

# 半夏泻心汤治疗慢性萎缩性胃炎循证证据研究与临证发微

许爱丽 苏晓兰 刘涛 魏玮

**【摘要】** 经典方剂半夏泻心汤主治寒热错杂的痞证,是治疗慢性萎缩性胃炎(CAG)的代表方剂。通过检索半夏泻心汤治疗CAG的研究文献,发现其对于改善临床症状和胃镜疗效具有明显作用,不良反应相对较少,但总体研究质量较低,基础研究证据非常有限。鉴于此,未来研究应设计随机、双盲、安慰剂对照试验,重视结局评价和随访研究,研发半夏泻心汤治疗CAG医疗机构制剂或中药新药,运用网络药理学方法阐释中药复方的作用机制。临床实践方面,笔者认为“寒热错杂、气虚血瘀”为CAG的关键病机,治疗以辛开苦降、益气活血法为主,在方证对应的基础上可能会提高临床疗效。

**【关键词】** 半夏泻心汤;慢性萎缩性胃炎;证据;临床实践

**【中图分类号】**R573.3<sup>+</sup>2 **【文献标识码】**A

## Evidence – Based Research and Clinical Practice of the Treatment for Chronic Atrophic Gastritis with Banxia Xiexin Tang

XU Ai – li ,SU Xiao – lan ,LIU Tao ,WEI Wei

( Department of Gastroenterology ,Wangjing Hospital ,China Academy of Chinese Medical Sciences ,Beijing 100102)

**【Abstract】** Banxia xiexin tang is the classic formula for the treatment of the gastric fullness and distention differentiated as mixture of cold and heat and is the representative formula for the treatment of chronic atrophic gastritis(CAG) . Through retrieving the literatures for the treatment of CAG with banxia xiexin tang , it is found that this formula has the apparent effects on relieving clinical symptoms and improving endoscopic effects and has relatively less adverse reactions. But ,the general research quality is low ,the basic research evidences are very limited. Hence ,in the future research ,the randomized ,double blind and placebo control trial should be designed. The outcome evaluation and follow – up study should be emphasized. The agent or new drug should be developed to promote the application of banxia xiexin tang in the treatment of CAG in medical institutions. Using the network pharmacological method ,the effect mechanism of herbal compound should be explained. In clinical practice ,the writers believe that " the mixture of cold and heat ,qi deficiency and blood stagnation " are the keys in the pathogenesis of CAG. The herbs of pungent and bitter tastes are used for opening and descending actions ,benefiting qi and activating blood circulation are the main treatment principles. The correct application of herbal formula corresponding to the syndromes may improve the clinical therapeutic effects.

**【Key words】** Banxia Xiexin Tang; Chronic Atrophic Gastritis; Evidence; Clinical Practice

慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)是消化系统常见病、疑难病,在其基础上伴发的肠上皮化生和异型增生或上皮内瘤变是胃癌前期病变<sup>[1]</sup>。根据中国慢性胃炎共识意见(2012年,

上海)慢性胃炎(包括CAG)治疗目的是缓解症状和改善胃黏膜组织学,但严重的CAG或伴有上皮内瘤变者应注意预防其恶变<sup>[2]</sup>。治疗上多给予对症治疗,但目前一种药物只能对某些局部症状起治疗作用,且长期应用不良反应明显。根除幽门螺旋杆菌(Hp)可使部分患者的临床症状得到改善,但随着抗生素在抗Hp感染治疗中的广泛应用,根除失败率逐年增高。因此临床迫切需要新的治疗方法来提高临床疗效,减轻长期应用药物所带来的副作用,近年来中药治疗CAG逐渐受到临床医生

DOI: 10.13935/j.cnki.sjzx.170805

基金项目: 国家中医药管理局中医药行业科研专项(201507001-09);北京市科委“十病十药”研发专项(Z161100001816016);中国中医科学院望京医院课题(WJYY2016-PY-031)

作者单位: 中国中医科学院望京医院脾胃病科,北京 100102

通讯作者: 魏玮,Email: sxxy@sina.com

关注<sup>[3-4]</sup>。

半夏泻心汤源自《伤寒杂病论》,在《伤寒论》与《金匱要略》中各出现一次,即“伤寒五六日,呕而发热,柴胡证具,而以他药下之……但满而不痛者,此为痞,柴胡不中与之,宜半夏泻心汤”“呕而肠鸣,心下痞者,半夏泻心汤主之”,寒温并用、攻补兼施、辛苦并进、阴阳共调,主治寒热错杂的痞证。半夏泻心汤主治症状与 CAG 临床表现较为相似,因此后世医家常将本方作为 CAG 治疗的基本方。本文首先分析半夏泻心汤治疗 CAG 的研究证据,随后结合研究团队的工作提出对临床与基础研究的建议,最后主要介绍导师魏玮教授治疗 CAG 的临证经验。

## 1 循证证据纵览

分别检索中国知网与 PubMed 数据库公开发表的文献,以“慢性萎缩性胃炎”AND“半夏泻心汤”(题名/摘要)作为检索术语,检索时间为 2000 年 1 月至 2016 年 11 月。其中随机对照试验根据 PICO 原则制定筛选策略,对照组应为国内外公认的疗法,观察结局至少包括胃癌发生率、胃镜与病理组织学评价(腺体萎缩、肠上皮化生或异型增生等)、生存质量、Hp 转阴率、中医症状评分几项。病例系列报告的结局特征与随机对照试验纳入标准一致。共计纳入 46 篇经典方剂半夏泻心汤治疗 CAG 的临床与基础研究文献。

### 1.1 系统综述

2 篇系统综述明确报告了半夏泻心汤治疗 CAG 的临床研究证据,2014 年廖纬琳等发表的 Meta 分析提示半夏泻心汤治疗 CAG 在临床总有效率、胃镜检查改善情况、CAG 腺体萎缩改善情况、Hp 转阴率、症状积分等方面均显示出较好的疗效<sup>[5]</sup>。2015 年杨晋翔等发表的半夏泻心汤加减方治疗 CAG 临床疗效的系统评价表明,半夏泻心汤加减方在临床和胃镜疗效上优于对照组,而 Hp 根除状况和肠上皮化生改善上尚不能认为优于对照组<sup>[6]</sup>。结合两项系统评价可以发现,本方对于改善临床症状和胃镜疗效具有可靠的作用,而且纳入的部分随机对照试验显示该方安全性较好,不良反应较少。

### 1.2 随机对照试验

15 篇随机对照试验符合纳入标准,所有的研究均为阳性药物对照,缺乏随机双盲、安慰剂对照试验,对照组为西药单用或者联合应用,疗程一般为 3 个月以上。经 Cochrane 风险偏倚工具判定,几乎所有原始研究均为低质量。仅有 20% (3/15) 的研究

报告了半夏泻心汤治疗 CAG 的不良反应,偶可见恶心、腹胀、腹泻,但症状都较为轻微且很快消失。

### 1.3 队列研究

尚未检索到半夏泻心汤或者半夏泻心汤联合常规疗法治疗 CAG 队列研究设计的文献发表。考虑一是 CAG 患者疗程长,依从性差,随访困难,而远期随访的时点对终点结局(胃癌发生率)影响较大;二是样本含量难以确定。

### 1.4 病例系列研究

28 篇病例系列报告符合纳入标准,发表年份集中在 2010 年以前,主要以临床症状结合胃镜检查结果来评价疗效,以病理组织学作为结局的研究较少,样本含量一般在 30~60 例之间。

### 1.5 动物实验

半夏泻心汤及其加减方治疗 CAG 的研究更多集中于临床试验,基础研究非常有限。金东明等观察改良半夏泻心汤对模型动物胃黏膜萎缩的治疗作用,研究发现该方可减轻胃黏膜炎细胞浸润程度,增加黏膜厚度及 B 细胞、G 细胞数量,疗效优于半夏泻心汤原方组及胃乐新组,说明本方对大鼠 CAG 有治疗并促进胃黏膜修复作用<sup>[7]</sup>。而纵观半夏泻心汤治疗脾胃疾病的机理实验研究,总结主要有以下内容:调节胃肠动力,保护胃黏膜,抑制大鼠 Hp,提高免疫力,调节胆碱能神经,抑制肿瘤细胞增殖<sup>[8-9]</sup>。

## 2 对临床与基础研究的启示

经典方剂半夏泻心汤治疗 CAG 在临床中应用非常广泛,现有文献表明在改善临床症状与胃镜疗效方面具有一定作用,然而临床研究质量较低,基础研究证据有限,从而限制了该方的临床推广应用,针对上述问题我们提出如下具体建议。

### 2.1 设计随机、双盲、安慰剂对照试验

所有纳入的随机对照试验均为阳性药物对照,仅仅能够获得半夏泻心汤或其加减方治疗 CAG 的相对疗效,然而就临床研究而言,安慰剂对照产生的绝对效应是本方研究的基础。从现有文献来看,我们无法从研究中发现本方的绝对效应,并且所有的半夏泻心汤治疗 CAG 研究未使用盲法。为解决这一问题,研究团队依托于国家中医药管理局中医药行业科研专项“基于病理组织学改变的中医药干预 CAG 的远期随访研究”,采用前瞻性、多中心、安慰剂、随机对照试验设计方法,数据管理与统计分析由第三方负责,旨在验证辛开苦降、益气活血法

治疗 CAG 的临床疗效显著优于安慰剂对照,形成高级别的中医药治疗 CAG 的循证医学证据。目前该研究已经在美国 clinical trial 网站完成临床试验注册。

## 2.2 重视结局评价和随访研究

绝大多数临床研究缺乏对终点结局指标(如病理组织学改变)的评价,无法准确评估疗效,循证证据有限。既往北京市中医管理局基金课题“辛开苦降法干预治疗胃癌前病变患者的疗效评价”、中国中医科学院院级课题“辛开苦降治疗 CAG 临床观察”均选择胃镜或病理组织学评价、生存质量、Hp 转阴率等公认指标作为评价指标,在一定程度上提示了中药复方的临床疗效。同时,半夏泻心汤治疗 CAG 的远期随访研究较少,仅有少数研究实施随访但不超过 3 个月,因此难以评定中药复方的远期疗效。

## 2.3 研发半夏泻心汤治疗 CAG 医疗机构制剂或中药新药

针对 CAG 西医治疗尚缺乏有效药物这一临床实际问题,研究团队依托北京市科委“十病十药”研发专项“胃康宁颗粒治疗 CAG 的成药性研究”,从基础研究角度对导师临床经验方(源于半夏泻心汤)进行处方筛选、制剂工艺优化、初步稳定性研究及质量控制标准的制定,完成主要药效学研究并进行初步安全性评价,不仅佐证随机对照临床试验结果,而且为下一步医疗机构制剂的研发打下基础。综合考虑临床前研究、前期临床研究结果,如果条件成熟,可按照药物临床试验质量管理规范开展中药新药研发工作。

## 2.4 运用网络药理学方法阐释中药复方的作用机制

中药复方具有多成分、多靶点及协同作用的特点,传统药理学研究手段存在一定的局限性,而网络药理学是系统生物学和多向药理学相融合而成,强调药物作用的特点是干预疾病网络,其理念与中药复方的作用特点具有一致性,为中药复方的机制研究提供了新的策略<sup>[10]</sup>。清华大学李梢教授针对中药方剂的复杂性问题,创新性提出“网络靶标”作为中药方剂网络药理学研究的切入点,探索中药方剂复杂化学体系与病证复杂生物系统的相互作用<sup>[11]</sup>。笔者依托中国中医科学院望京医院课题“半夏泻心汤治疗 CAG 作用机制的网络药理学研究”,旨在建立“半夏泻心汤所含中药—候选靶标—CAG 相关分子网络”,研究经典复方治疗 CAG 的作用机

制,也为下一步作用机制验证的细胞实验和动物实验提供参考依据。

## 3 临证发微

汉代以降,诸多医家将半夏泻心汤所治疾病之基本病机归纳为寒热错杂、脾胃虚弱。《慢性萎缩性胃炎中医诊疗共识意见》(2009 年,深圳)将 CAG 中医证候分为肝胃气滞证、肝胃郁热证、脾胃虚弱证、脾胃湿热证、胃阴不足证、胃络瘀血证<sup>[12]</sup>。也有学者提出半夏泻心汤可用作寒热错杂型 CAG 治疗的专病专方<sup>[13]</sup>。然而 CAG 常表现为虚实夹杂,证候相兼出现,实践中难以某一类证候指导临床用药。

魏玮导师传承国医大师路志正先生临床思想,在临床诊治过程中,宜“持中央、运四旁、怡情志、调升降、顾润燥、纳化常”,以脾胃升降理论为指导,以恢复脾胃升降功能为前提,结合 CAG 发病特点,提出“寒热错杂、气虚血瘀”为 CAG 的关键病机。其病位在胃脘,与肝、脾关系密切,认为胃黏膜的萎缩与功能的下降是脾胃气虚的表现,气虚行而不畅以致气滞,气虚无力推动血行以致血瘀,胃黏膜的病理改变,肠化生、不典型增生实际是气滞血瘀而形成的“微癥瘕”<sup>[14]</sup>。脾胃气机的通畅尚赖肝气的条达,肝失疏泄,乘脾犯胃,遂发胃痞。同时,CAG 患者病程较久,久病入络、久病化瘀,如《诸病源候论》的“血气壅塞不通,而成痞也”,《兰室秘藏》的“脾无积血不痞”,《临证指南医案·胃脘痛》的“胃痛屡而久发,必有凝瘀聚瘀”等类似描述。胃镜多提示胃黏膜粗糙不平或有结节,而肠化或不典型增生常常提示瘀毒已经伤及胃络,络损成积,因此在临床中尤其应重视活血化瘀、情志调养的重要性。

中医治则以辛开苦降、益气活血为主,方用清半夏、黄芩、黄连、干姜、郁金、炒白术、黄芪、党参、丹参、白花蛇舌草等药物。其中清半夏、干姜辛能散其结,“辛以散之,散痞者必以辛为助”;黄芩、黄连苦能泄其满,泄热除痞;四药合用能够辛开苦降,寒热平调。黄芪、党参甘能补其气,丹参、郁金活血行气,兼炒白术健脾化湿,白花蛇舌草解毒化瘀。前期 80 例随机对照临床试验表明,本方治疗 CAG 癌前病变患者 6 个月后与胃复春片相比,能够明显改善胃黏膜炎症、萎缩、肠上皮化生,缓解临床症状,但异型增生无明显改善<sup>[15]</sup>。

此外,笔者认为半夏泻心汤的应用也有相应的临床指征。“中痞”是其核心症状,兼可见有“上呕”“下利”,方中黄连、干姜是量效(下转第 1076 页)

- 大学学报 2014, 35(6): 721-724.
- [2] 李林, 张兰. 中药治疗阿尔茨海默病的作用特点[J]. 生物化学与生物物理进展 2012, 39(8): 816-828.
- [3] 刘辉, 陈俊抛, 田时雨, 等. 海马注射  $\beta$  淀粉样蛋白对大鼠学习记忆及局部神经元的损伤作用[J]. 中华神经科杂志 2000, 33(3): 150-152.
- [4] 牛艳丽. 凋亡相关基因 Caspase-3 和 NF- $\kappa$ B 在阿尔茨海默病 APPSWE 转基因小鼠海马内的表达研究[D]. 郑州: 河南大学 2008.
- [5] 张云玲, 刘东梅, 吴庆四, 等. 黄芪提取物对  $A\beta_{25-35}$  所致阿尔茨海默病模型大鼠的学习记忆能力及海马神经元 Bcl-2 和 Bcl-xl 表达的影响[J]. 安徽医科大学学报 2007, 42(3): 299-302.

- [6] 胡国恒, 李映辰, 邹婷, 等. 肾脑复元汤对 MCAO 大鼠炎症因子及神经营养因子表达的影响[J]. 中药药理与临床 2015(2): 81-85.
- [7] 胡国恒, 李映辰, 程齐来, 等. 肾脑复元汤对脑缺血大鼠 BDNF 及 bFGF 表达的影响[J]. 中成药 2015, 37(10): 2274-2278.
- [8] 万博鹏. 艾灸对 Alzheimer 病模型大鼠 JNK 信号通路及细胞凋亡相关因子影响的研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学 2014.
- [9] 尹刚, 龚道恺, 刘帮会, 等. 肉苁蓉多糖对阿尔茨海默病模型大鼠的学习记忆能力及海马神经元 Bcl-2 和 caspase-3 表达的影响[J]. 时珍国医国药 2013, 24(5): 1091-1092.
- [10] 匡荣. 苁蓉总苷和松果菊苷对体内氧化应激阿尔茨海默病模型的作用及机理研究[D]. 杭州: 浙江大学 2009.
- (收稿日期: 2017-04-07)

(上接第 1055 页)

关系体现的最直接表达, 黄连治热, 干姜治寒, 黄连与干姜用量动态变化, 是本方的一大特点。从药物使用指征分析, 易恶心而不渴、舌苔腻是半夏证; 易腹泻是干姜证; 腹痞胀、舌质红、舌苔黄是黄连证; 口干口苦是黄芩证; 吐泻病久, 中焦生化乏源, 气津匮乏是人参生姜大枣证。所有的患者均使用半夏泻心汤原方或者加减方仍然会有无效的患者, 那么影响疗效的原因是什么? 一是需要将有效人群与无效人群的症状特征进行对比解读, 二是临证时应仔细询问患者“满”“呕”“肠鸣”“心下痞”等可能出现的症状, 这或许是影响疗效的关键要素。南京中医药大学黄煌教授从“病”和“人”的角度诠释了半夏泻心汤的方证特征, 将此方定位于胃肠炎症的消炎剂与胃肠功能紊乱的调节剂, 认为半夏泻心汤证其人唇舌红, 多伴有睡眠障碍及腹泻倾向, 舌苔多见黄腻, “寒”表现为胃肠道功能的低下, “热”表现为胃肠道的炎性反应(消化道症状、唇舌红及黄腻苔是其外在表现), 同时患者会有胃不和则卧不安、心情烦闷的精神状态<sup>[16]</sup>, 可结合临床验证应用。

近代名医岳美中先生曾谓“必须学古方而能入细, 学时方而能务实。”因此, 在临床实践中应根据患者具体症状表现确定半夏泻心汤的应用及随证加减, 既要掌握经典方剂的证治特点, 又不拘泥于经方, 反复验之于临床, 以临床疗效作为判定标准。

#### 参 考 文 献

- [1] Park YH, Kim N. Review of atrophic gastritis and intestinal metaplasia as a premalignant lesion of gastric cancer[J]. J Cancer Prev, 2015, 20(1): 25-40.
- [2] 房静远, 刘文忠, 李兆申, 等. 中国慢性胃炎共识意见(2012年, 上海)[J]. 中国医学前沿杂志(电子版) 2013, 5(7): 44-55.
- [3] Lin HY, Zhao Y, Yu JN, et al. Effects of traditional Chinese medicine Wei-Wei-Kang-Granule on the expression of EGFR and NF-

KB in chronic atrophic gastritis rats[J]. Afr J Tradit Complement Altern Med 2011, 9(1): 1-7.

- [4] Wei Y, Ma LX, Yin SJ, et al. Huangqi Jianzhong Tang for Treatment of Chronic Gastritis: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials[J]. Evid Based Complement Alternat Med 2015, DOI: 10.1155/2015/878164.
- [5] 廖伟琳, 陈国忠, 夏李明. 半夏泻心汤治疗慢性萎缩性胃炎的 meta 分析[J]. 时珍国医国药 2014, 25(6): 1526-1529.
- [6] 杨晋翔, 安静, 彭继升, 等. 半夏泻心汤加减方治疗慢性萎缩性胃炎临床疗效的系统评价[J]. 北京中医药大学学报 2015, 38(1): 46-52.
- [7] 金东明, 吴巍, 孙树权, 等. 改良半夏泻心汤治疗慢性萎缩性胃炎实验研究[J]. 长春中医药大学学报 2001, 17(3): 41-42.
- [8] 莫莉, 皮明钧. 半夏泻心汤治疗脾胃病的研究进展[J]. 中医药导报 2005, 11(3): 67-69.
- [9] Qu HH, Qu BP, Liu SC, et al. Mechanism of baicalin compatibility in Chinese medicine formula Banxia Xiexin Decoction by pharmacokinetics and indirect competitive enzyme-linked immunosorbent assays in mice[J]. Chin J Integr Med 2016, DOI: 10.1007/s11655-016-2447-8.
- [10] Guo Q, Zhong M, Xu H, et al. A Systems Biology Perspective on the Molecular Mechanisms Underlying the Therapeutic Effects of Buyang Huanwu Decoction on Ischemic Stroke[J]. Rejuvenation Res 2015, 18(4): 313-325.
- [11] Li S, Zhang B, Zhang N. Network target for screening synergistic drug combinations with application to traditional Chinese medicine[J]. BMC Syst Biol 2011, 5(Suppl 1): S10.
- [12] 中华中医药学会脾胃病分会. 慢性萎缩性胃炎中医诊疗共识意见[J]. 中医杂志 2010, 51(8): 749-753.
- [13] 田秀峰. 半夏泻心汤加味治疗寒热错杂型慢性萎缩性胃炎的疗效研究[J]. 陕西中医 2016, 37(8): 951-952.
- [14] 魏玮, 杨洋, 史海霞. 慢性萎缩性胃炎中医诊疗现状、挑战及展望[J]. 中国中西医结合杂志 2015, 35(12): 1424-1426.
- [15] 王贺军, 韩艳梅, 史海霞, 等. 胃康宁颗粒治疗慢性萎缩性胃炎癌前病变 40 例临床观察[J]. 中医杂志 2011, 52(18): 1570-1572.
- [16] 张亮亮. 黄煌教授对半夏泻心汤方证的认识与应用[J]. 中国医药指南 2008, 6(23): 374-375.

(收稿日期: 2017-05-05)