

· 指南 ·

中成药治疗慢性胃炎临床应用指南(2020年)

《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目组

1 背景、目的及意义 慢性胃炎(chronic gastritis, CG)是消化系统常见疾病,我国CG患病率在消化系统疾病中居于首位,基于内镜诊断的CG患病率接近90%^[1]。其对患者的影响主要包括:(1)CG的消化不良症状对患者造成的生活质量影响;(2)CG胃黏膜糜烂、黏膜内出血及胆汁反流等所导致的临床不适;(3)慢性萎缩性胃炎等胃癌前疾病或肠化生、异型增生等癌前病变发展成胃癌的恐惧;(4)伴有焦虑或抑郁状态及其造成的躯体不适。

中成药干预是我国CG治疗的重要组成部分。临床可用于治疗CG的中成药较多,但相当数量的中成药缺乏相关的评价或评价结果未能公开。近年来,随着循证医学理论的普及和临床关注焦点的变化,CG相关中成药循证评价开始得到重视。目前中成药对CG的治疗覆盖面较广,涉及范围较广,与现代医学的干预同步发展,在我国的中医院及西医医院中均有广泛的应用。其相对优势主要体现在以下方面:(1)在上腹痛、上腹饱胀、嗝气等消化不良症状方面,可以替代西医疗法;(2)对于相关中医证候的改善方面,中成药有着独特的作用;(3)对萎缩、肠化生、异型增生方面,中成药长期治疗对病情有益;(4)对于幽门螺杆菌(*H. pylori*, Hp)感染,中成药具有辅助治疗作用。本课题组在对CG相关中成药文献进行检索和评价的基础上,编制《中成药治疗慢性胃炎临床应用指南》,旨在为中成药在CG中的合理应用提供参考。

尽管中成药是在传统中医药理论指导下开发出来,其应用应当受中医药相关理论的指导。但随着现代医学的发展,现代中成药也出现了两种趋势:(1)以现代医学疾病和病理特征为主要对象,弱化中医辨证的因素,在相当程度上变成了专病、专症的治疗药物;(2)结合部分疾病的主要症状,但仍在相当程度上受中医药学理论的指导,针对某种证候下的临床症状用药。但无论是上述两种中的哪一种,基于患者症状(包括中医、西医)来理解药物的使用指征应当是合理的。因此,本指南推荐建议的拟定以临床疾病为主,并辅以相对通俗化的症状描述,以便于理解。

与西药相比,我国对中成药不良反应的监测尚不完善,

中成药的不良反应主要来源于以下方面:(1)中成药的药物组成中单味药物超药典剂量或用于某些敏感人群时可能带来不良反应;(2)中成药的使用与中医辨证相悖逆。在临床应用中,一方面,对于明确含有毒性的中成药注意服药疗程,不宜长期服用,并定期监测;另一方面,加强学习,尽可能的学习中医辨证方法,提高中医辨证的准确性。

本指南以CG的中成药干预为目标,使用对象主要定位于西医师、全科医师。

2 指南制定方法

2.1 临床问题构建 根据临床诊疗的关键环节,筛选出以下主要临床问题,并以PICO[P指特定的患病人群(population/participants),I指干预(intervention/exposure),C指对照组或可用于比较的干预措施(comparator/control),O为结局(outcome)]进行表述:(1)中成药单独应用与西药相比是否能改善CG患者胃黏膜糜烂、黏膜内出血等胃镜下表现?结局采用胃镜下黏膜改善情况进行评估。(2)中成药单独应用与西药相比是否能改善CG患者的胆汁反流?结局采用胆汁反流改善的程度进行评估。(3)西药联合使用中成药与常规西药相比是否能提高CG患者的Hp根除率?结局采用Hp根除率进行评估。(4)中成药单独应用与西药相比是否能改善CG患者的胃癌前病变和胃癌前疾病(包括萎缩、肠化生、异型增生)?结局采用胃癌前病变和胃癌前疾病的病理改善的程度进行评估。(5)中成药单独应用与西药相比是否能改善CG患者消化不良症状?结局采用消化不良症状的改善进行评估。(6)中成药单独应用或与西药联合应用与西药相比是否能改善CG伴焦虑或抑郁状态?结局采用焦虑量表或抑郁量表等专业量表进行评估。

所有的中成药在用于CG的治疗时,应当符合说明书规定的适应症,不能超范围用药。P:CG伴黏膜糜烂、黏膜内出血,伴胆汁反流,伴Hp感染,伴消化不良患者;胃癌前疾病或胃癌前病患者;CG伴焦虑抑郁患者。I:除CG伴Hp感染、伴焦虑抑郁外,可用中西药联合使用,余均以中成药单独干预为主。C:以西药、安慰剂对照为主。O:根据临床问题的不同分别采用不同的临床结局评价指标。

2.2 中成药遴选 通过文献检索及在基本药物、医保、药典目录与已经发布的指南、共识及专家经验中遴选与CG治疗相关的中成药。通过说明书适应症比对,并结合文献纳入及排除标准,共纳入中成药10种(含重复2种)。其中CG伴胃黏膜糜烂、黏膜内出血2种,CG伴胆汁反流1种,CG伴Hp感染1种,胃癌前病变和胃癌前疾病1种,

基金项目:国家中医药管理局《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目(No. SATCM-2015-BZ402)

通讯作者:唐旭东, Tel: 010-62835641, E-mail: txdl@sina.com.cn

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20210125. 005

CG 相关消化不良症状 5 种, CG 伴焦虑、抑郁状态 2 种。

2.3 检索策略 英文数据库选择 Medline、EMBase、Cochrane library、NGC; 中文数据库选择 CNKI、万方、维普。中英文数据库检索日期均为建库至 2018 年 12 月 30 日(包含提前网络发布的文献)。检索词包括:(1) 干预措施相关的检索词: 中成药、成药及以具体中成药名称;(2) 疾病相关的检索词: 慢性胃炎、胃炎、胃脘痛、胃痛、慢性萎缩性胃炎、慢性非萎缩性胃炎、慢性浅表性胃炎、肠化生、异型增生、功能性消化不良及英文相对应的主题词等;(3) 研究类型相关的检索词: 随机、对照、临床试验、共识、指南、系统综述、Meta 分析、专家经验等;(4) 研究剂型检索词: 胶囊、颗粒(冲剂)、片、丸、丹等。

2.4 文献纳入及排除标准和资料提取

2.4.1 纳入标准 (1) 文献类型: 中成药治疗 CG 的随机对照研究(randomised controlled trial, RCT), 目标中成药安全性、卫生经济学相关研究, 基本药物、医保、药典目录与已经发布的指南、共识及专家经验;(2) 研究对象: CG 患者年龄 >18 岁, 性别、病例来源不限, 第一诊断为 CG [包括功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)、Hp 感染、胃癌前病变和胃癌前疾病等], 并有相对明确的诊断标准;(3) 主要干预措施为中成药治疗, 对照措施为其他治疗措施(中成药除外)、安慰剂或空白对照治疗;(4) 研究报告可提供明确的疗效指标和评价标准。

2.4.2 排除标准 (1) 重复报告, 或文献类似经确认为同一临床试验;(2) 使用中成药治疗进行临床研究, 但同时合并使用其他西药或中药而影响治疗效果判断(非规定范围内的采用加载试验);(3) 针对疾病病种混杂, 或干预措施复杂, 难以评价疗效(如针对胃痛的评价, 包含胃溃疡、十二指肠溃疡等);或同一名称不同剂型混杂;(4) 对照组采取的措施不符合现代诊疗规范(如对 CG 盲目采用抗生素等;或行 Hp 根除, 无依据延长中成药疗程);(5) 文章篇幅太小, 信息缺失严重, 重要原始数据不完整, 重要的疗效评价指标不清晰者;或设计复杂, 难以说明临床问题;或文献内容前后表述明显不一致;(6) 综述、动物实验及理论性研究;(7) 文献不具备全文, 并使用除英语和汉语以外的第三种语言;(8) 统计学方法错误且无法修正。

2.4.3 资料提取 对符合纳入标准的文献, 经全文阅读, 按照项目组提供的文献资料提取表对资料进行提取。对于胃癌前疾病、胃癌前病变侧重于对萎缩、肠化生、异型增生治疗前后在病理取材部位一致性考察。

对于 Hp 根除的疗效评价, 仅限于采用我国各次 Hp 共识意见中所提供的标准治疗方案基础上进行辅助治疗, 侧重于考虑用法的规范性(包括用药内容、用法用量、疗程、检测方法等)。

经专家讨论, 除针对特定临床问题(CG 伴 Hp 感染, CG 伴焦虑抑郁)外, 其他临床问题均以单独中成药应用

为主, 不纳入中成药配合西药、中成药配合汤剂及 2 种以上中成药联合应用的文献。

2.5 纳入文献的方法学质量评价 运用系统评价偏倚风险评价工具 AMSTAR 量表对纳入的系统评价进行偏倚风险评价。当 AMSTAR 评价结果显示现有系统评价的方法学质量高, 但有最新发表的高质量文献时, 对系统评价进行更新。当 AMSTAR 评价结果显示现有系统评价的方法学质量低, 或者筛选之后发现某一 PICO 问题无系统评价时, 检索原始研究证据进行评价和综合。

采用应用 Review Manager 5.3 软件提供的工具 ROB 评价工具对 RCT 进行方法学质量评价。

2.6 证据综合分析 应用 Review Manager 5.3 软件对研究类型相同、对照相同、结局指标相同、数据类别相同的 RCT 等原始研究的数据进行整合分析。

通过该软件对研究数据进行录入、分析后生成相应的图表, 包括 ROB 偏倚风险评估表、ROB 偏倚风险总结图、Meta 分析森林图和倒漏斗图。

2.7 证据体质量评价与推荐标准 采用 GRADE 方法对纳入的中成药的有效性和安全性的证据体进行汇总和质量评价^[2-4]。根据 GRADE 方法, 将证据质量分为高、中、低、极低 4 个等级。在证据分级过程中, 考虑 5 个降级因素——偏倚风险、不精确性、不一致性、不直接性以及发表偏倚, 和 3 个升级因素——效应量大、剂量反应关系以及可能的混杂因素(负偏倚)。

表 1 GRADE 证据质量分级与定义

证据分级	代码	说明
高质量	A	未来研究几乎不可能改变现有疗效评价结果的可信度
中等质量	B	未来研究可能对现有疗效评估有重要影响, 可能改变评价结果的可信度
低质量	C	未来研究很有可能对现有疗效评估有重要影响, 改变评价结果可信度的可能性大
极低质量	D	任何的疗效评估都很不确定

表 2 GRADE 推荐强度分级与表达

推荐等级	本指南推荐用语	代码
支持使用某种疗法的强推荐	强推荐	1
支持使用某种疗法的弱推荐	弱推荐	2
不能确定	暂不推荐	0
反对使用某种疗法的强推荐	反对	1
反对使用某种疗法的弱推荐	不建议	2

注: 针对经典方制剂、临床应用广泛、疗效确切, 但无研究证据的药品, 当专家认为有必要在指南中提及该药品时, 可采用“弱推荐, 仅依据专家共识”的形式推荐; 对于部分中成药的使用条件, 原文献不能够提供充分的依据, 专家讨论后认为有必要补充时, 在相关文字描述后面根据文献支持力度的不同, 标注“基于专家经验的专家共识”或“基于证据的专家共识”

2.8 推荐意见形成 在制作 GRADE 决策表的基础上, 秘书组初步拟定推荐意见, 并由共识小组通过投票的

表3 GRADE 推荐强度分级的定义

定义	强推荐	弱推荐
对患者	几乎所有患者均会接受所推荐的方案;此时若未接受推荐,则应说明	多数患者会采纳推荐方案,但仍有不少患者可能因不同的偏好与价值观而不采用
对临床医师	应对几乎所有患者都推荐该方案;此时若未给予推荐,则应说明	应该认识到不同患者有各自适合的选择,帮助每个患者做出体现他偏好与价值观的决定
对政策制定者	该推荐方案一般会被直接采纳到政策制定中去	制定政策时需要充分讨论,并需要众多利益相关者参与

方法对推荐意见进行表决。推荐意见形成后,通过中、西医专家意见征求和修改,形成最终的指南推荐建议。

3 推荐意见及证据描述 针对CG的6个临床问题,检索相关药物系统评价或Meta分析7篇,在方法学上均有较大的缺陷,未予采纳;共纳入研究26个,均为RCT研究,文献总体质量较低,对相关临床问题的推荐以低级别的推荐为主。

3.1 临床问题1 中成药单独应用与西药相比是否能改善CG患者的胃黏膜糜烂、黏膜内出血等镜下表现?

3.1.1 推荐意见1 延胡胃安胶囊可单独用于CG伴糜烂的治疗,同时改善上腹部胀满、上腹部胀痛、嗝气、食欲不振等消化不良症状。(2C)

安全性:上述推荐意见的安全性证据尚不充分,临床医生在使用时需注意观察患者实际用药安全性。

证据描述:纳入文献1篇^[5],文献风险偏倚较大。采用RCT评价延胡胃安胶囊治疗CG伴糜烂的临床疗效。试验组予以延胡胃安胶囊,0.8g,每日3次,对照组予以铋剂0.2g(具体药物未见说明),每日3次,疗程4周。两组样本量各45例,采用半定量方法,对胃镜下表现及症状(上腹部闷痛、闷胀、嗝气、食欲不振)进行评价。结果表明延胡胃安胶囊对胃镜下表现的改善优于铋剂[MD=-0.50, 95%CI(-0.81, -0.19), P=0.002]。症状积分方面,延胡胃安胶囊优于铋剂[MD=-1.00, 95%CI(-1.50, -0.50), P<0.0001]。

3.1.2 推荐意见2 三九胃泰颗粒可单独用于CG伴胃黏膜红斑、糜烂、黏膜内出血和胆汁反流的治疗。(2B)

使用条件:在症状方面,以反流、上腹部疼痛、堵闷为特点,上腹部怕凉者慎用。(基于专家经验的专家共识)

安全性:可能的不良反应有胃痛、肝功能损伤、白细胞计数下降、烧心、皮疹等,不良反应发生率为5.2%。

证据描述:纳入研究文献1篇(研究报告:三九胃泰颗粒治疗非萎缩性胃炎的上市后再评价临床试验总结报告,尚未发表)。研究采用多中心、随机、双盲、阳性药物及安慰剂平行对照试验评价三九胃泰颗粒干预慢性非萎缩性胃炎的临床疗效。纳入病例350例,其中替普瑞酮组118例,三九胃泰组116例,安慰剂组116例。疗程为4周。

以胃镜下黏膜病变积分(包括红斑、糜烂、黏膜内出血和胆汁反流)为主要疗效评价指标。胃镜下黏膜病变疗效:三九胃泰疗效与替普瑞酮组疗效近似[RR=0.97, 95%CI(0.79, 1.18), P=0.75],疗效优于安慰剂[RR=1.43, 95%CI(1.10, 1.84), P=0.006]。三九胃泰组发生6例不良反应,主要表现为胃痛、肝功能损伤、白细胞计数下降、烧心、皮疹,不良反应发生率为5.2%,3组间不良反应率差异均无统计学意义。

3.2 临床问题2 中成药单独应用与西药相比是否能改善CG患者胆汁反流?

推荐意见:对CG伴胆汁反流的治疗目前尚缺乏可靠的证据证明有效的药物。胆胃康胶囊可单独使用于CG伴胆汁反流患者的治疗。体质差,上腹部怕凉、易腹泻者谨慎使用。(弱推荐,仅依据专家共识)

3.3 临床问题3 西药联合使用中成药与常规西药相比是否能提高CG患者的Hp根除率?

推荐意见:荆花胃康胶丸联合PPI三联疗法在Hp根除率方面与四联疗法相似,可在临床替代铋剂使用。(2C)

安全性:上述推荐意见的安全性证据尚不充分,临床医生在使用时需注意观察患者实际用药安全性。

证据描述:共纳入2项研究,其中一项RCT比较荆花胃康胶丸联合PPI三联疗法(泮托拉唑40mg,荆花胃康胶丸3粒,阿莫西林1000mg,呋喃唑酮100mg,每日2次,疗程为10日)与四联疗法(泮托拉唑40mg,枸橼酸铋钾220mg,阿莫西林1000mg,呋喃唑酮100mg,每日2次,疗程为10日),结果显示两者疗效差异无统计学意义[RR=0.91, 95%CI(0.78, 1.06), P=0.22]^[6]。另一项RCT采用荆花胃康胶丸联合四联(荆花胃康胶丸240mg,艾司奥美拉唑20mg,胶体果胶铋200mg,阿莫西林1000mg,呋喃唑酮100mg,每日2次,疗程10日)与四联疗法(艾司奥美拉唑20mg,胶体果胶铋200mg,阿莫西林1000mg,呋喃唑酮100mg,每日2次,疗程10日)比较,疗效提升不明显[RR=1.05, 95%CI(0.94, 1.17), P=0.43]^[7]。

3.4 临床问题4 中成药单独应用与西药相比是否能改善CG患者的胃癌前病变和胃癌前疾病(包括萎缩、肠化生、异型增生)?

推荐建议:摩罗丹治疗胃癌前病变和胃癌前疾病(主要指萎缩、肠化生、异型增生),尤其是轻度异型增生的方面体现了一定的优势,可单独使用于临床。(2A)

使用条件:在异型增生方面,仅限于轻度异型增生的治疗,且需每半年左右复查胃镜,观察病变发展情况。(基于专家经验的专家共识)

安全性:上述推荐意见的安全性证据尚不充分,临床医生在使用时需注意观察患者实际用药安全性。在临床上应尽量避免超量用药。

证据描述: 纳入研究文献 1 篇。研究采用随机、对照、多中心、双盲双模拟临床试验, 以叶酸片为对照, 评价摩罗丹治疗胃癌前病变和胃癌前疾病(萎缩、肠化生、轻度异型增生)的疗效。共纳入 196 例患者, 试验组与对照组按 2:1 的比例纳入。试验组予以摩罗丹及叶酸片模拟药, 对照组予以叶酸片及摩罗丹模拟药, 均餐后服, 疗程为 6 个月, 采用黏膜定标活检的方法评价。在异型增生 [$RR=1.62$, $95\%CI(0.85, 3.10)$, $P=0.14$]、萎缩 [$RR=1.65$, $95\%CI(0.56, 4.86)$, $P=0.36$]、肠化生 [$RR=5.63$, $95\%CI(0.32, 100.23)$, $P=0.24$] 的消失率与叶酸疗效接近。异型增生是明确的癌前病变, 摩罗丹与叶酸干预后异型增生的消失率分别为 24.6% 与 15.2%, 摩罗丹在疗效方面表现了更好的趋势。3 例患者发现轻度肝功能异常, 3 例患者发现肾功能异常, 发生率与对照组差异无统计学意义, 考虑与药物无关^[8]。另有文献表明摩罗丹可能导致肝功能损伤, 但多数与超量用药相关, 论证强度不足^[9]; 另有研究对摩罗丹进行安全性分析, 表明摩罗丹治疗 CG 具有较好的安全性^[10]。

3.5 临床问题 5 中成药单独应用与西药相比是否能改善 CG 患者消化不良症状?

3.5.1 推荐建议 1 可单独使用荆花胃康胶丸治疗慢性非萎缩性胃炎。(2C)

使用条件: 以上腹痛、上腹胀、上腹不适、早饱、恶心呕吐及嗝气为主时推荐使用。(基于证据的专家共识)

安全性: 上述推荐意见的安全性证据尚不充分, 临床医生在使用时需注意观察患者实际用药安全性。

证据描述: 共纳入文献 3 篇, 均为 RCT 研究。其中 2 篇文献评价荆花胃康胶丸治疗慢性非萎缩性胃炎或 FD 的疗效, 以多潘立酮为对照, 疗程为 2~4 周。表明荆花胃康胶丸在症状改善方面与多潘立酮疗效接近 [$MD=-1.06$, $95\%CI(-6.91, 4.79)$, $P=0.72$], 在胃排空改善方面, 疗效不及多潘立酮 [$MD=-15.89$, $95\%CI(-28.06, -3.72)$, $P=0.01$]^[11,12]。另一项研究以依托必利为对照, 结果表明荆花胃康胶丸效果优于依托必利 [$RR=1.44$, $95\%CI(1.15, 1.81)$, $P=0.002$]。2 例出现头昏、恶心等不良反应^[13]。采用荆花胃康胶丸治疗 CG 消化不良症状, 与促胃动力药进行比较, 研究文献偏倚较大, 但研究结果表现出了较强的一致性, 予以弱推荐使用。

3.5.2 推荐建议 2 在 CG 以消化不良症状为主要临床表现时, 可单独使用气滞胃痛颗粒治疗。(2C)

使用条件: 以治疗上腹不适、胀痛为特点。(基于证据的专家共识)

安全性: 上述推荐意见的安全性证据尚不充分, 临床医生在使用时需注意观察患者实际用药安全性。

证据描述: 共纳入 2 篇研究文献。其中一篇采用随机、双盲、安慰剂对照临床研究对气滞胃痛颗粒治疗 FD 的疗

效及安全性进行评价, 研究采用罗马 III 标准, 将 FD 分为餐后不适综合征 (postprandial distress syndrome, PDS) 及上腹痛综合征 (epigastric pain syndrome, EPS) 各 20 例, 总样本量为 40 例, 试验组与对照组各 20 例。治疗组采用气滞胃痛颗粒, 2.5 g, 每日 3 次, 餐前服; 对照组采用安慰剂 (含 5% 原药), 2.5 g, 每日 3 次, 餐前服, 疗程为 4 周。观察症状包括上腹痛、上腹部烧灼感、餐后饱胀不适及早饱感。以等级疗效为评价指标。根据原文献, 将 PDS 组及 EPS 组合并, 采用主要终点指标 4 周愈显率为指标, 表明气滞胃痛颗粒的疗效优于安慰剂 [$RR=3.5$, $95\%CI(1.39, 8.80)$, $P=0.008$], 两组间均未发现明显不良反应^[14]。尽管该研究 RR 效应量较大, 但由于该研究的样本量较少, 对此临床研究结果仍应谨慎对待。另一项 RCT 比较气滞胃痛颗粒与奥美拉唑干预 Hp 阴性的 CG, 以症状 (疼痛、反酸、上腹部烧灼感、嗝气、腹胀、食欲不振) 评价为主, 结果表明两组有效率无统计学差异 [$RR=1.12$, $95\%CI(0.95, 1.32)$, $P=0.18$]^[15]。气滞胃痛颗粒是治疗 CG 的常用药物。纳入的 2 篇研究, 1 篇为随机、双盲、安慰剂对照临床研究, 但研究样本量较少, 另一篇与阳性药物奥美拉唑对照, 以症状评价为主, 文献偏倚风险较大。综合考虑患者接受度及普及性, 予以弱推荐。

3.5.3 推荐建议 3 达立通颗粒治疗 CG 消化不良症状时, 可选择单独使用。(2B)

使用条件: 以治疗餐后饱胀不适为特点, 对于上腹部畏凉感明显者谨慎使用。(基于专家经验的专家共识)

安全性: 可能的不良反应有腹部不适、隐痛等。

证据描述: 纳入 RCT 1 篇。以西沙必利为对照, 评价达立通颗粒治疗痞满证 FD 的疗效。结果表明, 在痞满证疗效 [$RR=1.07$, $95\%CI(0.88, 1.29)$, $P=0.51$]、中医证候疗效 [$RR=1.04$, $95\%CI(0.91, 1.18)$, $P=0.59$] 及胃排空疗效 [$RR=1.23$, $95\%CI(0.80, 1.90)$, $P=0.34$] 方面, 两者疗效接近。达立通颗粒的不良反应有腹部不适、隐痛等, 发生率为 2.22%^[16]。另有文献报道达立通颗粒的主要不良反应有腹痛、呕吐、唇舌麻木, 发生率约为 9.52%^[17]。

3.5.4 推荐建议 4 枳术宽中胶囊单独治疗 CG 消化不良症状。(2C)

使用条件: 以上腹部胀满或胀痛不适为特征。(基于证据的专家共识)

安全性: 上述推荐意见的安全性证据尚不充分, 临床医生在使用时需注意观察患者实际用药安全性。

证据描述: 共纳入 RCT 4 篇, 包括与多潘立酮、莫沙必利及安慰剂比较。有 2 篇文献以多潘立酮为对照, 其中 1 篇观察 FD 肝郁脾虚证疗效, 结果表明枳术宽中胶囊疗效优于多潘立酮 [$RR=1.21$, $95\%CI(1.05, 1.40)$, $P=0.009$]^[18], 另一项研究观察枳术宽中胶囊治疗 PDS 疗效, 表明两者疗效接近 [$RR=0.91$, $95\%CI(0.80,$

1.04), $P=0.18$]^[19]。在与莫沙必利的比较中, 枳术宽中胶囊在症状有效率 [$RR=1.24$, 95%CI (1.10, 1.39), $P=0.0003$] 及积分 [$MD=-3.90$, 95%CI (-5.32, -2.48), $P<0.00001$] 2 个方面均优于莫沙必利^[20]。与安慰剂比较, 以应答率为指标, 结果表明枳术宽中胶囊效果优于安慰剂 [$RR=1.41$, 95%CI (1.11, 1.80), $P=0.005$]^[21]。

3.5.5 推荐建议 5 六味安消胶囊可单独用于 CG 消化不良症状的治疗。(2C)

使用条件: 推荐在消化不良合并有便秘症状时作为辅助用药, 上腹部怕凉或全身易疲倦者谨慎使用。(基于专家经验的专家共识)

安全性: 可能的不良反应包括大便次数增多、便秘、腹痛、腹泻等, 其他不良反应需在临床中进一步观察。

证据描述: 共纳入 RCT 6 篇。其中 2 篇以莫沙必利为对照, 观察指标包括症状积分、胃排空率及胃排空(钡条残留率)。结果显示在症状积分 [$MD=0.62$, 95%CI (-2.89, 4.13), $P=0.73$] 及胃排空率 [$RR=2.40$, 95%CI (-0.34, 5.14), $P=0.09$] 及胃排空(钡条残留率) [$RR=2.30$, 95%CI (-27.88, 32.48), $P=0.88$] 方面, 六味安消胶囊与莫沙必利差异无统计学意义, 两者疗效接近^[22,23]。与西沙必利比较, 结果表明六味安消胶囊优于西沙必利 [$RR=1.11$, 95%CI (1.02, 1.20), $P=0.02$]。个别研究提示的不良反应有: 大便次数增多、便秘、腹痛、腹泻等^[24-27]。个案报道六味安消胶囊其他不良事件, 1 例为服药 30 min 后出现全身寒战、乏力等症状, 1 例服药 2 h 后出现头晕、头痛、呼吸困难等症状, 均停药后症状缓解, 对不良反应的判断均为可能^[28]。总体而言, 六味安消胶囊的疗效略优于胃动力药。从药物组成来看, 该药药性偏寒, 适用于伴有便秘症状时使用。

由于 CG 伴有的消化不良症状在中医学认识和治疗方面具有一定的独特性, 并非前述的依证据推荐的药物所能覆盖。指南工作组参考《慢性胃炎中医诊疗专家共识意见(2017)》, 补充了部分中成药, 所增加的中成药具有与依据证据推荐的中成药不同的临床适应证, 对推荐意见的拟定由专家会议及专家审阅后最终确认。

(1) 虚寒胃痛颗粒: 适用于 CG 临时遭受寒凉刺激而上腹痛、畏寒者。(弱推荐, 仅依据专家共识)

(2) 健胃消食口服液: 适用于 CG 伴消化不良症状, 以食欲不振, 餐后饱胀为特征。(弱推荐, 仅依据专家共识)

(3) 延参健胃胶囊: 适用于 CG 伴消化不良症状, 以上腹部堵闷感为特征。(弱推荐, 仅依据专家共识)

3.6 临床问题 6 中成药单独应用或与西药联合应用与西药相比是否能改善 CG 伴焦虑或抑郁状态?

3.6.1 推荐建议 1 在 CG 以消化不良为主要表现伴轻度焦虑的患者中, 可单独使用枳术宽中胶囊治疗。(2C)

安全性: 上述推荐意见的安全性证据尚不充分, 临床

医生在使用时需注意观察患者实际用药安全性。

证据描述: 共纳入 5 项 RCT, 研究的风险偏倚较大。各研究间采取的对照、疗效评价指标均有一定的差别, 难以合并分析。两研究与多潘立酮相比较, 其中 1 篇以汉密顿抑郁量表 (Hamilton Depression Scale, HAMD)-17 评价抑郁情况, 表明枳术宽中胶囊效果优于多潘立酮 [$MD=-1.44$, 95%CI (-2.59, -0.29), $P=0.01$]^[17]。另一项研究以 HAMD-24、症状积分、症状有效率为评价指标, 表明其在抑郁积分 [$MD=-7.00$, 95%CI (-7.73, -6.27), $P<0.00001$]、症状积分 [$MD=-2.60$, 95%CI (-3.46, -1.74), $P<0.00001$] 方面均优于多潘立酮^[29]。一项研究以枳术宽中胶囊与多潘立酮、阿嗝米特比较, 在汉密尔顿焦虑量表 (Hamilton Anxiety Scale, HAMA) 积分方面, 疗效优于对照 [$MD=-1.90$, 95%CI (-3.65, -0.15), $P=0.03$], 在抑郁量表积分方面, 两者无明显差异 [$MD=-2.00$, 95%CI (-4.69, 0.69), $P=0.14$], 在症状积分改善方面, 枳术宽中胶囊优于对照 [$MD=-1.40$, 95%CI (-2.59, -0.21), $P=0.02$]^[30]。有 2 篇研究分别以具有抗焦虑、抑郁功能的药物为对照, 其中 1 篇以多潘立酮、路优泰为对照, 表明枳术宽中胶囊在抑郁积分 (HAMD-17) [$MD=-6.12$, 95%CI (-16.62, 4.38), $P=0.25$]、焦虑积分 (HAMA) [$MD=-9.76$, 95%CI (-21.25, 1.73), $P=0.10$] 及症状积分改善方面 [$MD=-2.65$, 95%CI (-14.34, 9.04), $P=0.66$] 与对照组差异无统计学意义^[31]。另一项研究以多潘立酮、帕罗西汀为对照, 在抑郁症状积分改善 (HAMD-17) [$MD=0.52$, 95%CI (-0.53, 1.57), $P=0.33$]、焦虑积分 (HAMA) 改善 [$MD=0.47$, 95%CI (-0.73, 1.67), $P=0.44$], 两者差异无统计学意义。在症状积分改善方面, 枳术宽中胶囊优于对照组 [$MD=-1.39$, 95%CI (-1.67, -1.11), $P<0.00001$]。个别研究发生腹泻、腹胀加重及暖气的不良事件^[32]。综合证据表明, 枳术宽中胶囊具有一定的抗焦虑抑郁作用, 同时改善消化不良症状。

3.6.2 推荐建议 2 在 CG 以消化不良症状为主要表现, 且伴有轻度焦虑、抑郁状态的患者中, 可配合使用舒肝解郁胶囊。(2C)

安全性: 肝功能不全者慎用。

证据描述: 共纳入研究文献 2 篇, 均为 RCT, 文献风险偏倚较大。一项研究评价对 FD 的疗效。试验组采用舒肝解郁胶囊、莫沙必利治疗, 对照组采用莫沙必利治疗, 疗程为 30 天。采用 HAMA、HAMD 对焦虑、抑郁情况进行评价。试验组 33 例, 对照组 32 例, 两组间在治疗前后 HAMA [$MD=-8.06$, 95%CI (-10.24, -5.88), $P<0.00001$]、HAMD [$MD=-8.07$, 95%CI (-9.87, -6.27), $P<0.00001$] 积分的减少方面差异有统计学意义, 试验组优于对照组^[33]。另一项研究评价舒肝解郁胶囊治疗 FD 伴轻度抑郁的临床疗效及不良反应, 共纳入患者 245 例, 其中试验组 135 例, 对照组 110 例。试验组采用雷贝拉唑、多

潘立酮、舒肝解郁胶囊。对照组采用雷贝拉唑、多潘立酮、舒肝解郁胶囊安慰剂。使用医院焦虑抑郁量表(Hospital Anxiety Depression Scale, HADS)对抑郁症状进行评分。结果提示抑郁量表积分评定方面, 试验组优于对照组[MD=-6.29, 95%CI(-6.57, -6.01), $P<0.00001$]^[34]。

4 本指南的局限性及不足之处 目前存在证据的中成药绝大部分质量较低, 在评价方法方面存在着较大的缺陷, 且缺乏长时间、长疗程的观察, 难以对中成药的远期疗效, 长期使用的不良反应等做出评价。此次指南所依据的证据质量普遍较低, 对临床使用的推荐意见结合了部分专家共识的意见, 希望借此突出药物的使用特点, 指导临床用药。

5 更新计划 本指南拟2~3年更新。更新的内容取决于: 指南发布后是否有新的相关证据出现, 证据变化对指南推荐意见的影响, 指南推荐意见的强度是否发生变化。将按照目前国际上发布的指南更新报告规范“CheckUp”进行更新。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

指南标准化项目组核心成员: 张伯礼、陈可冀、高学敏、田金洲、李幼平、陈香美、张俊华、房书亭、王桂华、孙媛媛等

执笔人: 唐旭东(中国中医科学院)、房静远(上海交通大学医学院附属仁济医院)

主审: 杨春波(福建省第二人民医院)、时永全(空军军医大学西京医院)

工作组: 卞立群(中国中医科学院西苑医院)、李鹏(首都医科大学附属北京友谊医院)、李培红(中国中医科学院西苑医院)、蔡毅东(中国中医科学院西苑医院)、李敬华(中国中医科学院中药信息研究所)、陈婷(中国中医科学院西苑医院)、尹晓岚(中国中医科学院西苑医院)

共识小组: 唐旭东(中国中医科学院)、李振华(中国中医科学院西苑医院)、李保双(中国中医科学院西苑医院)、温艳东(中国中医科学院西苑医院)、王凤云(中国中医科学院西苑医院)、陆芳(中国中医科学院西苑医院)、蔡毅东(中国中医科学院西苑医院)、王萍(中国中医科学院西苑医院)、李敬华(中国中医科学院中药信息研究所)

咨询小组: 唐志鹏(上海中医药大学附属龙华医院)、周正华(天津中医药大学第一附属医院)、刘凤斌(广州中医药大学第一附属医院)、任顺平(山西中医药大学附属医院)、李慧臻(天津中医药大学第二附属医院)、张声生(首都医科大学附属北京中医医院)、李军祥(北京中医药大学东方医院)、魏玮(中国中医科学院望京医院)、沈洪(江苏省中医院)、柯晓(福建省第二人民医院)、胡玲(广州中医药大学第一附属医院)、李景南(北京协和医院)、丁士刚(北京大学第三医院)、蓝宇(北京积水潭医院)、

时昭红(武汉市第一医院)、张汾燕(北京老年医院)、刘康(首都医科大学附属北京中医医院)、刘果(北京中医药大学)

参 考 文 献

- [1] 中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识意见[J]. 胃肠病学, 2017, 22(11): 670-687.
- [2] 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.
- [3] Schunemann 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.
- [4] Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations[J]. J Clin Epidemiol, 2013, 66(7): 719-725.
- [5] 李晓云, 李鹏, 延胡胃安胶囊治疗慢性糜烂性胃炎疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2008, 17(29): 4561-4562.
- [6] 成红, 胡伏莲, 盛剑秋, 等. 荆花胃康胶丸联合含味喃唑酮三联或四联疗法补救治疗幽门螺杆菌感染的多中心随机对照研究[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(40): 3206-3212.
- [7] 李建勋, 吕宾, 杜勤, 等. 荆花胃康胶丸联合铋剂四联治疗幽门螺杆菌阳性慢性胃炎多中心随机对照研究[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2018, 26(12): 998-1004.
- [8] Tang XD, Zhou LY, Zhang ST, et al. Randomized double-blind clinical trial of Muluodan for the treatment of chronic atrophic gastritis with dysplasia[J]. Chin J Integr Med, 2016, 22(1): 9-18.
- [9] 朱红, 赵美, 杜春辉, 等. 摩罗丹相关药物不良反/不良事件3例[J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(20): 2191-2192.
- [10] 丁紫薇. 摩罗丹治疗慢性胃炎的安全性分析[J]. 中国药物经济学, 2017, (11): 15-18, 39.
- [11] 曾娟, 左秀丽, 魏玮, 等. 荆花胃康胶丸治疗慢性浅表性胃炎临床研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2006, 26(6): 517-520.
- [12] 盛剑秋, 晨智敏, 吴爱东, 等. 荆花胃康胶丸对功能性消化不良疗效的观察[J]. 胃肠病学, 2007, 12(7): 408-410.
- [13] 夏文阳. 荆花胃康胶丸治疗寒热错杂型功能性消化不良疗效观察[J]. 湖北中医杂志, 2017, 39(11): 23-24.
- [14] 苏青, 涂蕾, 贾小红, 等. 气滞胃痛颗粒治疗功能性消化不良患者随机、双盲、安慰剂对照临床研究[J]. 临床消化病杂志, 2016, 28(4): 216-219.
- [15] 袁茹, 凌洁, 张立群, 等. 气滞胃痛颗粒治疗慢性胃炎的临

- 床研究[J]. 世界临床药物, 2013, 34(2): 97-100.
- [16] 王蕾, 李廷谦, 张瑞明, 等. 达立通颗粒治疗痞满证(功能性消化不良)的随机对照双盲试验[J]. 中国循证医学杂志, 2004, 4(4): 239-243, 266.
- [17] 严霞, 曹雅军. 达立通颗粒不良反应的研究[J]. 中国民间疗法, 2017, 25(3): 74.
- [18] 安斌, 侯光华. 枳术宽中胶囊治疗功能性消化不良临床疗效观察[J]. 辽宁中医药大学学报, 2010, 12(1): 117-118.
- [19] 刘方旭, 许乐. 枳术宽中胶囊治疗功能性消化不良及抑郁症状疗效及安全性多中心、开放、随机对照研究[J]. 世界中医药, 2012, 7(6): 484-485.
- [20] 张超贤. 枳术宽中胶囊治疗功能性消化不良的疗效观察[J]. 中国医院药学杂志, 2009, 29(14): 1207-1209.
- [21] Xiao YL, Li YW, Shu JC, et al. The efficacy of oral Zhizhu Kuangzhong, a traditional Chinese medicine, in patients with postprandial distress syndrome[J]. J Gastroen Hepatol, 2019, 34(3): 526-531.
- [22] 六味安消临床研究协作组. 六味安消胶囊治疗功能性消化不良的多中心随机对照临床研究[J]. 中华消化杂志, 2006, 26(1): 42-45.
- [23] 李云桥, 熊汉华, 侯晓华. 六味安消胶囊治疗功能性消化不良的临床研究[J]. 中国医院用药评价与分析, 2003, 3(3): 169-171.
- [24] 张保房. 六味安消胶囊治疗功能性消化不良临床观察[J]. 中国中西医结合脾胃杂志, 2000, 8(6): 344-346.
- [25] 彭国华, 陈向阳, 郑军, 等. 六味安消胶囊治疗功能性消化不良动力障碍型 50 例[J]. 陕西中医学院学报, 2010, 33(3): 29, 35.
- [26] 程太钢. 六味安消胶囊治疗功能性消化不良的疗效观察[A]. 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 中国中西医结合学会第十四次全国消化系统疾病学术研讨会论文汇编[C]. 北京: 中国中西医结合学会, 2002: 3.
- [27] 肖燕兰. 六味安消胶囊治疗功能性消化不良的疗效观察[A]. 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 中国中西医结合学会第十三次全国消化系统疾病学术研讨会论文汇编[C]. 北京: 中国中西医结合学会, 2001: 4.
- [28] 张增珠, 李刚, 吴地尧, 等. 六味安消胶囊致临床不良反应 2 例[J]. 中国药师, 2009, 10: 1456.
- [29] 秦波, 张俊. 枳术宽中胶囊对功能性消化不良并抑郁患者的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(8): 186-189.
- [30] 李素娟, 郭建强, 李艳梅. 枳术宽中胶囊治疗伴有焦虑抑郁状态的功能性消化不良的临床研究[J]. 现代消化及介入诊疗, 2017, 22(5): 648-650.
- [31] 关霜霜, 李岩. 枳术宽中胶囊治疗伴有焦虑抑郁状态的功能性消化不良临床研究[J]. 实用药物与临床, 2016, 19(3): 296-299.
- [32] 彭艳, 李五四. 枳术宽中胶囊治疗伴焦虑抑郁的功能性消化不良的临床观察[J]. 药物流行病学杂志, 2017, 26(2): 88-91.
- [33] 沈初. 舒肝解郁胶囊联合莫沙比利治疗功能性消化不良临床疗效观察[J]. 新中医, 2016, 48(11): 30-32.
- [34] 李前龙, 古赛. 舒肝解郁胶囊治疗伴轻度抑郁症的功能性消化不良的临床效果观察[J]. 临床消化病杂志, 2016, 28(1): 13-15.

(收稿: 2021-01-13 修回: 2021-01-23)

责任编辑: 赵芳芳