

关于构建胃黏膜异型增生病证结合风险预测模型的设计

王萍 唐旭东

【摘要】 胃黏膜异型增生是最直接和最具癌变趋向的胃癌前病变,在当前缺乏公认有效逆转方法的情况下,针对高危人群的监测和干预成为降低异型增生发生率的有效手段。把西医疾病发病因素和中医证候研究相结合,以慢性萎缩性胃炎患者为目标人群,构建异型增生病证结合风险预测模型,以筛选危险因素、确定高危人群、探索中医证候演变规律,将为临床针对性的预防和中西医早期干预提供科学依据。本文就异型增生病证结合风险预测模型构建研究的目标人群、发病相关因素和中医证候临床调查、模型构建及涉及的关键问题进行系统论述。

【关键词】 胃黏膜异型增生; 病证结合; 风险评估; 数学模型

【中图分类号】 R573.3 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2013.09.006

胃黏膜异型增生(又称上皮内瘤变)是指胃黏膜上皮内肿瘤性增殖未向固有层浸润的病变^[1],代表肿瘤性生长的起始阶段,是最直接和最具癌变趋向的胃癌前病变。由于当前还缺乏公认有效的逆转方法,针对高危人群的监测和干预将成为降低异型增生发生率的有效手段,从而实现胃癌的早期预防。

异型增生病风险模型的构建主要是指基于大量的流行病学调查数据,并利用综合手段与方法,科学地评估异型增生的发病风险状态,并对异型增生在未来时间的发生的概率进行个体或群体的预测^[2]。当前缺乏直接针对异型增生的风险预测研究,有的研究即使包含有异型增生,在病变诊断准确性、排除反应性增生干扰、发病因素筛选等方面还存在诸多不足。本研究将西医疾病发病因素和中医证候研究相结合,构建异型增生病证结合风险预测模型,以筛选危险因素、确定高危人群、探索中医证候演变规律,为临床针对性的预防和中西医早期干预提供科学依据。

本文就异型增生病证结合风险预测模型构建研究的目标人群、发病相关因素和中医证候临床调查、模型构建及涉及的关键问题进行论述。

基金项目:国家“十一五”科技支撑计划(2006BAI04A08);国家自然科学基金(81302955)

作者单位:100091 北京,中国中医科学院西苑医院消化科

作者简介:王萍(1977-),女,博士,主治医师。研究方向:消化系统疾病的中医药防治研究。E-mail:celia_1224@163.com

通讯作者:唐旭东(1963-),博士,主任医师,教授,博士生导师,中国中医科学院首席研究员,世界中医药学会联合会消化病专业委员会常务副主任委员。研究方向:消化系统疾病的中医药防治研究。E-mail:txdly@sina.com

1 研究的目标人群

虽然部分异型增生可从胃溃疡、息肉及其背景黏膜中检测出来^[3],但萎缩和肠化还是其主要背景病变,异型增生既可以发生在胃固有黏膜上皮和腺体,也可以发生在肠化的上皮和腺体^[4]。异型增生内镜表现中萎缩占 84.62%^[5],低级别上皮内瘤变中有 60.5% 伴萎缩性胃炎,65.4% 伴肠化^[6]。本研究将以慢性萎缩性胃炎患者为研究的目标人群。

2 异型增生风险因素及中医证候临床调查

根据量表学和临床流行病学方法,通过查阅文献结合中、西医消化专家意见,设计制定异型增生病风险因素及证候临床调查问卷,主要包括:

2.1 发病风险因素

要预测异型增生发生风险,需要知道该病有哪些风险因素和各风险因素的效应大小。疾病风险因素是指群体中存在的某些因素使某种疾病发病率增高,消除这些因素可使得发病率下降^[7]。当前研究一致认可胃癌前病变(包括异型增生)与胃癌一样是遗传因素和环境因素共同作用的结果。

2.11 遗传因素 一级亲属中胃癌家族史是胃癌发生的独立危险因素,并随亲属中罹患者数量的增加危险性升高^[8],其患胃癌前病变风险也明显增加。上消化道肿瘤及其他恶性肿瘤家族史也是需要考虑的因素^[9]。

2.12 环境因素 (1)幽门螺旋杆菌(helicobacter pylori, H. pylori)感染:H. pylori 感染为胃癌的 I 类致病因子,也是胃癌前病变发生、发展的因素之一,与异型增生发生呈正相关^[10-11]。(2)生活习惯:吸烟是异型增生的危险因素,且随吸烟量和年限的增加,异型增生患病率也呈增高趋势^[12]。饮酒为胃癌前病变可能发病危险因素^[13]。(3)饮食:偏食油炸食品可增加患异型增生危险^[14];长期高盐饮食和食用腌制食品可导致重度萎缩性胃炎发生,增加胃癌发生危险^[15];

多食新鲜蔬菜、水果与胃癌前病变低患病率有关^[11],食用豆制品是胃癌的保护因素^[16],食用大蒜可以降低胃癌前疾病患病及癌变风险^[17]。(4) 饮用水源:不洁饮用水为胃癌前病变的危险因素,胃癌高发地区饮用井水居民患萎缩性胃炎及异型增生数量高于饮用自来水居民^[14]。(5) 不良饮食习惯:吃饭速度快、暴饮暴食、三餐不定时、喜热烫饮食、喜食干硬食品、吃剩饭菜等可引起胃酸分泌紊乱,对黏膜造成损伤,减弱胃黏膜保护作用,可引起癌前疾病的发生。

2.13 其他 如精神创伤、压抑、自我调节差不适应环境、易紧张激动等不良心理情绪、受教育水平低、年龄大于 40 岁等均与胃癌前病变发生呈正相关^[10,12,18]。

2.2 胃镜、病理组织学信息

现有的胃癌前病变病因学研究中涉及的发病因素往往以环境因素和遗传因素为主,而对临床重要的胃镜、病理组织学信息却未能有效利用。众所周知,萎缩性胃炎患者多定期接受胃镜和病理检查,保存下大量的相关资料。病理组织学诊断中可有萎缩、肠化的类型、发生部位、程度和范围及慢性炎症、活动性炎症等信息。内镜下萎缩、肠化可有一些特征性改变如黏膜花斑、红白相间以白相为主、黏膜变薄、皱襞变平、血管显露、黏膜粗糙不平或颗粒状或结节状等,并常伴随平坦糜烂、隆起糜烂、黏膜内出血、胆汁反流等。窄带成像技术(narrow band imaging, NBI)、富士智能电子分光技术(Fuji intelligent chromoendoscopy, FICE)、放大染色内镜可观察到黏膜腺体形态和微血管结构变化^[19]。如何有效利用这些特征性变化寻找对萎缩向异型增生转化有预测价值的指标,值得进行深入研究。将遗传因素、环境因素、胃镜病理信息相结合的综合评估方法可能会提高异型增生风险评估的准确性^[20],对临床也更有指导意义。

2.3 中医证候及其要素

中医证候及其要素也是病证结合模型构建的重要元素。研究普遍认为胃癌前病变具有本虚标实、虚实夹杂的证候特征^[21],在不同阶段证候分布具有一定的差异性,如血瘀证是贯穿于整个过程中的重要因素^[22],肠化 III 型和异型增生阶段以血瘀型为最多。由此设想:胃黏膜病变的加重与中医证候的演变是否存在一定的联系?萎缩胃炎伴异型增生患者在证候及其要素分布上较单纯萎缩胃炎患者有何异同?萎缩性胃炎各证型的异型增生发生危险因素和风险是否存在差异?本研究将通过问卷调查采集中医症状、舌脉等信息,由高年资中医专家判断中医证型,抽提证候要素,将其作为协变量纳入预测模型,筛选异型增生发生可能的高危证型和证候要素,探索萎缩向异型增生转化的证候规律,为中医药参与异型增生防治提供指导。

3 异型增生病证结合风险预测模型的构建

评估疾病发生风险需要建立准确高效、方便实用的预测模型,研究结果往往因建模方法不同而不尽相同。常用模型构建方法包括 Logistic 回归分析、Cox 回归分析、支持向量机法、分类与回归树、人工神经网络模型、广义偏线性模型等。

当前国内外胃癌前病变病因学研究普遍采用的是 Logistic 回归分析模型,该模型中的回归系数能够明确解释各个影响因素的流行病学意义,已被广泛应用于流行病学病因学研究中。但 Logistic 回归无法对存在共线性的变量作出明确解释^[23]。广义偏线性模型(generalized partial linear model, GPLM)作为一种半参数模型,能够准确描述协变量与结局变量之间的关系,通过纳入与结局变量之间存在非线性关系的连续数值协变量,增加判别模型的灵活性和准确性,可以清楚地展示出特定变量的非线性作用^[24]。

考虑到本研究资料以二分类和多分类等级变量为主,某些危险因素如年龄、病程等为连续性数值变量,与异型增生定性诊断之间可能存在着非线性关系,单纯运用 Logistic 回归模型等线性模型可能拟合效果不佳。参考相关研究^[24-25],将多种方法结合应用,即先采用 Logistic 回归或支持向量机法分析各因素与疾病发病的关系,再将有意义的变量纳入广义偏线性模型进行分析。将筛选出的重要危险因素和中医症状、证候设为协变量,以异型增生定性诊断(有或无异型增生)为结局变量,构建能够反映中医病证结合特点的异型增生风险评估模型。

4 影响因素分析

构建异型增生病证结合风险模型需注意以下关键问题。

4.1 异型增生的准确诊断

异型增生的准确诊断是风险预测模型能否成功构建的关键,混淆反应性增生和低级别异型增生是当前研究中普遍存在的问题。反应性增生属胃黏膜腺体的再生过程,易于治疗和消退。而低级别异型增生缺乏炎症背景,存在明显的腺体结构和细胞分化异常。准确诊断异型增生需要做好以下几点:(1) 确保以萎缩、肠化为背景病变;(2) 取材避开糜烂、溃疡及息肉等;(3) 加强病理医师培训;(4) *H. pylori* 感染病例应格外重视二者鉴别,必要时可根除后再复查确诊。

4.2 组织活检、病理诊断的准确性

内镜活检组织存在一定局限性,组织较小,且深度一般只能达到黏膜层及黏膜固有层^[26],萎缩、异型增生又多呈局灶性分布,容易出现活检取材误差和标本质量不合格,这些都将直接影响组织学诊断的准确性。应用黏膜定位活检、放大内镜、染色内镜、NBI、FICE 等技术可帮助确定重点病变,提高活检准确率。加强培训、随机抽检、集中诊断有利于提高组织学诊断准确性。

4.3 中医证候及其要素判断的准确性和一致性

中医证候及其要素的判断主观性强,受医师学识水平、临床经验影响常差异较大。参考诊治共识或标准,由固定高年资中医师负责,并进行统一培训和一致性测评有助于提高证候及其要素诊断的准确性和一致性。

综上,胃黏膜异型增生病证结合风险模型构建研究是以临床普遍关注的慢性萎缩性胃炎患者为目标人群,将西医疾病发病因素和中医证候研究相结合,采用临床问卷调查方法,在全面获取异型增生发病风险因素、胃镜病理信息、中医

症状、证候及其要素数据基础上,综合运用 logistic 回归、支持向量机法和广义偏线性模型在内的多种模型构建方法,建立准确、实用的可反映中医病证结合特点的异型增生评估模型,为临床异型增生的风险评估、高危人群监测和中西医干预提供可靠的测评工具。

参 考 文 献

[1] 虞积耀,崔全才. 消化系统肿瘤病理学和遗传学[M]. 北京:人民卫生出版社,2006:1-53.

[2] 刘建平,程锦泉,张仁利,等. 应用分类树模型构建缺血性脑卒中发病风险的预测模型[J]. 中国慢性病预防与控制,2012,20(3):254-257.

[3] 张贺军,丁士刚,金珠,等. 胃镜下胃息肉组织与背景胃黏膜活检标本病理变化的研究[J]. 中国微创外科杂志,2009,9(11):979-982.

[4] 陈磊,房殿春. 胃癌早期病变及其逆转研究[J]. 内科理论与实践,2010,5(3):259-262.

[5] Lauwers GY,Riddell RH. Gastric epithelial dysplasia [J]. Gut, 1999,45:784-790.

[6] 吴蓓,令狐恩强. 胃黏膜低级别上皮内瘤变的转归及高级别上皮内瘤变和早癌的内镜治疗与外科手术疗效对比研究[D]. 北京:军医进修学院,2011.

[7] 杨进,贺红娟,董靖,等. 冠心病的风险评估研究[J]. 西北大学学报(自然科学版),2012,42(5):787-792.

[8] Yatsuya H,Toyoshima H,Mizoue T,et al. Family history and the risk of stomach cancer death in Japan:differences by age and gender [J]. Int J Cancer,2002,97(5):688.

[9] 何苗,尹智华,袁媛,等. 庄河胃癌危险因素 1:4 配比病例对照研究[J]. 现代预防医学,2008,35(12):2201-2202,2208.

[10] 马汉伟,张含花,郭晓燕,等. 胃癌高发区居民胃癌前疾病的影响因素分析[J]. 华中科技大学学报(医学版),2012,41(2):244-248.

[11] You WC,Zhang L,Gail MH,et al. Helicobacter pylori infection, garlic intake and precancerous lesions in a Chinese population at low risk of gastric cancer [J]. Int J Epidemiol,1998,27(6):941-944

[12] 鲍萍萍,高立峰,刘大可,等. 上海市区胃癌危险因素探讨[J]. 肿瘤,2003,23(6):458-463.

[13] 路常东,张栓虎. 国内饮酒与胃癌关系的 Meta 分析[J]. 新乡医学院学报,2007,24(1):66-68.

[14] 刘健,袁媛. 胃癌高发地区高危人群胃癌前疾病的危险因素调查、干预措施及综合防治效果流行病学评价[D]. 沈阳:中国医科大学,2009.

[15] 刘娜,沈月平,李宝霞,等. 高盐饮食及腌制食品与胃癌关系的 Meta 分析[J]. 环境与职业医学,2009,26(3):263-266.

[16] Ward-MH,Lopez-Carrillo-L. Dietary factors and the risk of gastric cancer in Mexico city [J]. Am J Epidemiol,1999,149(10):925-932.

[17] Gu LK,Zhou P,Zhou J,et al. Effect of selenium enriched garlic on chronic gastritis of the glandular stomach of Mongolian gerbils induced by H. Pylori [J]. Zhong hua Yu Fang Yi Xue Za Zhi, 2007,41 Suppl:104-107.

[18] 孙喜斌,陆建邦,戴涤新,等. 心理因素及癌症家族史与胃癌关系的病例对照研究[J]. 中国慢性病预防与控制,2001,9(1):12-14.

[19] Atkinson RJ, Hurlstone DP. Narrow-band imaging: the next frontier in colonoscopy? [J]. Gastrointest Endosc, 2007, 66(2):317-319.

[20] 李亚俊,陶伟,杨力. 窄带成像及放大胃镜观察胃小凹形态改变对胃黏膜病变诊断价值的研究[J]. 宁夏医科大学学报,2011,33(12):1153-1155.

[21] 惠建萍,沈舒文,刘力,等. 陕西省延安地区胃黏膜异型增生证候特征及发病因素探讨[J]. 河北中医,2012,34(9):1295-1296,1299.

[22] 王相东,殷鑫,郭小青. 基于循证医学对胃癌前病变中医辨证分型的研究[J]. 陕西中医学院学报,2007,30(2):7-8.

[23] 魏瑛琦,陈京,胡永华,等. 慢性病健康管理风险评估建模方法的应用进展[J]. 中国慢性病预防与控制,2010,18(6):575-578.

[24] 谢雁鸣,蔡博婧,田峰,等. 基于 GPLM 的 40-65 岁绝经后骨质疏松症风险判别模型分析[J]. 中国卫生统计,2012,29(6):837-839.

[25] Enzo Grossi. How artificial intelligence tools can be used to assess individual patient risk in cardiovascular disease: problems with the current methods[J]. BMC Cardiovasc Disorders,2006,6:20.

[26] 司明远. 如何判读活检病理报告--胃上皮内瘤变[J]. 中国现代医生,2008,46(36):41-42.

(收稿日期:2013-07-23)

(本文编辑:董历华)

· 信息之窗 ·

本刊对标注作者单位和作者简介的有关要求

作者姓名全部列出,置于题名下方。所有作者单位须写全称(包括具体科室、部门)并注明省份、城市和邮政编码。投稿时要确定一名对文稿负责的通讯作者。如来稿没有特别注明,则视第一作者为通讯作者。来稿请注明第一作者和通讯作者姓名、性别、出生年、最高学位、职称、主要研究方向、联系电话、E-mail 地址。论著、综述类文稿均须附英文题名、前三名作者姓名汉语拼音,以及第一作者单位名称的英译。如作者中有在读研究生,请注明入学年份。