

# 中药联合四联疗法治疗幽门螺旋杆菌 相关慢性萎缩性胃炎的系统评价\*

于靖文<sup>1</sup>,刘震<sup>1△</sup>,王少丽<sup>1</sup>,丁媛<sup>1,2</sup>,周铃<sup>1,2</sup>,夏晨曦<sup>1</sup>,李萌<sup>1</sup>,秦珂馨<sup>1,2</sup>

1 中国中医科学院广安门医院,北京 100053; 2 北京中医药大学研究生院,北京 100029

**[摘要]** 目的:系统评价中药联合四联疗法治疗幽门螺旋杆菌(helicobacter pylori, Hp)相关慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)的有效性,并基于循证医学方法对所纳入文献中涉及的中药处方进行数据挖掘,进而寻求治疗Hp相关CAG的用药规律。方法:检索国内外7个数据库,筛选中药联合四联疗法治疗Hp相关CAG的随机对照试验,检索时间设置为数据库建库至2021年4月1日。采用改良Jadad评分量表对文献质量进行评价;利用RevMan 5.3和Stata 15.0软件进行Meta分析,不适宜做Meta分析的结局指标采用描述性分析;应用GRADE软件对主要结局指标进行证据质量分级;应用SPSS Modeler 18.0软件进行中药处方数据挖掘。结果:最终纳入17篇符合筛选标准的文献,患者共计1564例,其中10篇文献的Jadad评分≥4分,为高质量文献;Meta分析及描述性分析结果显示,中药联合四联疗法治疗Hp相关CAG在Hp清除率( $RR=1.12, 95\%CI:1.05\sim1.20, P=0.0006$ )、临床总疗效( $OR=3.19, 95\%CI:2.49\sim4.09, P=0.000$ )、中医主症候积分方面均优于常规四联疗法治疗,中药复方联合四联疗法治疗Hp相关CAG在降低PGI指标程度( $MD=8.24, 95\%CI:5.65\sim10.84, P<0.00001$ )、PGI/PGII指标程度( $MD=0.99, 95\%CI:0.74\sim1.24, P<0.00001$ )方面优于常规四联疗法组,而在降低PGII指标程度( $MD=-0.64, 95\%CI:-0.11\sim0.16, P=0.009$ )方面并不优于常规四联疗法组;GRADE证据质量分级显示临床总疗效及中医主症候积分为中等质量证据;数据挖掘结果显示,治疗Hp相关CAG的常用中药是白术、茯苓、党参、甘草、柴胡、丹参、黄芪、三七、白花蛇舌草。结论:中药联合四联疗法治疗Hp相关CAG具有一定治疗优势,临床治疗可以四君子汤为基础方,同时辅以活血化瘀与解毒中药增强临床疗效,但由于所纳入研究在数量及质量上具有一定局限性,因此本研究所得结论仍待临床进一步验证。

和质人群,且发生中度和重度心理问题的人群多为偏颇质,并且多集中于气郁质、气虚质、痰湿质、瘀血质和湿热质的中医体质。

本研究发现不同性别人群中医体质分型分布不同。男性人群位居前四位的偏颇质中湿热质和痰湿质占比高于女性;女性人群前四位偏颇质中阳虚质、气郁质和瘀血质高于男性。有心理问题的体质类型主要是气郁质、气虚质、痰湿质、瘀血质和湿热质,其中气郁质占91.98%,中/重度占73.00%。不同体质人群对同等强度有害心理的承受力不同。由此推测,痰湿质和湿热质可能是男性容易发生心理问题的体质类型;气郁质和瘀血质是女性容易发生心理问题的体质类型。

中医认为七情即喜怒忧思悲恐惊太过可使五脏六腑及气血阴阳失调而致病。气不顺则为郁,血不行则为瘀,气血不能正常运行致津液凝聚为痰、湿等病理产物。中医体质学强调“体质的三级预防”,即调质拒邪、调质防病及调治防变<sup>[9]</sup>,从该角度对心理问题及心理疾病进行干预有一定的优势且可行,本研究为心理问题的防治提供了数据支持。

## 参考文献

[1] 胡艳,王济,李玲,等. 中医体质学的发展及其在治未病领域的实践[J]. 中国医药导刊, 2019, 21(7): 437-441.

- [2] 刘媛媛,武圣君,李永奇,等. 基于SCL-90的中国人心理症状现状调查[J]. 中国心理卫生杂志, 2018, 32(5): 437-441.
- [3] 刘红双,杨亚洁,热依拉·吐尔逊,等. 茶饮养生健康素养与中医体质认知关系及相关影响因素分析[J]. 西部中医药, 2023, 36(6): 88-94.
- [4] 王琦. 9种基本中医体质类型的分类及其诊断表述依据[J]. 北京中医药大学学报, 2005, 28(4): 1-8.
- [5] 赵志华. 年龄划分新标准[J]. 开卷有益一求医问药, 2014, (12): 38.
- [6] 邵颖,陶晓宇,于丽丽,等. 澳门特别行政区大学生中医体质分布及影响因素分析[J]. 西部中医药, 2023, 36(11): 97-100.
- [7] 徐冬雪. 中医临床心身治疗模式的构建[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(6): 2350-2354.
- [8] 张誉丹,袁德培. 基于《黄帝内经》中的体质思想探讨治未病[J]. 西部中医药, 2022, 35(7): 46-48.
- [9] 王琦,骆斌,朱燕波. 中医体质学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2009: 6-160.

收稿日期:2024-01-25

\*基金项目:陕西省社会发展领域重点研发计划项目(2021SF-183)。

作者简介:孟华(1971—),女,博士学位,副教授。研究方向:健康与慢病管理、糖尿病及并发症的中医药防治。

△通讯作者:安书杰(1972—),男,硕士学位,副教授。研究方向:健康与慢病管理。Email:zhzlkdoc@163.com。

[关键词] 萎缩性胃炎,慢性;幽门螺旋杆菌;中医药;四联疗法;系统评价;数据挖掘

[中图分类号] R256.33 [文献标识码] A [文章编号] 2096-9600(2025)02-0051-08

## Systematic Evaluation of Chinese Medicine Combined with Quadruple Therapy in the Treatment of Hp-Related Chronic Atrophic Gastritis

YU Jingwen<sup>1</sup>, LIU Zhen<sup>1△</sup>, WANG Shaoli<sup>1</sup>, DING Yuan<sup>1,2</sup>, ZHOU Ling<sup>1,2</sup>, XIA Chenxi<sup>1</sup>, LI Meng<sup>1</sup>, QIN Kexin<sup>1,2</sup>

1 Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China;

2 Graduate School of Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100029, China

**Abstract** Objective: To systematically evaluate the effectiveness of traditional Chinese medicine combined with bismuth quadruple therapy in the treatment of Hp-related chronic atrophic gastritis (CAG), and to conduct the data mining on the prescriptions of TCM involved in the included literature based on evidence-based medicine, thereby surveying the medication rules of Hp-related CAG. Methods: Randomized controlled trials (RCTs) on the treatment of Hp-related CAG with TCM and quadruple therapy were searched and screened from seven databases at home and abroad, the retrieval time ranged between the time of database establishment and April 1st, 2021. The revised Jadad scale was applied to assess the quality of the literature; RevMan 5.3 and Stata 15.0 software were utilized to perform Meta analysis, descriptive analysis was used for outcome indicators that were not suitable for Meta analysis; GRADE software was applied to grade the evidence quality for the primary outcome indicators; SPSS Modeler 18.0 software was utilized to conduct data mining on herbal prescriptions. Results: There were 17 papers that met the inclusion criteria, and 1564 patients, among them, ten articles with Jadad scores  $\geq 4$  points were of high quality; Meta analysis and descriptive analysis results displayed that the combination of herbs and quadruple therapy were better than routine quadruple therapy in the treatment of Hp-related CAG in Hp eradication rate ( $RR=1.12$ , 95%  $CI$ : 1.05 ~ 1.20,  $P=0.000\ 6$ ), clinical efficacy of the treatment ( $OR=3.19$ , 95%  $CI$ : 2.49 ~ 4.09,  $P=0.000$ ), and the scores of TCM main syndrome, When it comes to treating HP - related CAG, the combination of TCM compound and quadruple therapy outperformed the conventional quadruple therapy group in reducing the levels of the PGI index ( $MD = 8.24$ , 95%  $CI$ : 5.65 ~ 10.84,  $P<0.000\ 01$ ) and the PGI/PGII index ( $MD=0.99$ , 95%  $CI$ : 0.74 ~ 1.24,  $P<0.000\ 01$ ). Nevertheless, in terms of reducing the level of the PGII index ( $MD = -0.64$ , 95%  $CI$ : -1.11 ~ 0.16,  $P=0.009$ ), it is not superior to the conventional quadruple therapy group; The grading of evidence quality of GRADE revealed that clinical efficacy of the treatment and the scores of TCM main syndrome were of medium-quality evidence; the results of data mining showed that the commonly-used drugs in the treatment of Hp-related CAG contained *Baizhu* (*Atractylodes macrocephala* Koidz.), *Fuling* [*Poria cocos* (Schw.) Wol], *Dangshen* (*Codonopsis radix*), *Gancao* (*Glycyrrhizae radix et rhizoma*), *Chaihu* (*Bupleuri Radix*), *Danshen* (*Salviae miltiorrhizae radix et rhizoma*), *Huangqi* (*Astragali radix*), *Sanqi* (*Notoginseng radix et Rhizoma*) and *Baihuasheshecao* (*Hedyotis diffusa*). Conclusion: Traditional Chinese medicine combined with bismuth quadruple therapy in the treatment of Hp-related CAG owns certain therapeutic advantages, *Sijunzi Tang* could be adopted as the basic prescription in clinic, meanwhile the combination with the herbs of activating blood and removing blood stasis and detoxification could enhance clinical effects, however, the conclusion of the study needs to be further verified in clinic due to certain limitations existed in the quantity and quality of the included studies.

**Keywords** atrophic gastritis, chronic; Hp; TCM; quadruple therapy; systematic evaluation; data mining

慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)是消化系统的常见疾病之一,以胃黏膜固有腺体减少、伴或不伴肠腺化生和(或)假幽门腺化生为主要病理特点<sup>[1]</sup>。流行病学调查显示, CAG的患病率随年龄增长而增加<sup>[2]</sup>。在“正常胃黏膜→慢性浅表性胃炎→萎缩性胃炎→肠化生→异型增生→胃癌”的Correa模式中, CAG被视为胃癌的癌前状态<sup>[3]</sup>。随着我国人口老龄化的加速到来, CAG已成为中老年人群健康的潜在威胁,如何进一步采取有效措施改善CAG,是预防胃癌发生的重要环节<sup>[4]</sup>。现阶段医学证据表明, CAG的发生是多种因素综合作用的结果,其中幽门螺旋杆菌(*helicobacter pylori*, Hp)感染是CAG最主要的

病因之一<sup>[1]</sup>。目前,西医学针对Hp感染的CAG患者,仍采用“两步走”战略,即先予Hp根除治疗(多采用标准三联疗法或四联疗法),然后再给予质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)、叶酸、维生素C等补充治疗。但随着Hp耐药性的产生,加之多种抗生素联合应用给患者带来的副作用及不良反应,使这种疗法在治疗初始阶段就有可能失败<sup>[5]</sup>。因此,中医药疗法成为治疗Hp相关CAG环节中的重要一环。

研究发现,与单独应用抗生素治疗相比,中药联合四联疗法治疗Hp相关CAG在减轻胃黏膜炎症损伤、调节宿主免疫反应和胃肠道菌群方面具有独特优势<sup>[6]</sup>,尤其表现在改善临床症状、提高Hp根

除率方面。本研究对中药联合四联疗法治疗Hp相关CAG的疗效进行系统评价,并通过数据挖掘方式筛选有效中药处方的用药规律,为中药联合抗生素干预Hp相关CAG的临床用药提供参考。

## 1 研究方法

### 1.1 系统评价

1.1.1 数据来源 计算机检索中国知网(CNKI)、万方、维普、CBM、PubMed、Embase、Cochrane Library数据库。检索时限设置为数据库建库时间至2021年4月1日,检索策略均采用主题词与自由词相结合的方式。中文检索词包括“慢性萎缩性胃炎”“胃癌前病变”“萎缩性胃炎”“幽门螺杆菌”“Hp相关”“Hp阳性”“Hp感染”“四联疗法”“中医药”“中医”“中药”“中西医”;英文检索词包括:“chronic atrophic gastritis”“gastric precancerous lesion”“Helicobacter pylori”“quadruple therapy”“traditional Chinese medicine”“Chinese medicine”,并根据具体数据库调整。手工检索及追踪相关学术会议论文、纳入文献的参考文献等,以作为补充。

1.1.2 纳入标准 1)研究对象:明确诊断为CAG患者,其性别、年龄、种族、职业、病程、疾病严重程度等不限;2)研究类型:严格的随机对照试验(randomized controlled trial,RCT);3)干预措施:试验组为中药复方联合清除Hp的四联药物内服,中药饮片、颗粒、胶囊及中成药等各种制剂不限,不考虑用药剂量、疗程等细节;对照组为单独使用四联药物,剂量、疗程、规格与治疗组用法相同;4)结局指标:主要结局指标为Hp清除率、临床总疗效,包含其中1项即可;次要结局指标为中医主症候(胃痛、胃痞)积分、胃蛋白酶原(PGI、PGII、PGI/PGII)包含其中1项即可。纳入研究包含以上主要或次要结局指标其中一部分即可。

1.1.3 排除标准 1)重复发表文献;2)数据无法二次提取文献;3)综述、经验总结、会议论文、动物实验或药理学等基础研究类文献;4)研究对象为CAG合并其他疾病患者;5)试验组采用中医外治方式(如穴位埋线、针灸治疗等);6)质量过低,数据不可信文献。

1.1.4 数据提取 利用NoteExpress软件合并检索结果,剔除重复检索结果。采用Microsoft Excel 2019表格提取最终纳入文献数据资料,主要包括内容:作者、发表时间、随机分配方法、样本量、试验组及对照组的干预措施、结局指标等。由两位评价员独立筛选文献,并交叉核对。对于存在歧义文献,通过讨论或由第三位评价者协助指导

决定是否纳入。

1.1.5 文献质量评价 采用改良Jadad评分量表评价最终纳入的文献,分别从随机序列产生、分配隐藏、盲法、撤出与退出4方面进行综合考量。Jadad量表最终评分1~3分为低质量研究,4~7分为较高质量研究<sup>[7]</sup>。

1.1.6 统计学方法 对纳入文献的二分类变量资料采用RevMan 5.3及STATA 15.0软件进行分析,二分类变量使用相对危险度(relative risk,RR),连续型变量使用均值差(Mean difference,MD)表示,以上均计算95%可信区间(confidence intervals,CI)。之后对各项研究分别进行异质性检验,其中异质性较小的数据采用固定效应模型,异质性较大的数据采用随机效应模型,并通过敏感性分析、亚组分析和Meta回归三种方法对数据中异质性来源进行探索。对于无法进行Meta分析的结局指标,进行描述性分析。运用漏斗图及Egger's检验综合评估研究中潜在的发表偏倚。

1.1.7 证据质量评级 GRADE系统用于评估SR/Meta分析中所有结果指标的证据质量。两名评审员独立评估了研究的每个结果指标,完成后进行交叉核对。如果有争议,由第三方决定。根据GRADE使用指南,分别从局限性、不一致性、不直接性、不精确性和发表偏倚5个方面对纳入研究的结局指标进行证据质量评级,最终可分为高、中、低和极低4个等级。

1.2 数据挖掘及基础药物组合筛选 所有规范后的中药处方由两人交叉核对,确认无误后录入Microsoft Excel 2018数据表,对录入处方进行频次统计,最终得出高频药物。使用SPSS Modeler 18.0软件进行数据挖掘,设置最低条件支持度为30%,最小规则置信度为80%,采用关联规则下的Apriori算法进行分析,同时通过网络节点形成关联规则的Web网状图进行可视化分析,最终得出核心药物组合。

## 2 结果

2.1 检索结果 各数据库初步筛选获得相关文献1834篇,其中CNKI 850篇,万方820篇,维普101篇,CBM 57篇,PubMed 1篇,Embase 5篇,Cochrane Library 0篇,将以上文献导入NoteExpress软件中剔除重复文献924篇,阅读题目初筛后排除主题不吻合文献434篇,动物实验或药理基础学实验106篇,综述、经验总结、会议论文类文献205篇,获得165篇文献,通过精读全文后最终符合纳入标准的文献共计17篇<sup>[8-24]</sup>。

2.2 纳入文献基本特征 纳入17篇文献中共有

患者 1564 例,其中试验组(中药+四联疗法组)784 例,对照组(四联疗法组)780 例。见表 1。

2.3 纳入文献质量评价及偏倚风险评估 纳入的 17 篇文献中,12 项研究<sup>[8,13-16,18-24]</sup>运用了“随机数字表法”,5 项研究<sup>[9-12,17]</sup>“仅提及随机”,所有研究均未报告盲法,被评为“高风险”,所有研究均未明确提及隐藏分配方案,被评为“偏倚风险不明确”,仅有 1 项研究<sup>[23]</sup>选择性报告了研究结果,被评为“高风险”,所有研究结果数据均保证了完整性,且无其他偏倚来源,被评为“低风险”。Jadad 评分显示,纳入研究中有 10 篇评分为 4 分,属高质量文献,其余文献为低质量。见表 1 及图 1。

表1 纳入文献的基本特征

纳入文献	例数(男/女)		随机方法	干预措施		年龄(岁)		结局指标	Jadad 评分(分)
	T	C		T	C	T	C		
孔岩君 2015 <sup>[8]</sup>	32/33	34/31	随机数字	化痰消痰汤+对照组药物	雷贝拉唑+呋喃唑酮+阿莫西林+果胶铋	19~75	21~75	①③	4
万平新 2016 <sup>[9]</sup>	19/27	18/28	仅提及随机	理中活血汤+对照组药物	奥美拉唑+克拉霉素+阿莫西林+果胶铋	53.7±8.9	53.4±9.2	①②	2
王震 2017 <sup>[10]</sup>	33/27	35/25	仅提及随机	根幽方合四君子汤+对照组药物	雷贝拉唑+左氧氟沙星+阿莫西林+果胶铋	46.23±5.65	46.34±5.7	②③④	2
王永增 2018 <sup>[11]</sup>	25/20	23/19	仅提及随机	益气活血+对照组药物	奥美拉唑+左氧氟沙星+阿莫西林+枸橼酸铋钾	56.7±11.9	57.9±13.6	②⑤⑥⑦	2
陈澳月 2018 <sup>[12]</sup>	13/17	14/16	仅提及随机	清幽养胃胶囊+对照组药物	奥美拉唑+克拉霉素+阿莫西林+果胶铋	43.67±12.68	44.4±10.09	①②③④	2
王春浩 2019 <sup>[13]</sup>	23/20	22/21	随机数字	化浊解毒方+对照组药物	奥美拉唑+阿莫西林+克拉霉素+枸橼酸铋钾	58.2±0.6	59.1±0.3	①②	4
王静 2019 <sup>[14]</sup>	29/26	30/25	随机数字	安中复元方+对照组药物	奥美拉唑+左氧氟沙星+阿莫西林+枸橼酸铋钾	52±11.4	51.2±10.6	②⑤⑥⑦	3
胡元 2019 <sup>[15]</sup>	19/18	22/15	随机数字	柴胡理中汤+对照组药物	雷贝拉唑+呋喃唑酮+阿莫西林+枸橼酸铋钾	50.32±12.39	52.05±9.46	①②	4
肖志群 2019 <sup>[16]</sup>	25/21	24/22	随机数字	摩罗丹+对照组药物	奥美拉唑+阿莫西林++克拉霉素果胶铋	54.1±2.7	52.3±2.5	①	4
王静敏 2019 <sup>[17]</sup>	20/19	20/19	仅提及随机	疏肝和胃方+对照组药物	泮托拉唑+克拉霉素+替硝唑+枸橼酸铋钾	70.22±8.53	72.44±9.1	②③④	2
康建媛 2019 <sup>[18]</sup>	22/28	23/27	随机数字	姜胃汤+对照组药物	泮托拉唑+阿莫西林+克拉霉素+枸橼酸铋钾	43.74±9.25	43.5±9.4	③④	4
张静 2019 <sup>[19]</sup>	23/17	22/18	随机数字	血府逐瘀汤+对照组药物	雷贝拉唑+克拉霉素+阿莫西林+枸橼酸铋钾	55.42±7.45	55.37±6.91	①③④	4
张乐乐 2019 <sup>[20]</sup>	18/23	19/21	随机数字	养胃颗粒+对照组药物	奥美拉唑+克拉霉+阿莫西林+果胶铋	45.83±7.03	46.25±6.58	②⑤⑥⑦	3
刘艳莉 2019 <sup>[21]</sup>	18/22	23/17	随机数字	疏肝行气和胃方+对照组药物	兰索拉唑+克拉霉素+阿莫西林克拉维酸钾+果胶铋	42.9±10.29	45.48±10.8	①②③④	4
李冬菊 2020 <sup>[22]</sup>	25/16	24/17	随机数字	疏肝和胃汤+对照组药物	奥美拉唑+克拉霉素+阿莫西林+枸橼酸铋钾	63.78±5.25	63.64±4.77	②	4
赵文强 2020 <sup>[22]</sup>	39/36	38/37	随机数字	康复新液+对照组药物	雷贝拉唑+克拉霉素+阿莫西林+果胶铋	57.2±12.1	6.6±11.8	⑤⑥⑦	4
金鑫 2020 <sup>[24]</sup>	19/12	20/11	随机数字	疏肝理气活血汤+对照组药物	奥美拉唑+克拉霉素+阿莫西林+枸橼酸铋钾	54.13±6.8	57.04±5.13	③④⑤⑥	4

注:T表示试验组;C表示对照组;主要结局指标:①表示Hp清除率;②表示临床总疗效;次要结局指标:中医主症候积分(③表示胃痛积分、④表示胃痞积分),胃蛋白酶原(⑤表示PGI、⑥表示PGII、⑦表示PGI/PGII)

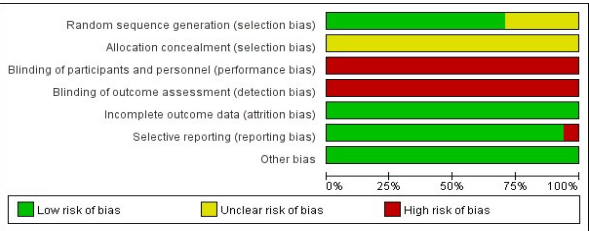


图1 风险偏倚

2.4 Meta分析

2.4.1 异质性检验 本次Meta分析纳入的研究中共选取了4个结局指标,分别是Hp清除率、临床总疗效、中医主症候(胃痛、胃痞)积分及胃蛋白酶

原(PGI、PGII、PGI/PGII),其中中医主症候(胃痛、胃痞)积分及胃蛋白酶原(PGI、PGII、PGI/PGII)两个结局指标所纳入的研究异质性具有统计学意义,需要进行异质性查找。其余两个结局指标所纳入的研究异质性均不具有统计学意义,可以选择固定效应进行Meta分析。

2.4.2 疗效评价

2.4.2.1 Hp清除率 8个研究<sup>[8-9,12-13,15-16,19,21]</sup>的异质性分析显示: $I^2=0\%$ , $P=0.46$ ,提示各个研究间具有同质性,故采用固定效应进行分析,结果表明,中药联合四联疗法治疗Hp相关CAG的Hp清除率

优于单纯应用四联疗法组( $RR=1.12, 95\%CI: 1.05 \sim 1.20, P=0.0006$ )。见图2。

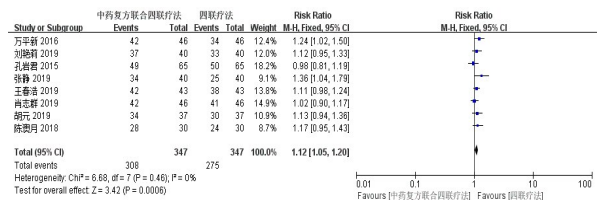


图2 Hp清除率Meta分析

2.4.2.2 临床总疗效 11个研究<sup>[8-9,11-17,20,23]</sup>的异质性分析显示: $I^2=0\%, P=0.565$ ,表示各研究间具有同质性,采用固定效应模型进行分析,结果显示,中药联合四联疗法治疗Hp相关CAG的临床总疗效优于单纯应用四联疗法组( $OR=3.19, 95\%CI: 2.49 \sim 4.09, P=0.000$ )。见图3。

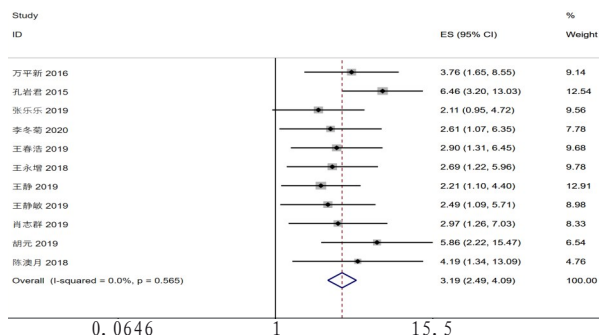


图3 临床总疗效Meta分析

2.4.2.3 中医主症候(胃痛、胃痞)积分 8个研究<sup>[8,10,12,17-19,21,24]</sup>报告了胃痛积分,其异质性分析显示: $I^2=97\%, P=0.000$ ,7个研究<sup>[10,12,17-19,21,24]</sup>报告了胃痞积分,其异质性分析显示: $I^2=90\%, P=0.000$ 。提示本研究选择的文献之间存在较强异质性,进行敏感性分析、亚组分析及Meta回归后,仍无法降低其异质性,故只对结果进行描述性分析:中药联合四联疗法治疗Hp相关CAG在胃痛、胃痞积分方面优于单纯应用四联疗法组,差异具有统计学意义。见图4—5。

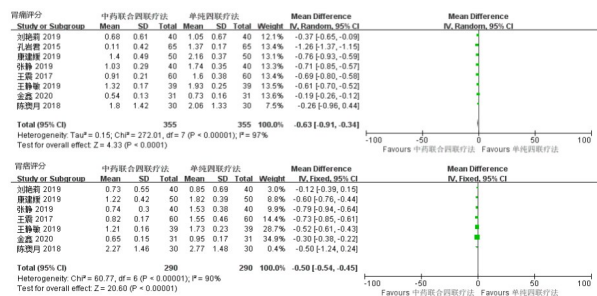


图4 中医主症候(胃痛、胃痞)积分Meta分析

2.4.2.4 胃蛋白酶原(PGI、PGII、PGI/PGII) 5个研究<sup>[11,14,20,22,24]</sup>报告了PGI及PGII,PGI及PGII的异质性检验结果,均显示: $I^2=88\%, P<0.00001$ ,

提示PGI及PGII中所选择文献之间的异质性具有统计学意义,需要进行异质性查找,敏感性分析(见图6),发现是同一篇文章<sup>[24]</sup>对结果的异质性影响较大,去掉该文献后进行异质性检验,结果显示4个研究<sup>[11,14,20,22]</sup>不存在异质性,具体表现为PGI异质性检验结果为 $I^2=0\%, P=0.47$ ,PGII异质性检验结果为 $I^2=0\%, P=0.92$ ,排除后选用固定效应分别对PGI及PGII进行Meta分析,提示中药复方联合四联疗法治疗HP相关CAG在降低PGI指标程度( $MD=8.24, 95\%CI: 5.65 \sim 10.84, P<0.00001$ )方面优于常规四联疗法组,而在降低PGII指标程度( $MD=-0.64, 95\%CI: -1.11 \sim 0.16, P=0.009$ )方面并不优于常规四联疗法组(见图7)。4个研究<sup>[11,14,20,22]</sup>报告了PGI/PGII,经异质性检验, $I^2=0\%, P=0.82$ ,提示本研究选择的文献之间具有同质性,选择固定效应进行Meta分析,结果显示中药复方联合四联疗法治疗HP相关CAG在降低PGI/PGII指标程度( $MD=0.99, 95\%CI: 0.74 \sim 1.24, P<0.00001$ )方面优于常规四联疗法组。见图8。

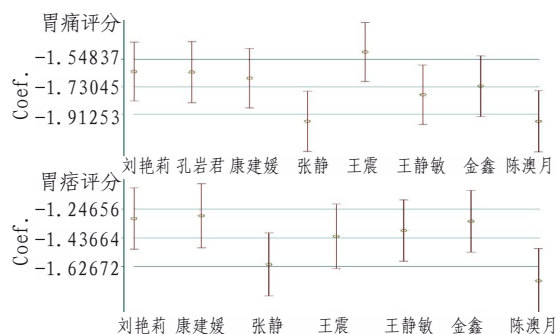


图5 中医主症候(胃痛、胃痞)积分敏感性分析

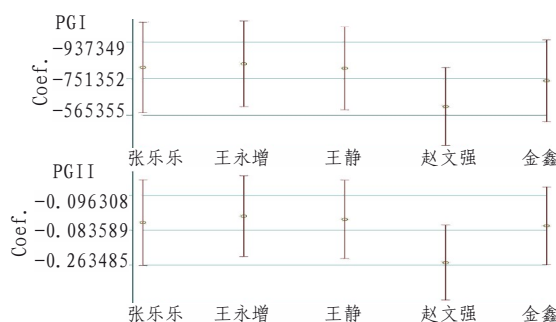


图6 胃蛋白酶原(PGI、PGII)敏感性分析

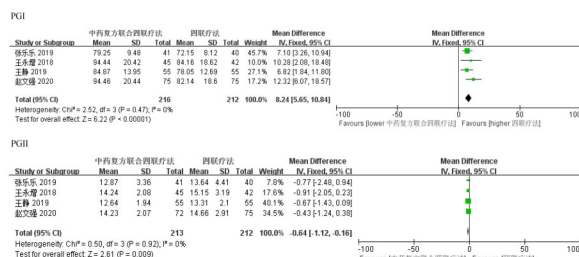


图7 胃蛋白酶原(PGI、PGII)Meta分析

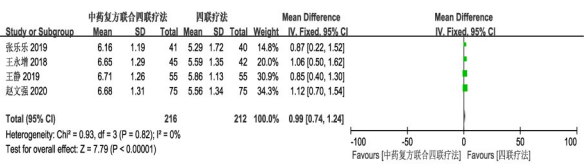


图8 胃蛋白酶原(PGI/PGII)Meta分析

2.4.3 发表偏倚 对纳入文献超过10篇的主要结局指标(临床总疗效)进行发表偏倚分析,结果显示漏斗图左右不完全对称。但由于漏斗图的判断存在一定主观性,故再对其进行Egger's发表偏倚检测,结果显示临床总疗效不存在发表偏倚( $t=0.43, P=0.676$ )。见图9。

2.5 GRADE证据质量分级 4个结局指标中:1)纳入研究均未提及双盲及隐蔽分组,存在一定局限性,故风险偏倚为严重;2)中医主症候(胃痛、胃痞)积分结局指标中,由于 $I^2>50\%$ ,提示存在显著异质性,故评价为严重不一致性;3)所有结局指标均为直接证据,间接性均不显著;4)结局指标中所有二分类变量的样本量经计算后均符合最优信息样本量

阈值,连续性变量的系统评价样本量高于400,且可信区间提示效应稳健,故所有结局指标均无不精确性;5)Hp清除率的Egger's检验 $P=0.006$ ,认为存在严重发表偏倚,胃蛋白酶原(PGI/PGII)的 $P=0.319$ ,但由于纳入研究过少,认为检验效能低,故发表偏倚评为强烈怀疑。见表2。

2.6 治疗Hp相关CAG中药处方数据挖掘

2.6.1 药物频次 纳入文献中的17个处方涉及药物共88味,药物出现频次为201次,频次 $\geq 4$ 次的药物共17味,为高频药物。见表3。

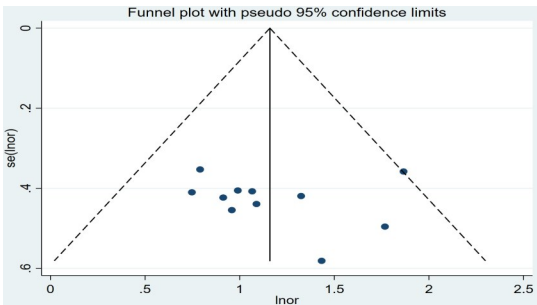


图9 临床疗效漏斗图

表2 GRADE证据质量评价

结局指标	研究数量 (篇)	证据质量评价					效应量 (95%CI)	证据 质量	
		风险偏倚	不一致性	间接性	精确性	发表偏倚			
Hp 清除率	9	严重	不显著	不显著	不显著	强烈怀疑	RR=1.12, (1.05 ~ 1.20)	低	
临床总疗效	11	严重	不显著	不显著	不显著	怀疑	OR=3.19, (2.49 ~ 4.09)	中等	
中医主症候积分	胃痛	8	严重	不显著	不显著	不显著	怀疑	MD=-0.63, (-0.91 ~ -0.34)	中等
	胃痞	7	严重	不显著	不显著	不显著	怀疑	MD=-0.50(-0.54 ~ -0.45)	中等
	PGI	5	严重	不显著	不显著	不显著	强烈怀疑	MD=8.24(5.65 ~ 10.84)	低
胃蛋白酶原	PGII	5	严重	不显著	不显著	不显著	强烈怀疑	MD=-0.64(-1.11 ~ -0.16)	低
	PGI/PGII	4	严重	不显著	不显著	不显著	强烈怀疑	MD=0.99(0.74 ~ 1.24)	低

表3 17首治疗Hp相关CAG中药处方的  
高频药物(频次 $\geq 4$ 次)

中药名	频次	中药名	频次
麸炒白术	11	三七	6
党参	10	白花蛇舌草	5
柴胡	8	陈皮	5
炙甘草	8	黄连	5
白芍	7	当归	4
丹参	6	莪术	4
茯苓	6	黄芩	4
黄芪	6	蒲公英	4

2.6.2 药物组合规律 17首处方中常用药物组合13组。规则后项集中于麸炒白术、党参、莪术3味药,前项主要集中于茯苓、柴胡、党参、麸炒白术、炙甘草、丹参、黄芪、三七、黄连、白花蛇舌草10味药。其中麸炒白术 $\rightarrow$ 茯苓,麸炒白术 $\rightarrow$ 柴胡、党参,麸炒白术 $\rightarrow$ 甘草、党参,这三个药对之间置信度达100%,提示组合药物中的白术、茯苓、党

参、甘草、柴胡之间的关联规则较强。17个中药处方可视化分析得出核心组合的结果与上述结果一致。见表4、图10。

表4 基于关联规则Apriori算法的常用药物组合

后项A	前项	支持度(%)	置信度(%)
麸炒白术	茯苓	35.3	100.0
麸炒白术	柴胡、党参	35.3	100.0
麸炒白术	炙甘草、党参	41.1	100.0
麸炒白术	党参	58.8	90.0
党参	炙甘草	47.0	87.5
麸炒白术	炙甘草	47.0	87.5
党参	丹参	35.3	83.3
麸炒白术	丹参	35.3	83.3
党参	黄芪	35.3	83.3
麸炒白术	黄芪	35.3	83.3
麸炒白术	三七	35.3	83.3
莪术	黄连	35.3	83.3
党参	白花蛇舌草	35.3	83.3

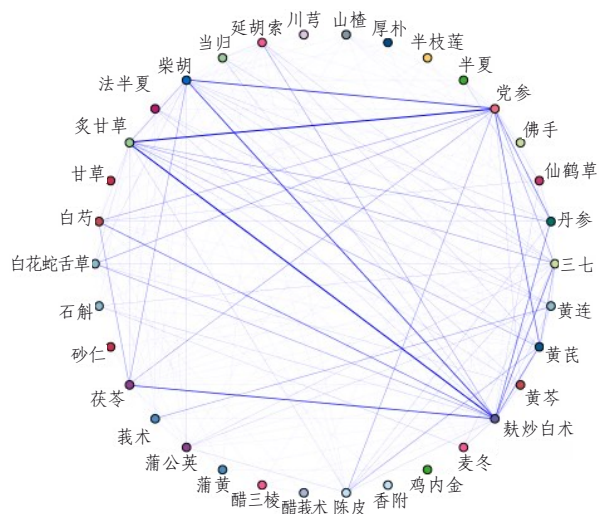


图10 纳入文献关联规则Web网状图

### 3 讨论

本研究把中药联合铋剂四联疗法与单用四联疗法治疗Hp相关CAG进行比较,共纳入了17项研究,通过对纳入文献的不同结局指标进行评价,除了中医证候积分(胃痛、胃痞)指标的异质性较强外,其余结局指标均提示中西医结合治疗Hp相关CAG的疗效优于单独使用四联药物,且具有较强同质性,说明中药联合四联疗法治疗Hp相关CAG既可以提高Hp根除率,改善胃蛋白酶学指标,也能改善Hp相关CAG患者的临床症状。

中医古籍中没有关于Hp相关CAG的病名,现代医家多根据其症状将本病归于“胃痞”“嘈杂”范畴<sup>[25]</sup>。现代医家对本病的病因病机均有不同观点,但大致认为由情志、饮食失调、外邪犯胃等因素导致,其核心病机为脾胃失职后产生气滞、血瘀、火郁等<sup>[1]</sup>,其中外邪犯胃包括现代医学中Hp感染,而Hp感染是CAG最重要的病因<sup>[27-29]</sup>,根除Hp可改善胃黏膜炎症,对延缓胃黏膜萎缩、肠化的发生和发展具有一定积极作用<sup>[30-31]</sup>。

近年来研究发现中药可提高Hp清除率及临床症状改善率,同时还可降低联合使用抗生素所带来的不良反应发生率<sup>[6]</sup>。为探索治疗Hp相关CAG的方剂组方规律,本研究对近年来相关临床研究中的药物进行关联规则分析,得出常用药物为:白术、茯苓、党参、甘草、柴胡、丹参、黄芪、三七、白花蛇舌草,其中白术、茯苓、党参、甘草是经典方剂四君子汤,可益气健脾。国医大师邓铁涛擅脾胃学说,邓老临床用药常选用四君子汤加减运用。现代网络药理学证实,四君子汤中的活性成分可针对PTGS(COX-2)、HSP90AA1、NOS2、PPARG等CAG的关键靶点发挥治疗作用,同时可通过TNF、P53、PI3K/AKT等多条信号通路干预CAG进

展<sup>[32-33]</sup>;黄芪可益气固表,具有提高免疫力的作用<sup>[34]</sup>;柴胡疏肝解郁行气,可通过调控人体抑癌基因和细胞凋亡基因而抗肿瘤,可在CAG向胃癌转变过程中有效控制胃黏膜病理变化<sup>[35]</sup>;丹参、三七是活血化瘀药,其中丹参作为行气活血代表方丹参饮中的君药,可起到“专入血分,活血行血,内达脏腑而化瘀滞”之效,符合CAG病程日久呈现出的“久病多瘀”核心病机,有研究提示丹参的核心化学成分丹参酮及原儿茶醛可舒张胃络血管、改善胃黏膜微循环、抗炎等<sup>[36]</sup>;白花蛇舌草清热利湿、解毒消痈,其主要化学成分豆甾醇、熊果酸、奇敦果酸等具有抗肿瘤作用<sup>[37]</sup>,与三七联用可增强Hp根除率,逆转胃黏膜萎缩、肠化和增生<sup>[38]</sup>。

Hp作为CAG“炎癌转化”中最重要的诱因,属中医学“毒邪”范畴,而本研究所筛选的部分药物具有明确的解毒功效。此外,现代医学认为免疫失衡可能是CAG“炎癌转化”过程中的重要环节,免疫功能正常被视为中医学所说正气足,而基础方四君子汤的功效符合“正气存内,邪不可干”的传统理念。总体而言,本研究筛选出的中药常用药物与现代药理学研究结果大体契合。

本研究也存在一定局限性和不足:1)所纳入的研究对于疗效的观测指标无明确统一标准,如中医证候疗效指标中所选积分法各有所异,对于CAG的病情严重程度在胃镜及病理组织学检查方面无合理而实用的分级,且目前临床研究多为小样本单中心,此缺陷应在今后的临床研究中避免。临床工作者需严格遵循最新版CAG指南的判定标准,进一步设计更加严格、大样本及多中心的RCT试验;2)临床治疗CAG时应确定相应的中医证型;3)对于不适宜做胃镜检查患者,应予胃蛋白酶原或血清胃泌素等其他相关理化检查,增加量化指标的评价;4)从GRADE证据分级水平看,临床研究资料存在以下不足:Hp清除率及胃蛋白酶原水平的证据质量水平低,说明结论与真实情况可能存在差异,因此该结论尚不能为临床工作者提供完全科学可靠的证据。

#### 参考文献

- [1] 李军祥,陈諒,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,2018,4(2):121-131.
- [2] 王亚杰,国嵩,杨洋,等.慢性萎缩性胃炎的流行病学及其危险因素分析[J].中国中西医结合消化杂志,2019,27(11):874-878.
- [3] LOONG T H, SOON N C, MAHMUD N R KNIK, et al. Serum pepsinogen and gastrin-17 as potential biomarkers for pre-malignant lesions in the gastric corpus[J]. Biomed Rep, 2017, 7(5):460-468.

- [4] CAVATORTA O, SCIDA S, MIRAGLIA C, et al. Epidemiology of gastric cancer and risk factors[J]. Acta Biomed, 2018, 89(8-S): 82-87.
- [5] 江锋, 刘慧敏, 薛婧. 中医药治疗幽门螺杆菌感染的现状分析与思考[J]. 中医杂志, 2021, 62(7): 577-580.
- [6] 白宇宁, 刘震, 白煜, 等. 从“菌-炎-宿主”关系探讨中医药治疗幽门螺杆菌胃炎思路[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(3): 1351-1355.
- [7] JADAD A R, MOORE R A, CARROLL D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?[J]. Control Clin Trials, 1996, 17(1): 1-12.
- [8] 孔岩君, 魏睦新. 化痰消瘀汤剂治疗Hp阳性萎缩性胃炎的疗效观察[J]. 中国中医基础医学杂志, 2015, 21(9): 1171-1173.
- [9] 万平新, 高生旺, 万芙蓉, 等. 理中活血汤联合幽门螺杆菌根除疗法治疗慢性萎缩性胃炎癌前病变46例临床观察[J]. 甘肃中医学院学报, 2016, 33(4): 44-47.
- [10] 王震, 孙理军, 党照丽, 等. 根幽方合四君子汤治疗耐药幽门螺杆菌感染慢性萎缩性胃炎脾虚湿热证疗效及对COX-2、Ki-67水平的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 3(34): 3852-3855.
- [11] 王永增, 马艳荣, 刘玉生, 等. 益气活血方联合四联疗法治疗幽门螺杆菌阳性的慢性萎缩性胃炎的疗效及对胃蛋白酶原的影响[J]. 世界中医药, 2018, 13(2): 325-328.
- [12] 陈澳月. 清幽养胃胶囊联合四联方案治疗Hp感染慢性萎缩性胃炎的临床疗效观察[D]. 南京: 南京中医药大学, 2018.
- [13] 王春浩. 化浊解毒方联合四联疗法治疗幽门螺杆菌感染相关性慢性萎缩性胃炎疗效观察[J]. 中国保健营养, 2019, 29(12): 340.
- [14] 王静, 孙玉凤, 李宽红, 等. 安中复元方联合四联疗法治疗幽门螺杆菌阳性慢性萎缩性胃炎临床研究[J]. 国际中医中药杂志, 2019, 41(6): 556-560.
- [15] 胡元. 柴胡理中汤联合标准四联疗法治疗Hp阳性CAG肝胃不和证的临床观察[D]. 太原: 山西中医药大学, 2019.
- [16] 肖志群. 摩罗丹联合四联疗法治疗幽门螺杆菌阳性慢性萎缩性胃炎的临床观察[J]. 中国民间疗法, 2019, 5(12): 67-68.
- [17] 王静敏. 疏肝和胃汤治疗老年慢性萎缩性胃炎伴Hp阳性[J]. 中医学报, 2019, 34(2): 391-395.
- [18] 康建媛, 郭绍举, 郑传彬, 等. 萎胃汤治疗幽门螺旋杆菌阳性慢性萎缩性胃炎临床观察[J]. 光明中医, 2019, 34(17): 2605-2608.
- [19] 张静, 阎晓悦, 刘永, 等. 血府逐瘀汤联合四联疗法治疗Hp阳性慢性萎缩性胃炎的临床观察[J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(14): 2751-2754.
- [20] 张乐乐, 耿雷, 林旭荣, 等. 养胃颗粒联合四联疗法治疗Hp阳性慢性萎缩性胃炎的临床研究[J]. 中国医药导报, 2019, 16(8): 152-155.
- [21] 刘艳莉. 中药联合四联疗法对Hp感染CAG的临床研究[D]. 石家庄: 河北中医学院, 2019.
- [22] 赵文强. 康复新液联合四联疗法治疗幽门螺杆菌阳性慢性萎缩性胃炎临床研究[J]. 新中医, 2020, 52(4): 59-62.
- [23] 李冬菊. 疏肝和胃汤加减、西医四联疗法联合治疗Hp相关性慢性萎缩性胃炎(Hp-CAG)的临床价值分析[J]. 东方药膳, 2020(17): 16-17.
- [24] 金鑫, 王建萍. 疏肝理气活血汤对Hp阳性肝胃不和型慢性萎缩性胃炎的效果[J]. 河南医学研究, 2020, 29(22): 4150-4152.
- [25] 张声生, 李乾构, 唐旭东, 等. 慢性萎缩性胃炎中医诊疗共识意见[J]. 中医杂志, 2010(8): 749-753.
- [26] OHATA H, KITAUCHI S, YOSHIMURA N, et al. Progression of chronic atrophic gastritis associated with *Helicobacter pylori* infection increases risk of gastric cancer[J]. Int J Cancer, 2004, 109(1): 138-143.
- [27] GONZÁLEZ C A, FIGUEIREDO C, LIC C B, et al. *Helicobacter pylori* cagA and VacA genotypes as predictors of progression of gastric preneoplastic lesions: a long-term follow-up in a high-risk area in Spain[J]. Am J Gastroenterol, 2011, 106(5): 867-874.
- [28] SHARMA P K, SURI T M, VENIGALLA P M, et al. Atrophic gastritis with high prevalence of *Helicobacter pylori* is a predominant feature in patients with dyspepsia in a high altitude area[J]. Trop Gastroenterol, 2014, 35(4): 246-251.
- [29] WANG J, XU L, SHI R, et al. Gastric atrophy and intestinal metaplasia before and after *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis[J]. Digestion, 2011, 83(4): 253-260.
- [30] LIU K S H, WONG I O L, LEUNG W K. *Helicobacter pylori* associated gastric intestinal metaplasia: treatment and surveillance[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(3): 1311-1320.
- [31] VENERITO M, MALFERTHEINER P. Preneoplastic conditions in the stomach: always a point of no return?[J]. Dig Dis, 2015, 33(1): 5-10.
- [32] 杨良俊, 蔡甜甜, 李嘉丽, 等. 基于网络药理学的四君子汤治疗慢性萎缩性胃炎作用机制研究[J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(9): 1803-1806.
- [33] 陈小霞, 陈国忠, 谢彩杏, 等. 基于网络药理学和分子对接分析古方四君子汤辅助治疗胃癌的作用机制[J]. 西部中医药, 2024, 37(4): 72-76.
- [34] 曾海涛. 中药黄芪在临床上的药理作用及其应用价值探讨[J]. 北方药学, 2019, 16(10): 126-127.
- [35] 李京伟, 刘凤斌. 刘凤斌中医药治疗胃食管反流病的临床经验[J]. 辽宁中医杂志, 2012, 39(9): 1695-1696.
- [36] 刘锋. 参苓白术散合丹参饮治疗慢性萎缩性胃炎临床研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2019.
- [37] 陆霞, 伊春锦. 白花蛇舌草为主治疗慢性萎缩性胃炎癌前病变86例[J]. 福建中医药, 2001, 32(3): 37-38.
- [38] 陆贤燕, 陈小芳, 徐惠明, 等. 灭菌运脾汤加减治疗幽门螺旋杆菌临床研究[J]. 临床医药文献电子杂志, 2018, 5(76): 31-32.

收稿日期: 2024-08-22

\*基金项目: 首都卫生发展科研专项项目(首发2020-2-4152); 中国中医科学院广安门医院国家中医临床研究示范基地科研专项暨校级科研基金项目(2019S445)。

作者简介: 于靖文(1997—), 女, 硕士学位, 医师。研究方向: 中西医结合防治消化系统疾病的研究。

△通讯作者: 刘震(1972—), 男, 博士学位, 主任医师。研究方向: 中西医结合防治消化系统疾病的研究。Email: doctorliuzhen@126.com。