

· 数据挖掘 ·

基于PubMed和Web of Science数据库对中医药治疗慢性萎缩性胃炎现状的文献分析

刘珊¹, 苏泽琦^{2,3}, 刘逍遥¹, 范琼尹², 高健², 马秀璟^{4*}, 王婷^{2,3*}

- (1. 北京中医药大学中医学学院, 北京 100029;
2. 北京中医药大学北京中医药研究院, 北京 100029;
3. 国家中医药管理局名医名方重点实验室, 北京 100029;
4. 国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100022)

[摘要] 目的:梳理和总结中医药治疗慢性萎缩性胃炎(CAG)的研究现状,为相关研究提供一定借鉴和指导,也为进一步了解中医药及应用中医药治疗CAG提供科学证据。方法:检索PubMed和Web of Science数据库自建库至2020年8月31日收录的有关中医药治疗CAG的相关文献,根据纳入与排除标准,对文献进行筛选,纳入符合条件的临床随机对照试验和动物实验,并对纳入研究进行信息提取、归纳和整理。结果:该研究共纳入中医药治疗CAG的临床随机对照试验4篇,动物实验21篇,包含复方研究13篇,单味药研究3篇,以及中药单体研究5篇。临床随机对照试验表明中医药在改善患者胃黏膜病理状态、临床症状等方面作用良好。但存在研究质量参差不齐、胃黏膜病理诊断标准及临床有效率评价标准不统一的问题。动物实验主要以药物作用机制研究为主,其研究结果表明了中医药治疗CAG具有多靶点的作用特点。但CAG动物模型制备、阳性药选择、药物干预方式和干预周期在不同实验中缺乏一致性,是动物实验研究中存在的问题。结论:中医药治疗CAG的疗效逐渐获得全球认可,但在研究方法方面仍需进一步规范及统一。今后还需高质量的临床试验及规范的动物实验,对中药干预CAG的恶性进展时机、有效成分及作用机制等进行深入研究,为充分认识和发挥中医药治疗CAG贡献力量。

[关键词] 慢性萎缩性胃炎; 中医药; 临床随机对照试验; 动物实验; 研究现状; 文献研究

[中图分类号] R284.2;R289;R22;R2-031 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)06-0149-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20210319

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210120.1059.004.html>

[网络出版日期] 2021-1-20 11:09

Literature Study on Current Status of Traditional Chinese Medicine for Chronic Atrophic Gastritis Based on PubMed and Web of Science Databases

LIU Shan¹, SU Ze-qi^{2,3}, LIU Xiao-yao¹, FAN Qiong-yin², GAO Jian², MA Xiu-jing^{4*}, WANG Ting^{2,3*}

- (1. School of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;
2. Beijing Research Institute of Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;
3. Key laboratory of Famous Doctors and Famous Prescriptions of National Administration of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100029, China;
4. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China)

[Abstract] **Objective:** To review and summarize the current research status of traditional Chinese medicine(TCM) for the treatment of chronic atrophic gastritis(CAG), provide references and hints for relevant

[收稿日期] 20201004(007)

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项(2017ZX09301011)

[第一作者] 刘珊,在读博士,从事中医药治疗慢性萎缩性胃炎的基础研究及其中药新药研发,E-mail:liush0403@126.com

[通信作者] *王婷,博士,教授,博士生导师,从事中药新药研发,Tel:010-64286407,E-mail:wangting1973@sina.com;

*马秀璟,主任药师,高级审评员,从事药品技术审评工作,E-mail:maxj@cde.org.cn

studies, and contribute to the further understanding of TCM and the application of TCM in the treatment of CAG with scientific evidence. **Method:** The PubMed and Web of Science databases were searched for relevant literature on the treatment of CAG with TCM from their establishment to August 31, 2020. Eligible randomized controlled trials (RCTs) and animal studies were included according to the inclusion and exclusion criteria, and then the information of the included studies was extracted, summarized, and organized for further analysis. **Result:** A total of 4 RCTs and 21 animal studies (including 13 papers on compound studies, 3 papers on single herb studies, and 5 papers on monomer studies) about TCM treatment for CAG were included in this study. RCTs showed that TCM could work well in improving the pathological state of gastric mucosa and clinical symptoms in patients. However, there were problems of low study quality, and non-uniform diagnostic criteria for gastric mucosal pathology and clinical efficiency evaluation. Animal experiments mainly focused on the study of drug mechanism exploration, and their results showed that TCM treatment of CAG was characterized by multi-target action. However, the animal experiments also had some problems such as inconsistency of CAG animal model establishment, positive drug selection, drug intervention methods as well as intervention cycles among different experiments. **Conclusion:** The efficacy of TCM in the treatment of CAG has gradually gained global recognition, but there is still a need for further standardization and unification of research methods. In the future, high-quality clinical trials and standardized animal experiments are still needed to conduct in-depth studies on the time for intervention, intervention methods, active ingredients and mechanisms of TCM, so as to make contributions to the full understanding and application of TCM in the treatment of CAG.

[Key words] chronic atrophic gastritis; traditional Chinese medicine; randomized controlled trials; animal experiments; research status; literature study

慢性萎缩性胃炎(CAG)是胃黏膜上皮遭受反复损害导致胃黏膜慢性炎症反应,固有腺体减少,伴或不伴肠腺化生和(或)假幽门腺化生的一种慢性胃部疾病^[1]。因其存在向胃癌进展的趋势,1978年世界卫生组织(WHO)将CAG列为胃癌前疾病^[2]。目前,全球胃癌新发病例数及死亡病例数分别位居恶性肿瘤发病率的第5位和第3位,且患病人群逐渐存在年轻化趋势^[3-5]。作为全球常见的恶性肿瘤,在胃癌癌前阶段进行积极治疗,对于延缓、阻断甚至逆转其发展过程,进而降低胃癌发生率具有重要临床意义,也是全世界科研工作者共同关注的问题。

CAG的发生发展与多种因素有关,如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)感染、不规律饮食、长期过量酒精摄入、高盐饮食、隔夜饭菜或腌熏食品摄入过多、胆汁反流、吸烟以及长期心理压力等^[6-11]。目前,CAG的西医治疗以对因和对症治疗为主,对因治疗主要针对患者不良生活习惯进行健康宣教及针对Hp感染进行根除治疗,对症治疗针对患者非特异性临床症状,如胃胀、胃痛、纳差、早饱等,给予促胃动力药、胃黏膜保护剂等^[12]。然而目前CAG的用药也存在一定争议,如质子泵抑制剂作为根除Hp疗法中的必用药物,近期有研究表明其长期使

用,可能加重胃黏膜腺体萎缩,加速其向胃癌恶性转化的进程^[13-15];而促胃动力药在缓解患者胃胀、早饱等方面具有较好作用,但停药后常出现症状反复的现象。相较现代医学,中医药在数千年的临床实践中,针对CAG的治疗积累了大量经验,尤其在综合改善患者症状、逆转胃黏膜病理改变中有一定的优势,近些年不少学者也将自己在临床、动物水平的研究成果进行了报道。从全球来看,目前有关CAG的中医药研究仍缺少相关文献回顾分析以及对该领域研究方法和结果的整体梳理,使得研究者对该领域的把握存在一定困难。

PubMed和Web of Science数据库覆盖面较广,囊括了生物医学领域的重要期刊文献,是全球医药领域最常用且公认度高、受众面广的数据库。基于上述思考,本研究立足CAG中医药研究的全球视角,将PubMed以及Web of Science数据库中收录的相关成果进行系统总结,以期展示中医药治疗CAG研究的现状,为进一步开展相关研究提供一定借鉴和指导,也为进一步了解中医药及应用中医药治疗CAG提供科学证据。

1 材料和方法

1.1 检索策略 计算机系统检索PubMed和Web of Science数据库自建库至2020年8月31日收录的

有关中医药治疗CAG的相关文献,文献语言限定为英语。

PubMed数据库检索式为: (“Chinese medicine” OR “traditional Chinese medicine” OR “traditional medicine” OR “TCM” OR “herbal medicine” OR “plant” OR “plant medicine”) AND (“chronic atrophic gastritis” OR “gastric precancerous lesions” OR “gastric precancerous condition”)。

Web of Science数据库检索式为 [TOPIC: (Chinese medicine) OR TOPIC: (traditional Chinese medicine) OR TOPIC: (traditional medicine) OR TOPIC: (TCM) OR TOPIC: (herbal medicine) OR TOPIC: (plant) OR TOPIC: (plant medicine)] AND [TOPIC: (chronic atrophic gastritis) OR TOPIC: (gastric precancerous lesions) OR TOPIC: (gastric precancerous condition)]。

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 临床研究部分 纳入标准:①临床随机对照试验(RCT);②符合CAG诊断标准,不限年龄、性别及病例来源;③治疗组应用中药或中药联合西药为干预措施,包括中药复方、单味药及中药单体成分,并同时设定对照组;④以胃黏膜病理诊断作为干预前后疗效评价的标准。

排除标准:①纳入患者包含慢性非萎缩性胃炎及CAG,但未单独针对CAG患者进行疗效评价的文献;②研究病例中合并如消化性溃疡等其他消化系统疾病的文献;③仅有摘要的文献。

1.2.2 动物实验部分 纳入标准:①动物模型符合CAG诊断;②治疗组应用中药或中药联合西药为干预措施,包括中药复方、单味药及中药单体成分;③将胃黏膜病理形态改变情况或病理有效率亦或病理评分作为疗效评价的标准。

排除标准:①造模方案不明确的文献;②干预方式不明确的文献;③数据不完整的文献;④仅有摘要的文献。

1.3 文献筛选和质量评价 将两库所检索的文献题录导入NoteExpress 3.2.0软件,进行合库查重,相同文献题录按1篇纳入。

根据文献纳入和排除标准,由2名评价者独立核查文献标题及摘要,剔除不合格文献,再对初步筛选文献阅读全文,进行二次筛选。如遇分歧,由第3名研究者参与讨论并协商决定。

2 结果

2.1 文献纳入结果 两个数据库检索文章数量分

别为PubMed 310篇,Web of science 60篇,总计370篇。参照纳入及排除标准,对上述文献进行合库查重、阅读标题、摘要以及全文,筛选与评价后最终纳入中医药治疗CAG的RCT 4篇,动物研究21篇,包含复方实验13篇,单味药实验3篇,以及中药单体实验5篇。检索流程见图1。

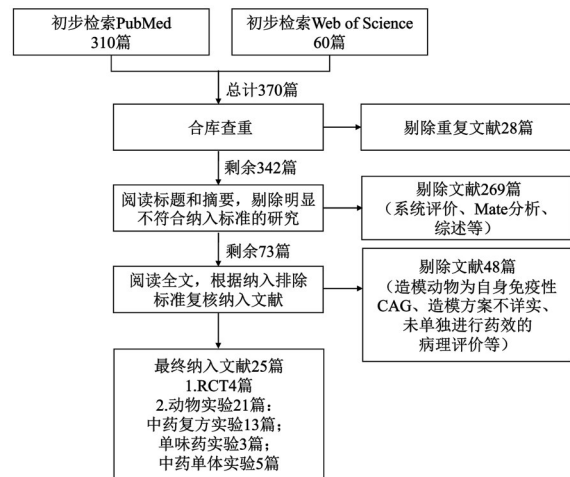


图1 PubMed和Web of Science文献检索流程

Fig. 1 Flow chart of literature retrieval process based on PubMed and Web of Science databases

2.2 中医药治疗CAG的RCT 本研究中,共纳入了4项RCT,对试验的样本量,年龄组成,Jadad评分,是否纳入Hp感染患者,干预措施,干预周期,结局指标,脱落或退出及不良反应进行整理,见表1。4项研究均由研究人员完成。其中,最大受试者数量只有198人;受试者年龄从18岁到70岁不等。Jadad评分中,2项研究评分 ≥ 5 ,另2项均为1分。在患者Hp感染方面,4项研究均不排除Hp阳性患者,但其中只有3项评价了药物对Hp的根除情况。所有研究药物均为复方,其中1项研究中试验组选择中药与西药联合应用,其余3项均单独使用中药复方。阳性药的选择中,1项试验选择西药叶酸片,1项试验选择替普瑞酮,其余2项均选择中成药胃复春。药物干预周期从3周到6个月不等。在疗效评价方面,除对胃黏膜病理改善进行评价外,试验还对患者临床症状改善等进行了分析。部分研究还进行了如胃黏膜环氧合酶(COX)-2表达情况等分子生物学指标的测定。只有1项试验存在患者脱落或退出。4项试验均未出现严重不良反应。

2.3 中医药治疗CAG的动物实验研究 本研究中,共纳入21项中医药治疗CAG的动物实验,包含复方研究13项、单味药研究3项及中药单体研究5项。对文献中CAG动物模型(动物品系、造模方法、

表1 中医药治疗CAG的RCT

Table 1 RCT of TCM for CAG

文献	Jadad 评分	干预措施		干预 周期	结局指标	脱落 /退出	不良 反应
		试验组	对照组				
[16]	5	胃宁颗粒	胃复春	3月×2	总有效率,胃镜下有效率,病理有效率,中医症状,Hp根除率,微血管密度,血管内皮生长因子(VEGF),免疫功能,生活质量	无	无
[17] ¹⁾	7	摩罗丹	叶酸片	6月	组织病理学评分,病理有效率,异型增生消失率,胃镜下评分,中医症状,Hp根除率	有	无
[18]	1	小柴胡汤+替普瑞酮	替普瑞酮	3周	总有效率,胃镜下评分,组织病理学观察,中医症状,外周血T淋巴细胞,环氧化酶-2(COX-2),生活质量	无	无
[19]	1	胃安散	胃复春	12周×2	总有效率,Hp根除率	不详	不详

注:4项文献研究中患者均有Hp感染,¹⁾表示该临床试验纳入患者中存在Hp阳性患者,Hp根除治疗后再进行干预试验。

造模周期),阳性药物,干预情况(干预方式及周期),药效评价以及生物学指标等进行整理,具体见表2~4。动物品系方面,21项研究中有7项研究选择Wistar大鼠,13项研究选择SD大鼠;余1项研究选择C57BL/6小鼠。CAG动物造模方法中,以综合造模方法常见,其中有12项研究选择以N-甲基-N'-硝基-亚硝基胍(MNNG)为主的综合造模方法。阳性药物选择方面,13项中药复方实验中,阳性药选择有维酶素(5项),叶酸片(1项),胃复春(1项),替普瑞酮(1项),5-氟尿嘧啶(1项),还有4项研究未设阳性对照药物;3项单味药实验中,其中2项分别以胃复春、伊卡倍特钠为阳性对照药物,另1项未设阳性对照药物;5项中药单体实验中,有2项研究分别以维酶素、维甲酸为阳性对照药物,另3项同样未设阳性对照药物。在干预方式上,复方实验中共有6项选择治疗性给药,给药周期为4周/30天到12周不等,而另外7项则为预防性给药,周期从4周到40周不等;单味药实验中,1项选择治疗性给药,干预周期为4周,另两项为干预性给药,周期为20周到36周不等。单体实验中,治疗性给药实验1项,干预周期为8周;余4项中,预防性给药周期范围从8周到7个月。在疗效评价方面,21项实验中,仅有3项采用病理有效率,2项采用病理评分作为疗效评价标准,余均采用描述性病理评价。而生物学指标变化中,因为CAG发病机制涉及多条信号通路及信号分子,所以21项实验选择的生物学指标较为分散。

3 讨论与分析

3.1 中医药治疗CAG的RCT 我国作为胃癌大国,发挥有效途径预防胃癌发生,降低其发病率及死亡率,是我国亟待解决的重大公共卫生问题,这使得相关研究人员将研究重心聚焦于CAG的研究。同时,作为传统医疗手段,中医药在我国具有悠久

的历史及广泛的临床应用,所以目前中医药治疗CAG的相关临床试验多集中于我国。从4项研究成果可以看出,中药(或联合西药)治疗CAG可以改善患者不适症状,缓解甚至逆转患者胃黏膜病理改变,且具有较高的安全性。2019年《胃上皮癌前疾病及病变的管理指南》将摩罗丹纳入胃癌前病变治疗用药中,表明中医药治疗CAG的认可度不断提升,这对于推动中医药的国际化进程具有重要意义^[1]。此外,部分试验还对中医药作用CAG的分子机制进行了研究,涉及胃黏膜炎症反应因子如COX-2及血管生成相关蛋白如VEGF表达变化等,这为CAG中医药临床精准用药提供了有益的探索及指导。

但是纳入文献还存在诸多不足:第一,从文献的Jadad评分可以看出,纳入文献质量参差不齐。摩罗丹和胃宁颗粒的RCT设计上较为严谨,而余2项试验均在样本量估算、随机方法、随机方案的隐匿设计、盲法、试验随访上存在不足。如所纳入的研究只有摩罗丹研究提到了样本量估算方法,余均未描述;摩罗丹研究详细地说明了随机分组方法,而胃宁颗粒和胃安散研究仅提到“随机”而未对随机分组方法进行简要描述,另1篇则未描述如何随机分组。第二,4项试验中阳性药涉及西药和中药两种,一致性不足。第三,虽然胃黏膜病理作为疗效判定的金标准,但由于受到试验开展时间等影响,胃黏膜诊断标准的选择并不一致。纳入的4项研究中,只有摩罗丹研究采用了最新悉尼评价体系,胃宁颗粒研究采用1983年和1990年的中国慢性胃炎诊断标准,而余两项均未明确说明采用何种诊断标准。第四,临床有效率的评价标准不统一,如摩罗丹临床试验中,以组织学评分、病变缓解率和异型增生消失率为主要评价指标;胃宁颗粒试验

表2 中药复方治疗CAG的动物实验

Table 2 Animal studies of prescriptions for CAG treatment

复方名称	动物品系	造模方法	造模时间	治疗方式	干预周期	阳性药物	药效评价	生物学指标变化
金龙蛇颗粒 ^[20]	SD	<i>A. manshuriensis</i> 乙醇提取物(相当于马兜铃酸 10 mg·kg ⁻¹)隔天1次	10周	预防性给药	4周	5-氟尿嘧啶	①	爱帕琳肽, CD34↓
芪连疏脾汤 ^[21]	Wistar	MNNG 溶液 100 mg·L ⁻¹ 自由饮用; 20周 40% 乙醇 2 mL/只灌胃(2次/周); 自由进食 2 d, 禁食 1 d; 含 0.03% 雷尼替丁饲料	20周	治疗性给药	12周	无	①	生存蛋白, p53, 端粒酶活性↓; 端粒酶长度增加
胃痞消 ^[22]	SD	MNNG 溶液 200 mg·L ⁻¹ 自由饮用; 18周 隔天禁食; 禁食结束后灌胃小承气汤 2 mL/只	18周	预防性给药	10周	维酶素	①②	富含亮氨酸重复序列 G 蛋白偶联受体 5(Lgr5), 基质金属蛋白酶-7(MMP-7), 分泌型糖蛋白(Wnt)1, Wnt3a, β-连环蛋白(β-catenin)↓
胃痞消 ^[23]	SD	MNNG 溶液 200 mg·L ⁻¹ 自由饮用; 15周 隔天禁食	15周	治疗性给药	10周	维酶素	①	低氧诱导因子α(HIF-α), 细胞外调节蛋白激酶 1(ERK1), 细胞周期蛋白 D ₁ (Cyclin D ₁), VEGF, CD34+MVD 微血管密度↓; 微血管超微结构改善
胃痞消 ^[24]	SD	同上	26周	预防性给药	10周	胃复春	①	miRNA-34a ↑; 乳酸脱氢酶(LDHA), 单羧酸转运蛋白 4(MCT4), 细胞外基质金属蛋白酶诱导物(CD147), HIF-1α, 磷脂酰肌醇-3 激酶(PI3K), 蛋白激酶 B(Akt), 雷帕霉素靶蛋白(mTOR)↓
黄芪建中汤 ^[25]	SD	0.1% 氨水溶液与 20 mmol·L ⁻¹ 去氧胆酸钠溶液隔天交替饮用; 自由进食 2 d, 禁食 1 d	10周	治疗性给药	4周	替普瑞酮	①	超氧化物歧化酶(SOD), 胃蛋白酶活性↑; 丙二醛(MDA)↓; 调节缬氨酸-亮氨酸-异亮氨酸代谢, 三羧酸循环和甘氨酸-丝氨酸-苏氨酸代谢途径
黄芪建中汤 ^[26]	SD	同上	10周	预防性给药	4周	无	①	SOD, 胃蛋白酶活性↑; MDA, 磷脂酶 A ₂ (PLA ₂)↓; 改善 PLA ₂ 和甘油磷脂代谢
黄芪建中汤 ^[27]	SD	同上	10周	预防性给药	4周	维酶素	①	SOD ↑; MDA, PLA ₂ ↓; 改善参与能量及氨基酸代谢的 16 种尿液代谢紊乱产物
黄芪建中汤 ^[28]	SD	同上	10周	预防性给药	10周	维酶素	①	SOD, 胃蛋白酶活性↑; MDA ↓; 调节甘氨酸-丝氨酸-苏氨酸代谢以及牛磺酸-次牛磺酸的代谢途径
消痰合胃汤 ^[29]	Wistar	MNNG 溶液(浓度 2 mmol·L ⁻¹) 1 mL·100 g ⁻¹ 与无水乙醇 0.5 mL·100 g ⁻¹ 每天交替灌胃; 自由进食 2 d, 禁食 1 d; 尾夹法 10 min/每周	32周	治疗性给药	6周	无	①	Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax), 半胱天冬氨酸蛋白酶-3(Caspase-3), 核转录因子-κB(NF-κB)抑制蛋白(IκB) ↑; B 细胞淋巴瘤-2(Bcl-2), NF-κB p65 ↓
胃气汤 ^[30]	Wistar	第 0, 14 天灌胃 MNNG 溶液 200 mg·kg ⁻¹ ; 灌胃饱和 NaCl 溶液 1 mL/只(3次/周)连续 3 周; 后 MNNG 溶液 600 μg·kg ⁻¹ 与饱和 NaCl 溶液 1 mL/只交替灌胃	40周	预防性给药	40周	叶酸片	①	前列腺素 E ₂ (PGE ₂), Cleaved Caspase 3 ↑; COX-2, HIF-1α, VEGF, 血管内皮细胞生长因子受体(VEGFR), VEGFR1, 增殖相关的核抗原(Ki67) ↓; 胃黏膜微循环改善
金果胃康胶 ^[31]	SD	上腹部接受 ⁶⁰ Co 照射, 剂量为 200 Gr, 每天 1 次, 连续 3 d	3d	治疗性给药	30d	维酶素	②	H-ras 癌基因, 表皮生长因子受体(EGFR), p53, 原癌基因(C-myc) ↓
清化饮 ^[32]	Wistar	氨水溶液(0.5 g·L ⁻¹) 自由饮用; 12周 20 mmol·L ⁻¹ 脱氧胆酸钠溶液每日灌胃 2 mL/只; 60% 乙醇灌胃 2 mL/只(2次/周)	12周	治疗性给药	30d	无	①	肿瘤坏死因子-α(TNF-α), Toll 样受体 4(TLR4), 髓样分化因 88(MyD88), NF-κB, COX-2 ↓

注: 纳入文献均无 Hp 感染。药效评价指标中①描述性病理评价; ②病理有效率; ③病理评分; ↑. 上调; ↓. 下调(表 3, 4 同)。

表3 中药单味药治疗CAG的动物实验

Table 3 Animal studies of single medicine for CAG treatment

药物	动物品系	造模方法	造模时间	治疗方式	干预周期	Hp感染	阳性药物	药效评价	生物学指标变化
银杏叶(<i>Ginkgo biloba</i>) ^[33]	Wistar	MNNG溶液自由饮用(100 mg·L ⁻¹)	20周	预防性给药	20周	无	无	③	SOD, 凋亡因子(Fas) ↑; MDA, C-myc, Bcl-2, 凋亡因子配体(FasL) ↓
南蛇藤(<i>Celastrus orbiculatus</i>) ^[34]	SD	MNNG溶液自由饮用(100 mg·L ⁻¹); 每隔一周接种一次Hp, 从第二周开始共接种6次	12周	治疗性给药	4周	有	胃复春	①	E-钙黏蛋白(E-cadherin) ↑; N-钙粘蛋白(N-cadherin), Vimentin Lgr5 ⁺ ↓; 恢复Lgr5 ⁺ 细胞空间分布的变化; 胃黏膜主细胞和壁细胞超微结构改善
蒿(<i>Artemisia</i>) ^[35]	C57BL/6	Hp感染1周(注射4次/周); 7.5%的高盐饲料	24周及36周	预防性给药	24周及36周	有	伊卡倍特钠	①②	15-羟基前列腺素脱氢酶(15-PGDH) ↑; TNF-α, PGE ₂ , COX-2, 白细胞介素-6(IL-6), IL-1β, pNF-κB p65, 细胞凋亡指数 ↓

表4 中药单体治疗CAG的动物实验

Table 4 Animal studies of TCM monomer for CAG treatment

药物	动物品系	造模方法	造模时间	治疗方式	干预周期	阳性药物	药效评价	生物学指标变化
莫诺昔 ^[36]	Wistar	MNNG溶液200 mg·L ⁻¹ 自由饮用; 隔天禁食	12周	治疗性给药	8周	维酶素	①	胃泌素(GAS), Bcl-2, IκB-α ↑; 胃动素(MTL), TNF-α, IL-6, IL-1β, Bax, Caspase-3, Caspase-9, p-NF-κB p65, 磷酸化IκB激酶α/β(p-IKKα/β), 细胞凋亡指数 ↓
黄芪甲苷 ^[37]	SD	MNNG溶液200 mg·L ⁻¹ 自由饮用; 隔天禁食	26周	预防性给药	10周	无	①	Caspase-3 ↑; B细胞淋巴瘤/白血病-xL蛋白(Bcl-xL), Bcl-2/Bax, 酵母ATG6同源物(Beclin-1), 泛素结合蛋白62(p62), 自噬相关基因5(ATG5), ATG12, p-Smad2, p-Smad3, 自噬/Beclin-1调节剂1(Ambra1), 微管相关蛋白1轻链3(LC3) ↓
黄芪甲苷 ^[38]	SD	同上	26周	预防性给药	10周	无	①	凋亡诱导因子(TIGAR), miRNA-34a, p53 ↑; LDHA, CD147, MCT1, MCT4, HIF-1α ↓; 主细胞、壁细胞及上皮细胞超微结构改善
黄芪多糖 ^[39]	SD	在第一天MNNG溶液1.7 mg·kg ⁻¹ 灌胃; MNNG溶液150 mg·L ⁻¹ 自由饮用; 40%乙醇灌胃1 mL·100g ⁻¹ (2次/周); 隔天禁食	12周	预防性给药	8周	维甲酸、叶酸	①③	GAS, MTL, 分泌型免疫球蛋白(sIgA) ↑; PGE ₂ , EGFR, COX-2, MMP-2 ↓
石斛多糖 ^[40]	Wistar	MNNG溶液150 mg·L ⁻¹ 自由饮用; 前20周内每周给予10% NaCl 0.1 mL	7个月	预防性给药	7月	无	①	8-羟基脱氧鸟苷(8-OHDG), 核转录因子E ₂ 相关因子2(Nrf2), 醌氧化还原酶1(NQO1), 血红素加氧酶-1(HO-1) ↑; 丙氨酸氨基转移酶(ALT), 尿酸(UA), 尿素氮(BUN) ↓

中,根据CAG中药新药临床指导原则,将疗效判定分为临床缓解、显效、有效和无效4个等级,以各等

级总百分率为主要评价指标。这些评价标准的不一致可能会在一定程度上使得某些研究成果不能较

好重复,进而对中药疗效的客观性造成一定影响。

总体来说,目前中医药治疗CAG的RCT得到了全球的一定关注和认可,但其整体质量仍有待提高,今后应加强RCT临床方法设计,进一步提高研究的可信度。首先要使用科学的方法计算样本量,制定合适的纳入和排除标准,并做到随机分配样本及使用盲法。其次,在CAG诊断及药物疗效评价方面尽可能保证评价标准的一致性。另外,应进行定期随访,严格观察患者有无药物不良反应情况进行如实记录。同时,目前仍缺少针对全球或部分地域甚至不同人种的中医药干预CAG临床试验,今后需组织大规模、多中心的国际或地域间临床研究来进一步论证,为中医药治疗CAG的临床实践提供可靠有力的证据。

3.2 中医药治疗CAG动物实验研究 相较临床研究,动物实验具有可控、个体差异小的优势,并且可以克服一定社会和伦理限制,所以目前动物实验在中医药防治CAG的研究中被广泛应用。现阶段通过建立CAG动物模型并进行中药干预以评价药物疗效,在此基础上进一步探讨药物作用机制是目前CAG动物实验的一大研究方向。

CAG发病机制中现较为公认的有炎症反应、氧化应激、细胞增殖凋亡失衡、血管生成以及酸分泌异常等^[41-42]。本研究结果表明中医药可从多个角度调控上述CAG异常分子网络达到治疗本病的作用。如有关胃痞消的3项动物实验,分别涉及细胞增殖凋亡^[22]、血管生成异常^[43]及糖酵解异常^[24]3方面机制,这说明中医药具有多靶点的作用优势,可从多条通路调控CAG。此外,随着相关技术的发展,也有部分研究从组学等角度揭示药物的作用机制。目前这些研究均为深入认识中药复方、单味中药或者中药单体治疗CAG提供相关基础,其中有效生物学指标也可能作为同类药物临床诊疗过程中重要的检测和疗效评价指标。

从研究结果可以看出,目前CAG相关动物实验存在诸多不一致。第一,在阳性药选择上,同临床试验类似,涉及西药及中药两种范畴。西药阳性药的选择以叶酸、维酶素为多,中药阳性药多集中于胃复春。但资料显示补充维生素并不能降低胃癌发生率^[44-45],而中药阳性药存在成分复杂、机制不明确等问题,所以在一定程度增加了阳性药物的选择难度。第二,干预方式方面,主要有预防性给药和治疗性给药两种。预防性给药重点关注药物对CAG的预防作用,而治疗性给药则更侧重药物对

CAG的治疗作用。研究者常根据药物的临床使用经验、实验目的以及模型稳定性等选择干预方式。第三,药物干预周期方面,纳入研究中,预防性给药周期为4~40周;治疗性给药周期则从4周/30d~12周不等,差异较大,这可能与药物起效周期以及模型维持时间有关。但不同给药周期可能会在一定程度上影响胃黏膜病理的改善情况,进而影响药物之间可比性及其参考价值。第四,药效评价方式方面,现阶段科研工作者多对鼠胃黏膜病理改变予以描述性评价,但也有少量研究人员以病理评分,或以病理有效率进行药效评价。但描述性病理评价未能突出“有效率”的概念,因此缺乏一定客观性。此外,由于目前对于CAG动物模型的建模方法多样,未有统一规范,所以本研究同时对纳入文献的造模方法及周期等进行了整理。首先是造模动物品系、种属方面,动物品系涉及大小鼠,但以大鼠多见;而其种属包括Wistar及SD两种,以SD多用。其次是造模方法,在纳入的21篇研究中,除来源同一团队的研究外,余均未发现一致的方法。这考虑是CAG发病因素较多,因此不同研究人员多基于前期经验或自身对疾病的认识,从单一或者多个致病因素中选择模型制备方案。但总体来看,目前仍以MNNG为主的综合造模法为多。但MNNG的浓度及给药方式存在不同,如自由饮用MNNG质量浓度从100~200 mg·L⁻¹不等,而MNNG溶液灌胃质量分数则从0.6~200 mg·kg⁻¹不等,另外也有研究将MNNG溶液灌胃与自由饮用相结合。在建模周期方面,纳入的研究中建模周期从6d到40周不等,这可能与不同造模方法有关。但不一致的造模方法或者会对模型的稳定性造成一定影响,因而可能影响实验中药物干预方式及周期的选择。

综上所述,中医药治疗CAG的动物实验研究成果较为丰富。但其中CAG动物模型的建立尚存在诸多问题,因此进一步完善CAG动物模型制备,是规范CAG中医药基础研究的关键问题。另外,实验中药物干预周期的选择应参考临床,同时药效评价也应考虑在单一病理描述基础上增加病理有效率,从而客观准确地证实中医药作用。而在药物作用机制研究中,可针对某一视角,进行持续深入的探索。

3.3 思考与展望 本研究首次基于PubMed及Web of Science数据库,系统梳理了中医药治疗CAG的RCT以及动物实验研究,为CAG中医药治疗提供了客观的证据,但也表明了该领域研究中方

法设计、阳性药选择、干预方法、疗效评价、模型建立方面仍存在一些问题。由于本研究文献筛选语言限定为英文,且研究中对文献筛选设定了严格的标准,以保证纳入文献的严谨性,故最终纳入文章数量相对较少。但结合对该领域的探索及研究,笔者认为该结果可在一定程度表明目前CAG中医药研究的现状,将来仍需扩大检索范围,对中医药治疗CAG的现状进行全面分析。今后研究中,应注重提高临床试验质量、规范动物实验设计,并将临床及基础研究进行有效结合,进而对中药干预CAG恶性进展时机、作用机制等进行深入研究,同时还应进一步对中医药治疗CAG的有效成分进行鉴定,阐明其药效物质基础,这将有助于充分认识和发挥中医药治疗CAG的作用,加快CAG中医药治疗的全球化进程。

[参考文献]

- [1] LIBANIO D, MARCOS-PINTO R, AREIA M, et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) , European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG) , European Society of Pathology (ESP) , and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019[J]. *Endoscopy*, 2019, 51(4):365-388.
- [2] CORREA P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process-first American cancer society award lecture on cancer epidemiology and prevention[J]. *Cancer Res*, 1992, 52(24):6735-6740.
- [3] PHD B B M F, ME F J, PHD S M M I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68 (6) : 394-424.
- [4] ANDERSON F W, CAMARGO C M, FRAUMENI F J, et al. Age-specific trends in incidence of noncardiac gastric cancer in US adults[J]. *JAMA*, 2010, 303(17): 1723-1728.
- [5] STRONG V E, RUSSO A, YOON S S, et al. Comparison of young patients with gastric cancer in the United States and China [J]. *Ann Surg Oncol*, 2017, 24(13):3964-3971.
- [6] JOOSSENS J V, HILL M J, ELLIOTT P, et al. Dietary salt, nitrate and stomach cancer mortality in 24 countries. European Cancer Prevention (ECP) and the INTERSALT Cooperative Research Group [J]. *Int J Epidemiol*, 1996, 25(3):494-504.
- [7] WESSLER S, KRISCH L M, ELMER D P, et al. From inflammation to gastric cancer-the importance of Hedgehog/GLI signaling in *Helicobacter pylori*-induced chronic inflammatory and neoplastic diseases [J]. *Cell Commun Signal*, 2017, 15(1):15.
- [8] REDÉEN S, PETERSSON F, KECHAGIAS S, et al. Natural history of chronic gastritis in a population-based cohort[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2010, 45(5) : 540-549.
- [9] YOON H, KIM N. Diagnosis and management of high risk group for gastric cancer[J]. *Gut and Liver*, 2015, 9 (1):5-17.
- [10] TATSUGAMI M, ITO M, TANAKA S, et al. Bile acid promotes intestinal metaplasia and gastric carcinogenesis [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2012, 21(11):2101-2107.
- [11] BERNSTEIN H, BERNSTEIN C, PAYNE C M, et al. Bile acids as carcinogens in human gastrointestinal cancers[J]. *Mutat Res*, 2005, 589(1):47-65.
- [12] FOCK K M, TALLEY N, MOAYYEDI P, et al. Asia-Pacific consensus guidelines on gastric cancer prevention[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2008, 23(3) : 351-365.
- [13] LI Z, WU C, LI L, et al. Effect of long-term proton pump inhibitor administration on gastric mucosal atrophy: A meta-analysis [J]. *Saudi J Gastroenterol*, 2017, 23(4):222-228.
- [14] SONG H, ZHU J, LU D. Long-term proton pump inhibitor (PPI) use and the development of gastric pre-malignant lesions [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014(12):CD10623.
- [15] ESLAMI L, NASSERI-MOGHADDAM S. Meta-analyses: does long-term PPI use increase the risk of gastric pre-malignant lesions? [J]. *Arch Iran Med*, 2013, 16(8):449-458.
- [16] DENG X, LIU Z W, WU F S, et al. A clinical study of weining granules in the treatment of gastric precancerous lesions [J]. *J Tradit Chin Med*, 2012, 32 (2):164-172.
- [17] TANG X D, ZHOU L Y, ZHANG S T, et al. Randomized double-blind clinical trial of Moluodan(摩罗丹) for the treatment of chronic atrophic gastritis with dysplasia [J]. *Chin J Integr Med*, 2016, 22(1) : 9-18.
- [18] WENG W A, YU X X. Effect of a combination of Xiaochaihu decoction and teprenone on peripheral blood T lymphocytes in chronic atrophic gastritis, and on expression of COX-2 in gastric mucosa [J]. *Trop J*

- Pharm Res, 2019, 17(10):2007-2012.
- [19] LI H, WANG H, WANG G, et al. Treatment of gastric precancerous lesions with Weiansan. [J]. World J Gastroentero, 2006, 12(33):5389-5392.
- [20] WANG X, XU J, ZHANG X, et al. Effects of Jinlongshe granules on gastric precancerous lesions in rats and its mechanism [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2020, 13(5):846-853.
- [21] ZHANG Y, LI C, SUN S, et al. Screening and identification of molecular targets involved in preventing gastric precancerous lesions in chronic atrophic gastritis by Qilianshupi decoction [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2019, 2019:5804710.
- [22] ZENG J H, PAN H F, LIU Y Z, et al. Effects of Weipixiao (胃痞消) on Wnt pathway-associated proteins in gastric mucosal epithelial cells from rats with gastric precancerous lesions [J]. Chin J Integr Med, 2016, 22(4):267-275.
- [23] ZENG J, YAN R, PAN H, et al. Weipixiao attenuate early angiogenesis in rats with gastric precancerous lesions [J]. BMC Complement Alternat Med, 2018, 18(1):250.
- [24] CAI T, ZHANG C, ZENG X, et al. Protective effects of Weipixiao decoction against MNNG-induced gastric precancerous lesions in rats [J]. Biomed Pharmacother, 2019, 120:109427.
- [25] LIU Y, JIN Z, QIN X, et al. Urinary metabolomics research for Huangqi Jianzhong Tang against chronic atrophic gastritis rats based on ¹H-NMR and UPLC-Q/TOF MS [J]. J Pharm Pharmacol, 2020, 72(5):748-760.
- [26] LIU Y, HU Y, WANG G, et al. Huangqi Jianzhong Tang ameliorated phospholipase A₂ and glycerophospholipids metabolism against chronic atrophic gastritis rats [J]. J Liq Chromatogr R T, 2018, 41(19/20):1082-1091.
- [27] LIU Y, XU W, WANG G, et al. Material basis research for Huangqi Jianzhong Tang against chronic atrophic gastritis rats through integration of urinary metabolomics and SystemsDock [J]. J Ethnopharmacol, 2018, 223:1-9.
- [28] LIU Y, CUI J, HU Y, et al. Integrating untargeted metabolomics, partial least square regression analysis and MetPA to explore the targeted pathways involved into Huangqi Jianzhong Tang against chronic atrophic gastritis rats [J]. Chemometr Intell Lab, 2017, 164:16-25.
- [29] XU J, SHEN W, PEI B, et al. Xiao Tan He Wei Decoction reverses MNNG-induced precancerous lesions of gastric carcinoma in vivo and vitro: Regulation of apoptosis through NF- κ B pathway [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 108:95-102.
- [30] YIN J, YI J, YANG C, et al. Weiqi decoction attenuated chronic atrophic gastritis with precancerous lesion through regulating microcirculation disturbance and HIF-1 α signaling pathway [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2019, 2019:2651037.
- [31] SHEN SHU-WEN, YUWEN YA, ZHANG ZHEN-LU, et al. Effect of Jinguo Weikang capsule (金果胃康胶囊) on proto-oncogene expression of gastric mucosa in rats with gastric precancerous lesions [J]. Chin J Integr Med, 2008, 14(3):212-216.
- [32] LI S, HUANG M, CHEN Q, et al. Confirming the effects of Qinghuayin against chronic atrophic gastritis and a preliminary observation of the involved inflammatory signaling pathways: an *in vivo* study [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2018, 2018:4905089.
- [33] JIANG X Y, QIAN L P, ZHENG X J, et al. Interventional effect of *Ginkgo biloba* extract on the progression of gastric precancerous lesions in rats [J]. J Dig Dis, 2009, 10(4):293-299.
- [34] ZHU Y, HU L, LI P, et al. Effects of celastrol on epithelial mesenchymal transition in gastric mucosal epithelial cells by inhibiting Lgr5 expression from rats with gastric precancerous lesions [J]. Am J Chin Med, 2018, 46(5):1129-1143.
- [35] JEONG M, PARK J, HAN Y, et al. Dietary intervention of artemisia and green tea extracts to rejuvenate *Helicobacter pylori*-associated chronic atrophic gastritis and to prevent tumorigenesis [J]. Helicobacter, 2016, 21(1):40-59.
- [36] ZHANG J, WANG H. Morroniside protects against chronic atrophic gastritis in rat via inhibiting inflammation and apoptosis [J]. Am J Transl Res, 2019, 11(9):6016-6023.
- [37] CAI T, ZHANG C, ZHAO Z, et al. The gastric mucosal protective effects of astragaloside IV in mnng-induced GPL rats [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 104:291-299.
- [38] ZHANG C, CAI T, ZENG X, et al. Astragaloside IV reverses MNNG-induced precancerous lesions of gastric carcinoma in rats: regulation on glycolysis through miRNA-34a/LDHA pathway [J]. Phytother Res, 2018, 32(7):1364-1372.

- [39] ZHU X, LIU S, ZHOU J, et al. Effect of *Astragalus* polysaccharides on chronic atrophic gastritis induced by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in rats [J]. *Drug Res(Stuttg)*, 2013, 63(11):597-602.
- [40] ZHAO Y, SUN Y, WANG G, et al. Dendrobium *Officinale* Polysaccharides protect against MNNG-Induced PLGC in rats via ACTIVATING the NRF2 and antioxidant enzymes HO-1 and NQO-1 [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019:9310245.
- [41] SÁENZ J B, MILLS J C. Acid and the basis for cellular plasticity and reprogramming in gastric repair and cancer [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15(5):257-273.
- [42] ZHANG X Y, ZHANG P Y, ABOULSOUD M A. From inflammation to gastric cancer: role of *Helicobacter pylori* [J]. *Oncol Lett*, 2017, 13 (2) : 543-548.
- [43] ZENG J, YAN R, PAN H, et al. Weipixiao attenuate early angiogenesis in rats with gastric precancerous lesions [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2018, 18 (1):250.
- [44] PLUMMER M, VIVAS J, LOPEZ G, et al. Chemoprevention of precancerous gastric lesions with antioxidant vitamin supplementation: a randomized trial in a high-risk population [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2007, 99(2):137-146.
- [45] JACOBS E J, CONNELL C J, MCCULLOUGH M L, et al. Vitamin C, vitamin E, and multivitamin supplement use and stomach cancer mortality in the cancer prevention study II cohort [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2002, 11(1):35-41.
- [责任编辑 顾雪竹]

· 书讯 ·

探讨脑梗塞患者实施早期综合护理干预的康复效果 ——评《脑梗塞用药与配餐》

脑梗塞是临床中对相关缺血性卒中疾病,如腔隙性梗塞、脑栓塞及形成脑血栓等的一种总称。其主要特征为局灶性神经功能缺损;在临床所有的脑血管疾病当中,占比约为75%。脑梗死的临床特点为高致残率、高死亡率及高发病率,而发生脑梗死之后发生偏瘫比率十分高,约为80%。随着临床医疗技术设备及水平的飞速发展,临床中抢救脑梗塞患者的成功率显著提高,急性期脑梗塞患者的存活比率也随之明显提高。但在脑梗塞急性期之后,有很大一部分患者都会表现出一个甚至是几个系统方面的功能不全及障碍。患者在临床中的主要表现则包括显著降低的记忆力、沟通语言障碍及肢体功能障碍等,情况严重的甚至会发生瘫痪甚至死亡。老年脑梗塞患者通常合并很多基础疾病,使得患者的预后并不十分理想,严重降低患者的生存质量。相关老年问题,如便秘、尿失禁、疼痛、听力降低、记忆障碍、衰弱、抑郁及肢体功能障碍等成为疾病复发的明显诱因,跟脑梗塞之间存在着互相影响。但是医护人员在对脑梗塞患者进行诊疗及护理时,因为缺乏相应的老年专科医学知识;缺乏针对老年疾病具有针对性的护理及治疗模式。目前临床中对脑梗塞患者进行临床护理时,依旧主要为神经内科学的专科疾病护理,转科就诊十分频繁,使得护理干预的整体性、协调性及连续性显著降低。因此,为了提高脑梗塞患者的预后及生活质量,医护人员一定要给予脑梗塞患者进行有效的临床护理,本文将结合《脑梗塞用药与配餐》一书探讨脑梗塞患者实施早期综合护理干预的康复效果。

《脑梗塞用药与配餐》由塔其一、赵桂兰等编著。书中介绍了关于脑梗塞的相关基本常识、脑梗塞的用药常识、脑梗塞的常用药物、脑梗塞的配餐常识、脑梗塞的合理配餐、脑梗塞及其并发症的推荐配餐,使相关医护人员能够更加了解对脑梗塞护理的重要性。与此同时,书中关于脑梗塞的相关基本知识可以给医护人员提供部分知识储备,利于从事脑梗塞诊疗及护理人员更好的学习,便于日后更加规范、专业的进行脑梗塞诊疗及护理。

脑梗塞的早期综合护理干预内容主要包括以下几个方面:第一,早期心理干预。脑梗塞患者因为行动及其它系统方面的功能障碍,会担心自己成为家属及家庭的负担,同时担心无法完全治愈疾病,所以通常会合并存在相关不良情绪,如焦虑、抑郁等。医护人员一定要尽早给予患者实施具有针对性的心理干预,主动跟患者及患者家属进行沟通,从而在交流沟通过程中消除患者的不良情绪。第二,体位干预。针对在病情急性期拥有明显症状的脑梗塞患者,一定要患者卧床休息,同时检查患者的四肢肢体,是否处于良好、正确的体位及姿势。避免发生关节变性、脱位及肢体挛缩等。可交替使用平卧位及健侧卧位,尽可能的降低侧卧位,预防压迫患肢。当患者呈健侧卧位时,健侧在身体的下方,而患侧的上肢在枕头上,肩部前屈90°,微弯曲膝关节,避免下肢外旋。第三,肢体功能干预。确认患者的相关生命体征指标恢复至正常水平之后,依据不同患者的实际情况,指导患者实施相关主动及被动运动。运动顺序:健侧到患侧、大关节到小关节,依次对患者的肩关节、肘关节、腕关节、指关节、髋关节、膝关节、踝关节及趾关节等进行活动。在进行康复运动时,运动幅度需要循序渐进、从小到大,3~5次/d,10~20min/次;指导患者进行肌肉按摩及拍打,促进恢复肌力,待患者恢复肌力后,鼓励其尽早进行相关主动康复活动,从卧位至坐位,从坐位至站位,最后从站位至步行。第四,语言康复。针对不同患者的实际情况,给予患者指导进行语言康复训练。先从较为简单的发音、词语、短句开始,逐步的上升至简短的交流及对话。鼓励患者多练、多说。第五,饮食干预。患者在康复过程中必不可少充足的营养及热量,所以,医护人员一定要跟患者的实际情况相结合,为患者制定科学、合理的饮食方案,指导其多食用易消化、高钙及高纤维的食物。

大量研究表明,在脑梗塞患者病情早期,给予患者实施科学、合理的综合护理干预,可促使患者更快、更好的康复,提高患者生活质量。

(作者郭晓彤,褚思思,河北北方学院附属第一医院,河北 张家口 075000)