

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2016.05.010

益胃化裁方治疗胃阴不足型慢性萎缩性胃炎 随机对照双盲研究

武冬玲^{1,2}, 朱方石^{1,*}, 徐婷婷¹, 田耀洲¹, 夏军权¹, 李春婷², 陶夏平³, 雷云霞⁴

(1. 南京中医药大学附属中西医结合医院, 江苏省南京市栖霞区红山路十字街 100 号, 210028; 2. 南京中医药大学; 3. 中国中医科学院广安门医院; 4. 新疆医科大学附属中医医院)

摘要 目的 评价益胃化裁方治疗胃阴不足型慢性萎缩性胃炎的临床疗效。方法 胃阴不足型慢性萎缩性胃炎患者 44 例, 采用随机区组、双盲双模拟、平行对照的多中心临床研究设计方法, 分为试验组 20 例与对照组 24 例。试验组予益胃化裁方免煎颗粒, 每日 1 剂; 同时服用维酶素模拟片剂, 每次 0.8 g, 每日 3 次。对照组予维酶素口服, 每次 0.8 g, 每日 3 次; 同时服用益胃化裁方免煎颗粒模拟剂, 每日 1 剂。两组均治疗 12 周。于治疗前及治疗 1、2、4、8、12 周及停药 4 周观察两组患者中医证候积分变化; 治疗前后观察两组患者胃镜和病理黏膜萎缩分级的变化, 并评价临床疗效。结果 试验组临床疗效总有效率为 85.0%, 显著优于对照组的 66.7% ($P < 0.05$)。治疗 8、12 周及停药 4 周时试验组中医证候积分中主症积分与总积分均显著低于对照组 ($P < 0.01$)。两组治疗前后胃镜黏膜萎缩分级与病理学黏膜萎缩分级均有改善趋势, 但差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 益胃化裁方治疗胃阴不足型慢性萎缩性胃炎疗效确切, 可显著改善患者临床症状。

关键词 慢性萎缩性胃炎; 益胃化裁方; 胃阴不足; 胃黏膜萎缩

慢性萎缩性胃炎 (chronic atrophic gastritis, CAG) 与胃癌的发生关系密切^[1], 现代医学无特效治疗方法和药物。养阴益胃法为中医治疗 CAG 常法之一^[2]。前期研究显示, 益胃化裁方治疗 CAG 的疗效满意^[3]。为进一步客观评价其临床疗效, 我们采用区组随机、双盲双模拟、平行对照的多中心临床研究设计方法, 对 44 例 CAG 患者进行了临床疗效再评价 (伦理审查批件号: 2008LW006; 世界卫生组织国际临床试验注册号: ChiCTR-TRC13003985), 报告如下。

1 临床资料

1.1 西医诊断标准与中医辨证标准

西医诊断标准参考《中国慢性胃炎共识意见》^[4], 胃镜诊断标准参考《慢性胃炎的内镜分型分级标准及治疗的试行意见》^[5], 病理诊断参考《慢性胃炎的病理诊断标准》^[6]。

中医证型辨证标准参考《中药新药临床研究

指导原则 (试行)》^[7] 中胃阴不足证。主症: 1) 胃中嘈杂, 饥不知食; 2) 舌红少津, 苔少。次症: 1) 口干口渴; 2) 食少干呕; 3) 大便干燥; 4) 脉细。满足 2 项主症, 加任意 2 项次症即可诊断。

1.2 纳入标准

1) 符合上述西医学诊断标准及中医辨证标准; 2) 年龄 18 ~ 65 岁; 3) 1 周内未服用慢性萎缩性胃炎相关治疗药物; 4) 签署知情同意书。

1.3 排除标准

1) 合并有消化性溃疡, 病理诊断胃黏膜重度异型增生或疑有恶变者; 2) 精神病患者; 3) 具有其他严重的原发性病变者; 4) 有计划妊娠的女性及妊娠期、哺乳期妇女; 5) 过敏体质或已知对本药成分过敏者; 6) 正在参加其他药物临床试验的患者。

1.4 一般资料

患者来源于南京中医药大学附属中西医结合医院 (江苏省中西医结合医院)、江苏省中医院、中国中医科学院广安门医院、新疆医科大学附属中医医院的消化科门诊或住院患者。采用 SAS 9.1 软件

基金项目: 国家“十一五”科技支撑计划 (2007BAI20B093)

* 通讯作者: zhufangshi@126.com, (025) 52362671

进行试验中心随机编码及试验药物编码分配。揭盲后显示, 试验组 20 例, 其中男 8 例, 女 12 例; 年龄 26 ~ 64 岁, 平均年龄 (53.46 ± 5.32) 岁; 病程 1 ~ 10 年, 平均病程 (5.15 ± 4.24) 年; 胃镜下黏膜萎缩分级: 0 级 1 例、1 级 11 例、2 级 8 例; 黏膜萎缩病理分级: 轻度 10 例、中度 9 例、重度 1 例。对照组 24 例, 其中男 14 例, 女 10 例; 年龄 28 ~ 65 岁, 平均年龄 (52.00 ± 8.72) 岁; 病程 2 ~ 15 年, 平均病程 (5.62 ± 4.57) 年; 胃镜下黏膜萎缩分级: 0 级 1 例、1 级 17 例、2 级 4 例、3 级 2 例; 黏膜萎缩病理分级: 轻度 12 例、中度 11 例、重度 1 例。两组患者一般情况比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

试验组给予益胃化裁方免煎颗粒, 方药组成: 北沙参 10 g, 麦冬 12 g, 白芍 15 g, 玉竹 10 g, 石斛 10 g, 百合 10 g, 白花蛇舌草 15 g, 佛手 5 g, 炙甘草 6 g (免煎颗粒购自江阴天江药业有限公司)。每日 1 剂, 分 2 次早晚冲服; 同时服用维酶素模拟片剂 (江苏省中医药研究院中药工程技术中心提供, 外观、剂量、包装与对照药相同), 每次 0.8 g, 每日 3 次, 治疗 12 周。

对照组给予维酶素 (郑州复升药业有限公司, 国药准字 H41025640, 0.2 g/片) 口服, 每次 4 片, 每日 3 次。同时服用益胃化裁方免煎颗粒模拟剂 (江阴天江药业有限公司提供, 外观、剂量、包装及口感与试验药相同, 含 5% 生药量), 服用方法同试验组。治疗 12 周。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 中医证候积分 分别于治疗前及治疗 1、2、4、8、12 周时观察记录主症 (饥不知食, 胃中嘈杂, 舌红少津, 苔少)、次症 (口干口渴, 食少干呕, 大便干燥, 脉细) 的变化。参照《中药新药临床研究指导原则 (试行)》^[4] 将主症根据无、轻、中、重分别计 0、1、2、3 分, 次症按有、无分别计 0、1 分。停药 4 周后再进行随访观察 1 次。

2.2.2 胃镜及病理萎缩分级 分别于治疗前后行胃镜 (日本 Olympus 公司, MD-151 型) 检查, 观察胃黏膜征象及萎缩分级的变化^[5]; 胃镜下活检取胃窦部 (大弯侧、小弯侧) 2 块、胃角 1 块黏膜组织, 10% 福尔马林固定, 按常规石蜡包埋、切

片、HE 染色的病理学方法, 光学显微镜 (德国 Leica 公司, DMI-4000M 型) 下, 观察病理萎缩分级的变化^[6]。

2.3 疗效判定标准

参照《中药新药临床研究指导原则 (试行)》^[4] 制定, 痊愈: 临床症状、体征消失, 中医证候积分减少 $\geq 95\%$, 胃镜复查胃黏膜慢性炎症减轻达程度, 组织学检查证实腺体萎缩恢复正常或消失; 显效: 主要临床症状、体征消失, $70\% \leq$ 中医证候积分减少 $< 95\%$, 胃镜复查黏膜慢性炎症好转, 组织学检查腺体萎缩恢复正常或较治疗前减轻 2 个等级; 有效: 主要临床症状、体征明显减轻; $30\% \leq$ 中医证候积分减少 $< 70\%$, 复查胃镜黏膜萎缩范围缩小 1/2 以上, 组织学检查慢性炎症减轻 1 个等级以上, 腺体萎缩减轻; 无效: 达不到以上有效标准, 或病情恶化者。

2.4 统计学方法

采用 SPSS17.0 统计学软件, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 t 检验; 计数资料以百分率表示, 采用 χ^2 检验; 等级资料采用秩和检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 两组患者临床疗效比较

表 1 示, 两组总有效率比较, 试验组明显高于对照组 ($P < 0.05$)。

表 1 两组慢性萎缩性胃炎患者临床疗效比较 例 (%)

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效
试验组	20	4 (20.0)	9 (45.0)	4 (20.0)	3 (15.0)	17 (85.0)
对照组	24	4 (16.7)	4 (16.7)	8 (33.3)	8 (33.3)	16 (66.7)

3.2 两组患者治疗前后胃镜下黏膜萎缩分级比较

表 2 示, 两组患者治疗后胃镜下黏膜萎缩分级均有不同程度改善, 但治疗前后及两组间比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 2 两组慢性萎缩性胃炎患者治疗前后胃镜下黏膜萎缩分级比较 例 (%)

组别	时间	例数	0 级	1 级	2 级	3 级
试验组	治疗前	20	1 (5.0)	11 (55.0)	8 (40.0)	0
	治疗后	20	9 (45.0)	10 (50.0)	1 (5.0)	0
对照组	治疗前	24	1 (4.17)	17 (70.8)	4 (16.7)	2 (8.3)
	治疗后	24	7 (29.2)	15 (62.5)	2 (8.3)	0

3.3 两组患者治疗前后胃黏膜病理学分级比较

表 3 示, 两组治疗后胃黏膜萎缩病理学分级均有不同程度改善, 但两组治疗前后及两组间比较无显著差异 ($P > 0.05$)。

表 3 两组慢性萎缩性胃炎患者治疗前后胃黏膜萎缩病理学分级比较 [例 (%)]

组别	时间	例数	无	轻度	中度	重度
试验组	治疗前	20	0	10(50.0)	9(45.0)	1(5.0)
	治疗后	20	5(25.0)	9(45.0)	6(30.0)	0
对照组	治疗前	24	0	12(50.0)	11(45.8)	1(4.2)
	治疗后	24	6(25.0)	12(50.0)	6(25.0)	0

3.4 两组患者治疗前后中医证候积分比较

表 4 示, 两组患者主症积分、次症积分及总积分从治疗 2 周后开始显著下降, 与本组治疗前比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 并随着治疗时间的延长改善更加显著。试验组治疗 8、12 周及停药 4 周时中医证候主症积分和总积分均显著低于对照组 ($P < 0.01$)。

4 讨论

益胃化裁方由《温病条辨》中益胃汤加减而来, 原方由北沙参、麦冬、生地黄、冰糖、玉竹等药物组成, 是滋养胃阴的代表方剂; 化裁后减冰糖以去“过甘满中”之弊, 加百合、石斛养阴清热, 生津润燥, 益气调中; 加佛手以疏肝理气, 和胃止痛, 并可防滋腻太过; 加白芍、甘草酸甘化阴, 缓急止痛; 加白花蛇舌草属辨病用药, 取其调节免疫、抗萎缩、防癌变之意, 诸药相合共奏养阴生津之功, 养阴而不滋腻, 生津而不碍胃。此外, 从本

方组方药物的现代药理研究来看, 北沙参中所含正己烷、乙醚和乙酸乙酯提取物具有抗促癌、抗突变及抗肿瘤作用^[8], 且其中有效成分佛手柑内酯能抑制人胃癌细胞株的生长^[9]; 石斛可促进大鼠胃酸分泌, 促进小鼠淋巴细胞的转化, 增强小鼠细胞免疫功能^[10]; 百合中百合皂苷、百合多糖和所含酚酸甘油酯具有耐缺氧、抗肿瘤、抗氧化作用^[11]; 白芍总苷有抗炎、镇痛、调节免疫的作用^[12], 其中所含芍药苷可促进人胃癌细胞的凋亡^[13]; 佛手中佛手多糖能促进环磷酰胺所致免疫功能低下小鼠淋巴细胞转化, 增加外周血 T 淋巴细胞比率^[14]; 白花蛇舌草有抗炎及免疫调节作用, 可刺激机体免疫应答而吞噬肿瘤细胞, 抑制肿瘤细胞的生长及增值, 促进其凋亡^[15]。我们前期实验研究发现, 益胃化裁方能提高胃黏膜的屏障功能, 对胃黏膜损伤具有保护和修复作用, 对 CAG 模型的成模具有抑制作用^[16]。

本研究结果显示, CAG 患者在接受益胃化裁方免煎颗粒治疗 2 周后, 中医证候积分即显示出明显变化, 并随着时间的延长改善更加显著, 且停药 4 周后再次观察, 中医证候积分仍持续降低, 这一结果表明, 益胃化裁方免煎颗粒对症状学的改善疗效显著而持久。从对胃黏膜萎缩的胃镜下分级及病理学分级的改善情况来看, 两组患者差异虽无统计学意义, 但试验组显示出改善胃黏膜萎缩的优势趋势, 提示益胃化裁方免煎颗粒治疗 CAG 可能具有抗胃黏膜萎缩的作用, 但仍需延长观察时间, 进行远期疗效追踪。

表 4 两组慢性萎缩性胃炎患者治疗前后不同时间中医证候积分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	主症积分	次症积分	总积分
试验组	治疗前	20	4.90 ± 2.20	4.10 ± 1.89	9.17 ± 3.38
	治疗 1 周	20	4.20 ± 2.04	3.85 ± 1.79	8.33 ± 3.13
	治疗 2 周	20	3.50 ± 1.70*	2.95 ± 1.61*	6.75 ± 2.77*
	治疗 4 周	20	2.60 ± 0.94**	2.30 ± 1.69**	5.08 ± 2.36**
	治疗 8 周	20	1.90 ± 1.02**△	1.40 ± 1.05**	3.33 ± 2.02**△
	治疗 12 周	20	1.30 ± 1.17**△	0.95 ± 1.19**	2.05 ± 1.54**△
	停药 4 周	20	0.90 ± 1.21**△	0.70 ± 0.80**	1.53 ± 1.17**△
	对照组	24	5.08 ± 1.95	4.17 ± 1.40	9.05 ± 1.99
对照组	治疗前	24	5.08 ± 1.95	4.17 ± 1.40	9.05 ± 1.99
	治疗 1 周	24	4.25 ± 1.36	3.71 ± 1.33	8.14 ± 1.88
	治疗 2 周	24	3.58 ± 1.32**	3.13 ± 1.45*	6.95 ± 1.65**
	治疗 4 周	24	3.42 ± 1.10**	2.54 ± 1.53**	6.14 ± 1.78**
	治疗 8 周	24	3.00 ± 1.44**	2.21 ± 1.56**	5.36 ± 2.22**
	治疗 12 周	24	2.58 ± 1.72**	1.75 ± 1.65**	4.41 ± 2.67**
	停药 4 周	24	2.58 ± 1.72**	1.50 ± 1.62**	4.18 ± 2.83**

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与对照组同时间比较, △ $P < 0.01$

参考文献

- [1] ADAMU MA, WECK MN, GAO L, et al. Incidence of chronic atrophic gastritis: systematic review and meta-analysis of follow up studies [J]. Eur J Epidemiol, 2010, 25(7): 439-448.
- [2] 易平钰, 朱方石. 慢性萎缩性胃炎中医治法分布及方剂运用规律的研究 [J]. 世界华人消化杂志, 2011, 19(36): 3696-3699.
- [3] 杨剑民, 王慕暘, 朱方石. 益胃化裁汤免煎颗粒剂与汤剂治疗慢性萎缩性胃炎疗效观察 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2010, 20(10): 597-598.
- [4] 中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识意见 [J]. 胃肠病学, 2006, 11(11): 674-682.
- [5] 中华医学会消化内镜学分会. 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.
- [6] 中华医学会消化病学分会. 慢性胃炎的病理诊断标准 [J]. 中华消化杂志, 2007, 27(1): 49-50.
- [7] 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.
- [8] 林吉吉, 赵亚, 原忠. 北沙参的化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中国中医药信息杂志, 2007, 14(7): 91-92.
- [9] 董芳, 刘汉柱, 孙阳, 等. 北沙参中佛手柑内酯的分离鉴定及体外抗肿瘤活性的初步测定 [J]. 植物资源与环境学报, 2010, 19(1): 95-97.
- [10] 吕圭源, 严美秋, 陈素红. 铁皮石斛相关功效药理作用研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(4): 489-490.
- [11] 阿楠, 王秋. 中药百合主要成分与药理-药效研究进展 [J]. 中医学报, 2014, 29(12): 2-3.
- [12] 张利. 白芍的药理作用及现代研究进展 [J]. 中医临床研究, 2014, 6(29): 25-26.
- [13] 吴昊, 李薇, 葛红梅, 等. 芍药苷抑制 NF- κ B 的活性促进人胃癌细胞凋亡 [J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2008, 28(2): 161-163.
- [14] 黄玲, 邝枣园, 张敏, 等. 佛手多糖对免疫低下小鼠因子的影响 [J]. 广州中医药大学学报, 2000, 17(1): 58-60.
- [15] 纪宝玉, 范崇庆, 裴莉昕, 等. 白花蛇舌草的化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(19): 235-239.
- [16] 徐婷婷, 苏克雷, 朱方石. 益胃化裁方免煎颗粒抗胃黏膜损伤的作用机制研究 [J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(9): 2095-2097.

Randomized Controlled Double-blind Study of *Yiwei Huacai Fang* (益胃化裁方) for Chronic Atrophic Gastritis with Stomach-Yin Deficiency Syndrome

WU Dongling^{1,2}, ZHU Fangshi^{1,2}, XU Tingting¹, TIAN Yaozhou¹, XIA Junquan¹, LI Chunting², TAO Xiaping³, LEI Yunxia⁴

(1. Nanjing Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210028; 2. Nanjing University of Chinese Medicine; 3. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences; 4. Traditional Chinese Medical Hospital Affiliated to Xinjiang Medical University)

ABSTRACT Objective To evaluate clinical efficacy of *Yiwei Huacai Fang* for chronic atrophic gastritis with stomach-Yin deficiency. **Methods** Multi-center clinical study design methods including randomized block, double-blind and double-dummy and parallel control were adopt. Forty-four cases of chronic atrophic gastritis with stomach-Yin deficiency syndrome were randomly divided into an experimental group (20 cases) and a control group (24 cases). The experimental group was given boil-free granule with *Yiwei Huacai Fang*, one dose daily, and simulative vatacoenzyme tablets, 1 g each time, three times a day. The control group was given vatacoenzyme 0.8 g each time, three times a day, and boil-free granule with simulative *Yiwei Huacai Fang*, one dose daily. Both groups were treated for 12 weeks. Scores of Chinese medicine syndrome in two groups were observed before treatment, 1, 2, 4, 8, and 12 weeks after starting treatment, and 4 weeks after stopping medication. Classification of gastroscop and pathological mucosa atrophy were observed in two groups before and after treatment, and clinical efficacy was evaluated. **Results** The total effective rate in the experimental group was 85.0%, which was significantly better than 66.7% in the control group ($P < 0.05$). Eight and 12 weeks after starting treatment and 4 weeks after stopping medication, the primary symptom score and the total score of Chinese medicine syndrome score were much lower in the experimental group than those in the control group ($P < 0.01$). After treatment, classification of gastroscop and pathological mucosa atrophy showed improving trend in both two groups, but there was no significant differences in changes of classification between before and after treatment in both groups ($P > 0.05$). **Conclusion** There is definite curative effect of *Yiwei Huacai Fang* in the treatment of chronic atrophic gastritis with stomach-Yin deficiency syndrome, and it may significantly improve patients' clinical symptoms.

Keywords chronic atrophic gastritis; *Yiwei Huacai Fang* (益胃化裁方); stomach-Yin deficiency; gastric mucosa atrophy (收稿日期: 2015-05-18; 修回日期: 2015-09-20)

编辑: 焦 爽