

六君子加减方治疗慢性萎缩性胃炎伴异型增生的临床观察*

邓鑫¹ 叶晖² 成虹³ 王灼慧⁴ 杨闪闪¹ 肖惠霞¹ 张学智²

[摘要] **目的:**观察六君子加减方治疗脾胃虚弱型慢性萎缩性胃炎伴轻、中度异型增生的临床疗效。**方法:**前瞻性纳入2017年12月—2019年12月于北京大学第一医院中西医结合科门诊就诊的脾胃虚弱型慢性萎缩性胃炎伴轻、中度异型增生者,予以六君子加减方治疗6个月。评价患者治疗前后胃黏膜病理积分、临床症状和安全性。**结果:**共纳入32例患者,脱落2例,30例完成胃镜复查及相关症状调查。治疗后胃黏膜异型增生积分较治疗前明显降低($P < 0.05$);26例患者轻度异型增生者复查未见异型增生,其余1例情况稳定、1例进展为中度异型增生,2例中度异型增生患者复查均未见异型增生。治疗第3个月及第6个月胃脘胀满、胃脘疼痛、口淡、乏力、气短、胸闷、暖气反酸及口苦口干积分及症状积分均较治疗前明显降低($P < 0.05$),治疗第3个月及第6个月症状改善总有效率分别为75.00%和86.67%。**结论:**六君子加减方可有效改善脾胃虚弱型慢性萎缩性胃炎伴轻、中度异型增生患者胃黏膜病变,缓解临床症状,安全性高,具有重要的研究价值。

[关键词] 慢性萎缩性胃炎;轻、中度异型增生;脾胃虚弱证;六君子加减方

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2021.10.04

[中图分类号] R573.3 **[文献标志码]** A

Observation on the curative effect of Liujunzi Modified Decoction on chronic atrophic gastritis with spleen and stomach weakness with dysplasia

DENG Xin¹ YE Hui² CHENG Hong³ WANG Zhuohui⁴ YANG shanshan¹
XIAO Huixia¹ ZHANG Xuezhi²

(¹The First Clinical Medical College of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100007, China; ²Department of Traditional Chinese Medicine, Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, the First Hospital of Peking University; ³Department of Gastroenterology, the First Hospital of Peking University; ⁴Physical Examination Center, Hospital of Jiangsu Integrated Traditional Chinese and Western Medicine)

Corresponding author: ZHANG Xuezhi, E-mail: zhang.xuezhi@263.net

Abstract Objective: To observe the clinical effect of Liujunzi Modified Decoction in treating chronic atrophic gastritis with spleen and stomach weakness with mild to moderate dysplasia. **Methods:** Prospectively enrolled patients with spleen and stomach weakness with mild to moderate dysplasia in the Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Peking University First Hospital from December 2017 to December 2019, and were treated with Liujunzi Modified Formula for 6 months. To evaluate the pathological score, clinical symptoms and safety of the gastric mucosa before and after treatment. **Results:** A total of 32 patients were enrolled, 2 of them fell off, and 30 patients completed the gastroscopy review and related symptom investigation. After treatment, the score of gastric mucosal dysplasia was significantly lower than before treatment ($P < 0.05$); Twenty-six patients with mild dysplasia did not show dysplasia after reexamination, the remaining 1 case was stable, 1 case progressed to moderate dysplasia, 2 patients with high-degree dysplasia found dysplasia in reexamination. Stomach fullness, gastric pain, light mouth, fatigue, shortness of breath, chest tightness, belching, acid reflux, dry mouth and dry mouth scores and symptom scores were significantly lower than before treatment in the third and sixth months of treatment ($P < 0.05$). The total effective rate of symptom improvement in the third and sixth months of treatment was 75.00% and 86.67%, respectively. **Conclusion:** Liujunzi Modified Decoction can effectively improve gastric mucosal lesions in patients with chronic atrophic gastritis with spleen and stomach weakness

*基金项目:首都临床特色应用研究(No:Z171100001017123)

¹北京中医药大学第一临床医学院(北京,100007)

²北京大学第一医院中医、中西医结合科

³北京大学第一医院消化科

⁴江苏省中西医结合医院体检中心

通信作者:张学智, E-mail: zhang.xuezhi@263.net

with mild to moderate dysplasia, relieve clinical symptoms, and have high safety. It has important research value.

Key words chronic atrophic gastritis; with mild to moderate dysplasia; spleen and stomach weakness syndrome; Liujunzi Modified Decoction

慢性萎缩性胃炎是胃黏膜上皮在多次受到损害后出现固有腺体减少的慢性胃部疾病^[1]。慢性萎缩性胃炎主要依靠内镜检查及胃黏膜组织学检查的结果进行诊断,主要症状可包括胃脘或肋腹部胀满不适、胃痛、胃中嘈杂、反酸嗝气等消化道症状,亦有患者无明显症状。结合新悉尼分类法,由于胃黏膜萎缩程度不同,可包括单纯性萎缩及化生性萎缩^[2],随着萎缩的不断发展可逐渐进展为肠上皮化生和异型增生,又称为非典型增生或上皮内瘤变,上皮内瘤变是较严重的癌前病变。西医对于慢性萎缩性胃炎伴异型增生的主要治疗手段为根除 Hp 祛除病因,之后采取胃黏膜保护、抗氧化治疗,若病变严重发展为高级别上皮内瘤变时采用胃镜下黏膜剥离术等方法^[3],其治疗的主要目的是遏制疾病的发展趋势,但在逆转肠上皮化生及异型增生方面无明确的治疗措施。中医药诊治慢性萎缩性胃炎在因人制宜的思想指导下结合四诊合参和辨证论治的诊疗方法,针对每例慢性萎缩性胃炎患者均可提出个性化的治疗和生活调摄方案,不仅可以缓解慢性萎缩性胃炎患者胃部不适的症状,提高生活质量,尤其在遏制甚至逆转癌前病变方面发挥了巨大优势^[4]。由于异型增生属于重要的慢性萎缩性胃炎癌前病变^[5],因此本研究主要针对脾胃虚弱型的慢性萎缩性胃炎伴轻、中度异型增生的患者,接受六君子加减方治疗后进行前后的效果对比,以观察六君子加减方干预慢性萎缩性胃炎伴轻、中度异型增生的疗效。

1 资料与方法

1.1 研究对象

纳入 2017 年 12 月—2019 年 12 月就诊于北京大学第一医院中西医结合科门诊的脾胃虚弱型慢性萎缩性胃炎患者。本研究中共纳入 32 例患者,其中男 14 例,年龄 43~70 岁,年龄(57.21±6.41)岁;女 18 例,年龄 33~75 岁,年龄(57.00±10.37)岁。治疗中有 2 例患者未能坚持服用中药脱落处理,其余 30 例患者均足疗程服药并进行胃镜检查。见图 1。

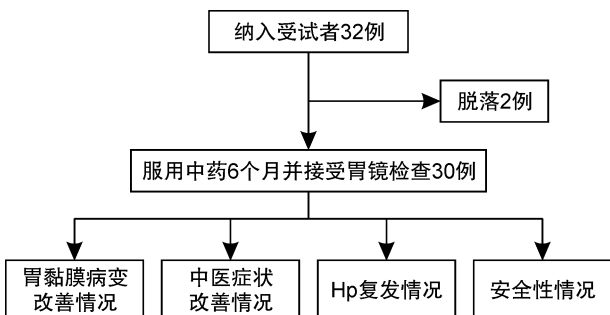


图 1 受试者流程图

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照《中国慢性胃炎共识意见(2017年,上海)》^[3]中关于慢性萎缩性胃炎伴轻、中度异型增生的内镜诊断标准及病理诊断标准。

1.2.2 中医诊断标准 参考《慢性萎缩性胃炎中西医结合诊疗共识意见(2017年)》^[6]中脾胃虚弱证的诊断。

1.3 纳入及排除标准

1.3.1 纳入标准 ①内镜及病理诊断标准参照《中国慢性胃炎共识意见(2017年,上海)》^[3],纳入的患者通过内镜及病理检查为慢性萎缩性胃炎伴轻、中度异型增生的患者;②既往通过呼气试验诊断为 Hp 感染,并通过规范根除治疗后 Hp 转为阴性者;Hp 阳性者,则进行根除治疗且成功后予以纳入;③中医辨证以脾胃虚弱证为主;④年龄 18~75 岁,性别不限;⑤入组患者应签署知情同意书。

1.3.2 排除标准 ①有胃部手术史;②长期服用非甾体类消炎药、质子泵抑制剂、H₂受体阻滞剂;③伴影响研究评价的严重疾病,如严重的血液病、肝病、心脏病、肾脏病、恶性肿瘤;④妊娠期、哺乳期妇女;⑤对本研究用药物过敏者;⑥参加本项目前 3 个月内参加过其他药物临床研究;⑦患者不能正确表达主观感受,不能合作者。

1.4 干预方法

患者以六君子加减方为基础方并结合患者的临床表现进行随症加减,六君子加减方的组成为生黄芪、党参、炒白术、茯苓、陈皮、清半夏、炙香附、三七粉、炙甘草,兼有胀满者,加焦槟榔、紫苏叶;疼痛明显者,加元胡、郁金;反酸明显者,加左金丸、海螵蛸、煅瓦楞子;便秘者,加瓜蒌、当归等润肠通便;同时再结合胃镜及病理诊断结果进行加减用药,活动性炎症见糜烂、出血者加蒲公英、白芨等消肿生肌;萎缩者加丹参、莪术;肠上皮化生者加土鳖虫、五灵脂;异型增生者加半枝莲、藤梨根、白英等清热利湿,防癌抗癌。中药采用饮片煎煮方式,并由北京大学第一医院药剂科统一煎煮,每剂水煎为 400 mL,1 剂/d,早晚饭后分服,连续服用 6 个月。每 2 周进行一次门诊或电话随访,在服药过程中有任何症状变化或不良反应及时将其记录于病例报告表。

1.5 观察指标

1.5.1 胃黏膜病理评分及疗效标准 胃黏膜病理学评分参照《中国慢性胃炎共识意见(2017年,上海)》^[3]及新悉尼系统的直观模拟评分法^[7],将慢性

炎症、活动度、萎缩、肠上皮化生、异型增生分为无、轻、中、重 4 个等级,分别赋予 0、1、2、3 分。患者分别于治疗前及治疗后 6 个月进行胃镜检查。

胃黏膜病理疗效标准参照《慢性萎缩性胃炎中西医结合诊疗共识意见(2017 年)》^[6]中按照改良悉尼系统对萎缩、肠上皮化生及异型增生的程度分级,根据病理程度变化分为进展、稳定、改善。胃黏膜病理改善的有效率=(治愈+显效+好转)/总例数 $\times 100\%$

胃镜检查于北京大学第一医院内镜中心完成,由消化内科同一名医师在窄带成像高清放大胃镜下进行操作,活检部位达到黏膜肌层,并交由北京大学第一医院病理科同一位医师进行观察,以保证病理结果的客观性。

1.5.2 临床症状疗效评判标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[8](2002 版)中有关慢性萎缩性胃炎的指导原则,根据其分级量化标准并结合脾胃虚弱证候特点观察受试者在胃脘胀满、胃脘疼痛、口淡、乏力、气短、胸闷、胃中嘈杂、大便溏稀、大便干燥、暖气反酸、口苦口干、恶心呕吐 12 项症状指标的临床疗效,根据症状的程度将其分为无、轻、中、重 4 个等级并分别赋予 0、1、2、3 分。

症状疗效判定标准:痊愈:症状、体征消失或基本消失,疗效指数 $\geq 95\%$;显效:症状、体征明显改善,70% \leq 疗效指数 $< 95\%$;有效:症状、体征均有好转,30% \leq 疗效指数 $< 70\%$;无效:症状、体征无明显改善,甚或加重,疗效指数 $< 30\%$ 。

1.5.3 Hp 复发标准 服药 6 个月后,复查胃镜前并停用中药 1 个月后进行¹³C 呼气试验,若丰度差值(delta over baseline, DOB) ≥ 4.0 判定为复发。

1.5.4 安全性指标 服用中药前后均进行生命体征的评定及监测其肝脏及肾脏功能,并及时记录不良反应的发生情况。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计软件进行分析,治疗前后的计数资料采用百分数表示,计量资料采用中位数、四分位距表示 $[M(IQR)]$,若符合正态分布采用配对样本 *t* 检验,若不符合正态分布采用非参数秩和检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。由于本研究为探索性临床研究,暂不估算样本量。

2 结果

2.1 治疗前后病理积分比较

治疗后胃黏膜病理总积分较治疗前明显降低($P < 0.05$),异型增生的积分降低显著($P < 0.05$),见表 1。

2.2 治疗前后临床症状积分比较

治疗后的第 3 个月和第 6 个月的症状积分与治疗前相比,可见治疗后胃脘胀满、胃脘疼痛、口淡、乏力、气短、胸闷、暖气反酸及口苦口干积分及

症状积分均较治疗前降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗第 3 个月大便溏稀、大便干燥、恶心呕吐积分较治疗前降低,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗第 6 个月胃中嘈杂、大便干燥及恶心呕吐积分较治疗前降低,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 1 治疗前后胃黏膜病理积分比较 $M(IQR)$

| 病理类型 | 治疗前 | 治疗后 |
|-------|------------|--------------------------|
| 炎症 | 1.00(1.00) | 1.00(0.25) |
| 萎缩 | 1.00(2.00) | 1.00(2.00) |
| 肠上皮化生 | 2.00(1.00) | 2.00(1.25) |
| 异型增生 | 1.00(0.00) | 0 ¹⁾ |
| 活动度 | 0 | 0 |
| 总分 | 6.00(2.00) | 4.00(3.25) ¹⁾ |

与治疗前比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

表 2 患者治疗前后症状积分比较 $M(IQR)$

| 类型 | 治疗前 ($n=32$) | 第 3 个月 ($n=32$) | 第 6 个月 ($n=30$) |
|------|-------------------|--------------------------|--------------------------|
| 胃脘胀满 | 1.00(2.00) | 0(1.00) ¹⁾ | 0(1.00) ¹⁾ |
| 胃脘疼痛 | 1.00(1.00) | 0(1.00) ¹⁾ | 0 ¹⁾ |
| 口淡 | 0(1.00) | 0 ¹⁾ | 0 ¹⁾ |
| 乏力 | 1.00(2.00) | 1.00(1.00) ¹⁾ | 0(1.00) ¹⁾ |
| 气短 | 0(1.75) | 0 ¹⁾ | 0 ¹⁾ |
| 胸闷 | 0(2.00) | 0(0.75) ¹⁾ | 0 ¹⁾ |
| 胃中嘈杂 | 0(1.00) | 0 ¹⁾ | 0 |
| 大便溏稀 | 0(1.00) | 0(1.00) | 0 ¹⁾ |
| 大便干燥 | 0 | 0 | 0 |
| 暖气反酸 | 1.00(2.00) | 0.50(1.00) ¹⁾ | 0(1.00) ¹⁾ |
| 口苦口干 | 2.00(2.00) | 1.00(1.00) ¹⁾ | 1.00(2.00) ¹⁾ |
| 恶心呕吐 | 0 | 0 | 0 |
| 总分 | 9.00(9.75) | 3.50(6.50) ¹⁾ | 2.00(5.00) ¹⁾ |

与治疗前比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.3 治疗前后胃黏膜病理改善情况

治疗 6 个月后复查胃镜示,21 例患者胃黏膜萎缩均处于稳定或改善的情况,9 例患者出现进展。12 例原无萎缩者中有 7 例进展为萎缩,其余 5 例情况稳定;6 例轻度萎缩者中 3 例情况稳定,2 例改善为无萎缩状态,余 1 例进展为中度萎缩;9 例中度萎缩者中 2 例情况稳定,6 例改善且 4 例转为无萎缩状态,余 1 例进展为重度萎缩;3 例重度萎缩者中 1 例情况稳定,2 例情况改善。

治疗 6 个月后复查胃镜显示 24 例患者胃黏膜肠上皮化生均处于稳定或改善的情况,6 例患者出现进展;6 例轻度肠上皮化生者中 2 例情况稳定,4 例进展为中度肠上皮化生;14 例中度肠上皮化生者中 5 例情况稳定,7 例情况改善,余 2 例进展为重度肠上皮化生;10 例重度肠上皮化生者中 5 例情

况稳定,5 例情况改善,无症状进展病例。

治疗 6 个月后复查胃镜病理显示 28 例轻度异型增生患者仅 1 例进展为中度异型增生,1 例情况稳定,26 例患者获得改善,病理检查未见异型增生;2 例中度异型增生者获得改善,病理检查未见异型增生。

2.4 治疗 3 个月后和治疗 6 个月后临床疗效改善率比较

治疗 3 个月后临床总有效率为 75.00%,高于治疗 6 个月后临床总有效率的 86.67%,但差异无统计学意义。具体情况见表 3。

表 3 临床症状疗效比较

| 时间 | 例(%) | | | | 总有效率/% |
|----------|----------|----------|-----------|----------|--------|
| | 痊愈 | 显效 | 有效 | 无效 | |
| 治疗 3 个月后 | 2(6.00) | 6(19.00) | 16(59.00) | 8(25.00) | 75.00 |
| 治疗 6 个月后 | 5(17.00) | 9(30.00) | 12(40.00) | 4(13.00) | 86.67 |

2.5 Hp 复发情况

30 例完成胃镜检查的患者同时接受¹³C 呼气检查且均为 DOB<4.0, Hp 均未复发。

2.6 安全性指标

完成胃镜检查的 30 例患者其肝肾功能均未出现异常,且未见不良反应发生。

3 讨论

慢性萎缩性胃炎属于中医“痞满”“胃痛”“嘈杂”的范畴,其发生、发展是逐渐迁延的过程^[9],按照浅表性胃炎-萎缩-肠上皮化生-异型增生的顺序演变而来,若发展至异型增生阶段而不加以防控则易进展致胃癌阶段。“病久入深,营卫之行涩”,随着异型增生的出现,胃黏膜间质血管损伤、重构而伴发供血不足,胃镜可表现为黏膜粗糙、增生,可伴结节、颗粒,直接反映出血瘀的病机变化^[3]。《素问·四气调神大论》中曾言“是故圣人治未病,不治已乱治未乱”可见在《黄帝内经》时期便提出“治未病”的思想,其中未病先防和既病防变的思想适用于慢性萎缩性胃炎的预防和治疗中,根据慢性萎缩性胃炎的病变发展模式,洞察其演变趋势,抓住病变之转机,早遏其路,化解病邪。《灵枢·百病始生》曾提到过“风雨寒热不得虚,邪不能独伤人”,故慢性萎缩性胃炎亦在脾胃虚弱的基础上,虚邪贼风易侵袭机体,反复刺激黏膜,从而导致胃黏膜受损,产生气滞、瘀血、湿毒等病理产物^[9-12],故对于慢性萎缩性胃炎的治疗应当在根据“间者并行”的原则,补益脾胃以治本,行气、化瘀、除湿以治标。

六君子加减方由生黄芪、党参、炒白术、茯苓、陈皮、清半夏、炙香附、三七粉、炙甘草组成,此方具有益气健脾、燥湿化痰、活血化瘀之疗效。方中黄芪不仅用补气之效以培其本,又虑生肌之效以治其标。陈修远曾提到过“黄芪其主痈疽者,甘能解毒也,久败之疮,肌肉皮毛溃烂,必脓多而痛甚,黄芪如脾而主肌肉也”;《本草纲目拾遗》中写道党参“味甘平,补中益气,和脾胃,除烦恼,解渴,中气微虚”可见党参、黄芪药味均以甘平为主,《素问·藏气法

时论》中曾提到“脾欲缓,急食甘以缓之,以甘补之”,根据五脏所欲之理论亦体现君臣配伍的关系,黄芪为甘味之药,其性和缓温厚为方中治疗脾胃病之主药,加以党参从脾之所欲,以增其补益脾气之效,可视为辅助之臣药。白术味苦甘温,有燥湿健脾、利水消肿之效,在张元素的《医学启源》中提到“脾苦湿,急食苦以燥之,白术”,脾喜燥而恶湿,白术性温益阳可助脾恢复其健运之效,慢性萎缩性胃炎患者胃镜下胃黏膜亦可见水肿之象,白术辅以茯苓健脾利水以期减轻黏膜水肿。半夏为燥湿化痰之代表药,《雷公炮制药性解》中记半夏“下气止呕吐,闭郁散表邪,除湿化痰涎,大和脾胃”,以其燥湿之效以去其湿毒,并和以陈皮行滞气散郁满。三七为本方活血化瘀的代表药物,化瘀血同时不伤其正气,《医学衷中参西录》中曾提到“三七,善化瘀血,又善止血安行……化瘀血又不伤新血,允为理血妙品。”现代基础研究显示,黄芪和三七合用后可针对多个基因及蛋白表达水平从而促进胃黏膜的腺体分泌以改善胃黏膜病变^[13]。本团队在前期基础研究中便发现六君子加减方对损伤后的黏膜具有较好的愈合作用,为临床慢性萎缩性胃炎研究奠定了基础^[14-17]。

结合本研究中所得到的结果,六君子加减方可明显改善慢性萎缩性胃炎患者在胃黏膜炎症、萎缩、肠上皮化生及异型增生的情况,尤其是在异型增生方面效果更佳。30 例轻、中度异型增生的患者中有 28 例患者均得到明显改善,服药 6 个月后的胃镜检查及病理诊断报告中未见异型增生的情况,但由于胃镜下病理组织取材的条件限制未进行胃黏膜定标法进行检查,故仍需长期的追踪随访以更进一步了解胃黏膜的改善状况,明确中医药在治疗慢性萎缩性胃炎伴异型增生方面的临床效果。同时困扰慢性萎缩性胃炎患者的是胃黏膜在发生炎症、萎缩、肠上皮化生及异型增生过程中所出现的一系列胃肠道症状如胃脘胀满、胃脘疼痛、胃中嘈杂、大便溏稀、大便干燥、嗝气反酸、口苦口干等情况,这些症状往往影响患者的饮食、情绪、睡眠从

而导致机体免疫力下降,这与中医所提及的“脾胃为后天之本”的思想相谋合。本研究中六君子加减方在改善胃黏膜病变情况的同时,还可明显缓解患者的胃肠道及胃肠外的症状,患者在饮食、情绪及睡眠情况得到改善后也有利于胃黏膜恢复及逆转癌变,可见六君子加减方在治疗过程中可起到双向调整的作用。由于慢性萎缩胃炎伴异型增生是一个长年各种外来及内伤因素夹杂而成的结果,故其治疗必然也是一个长期的服药过程,在服药的过程中需要警惕药物安全性问题。患者服用六君子加减方 6 个月后,所有患者接受肝脏及肾脏功能检查,均未见肝肾功能异常,同时患者在服药过程中除本身的症状变化,未见其他不良反应发生,故可见六君子加减方在长期用药的安全性方面是可观的,在未来的用药过程中仍需加强对药物安全性的关注。由此可见六君子加减方可有效改善慢性萎缩性胃炎伴异型增生的情况,缓解不适症状,同时安全性好,具有一定的研究价值。

本研究的一大特点是选取的患者均为存在异型增生的患者,针对性强且在观察期间仅服用中药未增加其他西药辅助治疗,同时所有患者均已经根除 Hp,较同期研究相比合理排除根除 Hp 与否的混杂因素,更加凸显中药本身对胃黏膜病变的治疗作用,研究结果显示中医症状改善有效率达 86.67%,萎缩和肠上皮化生的情况有不同程度的改善,其中异型增生较治疗前有较大幅度的逆转,28 例患者异型增生均获得改善,凸显了中药的疗效,为进一步开展更为严谨的随机对照研究提供了依据。本研究局限在于研究中慢性萎缩性胃炎伴异型增生样本量较少,且尚未应用黏膜定标活检等新技术评估胃黏膜病变,同时未进行 OLGA 和 OLGIM 分期分级,未来将在此研究基础上完善研究以期通过大样本、多中心随机对照研究进一步探索。

参考文献

- [1] Plummer M, Buiatti E, Lopez G, et al. Histological diagnosis of precancerous lesions of the stomach: a reliability study[J]. *Int J Epidemiol*, 2002, 31(4): 716-720.
- [2] Rugge M, Correa P, Dixon MF, et al. Gastric mucosal atrophy: interobserver consistency using new criteria for classification and grading[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2002, 16(7): 1249-1259.
- [3] 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.
- [4] 中国中医药研究促进会消化整合医学分会. 成人幽门螺杆菌引起的胃炎中西医结合诊疗专家共识(2020, 北京)[J]. *中医杂志*, 2020, 61(22): 2016-2024.
- [5] 王亚杰, 国嵩, 杨洋, 等. 慢性萎缩性胃炎的流行病学及其危险因素分析[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2019, 27(11): 874-878.
- [6] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 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.
- [7] Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, et al. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994[J]. *J Surg Pathol*, 1996, 20(10): 1161-1181.
- [8] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 130.
- [9] 王灼慧, 成虹, 叶晖, 等. 六君子加减方治疗 HP 根除后慢性萎缩性胃炎伴肠上皮化生的疗效观察[J]. *北京中医药*, 2018, 37(10): 918-922.
- [10] 陈瑶, 张学智等. 张学智教授治疗慢性萎缩性胃炎经验[J]. *时珍国医国药*, 2015, 26(6): 1502-1503.
- [11] 杨淑慧, 余世锋, 曹敏, 等. 劳绍贤分型辨治慢性萎缩性胃炎经验[J]. *广州中医药大学学报*, 2019, 36(1): 124-127.
- [12] 龚雪, 郑邦本. 名医郑邦本治疗慢性萎缩性胃炎伴肠上皮化生临床经验举隅[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2020, 28(9): 709-712.
- [13] 赵唯含, 高康丽, 李宁飞, 等. 黄芪、三七及其配伍对慢性萎缩性胃炎大鼠胃组织 Hedgehog 信号通路的调节作用[J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(5): 1951-1955.
- [14] 张学智, 李超波, 梁文郁, 等. 六君子加减方对胃溃疡大鼠胃黏膜血管活性物质的影响[J]. *北京中医药大学学报*, 2006, 29(2): 108-109, 113.
- [15] 李超波, 张学智, 梁文郁, 等. 六君子加减方对胃溃疡大鼠胃黏膜愈合及胃组织 6-酮-前列腺素 F_{1α} 的影响[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2006, 14(2): 105-107.
- [16] 张学智. 健脾清热活血法治疗损伤性胃黏膜疾病的研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2008.
- [17] 张学智, 李宁, 杨晋翔, 等. 六君子加减方对大鼠胃溃疡黏膜组织生长因子的影响[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2008, 16(2): 81-83.

(收稿日期: 2021-04-12)