

莪连颗粒治疗慢性萎缩性胃炎伴癌前病变的随机多中心双盲双模拟平行对照研究*

丛军¹ 凌江红¹ 李莉¹ 顾志坚¹ 韩力² 贾庆玲¹ 吴辰恒¹ 蔡淦¹

[摘要] 目的:客观评价莪连颗粒治疗慢性萎缩性胃炎伴癌前病变的临床疗效及药物安全性。方法:纳入慢性萎缩性胃炎伴癌前病变脾虚瘀热证的病例 169 例,来自曙光医院、华东医院、龙华医院、岳阳医院、普陀区中医医院和奉贤区中医医院门诊,根据治疗方法分为两组,试验组采用莪连颗粒与胃复春片模拟剂治疗($n=87$),对照组采用胃复春片和莪连颗粒模拟剂治疗($n=82$),疗程 12 周。比较两组患者胃黏膜组织病理学疗效、治疗前后中医证候积分及单项症状积分,并进行安全性分析。结果:两组的病理总有效率在胃黏膜慢性炎症、活动性、萎缩、肠化和异型增生等方面分别为:试验组 24.68%、55.56%、57.14%、54.43%、75.00%,对照组 21.92%、60.00%、54.79%、55.41%、62.50%,组间比较均差异无统计学意义($P>0.05$)。两组在症状总积分的疗效分别为试验组 89.66%,对照组 87.80%,组间比较差异无统计学意义($P>0.05$);胃脘疼痛、胃脘痞满、胃脘不适、纳差、乏力、便溏、口苦、口气重等单个症状的疗效比较,组间差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:莪连颗粒治疗脾虚瘀热证型慢性萎缩性胃炎伴癌前病变,可明显改善患者临床症状,逆转胃黏膜的萎缩及肠化生,且安全性较好,与胃复春疗效相当。

[关键词] 莪连颗粒;脾虚瘀热型;慢性萎缩性胃炎;癌前病变;多中心临床研究;平行对照

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2023.05.05

[中图分类号] R259 [文献标志码] A

Randomized, multicenter, double-blind, double dummy, parallel controlled study of Elian granules in the treatment of chronic atrophic gastritis with precancerous lesions

CONG Jun¹ LING Jianghong¹ LI Li¹ GU Zhijian¹ HAN Li²
JIA Qingling¹ WU Chenheng¹ CAI Gan¹

(¹Department of Gastroenterology, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 200021, China; ²Department of Traditional Chinese Medicine, Huadong Hospital Affiliated to Fudan University)

Corresponding author: CAI Gan, E-mail: caiganp@126.com

Abstract Objective: To objectively evaluate the clinical efficacy and drug safety of Elian granules in the treatment of chronic atrophic gastritis with precancerous lesions. **Methods:** One hundred and sixty-nine cases of chronic atrophic gastritis with precancerous lesions conforming to the syndrome of spleen deficiency and blood stasis heat were included. They were from Shuguang Hospital, Huadong Hospital, Longhua Hospital, Yueyang Hospital, Putuo District Hospital of TCM and Fengxian District Hospital of TCM. According to the treatment methods, they were divided into two groups. The test group was treated with Elian granules and Weifuchun tablets simulants($n=87$), and the control group was treated with Weifuchun tablets and Elian granules simulants($n=82$) for 12 weeks. The score of TCM syndromes and efficacy, score of single symptom, pathological analysis of gastric mucosa and safety of the two groups were compared and summarized. **Results:** The total pathological effective rates of the two groups were 24.68%, 55.56%, 57.14%, 54.43%, 75.00% in the experimental group and 21.92%, 60.00%, 54.79%, 55.41%, 62.50% in the control group in terms of gastric mucosa chronic inflammation, activity, atrophy, intestinal metaplasia and dysplasia, respectively. There was no significant difference between the two groups ($P>0.05$). The total scores of the two groups in the symptoms of epigastric pain, epi-

*基金项目:上海市科学技术委员会临床医学领域项目(No:18401971400);国家中医药管理局中医药循证能力建设项目(No:ZZ13-042-2,2019XZZX-XH013);国家中医药管理局第六批全国老中医药专家学术经验继承工作项目(No:国中医药人教发[2017]29号);科技部国家重点研发计划项目(No:2018YFC1704100,2018YFC1704102)

¹上海中医药大学附属曙光医院消化内科(上海,200021)

²复旦大学附属华东医院中医内科

通信作者:蔡淦,E-mail:caiganp@126.com

引用本文:丛军,凌江红,李莉,等.莪连颗粒治疗慢性萎缩性胃炎伴癌前病变的随机多中心双盲双模拟平行对照研究[J].中国中西医结合消化杂志,2023,31(5):340-345. DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2023.05.05.

gastric distension, epigastric discomfort, anorexia, fatigue, loose stools, bitter mouth, and heavy breath were 89.66% in the test group and 87.80% in the control group, respectively, with no statistical difference between the two groups ($P > 0.05$); There was no significant difference in the efficacy of single symptom between the groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** Elian granule can significantly improve the clinical symptoms of patients with chronic atrophic gastritis with precancerous lesions of spleen deficiency and blood stasis heat type, reverse the atrophy of gastric mucosa and intestinal metaplasia, and has good safety, which is equivalent to the effect of gastric rejuvenation.

Key words Elian granules; spleen deficiency and blood stasis heat type; chronic atrophic gastritis; precancerous lesions; multicenter clinical research; parallel control

胃癌是我国发病率位居第一的消化道恶性肿瘤,据中国癌症2015年数据报告,胃癌在我国每年预估有新发病例67.9万例,死亡病例49.8万例,分别约占全球42.6%和45.0%^[1],是危害人民身体健康的重大疾病。胃癌预后与治疗时机密切相关,由于其病因尚未完全阐明,因此实施一级预防比较困难;而如果在病变局限于黏膜层及黏膜下层的早期胃癌阶段实施治疗,患者5年生存率可达到90%以上,但即便是在发达国家,50%以上的确诊患者已进入疾病进展期,通过手术完全切除病灶及转移灶的概率不足50%^[2-3]。一般认为,“慢性非萎缩性胃炎-慢性萎缩性胃炎-胃癌前病变-胃癌”是胃癌发生的基本演变过程。胃癌前病变(precancerous lesion of gastric cancer, PLGC)阶段包括肠上皮化生和异型增生,主要伴存于慢性萎缩性胃炎,是从正常胃黏膜向胃癌转化过程中的一个重要阶段,伴有肠化的萎缩性胃炎发生癌变的概率较不伴有肠化的萎缩性胃炎增高约60%。近年来研究表明,胃癌前病变具有双向转化的特点,早期干预可有效逆转细胞向恶性发展并预防胃癌的发生^[4-5]。因此及时有效的处理胃癌前病变是对胃癌二级预防的关键,对于降低我国胃癌发病率有着积极的临床意义。

首届全国名中医蔡教授依据“治中焦如衡,非平不安”的传统理论,结合分析慢性萎缩性胃炎伴癌前病变的病因病机,以清热解毒、健脾活血为治法遣方用药,创制了上海中医药大学附属曙光医院的院内制剂莪连颗粒(原名乐胃煎或乐胃方),该方在临床应用已30多年,取得良好的疗效,既往的临床研究和基础研究都显示莪连颗粒具有逆转胃癌前病变的作用^[6-8]。本研究拟在既往研究总结的基础上扩大样本量,开展随机、双盲双模拟、平行对照的多中心临床研究,进一步验证中医优势病种的有效方药,客观评价莪连颗粒的临床疗效,为首届全国名中医蔡教授学术经验的传承和推广应用提供循证依据。本研究通过上海中医药大学附属曙光医院伦理委员会批准(No: 2018-632-61-01),中国临床试验注册号: ChiCTR1900024158。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2019年1月—2021年1月就诊的慢性萎

缩性胃炎伴癌前病变符合脾虚瘀热互结证的病例195例,来自上海中医药大学附属曙光医院、上海中医药大学附属龙华医院、复旦大学附属华东医院、上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院、上海市普陀区中医医院和上海市奉贤区中医医院门诊,研究期间因依从性差无法配合治疗脱落26例,最终完成证候疗效观察的有169例,完成胃镜病理复查共154例。根据治疗方法分为两组,试验组采用莪连颗粒与胃复春片模拟剂治疗($n=87$),对照组采用胃复春片和莪连颗粒模拟剂治疗($n=82$),疗程12周。两组患者除性别外,治疗前年龄、胃黏膜病理类型、分级等资料相比较,均差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表1。

表1 两组患者基线资料比较 例(%)

基线资料	总样本 ($n=169$)	试验组 ($n=87$)	对照组 ($n=82$)
性别			
男	87(51.48)	53(60.92)	34(41.46)
女	82(48.52)	34(39.08)	48(58.54)
年龄/岁	57.9±9.5	57.4±10.3	58.4±8.5
胃黏膜病理			
萎缩	146	75	71
+	71(48.63)	31(41.33)	40(56.34)
++	60(41.10)	36(48.00)	24(33.80)
+++	15(10.27)	8(10.67)	7(9.86)
肠化	153	79	74
+	53(34.64)	23(29.11)	30(40.54)
++	75(49.02)	44(55.70)	31(41.89)
+++	25(16.34)	12(15.19)	13(17.57)
异型增生	13	7	6
+	12(92.31)	7(100.00)	5(83.33)
++	1(7.69)	0	1(16.67)

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》^[9]。胃镜诊断标准:黏膜表现为红白相间,以白相为主,皱襞变平甚至消失,部分黏膜可有血管暴露;或者伴有颗粒或结节状等表现。病理诊断标准:萎缩是指胃固有腺体的减少,可有两种情况:化生性萎缩和非化生性萎缩,前者即为胃固有腺体被

肠上皮化生或假幽门腺化生的腺体所替代;后者则为胃固有腺体被纤维或纤维肌性组织所替代,或由炎性细胞浸润引起胃黏膜固有腺体数量减少。分成无、轻度、中度和重度 4 级(0、+、++、+++)。幽门螺杆菌诊断:组织学、快速尿素酶、细菌培养、呼气试验中任何一项阳性即为幽门螺杆菌现症感染。

1.2.2 中医诊断标准 参照 2004 年版陈湘君主编《中医内科学》和 1997 年版《中药新药临床试验指导原则》中胃络瘀血症和脾胃虚弱证的兼证纳入受试者。证型:脾虚瘀热互结型。主症:胃脘不适、胃脘痞满、胃脘疼痛。次症:乏力;纳差;便溏;口气重;口苦。舌象:舌质暗红和(或)有瘀斑、瘀点,舌边有齿痕,舌苔白或黄。脉象:细或弱。主症至少 1 项,兼有次症 1 项或以上,舌脉符合者,即可确诊。

1.3 纳入与排除标准

1.3.1 纳入标准 ①符合西医胃镜和病理诊断标准,中医辨证属脾虚瘀热互结型;②试验前 2 个月内经胃镜检查证实慢性萎缩性胃炎伴癌前病变诊断,并未接受过治疗;③年龄 18~70 岁,男女不限;④受试者知情同意,并签署相关文件。

1.3.2 排除标准 ①合并消化性溃疡者;②病理诊断胃黏膜有重度异型增生、疑有恶性变者;③合并呼吸、循环、泌尿、血液、神经系统等严重患者;④妊娠期、哺乳期或计划妊娠患者;⑤对本研究所用药物或其成分过敏者;⑥精神病患者或不能合作者。以上一点符合即排除。

存在以下情况予以剔除:受试者未按照试验方案用药,或服药依从性差,或自行服用其他相关治疗药物者;纳入后发现不符合纳入标准或符合排除标准;在观察中自然脱落无任何可利用数据者。

1.4 治疗方法

试验组采用莪连颗粒与胃复春片模拟剂治疗,莪连颗粒:由莪术 15 g、丹参 10 g、当归 10 g、黄连 3 g、蒲公英 30 g、白花蛇舌草 30 g、党参 10 g、蜜麸炒白术 10 g、生甘草 6 g、制半夏 10 g、陈皮 6 g、白茯苓 12 g 组成,制备成中药颗粒剂,饭后 1 h 开水冲服。每次 2 袋,每日 2 次,同时服用胃复春片模拟剂 4 片,每日 3 次,疗程 12 周。

对照组采用胃复春片和莪连颗粒模拟剂治疗。胃复春片:每次 4 片,每日 3 次,饭后 1 h 温开水送服,连用 12 周(每片含药 0.36 g),同时服用莪连颗粒模拟剂,每日 2 袋,温水冲服,早晚 2 次口服。

幽门螺杆菌阳性者,在上述治疗前予以四联杀菌治疗:奥美拉唑 20 mg/次,每日 2 次;克拉霉素 500 mg/次,每日 2 次;阿莫西林 1.0 g/次,每日 2 次;枸橼酸铋钾 220 mg/次,每日 2 次;疗程 14 d。青霉素过敏者,予甲硝唑 0.4 g/次,每日 3 次,替代阿莫西林。

筛选入组后,对患者进行一般情况和中医证候

采集;治疗期间患者每 2 周复诊 1 次,并询问临床症状及有无不良事件发生;用药满 12 周后,全面复查患者效应性指标、安全性指标,做临床疗效评价及安全性评估。

1.5 临床疗效

1.5.1 中医证候积分及疗效评价 观察项目为治疗前后患者胃脘疼痛、胃脘痞满、胃脘不适、纳差、乏力、便溏、口苦、口气重等症状的情况(参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[10]),按其轻重分为 4 级(0、I、II、III),积分分别为 0、3、5、7 分。

中医证候疗效评价采用尼莫地平法。判断标准:疗效指数=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分 $\times 100\%$; $\geq 90\%$ 临床痊愈; $\geq 70\%$ 显效; $\geq 30\%$ 有效; $< 30\%$ 无效。总有效率=(痊愈例数+显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.5.2 胃黏膜组织学评分及疗效评价 由高年资胃镜医师固定进行胃镜操作和活检取材,取胃窦大弯、小弯各 1 块胃黏膜组织做病理检查,治疗前后力求取材部位一致。胃黏膜病理诊断标准参考 2017 年《中国慢性胃炎共识意见》^[9],按萎缩、肠化、慢性炎症及活动性程度的无、轻、中、重度,分别计 0、1、2、3 分。

慢性炎症评判根据黏膜层慢性炎性反应细胞的密集程度和浸润深度分级,两可时以前者为主,共分为 4 个等级。正常:单个核细胞每高倍视野不超过 5 个;轻度:慢性炎性细胞较少,不超过黏膜层的 1/3;中度:慢性炎性细胞较密集,不超过黏膜层的 2/3;重度:慢性炎性细胞密集,占据黏膜全层。密度程度计算时避开淋巴滤泡和周围的小淋巴细胞区。

活动性评判依据慢性炎性反应背景上中性粒细胞浸润程度分为 3 个等级。黏膜固有层有少数中性粒细胞浸润者为轻度;有较多中性粒细胞浸润,存在于表面上皮细胞、腺管上皮内或小凹上皮细胞者为中度;黏膜层中性粒细胞分布较密集,除存在中度表现还可见小凹脓肿者为重度。

萎缩程度评判以胃黏膜固有腺体数量减少各 1/3 计算。黏膜固有腺体数减少不超过原有腺体总数的 1/3 为轻度萎缩;黏膜固有腺体数减少数量在原有腺体数量的 1/3~2/3 之间者为中度萎缩;黏膜固有腺体数减少超过原有腺体数的 2/3,仅残留少数腺体,甚至完全消失者为重度萎缩。

肠化程度评判标准:轻度为肠化生部分区域占腺体和表面上皮总面积的 1/3 以下;中度为肠化生部分区域占腺体和表面上皮总面积的 1/3~2/3;重度为肠化生部分区域占腺体和表面上皮总面积的 2/3 以上。

病理疗效评判根据以上胃黏膜组织学评分,计算各种单个病理表现的改善等级和总积分改善程

度。痊愈:病理组织学检查表明胃黏膜慢性炎症、腺体萎缩、肠上皮化生等情况消失或恢复正常;显效:病理组织学检查表明胃黏膜慢性炎症、腺体萎缩、肠上皮化生等情况较治疗前改善2个等级;有效:病理组织学检查表明胃黏膜慢性炎症、腺体萎缩、肠上皮化生等较治疗前改善1个等级;无效:胃黏膜病理表现较治疗前无明显改善,甚至恶化。总有效率=(痊愈例数+显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.5.3 安全性评价 分别于治疗前后,检测受试者血、尿、粪常规及肝肾功能(谷丙转氨酶、谷草转氨酶、肌酐、尿素氮)、心电图等安全性指标;记录患者试验期间服药后的相关不良反应,评价药物安全性。

1.6 统计学方法

采用 SAS 9.2 软件对数据进行统计学分析。计量资料:如数据服从正态分布或近似正态分布,

用 $\bar{X} \pm S$ 表达, t 检验用于两独立样本组间比较;不服从正态分布的数据,用中位数(M)、最小值和最大值(Min, Max)表达,采用秩和检验。等级资料以频数(%)描述,并予以秩和检验、 χ^2 检验。结果以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床证候疗效及单项症状积分

记录患者治疗前后在胃脘疼痛、胃脘痞满、胃脘不适、乏力、纳差、便溏、口苦、口气重等症状的情况,两组患者治疗前后证候疗效结果显示:试验组总有效率为 89.66%,对照组总有效率为 87.80%,两组患者的临床症状总积分及单项症状积分在治疗期间复诊访视节点均逐渐减少,单项症状的有效率除了纳差症状在对照组疗效较好,其他单项症状疗效显示试验组较为突出,但以上结果组间比较均差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 两组治疗前后症状总积分和单项症状积分比较

组别	治疗前	治疗后 4 周	治疗后 8 周	治疗后 12 周	有效率/%
试验组					
症状总积分	21.60 \pm 7.89	13.97 \pm 7.58	10.13 \pm 5.94	6.54 \pm 5.64	89.66
胃脘疼痛	3.25 \pm 1.78	2.24 \pm 1.77	1.63 \pm 1.58	0.87 \pm 1.45	70.11
胃脘痞满	3.89 \pm 1.50	2.80 \pm 1.48	1.93 \pm 1.67	1.41 \pm 1.62	77.01
胃脘不适	3.60 \pm 1.51	2.52 \pm 1.62	1.93 \pm 1.56	1.54 \pm 1.55	64.37
纳差	2.30 \pm 1.82	1.54 \pm 1.66	1.11 \pm 1.54	0.68 \pm 1.31	49.43
乏力	2.61 \pm 1.54	1.57 \pm 1.65	1.03 \pm 1.43	0.79 \pm 1.33	56.32
便溏	1.53 \pm 1.58	0.69 \pm 1.31	0.66 \pm 1.25	0.21 \pm 0.77	42.53
口苦	2.40 \pm 1.72	1.45 \pm 1.62	1.00 \pm 1.42	0.62 \pm 1.22	57.47
口气重	1.97 \pm 1.86	1.20 \pm 1.56	0.79 \pm 1.33	0.38 \pm 1.00	47.13
对照组					
症状总积分	20.10 \pm 7.36	12.94 \pm 7.21	9.93 \pm 5.76	6.01 \pm 4.67	87.80
胃脘疼痛	3.22 \pm 1.89	2.12 \pm 1.62	1.57 \pm 1.74	0.90 \pm 1.43	69.51
胃脘痞满	3.78 \pm 1.71	2.40 \pm 1.71	2.01 \pm 1.54	1.39 \pm 1.51	70.73
胃脘不适	3.65 \pm 1.28	2.50 \pm 1.62	2.28 \pm 1.38	1.82 \pm 1.52	62.20
纳差	2.13 \pm 1.69	1.65 \pm 1.73	1.10 \pm 1.45	0.40 \pm 1.03	52.44
乏力	2.27 \pm 1.91	1.49 \pm 1.67	0.93 \pm 1.48	0.59 \pm 1.20	51.52
便溏	1.24 \pm 1.61	0.48 \pm 1.10	0.37 \pm 0.99	0.11 \pm 0.57	36.59
口苦	2.01 \pm 1.77	1.27 \pm 1.53	1.02 \pm 1.43	0.40 \pm 1.03	52.44
口气重	2.01 \pm 2.51	0.98 \pm 1.46	0.65 \pm 1.29	0.37 \pm 0.99	45.12

2.2 胃黏膜组织病理疗效

154 例胃镜复查的患者中,治疗前组织病理学显示有萎缩的患者共 146 例,治疗后新增萎缩 4 例,其中试验组 77 例,对照组 73 例,治疗有效率分别为 57.14%和 54.79%;具有肠化的患者共 153 例,试验组 79 例,对照组 74 例,治疗有效率分别为 54.43%和 55.41%;具有慢性炎症的患者共 150 例,试验组 77 例,对照组 73 例,治疗有效率分别为

24.68%和 21.92%;共有 52 例患者具有炎症活动性,试验组 27 例,对照组 25 例,治疗有效率分别为 55.56%和 60.00%;治疗前具有异型增生的患者共 13 例,治疗后新增 3 例,其中试验组 8 例,对照组 8 例,治疗有效率分别为 75.00%和 62.50%。治疗后新增病例均视为无效,以上疗效均差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

2.3 安全性分析

本研究随访过程中,两组患者血、尿、粪常规及肝肾功能(谷丙转氨酶、谷草转氨酶、肌酐、尿素氮)等安全性检查均未见明显异常,患者未诉有药物相关性不适症状。

表 3 两组患者治疗后胃黏膜组织病理疗效 例

组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效率/%
试验组					
慢性炎症	0	1	18	58	24.68
炎症活动性	1	1	13	12	55.56
萎缩	4	6	34	33	57.14
肠化	6	10	27	36	54.43
异型增生	2	0	4	2	75.00
对照组					
慢性炎症	0	0	16	57	21.92
炎症活动性	0	1	14	10	60.00
萎缩	7	7	26	33	54.79
肠化	7	7	27	33	55.41
异型增生	0	1	4	3	62.50

3 讨论

慢性萎缩性胃炎胃癌前病变在中医中属于“胃脘痛”“胃痞”“嘈杂”等范畴。中医中药治疗在扶正祛邪、提高机体免疫力、抗胃癌侵袭转移等方面的作用日益受到肯定与重视。当前西医药对胃癌前病变的治疗尚无疗效肯定的药物,多以对症治疗为主;中医药治疗的优势在于改善临床症状,提高生活质量,改善胃内环境,提高生理功能,且用药更加人性化和个体化。通过中药配伍治疗或使用中成药如胃复春、摩罗丹等,有一定的延缓甚至逆转胃黏膜萎缩、肠化和异型增生的作用^[11-13]。

曙光医院首届全国名中医蔡淦教授主张从整体观认识慢性萎缩性胃炎,辨证与辨病相结合,参考胃镜病理检查结果作为中医四诊的延伸。胃镜下见胃黏膜充血水肿、或有糜烂、出血,病理显示炎症活动者,中医辨证属湿热内蕴;胃黏膜大片苍白,黏膜下血管网清晰可见,中医辨证为脾胃虚弱,胃体失于滋润濡养,治疗当健脾益气养血;胃黏膜呈颗粒样或结节样增生时,根据清代王清任“结块者,必有形之血也”,中医辨证为瘀血阻滞;病理结果见肠上皮化生或异型增生者,中医辨证则为瘀热内蕴,日久生毒,治则为化瘀通络、清热解毒。据此总结 CAG 伴癌前病变的病机为脾虚、瘀热互结,其中脾胃气虚是其病机根本;脾虚的基础上气滞血瘀、与湿热搏结,渐至瘀热互结,脾虚瘀热并重是病机关键。因此治疗根本大法是健脾益气、化瘀清热,补元气、泻阴火。莪连颗粒的方药组成即以党参、莪术、黄连为君药,分别为健脾、活血、清热的主药,

配伍白术、茯苓、甘草,与党参共同组成四君子汤为健脾益气之基本方;半夏、陈皮与上述四君配伍为六君子汤以健脾益气,杜绝痰湿来源,同时气血津液得以输布,胃膜得以滋养;蒲公英、白花蛇舌草配合黄连清热解毒,清泄阳明之热,丹参、当归辅助莪术活血化瘀,改善胃黏膜血供。该药已在我院临床使用 30 余年,且作为院内制剂安全性好,疗效稳定,彰显了中医药在治疗优势病种方面的优势。本研究结果显示,莪连颗粒治疗慢性萎缩性胃炎胃癌前病变在胃黏膜萎缩、肠化方面的总有效率分别为 57.14%、54.43%;在慢性炎症、炎症活动性方面总有效率分别为 24.68%、55.56%;在异型增生方面总有效率为 75.00%,提示莪连颗粒在逆转胃癌前病变的治疗中有一定的作用。比较治疗前后中医证候积分的变化,莪连颗粒治疗后患者在胃脘疼痛、胃脘痞满、胃脘不适、纳差、乏力、便溏、口干、口气重等症状的总有效率为 89.66%,与课题组既往相关研究的结果一致;且莪连颗粒尤其善于改善胃脘疼痛、胃脘痞满及胃脘不适等单一症状。课题组既往实验研究结果显示,莪连颗粒能够逆转甲基硝基亚硝基胍(MNNG)造模的胃癌前病变大鼠胃黏膜上皮细胞的异型性^[8],这种逆转作用可能是通过抑制 Bcl-2 基因蛋白表达和促进 Fas 基因蛋白表达,诱导胃黏膜上皮细胞发生凋亡来实现的^[14-15],同时莪连颗粒能增加胃黏膜内超氧化物歧化酶/丙二醛比值,从而提高机体抗氧化能力^[16];莪连颗粒还能降低胃癌前病变患者及 MNNG 造模大鼠胃黏膜上皮细胞 DNA 含量和多倍体比率^[17-18]。通过网络药理学的筛选及动物实验证实,莪连颗粒可能通过上调 MAPK 信号通路中 p-JNK 和 p-p38 蛋白的表达,在大鼠 PLGC 的治疗中发挥关键作用^[19]。无论是临床研究还是基础研究,都显示莪连颗粒具有逆转胃癌前病变的作用。

目前认为,胃癌前病变的发生、发展是由气及血入络的复杂渐变过程,血瘀和虚损可能是虚实变化的关键证候要素^[20]。胃复春在临床上广泛应用于慢性萎缩性胃炎、胃癌前病变的治疗与研究,是诊疗共识推荐的中成药^[11],其药物组成包括人参、麸炒枳壳、香茶菜,具有健脾益气、行气除痞、活血解毒的作用,同样用于脾虚气滞或胃络瘀阻证,与莪连颗粒的适用证型较为吻合。本研究通过胃复春平行对照,并采用双盲双模拟的方式,减少主观偏倚。胃复春与莪连颗粒的药物组成虽然不同,但二药的组方原则相似,均以健脾益气为本,蔡淦教授认为脾虚是慢性萎缩性胃炎发生的基础,健脾益气是其治疗的根本大法,理气通络是防治胃癌前病变的关键,二药均具有健脾清热化瘀的作用,在长程治疗后对疾病的症状和病理均有一定的疗效。莪连颗粒能显著提高胃癌前病变患者外周血 T 淋

巴细胞亚群(CD3⁺T、CD4⁺T、CD4⁺T/CD8⁺T)含量^[21],从而提高机体免疫力,这与方中健脾益气的药物组成作用密切相关。

由于慢性萎缩性胃炎胃癌前病变的治疗目前尚无公认的阳性药物,临床研究设计中对照药物选择有一定的困难,胃复春片是国内唯一经国家药监部门批准主治胃癌前病变的中成药,目前已广泛用于萎缩性胃炎癌前病变的治疗^[22-23],也有一定的研究基础,且二药适应证基本一致,因此本研究设计在病证结合的基础上选用了胃复春作为对照药。

4 结束语

胃黏膜组织的病理学改变是本研究的主要效应性指标,治疗前后由同一医师评估及定点取材是保证科学性的重要方法,本研究未能采用定标活检对照治疗前后病理疗效,但尽量专人检查胃镜,并采图记录活检部位,确保位置相对固定。结果比较客观地反映了莪连颗粒治疗慢性萎缩性胃炎伴癌前病变的真实疗效,今后的研究中如能采取定标活检并延长治疗周期将是更加有利的循证依据。

(致谢:感谢上海中医药大学附属龙华医院林江教授、上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院方盛泉教授、上海市普陀区中医医院章语鸣教授、上海市奉贤区中医医院许雷教授及其团队成员对本研究病例收集和随访观察工作的支持与帮助。)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Chen WQ, Zheng RS, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA, 2016, 66(2):115-132.
- [2] Sumiyama K. Past and current trends in endoscopic diagnosis for early stage gastric cancer in Japan[J]. Gastric Cancer, 2017, 20(Suppl 1):20-27.
- [3] Shitara K, Chin K, Yoshikawa T, et al. Phase II study of adjuvant chemotherapy of S-1 plus oxaliplatin for patients with stage III gastric cancer after D2 gastrectomy[J]. Gastric Cancer, 2017, 20(1):175-181.
- [4] 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.
- [5] 焦洋,李玥,吴东,等.不同内镜技术进行早期胃癌筛查的成本效果分析[J].中华消化内镜杂志,2016,33(9):613-617.
- [6] 顾志坚,唐人彦,林江,等.莪连颗粒治疗脾虚瘀热型慢性萎缩性胃炎伴肠化生临床随机对照研究[J].上海中医药杂志,2015,49(4):40-43.
- [7] 丛军,廖玲君,朱梅萍,等.莪连颗粒治疗慢性萎缩性胃炎临床疗效观察[J].安徽中医药大学学报,2015,34(1):27-30.
- [8] 王松坡,蔡淦,窦丹波,等.乐胃煎对大鼠胃癌前病变胃黏膜异型性的影响[J].中国中西医结合消化杂志,2001,9(3):145-147.
- [9] 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.
- [10] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则:试行[M].北京:中国医药科技出版社,2002.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] 田杨,胡文,杨坤,等.胃复春综合评价研究[J].药物流行病学杂志,2022,31(3):147-153.
- [14] 郑舜华,崔儒涛,蔡淦,等.乐胃煎对大鼠胃黏膜上皮异型增生细胞凋亡及调控基因(Bcl-2, Fas, ICE)蛋白表达的影响[J].浙江中医学院学报,1999,23(6):45-48.
- [15] 崔儒涛,蔡淦,程勇,等.乐胃煎对大鼠胃黏膜上皮异型增生细胞凋亡及调控基因的影响[J].中国中西医结合脾胃杂志,2000,8(2):67-69.
- [16] 王松坡,蔡淦,窦丹波,等.乐胃煎对大鼠胃癌前病变的疗效及抗氧化水平的影响[J].中国中医药信息杂志,2000,7(10):21-22.
- [17] 王松坡,窦丹波,蔡淦,等.乐胃煎对51例胃癌前病变患者胃黏膜上皮细胞动力学的影响[J].中医杂志,2001,42(9):558-559.
- [18] 蔡淦,王松坡,窦丹波,等.乐胃煎对胃癌前病变大鼠胃黏膜上皮细胞动力学的影响[J].新中医,2000,32(2):35-37.
- [19] Yi ZR, Jia QL, Lin YL, et al. Mechanism of Elian Granules in the treatment of precancerous lesions of gastric cancer in rats through the MAPK signalling pathway based on network pharmacology[J]. Pharm Biol, 2022, 60(1):87-95.
- [20] 王萍,李鹏,陈紫暄,等.中国整合胃癌前病变临床管理指南[J].中国中西医结合消化杂志,2022,30(3):163-183.
- [21] 杨姗莹,庄羽骁,郭丽坤,等.莪连颗粒治疗慢性萎缩性胃炎癌前病变的疗效及对患者免疫功能的影响[J].中国中西医结合消化杂志,2021,29(9):638-641.
- [22] 中华中医药学会.《胃复春治疗萎缩性胃炎癌前病变临床应用专家共识》项目组,李军祥,等.胃复春治疗萎缩性胃炎癌前病变临床应用专家共识[J].中医杂志,2023,64(2):212-216.
- [23] 韩啸,李军祥.《胃复春治疗萎缩性胃炎癌前病变临床应用专家共识》解读[J].中国中西医结合消化杂志,2023,31(2):122-125.

(收稿日期:2023-02-08)