuss the relationship between the microcosmic-differentiation syndrome types of gastric mucosa of patients with chronic atrophic gastritis(CAG) and precancerous lesions. **Methods:** Made microcosmic syndrome differentiation and typing, histopathological and immunohistochemical examination for the gastric mucosa of 220 cases of CAG patients, compared the difference between incidence of precancerous lesions and immunohistochemical indexes(CD34⁺, Ki67) of patients with different microcosmic syndrome types, and discussed the relationship between microcosmic syndrome differentiation of gastric mucosa of CAG patients and precancerous lesions. **Results:** Among the 220 cases of the microcosmic-differentiation syndrome types of gastric mucosa tissue of CAG patients, there were 72 cases of stomach-yin deficiency type, 36 cases of spleen-stomach deficiency cold type, 34 cases of liver depression and qi stagnation type, 31 cases of blood-stasis in stomach collaterals type, 28 cases of liver-stomach heat stagnation type, 19 cases of spleen-stomach dampness and heat type. Compared the Hp infection positive rate of CAG patients with different microcosmic-differentiation syndrome types, there was no significance being found($P > 0.05$). The rate of intestinal metaplasia of liver depression and qi stagnation type and spleen-stomach dampness and heat type was higher than that of spleen-stomach deficiency cold type and stomach-yin deficiency type, differences being significant($P < 0.05$); the rate of intraepithelial neoplasia of liver depression and qi stagnation type was higher than that of spleen-stomach deficiency cold type and stomach-yin deficiency type, differences being significant($P < 0.05$). The average CD34⁺ optical density of liver depression and qi stagnation type was higher than that of liver-stomach heat stagnation type, blood-stasis in stomach collaterals type, spleen-stomach deficiency cold type and stomach-yin deficiency type($P < 0.05$); the average CD34⁺ optical density of liver-stomach heat stagnation type and spleen-stomach deficiency cold type was higher than that of blood-stasis in stomach

[收稿日期] 2017-06-22

[作者简介] 赵彬 (1972-), 男, 医学硕士, 副主任中医师, 研究方向: 中西医结合治疗脾胃肝胆疾病的研究。

collaterals type and stomach-yin deficiency type ($P < 0.05$). The average Ki67 optical density of liver depression and qi stagnation type and spleen-stomach dampness and heat type was higher than that of spleen-stomach deficiency cold type, stomach-yin deficiency type and blood-stasis in stomach collaterals type ($P < 0.01$, $P < 0.05$), and the average Ki67 optical density of spleen-stomach dampness and heat type was higher than that of liver-stomach heat stagnation type ($P < 0.01$, $P < 0.05$). **Conclusion:** Microcosmic syndrome differentiation of gastric mucosa of CAG patients is closely related to precancerous lesions, and incidence of precancerous lesions of patients of type and type is higher, to which effective intervention should be given to decrease incidence of gastric cancer.

Keywords: Chronic atrophic gastritis; Gastric mucosa; Microcosmic syndrome differentiation of Chinese medicine; Precancerous lesions

慢性萎缩性胃炎(Chronic Atrophic Gastritis, CAG)属慢性胃炎的一种,是消化内科的常见病、多发病,该病的具体发病原因多种多样。该病患者若同时伴有较为广泛的肠上皮化生或中重度非典型增生,则可明显增高癌变风险^[1]。胃癌的预防、早期诊断、早期治疗等对于患者预后、生活质量的提高等均具有重要意义^[2]。为探讨慢性萎缩性胃炎患者不同中医证型与癌前病变的特征与关系,本研究进行了回顾性分析,结果报道如下。

1 临床资料

选取2014年5月—2016年4月2年在本院胃镜室接受无痛胃镜检查及病理组织学检查并确诊为CAG的患者,共220例。男126例,女94例;年龄32~53岁,平均(44.2±8.9)岁;病程4~33年,平均(17.8±6.5)年。所有患者均符合《中国慢性胃炎共识意见》^[3]中关于CAG胃镜及病理组织学的相关诊断标准:胃小凹数目减少,开口扩张;细胞排列整齐,细胞极性尚可;血管形态规则、荧光素钠轻度渗出。中医微观辨证分型参照《慢性胃炎中西医结合诊疗共识意见》^[4]中的相关诊断标准。中医微观辨证分型主要包括六个证型:肝胃郁热型、肝郁气滞型、脾胃湿热型、脾胃虚寒型、胃络瘀阻型以及胃阴不足型。

2 研究方法

2.1 中医微观辨证分型标准 ①肝胃郁热型:胃蠕动活跃或亢进,胃黏膜水肿、糜烂或可见散在出血点,胆汁反流;②肝郁气滞型:胃蠕动减慢或活跃,胃黏膜点片状或条状红斑,胆汁反流;③脾胃湿热型:黏液黏稠混浊,胃黏膜充血、水肿、糜烂;④脾胃虚寒型:黏液多而稀薄,胃黏膜炎症较轻或呈苍白、黏膜变薄,胃蠕动缓慢;⑤胃络瘀阻型:胃黏膜表现为结节状或颗粒状、黏膜下血管透见、陈旧性黏

膜出血;⑥胃阴不足型:黏液黏稠且量少,胃黏膜充血水肿或呈颗粒状、血管显露。

2.2 胃黏膜组织形态学检查 将胃镜检查过程中所取得的胃黏膜组织标本其中一份进行石蜡处理后,切成4 μm厚的薄片,经脱蜡、水化后,给予苏木素染色5 min,流水冲洗5 min,之后采用1%的盐酸酒精进行分色5 s,再给予清水冲洗2 min,然后采用浓度为5%的氨水进行反蓝30 s,再清水冲洗5 min,伊红染色1 min,之后采用梯度酒精脱水、晾干,最后采用二甲苯对本标本进行透明20 min后封片。通过HE染色对胃黏膜组织形态进行观察,判断肠上皮化生或上皮内瘤变等。

2.3 幽门螺杆菌(Hp)检查 将胃镜检查过程中取得的胃黏膜标本的另一份置于快速尿素酶试剂,3~5 min后观察结果,显示红色则为Hp感染阳性。

2.4 胃黏膜组织Ki67、CD34+免疫组化分析 胃黏膜标本经石蜡切片、脱蜡、水化后,于浓度为3%的过氧化氢溶液内室温培育10 min,蒸馏水冲洗后采用磷酸盐缓冲液(PBS)平衡5 min,之后加入微波修复液于微波炉内加热。加热完毕冷却后,滴加一抗,保温箱内培育2 h,再行PBS冲洗3次,每次3 min,之后滴加二抗,保温箱培育0.5 h, PBS冲洗3 min,蒸馏水冲洗2次。之后采用显色剂显色,自来水充分冲洗,苏木素复染1 min,流水冲洗10 min。之后梯度酒精脱水、晾干后,采用二甲苯透明20 min封片。采用Media Cybernetics公司提供的Image-Pro Plus 6.0软件进行图像分析。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①胃黏膜组织中医微观证型:统计各中医微观证型分布及构成比。②不同胃黏膜组织中医微观证型Hp感染差异:比较胃黏膜组织不同中医

微观证型之间 Hp 感染阳性率。③不同胃黏膜组织中中医微观证型免疫组化结果比较：比较胃黏膜组织不同中医微观证型之间胃黏膜组织 Ki67、CD34⁺ 光密度值的差异。

3.2 统计学方法 采用 SPSS19.0 统计学软件，计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示，2 组间均数比较，采用 *t* 检验，率的比较采用 χ^2 检验， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

4 研究结果

4.1 CAG 患者胃黏膜组织中医微观证型分布情况 见表 1。CAG 患者胃黏膜组织中医微观证型中，胃阴不足型最为多见，其次为脾胃虚寒型、肝郁气滞型、胃络瘀阻型、肝胃郁热型，而脾胃湿热型相对较为少见。

表 1 CAG 患者胃黏膜组织中医微观证型分布情况

中医微观证型	<i>n</i>	构成比(%)
胃阴不足型	72	32.7
脾胃虚寒型	36	16.4
肝郁气滞型	34	15.5
胃络瘀阻型	31	14.1
肝胃郁热型	28	12.7
脾胃湿热型	19	8.6
合计	220	100

4.2 CAG 患者不同胃黏膜组织中医微观证型 Hp 感染阳性率及癌前病变率比较 见表 2。不同中医微观证型 CAG 患者 Hp 感染阳性率比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)；肠上皮化生率比较，肝郁气滞型及脾胃湿热型均显著高于脾胃虚寒型及胃阴不足型，差异均有统计学意义($P < 0.05$)；上皮内瘤变率比较，肝郁气滞型高于脾胃虚寒型及胃阴不足型，差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表 2 CAG 患者不同胃黏膜组织中医微观证型

Hp 感染阳性及癌前病变情况比较 例(%)

中医微观证型	<i>n</i>	Hp 阳性	肠上皮化生	上皮内瘤变
胃阴不足型	72	32(44.4)	29(40.3) ^{①②}	18(25.0) ^①
脾胃虚寒型	36	10(27.8)	17(47.2) ^{①②}	11(30.6) ^①
肝郁气滞型	34	13(38.2)	28(82.4)	23(67.6)
肝胃郁热型	28	10(35.7)	13(46.4) ^{①②}	10(35.7)
脾胃湿热型	19	2(10.5)	16(84.2)	11(57.9)
胃络瘀阻型	31	5(16.1)	22(71.0)	13(41.9)

与肝郁气滞型比较，① $P < 0.05$ ；与脾胃湿热型比较，② $P < 0.05$

4.3 CAG 患者不同中医微观证型胃黏膜组织 CD34⁺、Ki67 光密度值比较 见表 3。肝郁气滞型 CD34⁺ 平均光密度值高于肝胃郁热型、胃络瘀阻型、脾胃虚寒型、胃阴不足型($P < 0.05$)；脾胃湿热型及脾胃虚寒型高于胃络瘀阻型、胃阴不足型($P < 0.05$)。肝郁气滞型、脾胃湿热型 Ki67 平均光密度值高于脾胃虚寒型、胃阴不足型与胃络瘀阻型($P < 0.05$, $P < 0.01$)，且脾胃湿热型高于肝胃郁热型($P < 0.01$)。

表 3 CAG 患者不同中医微观证型胃黏膜组织

CD34⁺、Ki67 光密度值比较($\bar{x} \pm s$)

中医微观证型	<i>n</i>	CD34 ⁺	Ki67
胃阴不足型	72	0.150 ± 0.026 ^①	0.323 ± 0.054 ^{③④}
脾胃虚寒型	36	0.171 ± 0.025 ^{①②}	0.321 ± 0.060 ^{③④⑤}
肝郁气滞型	34	0.188 ± 0.025	0.383 ± 0.052
胃络瘀阻型	31	0.151 ± 0.027 ^①	0.338 ± 0.057 ^{③④}
肝胃郁热型	28	0.162 ± 0.027 ^①	0.358 ± 0.056
脾胃湿热型	19	0.179 ± 0.023 ^②	0.427 ± 0.058

与肝郁气滞型比较，① $P < 0.05$ ；与胃络瘀阻型比较，② $P < 0.05$ ；与肝郁气滞型比较，③ $P < 0.05$ ；与脾胃湿热型比较，④ $P < 0.05$ ；与肝胃郁热型比较，⑤ $P < 0.05$

5 讨论

胃的癌前病变是一种病理学意义上的疾病状态，胃的癌前病变主要包括异型增生或不典型增生(上皮内瘤变)、肠上皮化生等几种发展为胃癌风险较高的病理生理改变。多数专家认为，不典型增生属于一种良性病变，但其恶变可能性相对高于正常胃黏膜，其组织学表现与浸润癌、良性增生性病变更明显不同。上皮内瘤变也称为上皮异型增生(不典型增生)，而肠上皮化生则指的是肠型上皮细胞代替正常的胃黏膜上皮，也就是说，胃黏膜组织内出现了小肠或大肠黏膜的上皮细胞，可见于多种慢性胃部疾病¹⁵⁻¹⁶。有研究表明，胃黏膜的肠上皮化生可逐步发展为大片状肠上皮化生灶，若进一步发展，则极有可能进展为恶性肿瘤¹⁷。

在中医学理论中，并无慢性萎缩性胃炎这一概念，该病属中医学胃脘痛、痞满、吐酸、嘈杂、纳呆等证。该病的病因病机多为饮食不节、七情失和，从而导致表邪入里、脾胃素虚，进而导致中焦气机不利、升降失常而表现为痞满病症¹⁸。暴饮暴食、饥饱无常、恣食生冷、胃脘积寒均可导致脾胃之气受损，影响气机升降。另外，忧思太过可致脾伤，恼怒太过

致肝伤,肝脾气机郁滞同样可导致升降失常,引起痞满。胃痞在中医病理性质中有虚实之分,外邪入里、食滞中阻、痰湿阻滞、气机郁滞等实邪内阻均可引起升降失调;所谓虚者,即为脾胃虚弱、气机失运、升降失调^[9]。

CAG是消化系统较为常见的疑难疾病之一,在该病基础上发生的肠上皮化生、上皮内瘤变等均为癌前病变,1978年,世界卫生组织即已将CAG定为胃癌的癌前状态,认为该病与胃癌的发生有着密切关系^[10]。正常胃黏膜的癌变并不是一跃成为胃癌的,而是经历了慢性浅表性胃炎、萎缩性胃炎、肠上皮化生、上皮内瘤变等多个步骤的复杂变化才最终发展为胃癌。CAG在临床上多表现为上腹隐痛、胀痛或仅表现为嘈杂、堵闷、胀满等不适,且进食后加重,可伴有反酸、嗝气、烧心、食欲减退、消瘦、乏力等。中医学将该病归属为胃脘痛、痞满、嘈杂、吐酸等。目前,关于该病的治疗尚缺乏统一、规范、有效的方法。中医药对于CAG的优势主要在于能够进行辨证论治,更加个体化,且能够进行多靶点的干预,治疗过程中毒副作用相对更小。

关于该病的病因病机,外邪入侵是一个首要因素。寒侵邪扰,胃气壅滞,同时寒性凝滞,均为阴邪,均可阻遏胃阳,滋生疼痛。而寒多夹风而至,对人体伤害更加严重^[11]。胃脘痛的另外一个重要原因是饮食不当。水谷之腑,胃降则气顺,不降则气滞,降则生化有源,纳食有序,不降则壅滞成病,导致胃纳失常,脾失健运,壅滞内停,脘痛内生^[12]。

无论中医学还是现代医学,对于胃病与心理因素的关系,有着共同的观点,均认为心理因素可导致多种胃部疾病的发生。中医学认为,恼怒忧思可致肝失疏泄,横犯脾土,进而将导致肝胃不和,气郁化火,形成肝胃郁热型CAG。或也可因饮食不节,嗜食肥甘,辛辣无度,恣饮酒浆,长此以往,将导致气郁蕴结,脾湿受阻,血运不畅,化而为痛^[13]。脾胃虚弱也是各种胃病包括CAG的一个重要因素。胃为仓廪之腑,主运化,受纳,若先天不足,则可致脾胃受损、脾胃虚弱,进而虚寒内生,或可因胃阴亏损,胃失濡养,即可导致胃脘痛。通则不痛,不通则痛。胃痛持续且频发,必有痰阻,胃脘痛初病在气,气滞则痛。另外,痰滞久郁则化火生热,此时痰火胶结,阻脾滞胃,升降失调,可致痰火郁滞,致胃脘痛。而根据上

述病因病机,可将该病分为肝胃郁热型、肝郁气滞型、脾胃湿热型、脾胃虚寒型、胃络瘀阻型、胃阴不足型等多个证型^[14-15]。

研究表明,CAG患者胃黏膜组织中医微观证型中,胃阴不足型最为多见,其次为脾胃虚寒型、肝郁气滞型、胃络瘀阻型、肝胃郁热型。在不同证型CAG患者Hp感染阳性率及癌前病变率比较中发现,不同中医微观证型CAG患者Hp感染阳性率比较差异无统计学意义($P>0.05$);肠上皮化生率比较,肝郁气滞型与脾胃湿热型患者高于脾胃虚寒型与胃阴不足型($P<0.05$);上皮内瘤变率比较,肝郁气滞型高于脾胃虚寒型与胃阴不足型($P<0.05$)。肠上皮化生与上皮内瘤变均为胃癌前病变的两个类型,而该研究结果则表明,肝郁气滞型与脾胃湿热型CAG患者肠上皮化生风险更高,同时肝郁气滞型上皮内瘤变发生率更高。

本研究还通过共聚焦激光显微镜对CAG患者胃黏膜进行了免疫组化相关指标CD34⁺以及Ki67透光度的分析,共聚焦激光显微镜对于CAG诊断的敏感度、特异度以及准确度均较高,对CAG的诊断具有高度准确性和真实性^[16]。结果显示,肝郁气滞型CD34⁺平均光密度值高于肝胃郁热型、胃络瘀阻型、脾胃虚寒型、胃阴不足型($P<0.05$);脾胃湿热型与脾胃虚寒型显著高于胃络瘀阻型、胃阴不足型($P<0.05$)。肝郁气滞型、脾胃湿热型Ki67平均光密度值显著高于脾胃虚寒型、胃阴不足型与胃络瘀阻型($P<0.05$, $P<0.01$),且脾胃湿热型显著高于肝胃郁热型($P<0.01$)。综合来看,肝郁气滞型CAG患者的癌前病变风险较高,对于该类型患者,应及早给予中医药调理和干预,从而改变或削弱病因病机,降低风险值,降低胃癌发生率。

综上所述,CAG患者胃黏膜中医微观辨证与癌前病变有着密切关系,其中肝郁气滞型与脾胃湿热型患者肠上皮化生发生率更高,而肝郁气滞型患者上皮内瘤变发生率更高。对于上述中医微观证型患者,应及早予以有效干预,降低胃癌发生率。

[参考文献]

- [1] Lee JR, Chung WC, Kim JD, et al. Differential line-1 hypomethylation of gastric low-grade dysplasia from high grade dysplasia and intramucosal cancer[J]. Gut and Liver,

- 2011, 5(2): 149-153.
- [2] Wu YC, Wang CM, Fei GW. Clinical study on a cupuncture treatment of atrophic gastritis with reducing within reinforcing mani Pulations[J]. J Aecpunct Tuinasci, 2005, 3(2): 9-11.
- [3] 中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识意见[J]. 胃肠病学, 2006, 11(11): 674-684.
- [4] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 慢性胃炎中西医结合诊疗共识意见(2011年天津)[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(6): 738-743.
- [5] Qian C, Wei K, Shi Z. Research progress of mechanism of moxibustion in treating chronic gastritis[J]. J Acupunct Tuina Sci, 2012, 10(4): 260-264.
- [6] Long YM, Ye S, Rong J, et al. Nuclear factor kappa B: A marker of chemotherapy for human stage IV gastric carcinoma[J]. World J Gast roenterol, 2008, 14(30): 4739-4744.
- [7] Yanai A, Maeda S, Shibata W, et al. Activation of I kappa B kinase and NF-kappa B is essential for Helicobacter pylori-induced chronic gastritis in Mongolian gastrbils [J]. Infect Immun, 2008, 76(2): 781-787.
- [8] 朱星翔, 白宇宁, 姚乃礼. 从“脾虚络阻毒损”认识胃癌前病变胃黏膜屏障损伤及其辨治思路[J]. 中医杂志, 2013, 54(10): 817-820.
- [9] 金素美, 单兆伟, 朱走. 单兆伟教授治疗慢性萎缩性胃炎临证经验[J]. 甘肃中医学院学报, 2012, 29(4): 12-14.
- [10] Pang RP, Zhou JG, Zeng ZR, et al. Celecoxib induces apoptosis in COX-2 deficient human gastric cancer cells through Akt/GSK3beta/NAG-1 pathway [J]. Cancer Lett, 2007, 251(2): 268-277.
- [11] 张锐, 李永乐, 李鸿涛, 等. 慢性萎缩性胃炎中医病因病机研究[J]. 国际中医中药杂志, 2015, 37(10): 948-950.
- [12] 郑保平. 慢性萎缩性胃炎及其癌前病变的病机和证治探讨[J]. 江苏中医药, 2010, 42(1): 8-9.
- [13] 成映霞, 徐海荣, 段永强, 等. 基于“脾胃相关”的慢性萎缩性胃炎的病机演变规律及中医药防治[J]. 中国老年学杂志, 2015, 17(5): 1430-1431, 1432.
- [14] 杨印智, 王继栓, 王晓琴, 等. 慢性萎缩性胃炎胃镜表现与中医辨证分型关系探讨[J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 17(10): 1117-1118.
- [15] 许昕, 曹志群. 慢性萎缩性胃炎中医辨证与胃镜诊断[J]. 中国中医药信息杂志, 2015, 16(2): 102-102, 103.
- [16] 张建娜, 于涛, 李延青, 等. 共聚焦激光显微内镜对组织学胃炎的诊断[J]. 中华消化内镜杂志, 2008, 25(7): 347-352.

(责任编辑: 刘淑婷)

欢迎订阅 2018 年《新中医》