

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2025.05.008

临床研究

香连化浊颗粒治疗慢性萎缩性胃炎 伴肠上皮化生 70 例临床研究 ——一项随机、双盲、安慰剂对照试验

李子昱¹, 张茂鹏¹, 赵雯¹, 李薇¹, 盛时运¹, 白海燕²✉, 杨倩²

1. 河北中医药大学, 河北省石家庄市长安区中山东路 389 号, 050011; 2. 河北中医药大学第一附属医院

[摘要] **目的** 观察香连化浊颗粒治疗慢性萎缩性胃炎伴肠上皮化生的临床疗效及可能作用机制。**方法** 将 140 例慢性萎缩性胃炎伴肠上皮化生患者随机分为治疗组和对照组各 70 例。治疗组予香连化浊颗粒口服, 每次 12.5 g, 每日 2 次; 对照组予安慰剂口服, 每次 12.5 g, 每日 2 次, 疗程均为 6 个月。观察两组患者治疗前后中医症状积分、病理分型、消化系血清肿瘤标志物水平及血清胆汁酸 (TBA)、白细胞介素 23 (IL-23)、Dickkopf 相关蛋白 1 (DKK-1) 水平, 同时检测安全性指标并记录不良事件发生情况。治疗结束后评价中医证候疗效和病理分型疗效, 并随访 18 个月, 记录胃镜病理结果, 与治疗结束时病理结果比较。**结果** 对照组脱落 2 例, 最终共纳入分析 168 例, 其中治疗组 70 例, 对照组 68 例。与本组治疗前比较, 治疗组治疗后各中医症状积分及血清 TBA、IL-23、DKK-1 水平均降低, 甲胎蛋白 (AFP)、糖类抗原 125 (CA125)、糖类抗原 199 (CA199) 水平均明显升高, 对照组癌胚抗原 (CEA)、CA125、CA199 水平均明显升高 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$), 两组糖类抗原 242 (CA242) 水平均明显降低 ($P<0.01$)。治疗组治疗后各中医症状积分及血清 TBA、IL-23、DKK-1 水平均低于对照组 ($P<0.05$)。治疗组治疗后中医证候疗效有效率为 80.00% (56/70), 对照组有效率为 20.59% (14/68), 治疗组显著优于对照组 ($P<0.05$)。治疗组治疗后混合型肠上皮化生的病理分型疗效有效率为 72.73% (8/11), 对照组为 46.15% (6/13), 治疗组优于对照组 ($P<0.05$)。两组均未见不良事件。1 年以上复查胃镜病理患者共有 40 例, 治疗组 21 例, 其中 11 例肠上皮化生程度减轻, 9 例无明显变化, 1 例加重; 对照组 19 例, 其中 4 例肠上皮化生程度减轻, 13 例无明显变化, 2 例加重。两组均未发现癌变。治疗组随访胃镜病理结果肠上皮化生程度改善情况优于对照组 ($P<0.05$)。**结论** 香连化浊颗粒能明显改善慢性萎缩性胃炎伴肠上皮化生患者的临床症状, 改善混合型肠上皮化生程度, 其作用机制可能是通过降低血清 TBA、DKK-1、IL-23 水平, 从而达到延缓炎-癌转化的作用。

[关键词] 慢性萎缩性胃炎; 肠上皮化生; 肿瘤标志物; 病理分型; 随机对照试验; 香连化浊颗粒

慢性萎缩性胃炎 (chronic atrophic gastritis, CAG) 是临床常见的消化系统疾病, CAG 伴肠上皮化生在临床患者中十分普遍, 是国际认定的胃癌前状态^[1]。胃癌是我国最常见的消化道恶性肿瘤之一, 具有高发病率和高死亡率^[2]。因前期无明显症状, 且早期检出率较低, 常错失最佳治疗时间, 以致死亡率进一步增加。目前国际上普遍认可的胃癌前级

联反应是正常胃黏膜→慢性浅表性胃炎→慢性萎缩性胃炎→肠上皮化生→不典型增生→胃癌^[3]。研究表明, 不完全型肠上皮化生相较于完全型肠上皮化生胃癌发生的风险更高^[4], 是 CAG 向胃癌发展的重要阶段, 因此实现包括肠上皮化生在内的癌前病变的早期逆转, 是胃癌防治的关键。目前对于 CAG 伴肠上皮化生患者, 临床上大多采用定期内镜检查, 根除幽门螺杆菌 (Hp)、抑酸、保护胃黏膜、促胃动力和适当补充维生素、叶酸等^[5]药物治疗, 但并不能从根本上有效改善肠上皮化生的进

基金项目: 国家中医药管理局科技项目 (GZY-KJS-2023-025); 河北省重点研发计划 (223777123D)

✉ 通讯作者: bhyan@2008.sina.com

展和降低胃癌发生风险。

香连化浊颗粒是河北省中医院治疗慢性胃炎的院内制剂(批准号:Z20210016000),在临床应用中发现治疗CAG伴肠上皮化生有较好的临床疗效。本研究通过观察患者临床症状、病理表现及相关血清学指标,进一步验证其疗效并探讨可能机制。本研究经河北省中医院伦理委员会批准(HBZY2020-KY-042-02),并在中国临床试验注册中心注册(唯一标识符:ChiCTR2100051068)。

1 临床资料

1.1 诊断标准

CAG西医诊断参照《中国慢性胃炎共识意见(2017年,上海)》^[6]及《中国慢性胃炎诊治指南(2022年,上海)》^[7],肠上皮化生的病理诊断参照《慢性萎缩性胃炎中西医结合诊疗共识意见(2017年)》^[8]中的有关标准。中医诊断参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[9]及《慢性胃炎中医诊疗专家共识意见(2017)》^[10]有关标准。

1.2 纳入标准

1)符合上述诊断标准,年龄18~65岁;2)Hp阳性者规范杀菌治疗2周,停药4周后复查阴性;3)签署知情同意书。

1.3 排除标准

1)合并消化性溃疡、上消化道出血者;2)胃黏膜有高级别上皮内瘤变或癌变;3)自身免疫性萎缩性胃炎患者;4)妊娠或哺乳期妇女;5)合并严重的器质性疾病,如心脏、脑、肝、肾、肺和血液系统等严重原发性疾病者;6)患有精神类疾病或不能主动配合试验者;7)正在参加其他药物临床试验或停止上个药物研究未满1个月的患者。

1.4 脱落标准

1)受试者自行退出、失访者;2)出现严重不良反应者,发生严重并发症或特殊生理变化等不宜继续接受本研究方案者;3)病情恶化,必须采取紧急措施者。

1.5 剔除标准

1)不符合纳入标准而被误纳;2)患者依从性差,未按试验规定服药,或两次以上未按时复诊或定期接受观察项目的检查,或未按研究方案的要求服用其他中西医治疗本病的药物。

1.6 研究对象

收集2020年7月20日至2022年10月30日在河北省中医院脾胃病科门诊及住院部收治的CAG伴

肠上皮化生患者140例,入组前1个月内经胃镜及病理检查确诊。按照患者就诊的先后顺序,采用随机数字表法分为治疗组和对照组各70例。

2 方法

2.1 样本量计算

根据既往研究^[11]及河北省中医院治疗CAG伴肠上皮化生临床数据^[12]得出有效率为40%~48%,取中间值44%,结合临床经验及既往研究^[13],预估本研究治疗组临床总有效率为70%,对照组为44%,设置检验效能为99%,检验水准为0.05,进行双侧检验。用PASS 15.0软件估算出每组62例,假定脱落率为10%,拟每组纳入68例患者。

2.2 随机方法及盲法

为避免选择性偏倚,本研究整个过程对研究者和受试者设盲。将两组用药统一包装及分配,外包装无差别,由编盲人员进行统一编盲,采用随机数字表法将药物编码,编码按顺序放入不透光且密封的信封中。当受试对象符合纳入标准,则按顺序拆开信封,根据信封中的随机数字分配。病例全部收集完成,锁定数据库后揭盲进行统计分析。

2.3 治疗方法

治疗组口服香连化浊颗粒(广东一方制药有限公司),组成:藿香10g,黄连6g,麸炒白术12g,豆蔻6g,半枝莲15g,白花蛇舌草15g,当归12g,川芎9g,三七粉2g,茯苓15g,麸炒枳实10g,醋香附9g,木香6g,炒白芍15g,百合12g,砂仁6g,全蝎3g,醋延胡索10g。每剂药制成2袋颗粒,每次1袋(12.5g),每日2次,早晚饭后2h温水冲服。

对照组口服安慰剂(广东一方制药有限公司,批号:J2107003;J2111009),成分:玉米淀粉、糊精、麦芽糊精(约占88.88%);食用色素、苦味(约占2.27%);羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、黄原胶(约占3.85%);阳性药物(香连化浊颗粒成分约占5%)。每次1袋(12.5g),每日2次,早晚饭后2h温水冲服。

两组疗程均为6个月。

2.4 观察指标与方法

2.4.1 中医症状积分 治疗前后进行中医症状积分评分^[8]。主要症状:胃脘疼痛、胃脘痞满、嘈杂,按照症状的无、轻、中、重分别计为0、2、4、6分;次要症状:纳呆、嗝气、反酸、口臭、身体困重,按照症状的无、轻、中、重分别计为

0、1、2、3分。

2.4.2 消化系血清肿瘤标志物及血清学指标 治疗前后分别于晨起空腹抽取患者静脉血 5 ml, 离心后取血清, 检测消化系肿瘤标志物水平并记录。采用电化学发光法检测甲胎蛋白 (AFP)、癌胚抗原 (CEA)、糖类抗原 199 (CA199)、糖类抗原 125 (CA125), 试剂盒均由北京鑫凯沃德科技发展有限公司提供。采用磁微粒化学发光法检测糖类抗原 242 (CA242), 试剂盒由河北谐彤商贸有限公司提供。采用 ELISA 试剂盒检测血清胆汁酸 (TBA, 河北美康生物科技股份有限公司) 及 Dickkopf 相关蛋白 1 (DKK-1)、白细胞介素 23 (IL-23) 水平, DKK-1、IL-23 试剂盒均由石家庄生工生物工程有限公司提供。

2.4.3 病理分型 参照《慢性萎缩性胃炎中西医结合诊疗共识意见 (2017 年)》^[8] 的相关标准, 根据肠上皮化生在 HE 染色下的细胞特点进行病理分型, 分为大肠型、小肠型以及混合型肠上皮化生。肠上皮化生的严重程度分为轻度、中度、重度^[5]。

2.4.4 安全性指标 记录患者用药前后血常规、肝功能、肾功能指标, 并观察不良事件发生情况。

2.4.5 随访 对治疗结束一年患者进行电话随访, 记录胃镜病理结果。根据患者治疗结束及随访时两次病理结果进行肠上皮化生程度对比: 由重度转为中或轻度、中度转为轻度为减轻, 程度未发生改变为无明显变化, 程度由轻度转为中度或重度、中度转为重度为加重, 并记录是否癌变。

2.5 疗效判定

有效率参照《中医病证诊断疗效标准》^[14] 制定: 有效率 (%) = (治愈 + 显效 + 有效) 例数 / 总例数 × 100%。

2.5.1 证候疗效判定标准 采用尼莫地平法计算疗效指数: 疗效指数 (%) = (治疗前症状总积分 - 治疗后症状总积分) / 治疗前症状总积分 × 100%。疗效判定标准参照《中药新药临床研究指导原则 (试行)》^[9] 制定。治愈: 症状、体征基本消失, 疗效指数 ≥ 90%; 显效: 症状、体征明显改善, 70% ≤ 疗效指数 < 90%; 有效: 症状、体征有所好转, 30% ≤ 疗效指数 < 70%; 无效: 症状、体征未改善甚至加重, 疗效指数 < 30%。

2.5.2 病理分型疗效判定标准 胃黏膜肠上皮化生病理分型级别由重到轻分别为大肠型、混合型、小肠型三种程度^[15]。疗效判定标准参照《中药新药临床研究指导原则 (试行)》^[9] 制定。治愈: 胃

黏膜肠上皮化生消失; 显效: 肠上皮化生病理分型级别降低 2 级; 有效: 肠上皮化生病理分型级别降低 1 级; 无效: 肠上皮化生病理分型级别未发生改变甚至加重。

2.6 统计学方法

采用 SPSS 27.0 统计分析软件。计量资料符合正态分布者以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 方差齐则组间比较采用独立样本 *t* 检验, 组内比较采用配对样本 *t* 检验, 方差不齐则采用校正 *t* 检验; 非正态分布者以中位数和四分位数间距, 即 *M* (*P*₂₅, *P*₇₅) 表示, 采用秩和检验。以 *P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 两组患者一般资料比较

治疗组 70 例中男 43 例, 女 27 例, 平均年龄 (54.50 ± 7.92) 岁, 平均病程 2.00 (1.00, 7.00) 年; 对照组 70 例中男 41 例, 女 29 例, 平均年龄 (53.14 ± 8.51) 岁, 平均病程 3.00 (1.00, 7.00) 年。两组患者一般资料比较差异均无统计学意义 (*P* > 0.05), 具有可比性。试验过程中对照组脱落 2 例 (个人原因自行退出试验), 最终纳入统计患者共 138 例, 治疗组 70 例, 对照组 68 例。

3.2 两组患者治疗前后中医症状积分比较

表 1 示, 两组患者治疗前各中医症状积分比较差异无统计学意义 (*P* > 0.05); 与本组治疗前比较, 治疗后治疗组各中医症状积分均降低 (*P* < 0.05 或 *P* < 0.01), 对照组各中医症状积分差异均无统计学意义 (*P* > 0.05); 治疗后治疗组各中医症状积分均低于对照组 (*P* < 0.05)。

3.3 两组患者治疗后中医证候疗效比较

表 2 示, 治疗组中医证候疗效总有效率为 80.00% (56/70), 对照组总有效率为 20.59% (14/68), 治疗组中医证候疗效显著优于对照组 (*Z* = -7.639, *P* < 0.001)。

3.4 两组患者治疗前后消化系血清肿瘤标志物水平比较

表 3 示, 两组治疗前患者消化系血清肿瘤标志物水平比较差异无统计学意义 (*P* > 0.05); 与本组治疗前比较, 治疗后治疗组 AFP、CA125、CA199 水平均明显升高, 对照组癌胚抗原、CA125、CA199 均明显升高 (*P* < 0.05 或 *P* < 0.01), 两组 CA242 水平均明显降低 (*P* < 0.01); 两组治疗后组间比较差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。

表 1 两组慢性萎缩性胃炎伴肠上皮化生患者治疗前后中医症状积分比较

Table 1 Comparison of clinical symptom scores before and after treatment in patients with chronic atrophic gastritis

and intestinal metaplasia in both groups [分, $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	时间	例数	胃脘疼痛	胃脘痞满	嘈杂	反酸
治疗组	治疗前	70	0 (0, 2.0)	2.0 (0, 2.0)	0 (0, 2.0)	0 (0, 1.0)
	治疗后	70	0 (0, 2.0) ^{a)}	0 (0, 0) ^{a)}	0 (0, 0) ^{a)}	0 (0, 0) ^{a)}
	Z 值		-2.201	-4.505	-3.400	-4.542
	P 值		0.028	<0.001	0.001	<0.001
对照组	治疗前	68	0 (0, 2.0)	2.0 (0, 4.0)	0 (0, 2.0)	0.5 (0, 1.0)
	治疗后	68	0 (0, 2.0)	2.0 (0, 2.5)	0 (0, 2.0)	0 (0, 1.0)
	Z 值		-1.508	-1.311	-1.155	-1.789
	P 值		0.132	0.190	0.248	0.074
组别	时间	例数	纳呆	嗝气	口臭	身体困重
治疗组	治疗前	70	0 (0, 0)	1.0 (0, 2.0)	0 (0, 1.0)	0 (0, 1.0)
	治疗后	70	0 (0, 0) ^{a)}	0 (0, 0.3) ^{a)}	0 (0, 0) ^{a)}	0 (0, 0) ^{a)}
	Z 值		-2.877	-4.829	-3.720	-4.284
	P 值		0.004	<0.001	<0.001	<0.001
对照组	治疗前	68	0 (0, 1.0)	1.0 (0, 1.0)	0 (0, 1.0)	0 (0, 1.0)
	治疗后	68	0 (0, 0)	1.0 (0, 1.0)	0 (0, 1.0)	0 (0, 1.0)
	Z 值		-1.841	-1.705	-1.027	-1.358
	P 值		0.066	0.088	0.305	0.174

注: a) 与对照组治疗后比较, $P<0.05$ 。

表 2 两组慢性萎缩性胃炎伴肠上皮化生患者中医证候疗效比较

Table 2 Comparison of TCM syndrome efficacy before and after treatment in patients with chronic atrophic gastritis

and intestinal metaplasia in both groups [例 (%)]

组别	例数	治愈 (例)	显效 (例)	有效 (例)	无效 (例)	总有效
治疗组	70	28 (40.00)	12 (17.14)	16 (22.86)	14 (20.00)	56 (80.00)
对照组	68	0	2 (2.94)	12 (17.65)	54 (79.41)	14 (20.59)

表 3 两组慢性萎缩性胃炎伴肠上皮化生患者治疗前后消化系血清肿瘤标志物水平比较

Table 3 Comparison of digestive system serum tumor marker levels before and after treatment in patients with chronic atrophic gastritis

and intestinal metaplasia in both groups [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	时间	例数	CEA/ng·ml ⁻¹	AFP/U·ml ⁻¹	CA125/U·ml ⁻¹	CA199/U·ml ⁻¹	CA242/U·ml ⁻¹
治疗组	治疗前	70	1.43 (0.9, 2.3)	2.18 (1.6, 3.0)	8.33 (6.2, 11.3)	8.04 (5.4, 11.3)	3.63 (2.5, 5.9)
	治疗后	70	1.50 (1.1, 2.2)	2.34 (2.0, 3.0)	8.50 (5.9, 10.9)	8.32 (6.4, 13.2)	3.36 (2.2, 5.2)
	Z 值		-1.668	-3.676	-2.882	-3.568	-2.728
	P 值		0.095	<0.001	0.004	<0.001	<0.001
对照组	治疗前	68	1.58 (1.0, 2.3)	2.36 (1.8, 3.0)	8.61 (7.1, 10.2)	8.52 (5.5, 13.9)	4.62 (3.2, 7.4)
	治疗后	68	1.56 (1.1, 2.8)	2.42 (1.8, 3.1)	7.84 (6.7, 9.9)	9.04 (5.6, 13.9)	3.99 (2.1, 7.0)
	Z 值		-2.076	-0.244	-2.820	-1.963	-3.383
	P 值		0.038	0.807	0.005	0.050	0.006

注: AFP, 甲胎蛋白; CEA, 癌胚抗原; CA199, 糖类抗原 199; CA125, 糖类抗原 125; CA242, 糖类抗原 242。

3.5 两组患者治疗前后血清 TBA、IL-23、DKK-1 水平比较

表 4 示, 两组患者治疗前血清 TBA、IL-23、DKK-1 水平比较差异无统计学意义 ($P>0.05$); 与本组治疗前比较, 治疗后治疗组血清 TBA、IL-23、DKK-1 水平均降低 ($P<0.05$), 且治疗组血清 TBA、IL-

23、DKK-1 水平均明显低于对照组 ($P<0.05$)。

3.6 两组患者治疗前后病理结果及治疗后病理分型疗效比较

治疗前有 37 例轻、中度偏轻肠上皮化生无法有效做出三类分型, 符合分型标准的共有 101 例, 其中小肠型肠上皮化生有 77 例 (治疗组 37 例, 对

表4 两组慢性萎缩性胃炎伴肠上皮化生患者治疗前后血清TBA、IL-23、DKK-1水平比较

Table 4 Comparison of serum TBA, IL-23, and DKK-1 levels before and after treatment in patients with chronic atrophic gastritis and intestinal metaplasia in both groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	TBA/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	IL-23/ $\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$	DKK-1/ $\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$
治疗组	治疗前	70	9.85 $\pm$ 1.96	21.18 $\pm$ 5.73	1315.33 $\pm$ 364.26
	治疗后	70	8.41 $\pm$ 1.73 ^{a)}	17.15 $\pm$ 6.02 ^{a)}	1103.85 $\pm$ 292.24 ^{a)}
	<i>t</i> 值		6.864	8.081	7.408
	<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001
对照组	治疗前	68	10.52 $\pm$ 3.42	21.66 $\pm$ 8.23	1277.79 $\pm$ 275.74
	治疗后	68	9.90 $\pm$ 2.61	20.04 $\pm$ 6.91	1230.22 $\pm$ 219.01
	<i>t</i> 值		1.696	1.757	1.858
	<i>P</i> 值		0.095	0.083	0.068

注：TBA，胆汁酸；IL-23，白细胞介素23；DKK-1，Dickkopf相关蛋白1。

a) 与对照组治疗后比较，*P*<0.05。

照组40例)，混合型肠上皮化生24例（治疗组11例，对照组13例），两组均未见大肠型肠上皮化生。混合型肠上皮化生为大肠型小肠型分界不明显者，癌转率高于小肠型，本研究主要对混合型肠上皮化生的病理分型疗效进行评价。治疗后治疗组显效6例，有效2例，无效3例，总有效率为72.73%（8/11）；对照组显效1例，有效5例，无效7例，总有效率为46.15%（6/13），两组病理分型疗效总有效率比较治疗组优于对照组（*Z*=-2.039，*P*=0.041）。

3.7 两组患者安全性指标情况

两组患者治疗前后血常规、肝功能、肾功能均未出现异常。未出现药物过敏、病情突发恶化等相关不良事件。

3.8 两组患者随访情况

实际电话随访共138例，患者配合有效随访共87例，其中治疗组43例，对照组44例。治疗结束后1年以上复查胃镜病理患者共有40例（治疗组21例，对照组19例），治疗组中11例肠上皮化生程度减轻，9例无明显变化，1例加重；对照组中4例肠上皮化生程度减轻，13例无明显变化，2例加重。两组均未发现癌变。治疗组肠上皮化生程度改善情况优于对照组（*Z*=-1.992，*P*=0.046）。

4 讨论

CAG根据临床症状归属于中医学“胃脘痛”“痞满”“积聚”等范畴。肠上皮化生患者无特异的临床症状，通常表现为胃脘疼痛、烧心、反酸、胃胀、嗝气等，在临床中通过病理组织学检查才能明

确诊断。李佃贵^[16]认为，CAG伴肠上皮化生的主要病机是浊毒内蕴，究其致病过程，或由外感，或由内伤，脾胃功能受损，升降失常，水湿不化，湿邪久聚，化生湿热，常由湿与热的两个重要因素在疾病发展过程中胶结水、痰、瘀、火等病邪而成浊毒。浊与毒性黏滞稠厚、陈腐秽浊，二者相兼为害，胶结作用于人体，导致人体细胞、组织和器官的浊化，代谢失常。浊毒致病具有黏滞性、难治性、顽固性，临床上也多见CAG伴肠上皮化生病久难愈，治之当以化浊解毒、健脾和胃为要。香连化浊颗粒方中藿香性味辛温，芳香化浊、和胃降逆，黄连气味苦、寒，能除水火相乱而为湿热之病，两者温苦并用，辛开苦降，化浊解毒，共为君药；白术、豆蔻温脾化浊，茯苓健脾渗湿，复脾运化之功，半枝莲、白花蛇舌草清热解毒，此五味为臣，助君药化浊解毒；当归补血活血，白芍养血调肝，百合养阴安神，三药合用滋阴养血，防君臣之药温燥利湿伤阴；使以川芎、延胡索活血行气止痛，三七避免活血过剧而伤气血，顾护正气同时通络定痛；枳实、醋香附、木香行气和胃、宽中消痞，砂仁化浊开胃，全蝎解毒散结通络效佳，助胃络得通。全方共奏化浊解毒、理气和胃之功，扶正抗邪，胃络得通，脾气得运，浊毒方化。

本研究结果显示，治疗组治疗后的各中医症状积分均低于对照组，中医证候疗效总有效率达80.00%，病理分型疗效总有效率达72.73%，治疗组均明显优于对照组；以及治疗结束后一年随访的胃镜病理肠上皮化生程度改善情况优于对照组，且均未发生不良反应，表明香连化浊颗粒可较好地改善临床症状及病理情况，且安全性好。但治疗组在降低消化系肿瘤标志物水平方面效果不显著，仅CA242水平在治疗后显著降低，且与对照组差异无统计学意义。消化系肿瘤标志物检测对于肠上皮化生的诊断可能存在特异度和敏感度较低的缺陷^[17]，尚不能确信该药物能够有效降低肿瘤标志物的水平。

TBA是胆固醇代谢的产物，是胆汁的主要组成成分，对于维持人体正常的脂肪代谢和消化功能具有重要意义，在消化道肿瘤炎-癌转化中发挥重要作用^[18]。研究^[19]表明，长期胆汁反流状态下胃黏膜肠上皮化生发生率增高。临床检查中直接获取胆汁较困难，检测血清中TBA水平可以反映胃液中胆汁酸浓度水平，且血清TBA水平与肠上皮化生的严重程度呈正相关^[20]。IL-23是一种常见的促炎因子，在胃黏膜病变过程中，血清IL-23水平与胃

黏膜萎缩的严重程度呈正相关,测定 IL-23 水平对胃癌的早期诊断及胃癌前状态的筛查具有重要价值^[21]。有研究^[22]表明,胃癌患者血清中 DKK-1 水平高于健康人群,进展期胃癌 DKK-1 水平明显高于癌前病变期和胃癌早期。DKK-1 作为一项辅助胃癌早期诊断的肿瘤标志物,具有较高的灵敏度和特异度^[23]。本研究结果显示,治疗组治疗后患者血清 TBA、IL-23、DKK-1 水平均降低,且 TBA、IL-23、DKK-1 水平均明显低于对照组,提示香连化浊颗粒可能通过降低 TBA 水平,维持正常胆汁酸浓度,从而降低胃肠道细胞 DNA 损伤、增殖和发生炎症反应的风险,以及避免胃肠道菌群受到高浓度胆汁酸损害,降低胃肠道炎-癌转化风险;通过降低血清 IL-23 水平抑制炎症反应,减少胃黏膜的病理损伤,改善胃脘疼痛、胃胀、嘈杂等症状,减少促炎微环境的发生,为改善胃黏膜状态及降低肿瘤发生风险提供环境基础。本研究所纳样本均处于胃癌前病变阶段,未发生癌变,DKK-1 水平远远低于胃癌早期诊断的最佳临界值 ($47.06 \mu\text{g/L}$)^[23], DKK-1 水平的降低可能对于降低炎-癌转化风险具有一定作用。

综上所述,香连化浊颗粒治疗 CAG 伴肠上皮化生效果肯定,能缓解临床症状,对于混合型肠上皮化生的改善更有效,其作用机制可能为降低血清 TBA、IL-23、DKK-1 水平,从而有效抑制炎-癌转化的进程。鉴于本研究受限于较小的样本量,样本进行肠上皮化生病理分型后,混合型肠上皮化生的样本数量相对较少,导致香连化浊颗粒单独短时用与安慰剂对比改善混合型肠上皮化生效果差异不显著。此外,由于研究设计的疗程较短且用药单一,我们尚不能确信该药物能够有效降低肿瘤标志物的水平。由于此研究属于单中心前瞻性临床研究,样本量较少、药物应用时间较短,探究肠上皮化生的发生发展与血清中肿瘤标志物水平的相关性和血清 DKK-1 作为肿瘤标志物单独检测的根本机制及可行性,有待进一步开展大规模的多中心前瞻性临床研究及基础研究,为临床应用提供更多科学依据。

参考文献

- [1]BANKS M, GRAHAM D, JANSEN M, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of patients at risk of gastric adenocarcinoma [J]. Gut, 2019, 68(9):1545-1575.
- [2]蒋金玲,周尘飞,王超,等. 2022 年度胃癌研究和诊疗新进展[J]. 中国癌症杂志, 2023, 33(4):303-314.
- [3]刘先勇,王建宁. Hedgehog 与胃腺体分化及 Correa 级联学说关系的研究进展[J]. 中国细胞生物学学报, 2015, 37(11):1572-1580.
- [4]WEI N, ZHOU MY, LEI SY, et al. A meta-analysis and systematic review on subtypes of gastric intestinal metaplasia and neoplasia risk[J]. Cancer Cell Int, 2021, 21(1):173.
- [5]薛辉,辛凤池,穆素恩,等. 血清 Hcy, 叶酸和维生素 B12 在胃癌及其癌前疾病中的作用[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(15):2896-2899.
- [6]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.
- [7]中华医学会消化病学分会, 中华医学会消化病学分会消化系统肿瘤协作组. 中国慢性胃炎诊治指南 (2022 年, 上海)[J]. 胃肠病学, 2023, 28(3):149-180.
- [8]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.
- [9]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, 2002:125-129.
- [10]中华中医药学会脾胃病分会. 慢性胃炎中医诊疗专家共识意见 (2017)[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(7):3060-3064.
- [11]胡平,郝传铮. 化痰消瘀方对慢性萎缩性胃炎合并肠上皮化生患者的疗效及对胃镜病理的影响[J]. 中药材, 2019, 42(8):1934-1937.
- [12]王丽媛. 罗英化浊解毒方治疗慢性萎缩性胃炎伴肠上皮化生临床研究[D]. 石家庄:河北医科大学, 2016.
- [13]王建国. 养胃颗粒治疗慢性萎缩性胃炎伴肠化的疗效观察[J]. 临床合理用药杂志, 2015, 8(15):144-145.
- [14]国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2012:86-87.
- [15]于颖彦,朱正纲. 2010 版 WHO 胃肿瘤临床病理学分类及分期解读[J]. 外科理论与实践, 2011, 16(5):508-512.
- [16]李佃贵. 从浊毒理论的建立与应用谈中医学创新与发展[J]. 中医杂志, 2020, 61(22):1938-1940.
- [17]庞丽兴,陆才金,颜新. 肠上皮化生癌变相关分子标志物的研究进展[J]. 疑难病杂志, 2023, 22(10):1116-1120.
- [18]刘宇婧,徐汉辰,季光. 胆汁酸驱动消化道炎癌转化及中医药防治策略[J]. 中国科学基金, 2024, 38(3):461-468.
- [19]陆文全. DKK1 在胆汁酸诱导的胃黏膜肠上皮化生中对 CDX2 的作用及机制[D]. 郑州:郑州大学, 2021.
- [20]周初夏. 胃液及外周血总胆汁酸在胆汁反流性胃炎伴胃黏膜肠上皮化生的诊断效能分析[J]. 中国现代医

- 生, 2023, 61(20):32-35, 48.
- [21]贾萌萌, 周英发, 赵治国, 等. 血清胃蛋白酶原和 IL-23 用于胃癌早期诊断的价值[J]. 郑州大学学报(医学版), 2017, 52(3):366-370.
- [22]蔡靛羽, 尹卫娟, 徐敏逸. 分泌蛋白 DKK-1(Dickkopf-1) 在胃癌患者血清及组织中的表达及其意义[J]. 中国现代医学杂志, 2014, 24(6):1-8.
- [23]郭沛, 芦永福, 王学红. DKK-1、TAT-2 联合血清胃蛋白酶原、胃泌素-17 在胃癌早期诊断中的临床价值分析[J]. 国际检验医学杂志, 2023, 44(12):1459-1463.

Clinical Study on the Treatment of 70 Cases Chronic Atrophic Gastritis with Intestinal Metaplasia Using Xianglian Huazhuo Granules (香连化浊颗粒): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial

LI Ziyu¹, ZHANG Maopeng¹, ZHAO Wen¹, LI Wei¹, SHENG Shiyun¹, BAI Haiyan², YANG Qian²

1. Hebei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang, 050011; 2. First Affiliated Hospital of Hebei University of Chinese Medicine

ABSTRACT Objective To observe the clinical efficacy and possible mechanisms of *Xianglian Huazhuo Granules* (香连化浊颗粒, XHG) in the treatment of chronic atrophic gastritis with intestinal metaplasia. **Methods** A total of 140 patients with chronic atrophic gastritis and intestinal metaplasia were randomly divided into a treatment group and a control group, with 70 cases in each group. The treatment group received 12.5 g of XHG orally, twice daily. The control group received 12.5 g of placebo orally, twice daily. Both groups were treated for 6 months. The traditional Chinese medicine (TCM) symptom scores, pathological types, serum tumor markers of the digestive system, and serum bile acids (TBA), interleukin-23 (IL-23), and Dickkopf-related protein 1 (DKK-1) levels were observed before and after treatment. Safety indicators and adverse events were recorded. After treatment, TCM syndrome efficacy and pathological types were evaluated, and patients were followed up for 18 months with gastric endoscopy and pathological results, which were compared with the results after treatment finished. **Results** Two patients dropped out in the control group, and a total of 168 cases were included in the final analysis, 70 in the treatment group and 68 in the control group. The treatment group showed a significant reduction in TCM symptom scores, serum TBA, IL-23, and DKK-1 levels, and a significant increase in alpha-fetoprotein (AFP), carbohydrate antigen 125 (CA125), carbohydrate antigen 199 (CA199) levels; in the control group, carcinoembryonic antigen (CEA), CA125, CA199 levels significantly increased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$); and carbohydrate antigen 242 (CA242) level in both the treatment group and the control group decreased significantly ($P < 0.01$). The treatment group had lower TCM symptom scores and lower levels of serum TBA, IL-23, and DKK-1 compared to the control group ($P < 0.05$). The effective rate for TCM syndrome efficacy in the treatment group was 80.00% (56/70), significantly higher than the 20.59% (14/68) in the control group ($P < 0.05$). The effective rate for pathological classification in the treatment group was 72.73% (8/11) for mixed intestinal metaplasia, significantly better than 46.15% (6/13) in the control group ($P < 0.05$). No adverse events were reported in either group. Among 40 patients who had a follow-up endoscopy after one year, 21 were from the treatment group, of whom 11 showed reduced intestinal metaplasia, 9 showed no significant changes, and 1 had worsened; while 19 patients in the control group had 4 with reduced intestinal metaplasia, 13 with no significant changes, and 2 with worsened conditions. No cancer was detected in either group. The treatment group showed significantly better improvement in intestinal metaplasia on follow-up gastric endoscopy pathology than the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** XHG can significantly improve the clinical symptoms in patients with chronic atrophic gastritis and intestinal metaplasia and reduce the degree of mixed intestinal metaplasia. The mechanism may involve lowering serum TBA, DKK-1, and IL-23 levels, thus delaying the progression from inflammation to cancer. **Keywords** chronic atrophic gastritis; intestinal metaplasia; tumor markers; pathological classification; randomized controlled trial; *Xianglian Huazhuo Granules* (香连化浊颗粒)

(收稿日期: 2024-10-27; 修回日期: 2024-12-30)

[编辑: 王利芬]