

DOI: 10. 13288/j. 11-2166/r. 2023. 02. 019

标准与规范

胃复春治疗萎缩性胃炎癌前病变临床应用专家共识

中华中医药学会,《胃复春治疗萎缩性胃炎癌前病变临床应用专家共识》项目组

慢性萎缩性胃炎 (chronic atrophic gastritis, CAG) 是临床常见疾病。2014 年的一项全国范围调查^[1]显示,我国 CAG 检出率占胃镜受检慢性胃炎患者总数的 17.7%。另有研究显示,行胃镜和胃黏膜检查人群中的 CAG 的检出率可达 20.66%^[2],而胃癌高发区常住居民中 CAG 发病率可达 16.8%^[3]。CAG 的胃黏膜萎缩和肠化生属于癌前状态,而胃上皮内瘤变 (gastric intraepithelial neoplasia, GIN) 被认为是胃癌癌前病变 (precancerous lesion of gastric cancer, PLGC)。萎缩性胃炎癌前病变同时包括了慢性萎缩性胃炎的癌前状态和胃癌癌前病变的概念。报道显示 CAG 患者的胃癌年发病率为 0.1%~0.25%,肠化生者为 0.25%,异型增生为 1.36%^[4]。胃复春系浙江省中医药研究院与杭州胡庆余堂药业有限公司共同开发研制的中成药,原名人参香茶片,1992 年由浙江省药政管理局批复同意更名为胃复春片,其剂型包括胃复春胶囊 (国药准字 Z20090697)、胃复春片 (国药准字 Z20040003),经国家药监部门批准为主治胃癌前病变的中成药,目前已广泛用于萎缩性胃炎癌前病变的治疗。

近年来,对胃复春的药理、药效学研究以及对萎缩性胃炎癌前病变的研究不断深入,为了进一步提高临床医生对该药的认识,指导临床医师合理用药,有必要明确胃复春治疗萎缩性胃炎癌前病变的诊断、临床应用条件、安全性等问题。为此,组织国内 29 家医院的中医、西医消化领域专家,联合方法学、药学专家,结合循证医学证据,制定《胃复春治疗萎缩性胃炎癌前病变临床应用专家共识》(下文简称“共识”),以期提高该药的临床应用水平,减少用药风险。本共识由中华中医药学会发布,共识编号 GS/CACM304-2022,未来将根据实际应用中新产生的新问题和新情况予以修订。

1 共识编制方法

1.1 问卷调研

经说明书梳理、文献预检索、专家访谈、患者调研后,由共识项目组制作第一轮问卷,内容包括临床医生使用胃复春治疗萎缩性胃炎癌前病变的适用条件、适宜用药方案、治疗作用、不良反应及用药禁忌等。调研时间为 2020 年 8—10 月,以线下填写调研问卷的形式进行,累计发放问卷 118 份,回收 118 份,回收率 100%。对第一轮问卷进行归纳总结后形成第二轮问卷调研备选临床问题清单,于 2020 年 12 月线上开展第二轮问卷调研,累计调研 77 人,参加调研的医生按照临床问题重要程度对备选临床问题进行 0~5 分评分,按平均评分高低得出临床医生关注度较高的问题 16 个。

1.2 确定临床问题

2020 年 12 月 6 日于线上召开临床问题和结局指标确定会,共邀请 26 位专家参与,包括中西医临床专家 23 位、方法学专家 2 位、药学专家 1 位。专家对备选临床问题的重要性进行评分,最终选取分值最高的前 10 个临床问题作为最终临床问题:1) 胃复春治疗萎缩性胃炎癌前病变是否可以改善病理组织学指标 (如萎缩、肠化、上皮内瘤变、慢性炎症、活动性炎症等)? 2) 胃复春治疗萎缩性胃炎癌前病变的远期疗效如何? 3) 胃复春治疗萎缩性胃炎癌前病变是否可以改善临床症状 (如上腹不适、饱胀感、嗝气、腹痛、纳差、嘈杂等)? 4) 胃复春治疗萎缩性胃炎癌前病变是否可以减少癌变率? 5) 胃复春治疗萎缩性胃炎癌前病变的安全性如何? 6) 胃复春治疗萎缩性胃炎癌前病变最佳疗程是多久? 7) 胃复春治疗萎缩性胃炎癌前病变是否可以提高患者生活质量? 8) 胃复春治疗萎缩性胃炎癌前病变的最佳用药剂量如何? 9) 哪些萎缩性胃炎癌前病变患者 (轻/中/重度萎缩、肠化、上

皮内瘤变,或其他条件)适宜使用胃复春进行治疗? 10) 胃复春治疗萎缩性胃炎癌前病变中医临床分型哪一型效果最好?

1.3 文献检索

项目组检索数据库为中国知网 (CNKI)、万方数据知识服务平台、维普数据库、Sinomed、PubMed、Cochrane Library、Embase 共 7 个数据库,研究类型要求为随机对照试验。中文检索词为胃复春、萎缩性胃炎、癌前病变、胃脘痛、痞满、肠化、肠化生、上皮内瘤变、异型增生;英文检索词为 Weifuchun (由于相关英文文献较少,为避免遗漏文献故仅设置 1 个检索词),时间为从各数据库建库至 2021 年 1 月 26 日,共检索得到 1102 篇文献,经去重和阅读全文后纳入 10 篇^[5-14]。

1.4 证据综合分析评价

使用 Review Manager 5.4 进行 Meta 分析,采用 GRADE 方法^[15-16]对证据体进行汇总和质量评价。根据 GRADE 方法,将证据质量分为高质量 (A 级)、中等质量 (B 级)、低质量 (C 级)、极低质量 (D 级) 四个等级。在证据分级过程中,考虑五个降级因素,即偏倚风险、不精确性、不一致性、不直接性、发表偏倚,以及三个升级因素,即效应量大、剂量反应关系、可能的混杂因素。

1.5 形成共识

共识项目组于 2021 年 6 月 19 日线上召开推荐意见形成会,共邀请 29 位专家参与,包括中西医临床专家 26 位,方法学专家 2 位,药学专家 1 位。指南推荐意见通过名义组法生成。对于有文献证据支持的条目依据 GRADE 方法形成证据概要表,参会专家在此基础上综合考虑临床经验、证据质量、疗效、安全性、经济性、患者偏好及价值观等因素,独立填写共识推荐意见投票问卷,包括 5 项内容:“明显利大于弊:强推荐”“可能利大于弊:弱推荐”“利弊相当或不确定:无明确推荐”“可能弊大于利:弱不推荐”“明显弊大于利:强不推荐”。通过 GRADE 网格计票^[16],如单项投票>50%可直接确定推荐方向及强度;如各项投票均未大于 50%,强推荐及弱推荐之和或强不推荐及弱不推荐之和>70%,则结果为弱推荐或弱不推荐。对于无文献证据支持的条目,制定共识意见投票问卷,依据多数投票原则,以>50%投票形成最终的共识建议。

2 范围

本共识明确了胃复春治疗萎缩性胃炎癌前病变的诊断、适应症、治疗作用、用法用量、疗程,并说明不良反应、用药禁忌、注意事项等安全性问题。本共识适用于三级、二级、一级、未定级医院,为中医、西医和中西医结合医师使用胃复春治疗萎缩性胃炎癌前病变时提供指导和参考。

3 药物基本信息

3.1 处方来源

胃复春是浙江省中医药研究院与杭州胡庆余堂药业有限公司共同开发研制的中成药,1979 年开展临床研究^[17],1981 年生产,1984 年获批上市 [浙卫药标 (84) 154 号,浙卫药准字 (84) 0506-1 号],为国家中药二类保护品种 (保护期 1995 年 8 月—2009 年 8 月)。

3.2 药物组成

红参、香茶菜、枳壳 (炒)。

3.3 功能主治

健脾益气、活血解毒。用于治疗胃癌前病变,胃癌手术后辅助治疗、慢性浅表性胃炎属脾胃虚弱证者。

3.4 政策准入情况

胃复春被纳入《中华人民共和国药典 (2020 年版)》^[18]、《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录 (2021 年)》乙类目录^[19]、《国家低价药品目录》^[20]。

4 疾病诊断

4.1 西医诊断

萎缩性胃炎癌前病变同时包括了慢性萎缩性胃炎 (ICD-11 编码: DA42.73^[21]) 和胃癌癌前病变的概念。萎缩性胃炎的诊断根据《慢性萎缩性胃炎中西医结合诊疗共识意见 (2017 年)》^[22] 和《中国慢性胃炎共识意见 (2017 年,上海)》^[23],有症状者主要表现为上腹部不适、饱胀、疼痛等,也可见非特异性消化不良症状,可伴有食欲不振、嘈杂、嗳气、反酸、恶心、口苦等。但因上述症状缺乏特异性,其确诊主要依靠胃镜及病理检查。胃癌癌前病变的诊断依照《中国胃黏膜癌前状态和癌前病变的处理策略专家共识 (2020 年)》^[24]、《胃癌诊疗规范 (2018 年版)》^[25]。

4.1.1 内镜诊断 萎缩性胃炎在镜下可见黏膜红白相间,以白相为主,皱襞变平甚至消失,部分黏

膜血管显露;可伴有黏膜颗粒或结节状等表现。上皮内瘤变镜下可见胃黏膜粗糙糜烂,可有单发隆起(包括结节状隆起灶及隆起-凹陷灶)及多发增生(包括多发炎症增生及疣状增生),溃疡凹陷等,部分患者也可无确切病灶。

4.1.2 病理诊断 只要慢性胃炎的病理活检显示有固有腺体萎缩,即可诊断为慢性萎缩性胃炎。诊断标准采用慢性胃炎的病理诊断标准^[4],包含5种组织学变化,即幽门螺杆菌(Hp)、活动性、炎症反应、萎缩、肠化生,分成无、轻度、中度、重度4级(0、+、++、+++),同时可结合直观模拟评级法(visual analogue scale)^[26]。

对萎缩性胃炎胃黏膜萎缩的严重程度和范围建议采用胃炎评价系统(operative link on gastritis assessment, OLGA)^[27]或基于肠化生的胃炎评价系统(operative link on gastritis assessment based on intestinal metaplasia, OLGIM)^[28]进行评价。

GIN包括低级别上皮内瘤变(low-grade intraepithelial neoplasia, LGIN)和高级别上皮内瘤变(high-grade intraepithelial neoplasia, HGIN)。LGIN包括了轻度和中度异型增生的概念,对息肉样病变,也可使用低级别腺瘤。HGIN包括了重度异型增生的概念,对息肉样病变,可使用高级别腺瘤。

4.2 中医诊断

萎缩性胃炎癌前病变的中医病名诊断同萎缩性胃炎,以症状诊断为主。以胃痛为主症者,诊为“胃络痛”(中医病证分类与代码:A04.03.14)^[29];以胃脘部胀满为主症者,诊为“胃痞”(中医病证分类与代码:A04.03.15)^[29]。若胃痛或胃脘部胀满症状不明显者,可根据主要症状诊断为“泛酸”(中医病证分类与代码:A17.35)^[29]、“嘈杂”(中医病证分类与代码:A17.32)^[29]等病。

萎缩性胃炎癌前病变的辨证分型参考《慢性萎缩性胃炎中西医结合诊疗共识意见(2017年)》^[22],包括肝胃气滞证、肝胃郁热证、脾胃湿热证、脾胃虚弱证(脾胃虚寒证)、胃阴不足证及胃络瘀血证。

5 临床应用建议

5.1 适应症

胃复春适用于萎缩性胃炎癌前病变,病理诊断为萎缩性胃炎伴肠化生和/或低级别上皮内瘤变者尤为适宜。对于高级别上皮内瘤变者,应先进行内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)治疗后再考虑使用胃复春进行治疗。

(共识建议)

胃复春治疗萎缩性胃炎癌前病变脾胃虚弱证、胃络瘀血证患者相较于其他证型更具优势。(共识建议)

脾胃虚弱证辨证要点:胃脘胀满或隐痛,胃部喜按或喜暖,或食少纳呆,大便稀溏,倦怠乏力,气短懒言,食后脘闷。舌质淡,边有齿痕,脉细弱^[22]。

胃络瘀血证辨证要点:胃脘痞满或痛有定处,疼痛拒按,或面色暗滞,或有黑便。舌质暗红或有瘀点、瘀斑,脉弦涩^[22]。

5.2 治疗作用

5.2.1 改善临床症状 胃复春能提升临床症状改善总有效率(B级证据,强推荐)^[5]。胃复春联合叶酸片能提升临床症状改善总有效率(C级证据,强推荐)^[6-8]。胃复春联合替普瑞酮能提升临床症状改善总有效率(D级证据,强推荐)^[9]。

5.2.2 改善病理组织学相关指标 胃复春能提升萎缩和肠化生的缓解率(B级证据,强推荐)^[5]。胃复春联合叶酸能降低萎缩的病理组织学评分(C级证据,强推荐)^[7-8]。胃复春联合叶酸能降低异型增生(上皮内瘤变)的病理组织学评分(C级证据,弱推荐)^[7-8]。胃复春联合替普瑞酮能提升病理组织学疗效总有效率(C级证据,强推荐)^[9]。

5.2.3 降低患者中医证候积分 胃复春联合叶酸能降低中医证候积分(C级证据,强推荐)^[6]。

5.2.4 提升综合有效率 胃复春能提升综合有效率(包括症状体征、镜下表现、病理组织学)(C级证据,强推荐)^[10-14]。

胃复春干预360天能提升总有效率及改善内镜下黏膜表现(C级证据,强推荐)^[10]。

5.2.5 减少癌变发生率 胃复春治疗可以改善萎缩性胃炎癌前病变患者的肠化、上皮内瘤变(异型增生),扭转其癌变的趋势,在一定程度上可能减少萎缩性胃炎癌前病变的癌变率。(共识建议)

5.2.6 提高患者生存质量 胃复春治疗能提高萎缩性胃炎癌前病变患者的生活质量。(共识建议)

5.3 用法用量

胃复春治疗萎缩性胃炎癌前病变的推荐用量为每片装0.36g,每次4片(或每粒装0.35g,每次4粒),每日3次。(共识建议)

5.4 推荐疗程

胃复春治疗萎缩性胃炎癌前病变的疗程应根据病情需要来进行确定。建议以3~6个月为1个疗

程, 并至少服用 1~2 个疗程。(共识建议)

6 安全性

6.1 不良反应

根据国家药品监督管理局不良反应监测系统 (<https://www.adrs.org.cn/>) 2014—2021 年间记录的胃复春片/胶囊不良反应的数据资料显示, 胃复春治疗萎缩性胃炎癌前病变罕见头晕、头痛、胸闷、恶心、腹胀、腹泻、皮疹、瘙痒、口干等不良反应, 一般停药后可自行恢复。(共识建议)

6.2 禁忌

1) 对本品所含成分过敏者禁用; 2) 本品禁止与含藜芦的药物同服; 3) 胃阴不足证、肝胃郁热证、脾胃湿热证者不宜服用本品。(共识建议)

6.3 注意事项

用药时饮食宜清淡, 注意饮食卫生, 忌高盐、辛辣、刺激、生冷、油腻食物, 避免进食霉变食物; 建议食用富含蛋白质的食物, 以及富含维生素的新鲜水果, 戒烟、戒酒。儿童、孕妇及哺乳期妇女等应在医师指导下使用。(共识建议)

起草单位: 北京中医药大学东方医院、北京中医药大学循证医学中心

项目负责人: 李军祥 (北京中医药大学东方医院)

执笔人: 李军祥[✉] (北京中医药大学东方医院)、刘兆兰 (北京中医药大学循证医学中心)、韩啸 (北京中医药大学)

[✉] 通讯作者: lijunxiang1226@163.com

指导专家: 唐旭东 (中国中医科学院)、张声生 (首都医科大学附属北京中医医院)、房静远 (上海交通大学医学院附属仁济医院)、胡伏莲 (北京大学第一医院)

专家组成员 (按姓氏笔画排序): 王良静 (浙江大学医学院附属第二医院)、王垂杰 (辽宁中医药大学附属医院)、田耀洲 (江苏省中西医结合医院)、冯五金 (山西省中医院)、刘万里 (南京市中西医结合医院)、杜时雨 (中日友好医院)、李岩 (中国医科大学附属盛京医院)、李天望 (湖北省中医院)、杨胜兰 (华中科技大学同济医学院附属协和医院)、肖冰 (南方医科大学南方医院)、时永全 (空军军医大学西京医院)、吴嘉瑞 (北京中医药大学)、邹多武 (上海交通大学医学院附属瑞金医院)、沈洪 (江苏省中医院)、张烁 (浙江中医药大学附属第二医院)、张国新 (南京医科大学第一附属医院)、陈詒 (首都医科大学附属北京中医医院)、陈世耀 (复旦大学附属中山医院)、和水祥

(西安交通大学第一附属医院)、柯晓 (福建省第二人民医院)、钦丹萍 (浙江中医药大学附属第一医院)、侯晓华 (华中科技大学同济医学院附属协和医院)、唐艳萍 (天津市中西医结合南开医院)、黄智铭 (温州医科大学附属第一医院)、黄穗平 (广东省中医院)、曹志群 (山东中医药大学附属医院)。

工作组成员: 韩啸、申晨、孙屿昕、郑酉友、陈韵如、王雪惠 (北京中医药大学)、祁大庆、陈琳慧 (杭州胡庆余堂药业有限公司)。

利益冲突声明

本共识制定过程中得到杭州胡庆余堂药业有限公司的全程支持。本共识项目组成员在项目正式启动前均签署了“利益冲突声明书”, 且已存档。在共识制定过程中, 所有相关参与者均无利益冲突; 企业人员主要负责组织、服务等事务性工作, 不参与任何共识决策工作, 偏倚得到控制。所有相关参与者均无利益冲突。

参考文献

- [1] DU Y, BAI Y, XIE P, et al. Chronic gastritis in China: a national multi-center survey [J]. BMC Gastroenterol, 2014, 14:21. doi: 10.1186/1471-230X-14-21.
- [2] 王暖凤, 初海坤, 黄树民, 等. 慢性萎缩性胃炎患者临床流行病学分析[J]. 中国公共卫生, 2017, 33(7): 1109-1111.
- [3] 黄晓殷. 福建省胃癌高发区慢性萎缩性胃炎的患病特征及相关影响因素分析[D]. 福州: 福建医科大学, 2021.
- [4] LAHNER E, ESPOSITO G, PILOZZI E, et al. Occurrence of gastric cancer and carcinoids in atrophic gastritis during prospective long-term follow up [J]. Scand J Gastroenterol, 2015, 50(7): 856-865.
- [5] BIAN Y, CHEN X, CAO H, et al. A correlational study of Weifuchun and its clinical effect on intestinal flora in precancerous lesions of gastric cancer [J]. Chin Med, 2021, 16(1): 120.
- [6] 刘先勇, 刘雪梅, 杨振斌. 胃复春治疗胃黏膜肠上皮化生的临床观察及机制研究[J]. 上海中医药杂志, 2017, 51(2): 44-47.
- [7] 曹均荣, 程定有. 叶酸片联合胃复春片治疗慢性萎缩性胃炎癌前病变的疗效[J]. 中国继续医学教育, 2019, 11(2): 131-133.
- [8] 周继旺, 丁世玲, 张卫星. 叶酸片联合胃复春片治疗慢性萎缩性胃炎癌前病变疗效观察[J]. 新中医, 2017, 49(2): 42-44.
- [9] 阴瑞红, 张艳玲, 王建伟. 替普瑞酮联合胃复春治疗萎缩性胃炎癌前病变的疗效[J]. 中国现代医生, 2016, 54(13): 36-38.

- [10]孔沐龙. 胃复春治疗慢性萎缩性胃炎癌前病变疗效观察[J]. 心理医生, 2018, 24(25): 33-34.
- [11]郭虹敏. 胃复春片治疗慢性萎缩性胃炎临床观察[J]. 中国厂矿医学, 2000, 13(3): 57-58.
- [12]历兰娜, 赵树珍, 江汉才, 等. 胃复春治疗胃癌前期病变 41 例临床观察[J]. 中国中医药科技, 1996, 3(6): 38-39.
- [13]张运贵, 孙兆田, 姚桂芹, 等. 胃复春治疗胃粘膜异型增生临床观察及对 p21^{ras} 和 p53 表达的调节作用[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2004, 12(2): 95-97.
- [14]赵红, 周学锋. 胃复春治疗慢性萎缩性胃炎癌前病变 144 例[J]. 中国药业, 2004, 13(8): 70-71.
- [15]GUYATT GH, OXMAN AD, VIST GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations [J]. BMJ, 2008, 336(7650): 924-926.
- [16]SCHÜNEMANN HJ, BEST D, VIST G, et al. Letters, numbers, symbols and words: how to communicate grades of evidence and recommendations [J]. CMAJ, 2003, 169(7): 677-680.
- [17]王锦云, 赵树珍. 人参香茶片治疗胃癌术后 101 例的近期疗效观察[J]. 中医杂志, 1983(7): 27-29.
- [18]国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 1265.
- [19]国家医保局, 人力资源社会保障部. 关于印发《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2021 年)》的通知[EB/OL]. (2021-12-03) [2022-07-20]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2021-12/03/content_5655651.htm, 2021-12-03/.
- [20]国家发展和改革委员会. 关于改进低价药品价格管理有关问题的通知[EB/OL]. (2014-04-26) [2022-07-20]. https://www.ndrc.gov.cn/xxgk/zcfb/tz/201405/t20140508_964110.html?code=&state=123.
- [21]World Health Organization. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics Version: 02/2022[EB/OL]. (2022-02-01) [2022-07-20]. <https://icd.who.int/browse11/l-m/zh>, 2022-02-01/.
- [22]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): 121-131.
- [23]房静远, 杜奕奇, 刘文忠, 等. 中国慢性胃炎共识意见(2017 年, 上海)[J]. 胃肠病学, 2017, 22(11): 670-687.
- [24]国家消化系疾病临床医学研究中心上海, 国家消化道早癌防治中心联盟, 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组, 等. 中国胃黏膜癌前状态和癌前病变的处理策略专家共识(2020 年)[J]. 中华消化杂志, 2020, 40(11): 731-741.
- [25]国家卫生健康委员会. 胃癌诊疗规范(2018 年版)[J]. 中华消化病与影像杂志(电子版), 2019, 9(3): 118-144.
- [26]TYTGAT GN. The Sydney System: endoscopic division. Endoscopic appearances in gastritis/duodenitis. [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2010, 6(3): 223-234.
- [27]RUGGE M, MEGGIO A, PENNELLI G, et al. Gastritis staging in clinical practice: the OLGA staging system [J]. Gut, 2007, 56(5): 631-636.
- [28]CAPELLE LG, DE VRIES AC, HARINGSMA J, et al. The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis [J]. Gastrointest Endosc, 2010, 71(7): 1150-1158.
- [29]国家卫生健康委员会, 国家中医药管理局. 关于印发《中医病证分类与代码》和《中医临床诊疗术语》的通知[EB/OL]. (2020-11-23) [2022-05-01]. <http://www.satcm.gov.cn/yizhengsi/zhengcewenjian/2020-11-23/18461.html>.
(收稿日期: 2022-05-29; 修回日期: 2022-11-11)

[编辑: 焦 爽]