

胃复春联合 HP 根除术治疗幽门螺杆菌相关慢性萎缩性胃炎 有效性和安全性的 Meta 分析*

魏凌云¹, 李健^{2△}, 李海文², 王宏艳², 何祥忠³, 郑一洋³, 黄穗平³

(1. 广州中医药大学第四临床医学院, 广东 深圳 518033; 2. 深圳市中医院, 广东 深圳 518033;
3. 广州中医药大学, 广东 广州 510000)

摘要: **目的** 大量的研究证明幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, HP) 与慢性萎缩性胃炎 (chronic atrophic gastritis, CAG) 关系密切, 临床上常将根除 HP 作为慢性萎缩性胃炎治疗的关键环节。但是随着近年来 HP 根除法耐药率的升高, 中药的杀菌、抑菌作用被重点突出。近年来, 有关于中药与西药联合运用以提高 HP 根除率的文献报道不断增加。为此, 本文系统地评价胃复春联合 HP 根除术对于 HP 相关慢性萎缩性胃炎的治疗有效性、安全性。**方法** 检索万方数据库、CNKI、维普、Cochrane Library、PubMed 及 Embase 等数据库中有关胃复春联合 HP 根除术治疗 CAG 的随机对照试验, 日期为 2001 年 1 月至 2020 年 8 月。对于纳入的文献进行资料提取以及质量评价, 共纳入的 9 篇文献采用改进 Jadad 量表做系统质量评价。采用 RevMan5.3 软件对纳入文献的 HP 根除率、不良反应发生率、总体有效率行 Meta 系统评价。**结果** ①共纳入 9 篇随机对照试验, 有 3 项高质量文献, 剩余均为低质量文献。②Meta 结果, 联合组在 HP 根除率上 [MD=3.41, 95%CI(2.23, 5.19), Z=5.70, P<0.000 01]; 不良反应发生率上 [MD=0.37, 95%CI(0.18, 0.79), Z=2.57, P=0.01]; 总体有效率 [MD=3.88, 95%CI(2.68, 5.62), Z=7.16, P<0.000 01] 方面都是优于不联合组。**结论** 胃复春联合 HP 根除术组在 HP 根除率、不良反应发生率以及总体有效率方面均有显著性意义。说明对于 CAG 的治疗, 在 HP 根除治疗的基础上联合胃复春可以进一步提高 HP 根除率、总体有效率, 并减少不良反应发生率。但因纳入的文献整体数量不多、文章的质量不高, 需更多大样本、多中心的随机对照试验来进一步提供有效数据。

关键词: 幽门螺旋杆菌; 胃复春; 联合; HP 根除率; 总体有效率; Meta 分析; 萎缩性胃炎

中图分类号: R259

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2020)05-0036-07

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2020.05.007

Meta-analysis on the Efficacy and Safety of Weifuchun Combined with HP Eradication in the Treatment of Helicobacter Pylori Associated Chronic Atrophic Gastritis

WEI Lingyun¹, LI Jian², LI Haiwen², WANG Hongyan², HE Xiangzhong³, ZHENG Yifeng³, HUANG Suiping³

(1. The Fourth Clinical Medical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Shenzhen 518033, China;

2. Shenzhen Traditional Chinese Medicine Hospital, Shenzhen 518033, China;

3. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510000, China)

ABSTRACT: Objective A large number of studies have demonstrated that *Helicobacter Pylori* (HP) is closely related to chronic atrophic gastritis (CAG), and the eradication of HP is often regarded as a key link in the clinical treatment of chronic atrophic gastritis. However, with the increase of drug resistance rate of HP eradication therapy in recent years, the bactericidal and bacteriostatic effects of traditional Chinese medicine have been highlighted. In recent years, there have

收稿日期: 2020-10-02

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81703995), 广东省中医药局黄穗平广东省名中医传承工作室项目(粤财社[2016]235号), 深圳市卫生计生系统科研项目(SZBC2017017)

第一作者简介: 魏凌云(1994-), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 中西医结合治疗消化系统疾病。

△通信作者: 李健, E-mail: 645153585@qq.com

been increasing reports on the combination of traditional Chinese medicine and western medicine to improve the eradication rate of HP. To this end, this paper systematically evaluated the efficacy and safety of Weifuchun combined with HP eradication in the treatment of HP-related chronic atrophic gastritis. **Methods** Randomized controlled trials of gastroenterology combined with HP eradication therapy for CAG from January 2001 to August 2020 were searched using computer systems from Wanfang Database, CNKI, Viper, Cochrane Library, PubMed and Embase databases. Data extraction and quality evaluation were carried out for the included literatures. A total of 9 included literatures were systematically evaluated by using the improved Jadad scale. The HP eradication rate, adverse reaction rate and overall efficacy rate in the included literature were Meta systematic evaluation using RevMan 5.3 software. **Results** ① A total of 9 randomized controlled trials were included, of which 3 were of high quality and the rest were of low quality. ② Meta results: the eradication rate of HP in the combined group [MD=3.41, 95%CI (2.23, 5.19), Z=5.70, P<0.000 01]. The incidence of adverse reactions was [MD=0.37, 95%CI(0.18, 0.79), Z=2.57, P=0.01]. The overall efficacy rate [MD=3.88, 95%CI(2.68, 5.62), Z=7.16, P<0.000 01] was superior to the non-combined group. **Conclusion** HP eradication rate, adverse reaction rate and overall efficacy rate were significant in the group of gastroenterology combined with HP eradication. It indicates that for the treatment of CAG, the combination of HP eradication and gastroenterology on the basis of HP eradication treatment can further improve the eradication rate and overall efficacy rate of HP, and reduce the incidence of adverse reactions. However, due to the small number of included literatures and the low quality of the articles, more large sample and multi-center randomized controlled trials are needed to provide further effective data.

KEY WORDS: Helicobacter pylori; Weifuchun; combination; HP eradication rate; overall therapeutic efficiency; Meta-analysis; atrophic gastritis

慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)是以胃黏膜慢性炎症为主要特征,伴有胃腺细胞丢失,取而代之的是肠上皮和纤维组织的一种临床疾病,肠上皮化生基础之上进一步出现上皮内瘤变在临床中常被认定为胃癌前病变,有进一步胃癌转变的可能。CAG在临床上被认为是一种明确的组织病理学实体,是胃癌发生发展中的一种重要的癌前疾病^[1]。根据我国一项多中心的全国性研究,CAG占胃炎患者的25.8%^[2]。因此,对本病的早期干预势在必行^[3]。临床表明幽门螺杆菌(Helicobacter pylori, HP)感染与胃黏膜活动性炎症密切相关^[4],相关文献表明约80%~95%慢性活动性的胃炎患者胃黏膜均有感染^[5],我国的人群幽门螺杆菌的感染率约40%~60%^[6]。部分长期感染幽门螺杆菌的患者(5~25年)可能有胃黏膜的萎缩以及化生,临床证明根除HP可一定程度预防胃黏膜萎缩、肠上皮化生^[7],临床有效的治疗方法为逆转肠上皮化生和上皮内瘤变^[8]。目前,根除HP、抑酸及补充维生素是治疗慢性萎缩性胃炎的常用三步曲^[9]。当前国内外指南均推荐用四联或三联的方案进行经验性根除HP,不仅减少耐药,而且可进一步提升HP根除率,但临床报道中HP根除率仍有着大的地域差异^[10],并且,这些治疗措施都有一些局限性和副作用^[11],限制了CAG的治疗。中医药以其多靶点、副作用少的优势得到广泛应用,并已在治疗CAG的临床运用中取得良好效果。其中,胃复春(WFC)是由

红参、麸炒枳壳、紫花香茶菜组成的中国经典中成药,具有健脾益气活血的功效,已被广泛用于消化系统疾病。越来越多的临床研究报道了WFC在CAG患者中的应用,并获得良好的疗效^[12]。在2017年版的《慢性萎缩性胃炎中西医结合诊疗共识》中,推荐WFC作为CAG的替代治疗方法^[13]。本文章对已见刊的胃复春联合HP根除术治疗HP相关慢性萎缩性胃炎的文献行Meta分析,以客观的评价胃复春联合HP根除术的疗效及其安全性,为临床治疗提供经验参考。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 ①中文或英文的,已发表的随机对照试验。②观察组干预措施为胃复春联合HP根除术(三联或四联疗法),对照组为HP根除术(三联或四联疗法)治疗相关慢性萎缩性胃炎。

1.1.2 研究对象 经临床诊断为HP感染阳性,且诊断为慢性萎缩性胃炎的患者。

1.1.3 干预措施 观察组:质子泵抑制剂(PPI)+胃复春+2种抗生素(三联疗法联合胃复春)或PPI+2种抗生素+胃复春+铋剂(四联疗法联合胃复春);对照组:PPI+2种抗生素或PPI+2种抗生素+铋剂。

1.1.4 结局指标 重要的结局指标:HP根除率。次要的结局指标:①不良反应(例如头晕、呕吐、皮疹等)的发生概率;②相关的消化道症状(包括腹痛、暖气、纳差等)总体有效率。按照《中药新药临床研究指导原则

(试行)》版中的4个等级:有效、无效、治愈、显效,来判断症状的改善等级。总疗效率的计算方法:(有效的例数+治愈的例数+显效的例数)/总例数×100%。必要的情况下,可行亚组分析。

1.2 排除标准 ①数据不完整或无法获取原始数据、数据不能与其它文献一起行Meta分析的;②同一研究重复发表;③没有相关量化结果的研究;④随访时间少于3个月的。

1.3 文献检索 利用计算机检索万方数据库、中国知网、Cochrane Library、Embase、CBM、维普等数据库;检索时间范围:2001年1月至2020年8月;中文检索:胃复春、慢性胃炎、幽门螺旋杆菌、萎缩性胃炎、HP;英文检索词:WeiFuChun、chronic atrophic gastritis、Helicobacter pylori、HP、chronic gastritis、CAG、H.pylori。

1.4 文献筛选、资料提取和质量评价 首先大概全览文献标题、摘要,除去显著不属于纳入标准范畴的文献,然后对大概率符合纳入标准范畴的文献进行详阅,确定符合纳入标准与否。将两位研究者的纳入结果进行核对,存在不一致的文献由第三位研究者确定。采用改进Jadad量表进行评级,高质量文献为4~7分,1~3分则为低质量。使用Cochrane官网下载的RevMan5.3软件评估文献偏倚风险,黄色表示纳入研究的偏倚程度中等,红色表示纳入研究的偏倚程度较高,绿色表示纳入研究的偏倚程度较低。由2位研究者独立实现文献筛查工作。

1.5 统计学方法 运用Cochrane官网下载的RevMan5.3统计软件进行Meta分析,二分类变量采用比值比(OR),95%CI(95%可信区间)表示疗效统计量。连续变量采用均数差(MD),95%CI表示疗效统计量。若 $P < 0.05$,认为差异在统计学上有显著性。当

研究间不存在统计学同质性即 $P < 50%$ 时,分析上则运用固定效应模型;当研究间有统计学异质性即 $P \geq 50%$ 时,则应当先行分析其异质性来源,当无法找到具体产生异质性的原因时,分析上则运用随机效应模型。漏斗图可对于统计数据存在发表偏倚与否进行定性评价。

2 结果

2.1 文献检索结果 图1为具体的文献筛选流程。据检索策略,一共检索到650篇符合的文献,软件查重排除133篇,阅读文献的题目和摘要后初步筛查得到317篇,经全文阅读后剔除不符合纳入标准范畴的文献,纳入9篇符合标准的文献,其中包含观察组520例,对照组523例,共计985例。

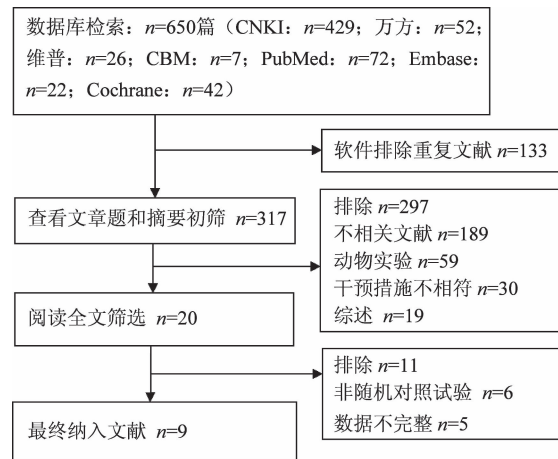


图1 文献的检索流程

2.2 质量评价 纳入系统评价的9篇文章中,均未报道实施了分配隐藏、盲法及其余偏倚风险来源。偏倚风险评价见图2。

2.3 纳入研究的临床特征 纳入研究的基线特征如表1所示。

研究	李相坤2017	陈文斌2015	刘静2020	袁彬2020	董斌2017	李相坤2013	李12019	张松2019	李相坤2019	
Random sequence generation (selection bias)	?	?	?	+	?	?	?	?	+	?
Allocation concealment (selection bias)	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Blinding of participants and personnel (performance bias)	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Blinding of outcome assessment (detection bias)	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Incomplete outcome data (attrition bias)	?	+	+	?	+	+	?	+	+	?
Selective reporting (reporting bias)	+	+	?	+	+	+	?	+	?	?
Other bias	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?

图2 纳入研究的风险偏倚评价

表 1 纳入文献一般特征

文献	年份	例数/例		年龄/岁		性别(男/女,例)		改良 Jadad 评分
		观察组	对照组	观察组	对照组	观察组	对照组	
陈文剑 ^[14]	2015	41	41	44 ±4.1	43.2±4.2	25/16	26/15	2
黄晓宇 ^[15]	2017	99	99	47.83 ±4.39	47.3 ±4.76	60/39	49/50	3
袁裕龙 ^[16]	2020	62	62	54.00 ±1.42	54.5±1.46	33/29	34/28	4
董安山 ^[17]	2017	100	100	44.86±5.53	44.13±4.86	62/38	63/37	3
贺海峰 ^[18]	2020	30	30	33.4 ± 10.3	33.6 ± 9.9	17/13	19,11	4
唐旖旎 ^[19]	2019	48	48	44.9±4.7	43.6±4.5	26/22	28/20	5
张莹 ^[20]	2019	68	68	47.95±5.82	48.23±6.01	38/30	36/32	2
李胜旭 ^[21]	2013	32	32	平均 42.5	平均 42.5	21,11	19/13	3
李川 ^[22]	2019	40	43	NA	NA	NA	NA	3

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 HP 根除率 纳入的文献中,共有 5 篇采用 HP 根除率作为结局指标。2 组在治疗后 HP 根除率上 ($P<0.000 01, I^2=38%$) 的研究无异质性,运用

固定效应模型合并分析,分析结果显示联合组在 HP 根除率上 [MD =3.41, 95%CI (2.23, 5.19), $Z=5.70, P<0.000 01$] 优于 HP 根除术组, 差异有统计学意义。见图 3。

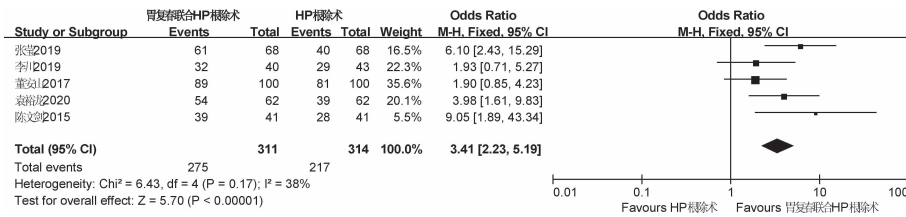


图 3 胃复春联合 HP 根除术与 HP 根除术根除率比较的森林图

2.4.2 不良反应发生率 纳入的文献中,共有 3 篇文章报道了不良反应发生率。胃复春联合 HP 根除组和 HP 根除组在不良反应发生率 ($P=0.01, I^2=0%$) 的研究无

统计学异质性,采用固定效应模型合并分析,结果显示联合组在不良反应的发生率上 [MD =0.37, 95%CI (0.18, 0.79), $Z=2.57, P=0.01$] 优于 HP 根除术组。见图 4。

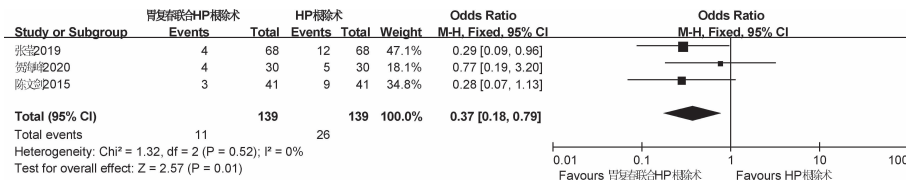


图 4 胃复春联合 HP 根除术与 HP 根除术不良反应发生率比较的森林图

2.4.3 总体有效率 纳入的文献中,共有 9 篇文章报道了总体有效率。联合组与非联合组在总体有效率上 ($P<0.000 01, I^2=0%$) 的研究间无统计学异质性。采用

固定效应模型合并分析,结果显示胃复春联合 HP 根除术组在总体有效率上 [MD =3.88, 95%CI (2.68, 5.62), $Z=7.16, P<0.000 01$] 优于 HP 根除术组。见图 5。

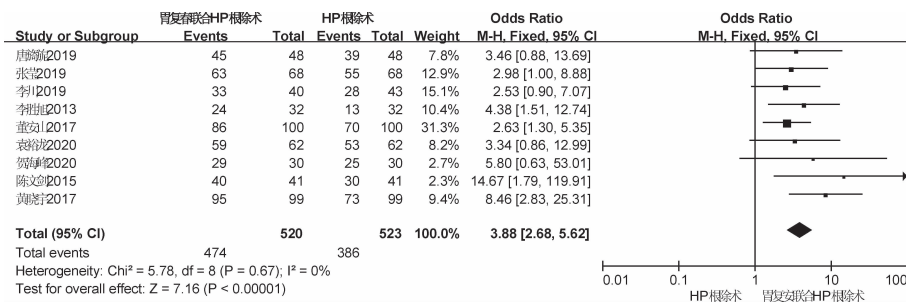


图 5 胃复春联合 HP 根除术与 HP 根除术总体有效率比较的森林图

2.5 发表偏倚 以胃复春联合 HP 根除术对比 HP 根除术总体疗效率为指标的文献,发表偏倚运用 Egger 检验方法进行检验,结果显示无发表偏倚。见图 6。

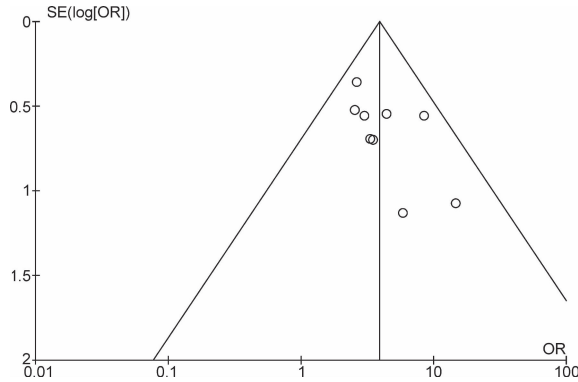


图 6 以胃复春联合 HP 根除术对比 HP 根除术总体疗效率为指标的文献的发表偏倚分析

3 讨论

文章分析结果表明:胃复春联合 HP 根除术组在 HP 根除率、不良反应发生率、总体疗效率方面均有显著性意义。说明在慢性萎缩性胃炎的治疗中,应用 HP 根除治疗的基础上联用胃复春可以进一步提高 HP 根除率、总体疗效率,并减少不良反应发生率。文章明确了文献的纳入和排除标准、利用改良 Jadad 方法学评分评定文献质量,总体结果是较可靠的。

CAG 是一种发病缓慢、病因病机复杂、病程漫长且癌变率较高的消化系统疾病。一些研究表明,萎缩性胃炎以及肠化生是胃癌(不是神经内分泌型)的主要前驱病变,1/19 的胃黏膜异型增生,1/50 的萎缩性胃炎以及 1/39 的肠化,可在 20 年内进展成胃癌^[23]。然而目前临床上对于 CAG 的发病机制仍无统一的定论。许多机制表明,HP 感染、炎症、基因和自身免疫性疾病与 CAG 的发生机制有关^[24]。CAG 是一种慢性胃病,其特征是胃腺结构的免疫损伤,导致胃酸和内源性因子的产生不足,幽门螺旋杆菌诱导的免疫抑制是萎缩性胃炎的主要原因^[25]。在 HP 感染期间,细菌可刺激 IL-1b 表达,从而抑制胃酸的分泌,导致慢性和进行性胃黏膜损害^[26]。迄今为止,对于幽门螺旋杆菌阳性 CAG 患者的临床指南推荐中,CAG 和肠化最基本的治疗方法是 HP 根除^[27]。而根据我国根除 HP 共识指南,PPI(质子泵抑制剂)+2 种抗菌药+铋剂组成的四联治疗方案为首选治疗方案^[28]。指南推荐在临床中也得到了很好的践行,如 Lu 等^[29]在对 HP 阳性

CAG 患者进行根除治疗并随访 3 年,发现应用联合疗法患者胃黏膜炎症明显减轻,萎缩评分也显著降低。但随着四联法的广泛应用,HP 的耐药性逐渐增加^[30],进一步导致 CAG 的临床疗效与 HP 转阴率下降^[31]。临床很多学者将中医药联合 HP 根除法运用在 CAG 中,并且取得了很好的临床疗效。

祖国传统医学将 CAG 归属于“胃脘痛”“腹痛”“痞满”的范畴,患者常表现为胃脘痛,胀满不适,可伴嗝气、反酸、恶心、口苦等症。其病因病机多由肝气郁滞,脾失健运,湿邪内滞,肝郁化火,灼伤胃阴,最终导致郁热、虚热、湿热等证,临床中多以脾胃虚弱、气阴两虚为本,寒热错杂、气血瘀滞为标^[32],而“气滞血瘀”是 CAG 久病进展及癌变的重要病机^[6]。胃复春是纯中药制剂,由红参、紫花香茶菜、麸炒枳壳 3 种中药组成,载于《中国药典》,具有活血解毒、健脾益气等功效,临床上已广泛用于治疗早期胃癌、慢性胃炎、癌前病变和胃癌术后辅助治疗。方中红参为君,补益脾气,温阳活血固本,具有广泛的药理活性,红参特有的成分人参皂苷类,具有抗肿瘤和抗氧化作用,促进胃肠动力,调节免疫^[32]。香茶菜为臣药,主要功效为清热解毒及散瘀消肿,能加速胃黏膜病变处的血液流动,现代研究更发现香茶菜中的有效成分蓝萼甲素、蓝萼乙素等,有着加速组织修复、抗菌抗炎、抑制肿瘤等活性^[33]。而成方之中的枳壳为佐药,有着理气和中、除胀通滞的功效,主要含有挥发油以及黄酮类有机成分,具有抗氧化、抑制肿瘤以及加速胃肠蠕动等作用^[33],枳壳与红参并用,有着良好的协同作用,使得胃黏膜病变处微循环得以改善、消除炎症,使得黏膜修复与再生^[34]。结合了三味中药功效的成方胃复春,清热活血解毒以治标,益气健脾温阳以治本^[35],标本兼治,调节脾胃气机升降,能有效改善患者胃脘胀痛不适、嗝气、反酸、恶心、口苦等症;另一方面,其药理活性可有效抑制 HP,缓解黏膜病变处炎症与萎缩,使得胃癌前病变趋势得以逆转,对 CAG 患者的胃黏膜异型增生、肠上皮化生起改善的作用^[36],证明了中医药可能改善 CAG 及癌前病变的临床症状及病理学^[37-38]。

据大量的文献报道以及 WFC 单药在临床中运用证明,WFC 可以有效改善胃癌前病变。在谢咚等^[39]的动物实验中,证明胃复春能够抑制促炎因子 IL-1、TNF- α 及 COX-2,下调 NF- κ B 表达,并调控细胞凋

亡,而可以产生增强胃蛋白酶活力的功效。在Gu Z等人进行的一项临床研究中评估了WFC中药治疗胃癌前病变的疗效,结果证明无论是单药治疗还是与其他药物联合治疗均可取得较好的疗效^[40];也有研究表明,胃复春可以通过多种靶向途径来显著改善胃癌前病变患者的临床转归,调节癌基因和抑癌基因的表达以及间接抑制幽门螺杆菌,维持胃微生物生态系统^[41]。作为一种传统中药,WFC不仅可以通过多种机制治疗胃癌前病变,也在恢复胃微生物生态系统平衡的活性方面有着较好的临床疗效,使得其成为治疗HP耐药的有力候选者。综上,WFC联合HP根除治疗可以在感染、免疫及炎症中阻隔细菌扩散,从而使得胃部黏膜组织的感染被进一步扩大的几率降低,提高HP根除治疗术的临床治疗率。

当然影响CAG进程的因素有很多,例如年龄、情志、生活习惯、饮食、地域等^[42]。有研究者发现萎缩性胃炎的程度似乎以性别相关的方式决定了主要症状^[43]。而年龄、性别所带来的身体素质的差别,也是影响患者CAG进程的重要因素。本文纳入的文献中平均年龄的数据缺失,个体的饮食方案因地域以及饮食习惯存在差异,纳入的研究采用的HP根除疗法在具体用药、服药方式上也有所不同,各研究中有着较大的异质性,受纳入文献数量影响,无法具体分析补充各方面亚组。期待今后临床上有更多变量控制良好的文献对本文研究结果行进一步补充、完善。再考虑到萎缩性胃炎属于慢性复发性疾病,其治疗疗程和随访时间应足够长。然而,在纳入的试验中,疗程都在12个月以内。

综上所述,胃复春联合HP根除术日益受到临床学者们的关注。胃复春联合HP根除治疗有效提高HP根除率,提升了总体疗效率,临床不良反应显著减少。然而,限于纳入文章样本较少,结论仍需要大样本、多中心的研究予以支持。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] DU Y, BAI Y, XIE P, et al. Chronic gastritis in China: a national multi-center survey[J]. *BMC Gastroenterol*, 2014, 14: 21.
- [3] 房静远, 陈紫暄, 高琴琰. 重视慢性萎缩性胃炎癌变的预警、早诊与预防[J]. *中华消化杂志*, 2018, 38(3): 145-148.
- [4] 杨佳卉, 梁雨, 罗培培, 等. 荆花胃康联合三联或四联疗法与四联疗法对比治疗幽门螺杆菌相关慢性胃炎或消化性溃疡有效性和安全性的Meta分析[J]. *中国全科医学*, 2019, 22(17): 2091-2098.
- [5] FERLAY J, SOERJOMATARAM I, DIKSHIT R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(5): E359-E386.
- [6] 殷静, 易晋宇, 徐波, 等. 血瘀理论与慢性萎缩性胃炎的诊治[J]. *中华中医药学刊*, 2019, 37(3): 624-627.
- [7] 李海文. 胃萎清治疗慢性萎缩性胃炎的临床疗效及作用机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2017.
- [8] 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.
- [9] 韦德锋, 韦维, 刘熙荣, 等. 中药及其复方治疗慢性萎缩性胃炎实验与临床研究进展[J]. *山东中医杂志*, 2018, 37(10): 869-871.
- [10] MALFERTHEINER P, MEGRAUD F, O'MORAIN C A, et al. Management of Helicobacter pylori infection - the Maastricht V/Florence Consensus Report[J]. *Gut*, 2017, 66(1): 6-30.
- [11] DEN HOLLANDER W J, KUIPERS E J. Current pharmacotherapy options for gastritis[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2012, 13(18): 2625-2636.
- [12] LI H Z, WANG H, WANG G Q, et al. Treatment of gastric precancerous lesions with Weiansan[J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(33): 5389-5392.
- [13] 李军祥, 陈諝, 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.
- [14] 陈文剑. 丽珠胃三联联合胃复春在HP阳性萎缩性胃炎治疗中的应用评价[J]. *北方药学*, 2015, 12(4): 22-23.
- [15] 黄晓宇. 四联疗法联合胃复春在Hp阳性慢性萎缩性胃炎治疗中的效果观察[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2017, 4(52): 10276-10277.
- [16] 袁裕龙, 吴彩霞. 四联疗法联合胃复春在慢性萎缩性胃炎治疗中的效果分析[J]. *基层医学论坛*, 2020, 24(13): 1922-1923.
- [17] 董安山, 潘兆宝, 吉华青, 等. 四联疗法联合胃复春在慢性萎缩性胃炎治疗中的效果观察[J]. *重庆医学*, 2017, 46

- (9):1257-1258.
- [18] 贺海峰,白永胜.四联疗法联合胃复春治疗慢性萎缩性胃炎伴幽门螺旋杆菌感染的临床效果及对血清炎症因子的影响[J].临床医学研究与实践,2020,5(12):127-129.
- [19] 唐旖旎,潘亚敏,薛仕贵,等.胃复春联合三联疗法治疗慢性萎缩性胃炎患者的临床疗效及对血清胃泌素、胃动素及降钙素原水平的影响[J].现代生物医学进展,2019,19(10):1903-1906.
- [20] 张莹.胃复春联合四联疗法治疗CAG疗效及对Hp阴转率的影响[J].首都食品与医药,2019,26(8):67-68.
- [21] 李胜旭.中西医结合治疗慢性萎缩性胃炎伴幽门螺旋杆菌感染疗效观察[J].江西医药,2013,48(12):1145-1147.
- [22] 李川,闵翠兰,丁狼.中药联合四联疗对脾胃湿热证慢性萎缩性胃炎及胃癌前病变126例临床研究[J].药品评价,2019,16(17):81-82.
- [23] SONG H,EKHEDEN I G,ZHENG Z,et al. Incidence of gastric cancer among patients with gastric precancerous lesions:observational cohort study in a low risk Western population[J]. BMJ,2015,351:h3867.
- [24] LAHNER E,ZAGARI R M,ZULLO A,et al. Chronic atrophic gastritis:Natural history,diagnosis and therapeutic management. A position paper by the Italian Society of Hospital Gastroenterologists and Digestive Endoscopists [AIGO],the Italian Society of Digestive Endoscopy[SIED], the Italian Society of Gastroenterology [SIGE], and the Italian Society of Internal Medicine [SIMI][J]. Dig Liver Dis,2019,51(12):1621-1632.
- [25] 杨军,郎海波,高峰,等.幽门螺旋杆菌核酸联合分型检测与胃和十二指肠良性病变严重程度的关系[J].中国医药,2018,13(11):1696-1699.
- [26] EL-OMAR E M,CARRINGTON M,CHOW W H,et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer[J]. Nature,2000,404(6776):398-402.
- [27] LIU W Z,XIE Y,LU H,et al. Fifth Chinese National Consensus Report on the management of Helicobacter pylori infection[J]. Helicobacter,2018,23(2):e12475.
- [28] 石鹏,姚洁.黄连素联合四联疗法治疗幽门螺旋杆菌阳性消化性溃疡的效果及机制探讨[J].中国医药导报,2019,16(22):77-79.
- [29] LU B,CHEN M T,FAN Y H,et al. Effects of Helicobacter pylori eradication on atrophic gastritis and intestinal metaplasia:a 3-year follow-up study[J]. World J Gastroenterol,2005,11(41):6518-6520.
- [30] 王波玲,高峰.标准三联与四联方案根除幽门螺旋杆菌感染成本-效果分析[J].中国全科医学,2016,19(11):1237-1241.
- [31] MEGRAUD F,COENEN S,VERSPORTEN A, et al. Helicobacter pylori resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption[J]. Gut,2013,62(1):34-42.
- [32] 张世洋,刘美辰,唐飞,等.人参配伍白术前后皂苷成分及治疗慢性萎缩性胃炎的活性比较[J].中药药理与临床,2019,35(1):117-121.
- [33] 张也青,柯樱,叶冠.胃复春片治疗慢性萎缩性胃炎及胃癌前病变的临床应用和研究现状[J].上海医药,2018,39(7):43-46.
- [34] 王淋,杨慧萍,朱梦佳,等.柴胡疏肝散加减治疗慢性萎缩性胃炎肝胃不和证的Meta分析[J].云南中医学院学报,2020,43(1):26-33.
- [35] 许博,韩吉.慢性萎缩性胃炎伴异型增生病因病机研究进展[J].亚太传统医药,2018,14(6):130-131.
- [36] 廖纬琳,陈国忠,胡辉,等.胃复春治疗慢性萎缩性胃炎的Meta分析[J].辽宁中医杂志,2015,42(1):11-15.
- [37] 毛阿芳,叶振昊,黄俊敏,等.黄穗平教授补土论治慢性萎缩性胃炎经验[J].中国中西医结合消化杂志,2019,27(2):150-152.
- [38] 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.
- [39] 谢咚,林玲,韩涛,等.胃复春片对慢性萎缩性胃炎大鼠模型的防治作用研究[J].中国医药导报,2019,16(27):13-17.
- [40] GU Z,LING J,CONG J,et al. A review of therapeutic effects and the pharmacological molecular mechanisms of Chinese medicine Weifuchun in treating precancerous gastric conditions [J]. Integr Cancer Ther,2020,19:1534735420953215.
- [41] 李萍,李园,李可歆,等.基于生物分子网络探讨胃复春片治疗慢性萎缩性胃炎的作用机制研究[J].世界中西医结合杂志,2020,15(1):48-53.
- [42] 曹阳,顾巍杰,杨德才,等.基于临床流调的慢性萎缩性胃炎发病危险因素研究[J].世界科学技术-中医药现代化,2020,22(4):1060-1067.
- [43] 郭会玲,高广周,张金卓,等.慢性萎缩性胃炎患者血清胃蛋白酶原、胃泌素17水平与年龄的相关性分析[J].胃肠病学,2018,23(3):169-172.