Open Access
DOI:10.3724/zdxbyxb-2024-0542

中医药现代化

·专题报道·

基于中医证型构建胃高级别上皮内瘤变预测模型

林翔英[1]，施婧瑶[2]，黄小燕[3]，郑泽宇[3]，黄晓峰[3]，黄铭涵[3]

1. 福建中医药大学中医证研究基地，福建 福州 350108
2. 福建中医药大学附属人民医院消化科，福建 福州 350104
3. 福建中医药大学附属第二人民医院脾胃肝胆科，福建 福州 350003

［摘　要］ **目的：**探讨中医证型与慢性萎缩性胃炎向高级别上皮内瘤变（HGIN）转化的相关性，并结合中医证型和临床特征构建HGIN的预测模型。**方法：**收集2022年1月至2023年3月在福建中医药大学附属第二人民医院脾胃肝胆科及东二环分院脾胃病科就诊的慢性萎缩性胃炎患者的资料。最终纳入HGIN患者32例，非HGIN患者（中、重度慢性萎缩性胃炎）169例，通过临床问卷调查采集患者的一般信息、饮食习惯、生活习惯、社会心理因素、肿瘤家族史、病史及合并疾病、长期用药史、胃镜下表现、病理组织学检查结果等资料，归纳中医证型。采用LASSO回归分析筛选潜在的影响因子，logistic回归分析筛选危险因素，构建HGIN预测模型，并采用列线图将所得模型进行可视化呈现，采用受试者操作特征曲线评估模型的诊断能力。**结果：**脾胃气虚证为HGIN患者和非HGIN患者的最常见证型。回归分析结果提示，重度饮酒（X1）、胃络瘀阻证（X2）、低级别上皮内瘤变（X3）、高盐饮食（X4）、年龄（X5）为HGIN发生的独立危险因素，所构建的预测模型为 $ln[P/(1-P)]=2.159X1+2.230X2+1.664X3+2.070X4+0.122X5-11.096$，该模型区分度、校准度、拟合度均较好，在训练集和验证集中预测的曲线下面积分别为0.940和0.891。**结论：**中医证型胃络瘀阻证与慢性萎缩性胃炎向HGIN转化存在一定相关性，基于中医证型构建的HGIN预测模型具有一定的临床应用价值。

［关键词］ 高级别上皮内瘤变；中医证型；胃络瘀阻证；危险因素；预测模型；临床研究

［中图分类号］ R24　　［文献标志码］ A

Prediction model for transformation of chronic atrophic

收稿日期（Received）：2024-09-28　修改返回日期（Revised）：2025-03-18　接受日期（Accepted）：2025-04-30　网络预发表日期（Online）：2025-05-20

基金项目（Funding）：国家自然科学基金（82174365）

第一作者（First author）：林翔英，博士研究生，主要从事中医药防治胃癌前病变研究；E-mail：linxiangyings@163.com；ORCID：0009-0000-3426-0175

通信作者（Corresponding author）：黄铭涵，主任医师，主要从事胃癌前病变中西医基础及临床研究；E-mail：huangminghan2010@163.com；ORCID：0000-0003-2147-454X

gastritis to high-grade intraepithelial neoplasia based on traditional Chinese medicine syndrome patterns

LIN Xiangying[1], SHI Jingyao[2], HUANG Xiaoyan[3], ZHENG Zeyu[3], HUANG Xiaofeng[3], HUANG Minghan[3] (*1. Research Base of Traditional Chinese Medicine Syndrome, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350108, China; 2. Department of Gastroenterology, People's Hospital Affiliated to Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350104, China; 3. Department of Gastroenterology and Hepatology, the Second People's Hospital Affiliated to Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350003, China*)

Corresponding author: HUANG Minghan, E-mail: huangminghan2010@163.com, ORCID: 0000-0003-2147-454X

[**Abstract**] **Objective**: To develop a risk prediction model for the transformation of chronic atrophic gastritis to high-grade intraepithelial neoplasia (HGIN) based on traditional Chinese medicine (TCM) syndrome patterns. **Methods**: Clinical data of 201 chronic atrophic gastritis patients who visited the Second People's Hospital Affiliated to Fujian University of Traditional Chinese Medicine and Dong'erhuan Branch between January 2022 and March 2023 were retrospectively analyzed, including 32 patients with HGIN (HGIN group) and 169 patients with moderate and severe chronic atrophic gastritis (non-HGIN group). The information of demographic characteristics, dietary habits, lifestyle factors, social and psychosocial factors, family history of tumors, medical history and comorbidities, long-term medication, endoscopic findings, histopathological examination results, as well as TCM syndrome types were collected. Potential HGIN risk factors were screened using LASSO regression, and the significant risk factors for establishing an HGIN risk prediction model were identified using logistic regression analysis. The final model was visually presented using a nomogram, and its diagnostic performance was evaluated through receiver operating characteristic curve analysis. **Results**: Spleen-stomach Qi deficiency was the most common TCM syndrome in both HGIN and non-HGIN groups. LASSO-logistic regression model analysis showed that heavy alcohol consumption (X1), syndrome of static blood in stomach collaterals (X2), low-grade intraepithelial neoplasia (X3), high-salt diet (X4), and age (X5) were independent risk factors related to the occurrence of HGIN, and the predictive model was $ln[P/(1-P)]=2.159X1+2.230X2+1.664X3+2.070X4+0.122X5-11.096$. The model demonstrated good discriminative ability, calibration, and goodness-of-fit, with area under the curve values of 0.940 and 0.891 in the training and validation sets, respectively. **Conclusions**: The TCM syndrome of static blood in stomach collaterals shows correlation with the transformation from chronic atrophic gastritis to HGIN. The HGIN prediction model based on TCM syndrome patterns developed in the study demonstrates potential value in clinical application.

[**Key words**] High-grade intraepithelial neoplasia; Traditional Chinese medicine syndrome; Syndrome of static blood in stomach collaterals; Risk factors; Prediction model; Clinical study

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2025, 54(3): 297-306.]

［**缩略语**］ 低级别上皮内瘤变(low-grade intraepithelial neoplasia,LGIN);高级别上皮内瘤变(high-grade intraepithelial neoplasia,HGIN);幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*,Hp);最小绝对收缩和选择算子(least absolute shrinkage and selection operator,LASSO);受试者操作特征曲线(receiver operating characteristic curve,ROC曲线);曲线下面积(area under the curve,AUC);置信区间(confidence interval,CI);细胞色素P450 2E1(cytochrome P450 2E1,CYP2E1)

胃癌前病变指具有明确恶性转化潜能的胃黏膜病理学变化,包括LGIN和HGIN[1]。慢性萎缩性胃炎作为胃癌前病变的重要病理基础,其进展和演变受Hp感染、不良饮食习惯等多种因素影响。研究表明,胃黏膜病变的癌变风险存在差异,其中HGIN的癌变率显著高于其他类型[2]。因此,专家共识建议将HGIN和早期胃癌共同作为慢性萎缩性胃炎患者的防控目标[1]。HGIN高危患者的早期筛查和诊断至关重要。然而,单纯依靠活检难以准确鉴别LGIN与HGIN,特别是对病灶局灶性分布或镜下边界模糊的HGIN患者,存在较大漏诊风险[3-4]。我国人口基数庞大,消化内镜检查、活检及治疗的普及率较低,大范围消化内镜筛查尚未纳入常规体检体系。在此背景下,如何对HGIN高危人群实施分层管理及长期随访仍需进一步探索。

风险预测模型是根据个体的一系列特征评估个体发生某种疾病或者出现某种结局概率的一种统计模型,其理念与现代医学"综合危险干预"的防控策略及中医学"治未病"理论相契合。"辨证"是指在"整体观念"、"司外揣内"等中医临证思维指导下通过对患者的临床资料进行分析,对疾病过程中所处一定(当前)阶段的病位、病性等本质进行判断,并概括为"证"的思维过程[5]。证型是临床规范、典型或约定俗成的证。《慢性胃炎中医诊疗专家共识意见(2017)》提出,中医病机(包括本虚和标实)的持续存在可能在胃黏膜萎缩发生、进展甚至恶变中起着重要作用[6]。基于"司外揣内"思维关联宏观症状、体征与微观胃黏膜病理改变,或可增强风险分层的整体性。但是,目前融合中医思维的风险预测模型仍较为缺乏。为探讨中医病机学与HGIN发生、发展的联系,本研究借助"证"所蕴含的病机信息,通过横断面调查,将中医证型作为HGIN潜在预测因素纳入分析,构建HGIN的预测模型,以辅助HGIN临床高危患者的筛查。

1 对象与方法

1.1 研究对象

收集2022年1月至2023年3月在福建中医药大学附属第二人民医院脾胃肝胆科及东二环分院脾胃病科就诊的慢性萎缩性胃炎患者的资料。资料收集的纳入标准:①HGIN组为近3个月胃镜病理标本诊断符合HGIN者;②非HGIN组为近3个月胃镜病理标本诊断符合中、重度胃黏膜萎缩者;③性别不限,年龄介于18~75岁;④知情并签署知情同意书。排除标准:①胃癌或临床已考虑其他肿瘤胃转移;②既往胃外科手术、内镜下黏膜剥离术或内镜下黏膜切除术;③本人不愿意配合或因其他疾病不能配合研究问卷调查;④合并严重心、脑、肝、肾及其他系统病变。完成资料收集后,继续剔除以下情况:①采集资料不完整,超过20%以上的调查部分未填写完整;②HGIN组患者免疫组织化学检测提示癌变,或于入组后3个月内行胃外科手术治疗或内镜下黏膜剥离术、内镜下黏膜切除术等术后病理检查提示癌变者。本研究剔除免疫组织化学检测或3个月内内镜下手术术后病理诊断为胃癌患者7例,最终纳入HGIN患者32例,非HGIN患者169例。研究对象的一般情况、病理类型等资料见表1。

1.2 诊断标准

慢性萎缩性胃炎的临床诊断须结合内镜下表现和病理学检查结果作出,分级和诊断标准参考《中国慢性胃炎共识意见(2017年,上海)》[7]和新悉尼系统的直观模拟评分法[8];胃镜下萎缩程度及范围参考木村-竹本分类[9]。参考消化道上皮性肿瘤维也纳分类[10],根据胃上皮细胞和腺体结构形态,非浸润性低度异型病变为LGIN,非浸润性高度异型肿瘤性病变为HGIN。若患者入组后3个月内行内镜下治疗或胃外科手术治疗,临床诊断以术后标本的病理结果为准。

中医证型诊断标准参考《慢性胃炎中医诊疗

表1　研究对象的基线特征比较

Table 1　Baseline characteristics of study objects

[$M(Q_1,Q_3)$或n(%)]

组　别	n	年龄(岁)	男　性	体重指数(kg/m^2)	Hp感染	胃黏膜萎缩		
						轻　度	中　度	重　度
HGIN组	32	64(58.5,69.0)	16(50.00)	22.8(20.3,24.1)	23(71.88)	1(3.13)	7(21.88)	13(40.63)
非HGIN组	169	52(44.0,62.0)	89(52.66)	23.0(21.3,24.6)	128(75.74)	0(0.00)	107(63.31)	62(36.69)
χ^2/Z值	—	−0.549	0.076	−0.978	0.215	—	18.820	0.178
P值	—	<0.01	>0.01	>0.01	>0.01	>0.01	<0.01	>0.01

组　别	n	胃黏膜肠化生			胃黏膜慢性炎症		
		轻　度	中　度	重　度	轻　度	中　度	重　度
HGIN组	32	4(12.50)	13(40.63)	6(18.75)	4(12.50)	17(53.13)	11(34.38)
非HGIN组	169	46(27.22)	66(39.05)	42(24.85)	20(11.83)	113(66.86)	36(21.30)
χ^2/Z值	—	3.119	0.028	0.551	—	2.223	2.567
P值	—	>0.01	>0.01	>0.01	>0.01	>0.01	>0.01

组　别	n	胃黏膜活动性炎症			合并LGIN	合并糜烂	合并淋巴细胞聚集	合并淋巴细胞增生
		轻　度	中　度	重　度				
HGIN组	32	6(18.75)	8(25.00)	3(9.38)	18(56.25)	13(40.63)	4(12.50)	3(9.38)
非HGIN组	169	43(25.44)	40(23.67)	8(4.73)	27(15.98)	48(28.40)	47(27.81)	23(13.61)
χ^2/Z值	—	0.654	0.026	—	25.115	1.902	3.331	—
P值	—	>0.01	>0.01	>0.01	<0.01	>0.01	>0.01	>0.01

—:无相关数据. Hp:幽门螺杆菌;HGIN:高级别上皮内瘤变;LGIN:低级别上皮内瘤变.

专家共识意见(2017)》[6]、《中医内科学》[11]、《中医诊断学》[5]中相关中医病名和证型诊断。临床无主症者,辨证方法参考《慢性胃炎中医诊疗专家共识意见(2017)》[6]中内镜下辨证,并结合脾胃科从事中医诊治工作20余年的高年资中医师经验性诊断,确定中医疾病及证型诊断。

1.3　资料采集及指标定义

结合专家经验和文献分析结果制定《胃高级别上皮内瘤变危险因素及中医证候调查问卷》(附件1),对符合纳入标准的患者进行研究调查。调查内容包括:一般信息(姓名、性别、年龄、身高、体重);饮食习惯(不良饮食嗜好包括高盐、腌制、生冷等,不良进食习惯包括三餐不定时、暴饮暴食、经常吃剩饭等);生活习惯(吸烟、饮酒、睡眠等);社会心理因素(焦虑、抑郁、压力大等);肿瘤家族史;病史及合并疾病(Hp感染、高血压病、2型糖尿病等);长期(3个月以上)用药史;胃镜下表现(萎缩程度、胆汁反流、糜烂等);病理组织学检查结果(炎症、萎缩、肠化生程度及是否合并LGIN等);中医四诊信息。

参考1997年世界卫生组织发布的指南[12],一生中连续或累积吸烟6个月及以上者称为有吸烟。吸烟指数=每天支数×吸烟年数。吸烟指数200及以下为轻度吸烟,吸烟指数大于200且小于400为中度吸烟,吸烟指数400及以上为重度吸烟。

参考美国青少年健康危险行为监测[13]及世界卫生组织发布的指南[14],将现在是否饮酒定义为过去一年内任何时候摄入乙醇量10 g及以上。参考《中国居民膳食指南(2022)》[15],将过量饮酒定义为单日乙醇摄入量15 g及以上。参考美国国家酒精滥用与酒精中毒研究所的定义[16],将重度饮酒定义为65岁及以下男性平均每周乙醇摄入196 g及以上或任意一天内乙醇摄入量56 g及以上,女性和65岁以上的男性平均每周乙醇摄入98 g及以上或任意一天内乙醇摄入量42 g及以上。乙醇摄入量(g)=饮酒量(mL)×含乙醇浓度(%)×0.8。

1.4　质量控制

调查过程中由专人定期对问卷填写质量进行抽查,调查完成后及时对问卷进行复审。对于伴LGIN的患者在3个月内进行电话或门诊回访,以明确免疫组织化学检测结果是否提示癌变,或3个月内行胃外科手术治疗或内镜下黏膜剥离

术、内镜下黏膜切除术术后病理检查是否提示分型升级、降级或癌变等。根据随访结果，及时修正患者分组或剔除不符合标准的病例。

1.5 统计学方法

使用Epidata 3.1建立数据库，数据录入实行双人双录入。使用SPSS 25.0和R 4.0.5进行统计分析。按照7∶3将研究对象随机分成训练集（70%）和验证集（30%）。采用LASSO回归分析筛选潜在的影响因子，logistic回归分析筛选危险因素，构建HGIN预测模型，并采用列线图将所得模型进行可视化呈现。采用ROC曲线评估模型的诊断能力，Hosmer-Lemeshow卡方检验（H-L检验）验证评估模型的拟合优度，1000次Bootstrap重抽样法进行内部验证。$P<0.01$（双侧）为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 中医证型分布

201例患者共诊断出11种中医证型，共计445例次，其中HGIN组84例次，非HGIN组361例次。两组均以脾胃气虚证最常见。HGIN组常见的证型还包括肝胃气滞证和胃络瘀阻证，非HGIN组常见的证型还包括肝胃气滞证和脾胃湿热证。见表2。结果提示，慢性萎缩性胃炎患者临床多表现为虚实夹杂，脾胃气虚是其发生的基础，气滞、血瘀为重要实证。

2.2 HGIN危险因素筛选结果

采用LASSO回归对包含饮食习惯、生活习惯、社会心理因素、肿瘤家族史、合并病史、长期用药史、胃镜下表现、病理检查结果和中医证型等66个潜在的影响因素进行分析筛选，见图1。当λ取0.0797428时，共筛选到五个预测指标，分别为重度饮酒、胃络瘀阻证、LGIN、高盐饮食和年龄。将这五个指标纳入二元logistic回归模型进行单因素和多因素分析，结果显示这五个指标均是影响疾病发生的独立危险因素（比值比>1，$P<0.01$），见表3。结果表明，重度饮酒、胃络瘀阻证、LGIN、高盐饮食和年龄这五个指标均可纳入

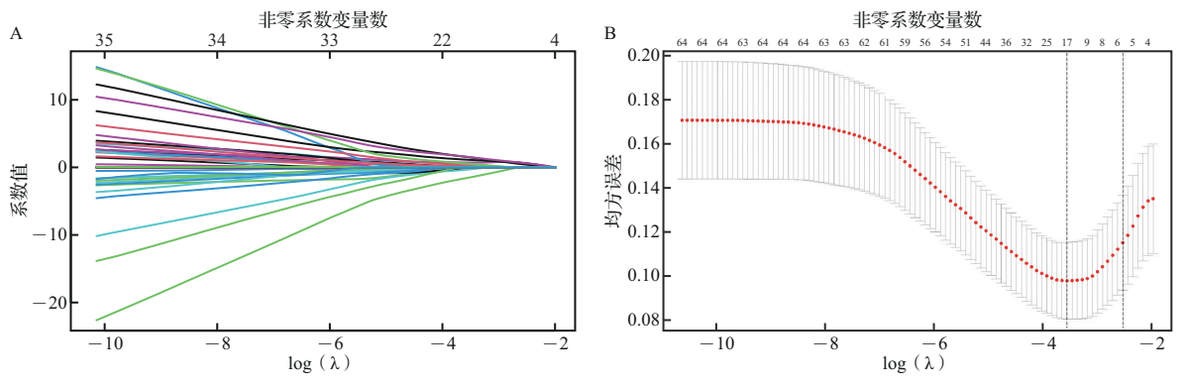
表2 两组中医证型分布情况比较

Table 2 Frequency distribution of traditional Chinese medicine syndrome types

[n(%)]

组 别	n	脾胃气虚证	胃阴不足证	心脾两虚证	脾胃虚寒证	肝胃气滞证	胃络瘀阻证
HGIN组	84	26(30.95)	6(7.14)	2(2.38)	2(2.38)	15(17.86)	15(17.86)
非HGIN组	361	94(26.04)	27(7.48)	9(2.49)	12(3.32)	93(25.76)	16(4.43)*
合计	445	120(26.97)	33(7.42)	11(2.47)	14(3.15)	108(24.27)	31(6.97)
组 别	n	脾胃湿热证	痰湿中阻证	脾肾阳虚证	肝阳上亢证	肝胃郁热证	
HGIN组	84	10(11.90)	4(4.76)	1(1.19)	0(0.00)	3(3.57)	
非HGIN组	361	48(13.30)	16(4.43)	11(3.05)	4(1.11)	31(8.59)	
合计	445	58(13.03)	20(4.49)	12(2.70)	4(0.90)	34(7.64)	

*与HGIN组比较，$P<0.01$. HGIN：高级别上皮内瘤变.



A：特征压缩曲线，每条曲线代表一个自变量系数的变化轨迹；B：交叉验证曲线，虚线分别指示最小λ和一个标准误之内的λ.

图1 最小绝对收缩选择算子回归分析结果

Figure 1 Results of least absolute shrinkage and selection operator regression analysis

表3　高级别上皮内瘤变危险因素的多因素logistic回归分析结果

Table 3　Results of multivariate logistic regression analysis of the risk factors for high-grade intraepithelial neoplasia

变　量	*B*值	*SE*值	*Wald*值	*P*值	*OR*(95%*CI*)
重度饮酒	2.159	0.806	7.177	0.007	8.665(1.785~42.059)
胃络瘀阻证	2.230	0.777	8.234	0.004	9.298(2.027~42.642)
低级别上皮内瘤变	1.664	0.771	4.656	0.031	5.282(1.165~23.948)
高盐饮食	2.070	0.724	8.178	0.004	7.922(1.918~32.721)
年龄	0.122	0.044	7.844	0.005	1.130(1.037~1.230)
常量	−11.096	2.777	15.966	0.000	0.000

OR:比值比;CI:置信区间.

HGIN的预测模型。

2.3　HGIN预测模型的构建及验证

基于回归分析结果,构建HGIN的预测模型:$ln[P/(1-P)]$=2.159×重度饮酒+2.230×胃络瘀阻证+1.664×LGIN+2.070×高盐饮食+0.122×年龄−11.096。其中,年龄为连续变量,其余为二分类变量,赋值无=0,有=1。基于上述公式构建的列线图见图2。

在训练集和验证集中绘制校准曲线,可见模型的校准曲线与理想曲线基本重合,训练集和验证集两组数据中平均绝对误差分别为0.032和0.027,见图3。结果提示,所构建的模型拟合度较高,HGIN预测发生率与实际发生率有着较好的一致性。

ROC曲线结果显示,该模型在训练集中的AUC为0.940(95%*CI*:0.899~0.981),在验证集中的AUC也达到0.891(95%*CI*:0.792~0.990),说明该模型区分度较好,判别能力优秀(图4)。无论在训练集还是验证集,模型均通过H-L检验(χ^2=2.583和4.146,均P>0.05),表明该模型预测发生率和实际发生率之间无明显差异,无过拟合现象。

3　讨　论

胃癌是全球发病率第五位、诱发癌症相关性死亡第三位的重大公共健康疾病[17]。胃癌前病变与胃癌发生高度相关,胃癌前病变患者的早诊早治以及合理的监测随访可有效降低胃癌发病率。我国首部《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)》将萎缩及肠化生归属于胃癌前状态,LGIN、HGIN则归属于胃癌前病变,同时指出这四种胃黏膜病变均有一定的癌变率[1]。萎缩及肠化生的人群患病率高而癌变率相对较低,对此类患者进行频繁内镜随访并不经济。一般认为,中、重度慢性萎缩性胃炎具有一定癌变率,基于卫生经济学要求,中、重度慢性萎缩性胃炎伴肠化生的患者可每年随访一次,伴LGIN者可结合内镜及临床情况缩短至6个月左右随访一次[7]。然而当胃黏膜炎症浸润程度严重时,病理学家易于误判断活检组织细胞异型程度,从而误诊为LGIN,因此探索区分真正具有癌变倾向的胃黏膜病变工具有重要意义。本研究结合LASSO回归和logistic回归分析方法,共筛选出五个与HGIN相关的影响因素:年龄、重度饮酒、高盐饮食、胃络瘀阻证、LGIN。

世界范围内流行病学调查发现,胃癌前病变发病规律与胃癌相似,HGIN检出率随年龄增大

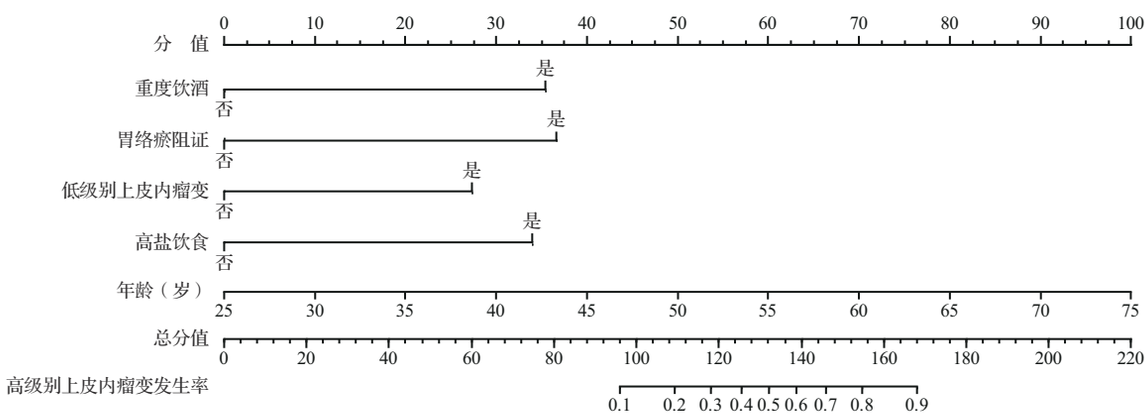
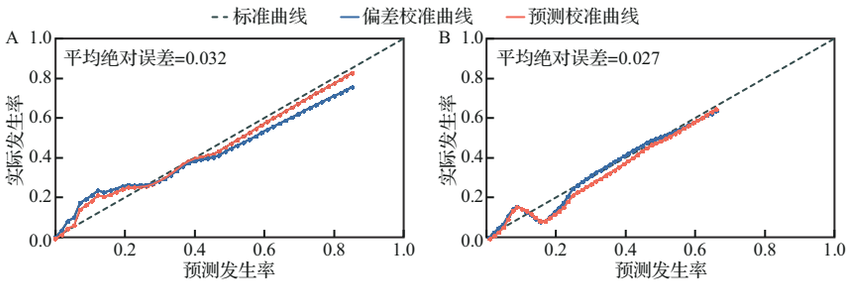


图2　高级别上皮内瘤变预测模型的列线图

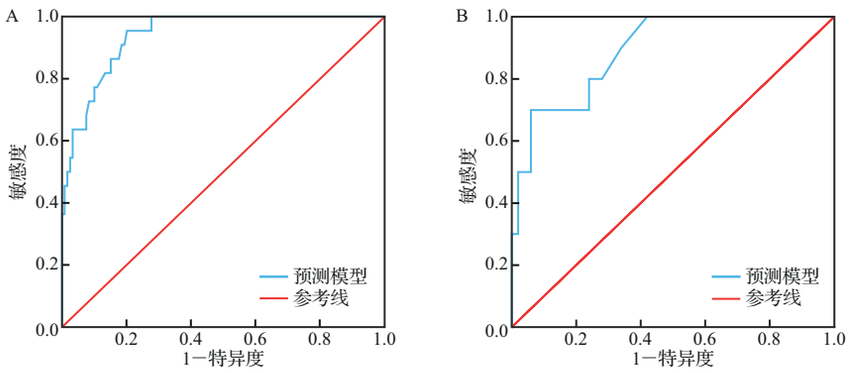
Figure 2　Nomogram prediction model for high-grade intraepithelial neoplasia



A:训练集(n=141);B:验证集(n=60).

图3 高级别上皮内瘤变预测模型的校准曲线

Figure 3 Calibration curve of the prediction model for high-grade intraepithelial neoplasia



A:训练集(n=141);B:验证集(n=60).

图4 高级别上皮内瘤变预测模型的受试者操作特征曲线

Figure 4 Receiver operating characteristic curves of the prediction model for high-grade intraepithelial neoplasia

而升高[18]。本文资料也显示年龄是HGIN的危险因素之一,与既往流行病学调查研究结果相符。多项关于胃癌饮食危险因素的分析结果提示,饮酒(非轻度)可增加胃癌发病风险,且乙醇摄入量与发病风险呈正相关[19-20]。乙醇摄入主要通过乙醇及其代谢物乙醛、乙酸的局部毒性作用方式诱导胃癌发生。CYP2E1是参与乙醇转化为乙醛过程中的关键酶之一,当乙醇摄入量高时,CYP2E1受其诱导活化将乙醇代谢成一级致癌物乙醛并产生活性氧,同时CYP2E1在亚硝酸等其他致癌物代谢中也起到重要作用[21]。活性氧与乙醛、脂质过氧化物相互作用,激活炎症因子,进而损伤胃细胞DNA,干扰DNA修复、转录,从而诱导胃初始炎-癌转化。慢性萎缩性胃炎患者中饮酒对胃细胞的损伤更为显著[22]:①慢性萎缩性胃炎患者胃内乙醇-乙醛转化生成量较非萎缩者显著增加;②慢性萎缩性胃炎患者具有更高的Hp感染定植率,而Hp可以增强乙醇向乙醛的转化能力,乙醛又反过来诱导增强Hp致癌性,从而形成级联反应。尽管目前高盐摄入与癌症发病率及不良临床结局相关性的直接证据仍有限,但通过^{23}Na-MRI技术发现实体瘤钠浓度显著高于周围组织,高盐可能通过激活离子通道、诱导代谢重编程和双向调控免疫应答等机制影响癌症进展[23]。此外,多项荟萃分析发现,盐摄入量与进展至胃癌前病变及胃癌之间存在关联,考虑与高盐摄入导致慢性炎症持续存在,破坏胃黏膜防御屏障,促进Hp定植和其他致癌化合物的渗透相关[24-26]。本文资料显示HGIN组和非HGIN组Hp感染率基线水平均较高(分别为71.88%和75.74%),而HGIN组重度饮酒和高盐饮食比例更高,提示中、重度慢性萎缩性胃炎患者在广泛Hp感染背景下,胃黏膜病变进展至HGIN阶段还可能受重度饮酒、高盐饮食等其他协同因素调控。本文资料提示,合并LGIN是HGIN的独立危险因素,与Correa假说中肠型胃癌沿着"慢性炎症—慢性萎缩性胃炎—慢性萎缩性胃炎伴肠化—LGIN—HGIN—胃癌"的"炎-癌"转化链相符[27]。

《素问·评热病论》有云:"邪之所凑,其气必虚",现代不少医家均认为脾虚是脾胃病发生的基础,贯穿于慢性萎缩性胃炎发生、发展的始终,而气滞、痰浊和血瘀等病理产物是疾病进展的重要因素[28-29]。正虚则无力抗邪,现代研究亦表明免疫抑制为胃癌前病变炎-癌转化中的一大特点。本文资料显示,75%以上入组患者曾经或正感染Hp,Hp感染归属于中医学中的外感六淫邪气;而脾胃气虚证为两组病例最主要本虚证,非HGIN组标实证以湿热、气滞为主,HGIN组则以血瘀为主;logistic回归发现胃络瘀阻证是HGIN

发生的独立危险因素之一。上述结果提示胃黏膜病理演变与中医证型及病机转化存在一定相关性,整体符合“外感邪毒,久病必虚,久病必瘀”的中医病机认识。叶桂在《临证指南医案》指出:“初病湿热在经,久则瘀热入络”,又认为“凡气既久阻,血亦应病”。《医林改错·方叙》亦云:“气无形不能结块,结块者必有形之血也”,认为癌肿的形成必涉及血分。本文资料显示,脾虚为终末阶段胃黏膜改变的基本病机,两组脾虚证均占比较高。非HGIN组以脾虚气滞、脾虚湿热为主要证型;HGIN组则以脾虚瘀阻为主要证型。因此,临床对于HGIN高危患者,应尽早采用中医药干预,诊治过程中应注意在扶正驱邪等辨证论治的同时,佐以调气舒络、行气活血之品(如丹参、红花等),从而预防HGIN乃至胃癌发生、发展。

现阶段,多数研究主要基于生物标志物、内镜形态学和胃黏膜活检组织病理学三个维度,初步建立了胃癌前病变癌变风险评估体系[30]。然而,其存在依靠单一维度风险评估准确率偏低[31]、敏感度较低(如OLGA/OLGIM分期敏感度不足,分别为16.9%/22.9%[32])、高度依赖胃镜医生操作(如EGGIM评分[33])和评估系统缺乏对患者整体健康状态综合评估等问题。中医学认为人是一个有机整体,疾病变化本质虽藏于内,但必定有症状、体征反映于外的诊断思维显示出独特价值。传统“证”是对疾病当前表现的具有内在联系的宏观-中观表征的病理性概括,随着中医现代化研究进展,大量学者对“证”的生物学基础开展了广泛研究。如血瘀证宏观层面表现为特定症状群和体征,现代研究则发现其在微观层面可能与微循环障碍、血液流变学改变、血管内皮功能障碍和凝血-纤溶系统失衡等方面存在潜在联系[34],而慢性炎症、胃黏膜损伤后血流灌注不足、供氧能力下降是胃癌前病变向胃癌发展的特征之一。本研究在流行病学因素、内镜形态学和组织病理学基础上结合中医“证”的病因病机信息,构建了多维度HGIN预测模型。结果显示,该模型在训练集和验证集的AUC值分别达0.940(95%*CI*: 0.899~0.981)和0.891(95%*CI*: 0.792~0.990),较传统方法在保持经济性的同时提升了临床适用性及预测效能,无过拟合现象并通过了内部验证,可用于临床HGIN高危患者筛查。今后,在纳入多中心、大样本数据基础上,可结合系统生物学指标及标准化中医四诊设备(如舌诊仪),进一步优化模型客观性,探索更具预测价值的新型评估工具。

综上所述,HGIN发生、发展与中医病机转化及中医病理产物的产生并持续作用存在一定相关性。本研究把疾病发病因素和中医证型相结合,所构建的预测模型区分度、校准度、拟合度均较好,通过内部验证,可在一定程度上辅助临床HGIN高危患者筛查,有助于提升中医药对于疾病的防控,从而发挥中医药“未病先防、既病防变”的优势。

本文附加文件见电子版。

志谢 研究得到国家自然科学基金(82174365)支持.感谢在研究中进行数据录入和质控的所有工作人员

Acknowledgements The study was supported by the National Natural Science Foundation of China (82174365). Thank all the staff members for data entry and monitoring

作者贡献 林翔英、施婧瑶、黄小燕、郑泽宇、黄晓峰和黄铭涵参与论文选题和设计或参与资料获取、分析或解释,起草研究论文或修改重要智力性内容.所有作者均已阅读并认可最终稿件,并对数据的完整性和安全性负责.具体见电子版

Author Contributions LIN Xiangying, SHI Jingyao, HUANG Xiaoyan, ZHENG Zeyu, HUANG Xiaofeng and HUANG Minghan participated in brewing and designing experiments, or acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; drafting the work, or revising critically for important intellectual content. All authors have read and approved the final manuscript, and take responsibility for the integrity and security of the data. See the electronic version for details

数据可用性 本研究的相关数据可根据合理请求从通信作者(E-mail:huangminghan2010@163.com)处获得

Data Availability All relevant data supporting the findings of this study can be accessed upon reasonable request from the corresponding author at huangminghan2010@163.com

医学伦理 研究通过福建中医药大学附属第二人民医院伦理委员会审查(SPHFJP-Y2022099-01)并符合1964年《赫尔辛基宣言》及之后的修订版或类似的伦理标准.所有参与者均签署知情同意书

Ethical Approval All procedures performed in studies

involving human participants were in accordance with the ethical standards of the Second People's Hospital Affiliated to Fujian University of Traditional Chinese Medicine (SPHFJP-Y2022099-01), and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. All participants had signed an informed consent form

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

Conflict of Interests The authors declare that there is no conflict of interests

©The author(s) 2025. This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

参考文献(References)

[1] 国家消化系疾病临床医学研究中心,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.
National Clinical Research Center for Digestive Diseases (Shanghai), National Early Gastronintestinal-Cancer Prevention & Treatment Center Alliance, *Helicobacter pylori* Group, Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association, et al. Chinese consensus on management of gastric epithelial precancerous conditions and lesions (2020)[J]. **Chinese Journal of Digestion**, 2020, 40(11): 731-741. (in Chinese)

[2] DE VRIES A C, VAN GRIEKEN N C T, LOOMAN C W N, et al. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands[J]. **Gastroenterology**, 2008, 134(4): 945-952.

[3] PIMENTEL-NUNES P, MOURÃO F, VELOSO N, et al. Long-term follow-up after endoscopic resection of gastric superficial neoplastic lesions in Portugal[J]. **Endoscopy**, 2014, 46(11): 933-940.

[4] ZHAO G, XUE M, HU Y, et al. How commonly is the diagnosis of gastric low grade dysplasia upgraded following endoscopic resection? A meta-analysis[J/OL]. **PLoS One**, 2015, 10(7): e0132699.

[5] 李灿东,方朝义. **中医诊断学**[M]. 5版. 北京: 中国中医药出版社, 2021: 5, 188-197.
LI Candong, FANG Chaoyi. **Diagnostics of traditional Chinese medicine**[M]. 5th ed. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 2021: 5, 188-197. (in Chinese)

[6] 中华中医药学会脾胃病分会. 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.
Spleen and Stomach Disease Branch of the China Association of Chinese Medicine. Expert consensus on traditional Chinese medicine diagnosis and treatment of chronic gastritis (2017)[J]. **China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy**, 2017, 32(7): 3060-3064. (in Chinese)

[7] 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.
Chinese Society of Gastroenterology. China consensus on chronic gastritis (2017, Shanghai)[J]. **Chinese Journal of Gastroenterology**, 2017, 22(11): 670-687. (in Chinese)

[8] TYTGAT G N. The Sydney system: endoscopic division. Endoscopic appearances in gastritis/duodenitis[J]. **J Gastroenterol Hepatol**, 1991, 6(3): 223-234.

[9] KIMURA K, TAKEMOTO T. An endoscopic recognition of the atrophic border and its significance in chronic gastritis[J]. **Endoscopy**, 1969, 1(3): 87-97.

[10] SCHLEMPER R J, RIDDELL R H, KATO Y, et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia[J]. **Gut**, 2000, 47(2): 251-255.

[11] 吴勉华,石 岩. **中医内科学**[M]. 5版. 北京: 中国中医药出版社, 2021: 174-201.
WU Mianhua, SHI Yan. **Chinese internal medicine**[M]. 5th ed. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 2021: 174-201. (in Chinese)

[12] World Health Organization. **Guidelines for controlling and monitoring the tobacco epidemic**[M]. Geneva: World Health Organization, 1997: 76-83.

[13] KANN L, KINCHEN S, SHANKLIN S L, et al. Youth risk behavior surveillance: United States, 2013[J]. **MMWR Suppl**, 2014, 63(4): 1-168.

[14] World Health Organization. **International guide for monitoring alcohol consumption and related harm**[M]. Genera: World Health Organization, 2000: 18.

[15] 中国营养协会. **中国居民膳食指南(2022)**[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2022: 10.
Chinese Nutrition Society. **Dietary guidelines for Chinese residents (2022)**[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2022: 10. (in Chinese)

[16] National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA). Helping patients who drink too much: a clinician's guide[EB/OL]. (2005-07-19)[2021-12-30]. https://www.niaaa.nih.gov/news-events/news-releases/niaaa-issues-new-clinicians-guide-helping-patients-who-drink-too-much.

[17] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. **CA Cancer J Clin**, 2021, 71(3): 209-249.

[18] 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.
HE Jie, CHEN Wanqing, LI Zhaoshen, et al. China guideline for the screening, early detection and early treatment of gastric cancer (2022, Beijing)[J]. **China Cancer**, 2022, 31(7): 488-527. (in Chinese)

[19] BAE J M. Sex as an effect modifier in the association between alcohol intake and gastric cancer risk[J]. **World J Gastrointest Oncol**, 2021, 13(5): 453-461.

[20] BUI T T, HAN M, LUU N M, et al. Cancer risk according to alcohol consumption trajectories: a population-based cohort study of 2.8 million Korean men[J]. **J Epidemiol**, 2023, 33(12): 624-632.

[21] MUN H, LEE S, CHOI S, et al. Targeting of CYP2E1 by miRNAs in alcohol-induced intestine injury[J]. **Mol Cells**, 2024, 47(7): 100074.

[22] MAEJIMA R, IIJIMA K, KAIHOVAARA P, et al. Effects of ALDH2 genotype, PPI treatment and *L*-cysteine on carcinogenic acetaldehyde in gastric juice and saliva after intragastric alcohol administration[J/OL]. **PLoS One**, 2015, 10(4): e0120397.

[23] ALLU A S, TIRIVEEDHI V. Cancer salt nostalgia[J]. **Cells**, 2021, 10(6): 1285.

[24] WU X, CHEN L, CHENG J, et al. Effect of dietary salt intake on risk of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of case-control studies[J]. **Nutrients**, 2022, 14(20): 4260.

[25] THAPA S, FISCHBACH L A, DELONGCHAMP R, et al. Association between dietary salt intake and progression in the gastric precancerous process[J]. **Cancers**, 2019, 11(4): 467.

[26] WU B, YANG D, YANG S, et al. Dietary salt intake and gastric cancer risk: a systematic review and meta-analysis[J]. **Front Nutr**, 2021, 8: 801228.

[27] CORREA P, HAENSZEL W, CUELLO C, et al. A model for gastric cancer epidemiology[J]. **Lancet**, 1975, 2 (7924): 58-60.

[28] 洪 靖, 谭 辉, 王 键. 新安王氏医学辨治脾胃病学术经验探讨[J]. **中华中医药杂志**, 2019, 34(12): 5547-5550.
HONG Jing, TAN Hui, WANG Jian. Discussion on experience of Xin'an WANGs' internal medicine school in treatment of spleen and stomach disease[J]. **China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy**, 2019, 34(12): 5547-5550. (in Chinese)

[29] 曹 鑫, 李梦阁, 党志博, 等. 党中勤教授治疗慢性萎缩性胃炎癌前病变经验探析[J]. **中国中西医结合消化杂志**, 2024, 32(5): 436-439.
CAO Xin, LI Mengge, DANG Zhibo, et al. Analysis of professor DANG Zhongqin's experience in treating precancerous lesions of chronic atrophic gastritis[J]. **Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine on Digestion**, 2024, 32(5): 436-439. (in Chinese)

[30] 温 越, 王 晔, 丁士刚. 胃癌及其癌前病变风险评估体系的相关研究进展[J]. **中华消化内镜杂志**, 2024, 41(4): 318-322.
WEN Yue, WANG Ye, DING Shigang. Research progress in risk assessment system of gastric cancer and precancerous lesions[J]. **Chinese Journal of Digestive Endoscopy**, 2024, 41(4): 318-322. (in Chinese)

[31] NECULA L, MATEI L, DRAGU D, et al. Recent advances in gastric cancer early diagnosis[J]. **World J Gastroenterol**, 2019, 25(17): 2029-2044.

[32] YUN C Y, KIM N, LEE J, et al. Usefulness of OLGA and OLGIM system not only for intestinal type but also for diffuse type of gastric cancer, and no interaction among the gastric cancer risk factors[J/OL]. **Helicobacter**, 2018, 23(6): e12542.

[33] ESPOSITO G, PIMENTEL-NUNES P, ANGELETTI S, et al. Endoscopic grading of gastric intestinal metaplasia (EGGIM): a multicenter validation study[J]. **Endoscopy**, 2019, 51(6): 515-521.

[34] 何浩强, 陈 光, 高嘉良, 等. 气滞血瘀证生物学基础研究进展[J]. **中华中医药杂志**, 2019, 34(9): 4167-4171.
HE Haoqiang, CHEN Guang, GAO Jialiang, et al. Biological basis research progress of syndrome of Qi stagnation and blood stasis[J]. **China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy**, 2019, 34(9): 4167-4171. (in Chinese)

[本文编辑 余 方 沈 敏]

· 读者 · 作者 · 编者 ·

作者投稿时请提供ORCID

开放研究者与贡献者身份识别码(open researcher and contributor identifier,ORCID)是由汤森路透和自然出版集团等单位于2009年共同发起创建的,其意义与科学文献领域的数字对象标识符(DOI)类似:DOI为科技文献的身份证,一文一证;ORCID为科研人员的学术身份证,一人一证。若尚未获取ORCID的作者请先登录https://orcid.org,注册后免费获取ORCID。本刊从2015年第3期起在作者信息栏添加ORCID,如贺晶ORCID为0000-0002-9579-9593。