

脾胃培源方对慢性萎缩性胃炎伴肠上皮化生 脾胃虚弱证患者的临床疗效观察*

王杰雨¹ 曹青林¹ 裴蓓¹ 董港¹ 李学军²

[摘要] 目的:观察脾胃培源方对慢性萎缩性胃炎(CAG)伴肠上皮化生(IM)脾胃虚弱证患者的临床疗效。方法:选取安徽中医药大学第二附属医院 2021 年 5 月—2022 年 9 月的 56 例 CAG 伴 IM 脾胃虚弱证的初诊患者作为研究对象。嘱患者口服脾胃培源方治疗 24 周,记录并比较治疗前后患者的临床证候积分、病理积分的变化;胃炎分期标准 OLGA)、IM 分期标准(OLGIM)分级分期积分变化;ELISA 法检测血清胃蛋白酶原 I、II (PG I、PG II)、PG I /PG II 比值(PGR)、胃泌素-17(G-17)水平;RT-PCR 技术检测治疗前后胃组织 CDX2、MUC2 mRNA 的相对表达量。结果:3 例未完成胃镜及组织病理学检查,5 例中途脱落。治疗后总有效率为 93.75%(45/48),患者的临床证候积分呈持续性下降(除第 4 周外, $P<0.05$),病理积分较治疗前也明显降低($P<0.05$),OLGA、OLGIM 分级分期积分也明显降低($P<0.05$),血清 PG I、PG II、PGR、G-17 较治疗前明显升高($P<0.05$),胃黏膜 CDX2、MUC2 mRNA 表达水平较治疗前明显降低($P<0.05$)。结论:脾胃培源方对 CAG 伴 IM 脾胃虚弱证患者疗效显著,且能降低此类患者罹患胃癌的风险。

[关键词] 脾胃培源方;慢性萎缩性胃炎;肠上皮化生;胃癌风险

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2023.08.10

[中图分类号] R573.3 [文献标志码] A

Efficacy of Piwei Peiyuan Decoction on patients with chronic atrophic gastritis with intestinal metaplasia of spleen-stomach weakness syndrome

WANG Jieyu¹ CAO Qinglin¹ PEI Bei¹ DONG Gang¹ LI Xuejun²

(¹Anhui University of Chinese Medicine, Hefei, 230000, China; ²Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine)

Corresponding author: LI Xuejun, E-mail: lixuejun0308@126.com

Abstract Objective: To observe the clinical efficacy of Piwei Peiyuan Decoction on patients with chronic atrophic gastritis(CAG) with intestinal metaplasia(IM) of spleen-stomach weakness syndrome. **Methods:** Fifty-six patients diagnosed with chronic atrophic gastritis with intestinal metaplasia of spleen-stomach weakness syndrome in the Second Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine were selected from May 2021 to September 2022. All the patients were treated with Piwei Peiyuan Decoction for 24 weeks, and the changes of the patients' clinical syndrome score, pathological score, integral changes of OLGA, OLGIM, the level of the serum pepsinogen I, II (PG I, PG II), the ratio of PG I /PG II (PGR), gastrin-17 (G-17) by ELISA, the relative expression of CDX2 mRNA and MUC2 mRNA in gastric tissues by qRT-PCR were recorded and compared before and after treatment. **Results:** Three cases did not complete gastroscopy and histopathological examination, and Five cases fell off halfway. The total effective rate after treatment was 93.75%(45/48), the clinical symptom score of patients decreased continuously(except for the 4th week, $P<0.05$), the pathological score was significantly lower than that before treatment($P<0.05$), and the graded staging score of OLGA and OLGIM was also significantly reduced($P<0.05$). Serum PG I, PG II, PGR, G-17 levels were significantly higher than those before treatment($P<0.05$). The expression levels of CDX2 mRNA and MUC2 mRNA in the gastric mucosa were significantly lower than those before treatment($P<0.05$). **Conclusion:** Piwei Peiyuan Decoction has a significant effect on patients with chronic atrophic gastritis with intestinal metaplasia of spleen-stomach weakness syndrome, and can reduce the risk of gastric cancer in such patients.

Key words Piwei Peiyuan Decoction; chronic atrophic gastritis; intestinal metaplasia; gastric cancer risk

*基金项目:安徽省自然科学基金项目(No:2008085MH265)

¹安徽中医药大学(合肥,230000)

²安徽中医药大学第二附属医院消化内科

通信作者:李学军, E-mail: lixuejun0308@126.com

引用本文:王杰雨,曹青林,裴蓓,等.脾胃培源方对慢性萎缩性胃炎伴肠上皮化生脾胃虚弱证患者临床疗效观察[J].中国中西医结合消化杂志,2023,31(8):625-629. DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2023.08.10.

慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)系多种原因引起的胃黏膜固有腺体被破坏,腺体数量减少的一种常见的消化系统良性疾病^[1]。CAG常伴有不同程度的肠上皮化生(intestinal metaplasia, IM)^[2]。1922年 Correa 级联学说就提出了萎缩性胃炎以及 IM 有发展成胃癌的可能^[3]。目前 CAG 发病机制尚不完全明确。现有研究认为 CAG 的发生多数与 Hp 感染、遗传、饮食习惯、自身免疫、药物损伤等多种因素相关^[4]。目前西医对此病尚无特效疗法,主要是采取根除 Hp、抑酸、护胃、促胃动力等对症治疗,以缓解患者的临床症状,同时补充适量微量元素叶酸及必要的维生素^[5],但不能从根本上阻断或逆转其发展成为胃癌的进程^[6-7]。而中医药对于治疗 CAG 伴 IM 有着独特的优势,不仅可以缓解临床症状,还能够改善胃黏膜病理状态^[8-9]。脾胃培源方是吾师基于“调平归源”治则创制的临床经验方,对 CAG 患者临床症状的改善效果显著且能够促进胃黏膜修复^[10-12],但对异型增生、腺体萎缩的改善研究较少。本研究将脾胃培源方作为干预措施,观察治疗 CAG 伴广泛 IM 的疗效,证实其有效性,为临床治疗提供新的思路与方法。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 5 月—2022 年 9 月在安徽中医药大学第二附属医院脾胃科门诊、住院部收治的 56 例脾胃虚弱型 CAG 伴 IM 的患者。治疗过程中 3 例未完成胃镜及病理复查,5 例中途脱落,其余 48 例按照规定完成了规定疗程及各种检查。其中男 26 例,女 22 例;平均年龄(60.52±8.43)岁。本研究符合伦理学标准及赫尔辛基宣言(2013 年修订版)。本研究经安徽中医药大学第二附属医院伦理委员会批准(No:2022-zj-20)。

1.2 诊断标准

镜下及病理参照《慢性胃炎的内镜分型分级标准及治疗的试行意见》^[13]、《中国慢性胃炎共识意见》^[14]中的相关诊断标准;中医证型标准参考《慢性萎缩性胃炎中医诊疗共识意见》^[15]。主症:胃脘胀满或隐痛,胃部喜按或喜暖;次症:食少纳呆,大便稀溏,倦怠乏力,气短懒言,食后脘闷;舌脉:舌质淡,脉细弱。主症必备并具次症 2 项以上即可明确辨证。

1.3 病例筛选标准

1.3.1 纳入标准 ①符合 CAG 伴 IM 的诊断标准;②胃镜及病理检查报告证实;③符合上述脾胃虚弱证诊断标准;④年龄 20~75 岁;⑤ 2 周内未服用与该病相关的治疗药物。

1.3.2 排除标准 ①CAG 并合并胃肠恶性肿瘤、消化道溃疡者;②合并严重并发症的患者(心、肝、

肾、血液系统);③有胃部手术史者;④合并有精神疾病,无法配合者;⑤妊娠期或哺乳期女性。

1.3.3 脱落标准 ①服药过程中出现严重的不良反应者;②主动要求退出试验者;③失访者;④服药超过 30 d,症状持续加重者。

1.3.4 剔除标准 ①基本资料不全者;②依从性差,未按治疗方案用药者;③同时服用其他治疗该病的药物或进行相关治疗者。

1.4 治疗方法

采用脾胃培源方治疗,具体药物为:生白术 20 g,炙黄芪 18 g,石斛 15 g,生白芍 10 g,香附 10 g,刘寄奴 6 g。随症加减:失眠多梦者加茯苓神;烧心反酸者加海螵蛸、煅瓦楞子;暖气呕恶者加旋覆花、煅赭石;心烦急躁者,加黄芩、郁金;脘腹胀者加枳实、枳壳;纳差者加炒谷麦芽;口干者加麦冬、沙参等。水煎服,一日一剂,早晚餐后半小时各 200 mL。嘱患者服药期间禁食生冷油炸辛辣刺激食物,畅情志。服用 24 周。

嘱患者于治疗前、治疗后的第 4、8、12、16、20、24 周分别按时到门诊复诊,并填写相关症状量表,24 周结束后停药。复查胃镜、组织病理学及实验室指标。

1.5 观察指标

1.5.1 中医证候积分 根据《中药新药临床研究指导原则》^[16]和《慢性萎缩性胃炎中医诊疗共识意见》^[15]制定中医证候积分,分为无、轻、中、重 4 个轻重等级,主症依次赋予 0、3、6、9 分;次症依次赋予 0、1、2、3 分。

1.5.2 内镜及病理积分 CAG 内镜及病理诊断参考 2017 年《中国慢性胃炎共识意见》^[14]。4 级分别记 0、3、6、9 分。

1.5.3 胃炎分期标准和 IM 分期标准 参照国际提出的胃炎分期标准(operative link for gastritis assessment, OLGA)^[17]和 Capelle 等^[18]提出的 IM 分期标准(operative link for gastritis intestinal metaplasia assessment, OLGIM),并且给 OLGA 和 OLGIM 分期各期赋分,0~IV 期分别记 0、1、2、3 分。见表 1、2。

1.5.4 血清学指标 采集患者 5 mL 空腹静脉血,高速离心后分离出血清,采用 ELISA 法检测患者治疗前后的血清胃蛋白酶原 I (PG I)、胃蛋白酶原 II (PG II)、PG I/PG II 比值(PGR)、胃泌素-17(G-17)水平。

1.5.5 CDX2、MUC2 mRNA 相对表达量 取胃组织用液氮充分研磨离心后,快速提取并纯化总 RNA,检测总 RNA 浓度,按照试剂盒说明逆转录成 cDNA 后行 RT-qPCR 扩增及定量检测。以 GAPDH 为内参,2^{-ΔΔCt} 法计算 mRNA 相对表达量。CDX2、MUC2 的引物序列见表 3。

表 1 CAG 的 OLGA 分期系统

胃窦(角)	胃体			
	无萎缩	轻度萎缩	中度萎缩	重度萎缩
无萎缩	0 期	I 期	II 期	III 期
轻度萎缩	I 期	I 期	II 期	III 期
中度萎缩	II 期	II 期	III 期	IV 期
重度萎缩	III 期	III 期	IV 期	IV 期

表 2 CAG 的 OLGIM 分期系统

胃窦(角)	胃体			
	无 IM	轻度 IM	中度 IM	重度 IM
无 IM	0 期	I 期	II 期	III 期
轻度 IM	I 期	I 期	II 期	III 期
中度 IM	II 期	II 期	III 期	IV 期
重度 IM	III 期	III 期	IV 期	IV 期

表 3 RT-PCR 引物序列

名称	引物序列
CDX2	上游:5'-CATGCTAGGGAGAGTCCTG-3' 下游:5'-TTTCACCGAGGCTGATCTG-3'
MUC2	上游:5'-CTACTGGTGTGAGTCCAAGG-3' 下游:5'-CACTTGGAGGAATAAACTGGAG-3'
GAPDH	上游:5'-CAGGAGGCATTGCTGATGAT-3' 下游:5'-GAAGGCTGGGGCTCATT-3'

1.6 安全性评定

观察患者疗程中可能出现的不良反应。于治疗前后分别监测患者的血、尿、便常规及肝肾功能。

1.7 临床疗效评定

①痊愈:主要症状、体征消失或基本消失,疗效指数 ≥ 95%;②显效:主要症状、体征明显改善,70% ≤ 疗效指数 < 95%;③有效:主要症状、体征明显好转,30% ≤ 疗效指数 < 70%;④无效:未达到以上所述疗效,甚或加重,疗效指数 < 30%。

采用尼莫地平法,疗效指数 = [(治疗前积分 - 治疗后积分) / 治疗前积分] × 100%。总有效率 = 痊愈率 + 显效率 + 有效率。

1.8 统计学分析

采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析,计量资料采用 t 检验,计数资料用 χ² 检验;等级资料采用 Wilcoxon 秩和检验,以 P < 0.05 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效

48 例患者治疗 24 周后的总有效率为 93.75%,其中痊愈 18 例(37.50%),显效 22 例(45.87%),有效 5 例(10.42%),无效 3 例(6.25%)。

2.2 治疗前后中医证候积分变化。

患者治疗后中医证候积分持续下降,除第 4 周

与治疗前比较差异无统计学意义外,第 8、12、16、20、24 周的证候积分与治疗前比较差异均有统计学意义(P < 0.05)。见表 4。

表 4 治疗前后中医证候积分变化 分, X ± S

时间	积分
治疗前	15.00 ± 5.27
治疗后 4 周	12.56 ± 4.61
治疗后 8 周	10.17 ± 4.04 ¹⁾
治疗后 12 周	8.35 ± 3.78 ¹⁾
治疗后 16 周	5.89 ± 3.35 ¹⁾
治疗后 20 周	4.56 ± 2.97 ¹⁾
治疗后 24 周	1.63 ± 2.27 ¹⁾

与治疗前比较,¹⁾P < 0.05。

2.3 治疗前后胃镜病理积分变化

48 例患者治疗后胃窦、胃角、胃体部位的萎缩积分与 IM 积分均显著降低(P < 0.05),见表 5。

2.4 患者治疗前后 OLGA 和 OLGIM 分级分期变化

经 24 周治疗后 OLGA 和 OLGIM 分级分期 III、IV 期患者占比明显减少,OLGA 和 OLGIM 积分也明显降低(P < 0.05)。见表 6、7。

2.5 患者治疗前后血清 PG I、PG II、PGR、G-17 水平变化

经 24 周治疗后患者血清 PG I、PG II、PGR、G-17 水平较治疗前明显升高(P < 0.05),见表 8。

表 5 治疗前后胃镜病理积分变化 分, X ± S

时间	胃体	胃窦	胃角
治疗前			
萎缩积分	4.92 ± 1.92	4.73 ± 2.29	6.08 ± 1.83
IM 评分	5.79 ± 1.72	5.61 ± 1.51	5.93 ± 1.86
治疗后			
萎缩积分	1.88 ± 2.49	3.11 ± 2.99	2.10 ± 2.79
IM 评分	3.65 ± 2.33	4.12 ± 2.48	3.12 ± 2.60

表 6 治疗前后 OLGA 和 OLGIM 分级分期变化

分期	OLGA		OLGIM	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
0 期	0	8(16.67)	0	3(6.25)
I 期	0	10(20.83)	0	8(16.67)
II 期	13(27.08)	22(45.83)	12(25.00)	25(52.08)
III 期	24(50.00)	6(12.50)	23(47.92)	9(18.75)
IV 期	11(22.92)	2(4.17)	13(27.08)	3(6.25)

表 7 OLGA 和 OLGIM 积分 分, X ± S

时间	OLGA 积分	OLGIM 积分
治疗前	3.38 ± 0.70	3.17 ± 0.81
治疗后	2.63 ± 0.98	2.58 ± 0.85

表 8 治疗前后血清 PG I、PG II、PGR、G-17 水平变化

时间	PG I	PG II	PGR	G-17
治疗前	53.80±7.47	8.24±1.11	6.52±0.85	8.74±1.19
治疗后	101.90±11.54	10.84±1.50	10.32±1.15	11.85±1.51

2.6 患者治疗前后胃组织中 CDX2、MUC2 基因相对表达量的变化

经治疗后患者胃组织中 CDX2、MUC2 mRNA 相对表达量明显降低 ($P < 0.05$)。见图 1。

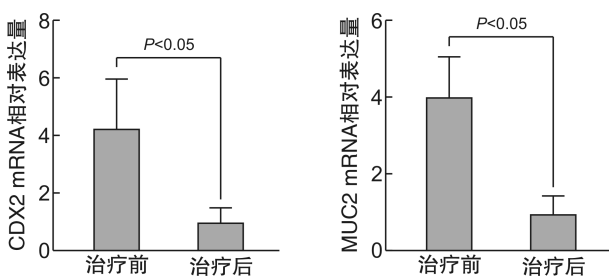


图 1 胃组织中 CDX2、MUC2 mRNA 治疗前后表达水平

3 讨论

CAG 伴 IM 是消化系统的常见疾病,无特异性症状,一般以上腹部隐痛、胀满、嗝气、食欲不振等为主要临床表现,容易被患者及临床医生忽视。有研究证实 IM 是胃癌的独立危险因素^[19]。国外一项随访研究观察的患者中,有 1/50 的 CAG、1/39 的 CAG 伴 IM 在 20 年内进展成胃癌^[20]。因此,及时阻断 IM 的发展进程,是降低胃癌发生率,提高患者生存质量的重要途径。

CAG 伴 IM 属中医“胃脘痛”、“胃痛”、“反酸”、“嘈杂”的范畴^[21]。本病病位在胃,与肝脾两脏关系密切。本病多是由于脾胃素虚、情志失调、药食所伤、外邪侵袭等多种因素所致气机郁滞、脾胃运化功能失调。而后进一步导致气滞、血瘀、痰湿等病理因素妨碍脾胃气机升降,本虚和邪实夹杂^[22]。但因其病情缠绵,耗伤正气,以脾胃虚弱为主,血瘀贯穿于疾病发生的全过程^[23]。李学军教授主张治疗脾胃病首当顾护脾胃,在此基础上运用调和之法以达到中焦如衡的状态。脾胃培源方是由炙黄芪、生白术、香附、生白芍、石斛、刘寄奴六味药物组成,具有益气健脾,疏肝和胃,调平归源之功。炙黄芪、生白术为君,益气健脾,扶助正气;香附、生白芍,养血柔肝,和胃止痛;石斛,益胃养阴,调和营卫,素有厚肠胃之功,三者合而为臣;刘寄奴,为佐使药,健脾醒脾,破瘀行气。诸药相合,肝脾同调,攻补兼施,气血兼顾,最终达到固本培元,以平为期之效^[24]。现代药理学也表明,黄芪、白术具有抗消化道肿瘤,修复胃肠黏膜,调节胃肠功能的作用^[25-27];香附具有促胃动力、修复溃疡、抗肿瘤的作用^[28];石斛具有抗胃肿瘤,调节胃肠功能,且既往研究中

也发现,石斛在治疗 CAG 方面具有良好的疗效^[29]。刘寄奴中的木犀草素有抑制胃癌的增殖和转移作用^[30]。

2017 年修订的《中国慢性胃炎共识意见》将胃蛋白酶原、G-17 纳入了新型胃癌筛查评分系统中。血清 PG I、PG II 和(或)PGR、G-17 水平变化可反映胃窦黏膜萎缩状况、IM 及异常增殖状况^[31]。国内外研究表明,OLGA 分期能够很好地预测胃癌的相关风险;OLGIM 分期也与胃癌发生风险呈线性相关,且 OLGIM 分期越高,发生胃癌的风险就越大^[32-33]。

黏蛋白基因家族主要包括 MUC1、MUC2、MUC3、MUC4、MUC5A、MUC5B 和 MUC6 七个成员,它们对黏膜表面具有保护作用^[34]。其中,MUC2 在肠上皮杯状细胞中特异性表达。当发生 IM 时,MUC2 表达显著增加,表现为从柱状上皮向肠上皮的转化^[35]。研究已发现,CDX2 可调节肠上皮细胞的生长和分化,并调控肠标志物如 MUC2 的表达^[36]。

本研究发现,脾胃培源方治疗后患者的中医证候积分呈持续性下降,说明脾胃培源方治疗 CAG 伴 IM 有良好的临床疗效,且服药时间越长,临床疗效越好。治疗后胃窦、胃角、胃体部位的萎缩、IM 病理积分都有明显的下降,OLGA 和 OLGIM 分级分期系统中 III、IV 期患者的占比明显下降,I、II 期患者的占比明显升高,说明脾胃培源方可有效改善胃各部位萎缩、肠化的病理表现。PG I、PG II、PGR、G-17 水平在治疗后也都有明显的上升,CDX2、MUC2 的表达水平也较治疗前明显降低,说明脾胃培源方可有效改善胃黏膜的萎缩以及 IM 程度。

综上所述,脾胃培源方治疗脾胃虚弱型 CAG 伴 IM,可取得良好的疗效,不仅可有效缓解患者的各种临床症状,而且能够改善萎缩、IM 病理程度,降低罹患胃癌的风险。但本研究采用的样本数量有限,还需开展大样本、多中心的对照试验,进一步证实和对比脾胃培源方在治疗脾胃虚弱型 CAG 伴 IM 的临床效果。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 马丹,潘晨晨,吴忆雪,等. 固本通络汤对慢性萎缩性胃炎伴广泛肠上皮化生脾胃虚弱患者癌变风险干预研究[J]. 中华中医药杂志,2022,37(4):2391-2394.
 [2] Kotelevets SM, Chekh SA. Screening, Monitoring, and Treatment of Precancerous Atrophic Gastritis in the

- Prospective Study for Seven Years[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*,2020,21(2):331-336.
- [3] 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.
- [4] 王雪萍,徐耀华.阿莫西林联合铋剂对慢性萎缩性胃炎患者血清胃泌素-17及胃蛋白酶原水平影响研究[J]. *中国生化药物杂志*,2016,36(3):64-66.
- [5] 邓鑫,叶晖,成虹,等.六君子加减方治疗慢性萎缩性胃炎伴肠上皮化生脾胃虚弱证随机对照临床研究[J]. *中国中西医结合杂志*,2021,41(8):901-906.
- [6] 贾良林,梁国英,单葳葳,等.谢晶日教授治疗慢性萎缩性胃炎伴肠化经验浅析[J]. *中国中西医结合消化杂志*,2020,28(1):67-69.
- [7] 吴利姣.探讨健脾活血解毒法对慢性萎缩性胃炎伴胃黏膜肠上皮化生的临床研究[J]. *航空航天医学杂志*,2022,33(7):853-855.
- [8] 宋青,刘震,黄达.中医药治疗慢性萎缩性胃炎的研究进展[J]. *首都医科大学学报*,2019,40(3):163-166.
- [9] 邓鑫,叶晖,成虹,等.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[J]. *中国中西医结合消化杂志*,2021,29(10):691-695.
- [10] 李玉凤.慢性萎缩性胃炎中医证候分布规律及脾胃培源方对慢性萎缩性胃炎大鼠胃组织 Shh、Gli-1、Ptch、Smo 表达的影响[D].合肥:安徽中医药大学,2019.
- [11] 杨琦.脾胃培源方治疗脾胃虚弱型慢性萎缩性胃炎的临床研究[D].合肥:安徽中医药大学,2022.
- [12] Pei B, Wen Z, Yang Q, et al. Risk Factors Analysis and Prediction Model Establishment of Intestinal Metaplasia or Dysplasia in Patients With Chronic Atrophic Gastritis: A Multi-Center Retrospective Study [J]. *Front Med(Lausanne)*,2022,9:912331.
- [13] 于中麟.慢性胃炎的内镜分型分级标准及治疗的试行意见[J]. *中华消化内镜杂志*,2004,21(2):77-78.
- [14] 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.
- [15] 中华中医药学会脾胃病分会.慢性萎缩性胃炎中医诊疗共识意见[J]. *中医杂志*,2010,51(8):749-753.
- [16] 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,2002:124-129.
- [17] Rugge M, Genta RM. Staging and grading of chronic gastritis[J]. *Hum Pathol*,2005,36(3):228-233.
- [18] Capelle LG, de Vries AC, Haringsma J, et al. The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis [J]. *Gastrointest Endosc*,2010,71(7):1150-1158.
- [19] Lee J, Zhu F, Srivastava S, et al. Severity of gastric intestinal metaplasia predicts the risk of gastric cancer: a prospective multicentre cohort study(GCEP) [J]. *Gut*,2022,71(5):854-863.
- [20] Song H, Ekheden IG, Zheng Z, et al. Incidence of gastric cancer among patients with gastric precancerous lesions: observational cohort study in a low risk Western population[J]. *BMJ*,2015,351:h3867.
- [21] 蒙仕祥,陈卜伟,冯永锋.香茶花芽汤对脾胃虚弱型慢性萎缩性胃炎疗效及异型增生、腺体萎缩的改善研究[J]. *中华中医药学刊*,2023,42(3):96-99.
- [22] 顾洁,储开枫.麦冬汤加减对胃阴不足型慢性萎缩性胃炎患者 EGF、CDX2 表达的影响研究[J]. *现代消化及介入诊疗*,2021,26(11):1404-1408.
- [23] 曹青林,王杰雨,董港,等.“脾胃培源”汤丸结合法辨治慢性萎缩性胃炎[J]. *中国中西医结合消化杂志*,2023,31(2):146-150.
- [24] 裴蓓,刘云,宋标,等.脾胃培源方治疗慢性萎缩性胃炎脾胃虚弱证患者疗效及对胃黏膜三叶因子 2、核因子- κ b 表达的影响[J]. *中国中医药信息杂志*,2023,30(3):121-125.
- [25] 赵小强,赵静,张浩波,等.黄芪甲苷的提取、分离、纯化及其药理作用的研究进展[J]. *华西药学杂志*,2022,37(6):711-716.
- [26] 郑俊,段晨晨,邢燕青,等.黄芪多糖通过肠道菌群对脾虚水湿不化大鼠胃肠功能的影响[J]. *时珍国医国药*,2022,33(5):1029-1032.
- [27] 杨丹阳,于欢,吴晓莹,等.白术化学成分及其生物活性研究进展[J]. *中华中医药学刊*,2023,41(5):171-182.
- [28] 候雯,徐建.中药香附在人体不同生理系统中的药理作用研究进展[J]. *四川中医*,2022,40(1):213-216.
- [29] 孙晶,魏静,米艳,等.石斛活性成分及生物模型在胃肠道疾病保护作用中的应用进展[J]. *中草药*,2021,52(22):7025-7031.
- [30] 林远茂,施荣聪,孙诚攻,等.基于网络药理学分析北刘寄奴的活性成分及其药效作用机制[J]. *中医药导报*,2020,26(10):46-51.
- [31] 毋慧,唐亚红,安郭娜.慢性萎缩性胃炎、胃癌患者血清 PG I、PG II 及胃泌素 17 水平变化及意义[J]. *罕见疾病杂志*,2022,29(12):79-80.
- [32] 尹琼英,饶薇,孔文洁,等.慢性胃炎患者 OLGA 及 OLGIM 分期与胃癌的相关性研究[J]. *现代消化及介入诊疗*,2022,27(5):556-560.
- [33] Marcos P, Brito-Gonçalves G, Libanio D, et al. Endoscopic grading of gastric intestinal metaplasia on risk assessment for early gastric neoplasia: can we replace histology assessment also in the West? [J]. *Gut*,2020,69(10):1762-1768.
- [34] Battista S, Ambrosio MR, Limarzi F, et al. Molecular Alterations in Gastric Preneoplastic Lesions and Early Gastric Cancer[J]. *Int J Mol Sci*,2021,22(13):6652.
- [35] Ho SB, Robertson AM, Shekels LL, et al. Expression cloning of gastric mucin complementary DNA and localization of mucin gene expression[J]. *Gastroenterology*,1995,109(3):735-747.
- [36] Yang X, Ye T, Rong L, et al. GATA4 Forms a Positive Feedback Loop with CDX2 to Transactivate MUC2 in Bile Acids-Induced Gastric Intestinal Metaplasia[J]. *Gut Liver*,2023.