

· 论 著 ·

益胃消瘀颗粒对慢性萎缩性胃炎血清胃功能的影响^{*}

陈万群, 范青峰, 李 飞, 何圆君, 吴 鑫, 唐昭荣, 罗 杨, 李延萍, 杨小军[△]

(重庆市中医院消化科, 重庆 400021)

[摘 要] **目的** 为了评估益胃消瘀颗粒对慢性萎缩性胃炎(CAG)患者血清胃功能的影响。**方法** 通过设计随机、双盲、阳性药物对照试验, 评估益胃消瘀颗粒对 CAG 患者血清胃功能的影响, 包括胃蛋白酶原(PG) I、PG II、PG I /PG II 值(PGR)及胃泌素-17(G-17)。通过招募 72 例幽门螺杆菌(Hp)阴性的 CAG 患者, 按照 1 : 1 比例随机进入试验组或对照组, 试验组获得益胃消瘀颗粒+胃复春模拟剂, 对照组获得胃复春片+益胃消瘀颗粒模拟剂, 治疗疗程为 24 周。治疗前后均用酶联免疫吸附(ELISA)检测患者血清胃功能相关指标。**结果** 治疗 24 周后, 试验组 CAG 患者 PG I、PGR 较治疗前明显升高($P < 0.05$), 对照组 G-17 水平较治疗前降低($P < 0.05$)。经治疗后两组对比发现, 试验组 PG I、PGR 水平明显高于对照组($P < 0.05$), 而 PG II 未见明显差异($P > 0.05$), 试验组 CAG 患者血清 G-17 表达水平明显高于对照组。**结论** 益胃消瘀颗粒可明显改善 CAG 患者血清胃功能水平。

[关键词] 慢性萎缩性胃炎; 益胃消瘀颗粒; 胃复春; 血清胃功能; 随机对照试验

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.01.005

中图法分类号:R573.3+2

文章编号:1009-5519(2023)01-0021-05

文献标识码:A

The effect of Yiwei Xiaoyu Granules on serum gastric function in chronic atrophic gastritis^{*}

CHEN Wanqun, FAN Qingfeng, LI Fei, HE Yuanjun, WU Xin, TANG Zhaorong,

LUO Yang, LI Yanping, YANG Xiaojun[△]

(Department of Gastroenterology, Chongqing Hospital of Traditional

Chinese Medicine, Chongqing 400021, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the effect of Yiwei Xiaoyu Granules(YWXY) on serum gastric function in chronic atrophic gastritis(CAG). **Methods** By designing the double-blind, randomized, positive medicine-controlled trial, the effect of YWXY on serum gastric function was evaluated, including pepsinogen- I (PG I), PG II, PG I /PG II ratio (PGR) and gastrin-17 (G-17). Seventy-two patients with Helicobacter pylori (Hp) negative CAG were recruited and randomly entered the experiment group or control group by a ratio of 1 : 1. The experiment group obtained YWXY and Weifuchun simulation preparation(WFC). The control group obtained Weifuchun and YWXY simulation preparation. The treatment course lasted for 24 weeks. Serum gastric function related indexes before and after treatment were detected by the enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** After 24-week treatment, the level of PG I and PGR in the experiment group were significantly increased compared with before treatment ($P < 0.05$), while the G-17 level in the control group was decreased compared with before treatment ($P < 0.05$). The comparison between the two groups after treatment found that the PG I and PGR levels in the experiment group were significantly higher those in the control group ($P < 0.05$), while PG II had no significant difference($P > 0.05$). The serum G-17 expression level in the experiment group was significantly higher than that in the control group. **Conclusion** YWXY can significantly improve the serum gastric function level in the patients with CAG.

[Key words] Chronic atrophic gastritis; Yiwei Xiaoyu Granules; Weifuchun; Serum gastric function; Randomized control trial

^{*} 基金项目:国家自然科学基金青年项目(81904175);重庆市科卫联合医学科研项目(ZY201802063, 2019ZY013111)。

作者简介:陈万群(1987—), 博士, 副主任中医师, 主要从事中医药防治胃癌前病变的临床及基础研究。 [△] 通信作者, E-mail:

yxj20220606@163.com。

胃癌仍然是最重要的肿瘤之一,最新数据显示其发病率及致死率均位居世界前 5 位^[1]。根据 Correa 瀑布级联反应,慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)为幽门螺杆菌(helicobacter pylori, Hp)诱导下由慢性胃炎进展到胃癌的重要阶段之一,但现有治疗方式除了根除 Hp、定期复查胃镜以外,尚无经业界认可的有效治疗方式。且即便是根除 Hp 后仍不能消除癌前病灶进一步进展,这与根除 Hp 时基因改变、表观遗传的范围和程度有关^[2-3]。因此,需要探索更多治疗方式以预防及治疗 CAG。

CAG 一直是中医优势病种,具有个体化治疗、特效药直击病理改变、标本兼治、不良反应小等优势,某些中药制剂的有效性已逐步得到世界认可,例如中成药摩罗丹被写入 2019 年欧洲胃肠镜指南^[4-5]。但是,因为中医药具有自身特殊属性,需要开展更多高质量临床试验以更全面了解及推广中医药防治 CAG,以期充分发挥中医药在防治 CAG 方面的优势作用。

益胃消瘀颗粒是本院李延萍教授在总结巴渝流派学术思想的基础上形成的治疗脾胃虚弱证的经验方,课题组经临床研究发现益胃消瘀颗粒具有抑制 CAG 患者萎缩、肠化及异型增生的作用,临床疗效确切^[6]。本文就益胃消瘀颗粒对 CAG 患者血清胃功能的影响报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 在通过本院伦理委员会审批并在中国临床试验注册中心注册(伦理号:2019-ky-24;注册号:ChiCTR1900026455),本研究病例来源于 2019 年 12 月至 2021 年 12 月本院消化科门诊及住院部 CAG 患者,参照我国慢性胃炎共识(2017 年,上海)^[7],纳入既往病理诊断为 CAG(伴或不伴胃黏膜肠化或异型增生)的患者。要求受试者提供用药史、既往体检资料、胃镜检查报告及病理结果。

1.2 纳入标准 参照 CAG 患者脾胃虚弱证的诊断标准^[8],纳入 19~70 岁,无 Hp 感染,参照木村-竹本分型纳入萎缩范围在轻-中度的患者(C1-C3, O1),参照 CAG 严重程度的胃炎评价系统(operative link on gastritis assessment, OLGA)和更新的悉尼系统(Updated Sydney System)纳入病理萎缩程度为轻-中度的 CAG 患者^[9-10]。

1.3 排除标准 重度异型增生、可疑胃癌或其他肿瘤、胃手术史、严重系统性器质性疾病(如心脑血管疾病、肝病、血液、肾病、肝脏或肺脏疾病等)、服用非甾体抗炎药物、孕妇及哺乳期妇女、不愿意治疗后重复复查胃镜的患者、不签署知情同意书者。

1.4 方法

1.4.1 随机性及纳入例数 纳入受试者被随机接受益胃消瘀颗粒或胃复春治疗(1:1),采用随机数字表法,用密封不透光的信封进行随机隐藏,合格受试对象同意进入试验时,信封才能被打开。内镜医师、病理医师、统计学家对于研究对象分组情况均不知情。拟纳入试验组及对照组各 30 例,共 60 例,允许 20% 脱落率,故拟纳入 72 例患者。

1.4.2 干预方法 试验组给予口服本院药剂科制剂室配制的益胃消瘀颗粒(红参、三七、娑罗子、白术、当归、薏苡仁、浙贝母、莪术、法罗海、猴头菇等,每次 15 g, 4 次/天)+胃复春模拟剂。对照组予口服胃复春片(杭州胡庆余堂药业有限公司,批号:Z744655,每次 0.36 g, 3 次/天)+益胃消瘀颗粒模拟剂,益胃消瘀颗粒和两种安慰剂均在本院药剂科制剂室完成。两组疗程均为 24 周。两组对应模拟剂服药频次及疗程、药物包装均相同,患者对分组情况及药物成分不知情。治疗期间,纳入受试者均应避免使用可能对胃癌前病变具有疗效的药物,课题组每月对纳入受试者进行随访,在治疗前及 24 周治疗结束后均行血清胃功能检测。

1.4.3 血清胃功能检测方法 参照 2018 年血清胃功能检测质量控制方案^[11],结合酶联免疫吸附(ELISA)试剂盒(BIOHIT Healthcare)说明书,检测患者空腹血清。

1.5 统计学处理 采用 SPSS26.0 进行统计分析。两组之间符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;偏态分布计量资料采用中位数及四分位数表示 [$M(P_{25}, P_{75})$],两组间比较采用 Wilcoxon 符号秩检验;计数资料采用 χ^2 检验。对于试验中脱落、退出和失访病例的缺失数据采用多重填补法得到总体参数的估计值后进行统计分析^[12]。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前一般资料比较 纳入患者均为我国西南地区汉族居民,试验组中男 18 例,女 18 例,年龄 34~68 岁,平均(54.61±10.20)岁;C1 型 4 例, C2 型 18 例, C3 型 13 例, O1 型 1 例,患者因自身原因退出 2 例。对照组中男 20 例,女 16 例;年龄 32~69 岁,平均(50.06±11.27)岁;C1 型 4 例, C2 型 19 例, C3 型 13 例, O1 型 0 例,患者因自身原因退出 2 例,失访 2 例。两组在种族、性别、年龄、木村-竹本分型等方面差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 两组 CAG 患者治疗前血清胃功能指标比较

试验组与对照组之间 CAG 患者胃蛋白酶原(PG I)、PG II、PG I /PG II (PGR)、胃泌素-17(G-17)水平差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.3 两组治疗前后自身对比 经益胃消瘀颗粒治疗 24 周后,试验组中 PG I 水平较治疗前明显升高($P=0.00$),治疗前后 PG II 水平未见明显改变($P=0.68$),PGR 较治疗前升高($P=0.02$),G-17 水平较治疗前未见明显改变($P=0.07$)。经胃复春治疗半年后,对照组中 PG I、PG II 及 PGR 水平较治疗前均无

明显改变(P 值分别为 0.38、0.12、0.12),G-17 水平较治疗前明显降低($P=0.01$)。

2.4 两组 CAG 患者治疗后血清胃功能指标比较 试验组较对照组中 CAG 患者治疗后 PG I 水平明显升高($P<0.05$),两组治疗后 PG II 水平未见明显差异($P>0.05$),试验组中 PGR 较对照组明显升高($P<0.05$),试验组中 G-17 水平较对照组明显升高($P<0.05$),见表 2。

表 1 两组 CAG 患者治疗前血清 PG I、PG II、PGR、G-17 水平比较[M(P_{25} , P_{75})]

组别	PG I ($\mu\text{g/L}$)	PG II ($\mu\text{g/L}$)	PGR	G-17(pmol/L)
试验组	112.38(83.23,198.75)	9.62(5.89,19.46)	12.49(6.03,18.18)	6.14(3.33,13.05)
对照组	93.87(78.60,151.73)	9.84(6.15,16.53)	10.34(6.53,14.48)	5.97(3.01,9.77)
Z	1.73	0.47	0.74	0.88
P	0.08	0.64	0.46	0.38

表 2 两组 CAG 患者治疗后 PG I、PG II、PGR、G-17 水平比较[M(P_{25} , P_{75})]

组别	PG I ($\mu\text{g/L}$)	PG II ($\mu\text{g/L}$)	PGR	G-17(pmol/L)
试验组	135.58(107.83,255.94)	8.74(4.91,19.03)	15.03(7.93,28.13)	7.90(4.28,14.04)
对照组	90.22(67.33,135.98)	14.98(6.34,24.05)	7.67(3.90,16.18)	4.03(1.88,6.48)
Z	3.27	-0.77	2.53	2.77
P	0.00	0.44	0.01	0.01

3 讨 论

课题组近 10 余年来一直致力于中医药防治 CAG 的研究,所研制的益胃消瘀颗粒临床疗效确切,该方药经过了二次优化、工艺改进及质量提升^[6,13-14]。近期系列研究证实,益胃消瘀颗粒可通过抑制炎症介质、调控 NKX6.3-Cdx2-Sox2-BMP4 等通路抑制 CAG 大鼠模型胃黏膜萎缩及肠化,初步发现益胃消瘀颗粒可提高大鼠 PG I 水平^[15-17]。此外,课题组还发现,与胃复春对比,益胃消瘀颗粒可明显修复经他莫昔芬诱导的解痉多肽表达化生(spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia, SPEM)小鼠胃黏膜^[18]。那么,临床上益胃消瘀颗粒对 CAG 患者血清胃功能的影响究竟是怎样的呢?为了研究这一临床问题,课题组设计了随机对照双盲双模拟临床试验。

PG I、PG II 为 PG 的两种主要类型,PG I 主要由胃底体的胃底腺主细胞分泌;而胃内及远端十二指肠黏膜所有腺体均可分泌 PG II。血清 PG I 下降主要由于胃黏膜分泌功能的破坏,如 CAG 患者胃内主细胞被幽门腺取代所致^[19]。PGR 作为 PG I、PG II 的比值被视为 CAG 的生物学标志物,PGR 与萎缩程度

呈负相关,即萎缩评分越高,PGR 水平越低;伴随萎缩程度的增加,PG II 升高明显而 PG I 下降导致 PGR 降低^[20]。

此外,既往研究结果提示种族、年龄、性别、Hp 感染均可影响 PG 水平^[21-22]。本研究所纳入受试者均为重庆地区汉族人群中的 Hp 阴性 CAG 患者,且两组之间年龄、性别差异均无统计学意义($P>0.05$)。同时,纳入患者均为 CAG 轻-中度患者,尽可能避免了选择偏倚,故两组之间 PG 及 PGR 水平具有可比性。本研究显示使用益胃消瘀颗粒 24 周后,试验组 PG I 水平较治疗前及对照组均明显升高($P<0.05$),而 PG II 水平无明显改变,致 PGR 水平较对照组明显升高($P<0.05$)。该结果与课题组在 CAG 大鼠模型所提示的益胃消瘀颗粒提高 PG I 水平相一致,间接证实了益胃消瘀颗粒可改善 CAG 患者胃黏膜萎缩及肠化水平^[15]。

G-17 主要由胃窦部 G 细胞合成和分泌,具有调节胃酸分泌及胃黏膜生长的作用。研究发现高胃泌素血症是一种重要的癌前病变预测指标,是以胃窦为主的萎缩性胃炎标志物^[23-24]。但 G-17 水平改变不仅

体现了因胃萎缩所致 G 细胞缺失,而且还需排除服用化学药物(例如质子泵抑制剂)刺激所致^[25],该研究纳入患者受试期间排除服用其他药物可能,故 G-17 具有可比性。

本研究结果显示经不同药物治疗 24 周后,试验组患者 G-17 较治疗前未见明显改变,而对照组经胃复春治疗后 G-17 水平较治疗前及试验组明显降低($P<0.05$)。结合既往研究证实,G-17 低水平往往提示胃窦、胃体同时存在萎缩且萎缩范围更广泛^[25]。经益胃消瘀颗粒治疗后并未发现 G-17 较治疗前明显升高。研究结果所提示的益胃消瘀颗粒对 G-17 表达水平差异无统计学意义的原因,需考虑累及胃底体的 O1、C3、C2 型胃炎经治疗后,转化为以胃窦为主的萎缩 C1 型可能需要更长时间随访,才足以影响 G-17 水平。而服用胃复春所致的 G-17 降低还需寻找其他原因,结合既往研究提示在 Hp 阴性的 CAG 患者中,G-17 在 1~2 pmol/L 仅提示胃内高泌酸水平,而对照组大部分患者 G-17 仍在 2 pmol/L 以上^[25]。

综上所述,本研究结果显示益胃消瘀颗粒可改善 CAG 患者血清胃功能水平。但本研究尚存在不足,例如样本量较小,且因随访时间较长存在受试者的失访、退出等。此外,对于 CAG 的整体疗效仍需结合胃镜、病理及临床症状改善情况等其他指标进行综合评估,后续课题组将对前述指标综合统计后进行系统报道,并将受试患者的相关指标进行远期随访观察。

参考文献

- [1] 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.
- [2] RUGGE M, MEGGIO A, PRAVADELLI C, et al. Gastritis staging in the endoscopic follow-up for the secondary prevention of gastric cancer: a 5-year prospective study of 1 755 patients[J]. Gut, 2019, 68(1): 11-17.
- [3] CHOI I J, KOOK M C, KIM Y I, et al. Helicobacter pylori therapy for the prevention of metachronous gastric cancer[J]. N Engl J Med, 2018, 378(12): 1085-1095.
- [4] 魏玮, 杨洋. 慢性萎缩性胃炎诊治现状及中医药治疗优势[J]. 中医杂志, 2016, 57(1): 36-40.
- [5] PIMENTEL-NUNES P, LIBANIO D, MARCOS-PINTO R, et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019 [J]. Endoscopy, 2019, 51(4): 365-388.
- [6] 吴莉佳, 谢惠民, 田锋亮, 等. 益胃消瘀颗粒治疗慢性萎缩性胃炎 30 例[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2007, 15(1): 57-58.
- [7] 房静远, 杜奕奇, 刘文忠, 等. 中国慢性胃炎共识意见(2017 年, 上海)[J]. 胃肠病学, 2017, 22(11): 670-687.
- [8] 李军祥, 陈詒, 吕宾, 等. 慢性萎缩性胃炎中西医结合诊疗共识意见(2017 年)[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2018, 26(2): 121-131.
- [9] RUGGE M, MEGGIO A, PENNELLI G, et al. Gastritis staging in clinical practice: the OLGA staging system[J]. Gut, 2007, 56(5): 631-636.
- [10] DIXON M F, GENTA R M, YARDLEY J H, et al. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994[J]. Am J Surg Pathol, 1996, 20(10): 1161-1181.
- [11] 血清胃功能检测质量控制方案(2018 年版)[J]. 安徽医学, 2019, 40(1): 11-12.
- [12] 张抗, 李文元, 冯硕, 等. 临床试验中脱落、退出和失访病例的统计学处理和报告规范[J]. 中医杂志, 2016, 57(14): 1204-1207.
- [13] 刘霞, 徐冲, 冷静, 等. 正交试验法优选益胃消瘀颗粒的水提工艺[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(4): 1605-1607.
- [14] 刘霞, 徐冲, 吴文辉, 等. 益胃消瘀颗粒质量标准研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2018, 25(3): 77-80.
- [15] 田锋亮, 李延萍, 杨小军, 等. 益胃消瘀颗粒改善大鼠胃黏膜肠上皮化生的作用研究[J]. 重庆医学, 2018, 47(32): 4102-4106.
- [16] 杨小军, 田锋亮, 刘宇, 等. 益胃消瘀颗粒对胃黏膜肠化大鼠及相关炎症介质的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2019, 14(2): 5.

[17] 田锋亮,杨小军,陈万群,等. 益胃消瘀颗粒对萎缩性胃炎大鼠胃黏膜肠化的影响[J]. 中国中医基础医学杂志,2020,26(8):1080-1083.

[18] CHEN W Q,TIAN F L,ZHANG J W, et al. Preventive and inhibitive effects of Yiwei Xiaoyu granules on the development and progression of spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia lesions [J]. World J Gastrointest Oncol,2021,13(11):1741-1754.

[19] BANG C S,LEE J J,BAIK G H. Prediction of Chronic Atrophic Gastritis and Gastric Neoplasms by Serum Pepsinogen Assay:A Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Test Accuracy[J]. Clin Med,2019,8(5):657.

[20] SAMLOFF I M, VARIS K, IHAMAKI T, et al. Relationships among serum pepsinogen I , serum pepsinogen II ,and gastric mucosal histology. A study in relatives of patients with pernicious anemia[J]. Gastroenterology,1982,83(1 Pt 2):204-209.

[21] ANG T L,FOCK K M,DHAMODARAN S,et al. Racial differences in Helicobacter pylori,serum pepsinogen and gastric cancer incidence in an urban Asian population[J]. J Gastroenterol Hepatol,2005,20(10):1603-1609.

[22] BORNSCHEIN J, SELGRAD M, WEX T, et al. Serological assessment of gastric mucosal atrophy in gastric cancer[J]. BMC Gastroenterol,2012,12:10.

[23] ROZENGURT E,WALSH J H. Gastrin,CCK, signaling, and cancer [J]. Annu Rev Physiol, 2001,63:49-76.

[24] KUN Z, HANQING G, HAILING T, et al. Gastrin Enhances Autophagy and Promotes Gastric Carcinoma Proliferation via Inducing AMPK α [J]. Oncol Res, 2017, 25 (8): 1399-1407.

[25] AGREUS L,KUIPERS E J,KUPCINSKAS L, et al. Rationale in diagnosis and screening of atrophic gastritis with stomach-specific plasma biomarkers[J]. Scand J Gastroenterol,2012,47(2):136-147.

(收稿日期:2022-02-16 修回日期:2022-07-18)

(上接第 20 页)

[18] 程波利,黄英. 运动在儿童哮喘管理中的作用[J]. 南方医科大学学报,2014,34(1):75-78.

[19] PASTVA A,ESTELL K,SCHOEB T R,et al. Aerobic exercise attenuates airway inflammatory responses in a mouse model of atopic asthma [J]. J Immunol,2004,172(7):4520-4526.

[20] 张玮淞,邢艳丽,范星月. 脑卒中患者吸气肌力量训练理论依据及临床研究进展[J]. 中国康复医学杂志,2017,32(11):1317-1320.

[21] DELLWEG D,REISSIG K,HOEHN E,et al. Inspiratory muscle training during rehabilitation in successfully weaned hypercapnic patients with COPD[J]. Respir Med,2017,123:116-123.

[22] 郭佳宝,朱毅. 吸气肌训练的临床研究进展[J]. 中国康复医学杂志,2014,29(9):888-892.

[23] 陈慧,付白娣. 个体化系统干预对儿童支气管哮喘雾化吸入 的影响[J]. 中国妇幼保健,2017,32(23):5921-5923.

[24] 马颖,弓玉红. 综合护理干预在支气管哮喘患儿护理中的应用[J]. 护理研究,2016,30(5):577-578.

[25] 韩亮,李惠琳,陈晶晶,等. 脑卒中后躯干控制障碍康复治疗研究进展[J]. 中国老年保健医学,2018,16(2):5-8.

[26] 阳绪容,敖冬梅,秦勤. 综合康复护理措施对老年 COPD 患者肺功能的影响[J]. 实用临床医药杂志,2015,19(4):23-25.

[27] 胡红霞. 协同护理干预对患者肺功能康复及心理健康的影响[J]. 解放军医院管理杂志,2016,23(8):784-787.

(收稿日期:2022-03-16 修回日期:2022-09-18)