

“疏肝益胃汤”治疗肝胃气滞型慢性萎缩性胃炎 40例临床研究

鲍小凤^{1,2} 魏睦新^{1,3}(1.南京医科大学第一附属医院中医科,江苏南京210029;2.泰州市中医院,江苏泰州225300;
3.南京医科大学中西医结合研究所,江苏南京210029)

摘要 目的:观察自拟方疏肝益胃汤治疗肝胃气滞型慢性萎缩性胃炎的临床疗效。方法:80例肝胃气滞型慢性萎缩性胃炎伴肠上皮化生及(或)异型增生的患者随机分为治疗组与对照组,每组40例。对照组予胃复春片及氟哌噻吨美利曲辛片口服,治疗组予中药汤剂疏肝益胃汤治疗,2组疗程均为6个月。观察并比较2组患者治疗前后症状(胃脘胀满或疼痛、胁肋胀痛、胸闷不舒、嗝气)积分、病理(萎缩、肠化生、异型增生)积分变化情况,疗程结束后比较证候疗效、病理疗效。结果:治疗后2组患者各项症状积分及病理积分均明显低于治疗前($P<0.05$),治疗组上述积分均明显低于对照组($P<0.05$)。治疗组证候疗效总有效率为95.0%,明显高于对照组的60.0%($P<0.05$)。治疗组病理疗效总有效率为77.5%,明显高于对照组的57.5%($P<0.05$)。结论:常规药物治疗与中药汤剂疏肝益胃汤治疗均能明显改善肝胃气滞型慢性萎缩性胃炎伴肠上皮化生及(或)异型增生患者中医证候及胃黏膜病理状况,中药汤剂疗效更佳。

关键词 萎缩性胃炎;胃肠上皮化生;胃上皮异型增生;气滞;疏肝益胃汤;病理学

中图分类号 R259.733.2 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2021)09-0047-04

基金项目 江苏省中医药局科技项目(YB2015163)

慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)是一种以胃黏膜固有腺体数量减少为特点的消化道常见疾病,是慢性胃炎的一种类型。早在1978年,世界卫生组织就把CAG伴不完全性大肠型肠上皮化生(intestinal metaplasia, IM,简称肠化)和异型增生(dysplasia, Dys)视为胃癌前病变(precancerous lesions of gastric cancer, PLGC),是肠型胃癌发生

过程的重要阶段^{[1]91}。西医治疗本病多采取根除幽门螺杆菌(Hp)、抑制胃酸分泌及保护胃黏膜、改善胃肠动力等方法,伴焦虑、抑郁症状者可视情况加入抗焦虑、抗抑郁药物,但往往只能改善患者症状,较难有效地从病理上逆转已经萎缩的腺体。中医注重治病求本、辨证论治,通过改善患者的体质状态和机体内环境,逆转胃癌前病变的病理改变^[2]。

- [4] 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,2002:299.
- [5] 崔炳南,孙永新,刘瓦利,等.窄谱中波紫外线联合愈银方药浴治疗寻常型银屑病疗效观察[J].中国中西医结合杂志,2008,28(4):355.
- [6] MENTER A, KORMAN N J, ELMETS C A, et al.Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis[J]. J Am Acad Dermatol, 2009, 60(4):643.
- [7] PATHIRANA D, ORMEROD A D, SAIAG P, et al.European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2009, 23(Suppl 2):1.
- [8] 叶静静,陈宁刚.大剂量生地凉血汤对脓疱型血热证银屑病疗效观察及对血清肿瘤坏死因子- α 的影响[J].中国中西医结合皮肤性病学杂志,2015,14(5):295.

- [9] 姜春燕,王莒生,杨静,等.养血解毒药对组合治疗银屑病的分子机制预测[J].中国中西医结合皮肤性病学杂志,2016,15(1):1.
- [10] 吕宏蓬,刘欣,孟旭,等.苦参在银屑病中的应用及研究进展[J].天津中医药大学学报,2019,38(3):300.
- [11] 聂畅莉.中药药浴治疗皮肤病的护理[J].中国老年保健医学,2011,9(6):92.

第一作者:唐兰(1983—),女,本科学历,主治医师,研究方向为中医治疗皮肤病。

通讯作者:李英,本科学历,主任中医师。
1246878049@qq.com

收稿日期:2021-03-12

编辑:吴宁蔡强

PLGC的发病与多种因素有关,包括Hp感染、胆汁反流、免疫因素、遗传因素及服用多种胃黏膜损伤药物等。而在当今社会,随着人们的生活节奏加快、工作压力加大,医学模式也发生了相应的转变。“社会-心理-生物”医学模式中,精神心理在本病的致病因素方面占据突出位置,焦虑、忧郁等不良情绪易造成自主神经功能紊乱,导致胃肠道分泌及运动功能失调,最终引发CAG^[3]。CAG病情反复难愈,不良情绪又使病情加重,故临床以肝胃气滞者多见,治疗应重视疏肝和胃。本研究运用魏陆新教授经验方疏肝益胃汤治疗肝胃气滞型慢性萎缩性胃炎伴肠化及(或)异型增生患者40例,并与胃复春片及氟哌噻吨美利曲辛片治疗的对照组进行疗效比较,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选择2017年5月至2018年7月南京医科大学第一附属医院中医科、泰州市中医院内科门诊诊断为肝胃气滞型CAG伴肠化及(或)异型增生患者80例,按照随机数字表法随机分为治疗组与对照组,每组40例。治疗组男21例,女19例;年龄30~76岁,平均年龄(51.03±11.21)岁;病程0.5~3.5年,平均病程(1.12±0.68)年;其中肠上皮化生36例(轻度26例,中度10例,重度0例),异型增生9例(轻度7例,中度2例)。对照组男17例,女23例;年龄33~75岁,平均年龄(50.30±11.29)岁;病程0.6~3.2年,平均病程(1.42±0.67)年;其中肠上皮化生39例(轻度26例,中度12例,重度1例),异型增生17例(轻度17例,中度0例)。2组患者年龄、性别等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经南京医科大学第一附属医院伦理委员会审批通过(2016-SRFA-200)。

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》^[4]中相关诊断标准,且通过病理学诊断确诊为CAG伴肠化及(或)异型增生。肠化分级标准:轻度,肠化区占腺体和表面上皮总面积不到1/3;中度,肠化区占腺体和表面上皮总面积1/3~2/3;重度,肠化区占腺体和表面上皮总面积2/3以上。异型增生分级标准:轻度——细胞核略增大、杆状、深染,部分由基底上移,出现假复层;分泌空泡略减少;腺管轻度增多,形状稍不规则。中度——细胞核增大、粗杆状、呈假复层,排列较乱,且大小不一,深染、密集,核分裂象增多,但主要见于基底部;分泌明显减少或消失;腺管结构明显紊乱,可有分支、迂曲,不见潘氏细胞。

1.2.2 中医辨证标准 参照《慢性萎缩性胃炎中医诊疗共识意见(2009,深圳)》^[5]中肝胃气滞型辨证标准。主证:胃脘胀满或胀痛;胁肋胀痛。次证:(1)症状可变化主要与情志刺激有关,情志不遂时多症状加重;(2)胸闷不舒;(3)暖气频作;(4)舌苔薄白;(5)脉弦。主症必备,加次症2项及以上,即可辨为肝胃气滞型。

1.3 纳入标准 符合CAG诊断标准且伴肠化及(或)异型增生(轻、中度),符合肝胃气滞证辨证标准;年龄18~76岁;入组前均进行¹³C尿素呼气试验检查,Hp感染者均先予四联方案根除Hp,疗程14 d,复查Hp转阴后才可入组;患者同意参加本研究,并签署知情同意书。

1.4 排除标准 重度异型增生患者;患有心脑血管疾病、肝肾疾病、肺部疾病等多器官严重疾病者;患有精神障碍、言语障碍及无行为能力者;患有明确的消化道肿瘤,如食道癌、胃癌;备孕、怀孕及哺乳期等特殊时期人群;对本研究所用药物过敏者。

2 治疗方法

2.1 对照组 予胃复春片(杭州胡庆余堂药业有限公司生产,国药准字Z20040003,规格:0.36 g/片)3片/次,3次/d;氟哌噻吨美利曲辛片(H.Lundbeck A/S,注册证号H20171104,规格:0.5 mg:10 mg),疗程前2个月为每日服用1片,疗程第3~4个月为隔天服用1片,疗程第5~6个月为隔2 d服用1片,均为早餐后顿服。

2.2 治疗组 予疏肝益胃汤中药汤剂口服。药物组成:柴胡10 g,白芍10 g,枳实15 g,香附15 g,法半夏10 g,茯苓10 g,陈皮12 g,丹参15 g,炒薏苡仁30 g,鸡内金10 g,莪术10 g,半枝莲15 g,仙鹤草15 g,白花蛇舌草15 g。中药由江苏省人民医院或泰州市中医院药房煎煮。每日1剂,取汁200 mL,分早晚饭后2 h温服,每次100 mL。

2组患者均治疗6个月后观察疗效。

3 疗效观察

3.1 观察指标

3.1.1 症状积分 参照《慢性萎缩性胃炎中医诊疗共识意见(2009,深圳)》^[5]拟定症状量化评分表,将胃脘胀满或疼痛、胁肋胀痛、胸闷不舒、暖气等按无、轻、中、重分别计0、1、2、3分,比较2组患者治疗前后各项症状积分。

3.1.2 病理积分 参照《慢性萎缩性胃炎中医诊疗共识意见(2009,深圳)》^[5]、《中西医结合诊治胃癌前病变基础与临床》^[17]拟定病理量化评分表,比较

2组患者治疗前后病理积分。胃黏膜病理活检选取胃窦小弯、胃窦大弯、胃体小弯各1块,对于可能或肯定存在的病灶要另取。将慢性炎症、活动性、萎缩、肠上皮化生的病理程度按无、轻、中、重分别计0、1、2、3分,将异型增生的病理程度分为无病变(0分)、轻度(1分)、中度(2分),治疗前后均选取相同部位的组织进行病理学检查。

3.2 疗效判定标准

3.2.1 证候疗效标准 参照《慢性萎缩性胃炎中西医结合诊疗共识意见(2017年)》^[6]拟定证候疗效判定标准。疗效指数=(治疗前症状积分-治疗后症状积分)/治疗前症状积分 $\times 100\%$ 。临床治愈:主要症状、体征基本消失,疗效指数 $\geq 95\%$;显效:主要症状、体征明显改善,疗效指数 $\geq 70\%$ 、 $<95\%$;有效:主要症状、体征明显好转,疗效指数 $\geq 30\%$ 、 $<70\%$;无效:主要症状、体征无明显好转,甚至加重,疗效指数 $<30\%$ 。总有效率=(临床治愈例数+显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

3.2.2 病理疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[7]拟定病理疗效判定标准。临床治愈:病理组织学显示萎缩、肠化和异型增生恢复正常;显效:病理组织学显示萎缩、肠化和异型增生降低2个级别;有效:病理组织学显示萎缩、肠化和异型增生降低1个级别;无效:达不到上述有效标准,或恶化。总有效率=(临床治愈例数+显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

3.3 统计学方法 运用SPSS 24.0软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较采用成组 t 检验,组内比较采用配对 t 检验;计数资料以例及百分比表示,采用卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3.4 治疗结果

3.4.1 2组患者治疗前后症状积分比较 2组患者治疗前各项症状积分比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),治疗后组内与组间比较详见表1。

3.4.2 2组患者治疗前后病理积分比较 2组患者治疗前各项病

理积分比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),治疗后组内与组间比较详见表2。

3.4.3 2组患者证候疗效比较 见表3。

3.4.4 2组患者病理疗效比较 见表4。

4 讨论

肠型胃癌的发生发展是一个多环节、多步骤、逐步进展的过程。目前较为公认的肠型胃癌癌变模式为正常胃黏膜 $\rightarrow$ 慢性炎症 $\rightarrow$ 萎缩 $\rightarrow$ 肠化 $\rightarrow$ 异型增生 $\rightarrow$ 胃癌,因此在胃癌前病变期进行干预治疗尤为重要。CAG伴肠化及(或)异型增生属于胃癌前病变,是消化道系统常见病。

中医学将CAG归属于“胃脘痛”“痞满”“噯气”“嘈杂”等范畴,临床辨证主要有脾胃虚弱、肝胃气滞、脾胃湿热、肝胃郁热、胃络瘀阻、胃阴不足六种证型^[6]。赵晓丹等^[8]通过对431例慢性萎缩性胃炎的不同中医证型进行研究分析,发现在胃黏膜轻中度萎缩的患者中,排首位的是肝胃气滞证,正如《素问·举痛论》中所云“百病生于气也”,又如《血证论》云“木之性主于疏泄,食气入胃,全赖肝木之气以疏泄之,而水谷乃化”。肝主疏泄,掌管全身的气机,调畅情志,气机条畅则心情易于开

表1 治疗组与对照组患者治疗前后症状积分比较 $(\bar{x} \pm s)$ 单位:分

组别	时间	胃脘胀满或疼痛	胁肋胀痛	胸闷不舒	噯气
治疗组	治疗前	1.65 $\pm$ 0.70	1.60 $\pm$ 0.71	0.55 $\pm$ 0.60	1.10 $\pm$ 0.90
	治疗后	0.20 $\pm$ 0.46 [#]	0.18 $\pm$ 0.45 [#]	0.05 $\pm$ 0.22 [#]	0.20 $\pm$ 0.41 [#]
对照组	治疗前	1.65 $\pm$ 0.77	1.58 $\pm$ 0.68	0.53 $\pm$ 0.68	1.18 $\pm$ 0.84
	治疗后	0.70 $\pm$ 0.72 [*]	0.78 $\pm$ 0.77 [*]	0.25 $\pm$ 0.49 [*]	0.80 $\pm$ 0.79 [*]

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,# $P < 0.05$ 。

表2 治疗组与对照组患者治疗前后病理积分比较 $(\bar{x} \pm s)$ 单位:分

组别	时间	萎缩	肠化	异型增生
治疗组	治疗前	1.20 $\pm$ 0.69	1.15 $\pm$ 0.58	0.25 $\pm$ 0.54
	治疗后	0.30 $\pm$ 0.69 [#]	0.53 $\pm$ 0.55 [#]	0.03 $\pm$ 0.03 [#]
对照组	治疗前	1.48 $\pm$ 0.60	1.33 $\pm$ 0.55	0.43 $\pm$ 0.50
	治疗后	0.78 $\pm$ 0.73 [*]	0.93 $\pm$ 0.76 [*]	0.15 $\pm$ 0.36 [*]

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,# $P < 0.05$ 。

表3 治疗组与对照组患者证候疗效比较

组别	例数	临床治愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
治疗组	40	24	8	6	2	95.0 [#]
对照组	40	8	3	13	16	60.0

注:与对照组比较,# $P < 0.05$ 。

表4 治疗组与对照组患者病理疗效比较

组别	例数	临床治愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
治疗组	40	15	9	7	9	77.5 [#]
对照组	40	9	4	10	17	57.5

注:与对照组比较,# $P < 0.05$ 。

朗;肝主疏泄,促进脾胃的运化功能。脾胃是调节中焦气机升降的枢纽,脾主升清、胃主和降,脾胃升降有常,水谷精微得以运化腐熟,依赖于肝之升发畅达。若肝气郁滞,则疏泄失常,脾胃升降功能亦失调;脾失健运,水液运化失常,导致食停、痰湿等各种病理产物,进一步妨碍脾胃气机之升降,如久病成瘀,痰瘀互结,则胃膜受损。笔者认为痰凝瘀阻是CAG的重要证候要素,可在辨证论治的基础上将化痰活血法广泛应用于CAG的各种证型治疗中,不必拘泥于痰瘀证的特征性症状和体征。疏肝益胃汤是魏睦新教授治疗肝胃气滞型慢性萎缩性胃炎的经验方,由四逆散主要方药与魏教授另一经验方化痰消瘀方组成^[9]。方中柴胡疏肝解郁,其有效成分可调控人体细胞抑癌基因和凋亡基因,达到抗肿瘤的目的,还可保护神经元细胞,以抗抑郁^[10];白芍滋阴柔肝,养肝血、抑肝木,配伍柴胡疏肝理脾,使气机条畅;香附疏肝理气止痛;枳实破气除痞、化痰消积,善行脾胃之气,治脾胃气滞之胀满证,其有效成分能够增强胃肠平滑肌收缩节律,加强胃排空及小肠的推进功能,对消化产生一定的促进作用^[11]。柴胡药味辛散,疏肝解郁,行气于上,枳实味苦性寒,行气破滞,其气下行,二药共同恢复脾胃气机之升降,使郁滞消散,气机得以畅通。法半夏、陈皮、茯苓为二陈汤的主药,具有燥湿化痰、理气和中功效;莪术行气破血、消结止痛;炒薏苡仁健脾渗湿;鸡内金健脾消食;丹参活血化瘀,改善胃黏膜血液循环,促进胃液分泌,加速胃黏膜细胞的损伤修复以及细胞再生,从而有效保护胃黏膜屏障^[12];半枝莲、白花蛇舌草合用共奏清热解毒、利水消肿之功,具有调节免疫功能、抗肿瘤等作用^[13];仙鹤草健脾益气、收敛止血,其有效成分可通过抑制肿瘤细胞生长、诱导肿瘤细胞凋亡、抗氧化及调节自身的免疫功能等从而达到抗肿瘤目的^[14]。诸药合用,一定程度上可逆转PLGC^[12],但其分子机制尚未明确,本课题组研究认为其治疗作用与下调B淋巴细胞瘤-2 (bcl-2) 基因、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 表达有关,还与上调BCL2-associated X的蛋白质BAX、Liver kinase B1 (LKB1) 基因表达水平有关^[15]。

本研究对照组使用胃复春片和氟哌噻吨美利曲辛片,分别为治疗慢性萎缩性胃炎和焦虑、抑郁症的常用药物。本研究结果表明,胃复春片与氟哌噻吨美利曲辛片治疗与中药汤剂疏肝益胃汤治疗均能明显改善肝胃气滞型慢性萎缩性胃炎伴肠化及(或)异型增生患者临床症状及病理状况,且疏肝益胃汤

疗效更著。下一步拟加入血清胃蛋白酶原 I、II 及胃泌素-17 等血清学指标,开展深入研究,同时对患者疾病复发情况进行远期随访。

参考文献

- [1] 魏睦新.中西医结合诊治胃癌前病变基础与临床[M].南京:东南大学出版社,2018.
- [2] 郭亚云,冷秀梅,魏睦新.化痰消瘀方用于胃癌前病变的疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2013,22(33):3663.
- [3] 张新,胡冬青,周晓凤,等.慢性萎缩性胃炎伴抑郁、焦虑诊疗进展[J].山西中医,2017,33(12):55.
- [4] 房静远,刘文忠,李兆申,等.中国慢性胃炎共识意见[J].胃肠病学,2013,18(1):24.
- [5] 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(2009,深圳)[J].中国中西医结合消化杂志,2010,18(5):345.
- [6] 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.
- [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,2002:129.
- [8] 赵晓丹,孙静晶,周斌.慢性萎缩性胃炎中医证型分布规律[J].环球中医药,2015,8(1):18.
- [9] 胡平,冷秀梅,郝传铮,等.化痰消瘀法对胃癌前病变各证型疗效观察[J].辽宁中医药大学学报,2014,16(9):133.
- [10] 辛国,赵昕彤,黄晓巍.柴胡化学成分及药理作用研究进展[J].吉林中医药,2018,38(10):1196.
- [11] 朱玲,杨峰,唐德才.枳实的药理研究进展[J].中医药学报,2004,32(2):64.
- [12] 刘妮玉,魏睦新.化痰消瘀方治疗慢性萎缩性胃炎临床研究[J].中医学报,2017,32(12):2485.
- [13] 刘莹,张世超.基于网络药理学的白花蛇舌草—半枝莲抗肿瘤作用机制研究[J].辽宁中医药大学学报,2020,22(8):27.
- [14] 朱侃,张颢,汪景,等.仙鹤草多糖的提取及其体外抗脑胶质瘤U251活性研究[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(12):188.
- [15] 王霞,刘皓,魏睦新.化痰消瘀方对胃癌前病变大鼠bcl-2、bax、mTOR及LKB1表达的影响[J].现代中西医结合杂志,2017,26(3):252.

第一作者:鲍小凤(1986—),女,硕士研究生在读,主治医师,研究方向为中医内科学消化系统疾病的基础与临床。

通讯作者:魏睦新,医学博士,主任医师,教授,博士研究生导师。weimuxin@njmu.edu.cn

收稿日期:2021-05-23

编辑:吴宁蔡强