



专家共识

GS/CACM ×××—201×
代替××××××

胃复春治疗萎缩性胃炎癌前病变 临床应用专家共识

Experts Consensus on clinical application of Wei Fu Chun
for gastric precancerous lesion

(稿件类型：公示稿)
(本稿完成时间：2022年6月20日)

201×-××-××发布

中华中医药学会 发布

目 次

前 言	I
引 言	II
1 推荐意见/共识意见概要表	3
2 范围	4
3 药物基本信息	4
3.1 处方来源	4
3.2 药物组成	4
3.3 功能主治	4
3.4 政策准入情况	4
4 临床问题清单	4
5 疾病诊断	5
5.1 西医诊断	5
5.2 中医诊断	6
6 临床应用建议	6
6.1 适应症	6
6.2 治疗作用	6
6.3 用法用量	7
6.4 推荐疗程	7
7 安全性	7
7.1 不良反应	7
7.2 禁忌	7
7.3 注意事项	7
8 利益相关说明	8
附录 A（资料性附录）胃复春的相关材料	9
A.1 中医理论基础	9
A.2 药学研究	9
A.3 药理研究	9
A.4 药效研究	11
A.5 非临床安全性研究	11
附录 B 萎缩性胃炎癌前病变诊断标准	13
附录 C 胃复春治疗萎缩性胃炎癌前病变疗效判定标准	16
参考文献	19

前 言

本共识按照《中华中医药学会中成药临床应用专家共识报告规范》给出的规则起草。

本共识由北京中医药大学东方医院、杭州胡庆余堂药业有限公司提出。

本共识由中华中医药学会归口。

本共识起草单位：北京中医药大学东方医院。

本共识主要起草人：李军祥。

本共识指导委员会专家：唐旭东、张声生、房静远、胡伏莲。

本共识专家组（排名不分先后）：邹多武、王良静、黄穗平、张烁、钦丹萍、唐旭东、肖冰、冯五金、柯晓、陈喆、唐艳萍、杨胜兰、沈洪、李天望、李岩、王垂杰、曹志群、田耀洲、时永全、房静远、陈世耀、黄智铭、侯晓华、张国新、李军祥、和水祥、刘万里、杜时雨、刘兆兰、吴嘉瑞。

本共识工作组秘书：韩啸、陈琳慧。

本共识参与工作组人员：申晨、孙屿昕、郑西友、陈韵如、王雪惠、祁大庆。

引 言

慢性萎缩性胃炎（Chronic Atrophic Gastritis, CAG）是临床常见疾病，数据显示我国慢性萎缩性胃炎

[1]

检出率可占胃镜受检慢性胃炎患者总数的17.7%。萎缩性胃炎的胃黏膜萎缩和肠化生，属于癌前状态，胃上皮内瘤变被认为是胃癌癌前病变（precancerous lesion of gastric cancer, PLGC）。报道显示确诊5年内，胃黏膜萎缩者年胃癌发生率约为0.1%，胃黏膜萎缩合并肠化生者为0.25%，伴有低级别上皮内瘤变者为0.6%，高级别上皮内瘤变达6%。因此有必要对萎缩性胃炎癌前病变进行治疗，以延缓或阻滞病变的进展、降低其癌变风险。

[2]

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，其组方成分包括红参、香茶菜、枳壳（炒），具有健脾益气，活血解毒的作用，于1982年获批上市，目前已广泛用于治疗胃癌癌前病变，2021年总覆盖医院达4689家，艾美仕（IMS）数据显示市场占有率达到5.7%。胃复春已获得中国发明专利号：ZL 2006 1 0153526.9，质量标准录入2010年、2015年、2020年版《中国药典》，也是国内唯一经国家药监部门批准主治胃癌癌前病变的中成药。

由于胃复春上市至今已有40年历史，随着近年来对胃复春药理、药效学研究以及对萎缩性胃炎癌前病变研究的不断深入，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，有必要对胃复春治疗萎缩性胃炎癌前病变的诊断、临床应用条件、安全性等问题进行明确。项目组开展了专家访谈并针对150余位临床医生进行调研，总结和提出临床问题。在此基础上邀请了国内众多中、西医消化领域专家，联合方法学、药学专家，结合循证证据，制定本专家共识。本共识采用GRADE证据质量分级系统对证据体进行评价。最后由专家组采用名义组法对证据充分的临床问题，形成“推荐意见”；对证据不充分的临床问题，形成“共识建议”。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、不良反应、用药禁忌、注意事项等问题，以期提高该药的临床应用水平，减少用药风险。

胃复春治疗萎缩性胃炎癌前病变临床应用专家共识

1 推荐意见/共识意见概要表

本文件达成10条推荐意见，7条共识意见，详见表1和表2。

表 1 本文件达成的推荐意见概要表

推荐条目	证据等级	推荐强度
1. 胃复春能提升临床症状改善总有效率（基于标准 1 评价）	B 级	强推荐
2. 胃复春联合叶酸片能提升临床症状改善总有效率（基于标准 2、3 评价）	C 级	强推荐
3. 胃复春联合替普瑞酮能提升临床症状改善总有效率（基于标准 4 评价）	D 级	强推荐
4. 胃复春能提升萎缩和肠化生的缓解率（基于标准 5 评价）	B 级	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	强推荐
6. 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	弱推荐
7. 胃复春联合替普瑞酮能提升病理组织学疗效总有效率（基于标准 6 评价）	C 级	强推荐
8. 胃复春能降低中医证候积分	C 级	强推荐
9. 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，基于标准 7、8、9 评价）	C 级	强推荐
10. 胃复春干预 360 天能提升总有效率及改善内镜下黏膜表现（基于标准 7 评价）	C 级	强推荐

注：表中“标准”详见附录 A

表 2 本文件达成的共识建议概要表

共识条目	建议情况
1. 胃复春治疗可以改善萎缩性胃炎癌前期病变患者的肠化、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期病变的癌变率。	建议
2. 胃复春治疗萎缩性胃炎癌前期病变罕见头晕、恶心、呕吐、腹胀、便秘、皮疹等不良反应，一般停药后可自行恢复。	建议
3. 胃复春治疗萎缩性胃炎癌前期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。	建议
4. 胃复春治疗能提高萎缩性胃炎癌前期病变患者的生活质量。	建议
5. 胃复春治疗萎缩性胃炎癌前期病变的推荐用量为每次 4 片（粒），每日 3 次。	建议
6. 胃复春适用于慢性萎缩性胃炎癌前期病变，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治疗后再考虑使用胃复春进行治疗。	建议

7.胃复春治疗萎缩性胃炎癌前期病变脾胃虚弱证、胃络瘀阻证患者相较于其他证型更具优势。

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在使用胃复春治疗胃癌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，1981年生产，1982年获批上市作为胃癌癌前病变及胃癌术后辅助药物推广使用，为国家中药二类保护品种。

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。用于治疗胃癌癌前期病变，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、《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、《国家低价药目录》。

4 临床问题清单

以下10个核心问题是通过前期专家访谈、两轮问卷调研以及召开专家临床问题确定会议所确定的，见表3。但通过后期证据的查询以及专家的共识发现，10个核心问题并不能全部通过证据得以回答，对于循证证据不足的问题，通过专家共识建议达成共识的方式进行推荐。

表3 本共识回答的临床问题

序号	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（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？
 - 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？
-

5 疾病诊断

5.1 西医诊断

萎缩性胃炎（ICD11编码：DA42.73）癌前病变。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）^[3]和中国慢性胃炎共识意见（2017年）^[4]，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、嗝气、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应依照《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）》^[5]、《胃癌诊疗规范（2018年）》^[6]。萎缩性胃炎的胃黏膜萎缩和肠化生，属于癌前状态，胃上皮内瘤变（gastric intraepithelial neoplasia, GIN）属于胃癌癌前病变（precancerous lesion of gastric cancer, PLGC），二者均有胃癌发生风险。

5.1.1 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（包括多发炎性增生及疣状增生），溃疡凹陷等，部分患者也可无确切病灶。

5.1.2 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]（见附录1表2），包含5种组织学变化要分级，即Hp、活动性、炎性反应、萎缩和肠化生，分成无、轻度、中度和重度4级（0、+、++、+++），同时可结合直观模拟评级法（visual analogue scale，见附录1图1）^[7]。

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，见附录1表3）^[8]或基于肠化生的胃炎评价系统（operative link on gastritis assessment based on intestinal metaplasia, OLGIM，见附录1表4）^[9]进行评价。

胃上皮内瘤变（异型增生）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。LGIN的上皮结构和细胞学异常局限于上皮的下1/2，形态学可见黏膜结构改变轻微；腺上皮细胞出现轻中度异型，细胞核变长，但仍有极性，位于腺上皮基底部分；可见核分裂。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。HGIN的上皮结构和细胞学异常扩展至上皮的上1/2，形态学可见黏膜腺体结构异型性明显；细胞由柱状变为立方形，细胞核变大、核浆比增高、核仁明显；核分裂象增多，可见病理性核分裂，细胞核延伸至腺体腔侧面、细胞极性丧失。

5.2 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）；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）。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）、“嘈杂”（中医病证分类与代码：A17.32）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）^[3]，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阻证（详见附录1）。证型确定标准：主症和舌象必备，加次症2项以上，参考脉象。

6 临床应用建议

6.1 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、胃络瘀阻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。

胃络瘀阻证辨证要点：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。

6.2 治疗作用

胃复春治疗萎缩性胃炎癌前期病变具有以下治疗作用，评价标准详见附录A。

6.2.1 改善临床症状

胃复春能提升临床症状改善总有效率（基于标准1评价，B级证据，强推荐）

胃复春联合叶酸片能提升临床症状改善总有效率（基于标准2、3评价，C级证据，强推荐）。

胃复春联合替普瑞酮能提升临床症状改善总有效率（基于标准4评价，D级证据，强推荐）。

6.2.2 改善病理组织学

胃复春能提升萎缩和肠化生的缓解率（基于标准5评价，B级证据，强推荐）。

[10]

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）。

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）。

胃复春联合替普瑞酮能提升病理组织学疗效总有效率（基于标准6评价，C级证据，强推荐）。

6.2.3 降低患者中医证候积分

[14]

胃复春能降低中医证候积分（C级证据，强推荐）。

6.2.4 提升综合有效率（包括症状体征、镜下表现、病理组织学）

胃复春能提升综合有效率（基于标准7、8、9评价，C级证据，强推荐）

6.2.5 提升远期疗效

胃复春干预360天能提升总有效率及改善内镜下黏膜表现（基于标准7评价，C级证据，强推荐）

6.2.6 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）

6.2.7 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）

6.3 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次4片（粒），每日3次。（共识建议）

6.4 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）

7 安全性

7.1 不良反应

根据国家药品监督管理局（CFDA）不良反应监测中心2014年~2021年记录的胃复春片/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）

7.2 禁忌

- (1) 对本品所含成份过敏者禁用。（药品说明书）
- (2) 本品禁止与含藜芦药物同服。（药品说明书）
- (3) 胃阴不足证、肝胃郁热证、脾胃湿热证者不宜服用本品。（经过专家讨论达成）

7.3 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，避免食品污染；多食牛奶、奶制品和增加富含蛋白质的食品，经常食用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。（经过专家讨论达成）

8 利益相关说明

本共识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。

GS/CACM公示稿

附录 A（资料性附录）胃复春的相关材料

A.1 中医理论基础

胃复春由红参、香茶菜、枳壳（炒）组成。根据中医“养正积自除”的理论，以扶正为主，攻补兼施的治则组方，用扶正药和解毒药的强强组合，“治、养、护”的治疗理念是该药的最大特点。香茶菜为治，其性辛、苦，凉，归肝、肾经，能清热利湿，活血散瘀，解毒消肿。人参为养，其性甘、微苦，平。归脾、肺、心经。甘温入脾经，补脾益气，振脾阳而资化源，有气血双补之效，为补脾要药；红参经炮制后其性更温，能大补元气，补益之效更甚人参。枳壳为护，其性苦、辛、酸，温，归经归脾、胃经。功能理气宽中，行滞消胀，麸炒之后其药性有所缓和，更加适用于脾胃虚弱证。全方共奏健脾益气、活血解毒之功效。

A.2 药学研究

钟敬华^[15]运用 HPLC-DAD-ESI-MSn 以及 HPLC/Q-TOF-MS 方法对中药复方制剂胃复春的化学成分进行了研究，共检测到 60 个色谱峰，最终共鉴定或推测了 46 个化合物的结构，某中有 29 个化合物来源于红参，有 22 个化合物来源于枳壳，有 9 个化合物来源于香茶菜，初步明确了胃复春的化学物质基础及其药材归属情况。

叶冠等^[18]采用 UPLC-Q-TOF/MS 采用正离子和负离子模式快速检测胃复春中的主要化学成分。通过与保留时间、精确质量和碎片离子的比较共鉴定出 178 种化合物，包括二萜、三萜、倍半萜、黄酮、皂苷、苯丙素、木脂素、香豆素、有机酸、脂肪酸、醌和甾醇类。此外，通过 UPLC-Q-TOF/MS 方法快速表征出大鼠血清中 77 种入血成分和 9 种代谢物。采用网络药理学方法预测胃复春在治疗胃癌前病变中的活性成分、相应的治疗靶点和相关通路。基于大鼠血浆和现有数据库中胃复春的主要化合物及其代谢产物，发现 13 种活性成分、48 种治疗靶点和 61 种途径用于胃癌的抗癌前病变。

A.3 药理研究

A.3.1 组分药理作用研究

红参中含有人参皂苷类成分如 Rg1、Re、Rf、Rb1、Rb2、Rb3 和 Rg3 等。人参皂苷药理活性广泛，如神经保护作用、促进胃肠蠕动、调节免疫以及抗氧化抗肿瘤等功效。

香茶菜的有效成分为蓝萼甲素、蓝萼乙素及蓝萼丁素，这些成分具有抗菌抗炎、促进组织修复、抑制血小板聚集、提高血流量以及抗肿瘤等药理活性。因此红参、香茶菜均能有效改善病变胃黏膜微循环、消除炎症、修复胃浅表黏膜损伤、促进黏膜再生。

枳壳中主要含有挥发油类、黄酮类、香豆素类和生物碱类成分，具有抗氧化、抗肿瘤以及抑制肝药

酶代谢等药理作用，可促进胃黏膜固有腺体再生，从而使肠上皮化生消失，恢复其生理功能。

胃复春综合以上三味药的功能，可起到抑制幽门螺杆菌，改善胃黏膜萎缩程度，减轻胃黏膜炎症，并逆转胃癌前病变，对 CAG 胃黏膜中、重度肠上皮化生及上皮内瘤变（异型增生）的病理组织学变化有逆转的作用，对萎缩性胃炎及癌前病变的临床症状及病理学改善均有疗效。

A.3.2 调节抑癌基因和抑制原癌基因表达

研究表明，胃复春能提高慢性胃炎伴异型增生患者胃黏膜抑癌基因 Rb 的表达，胃复春治疗慢性胃炎伴胃黏膜异型增生的疗效与上调 Rb 基因的表达有关^[16]。胃复春联合维甲酸治疗后，抑癌基因 Rb 表达增加，而 C-erbB-2 表达下降。提示胃复春联合维甲酸可通过上调抑癌基因 Rb 和下调原癌基因 C-erbB-2 来逆转胃癌前病变^[17]。骆永文等^[18]研究发现胃复春联合维 A 酸治疗后 p53 和 C-erbB-2 的表达强度明显降低，表明胃复春联合维 A 酸具有减少抑癌基因 p53 突变，下调原癌基因 C-erbB-2 的作用。

郑波等^[19]研究发现胃复春联合胶体果胶铋能够减弱胃癌前病变中 Notch1、 β -catenin 表达，提高位于人第 10 号染色体的磷酸酶及张力蛋白同源基因（PTEN）表达，维持细胞正常生长，从而修复胃黏膜，改善胃黏膜病变的生化指标，达到胃癌前病变的逆转效果。

A.3.3 调节炎症反应

有研究发现^[20]胃复春可能通过抑制 p65 进入胞核，抑制 Hp 所刺激的 I κ B α 的降解来有效平衡 Hp 诱导人 GES-1 细胞的促炎性因子与抑炎因子表达，为胃复春治疗 Hp 相关胃炎的有效性提供了依据。胃复春可上调 IL-4 的表达及抑制 IL-6 的表达来实现抑制 TNF- α 诱导 GES-1 细胞炎症^[21]。

何东凌^[22]等研究发现胃复春联合聚普瑞锌颗粒能够降低患者 TNF- α 、IL-6 水平。胃复春联合埃索美拉唑治疗 4 周后患者各项血清炎症因子（TNF- α 、IL-6、IL-8）均明显低于治疗前；观察组患者上述各项血清炎症因子明显比对照组低，（ $P < 0.05$ ）^[23]。表明胃复春能减轻胃黏膜炎症反应，降低血清炎症因子水平。

张帅等^[24]发现胃复春治疗慢性萎缩性胃炎过程中通过增强血管内皮生长因子(VEGF)、钙素基因相关肽(CGRP)、一氧化氮(NO)水平的表达，起到消除胃黏膜炎症、舒张血管、增加血流量的作用。林海^[25]发现胃复春在治疗慢性萎缩性胃炎癌前病过程中明显降低全血黏度、血浆黏度、红细胞压积等血液流变学指标。血浆中 ET 明显降低、CGRP 升高，提示患者胃黏膜血流量明显增加，循环障碍改善，促进炎症的吸收及萎缩腺体的恢复。

A.3.4 调节免疫功能

严海^[26]等研究显示，CAG 患者治疗前机体可溶性白细胞介素-2 受体（sIL-2R）水平较高，说明 CAG 患者机体免疫能力低下。应用参芪扶正注射液和胃复春联合治疗后试验组患者 sIL-2R 水平降低且低于对照组（ $P < 0.05$ ），血清 CD4+、CD4+/CD8+T 细胞水平更高，同时 CD8+T 细胞水平下降明显，实验结果表明胃复春合用参芪扶正注射液能提高人体免疫球蛋白含量，抑制 sIL-2R 活性，对患者的免疫功能具有显著的调节作用。

A.3.5 抑制肠化生

赵敏^[27]在体外研究中发现胃复春对 TNF- α 诱导的胃上皮 GES-1 肠化生有显著的抑制作用，其机制可能与上调 SOX2 基因表达和抑制 MUC2 有关。刘先勇等^[28]观察到叶酸加用胃复春治疗后 Hedgehog（Hh）

信号通路蛋白音猬因子 (Shh) 表达明显提高, 而 Wnt 信号通路蛋白 (Wnt3A) 表达明显降低, 提示胃复春可能通过调控 Hh/Wnt 基因信号通路实现对肠化生的良好治疗效果。

A.3.6 改善肠道微生态

沈睿^[29]运用 16S rDNA 基因高通量测序分析舌苔细菌, 研究发现胃复春可以改变舌苔和胃黏膜菌群结构治疗 GIM, 胃复春可以升高胃黏膜菌群的丰富度和多样性, LDA 结果显示, Acinetobacter、Fusobacterium 和 13 个非优势菌属 (Leptotrichia、Candidatus Saccharimonas、Actinomyces、Corynebacterium、Corynebacterium 1、Rothia、Aliihoeflea、Atopobium、Sphingobium、Sediminibacterium、Phycococcus、Selenomonas 3 和 Pseudarthrobacter) 可能是胃复春有效治疗 GIM 的标志菌属。提示调节菌群平衡是胃复春有效治疗 GIM 的重要生物学机制。孙明瑜等^[30]研究发现, 运用 16S rRNA 基因患者肠道菌群测序结果表明, 胃复春可以调节 PLGC 患者肠道菌群的微生物多样性、微生物组成和丰度。胃复春与维酶素组相比, 胃复春组中副拟杆菌 (Parabacteroides) 的相对丰度降低。ROC 分析发现拟杆菌可以有效区分胃癌前病变患者和健康个体, 敏感性为 0.79, 特异性为 0.8。实验提示胃复春可通过调节肠道菌群丰度来显著减缓胃癌前病变的进展。

A.4 药效研究

采用期限给药法观察胃复春对 MNNG 诱发大鼠胃癌癌前病变的防治阻断作用。实验结果表明, 胃复春高、中、低剂量组胃癌癌前病变的发生率为 30.77%、25%、41.67%, 均明显低于 MNNG 造模组的 83.33%, 且低于复方维生素组, 以胃复春高、中剂量组更明显, 说明胃复春具有抑制胃癌癌前病变发展、延缓胃癌发生的作用。

杜英峰等^[31]采用了 LC-ESI-MS 测量胃复春提取物后大鼠血浆中的人参皂苷 Rb1、柚皮苷、人参皂苷 Rb2 和冬凌草皂苷。针对 Cmax、Tmax、T1/2、AUC(0-t) 和 AUC(0-∞) 观察到结果, 人参皂苷 Rb1 的吸收比人参皂苷 Rb2 更快。且 Rb1 的消除比人参皂苷 Rb2 更慢。冬凌草苷口服给药后的 AUC0-24h 值约为柚皮苷的 3 倍左右, 而柚皮苷的剂量则为冬凌草苷的近 4 倍, 表明大鼠对二萜 (冬凌草素) 的吸收远高于黄酮苷 (柚皮苷)。本研究结果有助于研究胃复春主要成分的作用机制提供依据。

A.5 非临床安全性研究

1 胃复春的急性毒性试验结论

选用封闭群昆明种小鼠, 分别给予 6.0g/kg·d、8.6g/kg·d、12.3g/kg·d、17.5g/kg·d、25.0g/kg·d 的胃复春灌胃, 每日一次, 连续一周后未见小鼠死亡, 故作最大耐受量试验。取昆明种小鼠 20 只, 分别给予最大浓度 (0.5g/ml) 和最大容积 (1ml/20g) 的浸膏粉液灌胃, 上、下午各一次, 给药后常规饲养, 观察七天, 期间小鼠自由进食, 小鼠无一只死亡, 进食、体重、活动均未见异常。七天后处死小鼠, 解剖后观察心、肺、胃、肠、肝、脾等主要脏器未发现异常。

2 胃复春的长期毒性试验结论

选用 SPF 级 SD 大鼠随机分为对照组、胃复春低剂量组（0.5g/kg·d）和胃复春高剂量组（3.72g/kg·d）分别给予不同浓度药物和蒸馏水灌胃，每日一次，连续 180d。实验期间观察大鼠一般状况和体重的增长，90d 及试验结束时观察大鼠血常规、肝肾功能及组织器官等方面的变化。结果：试验中各组大鼠均活动正常，行为活泼，毛发光润，未见粪便异常，无一死亡。试验结束时低剂量、高剂量组大鼠体重、体重增量及脏体比与对照组比较差异无显著性($P>0.05$)。90d、180d 时低剂量、高剂量组大鼠血常规、肝肾功能均在正常值范围，与对照组相比无显著性差异($P>0.05$)。脏器的病理学检查低剂量、高剂量组大鼠与对照组无明显差别。结论：胃复春连续饲服大鼠 180d，未出现毒性反应，长期使用安全可靠。

GS/CACM 公示稿

附录 B 萎缩性胃炎癌前病变诊断标准

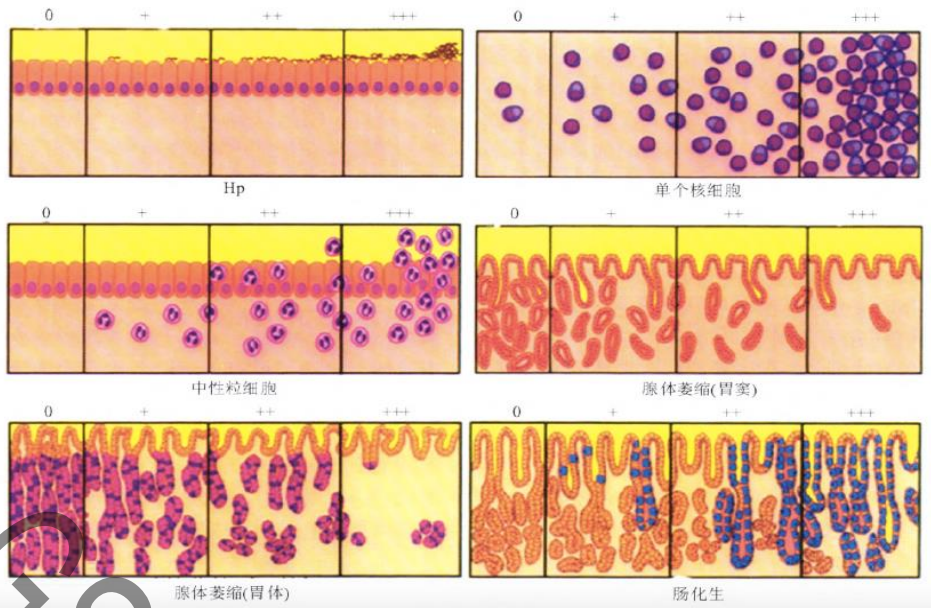
B.1 萎缩性胃炎癌前病变诊断标准

B.1.1 病理诊断

诊断标准采用慢性胃炎的病理诊断标准（见表B.1），包含5种组织学变化要分级，即Hp、活动性、炎性反应、萎缩和肠化生，分成无、轻度、中度和重度4级（0、+、++、+++），同时可结合直观模拟评级法（visual analogue scale，见图B.1）。

表B.1 慢性胃炎的病理诊断标准

分级	Hp	活动性	慢性炎症	萎缩	肠化
无 (0)	特殊染色片上未见Hp	-	单个核细胞每高倍视野不超过5个	-	-
轻度 (+)	偶见或小于标本全长1/3有少数Hp	黏膜固有层有少数中性粒细胞浸润	慢性炎症细胞较少并局限于黏膜浅层，不超过黏膜层的1/3	固有腺体数减少不超过原有腺体的1/3	肠化区占腺体和表面上皮总面积小于1/3
中度 (++)	Hp分布超过标本全长1/3-2/3或连续性、薄而稀疏地存在于上皮表面	中性粒细胞较多存在于黏膜层，可见于表面上皮细胞、小凹上皮细胞或腺管上皮内	慢性炎症细胞较密集，不超过黏膜层的2/3	固有腺体数减少介于原有腺体的1/3-2/3之间	肠化区占腺体和表面上皮总面积的1/3-2/3
重度 (+++)	Hp成堆存在，基本分布于标本全长	中性粒细胞较密集，或除中度所见外还可见小凹脓肿	慢性炎症细胞密集，占据黏膜全层	固有腺体数减少超过2/3，仅残留少数腺体，甚至完全消失	肠化区占腺体和表面上皮总面积>2/3



(0:正常; +:轻度; ++:中度; +++:重度)

图 B.1 直观模拟评级法

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, 见表B.2）或基于肠化生的胃炎评价系统（operative link on gastritis assessment based on intestinal metaplasia, OLGIM, 见表B.3）进行评价。

表 B.2 慢性萎缩性胃炎胃黏膜萎缩程度（OLGA）的分期标准

萎缩		胃体			
		无萎缩	轻度萎缩	中度萎缩	重度萎缩
胃窦	无	0	I	II	II
	轻度	I	I	II	III
	中度	II	II	III	IV
	重度	III	III	IV	IV

表 B.3 慢性萎缩性胃炎胃黏膜肠化程度（OLGIM）的分期标准

肠化		胃体			
		无肠化	轻度肠化	中度肠化	重度肠化
胃窦	无	0	I	II	II
	轻度	I	I	II	III
	中度	II	II	III	IV
	重度	III	III	IV	IV

B.1.2 中医诊断

萎缩性胃炎癌前病变的辨证分型：

B.1.2.1 肝胃气滞证

主症：①胃脘胀满或胀痛；②胁肋胀痛。

次症：①症状因情绪因素诱发或加重；②暖气频作；③胸闷不舒。

舌脉：舌质淡红，苔薄白或白，有齿痕，脉弦细。

B.1.2.2 肝胃郁热证

主症：①胃脘饥嘈不适或灼痛。

次症：①心烦易怒；②嘈杂反酸；③口干口苦；④大便干燥。

舌脉：舌质红，苔黄，脉弦或弦数。

B.1.2.3 脾胃虚弱证（脾胃虚寒证）

主症：①胃脘胀满或隐痛；②胃部喜按或喜暖。

次症：①食少纳呆；②大便稀溏；③倦怠乏力；④气短懒言；⑤食后脘闷。

舌脉：舌质淡，脉细弱。

B.1.2.4 脾胃湿热证

主症：胃脘痞胀或疼痛。

次症：①口苦口臭；②恶心或呕吐；③胃脘灼热；④大便黏滞或稀溏。

舌脉：舌质红，苔黄厚或腻，脉滑数。

B.1.2.5 胃阴不足证

主症：①胃脘痞闷不适或灼痛。

次症：①饥不欲食或嘈杂；②口干；③大便干燥；④形瘦食少。

舌脉：舌红少津，苔少，脉细。

B.1.2.6 胃络瘀阻证

主症：胃脘痞满或痛有定处。

次症：①胃痛拒按；②黑便；③面色暗滞。

舌脉：舌质暗红或有瘀点、瘀斑，脉弦涩。

附录 C 胃复春治疗萎缩性胃炎癌前病变疗效判定标准

C.1 疗效判定标准

C.1.1 标准 1^[32]

临床症状积分有效率=（治疗前临床症状总评分-治疗后临床症状总评分）/治疗前临床症状总评分*100%。

C.1.2 标准 2^[33]

主要针对胃脘痛、胃脘胀、纳呆、泛酸、嗝气 5 个主要中医症状进行评分。无症状为 0 分；症状轻不影响生活为 1 分；症状较严重影响生活，但可以忍受为 2 分；症状严重难以忍受，严重影响生活为 3 分。采用计分法计算出中医症状总积分。症状改善率=治疗前后症状总积分差/治疗前症状总积分×100%。

显效：症状改善率≥85%；

有效：30%≤症状改善率<85%；

无效：症状改善率<30%；

总有效率=（显效+有效）/总例数×100%。

C.1.3 标准 3^[34,35]

治愈：症状、体征消失，病理检查示腺体萎缩、异型增生、肠上皮化生恢复正常，胃镜检查示黏膜慢性炎症明显好转；

显效：症状、体征基本消失，病理检查示腺体萎缩、异型增生、肠上皮化生基本恢复正常，胃镜检查示黏膜慢性炎症好转；

好转：症状、体征明显改善，病理检查示腺体萎缩、异型增生、肠上皮化生明显减轻，胃镜检查示黏膜慢性炎症有所好转；

无效：症状、体征、病理检查、胃镜检查无改善，甚至恶化、加重；

总有效率=（治愈+显效+好转）/总例数×100%。

C.1.4 标准 4^[36]

对恶心、呕吐、反酸、嗝气、腹胀、腹痛、纳差 7 项上消化道症状按照严重程度进行评分。0 分：无症状；1 分：轻微症状偶发；2 分：明显症状，经常发生，药物能缓解；3 分：症状严重，影响日常生活，药物难以缓解。

根据症状积分变化进行疗效评价：

显效：临床症状基本消失或完全消失，积分减少 80%以上；

好转：症状明显改善，积分减少 20%~80%；

无效：症状无减轻或有加重；

总有效率=（显效+好转）/总例数×100%。

C.1.5 标准 5^[32]

萎缩被定义为腺体丧失，并分为无 (0)、轻度 (1)、中度 (2) 或重度 (3)。

肠化生根据胃黏膜被化生组织替代的比例，IM 分为无 (0)、轻度 (1)、中度 (2) 或重度 (3)。

胃黏膜萎缩缓解率=胃黏膜萎缩缓解例数/总例数*100%

胃黏膜肠化生缓解率=胃黏膜肠化生缓解例数/总例数*100%

C.1.6 标准 6^[36]

显效：腺体萎缩改善两个级别以上，伴/不伴肠化生和异型增生情况改善，或黏膜萎缩改善一个级别以上伴肠化生和异型增生改善一个级别以上；

好转：萎缩程度、肠化程度和异型增生三者之一有一个级别以上的改善；

无效：病理无改善或加重。

总有效率=(显效+好转)/总例数×100%。

C.1.7 标准 7^[37]

参考有关慢性萎缩性胃炎的诊断、辨证及疗效标准，遵循相关的治疗指导意见，将实验中的治疗效果划分为无效、有效、显效和痊愈 4 个级别。

痊愈：患者的临床症状，如腹痛，嗳气，胀满等与体征症状，如消瘦等消失，胃镜复查炎症明显好转，减轻。病变萎缩组织和异型增生消失或恢复正常；

显效：患者的临床症状体征消失，胃镜复查炎症明显好转，减轻。病变萎缩组织和异型增生组织减轻两个级度或恢复正常；

有效：主要症状等基本消失，黏膜受损范围明显缩小，达 1/2 以上，炎症减轻 1 个及以上级度，病变萎缩组织和异型增生有所减轻；

无效：实验结果达不到以上标准，或有效性极低，甚至恶化；

总有效率=(痊愈+显效+有效)/总例数×100%。

C.1.8 标准 8^[38-40]

显效：临床症状消失或基本消失；胃镜检查灰白区消失呈红白相间或以红为主，未见蓝色血管网；病理活检萎缩伴/或肠化、异型增生消失，或由重度转为轻度；

好转：临床症状减轻或明显减轻，胃镜检查胃黏膜灰白区缩小，蓝色血管网减少，病理活检萎缩伴/或肠化、异型增生轻度减轻；

无效：临床症状稍有好转或无改善，胃镜检查无明显改变，病理活检仍见萎缩、肠化、异型增生或反见加重者。

总有效率=(显效+好转)/总例数×100%。

C.1.9 标准 9^[41]

分为痊愈、显效、有效、无效 4 级。

痊愈：临床症状、体征消失，胃镜复查粘膜慢性炎症明显好转达轻度，病理组织学检查证实腺体萎缩、肠上皮化生和异型增生恢复正常或消失；

显效：主要症状、体征消失，胃镜复查粘膜慢性炎症好转，病理组织学检查证实腺体萎缩、肠上皮化生和异型增生恢复正常或减轻 2 个级度；

有效：主要症状、体征明显减轻，胃镜复查粘膜病变范围缩小 1/2 以上，病理组织学检查证实慢性炎症减轻 1 个级度以上，腺体萎缩、肠上皮化生和异型增生减轻；

无效：达不到上述有效标准，或恶化。

总有效率=（痊愈+显效+有效）/总例数×100%。

GS/CACM 公示稿

参考文献

- [1] Du Yiqi, Yu Bai, Pei Xie, et al. Chronic gastritis in China: a national multi-center survey.[J]. BMC gastroenterology, 2014, 14(1).
- [2] Annemarie-C de Vries, van Grieken Nicole-C-T, Looman Caspar-W-N, et al. Gastric Cancer Risk in Patients With Premalignant Gastric Lesions: A Nationwide Cohort Study in the Netherlands[J]. Gastroenterology, 2008, 134(4).
- [3] 李军祥, 陈諳, 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(02): 121-131.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 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(03): 118-144.
- [7] G-N Tytgat. The Sydney System: endoscopic division. Endoscopic appearances in gastritis/duodenitis.[J]. Journal of Gastroenterology & Hepatology, 2010, 6(3): 223-234.
- [8] M Rugge, Meggio A, Pennelli G, et al. Gastritis staging in clinical practice: the OLGA staging system[J]. Gut, 2007, 56(5): 631-636.
- [9] L-G Capelle, de Vries A-C, 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.
- [10] 石永强, 赵向阳, 王小平. 定标活检评价胃复春联合叶酸治疗慢性萎缩性胃炎癌前病变的疗效[J]. 医学信息, 2016, 29(13): 66-67.
- [11] 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(02): 42-44.
- [12] 刘庭玉, 庄雅, 党旖旎, 等. 根除幽门螺杆菌联合叶酸口服3个月治疗慢性萎缩性胃炎的长期随访研究[J]. 中华消化杂志, 2016, 36(11): 734-739.
- [13] 杨莉, 孙明军, 徐倩, 等. 血清胃蛋白酶原、促胃液素-17在慢性胃窦部萎缩性胃炎诊断中的价值[J]. 中华消化杂志, 2014, 34(07): 478-480.
- [14] 李昊, 杨慧萍, 鲁小青, 等. 藤莪清瘀方治疗老年慢性萎缩性胃炎临床研究[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(07): 2383-2385.
- [15] 钟敬华. 基于液质联用技术的脑得生片和胃复春片物质基础辨识方法研究[D]. 浙江大学, 2010.
- [16] 崔少杰, 芦兰, 苏秀丽, 等. 胃复春对慢性胃炎伴黏膜不典型增生Rb表达的影响[J]. 河南科技大学学报(医学版), 2013, 31(04): 244-245.
- [17] 苏秀丽, 金建军, 邢鲁奇. 胃复春联合维甲酸治疗胃癌癌前病变的疗效及对Rb、C-erbB-2表达的影响[J]. 河南科技大学学报(医学版), 2015, 33(02): 90-92.
- [18] 骆永文, 陈焕伟. 胃复春和维A酸对胃癌前病变患者的治疗作用及其对p53、C-erbB-2水平的影响[J]. 广东医学院学报, 2015, 33(04): 428-430.
- [19] 郑波, 王建璋, 裴继华, 等. 胃复春联合胶体果胶铋对胃癌前病变基因的逆转性研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(02): 123-125.
- [20] 黄宣, 吕宾, 张烁, 等. 胃复春对幽门螺杆菌诱导人胃GES-1细胞炎症的抑制作用及对NF- κ B通道的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(04): 450-454.
- [21] 赵敏, 吕宾, 黄宣, 等. 胃复春对肿瘤坏死因子诱导人胃上皮GES-1细胞炎症和肠化的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2012, 20(09): 394-397.
- [22] 何东凌, 林丽梅, 林春霞. 胃复春片联合聚普瑞颗粒治疗萎缩性胃炎的疗效及对患者细胞炎症因子水平的影响[J]. 中国医院用药评价与分析, 2017, 17(05): 651-652.
- [23] 范春梅, 乔金婉. 胃复春片联合埃索美拉唑治疗老年慢性萎缩性胃炎的效果及对血清炎性因子的影响[J]. 中国医药导报, 2017, 14(28): 125-128.
- [24] 张帅, 朱佳, 陈巧, 等. 胃复春片联合复方丙谷胺西咪替丁慢性萎缩性胃炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(05): 1384-1388.
- [25] 林海. 胃复春治疗慢性萎缩性胃炎癌前病变疗效观察[J]. 药物流行病学杂志, 2011, 20(06): 286-288.
- [26] 严海, 胡清林, 青廉, 等. 参芪扶正注射液联合胃复春对慢性萎缩性胃炎患者血清胃泌素、可溶性白介素-2受体及免疫功能影响[J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(13): 174-175.

- [27] 赵敏. 胃复春对TNF- α 诱导人胃上皮GES-1细胞肠化的影响[J]. 内蒙古中医药, 2012, 31(06): 39-41.
- [28] 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(02): 44-47.
- [29] 沈睿. 胃复春有效治疗胃黏膜肠化生的微生态机制研究[D]. 南京中医药大学, 2021.
- [30] Y Bian, 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.
- [31] Y Jin, Tian T, Ma Y, et al. Simultaneous determination of ginsenoside Rb1, naringin, ginsenoside Rb2 and oridonin in rat plasma by LC-MS/MS and its application to a pharmacokinetic study after oral administration of Weifuchun tablet[J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2015, 1000112-119.
- [32] Y Bian, 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.
- [33] 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(02): 44-47.
- [34] 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(02): 131-133.
- [35] 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(02): 42-44.
- [36] 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.
- [37] 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, 2433-34.
- [38] 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, 57-58.
- [39] 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, (06): 38-39.
- [40] 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, (02): 95-97.
- [41] 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, (08): 70-71.