

• 理论研究 •

从精准医学的视角看中医药防治慢性胃炎“炎癌转化”^{*}丁霞¹ 李园² 沈洪³

(1 北京中医药大学中医学院 北京 100029; 2 北京中医药大学国家中医体质与治未病研究院;

3 南京中医药大学附属医院)

摘要: 精准医学是依据患者内在生物学信息、临床症状和体征,对患者实施“量身定制”的健康医疗和临床决策,在胃癌的生物学标志物分析、鉴定和靶向治疗,以及外科手术的微创化和精准化发展方面取得了重大突破。中医学是以高度“个体化医疗”为特点的医学,关注体质、环境、生活方式等多种因素对个体的影响。慢性胃炎“炎癌转化”是横跨消化和肿瘤两个学科,涉及多病理阶段、动态演变的复杂过程。中医学以“治未病”思想为指导,尤其注重对慢性胃炎“炎癌转化”形成全过程、全因素、全图景的精准防治策略,旨在针对不同病理阶段、不同证候特点、不同人群特征进行分阶段的精准管理,在慢性胃炎“炎癌转化”的每一个病理阶段形成主动干预的“理、法、方、药”,从而截断其向下一阶段的进展路径,实现降低胃癌发病率的目标。从精准医学视角,探讨中医药对于慢性胃炎“炎癌转化”精准认识、精准预防、精准辨证、精准施治的全过程管理优势,以期延缓、阻断乃至逆转慢性胃炎“炎癌转化”进程提供参考和借鉴。

关键词: 精准医学; 慢性胃炎; 胃癌; 炎癌转化; 中医药

doi: 10.3969/j.issn.1006-2157.2023.03.005

中图分类号: R256.3

Prevention and treatment of “inflammation cancer transformation” of chronic gastritis with traditional Chinese medicine from the perspective of precision medicine^{*}

DING Xia¹, LI Yuan², SHEN Hong³

(1 School of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2 National Institute of

Traditional Chinese Medicine Constitution and Preventive Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;

3 Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China)

Abstract: Precision medicine refers to implement “tailored” health care and clinical decision-making based on the patient’s intrinsic biological information and clinical signs. Major breakthroughs have been made not only in targeted therapy of gastric cancer and in the analysis and identification of biological markers, but also in the development of minimally invasive and precise surgery. Traditional Chinese medicine is a system that is characterized by a high degree of “individualized medicine”, where attention is paid to the influence of various factors such as constitution, environment, and lifestyle on individual differences. “Inflammation cancer transformation” of chronic gastritis is a complex process that encompasses the digestology and oncology, involving a dynamic evolution that spans multiple pathological stages. Guided by the ideology of “preventive treatment”, Chinese medicine pays special attention to the

丁霞,女,博士,教授,主任医师,博士生导师,主要研究方向:中西医结合防治消化系统恶性肿瘤 E-mail: dingx@bucm.edu.cn

^{*} 国家自然科学基金重大研究计划项目(No. 92059102); 国家自然科学基金重点项目(No. 81630080); 国家自然科学基金青年科学基金项目(No. 82205095)

precise prevention and treatment across the whole process and all factors involved in “inflammation cancer transformation” of chronic gastritis. The ultimate aim is to provide (i) targeted and precise management for different pathological stages , different syndrome characteristics , and different population characteristics; and (ii) active intervention based on “principle , methodology , formula , medication” at each pathological stage , so as to block disease progression and reduce the incidence of gastric cancer. This paper discusses the advantages of traditional Chinese medicine in precision medicine , from the perspective of accuracy in theory , prevention , differentiation , and treatment , in order to provide a reference for delaying , blocking , or even reversing the process of “inflammatory cancer transformation” of chronic gastritis.

Keywords: precision medicine; chronic gastritis; gastric cancer; inflammation cancer transformation; traditional Chinese medicine

Corresponding author: Prof. DING Xia , Ph. D. , Chief Physician , Doctoral Supervisor. School of Traditional Chinese Medicine , Beijing University of Chinese Medicine. No. 11 , Beisanhuan Donglu , Chaoyang District. Beijing 100029. E-mail: dingx@bucm.edu.cn

Funding: National Natural Science Foundation of China (Nos. 92059102 , 81630080 , and 82205095)

Conflicts of interest: None of the authors have any conflicts of interest associated with this study , and all of the authors have read and approved this manuscript.

2015 年 , 美国启动 “精准医学计划” , 引发了全球精准医学的探讨热潮。精准医学是一种基于 “个体化医疗” 发展起来的新型医学概念 , 运用基因组、蛋白组等组学和大数据分析技术 , 实现对疾病个性化、精准化预测、预防、诊断和治疗^[1]。中医学本身就是以高度 “个体化医疗” 为特点的医学 , 关注体质、环境、生活方式等多种因素对个体差异的影响 , 治疗上具有千人千方、辨证论治的特点。中医学与精准医学的发展是相互补充和促进的 , 二者的有机融合丰富了精准医学的内涵和外延 , 有助于推动精准医学宏观与微观视角相结合发展。中西医结合思想指导下的精准医学实质将更加精准 , 对于解决临床重大疑难疾病具有重要指导意义。

慢性胃炎是消化系统常见病、多发病 , 根据 Correa 经典级联反应模式 , 慢性胃炎的病理演变进程具有 “非萎缩性胃炎 → 萎缩性胃炎 → 肠上皮化生 → 异型增生 / 不典型增生 / 上皮内瘤变 → 胃癌” 的多步骤恶性转化特点^[2] , 是慢性非可控性炎症向癌症恶性转化的经典模型。胃癌作为我国第三大高发恶性肿瘤 , 每年新发病例占全球的 43.9%^[3] , 给我国带来了严重的医疗负担。2010 年 , 国家自然科学基金委员会启动 “非可控性炎症恶性转化的调控网络及其分子机制” 重大研究计划 , 指出系统研究非可控性炎症恶性转化是实现癌症早防、早诊、早治的

关键突破口 , 具有重要意义^[4]。目前 , 西医学对于慢性胃炎的药物治疗以祛除病因、缓解症状和改善黏膜炎性反应为主 , 尚缺乏能够改善或逆转胃黏膜组织病理的有效药物^[5]。近年来 , 中医药在防治慢性胃炎 “炎癌转化” 方面表现出了独特优势。本文从精准医学视角 , 探讨中医药对于慢性胃炎 “炎癌转化” 精准认识、精准预防、精准辨证、精准施治的全过程管理优势 , 以期延缓、阻断甚至逆转慢性胃炎 “炎癌转化” 进程提供参考和借鉴。

1 精准医学的科学内涵及特点

精准医学是结合患者的基因、微生物组、病史、生活方式及环境等个体差异 , 整合基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学等在内的 “生物大数据” 及临床数据 , 寻找疾病发生、发展机制及治疗的靶点和疾病特定的生物标志物 , 并对疾病进行不同状态及过程的亚分类 , 从而为患者提供 “量身定制” 的健康医疗和临床决策^[6]。具有以下几方面特点: ① 个体化医疗为核心: 打破针对多数患者的 “一刀切” 治疗模式 , 通过精准预防和诊治避免无效或过度治疗; ② 生物医学大数据为支撑: 包括来自大型队列的临床数据、生活方式数据 , 以及组学数据等的整合、共享和应用; ③ 全链条整合为原则: 我国 “精准医学研究” 重点专项指南中强调了全链条部署、一体化实施的原则 , 通过全链条整合临床与基础信息 , 全链条

关注疾病防治全程,共同促进精准防治^[7-8]。

2 精准医学为中医药防治慢性胃炎“炎癌转化”带来新思考和新机遇

2.1 中医学与精准医学理念高度契合

陈凯先院士^[9]在第三届中医科学大会上指出,中医学蕴涵和体现了“精准医学”的基本追求,与精准医学理念在许多方面是高度契合的。西方精准医学是通过个体的症状体征与内在生物学信息的关联,而形成分子层面的“靶向化治疗”。中医学辨证论治是通过四诊合参、司外揣内、见微知著、以常衡变的思想,而形成以人为整体的“个性化治疗”;此外,中医学认为遗传、环境、饮食、生活起居等多方面因素都会导致个体差异的产生,因此提出了因人制宜、因时制宜、因地制宜,“辨证论治”“同病异治”“异病同治”等中医学理念亦是个体化医疗思想的体现,与精准医学理念不谋而合^[10]。

2.2 精准医学推动中医药防治慢性胃炎“炎癌转化”从宏观走向中观

中医学整体观念和辨证论治两大基本理论强调以人为本,注重人、病、证三者之间的关系,是一种“宏观层面的个体治疗”。因而中医学更注重从“治未病”角度早期阻断慢性胃炎“炎癌转化”,提出了随着疾病演变其涉及的脏腑也不再局限于胃,涉及肝、脾等多脏腑的整体机能失衡,并且针对不同病理阶段应通过辨证论治采取不同的治法。而现阶段的精准医学尤其强调从分子层面对患者的不同亚型进行识别和分类,是一种“相对微观层面的个体治疗”。2014年,美国《自然》杂志发表了基于癌症基因组图谱计划工作的研究数据,将胃癌分成了EB病毒感染型、微卫星不稳定型、基因组稳定型和染色体不稳定型4种亚型,并且提出了不同亚型的靶向治疗策略^[11]。因此,中医药与精准医学的结合有助于深化中医学对疾病与证候的宏观认识,从分子层面精准把握中医证候在慢性胃炎“炎癌转化”中的变化规律,形成“分子-证候-疾病”关联网络,有助于实现中医药全过程、分阶段的精准管理,推动中医药防治慢性胃炎“炎癌转化”从宏观走向中观。

2.3 现代科学技术助力中医药精准防治慢性胃炎“炎癌转化”

中医药通过“望闻问切”四诊来判断病证,传统的采集及判定过程依赖医生的主观判断,缺乏统一、客观的评价标准,以及对各类信息的标准化记录,极大地影响了临床诊疗的准确性和重复性。精准医学给中医学发展带来的新的技术方法,可以帮助中医

学打开人体的“黑箱”,从“揣”内变为“窥”内,实现在组织、细胞、分子层面的深入研究,分析和解释慢性胃炎“炎癌转化”过程中不同病理阶段证候演变的生物学基础。并且通过客观的影像化、数字化表达评价患者胃黏膜、症状、体征的改变,保证临床记录的客观性,量化中医药干预慢性胃炎“炎癌转化”的作用,更科学地评价中医药的疗效作用。

3 中医学精准防治慢性胃炎“炎癌转化”的具体体现

3.1 防治思想的精准

慢性胃炎“炎癌转化”是横跨消化和肿瘤两个学科,涉及多病理阶段、动态演变的复杂过程。中医药精准防治需要放眼其疾病演变的漫长过程,针对不同病理阶段、不同证候特点、不同人群特征进行分阶段的精准管理,即将中医学“治未病”思想和王琦院士的“三辨诊疗模式”贯穿慢性胃炎“炎癌转化”防治体系的始终,在每一个病理阶段形成主动干预的“理、法、方、药”,从而截断其向下一阶段的进展路径,才能实现降低胃癌发病率的目标。

一方面,中医学强调在不同病理阶段进一步对患者的不同证候、不同体质进行细分,进而形成“个性化的精准预防策略”。慢性胃炎“炎癌转化”早期多见肝胃不和、湿热内蕴等实证,治疗以理气和胃、清热化湿为主;中期多见脾虚气滞、瘀血内停之虚实夹杂、实证为主的证候特点,治疗以益气健脾、活血定痛为主;后期多见气阴两虚、瘀毒互结之虚实夹杂、虚证为主的证候特点,治疗以调气养阴、活血解毒为主。此外,在慢性胃炎“炎癌转化”过程中,同一病理阶段的患者可表现为不同的证候类型,恶性进展的速度也有所不同,这种差异也与不同的体质有关。陈泽慧等^[12]对258例慢性萎缩性胃炎患者进行中医体质调查,发现阴虚质、湿热质是慢性萎缩性胃炎和幽门螺杆菌感染常见的患病体质;鄢雪辉等^[13]对298例慢性萎缩性胃炎患者进行中医体质调查,发现气郁质是上皮内瘤变发生的危险因素。

另一方面,中医学强调在药物和手术治疗的基础上,注重从调节饮食起居、怡情移性等方面形成“全方位的精准预防策略”。本团队前期对5种不同饮食模式与胃癌发生率相关性的病例对照研究和前瞻性队列研究进行了Meta分析,发现地中海饮食习惯可能会降低患胃癌的风险,而饮食炎症指数增高与罹患胃癌的风险升高有关^[14]。既往一项纳入76项前瞻性研究的Meta分析结果也证实,高盐饮食、饮酒会增加胃癌发生的风险,尤其是食盐摄入量

每增加 5 g/d,胃癌发生风险将增加 12%;而每日增加 100 g 的水果摄入将使胃癌发生风险降低 5%^[15]。此外,既往研究也证实,足够的运动对于预防胃癌发生具有一定作用^[16],而抑郁情绪则是胃癌的独立危险因素^[17]。

3.2 中医辨证的精准

《慢性胃炎中医诊疗专家共识意见(2017)》中列出了相对单一的 5 种证候,并以此作为复合证候的辨别基础,同时指出这些证候在疾病过程中存在动态变化^[18]。当前对证候分布规律的研究尚存在着一些问题,表现在大多数研究都局限在某一病理阶段,部分研究样本量较少,较少针对全过程、分阶段探讨证候病机的动态演变规律,且证候分型标准也尚未统一。慢性胃炎患者多病程长,病机复杂,仅凭单一证型无法准确概括患者的证候特点,从而影响到分组及对结果的分析。因此,对于本病还需进一步对证素的演变规律进行归纳总结。

本团队于 2014—2017 年,完成了 1 000 余例的全国大样本量慢性胃炎“炎癌转化”证候特点研究,明确了“本虚标实,虚实夹杂”是贯穿“炎癌转化”过程的主要病机特点,从“非萎缩性胃炎→萎缩性胃炎→胃癌前病变→胃癌”呈现“由实至虚,实者更实,虚者更虚”的演变规律^[19]。此外,舌诊作为望诊的重要内容,是辨证及指导用药的重要依据,在生理及病理上与脾胃的关系更为密切,故临床上有“舌为胃之镜”“舌为脾胃之外候”之说。通过收集 3 737 例慢性胃炎“炎癌转化”不同病理阶段患者的舌象资料,从舌象的动态变化规律,进一步印证并完成了团队前期对慢性胃炎“炎癌转化”病机和证候证素演变规律的认识,提出了证候虚实呈现“气虚→阴虚→气阴两虚”及“气滞→湿热→血瘀→瘀毒”的演变特点。由此认识到,需要从疾病全过程、分阶段、动态精准认识中医证候演变规律,并通过证素更精确把握患者的证候特点^[20]。

近年来,随着技术的发展,对于胃黏膜、舌象的观察更加精准,故可将胃镜像、病理像作为中医望诊的延伸,提高辨证的多元化;并且应用舌象仪等仪器提高望诊的客观化、精准化。团队前期发现,慢性萎缩性胃炎及胃癌前病变患者舌象以薄苔或剥脱苔居多,其胃镜像以黏膜呈苍白片状、黏膜下血管易于透见为特征,提示了“气阴两虚”的宏、微观证候特点。既往研究也提示,舌象变化在一定程度上可以反映黏膜炎症、损伤的程度,如胃镜诊断为单纯萎缩炎症时,舌象为舌淡、苔薄白、胖大齿痕舌;伴胆汁反流

时,舌苔多薄黄苔;舌象表现为瘀斑/青紫舌、剥落(少)苔、瘦小舌时,提示胃黏膜萎缩程度较高^[21]。朱春梅等^[22]通过舌象仪,对 411 例慢性非萎缩性胃炎患者、407 例慢性萎缩性胃炎患者及 123 例胃癌患者的中医舌象特征进行对照分析,发现胃“炎癌转化”过程中,舌色变化呈现出淡红舌→红舌→暗红舌的趋势,舌苔变化呈现出苔薄→苔厚→苔剥→苔少的趋势。

3.3 施治方法的精准

中医药精准防治慢性胃炎“炎癌转化”也是在对病理、病机、证候演变精准把握的基础上进行的,主要可分为以下几个方面。

3.3.1 慢性非萎缩性胃炎

这一阶段的治疗目的是去除幽门螺杆菌等相关病因,缓解症状。为缓解症状可根据病情选用胃黏膜保护剂、抗酸剂、 H_2 受体拮抗剂、质子泵抑制剂、促动力药等,也可根据这一阶段病机“多实”的特点,辨证论治予以化湿和胃、清热解毒、疏肝理气等治法,中成药可选用香砂养胃丸、胃苏颗粒、气滞胃痛颗粒等。对于无症状、幽门螺杆菌阴性者无须特殊治疗。

3.3.2 慢性萎缩性胃炎(伴肠上皮化生)

这一阶段的治疗目的为祛除病因,缓解症状及改善胃黏膜组织。中、重度慢性萎缩性胃炎有一定的癌变率,因此从这一阶段开始需重视内镜、病理组织学检查和随访。此阶段正气受损逐渐加重,气虚及阴虚较前突显出来,治法可以健脾和胃、益胃养阴、清热化湿为主,中成药可选用摩罗丹、荆花胃康颗粒、消痞灵等。

3.3.3 异型增生

这一阶段的中成药以摩罗丹和胃复春为代表。一项摩罗丹治疗慢性萎缩性胃炎伴上皮内瘤变的多中心、双盲、随机对照试验显示,196 名受试者以 2:1 的比例随机分配到摩罗丹治疗组和叶酸治疗组,治疗 6 个月后,摩罗丹治疗组异型增生消失率为 24.6%,具有高于叶酸对照组(15.2%)的趋势,但由于样本量少,两组之间差异无统计学意义^[23]。

3.3.4 慢性胃炎“炎癌转化”最后一公里

本团队提出,异型增生向胃癌进展的这一阶段是慢性胃炎“炎癌转化”的最后一公里,如何有效阻断最后一公里,是降低胃癌发病率的关键和难点,也是目前中药复方治疗的空白。国医大师路志正教授立足中医学对脾胃生理特性的阐述及西医学对慢性胃炎“炎癌转化”的认识,结合多年临床经验,认为

本病病位在胃,与肝脾密切相关,胃阴不足为其本,兼夹气滞、湿阻、血瘀、热毒等邪实为其标,提出“调气活血,养阴解毒”的核心治法^[24]。结合路志正的临证经验,本团队自主研发了中药复方——慢痞消,该方由太子参、丹参、玉竹等12味药组成,临证观察到其对于阻断甚至逆转异型增生有较好的临床疗效。在此基础上,应用前期建立的胃“炎癌转化”大鼠模型,证实了该方能够将胃癌前病变大鼠发生胃癌的比例降低50%,通过体内、外研究证实了其作用机制与调控 Ezrin-ACAP4-ARF6 信号轴介导的胃酸分泌和表皮生长因子受体-蛋白激酶 B-糖原合酶激酶 3 β 介导的上皮间充质转化有关^[25],其中二氢丹参酮 I、木犀草素、延胡索甲素等成分能够有效抑制肿瘤细胞的增殖、侵袭和迁移,未来有望填补中医药阻断慢性胃炎“炎癌转化”最后一公里的研究空白。

4 中医学防治慢性胃炎“炎癌转化”的精准研究模式体系

2010年,国家自然科学基金委员会发布的重大研究计划指南中提到,慢性非可控性炎症涉及到的不再是个别的基因产物或蛋白分子,也不再是单一的信号通路或代谢途径,而是由众多的基因、非编码 RNA、蛋白质和代谢小分子等各种生物分子元件作为“网络节点”^[4]。中医药具有多靶点、多途径作用的特点,非可控性炎症的恶性转化涉及多靶点、多途径的复杂机制,这也是中医药能发挥优势作用的原因。本团队历时10余年,建立了模拟慢性胃炎“炎癌转化”多个阶段的“动物-类器官-细胞”集成技术体系和平台,并依托该平台阐明了持续炎症反应与胃酸分泌失调共同形成慢性胃炎“炎癌转化”胃内微环境的机制,为进一步讲清楚、说明白中医药调控胃内微环境防治慢性胃炎“炎癌转化”的药效物质基础及作用机制研究提供了可能。

4.1 病证结合的慢性胃炎“炎癌转化”大鼠模型

本团队针对慢性胃炎“炎癌转化”的主要致病因素,成功建立了2种能够连续、动态模拟正常胃黏膜发展为慢性非萎缩性胃炎、慢性萎缩性胃炎、胃癌前病变和胃癌4个阶段的病证结合大鼠模型,明确了具体的造模实施方案。通过对不同造模时间点大鼠的体质量、进食量、饮水量、宏观表征、胃黏膜形态、病理结构等进行综合评价,明确了在造模第18、22、28、32周可分别复制出慢性非萎缩性胃炎、慢性萎缩性胃炎、胃癌前病变、胃癌模型,各阶段成模率均高于60%^[26]。相较其他模型,具有死亡率低、成

模率高、平行性好的优势,为慢性胃炎“炎癌转化”机制研究及新药研发提供了可靠的模式体系。

4.2 慢性胃炎“炎癌转化”多阶段的胃类器官模型

本团队应用小鼠胃腺及人胃黏膜样本分别构建了正常胃类器官及胃癌类器官,并首次利用 N-甲基-N'-硝基-亚硝基胍(MNNG)诱导建立了胃癌前状态的三维类器官模型,并对 CDX2、SOX2 等关键标志物和主要细胞类型(干细胞、主细胞、壁细胞)进行了鉴定,获得了国家发明专利,形成了正常、胃癌前状态、胃癌多个阶段的类器官研究模式体系,为连续、动态可视化观察慢性胃炎“炎癌转化”过程中关键分子及壁细胞泌酸功能提供了研究平台。

4.3 优化了不同烷化剂诱导的胃癌前病变细胞模型

本团队分别采用 MNNG 和 N-甲基-N-亚硝基胍(MNU)诱导正常胃上皮细胞,通过对细胞形态、标志物鉴定、恶性表型等综合评价,确定了应用 20 μ mol/L MNNG 或 0.5 mmol/L MNU 刺激正常胃上皮细胞 24 h、撤去诱导因素 7 d 后,可稳定形成胃癌前病变细胞模型,并且建立了基于细胞动力学表型的抗肿瘤中药筛选平台。

5 小结

精准医学的重点在胃癌靶向治疗,而中医学强调“未病先防、已病防变”,故中医精准医学的重点在针对慢性胃炎“炎癌转化”形成全过程、全因素、全图景的精准防治策略。中医学应秉持“求同存异、交叉创新、有机结合、互相促进”的理念,以中医学理论为根基,充分吸收精准医学研究的方法、技术、手段,形成具有中医药特色的慢性胃炎“炎癌转化”防治体系。期待未来中医药能有更多精准视角的创新发展,为延缓、阻断甚至逆转慢性胃炎“炎癌转化”,降低胃癌发病率作出贡献。

参考文献:

- [1] COLLINS FS, VARMUS H. A new initiative on precision medicine[J]. N Engl J Med, 2015, 372(9): 793-795.
- [2] CORREA P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process—First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention [J]. Cancer Res, 1992, 52(24): 6735-6740.
- [3] ZHENG RS, ZHANG SW, ZENG HM, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016 [J]. J Natl Cancer Cent, 2022, 2(1): 1-9.
- [4] 吴镭,贾彩,徐岩英,等. “非可控性炎症恶性转化的调控网络及其分子机制”重大研究计划助力“健康中国”战略[EB/OL]. (2020-11-12) [2022-12-10]. <http://www.cnki.net>

- tps://www.nsf.gov.cn/publish/portal0/tab434/info79217.htm.
- [5] 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]. 中华消化杂志, 2017, 37(11): 721-738.
- [6] TSIMBERIDOU AM, FOUNTZILAS E, NIKANJAM M, et al. Review of precision cancer medicine: Evolution of the treatment paradigm[J/OL]. Cancer Treat Rev, 2020, 86: 102019 [2022-12-10]. [https://www.cancertreatmentreviews.com/article/S0305-7372\(20\)30057-8/fulltext](https://www.cancertreatmentreviews.com/article/S0305-7372(20)30057-8/fulltext).
- [7] 张华, 詹启敏. 精准医学的需求与挑战[J]. 中国研究型医院, 2015, 2(5): 17-25.
- [8] 赵晓宇, 刁天喜, 高云华, 等. 美国“精准医学计划”解读与思考[J]. 军事医学, 2015, 39(4): 241-244.
- [9] 陈凯先. 精准医学和中医药创新发展[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2017, 19(1): 7-18.
- [10] 周玉梅, 陈琳, 柏琳, 等. 论中医个体化治疗与精准医疗[J]. 中医杂志, 2016, 57(12): 1073-1074.
- [11] Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma[J]. Nature, 2014, 513(7517): 202-209.
- [12] 陈泽慧, 杨晋翔, 韩海啸, 等. 258例慢性萎缩性胃炎患者中医体质类型探究[J]. 世界中西医结合杂志, 2018, 13(7): 973-976.
- [13] 鄢雪辉, 郭婷婷, 李跃文. 不同中医体质患者慢性萎缩性胃炎伴上皮内瘤变的发生风险比较[J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(10): 2118-2120.
- [14] DU SH, LI Y, SU ZQ, et al. Index-based dietary patterns in relation to gastric cancer risk: a systematic review and meta-analysis[J]. Br J Nutr, 2020, 123(9): 964-974.
- [15] FANG XX, WEI JY, HE XY, et al. Landscape of dietary factors associated with risk of gastric cancer: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies[J]. Eur J Cancer, 2015, 51(18): 2820-2832.
- [16] ABIOYE AI, ODESANYA MO, ABIOYE AI, et al. Physical activity and risk of gastric cancer: a meta-analysis of observational studies[J]. Br J Sports Med, 2015, 49(4): 224-229.
- [17] LEE SP, SUNG IK, KIM JH, et al. The effect of emotional stress and depression on the prevalence of digestive diseases[J]. J Neurogastroenterol Motil, 2015, 21(2): 273-282.
- [18] 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.
- [19] 苏泽琦, 张文君, 张雨珊, 等. 慢性胃炎恶性转化过程证候、证素演变规律[J]. 现代中医临床, 2017, 24(6): 9-14.
- [20] 郭元怡, 李园, 李萍, 等. 慢性胃炎恶性转化不同阶段舌象分布规律研究[J]. 北京中医药大学学报, 2022, 45(5): 519-525.
- [21] 叶紫. 慢性萎缩性胃炎舌象与胃镜诊断、病理及Hp感染的相关性研究[D]. 福州: 福建中医药大学, 2022.
- [22] 朱春梅, 顾巍杰, 杨德才, 等. 慢性萎缩性胃炎患者中医舌象特征研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2020, 22(5): 1595-1600.
- [23] TANG XD, ZHOU LY, ZHANG ST, et al. Randomized double-blind clinical trial of Moluodan for the treatment of chronic atrophic gastritis with dysplasia[J]. Chin J Integr Med, 2016, 22(1): 9-18.
- [24] 苏泽琦, 于春月, 张文君, 等. 国医大师路志正治疗慢性萎缩性胃炎临证经验[J]. 现代中医临床, 2017, 24(3): 34-36.
- [25] LI Y, LI T, CHEN JN, et al. Manpixiao Decoction Halted the Malignant Transformation of Precancerous Lesions of Gastric Cancer: From Network Prediction to In-Vivo Verification[J/OL]. Front Pharmacol, 2022, 13: 927731 [2022-12-10]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2022.927731/full>.
- [26] 丁霞, 苏泽琦, 沈洪, 等. 慢性胃炎“炎癌转化”病证结合大鼠模型建立中的难点问题及应对策略[J]. 北京中医药大学学报, 2020, 43(12): 973-979.
- (收稿日期: 2022-11-04; 网络出版日期: 2022-12-16)
- 责任编辑: 张弛