

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.25.016
文章编号: 1005-8982(2018)25-0076-04

替普瑞酮联合复胃散治疗慢性 萎缩性胃炎的疗效观察

刁凌云, 王胜英, 皇金萍

(南京中医药大学附属徐州市中医院 消化内科, 江苏 徐州 221000)

摘要:目的 评价替普瑞酮联合复胃散治疗慢性萎缩性胃炎(CAG)的临床疗效。方法 选取2013年1月—2016年10月南京中医药大学附属徐州市中医院门诊及住院接受治疗的H.pylori阴性的CAG患者180例。随机分为A组60例,复胃散1200 mg/次,3次/d;B组60例,替普瑞酮50 mg/次,3次/d,C组60例,联合复胃散及替普瑞酮,3次/d,服药疗程为6个月。比较各组患者治疗前后的临床症状改善情况及胃黏膜组织病理学改善情况。组间比较采用 χ^2 检验。结果 A、B、C组临床症状方面的总有效率分别为46.7%(28/60)、41.7%(25/60)和70.0%(42/60),C组疗效与A组和B组比较,差异有统计学意义($P < 0.016$)。3组胃黏膜组织病理学(黏膜萎缩、肠上皮化生、异型增生)显效率及总有效率方面,C组高于A组和B组,差异有统计学意义($P < 0.017$)。结论 替普瑞酮联合复胃散治疗CAG疗效显著,具有临床推广价值。

关键词: 替普瑞酮;复胃散;联合;慢性萎缩性胃炎

中图分类号: R573.3

文献标识码: A

Therapeutic effect of Teprenone combined with Fuweisan in treatment of patients with chronic atrophic gastritis

Ling-yun Diao, Sheng-ying Wang, Jin-ping Huang

(Department of Gastroenterology, Xuzhou Hospital of TCM Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Xuzhou, Jiangsu 221000, China)

Abstract: Objective To explore the efficacy of Teprenone and Fuweisan in the treatment of patients with chronic atrophic gastritis (CAG). **Methods** A random prospective and self-control clinical trial was carried out. A total of 180 *H. pylori*-negative patients with CAG in our hospital from January 2013 to October 2016 were selected and divided into a group A (60 cases treated with Fuweisan, 1200 mg/time, three times a day), a group B (60 cases treated with Teprenone, 50 mg/time, three times a day), and a group C (60 cases treated by Fuweisan and Teprenone with the same dosages and administration as group A and group B). The treatment course lasted for half a year. The improvement of clinical symptoms in each group was observed before and after treatment. The pathological improvement of gastric mucosa was inspected before and after treatment by marking targeting biopsy. The chi-square test was performed for the comparison between the groups. **Results** The total effective rates of clinical symptoms in the groups A, B and C were 46.7% (28/60), 41.7% (25/60) and 70.0% (42/60) respectively; the curative effect of the group C was higher than that of the group A and the group B, the differences were statistically significant ($P < 0.017$). The total effective rates and the significant effective rates on gastric mucosal pathological changes (including atrophy, intestinal metaplasia and dysplasia) in the group C were significantly higher than those of the group A and the group B, the differences were statistically significant ($P < 0.017$). **Conclusions** Fuweisan and Teprenone combination can

obviously improve the curative effect on CAG, and has good clinical application value.

Keywords: Teprenone; Fuweisan; combination; chronic atrophic gastritis

慢性萎缩性胃炎 (chronic atrophic gastritis, CAG) 是多种原因引起的胃黏膜慢性炎症, 病理改变以上皮及腺体减少、腺体萎缩、肠上皮化生、异型增生为主要表现。CAG 与肠型胃癌的发生相关, 属于胃癌前病变^[1]。及早发现并积极干预 CAG 可显著降低胃癌的发生率。近年来内镜技术发展日新月异, 新的内镜技术不断出现, 特别是内镜窄带成像 (narrow band imaging, NBI)、染色内镜、放大内镜等, 联合定标活组织检查技术对 CAG 的及早诊断和疗效判定起着重要作用^[2]。中医药在治疗 CAG 上疗效确切, 且不良反应少, 具有传统优势而被广泛用于 CAG 的治疗^[3]。替普瑞酮可通过多种机制发挥胃黏膜保护作用, 已被证明可减轻胃黏膜萎缩, 修复受损胃黏膜, 可延缓和逆转 CAG 的病程^[4]。本研究采用 NBI 联合定标活组织检查技术评价复胃散联合替普瑞酮治疗 CAG 的临床疗效, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 分组资料 选取 2013 年 1 月—2016 年 10 月南京中医药大学附属徐州市中医院消化科的 CAG 患者。最终共 180 例患者入选。其中, 男性 92 例, 女性 88 例; 年龄 35 ~ 79 岁。随机将其分为 A、B、C 3 组, 每组各 60 例, 疗程均为 6 个月。3 组患者在人口学特征、生命体征、既往史、实验室检查、治疗前评分等基线指标差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.1.2 纳入标准 ①患者有上腹痛、腹胀、反酸、嗝气、纳差、恶心、呕吐等症状。②经常规电子胃镜及病理确诊为胃黏膜萎缩伴肠上皮化生和 (或) 异型增生。③ 13C 呼气检查示 H.pylori 阴性。

1.1.3 排除标准 ①患有严重的肝、肾、心血管、代谢、消化、泌尿、神经或精神系统疾病者或经研究者判断不能进入临床研究。②哺乳期、妊娠期妇女。③合并消化性溃疡、消化道出血、疑似消化道肿瘤患者。④自身免疫性胃炎伴贫血者。⑤已知有中成药或替普瑞酮使用禁忌证者 (如对中药或替普瑞酮过敏者)。⑥入选前 4 周内使用过抑酸剂、铋剂、中成药等治疗 CAG 相关药物。⑦不能坚持口服中成药或配合电子胃镜检查者。⑧需要在试验期间使用影响本试验结果的药物进行治疗的患者。

本研究经徐州市中医院伦理委员会批准, 所有入选对象均签署知情同意书。

1.2 治疗方法

复胃散组 (A 组): 口服复胃散片 (湖南方盛制药股份有限公司, 1 200 mg/次, 3 次/d); 替普瑞酮组 (B 组): 口服替普瑞酮 (江苏苏州卫材制药, 50 mg/次, 3 次/d)。联合用药组 (C 组): 联合复胃散及替普瑞酮 (方法、剂量同 A、B 组)。3 组均连续服药, 疗程均为 6 个月。治疗前详细询问病史, 每周记录患者临床表现及服药反应等。

胃镜下定标活组织检查各组治疗前均行电子胃镜检查 (带 NBI 及放大功能, 视情况配合染色技术), 以胃窦大小弯、胃体大小弯、胃角及其他可疑病灶为取材点, 病理活检之前, 每个取材部位先黏膜下注射 0.5 ml 定标液, 注射完毕即取活组织行病理检查。治疗 6 个月复查电子胃镜, 对比同一取材部位行病理检查。

1.3 观察指标

1.3.1 临床症状改善评定指标 以患者主观感受记分, 包括上腹痛、纳差、反酸、腹胀、嗝气、恶心、呕吐等, 评估症状严重程度后记分。无症状计 0 分, 症状较轻计 1 分, 症状经常发生且部分影响生活质量计 2 分, 症状严重影响日常生活计 3 分。 $\geq 75%$ 为显效, $50\% \leq$ 评分 $< 75%$ 为有效, $< 50%$ 为无效。总有效率 = 显效率 + 有效率。

1.3.2 病理疗效评定指标 参照中华医学会消化病学分会 2012 年《中国慢性胃炎共识意见》^[5]。显效: 内镜下急性炎症基本消失或病变范围明显缩小, 病理证实腺体萎缩、肠上皮化生、ATP 消失或减轻 2 个级度 (含 2 个级度) 以上; 有效: 内镜下病变有所减轻, 病理证实急性炎症减轻, 腺体萎缩、肠上皮化生、ATP 消失或减轻 1 个级度 (含 1 个级度) 以上; 无效: 达不到有效标准或恶化。总有效率 = 显效率 + 有效率。见表 1。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 17.0 统计软件, 计数资料以率 (%) 表示, 比较采用 χ^2 检验。为降低犯 I 类错误的概率, 多个样本率间的多重比较采用 Bonferroni 方法, 检验水准 $\alpha' = 0.05/3 = 0.017$ 。

表 1 病理标准

病理	分级			
	0	I	II	III
黏膜炎症	无	<1/3 黏膜	1/3~2/3 黏膜	>2/3 黏膜
活动性	无	轻	中	重
腺体数目减少	无	减少 <1/3 以内	减少 1/3~2/3	减少 >2/3
肠上皮化生	无	轻	中	重
异型增生	无	轻	中	重

2 结果

2.1 3 组患者临床症状改善情况比较

A、B、C 组患者治疗后临床症状方面的显效率分别为 16.7%(10/60)、13.3%(8/60) 和 46.7%(28/60), A 组和 C 组, B 组和 C 组比较, 差异有统计学意义($\chi^2=12.478$ 和 15.873 , 均 $P=0.000$), A、B 组间比较差异无统计学意义($\chi^2=0.261$, $P=0.609$); 总有效率分别为 46.7%(28/60)、41.7%(25/60) 和 70.0%(42/60), A 组和 C 组, B 组和 C 组比较, 差异有统计学意义($\chi^2=6.720$ 和 9.766 , $P=0.010$ 和 0.002), A、B 组间比较差异无统计学意义($\chi^2=0.304$, $P=0.581$)。见表 2。

表 2 3 组患者临床症状改善情况比较 [n=60, 例(%)]

组别	显效	有效	无效
A 组	10 (16.7) ¹⁾²⁾	18 (30.0) ¹⁾²⁾	32 (53.3)
B 组	8 (13.3) ²⁾	17 (28.4) ²⁾	35 (58.3)
C 组	28 (46.7)	14 (23.3)	18 (30.0)

注: 1) 与 B 组比较, $P>0.016$; 2) 与 C 组比较, $P<0.016$

2.2 胃黏膜组织病理学改善情况比较

A 组黏膜萎缩、肠上皮化生、异型增生治疗显效率分别为 25.3%、17.5% 和 14.6%, 均优于 B 组 (23.4%、16.7% 和 14.3%), 但组间比较差异无统计学意义($\chi^2=0.155$ 、 0.030 和 0.002 , $P=0.694$ 、 0.862 和 0.967)。A 组黏膜萎缩、肠上皮化生、异型增生治疗总有效率分别为 49.4%、48.2% 和 37.5%, 均优于 B 组 (46.2%、44.5% 和 34.7%), 但组间比较差异无统计学意义($\chi^2=0.324$ 、 0.322 和 0.083 , $P=0.569$ 、 0.570 和 0.774)。C 组黏膜萎缩治疗显效率及总有效率与 A 组和 B 组比较, 差异有统计学意义[显效率: $\chi^2=47.793$ 和 52.178 , 均 $P=0.000$; 总有效率: $\chi^2=35.512$ 和 41.812 , 均 $P=0.000$], C 组为 63.2% 和 80.7%, 均高于 A 组和 B 组。C 组黏膜肠上

皮化生治疗显效率及总有效率与 A 组和 B 组比较, 差异有统计学意义[显效率: $\chi^2=46.634$ 和 47.125 , 均 $P=0.000$; 总有效率: $\chi^2=30.825$ 和 36.257 , 均 $P=0.000$], C 组为 61.5% 和 82.9%, 均高于 A 组和 B 组。C 组黏膜异型增生治疗显效率及总有效率与 A 组和 B 组比较, 差异有统计学意义[$\chi^2=23.132$ 和 23.764 , 均 $P=0.000$; $\chi^2=19.471$ 和 22.047 , 均 $P=0.000$], C 组为 61.6% 和 80.8%, 均高于 A 组和 B 组。见表 3 ~ 5。

表 3 3 组患者胃黏膜组织萎缩改善情况比较

[n=60, 例(%)]

组别	显效	有效	无效
A 组	41 (25.3) ¹⁾²⁾	39 (24.1) ¹⁾²⁾	82 (50.6)
B 组	37 (23.4) ²⁾	36 (22.8) ²⁾	85 (53.8)
C 组	105 (63.2)	29 (17.5)	32 (19.3)

注: 1) 与 B 组比较, $P>0.017$; 2) 与 C 组比较, $P<0.017$

表 4 3 组患者胃黏膜组织肠上皮化生改善情况比较

[n=60, 例(%)]

组别	显效	有效	无效
A 组	20 (17.5) ¹⁾²⁾	35 (30.7) ¹⁾²⁾	59 (51.8)
B 组	18 (16.7) ²⁾	30 (27.8) ²⁾	60 (55.5)
C 组	72 (61.5)	25 (21.4)	20 (17.1)

注: 1) 与 B 组比较, $P>0.017$; 2) 与 C 组比较, $P<0.017$

表 5 3 组患者胃黏膜组织异型增生改善情况比较

[n=60, 例(%)]

组别	显效	有效	无效
A 组	7 (14.6) ¹⁾²⁾	11 (22.9) ¹⁾²⁾	30 (62.5)
B 组	7 (14.3) ²⁾	10 (20.4) ²⁾	32 (65.3)
C 组	32 (61.6)	10 (19.2)	10 (19.2)

注: 1) 与 B 组比较, $P>0.017$; 2) 与 C 组比较, $P<0.017$

2.3 药物的副作用

在用药过程中 A 组 3 例, C 组 2 例出现轻微腹泻, B 组 1 例出现轻微头晕, 因症状轻微, 未影响继续治疗。

3 讨论

肠型胃癌的发生与胃黏膜组织萎缩、肠上皮化生及异型增生密切相关^[6], 因此, 早期诊断 CAG 并及早干预是预防胃癌的重要手段。通常, CAG 的诊断需要电子胃镜及病理诊断的统一。但普通胃镜下诊断与病

理符合率约为 30% ~ 40%^[7]。窄带成像系统是近 10 年来的新技术, 可清晰的显示微腺管形态及微血管形态, 从而及早发现白光内镜下不易观察到的病变。对可疑病灶, 可适时配合染色及放大内镜, 能更早地发现 CAG 及癌前病变^[8]。定标活检技术具有标记清晰、可长期识别、准确性高、不良反应少等特点, 有助于病变监测、随访^[9]。

CAG 在中医学中属于“胃痞”“胃脘痛”范畴, 发病机制是脾胃虚弱、气机郁结、湿浊内阻等导致黏膜萎缩、肠上皮化生及异型增生形成^[10-11]。中医药在治疗 CAG 上疗效确切, 且不良反应少, 具有传统优势而被广泛用于 CAG 的治疗^[12]。复胃散是由炙黄芪、白芷、白芨、延胡索、白芍、海螵蛸、甘草等中草药提炼加工而成的中成药, 具有补脾益气、活血通络, 祛病除湿、排脓生肌、活血止痛的功效, 可有效平衡肠胃酸平衡, 并作用于胃蛋白酶, 对胃黏膜进行保护^[13-14], 可通过改善胃黏膜的微循环, 促进炎症吸收和萎缩腺体复生^[15]。本研究结果亦表明复胃散在改善 CAG 临床症状和胃黏膜组织病理学方面与替普瑞酮无差异。

替普瑞酮可改善胃黏膜血供, 促进前列腺素合成, 抑制中性粒细胞的渗透, 清除黏膜上皮细胞内氧自由基, 促进细胞再生, 对胃黏膜萎缩有干预和逆转作用^[16-18]。本研究结果表明替普瑞酮具有改善 CAG 临床症状和病理学作用。

本研究联合两种药物的不同作用机制治疗 CAG 以探索更为行之有效的方法, 结果表明, 采用复胃散联合替普瑞酮治疗 CAG 比较单独用药不但更能改善临床症状, 而且对组织病理改善亦有显著疗效。可作为 CAG 较为理想的联合用药方案。由于本研究样本量偏少, 且为单中心研究, 仍需大规模、多中心的临床研究来进一步论证, 为临床实践提供可靠有力的证据。

参 考 文 献:

- [1] HAN X, JIANG K, WANG B, et al. Effect of rebamipide on the premalignant progression of chronic gastritis: A randomized controlled study[J]. *Clinic Drug Investigation*, 2015, 35: 665-673.
- [2] DUTTA A K, SAJITH K G, PULIMOOD A B, et al. Narrow band imaging versus white light gastroscopy in detecting potentially premalignant gastric lesions: A randomized prospective crossover study[J]. *Indian J Gastroenterol*, 2013, 32(1): 37-42.
- [3] 史佳宁, 郝微微. 慢性萎缩性胃炎癌前病变中医治疗研究进展 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2015, 9(17): 95-97.
- [4] OHTA Y, KOBAYASHI T, INUI K, et al. Preventive effect of teprenone on acute gastric mucosal lesion progression in compound 48/80 treated rats[J]. *Eur J Pharmacol*, 2004, 487(1): 223-232.
- [5] 中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识意见 [J]. *中华消化内镜杂志*, 2013, 30(1): 1-6.
- [6] 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.
- [7] 谭婷, 杨康. 慢性萎缩性胃炎胃镜与病理诊断的符合率研究 [J]. *湖北中医杂志*, 2015, 37(11): 61-62.
- [8] UEDO N, ISHIHARA R, IISHI H, et al. A new method of diagnosing gastric intestinal metaplasia: narrow-band imaging with magnifying endoscopy[J]. *Endoscopy*, 2006, 38(8): 819-824.
- [9] SUN L, SI J, CHEN S, et al. The establishment and clinical appliance of technique of mucosa marking targeting biopsy[J]. *Hepatogastroenterology*, 2009, 134(4): 139.
- [10] 毛军民, 石镇东, 匡清清, 等. 调和化瘀解毒法治疗慢性萎缩性胃炎疗效观察 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2015, 24(23): 2516-2518.
- [11] 吕振军, 吕素珍, 翟玉馨. 胃复春片与养阴活胃中药合剂治疗萎缩性胃炎疗效比较 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2014, 23(34): 3804-3805.
- [12] 黄宣, 吕宾. 中医药治疗慢性萎缩性胃炎的系统评价 [J]. *世界华人消化杂志*, 2010, 18(10): 1056-1062.
- [13] 陈麒. 自拟复胃散加减治疗慢性胃炎 103 例临床观察 [J]. *四川中医*, 2016, 34(8): 107-108.
- [14] 唐利全, 李志华, 柯龙汉. 复胃散联合雷尼替丁治疗幽门螺杆菌阳性胃溃疡合并癌前病变的疗效观察 [J]. *现代药物与临床*, 2014, 29(5): 520-523.
- [15] 邸振福, 熊益群, 付琳. 幽门螺杆菌感染所致胃癌前病变的治疗研究进展 [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2010, 18(3): 200-203.
- [16] 张蔚. 替普瑞酮治疗慢性萎缩性胃炎的临床分析 [J]. *当代医学*, 2016, 22(12): 135-136.
- [17] 裘力锋, 赵岚, 方燕飞, 等. 应用定标活组织检查评价替普瑞酮联合叶酸治疗慢性萎缩性胃炎的疗效 [J]. *中华消化杂志*, 2013, 33(4): 231-234.
- [18] 夏菁, 蔡伟萍, 曹悦鞍, 等. 替普瑞酮临床治疗慢性萎缩性胃炎的疗效 [J]. *广州医学院学报*, 2011, 39(2): 99-101.

(张西倩 编辑)