



项目批准号	81904175
申请代码	H2708
归口管理部门	
依托单位代码	40001308B1573-0261



81904175 1007341

# 国家自然科学基金委员会 资助项目计划书

资助类别: 青年科学基金项目

亚类说明:

附注说明:

项目名称: 基于解痉多肽表达化生探讨ciRS-7/miR-7在胃癌前病变证候演变中的作用机制

直接费用: 20万元 执行年限: 2020.01-2022.12

负责人: 陈万群

通讯地址: 重庆市江北区盘溪七支路6号

邮政编码: 400021 电话: 023-63063916

电子邮件: cwq20130219@163.com

依托单位: 重庆市中医院

联系人: 张太君 电话: 023-67063760

填表日期: 2019年08月26日

国家自然科学基金委员会制

## 国家自然科学基金委员会资助项目计划书填报说明

- 一、项目负责人收到《关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知》（以下简称《批准通知》）后，请认真阅读本填报说明，参照国家自然科学基金相关项目管理办法及《国家自然科学基金资助项目资金管理办法》（请查阅国家自然科学基金委员会官方网站首页“政策法规”栏目），按《批准通知》的要求认真填写和提交《国家自然科学基金委员会资助项目计划书》（以下简称《计划书》）。
- 二、填写《计划书》时要求科学严谨、实事求是、表述清晰、准确。《计划书》经国家自然科学基金委员会相关项目管理部门审核批准后，将作为项目研究计划执行和检查、验收的依据。
- 三、《计划书》各部分填写要求如下：
  - （一）简表：由系统自动生成。
  - （二）摘要及关键词：各类获资助项目都必须填写中、英文摘要及关键词。
  - （三）项目组主要成员：计划书中列出姓名的项目组主要成员由系统自动生成，与申请书原成员保持一致，不可随意调整。如果批准通知中“项目评审意见及修改意见表”中“对研究方案的修改意见”栏目有调整项目组成员相关要求的，待项目开始执行后，按照项目成员变更程序另行办理。
  - （四）资金预算表：根据批准资助的直接费用，按照《国家自然科学基金项目预算表编制说明》填报资金预算表和预算说明书。国家重大科研仪器研制项目、重大项目还应按照预算评审后批复的直接费用各科目金额填报资金预算表、预算说明书及相应的预算明细表。
  - （五）正文：
    1. 面上项目、青年科学基金项目、地区科学基金项目：如果《批准通知》中没有修改要求的，只需选择“研究内容和研究目标按照申请书执行”即可；如果《批准通知》中“项目评审意见及修改意见表”中“对研究方案的修改意见”栏目明确要求调整研究期限和研究内容等的，须选择“根据研究方案修改意见更改”并填报相关修改内容。
    2. 重点项目、重点国际（地区）合作研究项目、重大项目、国家重大科研仪器研制项目：须选择“根据研究方案修改意见更改”，根据《批准通知》的要求填写研究（研制）内容，不得自行降低、更改研究目标（或仪器研制的技术性能与主要技术指标以及验收技术指标）或缩减研究（研制）内容。此外，还要突出以下几点：
      - （1）研究的难点和在实施过程中可能遇到的问题（或仪器研制风险），拟采用的研究（研制）方案和技术路线；
      - （2）项目主要参与者分工，合作研究单位之间的关系与分工，重大项目还需说明课题之间的关联；
      - （3）详细的年度研究（研制）计划。



3. 国家杰出青年科学基金、优秀青年科学基金和海外及港澳学者合作研究基金项目：须选择“根据研究方案修改意见更改”，按下列提纲撰写：
  - (1) 研究方向；
  - (2) 结合国内外研究现状，说明研究工作的学术思想和科学意义（限两个页面）；
  - (3) 研究内容、研究方案及预期目标（限两个页面）；
  - (4) 年度研究计划；
  - (5) 研究队伍的组成情况。
4. 国家自然科学基金基础科学中心项目：须选择“根据研究方案修改意见更改”，应当根据评审委员会和现场考察专家组的意见和建议，进一步完善并细化研究计划，作为评估和验收的依据。按下列提纲撰写：
  - (1) 五年拟开展的研究工作（包括主要研究方向、关键科学问题与研究内容）；
  - (2) 研究方案（包括骨干成员之间的分工及合作方式、学科交叉融合研究计划等）；
  - (3) 年度研究计划；
  - (4) 五年预期目标和可能取得的重大突破等；
  - (5) 研究队伍的组成情况。
5. 对于其他类型项目，参照面上项目的方式进行选择和填写。



简表

申请者信息	姓 名	陈万群	性 别	女	出生年月	1987年03月	民 族	汉族
	学 位	博士			职称	主治医师		
	是否在站博士后	否			电子邮件	cwq20130219@163.com		
	电 话	023-63063916			个人网页			
	工 作 单 位	重庆市中医院						
	所 在 院 系 所	脾胃病科						
依托单位信息	名 称	重庆市中医院					代码	40001308B1573
	联 系 人	张太君			电子邮件	cqkjc@126.com		
	电 话	023-67063760			网站地址			
合作单位信息	单 位 名 称							
项目基本信息	项 目 名 称	基于解痉多肽表达化生探讨ciRS-7/miR-7在胃癌前病变证候演变中的作用机制						
	资 助 类 别	青年科学基金项目				亚 类 说 明		
	附 注 说 明							
	申 请 代 码	H2708: 中医内科				H2703: 证候基础		
	基 地 类 别							
	执 行 年 限	2020.01-2022.12						
	直 接 费 用	20万元						



## 项目摘要

## 中文摘要:

胃癌前病变 (PLGC) 是胃癌二级预防的重要内容, 其关键病理环节解痉多肽表达化生 (SPEM) 与幽门螺杆菌 (Hp) 的关系体现了 PLGC 主要病机 “湿、毒、虚、瘀” 所致的证候演变特征。前期研究发现 Hp 感染下脾胃虚实证候演变与 Th1/Th2 细胞平衡相关, miR-7 间接调节 Th1 细胞在 PLGC 发展过程中为抑癌基因, 预实验提示 miR-7 调节脾胃虚实证候演变中 SPEM 的进展, 及文献提示 ciRS-7 抑制 miR-7 活性, 但 ciRS-7/miR-7 在 PLGC 证候演变中的作用机制尚不明确。本课题通过国际公认的 SPEM 模型与现有的证候模型有机结合, 分别复制 “湿、毒、虚、瘀” 病证结合的动物模型, 观察不同证候与 PLGC 相互作用、与炎症因子的关系及对胃黏膜病变的影响, 阐明 ciRS-7/miR-7 介导 PLGC 证候演变的作用靶点及分子机制。本课题拓宽了中医药研究 PLGC 的思路及方法, 为中医药防治该病变奠定了理论和实验基础。

## Abstract:

The prevention of precancerous lesions of gastric cancer (PLGC) is the main content of secondary prevention of gastric cancer. And dampness, toxin, deficiency and blood stasis are considered to be the major pathogenesis of PLGC, whose key pathology is spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia (SPEM). The relationship of SPEM and helicobacter pylori (Hp) gives a clue of characteristics of syndrome evolution by the major pathogenesis of PLGC. The prior clinical research results show that the syndrome of spleen stomach dampness heat and spleen Qi deficiency are related to the homeostasis of Th1 and Th2 cells, and microRNA-7(miR-7) is a tumor suppressor for PLGC by indirectly regulating the expression of Th1 cells. Furthermore, the advance experiment results of this research prove that the potential regulation property of miR-7 in the different syndrome of deficiency and solid spleen and stomach, with the literature results of inhibition of ciRS-7 for miR-7, however, the mechanism of ciRS-7/miR-7 in syndrome evolution of PLGC is unclear. In this research, the international generally accepted model of SPEM will combine with pre-existing syndrome model, with combination of disease and syndrome mouse model for dampness, toxin, deficiency and blood stasis independently. The relationship of syndrome and PLGC, cytokines and the influence for gastric mucosa lesions will be observed, in order to explain the target and molecule mechanism of ciRS-7/miR-7 mediated the syndrome evolution of PLGC. This research extends the thought and method of Chinese medicine for PLGC, and lays a theory and experiment foundation for the prevention of PLGC.

**关键词(用分号分开):** 胃癌前病变; 证候演变; 解痉多肽表达化生; 微小RNA-7; 环状RNA-7

**Keywords(用分号分开):** precancerous lesions of gastric cancer; syndrome evolution; spasmolytic polypeptide expressing metaplasia; microRNA-7; circular RNA sponge for miR-7



## 项目组主要成员

编号	姓名	出生年月	性别	职称	学位	单位名称	电话	证件号码	项目分工	每年工 作时间 (月)
1	陈万群	1987.03	女	主治医师	博士	重庆市中医院	023-63063916	510503198703184268	项目负责人	10
总人数			高级		中级	初级	博士后	博士生	硕士生	



## 国家自然科学基金项目直接费用预算表（定额补助）

项目批准号：81904175

项目负责人：陈万群

金额单位：万元

序号	科目名称	金额
1	项目直接费用合计	20.0000
2	1、设备费	0.0000
3	(1)设备购置费	0.0000
4	(2)设备试制费	0.0000
5	(3)设备升级改造与租赁费	0.0000
6	2、材料费	11.9000
7	3、测试化验加工费	2.82
8	4、燃料动力费	0.0000
9	5、差旅/会议/国际合作与交流费	0.4000
10	6、出版/文献/信息传播/知识产权事务费	3.20
11	7、劳务费	1.6800
12	8、专家咨询费	0.0000
13	9、其他支出	0.0000



## 预算说明书（定额补助）

（请按照《国家自然科学基金项目预算表编制说明》等的有关要求，对各项支出的主要用途和测算理由，以及合作研究外拨资金、单价≥10万元的设备费等内容进行必要说明。）

项目直接费用合计：

1.设备费：0元

2.材料费：共11.9万元，主要用于

（1）实验动物购买与饲养费：3.1万元

①C57BL/6小鼠 30元/只×200只，共0.6万元

②动物饲养费 10000元/年×2.5年，共2.5万元

（2）动物模型构建实验试剂与耗材：1.22万元

①猫螺杆菌（*H.felis*）6000元/支×1支（ATCC购买），共0.6万元

②Tamoxifen: 600元/瓶×2瓶（Cayman购买），共0.12万元

③脾胃湿热证小鼠所用高脂高糖饮食：蜂蜜、油脂、白酒；脾气虚证小鼠所用大黄浓缩液；气滞血瘀证小鼠所用肾上腺素及其他：0.5万元

（3）免疫组化相关试剂与耗材：共2.2万元

①免疫组化试剂盒：2000元/盒×2盒，共0.4万元

②Anti-IL-13抗体（Abcam）5000元/支×1支，共0.5万元

③Anti-IL-1 beta抗体（Abcam）5000元/支×1支，共0.5万元

④Anti-TNF alpha抗体（Abcam）5000元/支×1支，共0.5万元

⑤山羊抗小鼠IgG H&L(HRP)（Abcam）1500元/支×2支，共0.3万元

（4）荧光免疫相关试剂与耗材：共1.55万元

①Anti-Spasmolytic Polypeptide抗体（Abcam）5000元/支×1支，共0.5万元

②Anti-Clusterin alpha chain抗体（Abcam）5000元/支×1支，共0.5万元

③p-I x B-α 抗体（B-9）（Santa）2500元/支×1支，共0.25万元

④二抗山羊抗小鼠IgG H&L (Alexa Fluor® 488)（Abcam）1600元/支×1支，二抗山羊抗兔IgG H&L (Alexa Fluor® 488)（Abcam）1500元/支×2支，共0.3万元

（5）qRT-PCR相关试剂与耗材：共1.1万元

①RNA提取试剂盒（Omega公司，50次量）：1000元/盒×3盒，共0.3万元

②Takara反转录试剂盒：1000元/盒×3盒，共0.3万元

③SYBR Premix EX Taq荧光定量试剂盒：1000元/盒×3盒，共0.3万元

④引物合成：100元/个×20个，共0.2万元

（6）Westernblot相关试剂与耗材：2.27万元

①全蛋白提取试剂盒：400元/盒×4盒，共0.16万元

②SDS-PAGE凝胶配置试剂盒（50次）：300元/盒×2盒，共0.06万元

④电泳、转膜、曝光试剂与耗材：0.5万元

⑤Anti-EGFR抗体(Abcam): 5500元/支×1支，共0.55万元

⑥Anti-HNF-4-alpha抗体(Abcam): 5000元/支×1支，共0.5万元

⑦Anti-beta Actin抗体(Abcam): 5000元/支×1支，共0.5万元

（7）病理分析相关试剂与耗材：0.46万元

①苏木素伊红(HE)染色试剂盒：320元/盒×5盒，共0.16万元



②载玻片、盖玻片、石蜡：0.3万元

3.测试化验加工费：共2.82万元

场地1000元/月×9月，机器200元/小时×48小时×20次，共2.82万元，用于PCR、WB等。

4.燃料动力费：0元

5.差旅/会议/国际合作与交流费：0.4万元

①差旅费：2000元，主要用于参加国内学术会议来回交通费及住宿费，2次，1000元/次

②会议费：2000元，主要用于参加国内学术会议注册费及论文交流费，2次，1000元/次

6.出版/文献/信息传播/知识产权事务费：3.2万元

①论文编辑费：1.6万元，4000元/篇×3篇

②论文版面费：1.6万元，4000元/篇×3篇

7.劳务费：1.68万元，主要用于在读研究生劳务补助，350元/月，2个人，共24个月/人

8.专家咨询费：0元

9.其他支出：0元

合计：20.00万元

项目负责人签字：陈万群

科研部门公章：



财务部门公章：





报告正文

研究内容和研究目标按照申请书执行。

国家自然科学基金资助项目签批审核表

<p>我接受国家自然科学基金的资助，将按照申请书、项目批准意见和计划书负责实施本项目（批准号：81904175），严格遵守国家自然科学基金委员会关于资助项目管理、财务等各项规定，切实保证研究工作时间，认真开展研究工作，按时报送有关材料，及时报告重大情况变动，对资助项目发表的论著和取得的研究成果按规定进行标注。</p> <p>项目负责人（签章）：<b>陈万群</b> 2019年8月30日</p>	<p>我单位同意承担上述国家自然科学基金项目，将保证项目负责人及其研究队伍的稳定和研究项目实施所需的条件，严格遵守国家自然科学基金委员会有关资助项目管理、财务等各项规定，并督促实施。</p> <div data-bbox="975 465 1294 768">  <p>依托单位（公章） 2019年9月10日</p> </div>														
<p>本栏目由基金委填写</p>	<p>科学处审查意见：</p> <p style="text-align: center; font-size: 24px; color: blue;">同意按计划执行</p> <p>建议年度拨款计划（本栏目为自动生成，单位：万元）：</p> <table border="1" data-bbox="204 1043 1002 1160"> <thead> <tr> <th>年度</th> <th>总额</th> <th>第一年</th> <th>第二年</th> <th>第三年</th> <th>第四年</th> <th>第五年</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>金额</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;"> <b>毕明刚</b>              负责人（签章）：              2019年10月28日         </p>	年度	总额	第一年	第二年	第三年	第四年	第五年	金额						
	年度	总额	第一年	第二年	第三年	第四年	第五年								
	金额														
<p>科学部审查意见：</p> <p style="text-align: center; font-size: 24px; color: blue;">同意科学处意见</p> <p style="text-align: right;"> <b>徐岩英</b>              负责人（签章）：              2019年10月28日         </p>															
<p>相关局室审核意见：</p> <p style="text-align: right;">负责人（签章）： 年 月 日</p> <p>委领导审批意见：</p> <p style="text-align: right;">委领导（签章）： 年 月 日</p>															

立项编号: cstc2018jcyjAX0756 项目名称: 益胃消痰方调控 miR-7 介导 Cdx2/TFF2 抑制解痉多肽表达化生的机制研究

立项编号: cstc2018jcyjAX0756

## 重庆市基础研究与前沿探索项目 (重庆市自然科学基金)任务书

项目名称	益胃消痰方调控 miR-7 介导 Cdx2/TFF2 抑制解痉多肽表达化生的机制研究
承担单位	重庆市中医院 (重庆市中医研究院) (签章)
项目负责人	陈万群
通讯地址	江北区盘溪七支路 6 号
联系电话	13628347096
起止年限	2018-08-01 至 2021-07-31

重庆市科学技术委员会  
二〇一八年五月制

## 填 写 说 明

- 1、本任务书由重庆市科委、项目承担单位共同签订，甲方为重庆市科委，乙方为项目承担单位。
- 2、本任务书是项目经费拨付和结题的依据。任务书的内容根据《基础研究与前沿探索项目（重庆市自然科学基金）项目申报书》自动生成。
- 3、立项编号由项目管理系统统一分配。



## 一、考核指标

### (一) 考核指标概述

预期研究成果: 防治胃癌是我国医学研究的重要任务, 解痉多肽表达化生 (SPEM) 和肠上反化生 (IM) 被认为是肠型胃癌的关键病理学基础, 幽门螺杆菌感染 (Hp) 诱导的炎症是 SPEM 进展到 IM 直至胃癌的重要条件, SPEM 被认为是癌前化生的关键初始步骤, 但由于 SPEM 发生发展机制尚不明确, 成为防治胃癌的重要瓶颈。基于前期研究, 课题组发现胃癌术后标本中正常组织、癌旁组织、胃癌组织中 miR-7 差异具有统计学意义, miR-7 可调节炎症因子起抑癌基因作用, 提示 miRNA 的改变为癌前化生的早期事件; 益胃消痰方通过调节 Cdx2 抑制 IM, 结合既往研究证实特定 miRNA 可同时调节 Cdx2 及 SPEM 特征性蛋白三叶因子 2 (TTF2), 故课题组提出益胃消痰方可抑制 SPEM 这一癌前化生的初始步骤的假设。拟通过构建 SPEM 小鼠模型, 给予益胃消痰方干预后, 通过激光捕获显微切割技术联合基因芯片技术检测小鼠胃黏膜中 SPEM、IM 中 miR-7 的表达, 免疫组化检测相关蛋白的表达, 以证实 miR-7 介导益胃消痰方调节 Cdx2/TTF2 抑制胃黏膜癌前化生, 为中医药防治胃癌提供科学依据。

考核指标概述: 通过予益胃消痰方干预 SPEM 小鼠模型, 研究其作用机制, 拟发表 CSCD 论文 2 篇, 为中药复方防治胃癌提供可借鉴的科学实验模型。预期研究成果: 防治胃癌是我国医学研究的重要任务, 解痉多肽表达化生 (SPEM) 和肠上皮化生 (IM) 被认为是肠型胃癌的关键病理学基础, 幽门螺杆菌感染 (Hp) 诱导的炎症是 SPEM 进展到 IM 直至胃癌的重要条件, SPEM 被认为是癌前化生的关键初始步骤, 但由于 SPEM 发生发展机制尚不明确, 成为防治胃癌的重要瓶颈。基于前期研究, 课题组发现胃癌术后标本中正常组织、癌旁组织、胃癌组织中 miR-7 差异具有统计学意义, miR-7 可调节炎症因子起抑癌基因作用, 提示 miRNA 的改变为癌前化生的早期事件; 益胃消痰方通过调节 Cdx2 抑制 IM, 结合既往研究证实特定 miRNA 可同时调节 Cdx2 及 SPEM 特征性蛋白三叶因子 2 (TTF2), 故课题组提出益胃消痰方可抑制 SPEM 这一癌前化生的初始步骤的假设。拟通过构建 SPEM 小鼠模型, 给予益胃消痰方干预后, 通过激光捕获显微切割技术联合基因芯片技术检测小鼠胃黏膜中 SPEM、IM 中 miR-7 的表达, 免疫组化检测相关蛋白的表达, 以证实 miR-7 介导益胃消痰方调节 Cdx2/TTF2 抑制胃黏膜癌前化生, 为中医药防治胃癌提供科学依据。

考核指标概述: 通过予益胃消痰方干预 SPEM 小鼠模型, 研究其作用机制, 拟发表 CSCD 论文 2 篇, 为中药复方防治胃癌提供可借鉴的科学实验模型。

### (二) 考核指标及验收依据

编号	考核指标	验收依据
1	构建以猫螺杆菌感染为主的 SPEM 小鼠模型、构建 L635 干	1 篇胃黏膜癌前化生小鼠模型文章接收函



### 三、项目经费

甲方为乙方提供本项目研究经费 0.0 万，在签约后一次拨付；乙方自筹或匹配经费 10.0 万。

## 一、考核指标

### (一) 考核指标概述

预期研究成果: 防治胃癌是我国医学研究的重要任务, 解痉多肽表达化生 (SPEM) 和肠上皮化生 (IM) 被认为是肠型胃癌的关键病理学基础, 幽门螺杆菌感染 (Hp) 诱导的炎症是 SPEM 进展到 IM 直至胃癌的重要条件, SPEM 被认为是癌前化生的关键初始步骤, 但由于 SPEM 发生发展机制尚不明确, 成为防治胃癌的重要瓶颈。基于前期研究, 课题组发现胃癌术后标本中正常组织、癌旁组织、胃癌组织中 miR-7 差异具有统计学意义, miR-7 可调节炎症因子起抑癌基因作用, 提示 miRNA 的改变为癌前化生的早期事件; 益胃消痰方通过调节 Cdx2 抑制 IM, 结合既往研究证实特定 miRNA 可同时调节 Cdx2 及 SPEM 特征性蛋白三叶因子 2 (TTF2), 故课题组提出益胃消痰方可抑制 SPEM 这一癌前化生的初始步骤的假设。拟通过构建 SPEM 小鼠模型, 给予益胃消痰方干预后, 通过激光捕获显微切割技术联合基因芯片技术检测小鼠胃黏膜中 SPEM、IM 中 miR-7 的表达, 免疫组化检测相关蛋白的表达, 以证实 miR-7 介导益胃消痰方调节 Cdx2/TTF2 抑制胃黏膜癌前化生, 为中医药防治胃癌提供科学依据。

考核指标概述: 通过予益胃消痰方干预 SPEM 小鼠模型, 研究其作用机制, 拟发表 CSCD 论文 2 篇, 为中药复方防治胃癌提供可借鉴的科学实验模型。预期研究成果: 防治胃癌是我国医学研究的重要任务, 解痉多肽表达化生 (SPEM) 和肠上皮化生 (IM) 被认为是肠型胃癌的关键病理学基础, 幽门螺杆菌感染 (Hp) 诱导的炎症是 SPEM 进展到 IM 直至胃癌的重要条件, SPEM 被认为是癌前化生的关键初始步骤, 但由于 SPEM 发生发展机制尚不明确, 成为防治胃癌的重要瓶颈。基于前期研究, 课题组发现胃癌术后标本中正常组织、癌旁组织、胃癌组织中 miR-7 差异具有统计学意义, miR-7 可调节炎症因子起抑癌基因作用, 提示 miRNA 的改变为癌前化生的早期事件; 益胃消痰方通过调节 Cdx2 抑制 IM, 结合既往研究证实特定 miRNA 可同时调节 Cdx2 及 SPEM 特征性蛋白三叶因子 2 (TTF2), 故课题组提出益胃消痰方可抑制 SPEM 这一癌前化生的初始步骤的假设。拟通过构建 SPEM 小鼠模型, 给予益胃消痰方干预后, 通过激光捕获显微切割技术联合基因芯片技术检测小鼠胃黏膜中 SPEM、IM 中 miR-7 的表达, 免疫组化检测相关蛋白的表达, 以证实 miR-7 介导益胃消痰方调节 Cdx2/TTF2 抑制胃黏膜癌前化生, 为中医药防治胃癌提供科学依据。

考核指标概述: 通过予益胃消痰方干预 SPEM 小鼠模型, 研究其作用机制, 拟发表 CSCD 论文 2 篇, 为中药复方防治胃癌提供可借鉴的科学实验模型。

### (二) 考核指标及验收依据

编号	考核指标	验收依据
1	构建以猫螺杆菌感染为主的 SPEM 小鼠模型、构建 L635 干	1 篇胃黏膜癌前化生小鼠模型文章接收函

	预所致的急性炎症小鼠模型、 DMP777 干预所致的缺乏炎症 小鼠模型	
2	益胃消痞方对小鼠胃黏膜癌前 化生的影响及作用机制	1 篇有关益胃消痞方对胃癌癌前 化生影响及机制的文章接收函

#### 四、相关责任

1、甲方在项目执行过程中不得无故撤销或终止项目。

2、乙方及专项牵头单位在项目实施过程中应建立相应的规章制度, 加强安全管理, 确保人员及设备安全, 对科研安全负全部责任。项目执行过程中应严格遵守重庆市科委科技计划项目管理的各项规定并承担相应权责, 按约定保证项目实施所需的人力、物力、财力, 督促项目负责人和本单位项目管理部门按重庆市科委的规定及时报送有关报表和材料并按期结题。

3、乙方及专项牵头单位要严格按照《重庆市科技计划项目资金管理办法(试行)(渝财教[2015]275号)》的要求, 对项目资金单独设帐, 严格按照预算专款专用, 严禁挤占挪用项目经费、超预算范围开支的行为, 严禁违反规定自行调整项目经费预算, 严禁编制虚假预算套取项目经费, 严禁项目结题后不及时进行财务结算, 长期挂账报销费用, 严禁提供虚假配套承诺或不及时足额提供配套资金。乙方及专项牵头单位在项目执行过程中, 必须接受甲方对经费使用及项目进度的监督和检查, 并按甲方要求及时提供年度计划执行情况报告, 逾期不报, 甲方有权暂停资助。

4、乙方在项目执行过程中, 项目任务书中签订内容、人员和完成时间原则上不作变更; 如因某种原因需对计划任务书内容作调整, 应向市科委提交书面申请, 并经市科委批准后签订修改(补充)任务书。专项牵头单位在项目执行过程中, 依据签订的协议内容, 对乙方实行监管, 项目实施情况需及时向甲方报告。

5、乙方及专项牵头单位在项目执行过程中, 如遇重大变化(如: 与任务书研究内容有出入、技术措施或某些条件不落实等)致使计划无法执行, 应主动及时要求中止任务或延长结题时间。对要求中止任务的, 应视不同情况: 部分或全部退还所拨经费; 对要求延期结题的, 延期结题时间不能超过一年, 超出一年后结题的, 视为总结结题, 按照《重庆市科技计划项目管理办法》中规定, 终止负责人三年项目申报资格。如乙方及专项牵头单位没有提出中止任务的要求, 甲方根据调查情况有权提出终止任务的处理意见, 有权延期或停止资助, 甚至收回项目全部经费, 并减少乙方申报数量; 情节严重的, 取消申报资格, 直至追究法律责任。

6、乙方应在本计划任务书规定的完成时间前2个月向甲方提出结题申请, 并根据甲方要求完成项目结题验收有关事宜。约束性指标未全部完成或选择性指标完成率未达85%的项目不能验收结题; 结题验收未通过的, 按《重庆市科技计划项目管理办法》中有关规定追究乙方及专项牵头单位责任。结题验收通过后, 该项目才能作为正式完



成。

7、乙方及专项牵头单位应建立健全促进科研诚信、科技行为廉洁的规章制度,组织开展廉洁自律宣传教育,监督并认真查处本单位在科研过程中出现的违规违纪行为。乙方及专项牵头单位不得在有关人员职称、简历以及研究基础等方面提供虚假信息,不得在项目实施中抄袭、剽窃他人科研成果,不得捏造或篡改科研数据,不得在涉及人体的研究中违反知情同意、保护隐私等规定,不得违反实验动物保护规范等。

8、乙方及专项牵头单位不得向甲方工作人员行贿;不得报销应由甲方工作人员个人支付的任何费用;不得为甲方工作人员购置或提供通讯工具、交通工具、高档办公用品等贵重物品。乙方及专项牵头单位在项目立项和实施过程中贿赂甲方工作人员,或者为其报销应由个人支付的费用、购买贵重物品等,被纪检监察机关或司法机关查证属实的,甲方有权终止项目实施并追缴拨付的全部科研经费;若甲方工作人员主动向纪检监察机关上缴乙方及专项牵头单位提供的贿赂或者贵重物品,甲方同样有权终止项目实施并追缴拨付的全部科研经费。

9、乙方及专项牵头单位发现甲方工作人员在科技管理工作中有索贿、暗箱操作等违反廉政建设规定的行为,应及时向科技纪工委举报并积极协助查处工作。

**其他约定:**

**责任约定签订的约定书、合同协议及签订的其他相关约定以附件形式上传**

立项编号: cstc2018jcyjAX0756 项目名称: 益胃消痰方调控 miR-7 介导 Cdx2/TFP2 抑制解痉多肽表达化生的机制研究

### 五、任务书签订各方

甲方: 重庆市科委代表: 科技人才与基础研究处 处长 余国胜 (盖章)

项目管理人 熊新 (盖章)



乙方: 项目第一承担单位负责人 左国庆 (签字)

项目负责人 陈万群 (签字)

帐户名: 重庆市中医院

帐号: 500501333600900000065

开户银行: 中国建设银行重庆市分行营业部

二〇





## 二、项目组成员

姓 名	证件号码	性别	学历	职称	专业	工作单位	联系电话	项目中的分工	每年工作时间(月)	签 字
陈万群	510503198703184268	女	博士研究生	初级	中西医结合临床	重庆市中医院(重庆市中医研究院)	13628347096	项目实施	8	陈万群
杨小军	420803197210246037	男	博士研究生	正高	内科学	重庆市中医院(重庆市中医研究院)	13290007489	课题设计及实施	6	杨小军
邱红	500102198805170289	女	硕士研究生	初级	中医内科学	重庆市中医院(重庆市中医研究院)	13896738737	动物实验部分	6	邱红
杜小龙	511602198808206398	男	硕士研究生	初级	消化内科	重庆市中医院(重庆市中医研究院)	15923035932	动物实验	6	杜小龙
吴玥	500227198708060048	女	硕士研究生	初级	内科学(消化系统病)	重庆市中医院(重庆市中医研究院)	13637865974	动物实验部分	6	吴玥
黄玉兰	510521199308301302	女	本科	其他	中西医临床	重庆市中医院(重庆市中医研究院)	18285141434	动物实验部分	8	黄玉兰
丁照然	620502199210010458	男	本科	其他	中医内科学	重庆市中医研究院(重庆市中医研究院)	13875959224	动物实验部分	8	丁照然

项目编号: ZY201802063

# 重庆市卫生计生委中医药科技项目 申请书

项目名称: 益胃消痞颗粒治疗慢性萎缩性胃炎的临床  
观察

项目类别: 一般项目

申请人: 陈万群

研究周期: 2018年08月01日~2021年07月31日

联系方式: 13628347096

依托单位: 重庆市中医院

通讯地址: 江北区盘溪七支路6号

申报日期: 2018年10月11日

重庆市卫生和计划生育委员会制

## 基本信息

项目基本情况	项目名称	益胃消痞颗粒治疗慢性萎缩性胃炎的临床观察				
	所属学科	内、妇、儿	研究类别		中医临床研究	
	申请资助经费	1.00 万元	配套（其他）经费		3.00 万元	
	研究总经费	4.00 万元	依托科研平台			
	平台批准单位					
申请人信息	姓名	陈万群	性别	女	出生年月	1987 年 03 月 18 日
	民族	汉族	学历	博士研究生	学位	医学博士
	职称	中级	专业		中医学（含民族医学）	
	手机	13628347096	主要研究方向		胃癌癌前病变的防治	
依托单位信息	单位名称	重庆市中医院				
	单位性质	医疗机构		负责人	左国庆	
	联系人	伍淳操		联系电话	67063760	
合作单位信息	合作单位 1 名称	无				
	单位性质	无		电话	无	
	项目分工	无				
	合作单位 2 名称	无				
	单位性质	无		电话	无	
	项目分工	无				
	合作单位 3 名称	无				
	单位性质	无		电话	无	
	项目分工	无				

摘要	<p>慢性萎缩性胃炎（CAG）作为胃癌癌前病变，表现为正常胃黏膜腺体组织缺损，这一特征被认为是癌前级联反应的首要步骤，而萎缩、肠化（IM）、异型增生的范围被认为是进展为胃癌的相关危险因素。目前临床尚缺乏公认的、已确证的治疗方式干预 CAG。前期课题组通过临床观察发现益胃消痞颗粒在阻断及逆转胃黏膜 IM、异型增生方面疗效显著，同时动物实验确证了益胃消痞颗粒可抑制大鼠 CAG 的进展。但前期临床观察未排除幽门螺杆菌的影响，未进行前后对比针对性活检，未填写患者自评量表（PRO），故有必要结合最新评估标准再次进行益胃消痞颗粒的临床疗效评估。课题组拟纳入符合标准的 CAG 患者，采用随机对照方法，治疗组给予益胃消痞颗粒，对照组给予摩罗丹。主要运用前后对比针对性活检胃黏膜以评估基线水平及治疗 6 月后的胃黏膜病理水平。观察胃黏膜病理评分，萎缩病灶及异型增生减少水平等主要结局指标；并观察胃镜结果、临床症状及患者自评量表等次要临床结局指标，以试图科学评价益胃消痞颗粒对 CAG 的临床疗效。</p>		
考核指标概述	<p>已有一个研究证实摩罗丹可改善 CAG 患者异型增生的病理评分及临床症状，课题组前期通过与胃复春对比证实益胃消痞颗粒在阻断及逆转胃黏膜 IM、异型增生方面疗效显著。故本课题组试图用摩罗丹作为阳性对照药物，采用根除幽门螺杆菌、前后对比针对性活检及 PRO 量表相结合，采用随机对照方法，试图科学评价益胃消痞颗粒的临床疗效，为中药复方防治胃癌提供科学依据。</p>		
考核指标和验收依据	序号	考核指标	验收依据
	1	文献阅读及综述形成，纳入并随访受试者	文献综述，受试者胃镜、病理及 PRO 量表等相关资料
	2	纳入并随访受试者，共纳入并随访 72 例患者	受试者胃镜、病理及 PRO 量表等相关资料
	3	撰写相关论文 1 篇	一篇 CSCD 核心期刊论文正式录用通知
项目年度计划	起止时间		完成内容
	2018 年 08 月 01 日~2019 年 06 月 01 日		纳入受试者并进行随访，记录胃镜、病理及 PRO 量表等相关资料
	2019 年 06 月 01 日~2020 年 12 月 01 日		继续纳入受试者并进行随访，记录胃镜、病理及 PRO 量表等相关资料
	2020 年 12 月 01 日~2021 年 08 月 01 日		完成纳入病例 72 例，并完成随访，撰写临床论文 1 篇
关键词	慢性萎缩性胃炎、益胃消痞颗粒、萎缩、肠化、异型增生		



项目组主要成员 (包括申请人)

姓名	出生年月	学历	专业	职称	单位	项目分工	签名
陈万群	1987-03-18	博士研究生	中医学(含民族医学)	中级	重庆市中医院	负责人	陈万群
谢慧民	1964-05-04	大学本科	临床医学	副高级	重庆市中医院	病例收集	谢慧民
冯银琼	1974-07-25	大学本科	护理学	中级	重庆市中医院	胃黏膜标本收集	冯银琼
廖小林	1965-04-25	大学本科	中医学(含民族医学)	副高级	重庆市中医院	病例收集	廖小林
田锋亮	1980-09-01	研究生	中医学(含民族医学)	副高级	重庆市中医院	病例收集	田锋亮
吴玥	1987-03-06	研究生	临床医学	中级	重庆市中医院	胃镜检查	吴玥
陈代兴	1988-04-11	研究生	临床医学	中级	重庆市中医院	胃镜检查	陈代兴
周培培	1985-06-10	大学本科	护理学	初级	重庆市中医院	胃黏膜标本收集	周培培
孙志华	1994-07-26	硕士研究生	中医学(含民族医学)	无	重庆市中医院	病例收集	孙志华

## 重庆市卫生计生委中医药科技项目经费预算表

单位：万元

经费收入概算		经费支出概算	
科目	概算数	科目	概算数
市卫生计生委拨款	3.00	一、直接费用	5.00
单位自筹资金	3.00	1.设备费	0
(1) 自筹资金	3.00	2.材料费	1.5
(2) 风险投资	0	3.测试化验加工费	1.5
(3) 金融机构贷款	0	4.燃料动力费	0
(4) 其他	0.00	5.出版/文献/信息传播/知识产权事务费	1.00
		6.差旅、会议、国际合作与交流费	0.5
		7.劳务费	0.50
		8.专家咨询费	0
		9.其他支出	0
		二、间接费用	1.00
		1.管理费	0.3
		2.绩效支出	0.7
收入合计	6.00	支出合计	6.00



# 中医药科技项目申报书正文

## 一、项目申请人情况介绍

### （一）学习及工作经历（包括近两年国内外进修学习情况）

2016年7月毕业于广州中医药大学，博士学位。

2016年7月至今重庆市中医院脾胃病科工作。

### （二）与本项目相关的学术论文、论著及科研成果

吴珣佳, 谢惠民, 田锋亮, 李延萍, 张成炎. 益胃消痞颗粒治疗慢性萎缩性胃炎 30 例. 中国中西医结合消化杂志, 2007(01): 57-58.

### （三）申请人正在承担的其它研究项目（名称、主研或参研、项目来源、起止时间等）

1. 重庆市院内培育课题, 2016-1-8, 运脾清热除湿方治疗幽门螺杆菌相关性胃炎的临床观察, 2017.01-2018.12, 资助金额: 1 万, 在研, 主持

2. 重庆市科研院所绩效引导专项项目基于 microRNA 介导的益胃消痞颗粒作用于解痉多肽表达化生的机制研究, 2017.12-2019-12, 资助金额: 13.3 万, 在研, 主持

### （四）申请者近五年已完成科研项目的情况（名称、主研或参研、项目来源、起止时间等）

1. 国家自然科学基金面上项目, 81373563, 基于“邪毒致变”探讨Hp相关胃病演变过程不同症候microRNAs和炎症因子基因多态性, 2014/01-2017/12, 70万, 已结题, 参加

2. 国家自然科学基金面上项目, 81273735, microRNA介导中药对胃癌细胞增殖和凋亡调控作用的研究, 2013.01-2016.12, 资助金额: 72万, 已结题, 参加

## 二、立论依据

### （一）研究开发意义

通过科学评价益胃消瘀颗粒对 CAG 的临床疗效, 以期开发中药新药防治胃癌提供科学依据。

### （二）国内外该领域的研究现状（应附主要参考文献及出处）

胃癌仍然是发病率及致死率均位居前列的恶性肿瘤, 防治胃癌一直是我国医学研究的重要任务<sup>[1]</sup>。目前普遍认为胃癌是在 Hp 诱导下, 由慢性非萎缩性胃炎、萎缩性胃炎 (chronic atrophic gastritis, CAG)、肠化生 (IM)、异型增生 (dysplasia), 进而进展至胃癌的多步骤级联反应的过程<sup>[2]</sup>。

CAG 作为胃癌癌前病变, 其特征为正常胃黏膜腺体组织缺损, 该特征被认为是癌前级联反应的首要步骤, 长期持续的炎症可形成多灶性的胃窦和胃体的萎缩。IM 代表正常胃黏膜上皮细胞被肠型细胞所取代, 由于化生腺体取代了原有腺体出现在胃腺体缺失之处, 故 IM 被认为是 CAG 的进展阶段<sup>[2]</sup>。经过大规模临床观察发现, Hp 感染、萎缩范围、IM 以及异型增生被认为是 CAG 进展至胃癌的危险因素<sup>[3-5]</sup>。基于 Kimura 和 Takemoto 内镜下分型系统<sup>[6]</sup>, 大样本临床观察发现胃黏膜 CO-C1 萎缩型发展为胃癌的风险较低, 而 C3 型或更严重的胃黏膜萎缩发展为胃癌的危险性极高<sup>[6]</sup>。

CAG 的恶化进展导致胃黏膜功能不全, 最终可导致胃酸缺乏, 这种环境为恶性肿瘤、消化性溃疡创造了良好条件, 同时影响主要维生素、微量元素、饮食和药物的吸收, 甚至出现贫血<sup>[7,8]</sup>。故治疗 CAG 相关症状及阻断其进展至肿瘤, 成为亟待解决的问题。现代医学对于轻至中度的 CAG 患者, 除了推荐定期内镜随访以外, 目前尚无已确证的有效治疗方式。故中医药成为研究治疗 CAG 的热点。

现有中医治疗 CAG 多根据其临床表现, 将其归为祖国医学“胃脘痛”、“胃痛”、“嘈杂”等范畴。根据现有文献, 多数医家认为 CAG 之病机为本虚标实, 虚实夹杂之特点, 脾胃虚弱为本, 气滞血瘀痰凝为标, 气虚、血瘀、痰凝互为因果。中医药治疗 CAG 具有独特优势已得到公认, 即“个体化治疗、具有针对病理的特效药物、整体调理、毒副作用小、可长期调理”, 治疗思想主要体现在“因机制法, 以病守方, 随证配伍”三个方面<sup>[9]</sup>, 并认为中医药治疗 CAG 的治疗起点在于缓解临床症状, 延缓病变发展, 治疗的最终意义在于逆转病理改变<sup>[10]</sup>。

益胃消瘀颗粒乃我院李延萍教授在总结名老中医经验基础上建立的治疗 CAG 的处方<sup>[11]</sup>, 具体方药如下: 红参、三七、娑罗子、白术、当归、薏苡仁、浙



贝母、莪术、法罗海、猴头菇等。其立法遣方暗合“脾虚络阻毒损”病机，方中红参、白术、猴头菇为君以健脾补虚，因脾胃虚弱乃 CAG 的使动因素、发病之本；二七、莪术、当归为臣以活血化瘀通络，因胃络瘀阻为 CAG 致病的关键条件，佐以法罗海、娑罗子理气和胃，浙贝母、薏苡仁化湿祛痰，因毒损脉络为 CAG 演变的重要原因<sup>[4]</sup>。

益胃消瘀颗粒乃经临床实践锤炼及检验而来，课题组认为胃黏膜癌前化生不仅与脾胃虚弱有关，而且与气郁、湿热、血瘀密切相关，从而形成“虚实夹杂、脾虚络阻”的病理特点。Hp 正如外邪，长期定植于中焦，与正气相搏结，使得脾胃轻清之气不得升发，气机郁滞，加之正气耗损，进一步影响气血运行，水津布散，使脉络瘀阻，水湿痰凝，久则酿成瘀血。此外，湿浊痰瘀进一步耗损正气，使正气亏损，机体无力消除痰凝血瘀，形成恶性循环。又“脾主肌肉”，故胃黏膜萎缩变薄，不得承载受物，则纳食不馨，精微物质不得摄纳，痰湿血凝胶结难化，故而进展至胃癌。

这些气、痰、湿、火、瘀属于内生邪气范畴，相当于免疫调节因子紊乱导致炎症因子表达；而脾胃中焦中气为正气范畴。一旦正气受损，或可使邪气聚集深重而缠绵难愈，炎症刺激作用下进展至 IM 甚至胃癌。鉴于益胃消瘀颗粒切合 CAG 病机，故理论上服用益胃消瘀颗粒，不仅可以逆转胃黏膜萎缩、IM 病灶，而且可从源头上杜绝胃癌的产生，真正起到“未病先防”的作用。由此可见，益胃消瘀颗粒所体现的行气、健脾、化瘀、祛痰等治法切合 CAG 病机，开展前瞻性临床实验观察益胃消瘀颗粒的疗效具有研究必要性。

近 2 年课题组在重庆市基础与前沿研究计划资助下，采用 N-甲基-N'-硝基-N-亚硝基胍构建 IM 大鼠模型，给予益胃消瘀颗粒干预后，治疗组较模型组胃黏膜 IM 受到抑制，从动物实验层次确证了益胃消瘀颗粒可抑制大鼠 CAG 的进展。早在 11 年前，课题组就通过临床观察发现，益胃消瘀颗粒在阻断及逆转胃黏膜 IM、异型增生方面疗效卓著<sup>[11]</sup>。但随着近年来对于 CAG 研究的深入，结合既往临床观察存在的缺陷性，如未排除 Hp 的影响，治疗前后活检未定标，未使用目前业经认可的患者自评量表（PRO）<sup>[12]</sup>等，故有必要结合最新评估标准再次进行益胃消瘀颗粒的临床疗效评估。

基于上述研究，课题组拟纳入符合标准的 CAG 患者，采用随机对照方法，治疗组给予益胃消瘀颗粒，对照组给予摩罗丹，主要运用病理活检胃黏膜以评估基线水平及治疗 6 月后的胃黏膜病理水平。观察胃黏膜病理评分，萎缩病灶及异型增生减少水平等主要结局指标；并观察胃镜结果、临床症状及患者自评量表等次要临床结局指标，以试图科学评价益胃消瘀颗粒对 CAG 的临床疗效。

#### 参考书目

1. Torre, L.A., et al., Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin,

2015. 65(2): 87-108.
2. CORREA, P. and M.B. PIAZUELO, The gastric precancerous cascade, in Journal of Digestive Diseases. 2011. 2-9.
3. Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum, 1994. 61: 1-241.
4. Song, J.H., et al., Risk Factors for Gastric Tumorigenesis in Underlying Gastric Mucosal Atrophy. Gut Liver, 2017. 11(5): 612-619.
5. Kimura, K. and T. Takemoto, An Endoscopic Recognition of the Atrophic Border and its Significance in Chronic Gastritis. Endoscopy, 1969. 1(03): 87-97.
6. Masuyama, H., et al., Relationship between the degree of endoscopic atrophy of the gastric mucosa and carcinogenic risk. Digestion, 2015. 91(1): 30-6.
7. Camaschella, C. Iron-deficiency anemia. N Engl J Med, 2015. 372(19): 1832-43.
8. Sipponen, P. and H.I. Maarpos. Chronic gastritis. Scand J Gastroenterol, 2015. 50(6): 657-67.
9. 魏玮, 杨洋. 慢性萎缩性胃炎诊治现状及中医药治疗优势. 中医杂志, 2016. 57(1): 36-40.
10. 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. 中国中西医结合杂志, 2015(12): 1424-1426.
11. 吴莉佳, 谢惠民, 田峰亮, 李延萍, 张成炎. 益胃消瘀颗粒治疗慢性萎缩性胃炎 30 例. 中国中西医结合消化杂志, 2007(01): 57-58.
12. 燕东, 王少丽, 白宇宁, 等. 基于络病理论探析慢性萎缩性胃炎的中医病机. 中医杂志, 2015. 56(15): 1282-1285.
13. Wang, P., et al., [Development of a patient-reported outcome instrument for chronic gastrointestinal diseases: item selection]. Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao, 2012. 10(10): 1092-8.

### (三) 本项目的创新之处

采用排除幽门螺杆菌影响胃黏膜条件下, 通过患者自评量表观察主要临床结局及次要临床结局的方法, 以期科学评价益胃消瘀颗粒对 CAG 的临床疗效。



### 三、研究方案

#### （一）研究目标

科学评价益胃消瘀颗粒治疗 CAG 的临床有效性。

#### （二）研究内容

拟纳入符合标准的临床受试者，采用随机对照及盲法模式，治疗组给予益胃消瘀颗粒，对照组给予摩罗丹，主要运用病理活检胃黏膜以评估基线水平及治疗 6 月后的胃黏膜病理水平。观察胃黏膜病理评分，萎缩病灶及异型增生消失水平等主要临床结局；并观察胃镜结果、临床症状及患者自评量表等次要临床结局，以试图科学评价益胃消瘀颗粒对 CAG 的临床疗效。

#### （三）拟解决的关键问题（科学问题）

益胃消瘀颗粒是否对 CAG 具有治疗作用，可阻断及逆转胃黏膜 IM、异型增生呢？这是本课题需要解决的关键科学问题。11 年前课题组纳入 30 例 CAG 患者，对照药物为胃复春片，治疗 3 月后发现益胃消瘀颗粒可阻断及逆转胃黏膜 IM、异型增生；同时又通过益胃消瘀颗粒干预 CAG 大鼠模型，证实益胃消瘀颗粒可抑制大鼠 CAG 的进展。为了进一步明确益胃消瘀颗粒疗效，此次课题组拟结合最新 CAG 疗效评估标准，选择经临床观察证实对 CAG 具有临床疗效的摩罗丹作为阳性对照药，再次评估益胃消瘀颗粒治疗 CAG 的临床疗效。

#### （四）拟采取的研究方法

##### 1. 受试者

在通过重庆市中医院伦理委员会审批条件下，自 2018 年 9 月至 2020 年 9 月在重庆市中医院消化科门诊或住院病人中招募 CAG 患者，参照我国慢性胃炎共识（2006 年，上海），纳入既往病理诊断为 CAG（伴或不伴 IM 或异型增生）的患者。要求受试者提供用药史、既往体检资料、胃镜检查报告及病理结果。

纳入标准：参照 Gut 2000 维也纳胃肠上皮瘤分级标准，纳入 18 岁至 70 岁，萎缩及异型增生均在轻至中度的已确诊 CAG 患者，男女不限。排除标准：排除重度异型增生、可疑胃癌或其他肿瘤、胃手术史、严重系统性器质性疾病（如心脑血管疾病、肝病、血液、肾病、肝脏或肺脏疾病等）、服用非甾体抗炎药物、孕妇及哺乳期妇女、不愿意治疗后重复复查胃镜的患者、不签署知情同意书者。

##### 2. 随机性及纳入例数

纳入受试者被随机接受益胃消痰颗粒或摩罗丹治疗 (1:1), 采用随机数字表法, 用密封不透光的信封进行随机隐藏, 合格受试对象同意进入试验时, 信封才能被打开。内镜医师、病理医师、统计学家对于研究对象分组情况均不知情。拟纳入实验组及对照组 30 例, 共 60 例, 允许 20% 脱落率, 故拟纳入 72 例患者。

### 3. 干预方法

实验组给予口服重庆市中医院颗粒药房所配制的益胃消痰颗粒 (红参、三七、娑罗子、白术、当归、薏苡仁、浙贝母、莪术、法罗海、猴头菇等)。对照组予口服摩罗丹 (邯郸制药股份有限公司), 以上 2 药均为饭后 3 次/日, 连服 6 月。治疗期间, 纳入受试者均应避免使用可能对于胃癌癌前病变具有疗效的药物, 课题组每月对纳入受试者进行随访, 在治疗前及 6 个月治疗结束后均应进行内镜及病理活检, 以后每年定期进行内镜及病理活检检查。

纳入本课题的每个受试者在接受治疗前均应检测  $^{14}\text{C}$  呼气试验以确定是否有幽门螺杆菌 (Hp) 感染, 所有 Hp 阳性患者均应接受标准 Hp 根除治疗方案, 6 个月治疗结束后, 需再次复查  $^{14}\text{C}$  呼气试验。

### 4 胃镜检查

参照慢性胃炎的内镜分型分级标准及治疗的试行意见 (2003, 大连), 分别钳取胃小弯距幽门 2-3cm 的胃窦处、胃角及胃体中部各 1 块, 共 3 块。其他活检处根据内镜医师经验选择可疑病变处, 活检深度必须达到固有层, 为了避免采集标本的偏倚, 保持治疗前后基线标准的精确性及一致性, 每次活检均拍摄活检部位图片, 复查时在同一部位进行活检。

内镜检查结果应包括黏膜颜色、斑块、糜烂、出血、黏膜皱襞减少、血管透见性、黏膜质地和肠化结节, 分级为 0 级、1 级、2 级和 3 级。胆汁反流描述为有或没有。

### 5. 病理诊断

活检标本被固定在 10% 福尔马林中, 脱水后 24 小时内包埋到蜡块中。包埋时, 组织应面向边缘, 可添加少量伊红以提示包埋的方向, 放置在黏膜水平面垂直于切缘。包埋的组织切割成  $4\mu\text{m}$  切片, 用伊红 (HE) 染色作常规的免疫分析。组织诊断及分级参照中国慢性胃炎共识 (2006, 上海) 及已更新的悉尼专家共识意见 (1996)。每个标本均评估以下内容: 异型增生、萎缩、IM、慢性炎症及急性炎症。萎缩定义为腺体缺失, 分级为: 无 (0 分)、轻度 (1 分)、中度 (2 分) 或重度 (3 分); IM: 根据胃黏膜组织被化生组织取代的比例分级为 (0-3)。异型增生被定义为非典型细胞和结构重组, 参照适用于胃黏膜肿瘤的分级标准分为轻度、中度及重度。分别由重庆市中医院病理科两个独立的病理学家进行阅片, 如存在争议, 则该病理片将再次由两位病理学家进行独立阅片, 直到达成一致意见为止。



## 6. 症状积分及患者自评量表 (PRO)

症状积分将在纳入受试者后及治疗过程中 (1 次/月), 症状严重程度积分如下: 0=无 (无症状), 1=轻度 (偶有症状, 不强烈), 2=中度 (能耐受但强烈), 3=重度 (强烈而不可忍受)。频率积分为 0-4: 无/周 (0), 偶有/周 (1), 时有/周 (2), 大多数时间/周 (3), 一直/周 (4)。对于每个症状, 积分的计算为频率乘以严重程度。所有的症状积分被累加为总的症状积分。

慢性胃肠疾病的 PRO 量表为 35 个项目, 包括 6 个维度: 反流、消化不良、便秘、一般状况、情绪及社会功能。除了食欲减退分为 4 个水平 (0-3) 以外, 其他所有的项目分为 5 个水平 (0-4)。

## 7. 测量指标

### (1) 主要结局指标

组织评分、病灶及异型增生减少的水平为主要结局指标。计算治疗前后不同组间病理评分 (所有病理评分的均值)。所有受试者在治疗 6 月后病灶的应答水平 (改善或消失) 用百分比计算。比较不同组间异型增生的减少程度。

### (2) 次要结局指标

比较治疗 6 月后内镜结果积分改变, 比较总的症状积分及每个症状积分, 不同组间 PRO 量表的比较。

### (3) 安全评估

每月随访记录受试者不良反应, 评估任何不良反应的严重程度及与该研究的可能关系, 必要时退出该研究。

## 8. 统计学方法

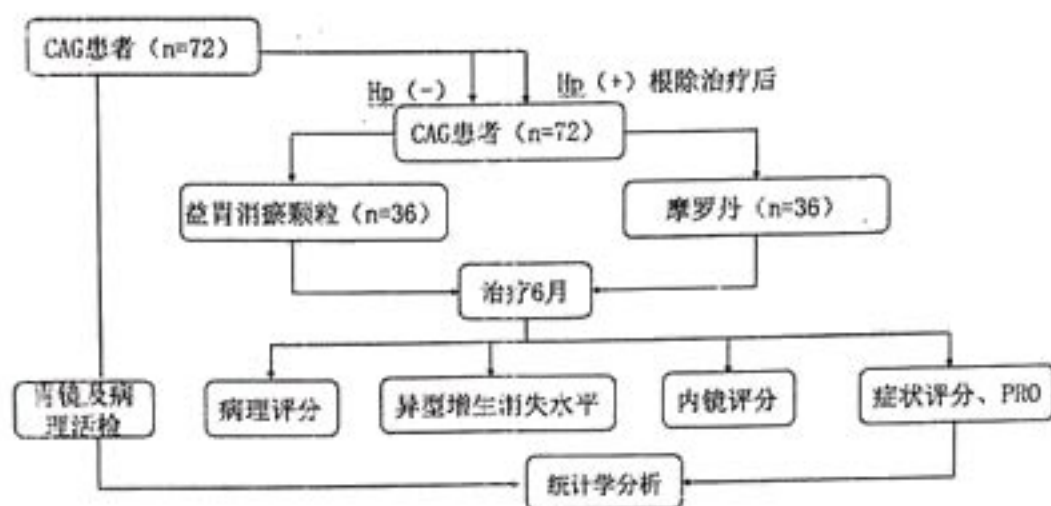
采用 SPSS 21.0 进行统计分析, 两组之间计量资料用 t 检验, 多组之间计量资料采用方差分析; 计数资料采用卡方检验, 总体疗效评价采用秩和检验;  $P < 0.05$  有统计学意义。

## (五) 技术路线和实验方案

### 实验方案

课题组拟纳入符合标准的 CAG 患者, 采用随机对照方法, 治疗组给予益胃消瘀颗粒, 对照组给予摩罗丹, 主要运用病理活检胃黏膜以评估基线水平及治疗 6 月后的胃黏膜病理水平。观察胃黏膜病理评分, 萎缩病灶及异型增生减少水平等主要结局指标; 并观察胃镜结果、临床症状及患者自评量表等次要临床结局指标, 以试图科学评价益胃消瘀颗粒对 CAG 的临床疗效。

### 技术路线



## (六) 项目可行性分析

1. **研究基础扎实,目标切实:**前期临床研究在中药“益胃消瘀颗粒”逆转 CAG 肠上皮化生方面做了大量工作,为本课题的实施奠定了良好的基础,课题研究目标的选择建立在该基础和对国内外大量文献分析和推理的基础上,具有较充分的理论依据,确保了研究目标切实可行。

2. **相关实验技术成熟:**胃镜检查、病理活检及病理诊断,申请人所在单位具备该方面研究条件。

3. **课题组成员知识结构合理:**本课题组由 3 种专业人才组成:临床高年资医师、内镜医师、内镜室护士组成。其中每个专业的主要负责人都具有极强的科研研究水平,可以胜任本课题所涉及到的工作。

#### 四、现有技术基础(包括与本项目相关的已完成的研究工作情况、专利申请等)

##### (一) 与本项目有关的研究工作积累和已取得的研究工作成绩

申请者在广州中医药大学硕博学习期间所在课题组近年来一直从事 Hp 相关胃病及 miRNAs 的实验研究, 现已参与完成与本课题相关的国家自然科学基金项目两项(批准号为 30772689 和 81373563)。

申请者目前所在重庆市中医院脾胃病科课题组长期从事益胃消痞方对胃黏膜 IM、异型增生的临床与实验研究, 已完成重庆市卫生计生委科研项目——益胃消痞颗粒逆转慢性萎缩性胃炎胃癌前病变的研究, 证明该方对慢性萎缩性胃炎 IM 及异型增生具有治疗作用。近两年, 课题组在重庆市基础与前沿研究计划资助项目——BMP/Smad 通路在胃黏膜 IM 中的作用及益胃消痞颗粒对其影响的研究的资助下, 对该方抑制 IM 机制进行了相关探讨, 通过构建 IM 大鼠模型, 发现益胃消痞颗粒通过调控炎症因子 NF- $\kappa$ B 作用于 IM 关键转录因子 Cdx2, 促使 IM 受到抑制(课题已结题, 研究数据尚在整理中)。

申请者于 2017 年获得重庆市科研院所绩效激励引导专项项目——基于 microRNA 介导的益胃消痞方作用于解痉多肽表达化生的机制研究(主持), 本课题立足于绩效引导专项论证动物实验有效及探索其机制基础上, 结合最新评价体系及标准, 主要以论证益胃消痞颗粒对 CAG 患者的临床疗效。前期主要研究成果如下:

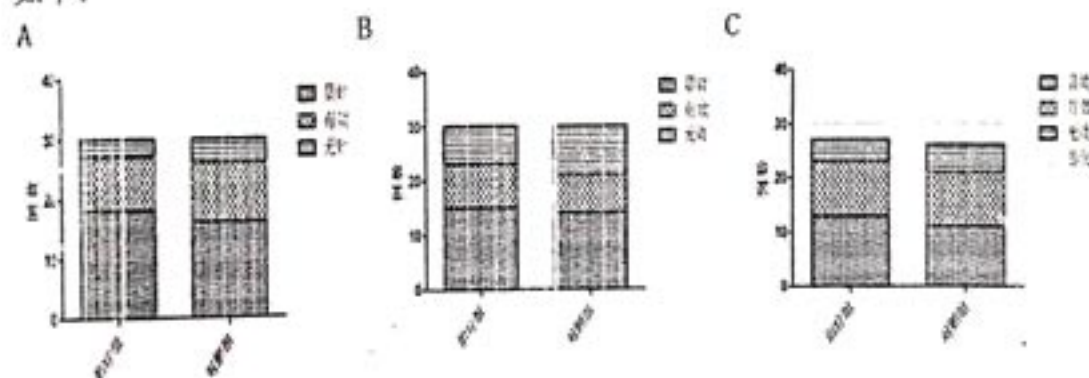


图1. 益胃消痞颗粒治疗CAG患者治疗疗效、胃黏膜病理改变之间的比较

1. 临床研究发现, 益胃消痞方可阻断或者逆转胃癌癌前病变。采用随机、对照、单盲配对的方法, 分别纳入 CAG 患者, 治疗组给予益胃消痞颗粒, 对照组给予胃复春片, 经治疗后, 治疗组症状、体征、胃镜及病理检查结果较治疗前好转, 治疗组与对照组之间差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。(图 1)



2. 益胃消痞颗粒干预IM模型大鼠后, HE染色检测不同组间大鼠胃黏膜状况, 提示益胃消痞颗粒对大鼠胃黏膜IM具有抑制作用。且可能通过调节NKX6.3起作用。(图2)

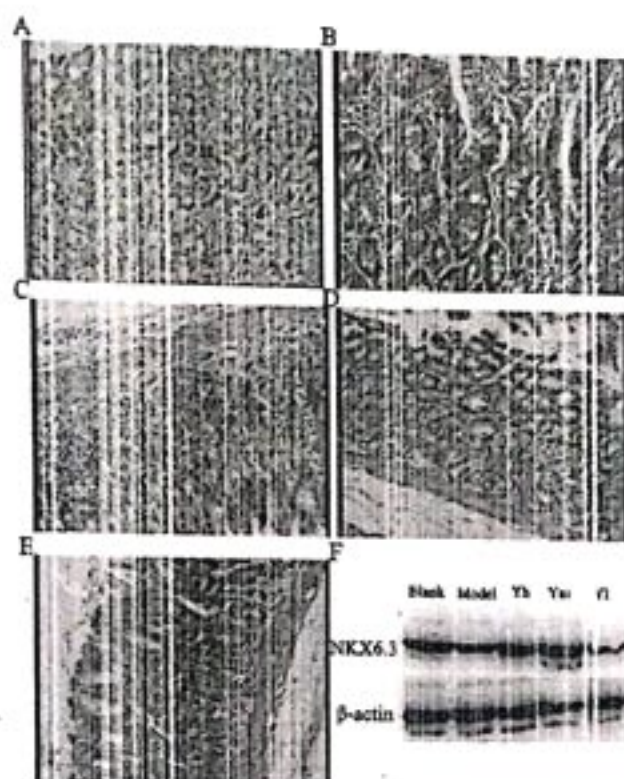


图2 益胃消痞颗粒对IM大鼠模型大鼠胃黏膜的影响

A: 空白对照组 (Blank) 大鼠胃黏膜: 黏膜上皮完整, 固有层见密集排列的腺体, 腺体大小、形态规则, 散在少量淋巴细胞, 未见胃黏膜萎缩。

B: 模型组 (Model) 大鼠胃黏膜: 黏膜显示慢性炎, 黏膜腺体减少, 排列紊乱, 可见囊性扩张的腺体, 腺上皮可见不同程度的IM, 固有层淋巴细胞灶性浸润。

C: 模型组-YWXY高剂量组 (Yh): 可见黏膜萎缩程度减轻, 腺体增多,

排列规则, 散在淋巴细胞、浆细胞浸润。

D: 模型组-YWXY中剂量组 (Ym): 黏膜萎缩程度减轻, 腺体排列规则, IM明显减少, 可见淋巴细胞、浆细胞散在浸润, 小血管扩张充血纤维组织增生。

E: 模型组-YWXY低剂量组 (Yl): 黏膜仍见萎缩, 但较模型组稍减轻, 黏膜腺体稍增加, 囊性扩张腺体减少, 排列稍规则, IM减少, 可见固有层淋巴细胞灶性浸润, 小血管扩张充血。

F: Westernblot 结果显示益胃消痞颗粒可能通过调控NKX6.3抑制IM发展。

## 相关论文:

吴莉佳, 谢惠民, 田锋亮, 李延萍, 张成炎. 益胃消痞颗粒治疗慢性萎缩性胃炎30例. 中国中西医结合消化杂志, 2007(01): 57-58.

## (二) 已具备的实验条件, 尚缺少的实验条件和拟解决的途径

申请人所在单位重庆市中医研究院具有完善的科研实验条件, 以中医药基础研究室科研平台为依托, 能够满足本项目所需实验场地和仪器设备需求。同时本

研究团队所在科室为重庆市重点专科，拥有门诊、住院部及胃镜室三位一体，可以满足本课题所需研究条件。



## 五、审核及承诺

### (一) 项目依托单位学术委员会及伦理委员会意见

已对项目申请书的真实性进行了审核，同意项目申报。

学术委员会（主任）（签章）



2018年10月21日

已对项目申请书医学伦理进行了审核，同意项目申报。

医学伦理委员会（主任）（签章）



2018年10月21日

### (二) 项目申请人承诺

我保证申请书内容和提供资料的真实可靠。遵守重庆市卫生计生委中医药科技项目管理的有关规定，严守科研诚信。若填报内容失实和违反规定，本人将承担全部责任。

签字：

陈群

### (三) 项目依托单位及合作单位承诺

已对申请人的资格和申请书内容的真实性进行了审核。申请项目如获资助，我单位将给予相应支持。

负责人(签章)



依托单位(公章)

2018年10月22日



负责人(签章)

合作单位2(公章)

年 月 日

负责人(签章)

合作单位1(公章)

年 月 日

负责人(签章)

合作单位3(公章)

年 月 日

### (四) 市卫生计生委审核意见

同意

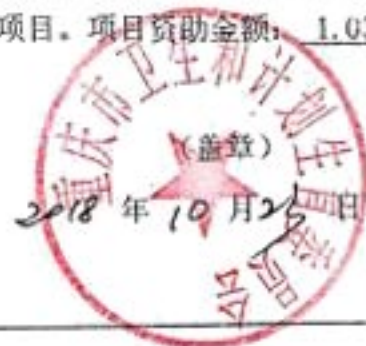


《重庆市卫生计生委中医药科技项目申请书（任务书）》“合同”页

一、甲方：重庆市卫生和计划生育委员会

同意将 益胃消痞颗粒治疗慢性萎缩性胃炎的临床观察  
列为重庆市卫生计生委中医药科研 2018 年度项目。项目资助金额：1.00 万元。

科技主管（签章）：



二、乙方：课题承担单位

匹配研究经费：1.00 万元。

课题负责人（签章）：陈万群

同意按中医药科研项目管理有关办法完成工作。

负责人（签章）：

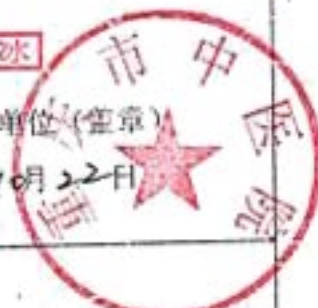


财务负责人（签字）：

熊冰

课题承担单位（盖章）：

2018 年 10 月 22 日



三、合同共同条款

1、任务执行过程中，乙方如需变更任务书内容时，应按照《重庆市卫生局中医药科技项目管理办法》第二十、二十一条等条款执行，报甲方备案或批准后实施，在未接到正式批准前，乙、丙方须按原任务书履行，否则所产生的后果由乙、丙双方负责。

2、项目研究任务以《申请书》中列出的“研究内容、考核内容以及验收依据”为准。

3、被终止或撤消的项目，乙方有义务退回剩余经费。

4、其他未尽事宜按照《重庆市卫生局中医药科技项目管理办法》有关办法执行。

5、如遇特殊情况，可另作补充协议。

项目编号: 2019ZY013111

## 重庆市科卫联合中医药科研项目 申报书

项目名称: 益胃消痰颗粒治疗慢性萎缩性胃炎多中心、双盲双模拟的 RCT 研究

项目类别: 重点项目

申请人: 杨小军

研究周期: 2019 年 10 月 01 日~2022 年 09 月 30 日

联系方式: 13250807489

依托单位: 重庆市中医院

通讯地址: 江北区盘溪七支路 8 号

申报日期: 2019 年 08 月 06 日

重庆市卫生健康委员会  
重庆市科技局 制



## 基本信息

项目基本情况	项目名称	益胃消痞颗粒治疗慢性萎缩性胃炎多中心、双盲双模拟的 RCT 研究				
	所属学科	内、妇、儿	研究类别		中医临床研究	
	申请资助经费	10.00 万元	配套（其他）经费		10.00 万元	
	研究总经费	20.00 万元	依托科研平台			
	平台批准单位					
申请人信息	姓名	杨小军	性别	男	出生年月	1972 年 10 月 24 日
	民族	汉族	学历	研究生	学位	博士
	职称	正高级	专业		临床医学	
	手机	13290007489	主要研究方向		功能性胃肠病、炎症性肠病、内镜诊断与治疗的基础与临床	
依托单位信息	单位名称	重庆市中医院				
	单位性质	医疗机构		负责人	左国庆	
	联系人	伍萍娥		联系电话	67063760	
合作单位信息	合作单位 1 名称	无				
	单位性质	无		电话	无	
	项目分工	无				
	合作单位 2 名称	无				
	单位性质	无		电话	无	
	项目分工	无				
	合作单位 3 名称	无				
	单位性质	无		电话	无	
	项目分工	无				



摘要	<p>慢性萎缩性胃炎（CAG）作为一种重要的胃癌前疾病，其有效防治可大大减少胃癌的发生。目前临床尚缺乏公认的、已确证的治疗方式干预 CAG，其发病南北方存在差异，而具有独特地理气候的重庆地区尚没有 CAG 证型及病机的相关研究报道，尚未形成中医特色优势病种的研究路径。我院在总结李延萍教授经验基础上创制的益胃消痞颗粒，前期研究证实临床研究、动物实验均证实其对 CAG 具有治疗作用，但尚无大样本、多中心、双盲双模拟的高质量随机对照实验进行论证，未形成针对 CAG 的系统诊疗方案，故探索适合重庆地区 CAG 优化的中医临床疗效验证研究具有必要性。课题组拟纳入符合标准的 CAG 患者 300 例，采用体质辨识、证型回顾、名老中医经验挖掘以及构建 CAG 数据库等方法以探索适合重庆地区 CAG 优化的中医临床路径；并通过大样本、多中心、随机双盲双模拟的方法，给予组给予益胃消痞颗粒，对照组给予益胃消痞颗粒模拟剂（有效成分为胃复春），主要运用定标活体胃黏膜以评估基线水平及治疗 6 月后的胃黏膜病理水平，观察胃黏膜病理评分，萎缩病灶及异型增生减少水平等主要结局指标；并观察胃镜结果、临床症状及患者自评量表等次要临床结局指标，以试图科学评价益胃消痞颗粒对 CAG 的临床疗效。</p>		
考核指标描述	<p>①形成诊断及治疗 CAG 的诊疗规范，构建诊疗 CAG 的专用数据库；②发表核心期刊论文至少 2 篇，培养研究生 3 名；③多中心、随机对照、双盲双模拟临床观察 CAG 患者 300 例，发表高质量 SCI 论文至少 1 篇；④减少胃癌发病率，减少 CAG 患者就诊频次，改善生活质量，最终降低 CAG 临床诊断及治疗的费用，形成并推广 CAG 单病种中医诊疗方案。</p>		
考核指标和验收依据	序号	考核指标	验收依据
	1	文献阅读及综述形成，回顾性分析 CAG 临床数据，挖掘名老中医经验，完成辨证-体质量表调研；	形成治疗 CAG 的临床路径，发表核心期刊论文至少 2 篇
	2	多中心、随机对照、双盲双模拟纳入并随访受试者 300 例患者	受试者胃镜、病理及 PRO 量表等相关资料，构建 CAG 的专用数据库
	3	撰写高质量论文 1-2 篇，培养研究生	一篇 SCI 正式录用通知，培养研究生 3 名
项目年度计划	起止时间		完成内容
	2019 年 10 月 01 日~2020 年 09 月 30 日		完成文献阅读及综述撰写，回顾性分析 CAG 临床数据，挖掘名老中医经验，完成辨证-体质量表调研，形成治疗 CAG 的临床路径；获取临床实验伦理批件及前期实验准备，发表核心期刊论文至少 2 篇
	2020 年 10 月 01 日~2021 年 09 月 30 日		多中心纳入受试者并进行随访，记录胃镜、病理及 PRO 量表等相关资料，构建 CAG 的专用数据库
	2021 年 10 月 01 日~2022 年 09 月 30 日		继续纳入患者，拟完成纳入 300 例患者，一篇 SCI 正式录用通知，培养研究生 3 名
关键词	慢性萎缩性胃炎；益胃消痞颗粒；脾胃虚弱证；多中心；双盲双模拟		

## 项目组主要成员(包括申请人)

姓名	出生年月	学历	专业	职称	单位	项目分工	签名
杨小军	1972-10-24	研究生	临床医学	正高级	重庆市中医院	负责人	杨小军
陈万群	1987-03-18	博士研究生	中医学(含民族医学)	中级	重庆市中医院	临床研究 实施	陈万群
唐昭荣	1985-06-28	研究生	中医学(含民族医学)	中级	重庆市中医院	胃镜随访	唐昭荣
周红	1988-05-17	研究生	中医学(含民族医学)	中级	重庆市中医院	胃镜随访	周红
黄丹	1987-08-03	硕士研究生	临床医学	中级	重庆市中医院	胃镜随访	黄丹
孙志华	1994-07-26	硕士研究生	中医学(含民族医学)	无	重庆市中医院	临床研究 实施	孙志华
唐小荏	1993-07-17	大学本科	中医学(含民族医学)	无	重庆市中医院	临床研究 实施	唐小荏
李飞	1993-02-21	大学本科	中医学(含民族医学)	无	重庆市中医院	临床研究 实施	李飞
陈宇桥	1995-07-20	大学本科	中医学(含民族医学)	无	重庆市中医院	临床研究 实施	陈宇桥



重庆市卫生健康委中医药科技项目经费预算表

单位: 万元

经费收入预算		经费支出预算	
科目	概算数	科目	概算数
市卫生健康委拨款	10.00	一、直接费用	18.00
单位自筹资金	10.00	1.设备费	0
(1) 自筹资金	10.00	2.材料费	11.00
(2) 风险投资	0	3.测试化验加工费	3.00
(3) 金融机构贷款	0	4.燃料动力费	0
(4) 其他	0.00	5.出版/文献/信息传播/知识产权事务费	2.00
		6.差旅、会议、国际合作与交流费	0
		7.劳务费	2.00
		8.专家咨询费	0
		9.其他支出	0
		二、间接费用	2.00
		1.管理费	0
		2.绩效支出	2.00
收入合计	20.00	支出合计	20.00

## 重庆市科卫联合中医药项目申报书正文

## 一、项目申请人情况介绍

## (一) 学习及工作经历 (包括近两年国内外进修学习情况)

时间	地点	学习及工作经历	
1992.9-1995.6	湖北民族学院	中医学	学生
1995.10-1999.8	湖北省沙阳县人民医院	内科	医师
1999.9-2002.7	南京医科大学	中西医结合消化病学	研究生/硕士
2002.7-2010.5	湖北省十堰市人民医院	消化内科	病区主任/副主任 医师
2005.9-2008.7	华中科技大学协和医院	内科学 (消化病学)	研究生/博士
2010.5-2013.5	重庆新桥医院	消化内科	副主任医师
2013.5-至今	重庆市中医院	脾胃科	科主任/主任医师
2016.4-2016.9	第三军医大学西南医院	肝胆外科 (ERCP专项)	进修
2017.3-2017.5	德国HELIOS Harseklinikum Stralsund	访问学者	内镜研修

## (二) 与本项目相关的学术论文、论著及科研成果

1. 杨小军, 田锋亮, 刘宇, 李延萍. 益胃消痞颗粒对胃黏膜肠化大鼠及相关炎症介质的影响. 世界中西医结合杂志, 2019, 14(02): 198-202.

2. 田锋亮, 李延萍, 杨小军等. 益胃消痞颗粒改善大鼠胃黏膜肠上皮化生的作用研究. 重庆医学 2018, 47 (33): 601-605.

3. 刘霞, 徐冲, 吴文辉, 郭小红, 孙全, 田锋亮. 益胃消痞颗粒质量标准研究. 中国中医药信息杂志, 2018, 25(03): 77-80.

4. 刘霞, 徐冲, 冷静, 郭小红, 田锋亮. 正交试验法优选益胃消痞颗粒的水提工



艺,中华中医药杂志,2018,33(04):1605-1607

5. 吴刺佳,谢慧民,田锋亮,李延萍,张成炎. 益胃消痰颗粒治疗慢性萎缩性胃炎 30 例. 中国中西医结合消化杂志, 2007(01): 57-58.

(三) 申请人正在承担的其它研究项目(名称、主研或参研、项目来源、起止时间等)

1. 杨小军, 慢性萎缩性胃炎中医防治方案研究, 市科委项目, 10 万, 2018-2019 年

2. 杨小军, 济生乌梅片预防结直肠腺瘤术后复发的临床研究, 成都中医药大学科技发展基金, 2018 年。

(四) 申请者近五年已完成科研项目的情况(名称、主研或参研、项目来源、起止时间等)

(1) 杨小军, TRPV1 在 IBS 内脏高敏感中的作用及机制研究, 重庆市科委, 2017-2019.

(2) 杨小军, 王仁强名中医传承工作室继续建设项目, 重庆市中医药, 2018.

(3) 杨小军, 中医优势病种特色诊疗技术研究及临床子课题-阶段性辨证治疗慢性萎缩性胃炎及癌前病变的研究及应用, 市卫计委, 10 万, 2016-2018 年。

## 二、立论依据

### (一) 研究开发意义

我国仍然是胃癌发病率及致死率均位居世界前列的国家,而慢性萎缩性胃炎(CAG)作为一种重要的胃癌癌前疾病,其有效防治势必大大减少胃癌的发生。目前现代医学主要以对症治疗、幽门螺杆菌根除治疗、内镜随访及外科手术,但上述治疗的时机及必要性未达成共识,且缺乏针对 CAG 的特效药物,成为治疗 CAG 的难点。中医中药因其所具有的特点:如个体化治疗、特效药直击病理改变、标本兼治、副作用小等,在《中国慢性胃炎共识意见》中得到推荐,CAG 为中医的优势病种。临床实践证实中医药可以控制、截断 CAG 进展,甚至可以逆转萎缩及肠化(IM)、异型增生。

现有最新“慢性萎缩性胃炎中西医结合诊疗共识意见(2017年)”将CAG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6种证型,认为脾胃虚弱与气滞血瘀互为因果,贯穿疾病始终。但相关研究发现CAG南北方存在差异,而重庆地区具有的特有地理气候环境下,尚没有有关这一地区的CAG证型及病机的相关研究报道。我院在总结李延津教授经验基础上创制的益胃消痞颗粒,早在2007年即经临床研究证实益胃消痞颗粒对CAG肠化(IM)及异型增生具有治疗作用,但还未形成院内制剂,未形成针对CAG的系统诊疗方案。结合目前中医研究CAG存在的问题,如缺少大样本、前瞻性的临床研究;临床中诊断、辨证分型及疗效判定缺少统一规范的标准;缺少对治疗后患者的长期随访研究;缺少中医中药在防治CAG方面的相关机理研究。故探索适合重庆地区CAG的优化的中医临床疗效验证研究具有必要性。

## (二) 国内外该领域的研究现状(应附主要参考文献及出处)

胃癌仍然是发病率及致死率均位居前列的恶性肿瘤,防治胃癌一直是我国医学研究的重要任务<sup>[1]</sup>。目前普遍认为胃癌是在Hp诱导下,由慢性非萎缩性胃炎、萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)、肠化生(IM)、异型增生(dysplasia),进而进展至胃癌的多步骤级联反应的过程<sup>[2]</sup>。

CAG作为胃癌前病变,其特征为正常胃黏膜腺体组织缺损,该特征被认为是癌前级联反应的首要步骤,长期持续的炎症可形成多灶性的胃窦和胃体的萎缩。IM代表正常胃黏膜上皮细胞被肠型细胞所取代,由于化生腺体取代了原有腺体出现在胃腺体缺失之处,故IM被认为是CAG的进展阶段<sup>[3]</sup>。经过大规模临床观察发现,Hp感染、萎缩范围、IM以及异型增生被认为是CAG进展至胃癌的危险因素<sup>[4-6]</sup>。基于Kimura和Takenoto内镜下分型系统<sup>[7]</sup>,大样本临床观察发现胃黏膜C0-C1萎缩型发展为胃癌的风险较低,而C3型或更严重的胃黏膜萎缩发展为胃癌的危险性极高<sup>[8]</sup>。

CAG的恶化进展导致胃黏膜功能不全,最终可导致胃酸缺乏,这种环境为恶性肿瘤、消化性溃疡创造了良好条件,同时影响主要维生素、微量元素、饮食和药物的吸收,甚至出现贫血<sup>[9,10]</sup>。故治疗CAG相关症状及阻断其进展至肿瘤,成为亟待解决的问题。现代医学对于轻至中度的CAG患者,除了推荐定期内镜随访以外,目前尚无已确证的有效治疗方式。故中医药成为研究治疗CAG的热点。

现有中医治疗CAG多根据其临床表现,将其归为祖国医学“胃脘痛”、“胃痛”、“嘈杂”等范畴。根据现有文献,多数医家认为CAG之病机为本虚标实,虚实夹杂之特点,脾胃虚弱为本,气滞血瘀痰凝为标,气虚、血瘀、痰凝互为因果。中医药治疗CAG具有独特优势已得到公认,即“个体化治疗、具有针对病理的特效药物、整体调理、毒副作用小、可长期调理”,治疗思想主要体现在“因机制



法，以病守方，随证配伍”三个方面<sup>[10]</sup>。并认为中医药治疗 CAG 的治疗起点在于缓解临床症状，延缓病变发展，治疗的最终意义在于逆转病理改变<sup>[10]</sup>。

益胃消痞颗粒乃我院李延萍教授在总结名老中医经验基础上建立的治疗 CAG 的处方<sup>[10]</sup>，具体方药如下：红参、三七、绞罗子、白术、当归、薏苡仁、浙贝母、莪术、法罗海、猴头菇等。其立法遵方暗合“脾虚络阻痰湿”病机，方中红参、白术、猴头菇为君以健脾补虚，因脾胃虚弱乃 CAG 的使动因素、发病之本；三七、莪术、当归为臣以活血化瘀通络，因胃络瘀阻为 CAG 致病的关键条件，佐以法罗海、绞罗子理气和胃，浙贝母、薏苡仁化湿祛痰，因络损脉结为 CAG 癌变的重要原因<sup>[10]</sup>。

益胃消痞颗粒乃经临床实践锤炼及检验而来，课题组认为胃黏膜癌前化生不仅与脾胃虚弱有关，而且与气郁、湿热、血瘀密切相关，从而形成“虚实夹杂、脾虚络阻”的病理特点。Hp 正如外邪，长期定植于中焦，与正气相搏结，使得脾胃轻清之气不得升发，气机郁滞，加之正气耗损，进一步影响气血运行，水湿布散，使脉络瘀阻，水湿痰凝，久则酿成瘀血。此外，湿浊痰瘀进一步耗损正气，使正气亏损，机体无力清除痰凝血瘀，形成恶性循环。又“脾主肌肉”，故胃黏膜萎缩变薄，不得承载受物，则纳食不馨，精微物质不得摄纳，痰湿血凝胶着难化，故而进展至胃癌。

这些气、瘀、湿、火、痰属于内生邪气范畴，相当于免疫调节因子紊乱导致炎症因子表达；而脾胃中焦中气为正气范畴，一旦正气受损，或可使邪气聚集深重而缠绵难愈，炎症刺激作用下进展至 IM 甚至胃癌。鉴于益胃消痞颗粒切合 CAG 病机，故理论上服用益胃消痞颗粒，不仅可以逆转胃黏膜萎缩、IM 病灶，而且可从源头上杜绝胃癌的产生，真正起到“未病先防”的作用。由此可见，益胃消痞颗粒所体现的行气、健脾、化痰、祛瘀等治法切合 CAG 病机，开展前瞻性临床实验观察益胃消痞颗粒的疗效具有研究必要性。

近 5 年课题组在重庆市基础与前沿研究计划资助下，采用 N-甲基-N'-硝基-N-亚硝基胍构建 IM 大鼠模型，给予益胃消痞颗粒干预后，治疗组较模型组胃黏膜 IM 受到抑制，从动物实验层次确证了益胃消痞颗粒可抑制大鼠 CAG 的进展，并探索了相关可能机制，如调节炎症通路，并试图在肠化的前期解痉多肽表达化生阶段进一步探索其起作用的机制<sup>[11-12]</sup>。同时，为了更好地控制益胃消痞颗粒的质量，保证临床用药安全有效，已建立益胃消痞颗粒的质量标准<sup>[13-14]</sup>。早在 11 年前，课题组就通过临床观察发现，益胃消痞颗粒在阻断及逆转胃黏膜 IM、异型增生方面疗效卓著<sup>[10]</sup>。但随着近年来对于 CAG 研究的深入，结合既往临床观察存在的局限性，如未排除 Hp 的影响，治疗前后活检未定标，未使用目前业界认可的食管自评量表（PRO）<sup>[15]</sup>等，故有必要结合最新评估标准多次进行益胃消痞颗粒的临床疗效评估。

基于上述研究，课题组拟纳入符合标准的 CAG 患者，采用体质辨识、证型回顾、名老中医经验挖掘以及构建 CAG 数据库等方法以探索适合重庆地区 CAG 优化的中医临床路径；并通过大样本、多中心、随机双盲双模拟的方法，治疗组给予益胃消痞颗粒，对照组给予益胃消痞颗粒模拟剂（有效成分为胃复春），主要运用定标活检胃黏膜以评估基线水平及治疗 6 月后的胃黏膜病理水平。观察胃黏膜病理评分，萎缩病灶及异型增生减少水平等主要结局指标；并观察胃镜结果、临床症状及患者自评量表等次要临床结局指标，以试图科学评价益胃消痞颗粒对 CAG 的临床疗效。

#### 参考书目

1. Torre, L.A., et al., Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin, 2015. 65(2): 87-108.
2. CORREA, P. and M.B. PLAZZULO, The gastric precancerous cascade, in Journal of Digestive Diseases. 2011. 2-9.
3. Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum, 1994. 61: 1-241.
4. Song, J.H., et al., Risk Factors for Gastric Tumorigenesis in Underlying Gastric Mucosal Atrophy. Gut Liver, 2017. 11(5): 612-619.
5. Kimura, K. and T. Takemoto, An Endoscopic Recognition of the Atrophic Border and its Significance in Chronic Gastritis. Endoscopy, 1969. 1(03): 87-97.
6. Masuyama, H., et al., Relationship between the degree of endoscopic atrophy of the gastric mucosa and carcinogenic risk. Digestion, 2015. 91(1): 30-6.
7. Camaschella, C. Iron-deficiency anemia. N Engl J Med. 2015. 372(19): 1832-43.
8. Sipponen, P. and H.I. Meckos. Chronic gastritis. Scand J Gastroenterol, 2015. 50(6): 657-67.
9. 魏玮, 杨洋. 慢性萎缩性胃炎诊治现状及中医药治疗优势. 中医杂志. 2016. 57(1): 36-40.
10. 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. 中国中西医结合杂志. 2015(12): 1424-1426.
11. 杨小军, 田锋亮, 刘宇, 李延萍. 益胃消痞颗粒对胃黏膜肠化大鼠及相关炎症介质的影响. 世界中西医结合杂志, 2019, 14(02): 198-202.
12. 田锋亮, 李延萍, 杨小军等. 益胃消痞颗粒改善大鼠胃黏膜肠上皮化生的作用研究. 重庆医学 2018. 47 (33): 601-605.
13. 刘霞, 徐冲, 吴文辉, 郭小红, 孙全, 田锋亮. 益胃消痞颗粒质量标准研究. 中国中医药信息



杂志, 2018, 25(03):77-80.

14. 刘霞, 徐冲, 冷静, 郭小红, 田锋亮. 正交试验法优选益胃消痞颗粒的水提工艺. 中华中医药杂志, 2018, 33(04):1605-1607

15. 燕东, 王少丽, 白宇宁, 等. 基于络病理论探析慢性萎缩性胃炎的中医病机. 中医杂志, 2015, 56(15): 1232-1285.

16. Wang, P., et al., [Development of a patient-reported outcome instrument for chronic gastrointestinal diseases: item selection]. Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao, 2012, 10(10): 1092-8.

### (三) 本项目的创新之处

(1) 以古文献为根基, 现代名老医家经验为资本, 重庆地区 CAG 发病人群体质为参考, 以建立适合重庆地区防治 CAG 的中医诊疗用药规范, 理念具有创新性。

(2) 通过辨证论治筛选脾胃虚寒 CAG 患者进行大样本、多中心、随机对照双盲双模拟试验, 以求科学验证益胃消痞颗粒治疗 CAG 的临床疗效, 以此为契机建立防治 CAG 的终生数据库。

## 三、研究方案

### (一) 研究目标

通过对慢性萎缩性胃炎(CAG)体质辨识、证型回顾、名老中医经验挖掘以及构建 CAG 数据库等方法以探索适合重庆地区 CAG 优化的中医临床路径; 并通过大样本、多中心、随机双盲双模拟的临床观察以评估益胃消痞颗粒的临床疗效, 以期开发中药新药防治胃癌提供科学依据。

### (二) 研究内容

1. CAG 的基本病机、治则、证候及用药配伍规律研究及体质相关性研究:

①文献研究; ② 回顾性研究重庆市中医院(2014 年 1 月至今)消化专家门诊慢性萎缩性胃炎相关病例, 进行数据挖掘整理; ③以重庆市中医院脾胃病科牵头, 脾胃病专科联盟中每家单位参与, 计划在研究周期内至少调研 600 例慢性萎缩性

胃炎的体质量表。

2. 拟纳入符合标准的临床受试者, 采用大样本、多中心、随机对照及盲法模式, 治疗组给予益胃消瘀颗粒, 对照组给予益胃消瘀颗粒模拟剂 (有效成分为胃复春), 主要运用定标活检胃黏膜以评估基线水平及治疗 6 月后的胃黏膜病理水平。观察胃黏膜病理评分, 萎缩病灶及异型增生消失水平等主要临床结局; 并观察胃镜结果、临床症状及患者自评量表等次要临床结局, 以试图科学评价益胃消瘀颗粒对 CAG 的临床疗效。

### (三) 拟解决的关键问题 (科学问题)

1. 脾虚为本, 气滞血瘀痰凝为标乃慢性萎缩性胃炎发生及进展的关键, 采用辨证与体质辨识相结合, 结合名老中医诊疗数据挖掘, 试图验证治疗 CAG 体现了辨体-辨证-辨病的医疗诊疗模式, 围绕 CAG 证候特点, 建立大样本数据库长期随访成为中医药研究 CAG 的新型模式。

2. 益胃消瘀颗粒是否对 CAG 具有治疗作用, 可阻断及逆转胃黏膜 IM、异型增生呢? 这是本课题需要解决的关键科学问题之二。12 年前课题组纳入 30 例 CAG 患者, 对照药物为胃复春片, 治疗 3 月后发现益胃消瘀颗粒可阻断及逆转胃黏膜 IM、异型增生; 同时又通过益胃消瘀颗粒干预 CAG 大鼠模型, 证实益胃消瘀颗粒可抑制大鼠 CAG 的进展。为了进一步明确益胃消瘀颗粒疗效, 此次课题组拟结合最新 CAG 疗效评估标准, 采用大样本、多中心、双盲双模拟的方法, 并采用治疗前后定标活检的方法, 以期科学评价益胃消瘀颗粒治疗 CAG 的临床疗效。

### (四) 拟采取的研究方法

#### 1. CAG 病机认识及证候特征

##### 1.1. 文献研究

##### (1) 文献检索方法:

①全面检索 1994-2018 年中国生物医学文献光盘数据库 (CBM disc)、中国生物医学期刊数据库 (CMCC)、中国学术期刊网 (CNKI)、重庆维普 (VIP)、万方等中文数据库。

②全面检索现有电子书数据库超声发现系统、读秀学术搜索、读秀电子图书包库。

③全面检索《黄帝内经》、《伤寒杂病论》、《金匮要略》、《脾胃论》等经典条目。



(2) 文献纳入标准:

①中医辨证治疗 CAG 的临床试验性研究、病例对照研究以及临床病例观察研究。

②专家辨证治疗 CAG 用药经验总结。

③辨证治疗 CAG 学术探讨与交流。

④古籍中包含“胃脘痛”、“胃痛”、“腹胀满病”、“嘈杂”、“呃逆”等病名的古文献条目。

(3) 文献研究: 运用 SPSS 21 软件数据库录入, 建立数据库进行统计分析。

1.2 回顾性研究

(1) 研究对象: 来自重庆市中医院(2014 年 1 月至今)消化专家门诊。

(2) 诊断标准: CAG 诊断标准参照《慢性萎缩性胃炎中西医结合诊疗共识意见(2017 年)》。

(3) 病例入选标准: 符合诊断的 CAG 患者, 伴或不伴肠化或异型增生; 服用中药汤剂治疗者; 治疗结果判定为好转或临床症状消失者。

(4) 病例排除标准: 合并严重肝、肾、造血系统等严重原发性疾病者; 长期合并使用对 CAG 有治疗作用的其他药物者。

(5) 研究方法:

①数据收集及提取: 应用“名老中医临床诊疗信息采集系统”进行病例资料提取录入, 建立专家诊疗 CAG 模块, 提取辨证和用药数据, 并对字段进行规范统一。

②统计分析: 利用 SQL Server 工具对患者的一般资料如症状、舌象、脉象进行描述性分析, 找出既往使用益胃清源颗粒干预的临床案例进行针对性分析。

③关联规则挖掘: 运用 Weka3.4 数据挖掘软件进行关联分析。

1.3 CAG 中医体质及证候特点

(1) 研究对象: 选择 2018 年 11 月至 2021 年 10 月在重庆市中医院就诊符合诊断标准, 确诊为“慢性萎缩性胃炎”患者 600 例, 以重庆市中医院脾胃病科牵头, 脾胃病专科联盟中每家单位至少纳入 30 例患者。

(2) 中医体质评定标准: 采用王琦教授《中医体质分类研究》调查问卷表制定《CAG 中医体质量表》收集体质信息, 参照 2009 年 4 月中华中医药学会颁布的《中医体质分类与判定》标准判定。

(3) 中医证候评定标准: 参照《慢性萎缩性胃炎中西医结合诊疗共识意见(2017 年)》及刘晶晶等的《慢性萎缩性胃炎中医证候调查问卷的设计思路与内容》, 设计调查问卷。

(4) 中医体质及证候规范采集: 规范数据采集环节, 通过培训采集人员确保数据采集的规范性, 无引导但协助患者根据自身情况填写《CAG 中医体质量表》。



(5) 体质积分计算方法: 根据《CAG 中医体质量表》的结果进行计算, 每 1 问题按 5 级评分, 计算原始分及转化分, 依标准判定体质类型。原始分=各个条目分值相加, 转化分数=[(原始分-条目分)/(条目分×4)]×100。具体判定标准为: 平和质转化分≥60 分, 且其他 8 种偏颇体质转化分均<40 分时, 判定为“基本是”; 否则判定为“否”, 偏颇体质转化分≥40 分, 判定为“是”; 30-39 分, 判定为“倾向是”; 小于 30 分, 判定为“否”。

(6) 统计学处理: 采用统计软件 SPSS21 建立数据库, 组间比较, 计量资料采用  $t$  检验, 计数资料采用卡方检验。

## 2. 随机对照、双盲双模拟研究以验证益胃消痞颗粒对 CAG 的临床疗效

### 2.1 受试者

在通过重庆市中医院伦理委员会审批条件下, 纳入自 2020 年 1 月至 2022 年 6 月在重庆市中医院消化科门诊或住院病人、脾胃病专科联盟所在医院中招募 CAG 患者, 参照我国慢性胃炎共识(2006 年, 上海), 纳入既往病理诊断为 CAG(伴或不伴 IM 或异型增生)的患者。要求受试者提供用药史、既往体检资料、胃镜检查报告及病理结果。

纳入标准: 参照 Gut 2000 维也纳胃肠上皮瘤分级标准, 纳入 18 岁至 70 岁, 萎缩及异型增生均在轻至中度的已确诊 CAG 患者, 男女不限; 参照慢性胃炎中医诊疗共识意见(2017)及慢性萎缩性胃炎中西医结合诊疗共识意见(2017 年), 根据主症和舌象必备, 加次症 2 项以上, 参考舌脉, 纳入脾胃虚弱证患者。

排除标准: 排除重度异型增生、可疑胃癌或其他肿瘤、胃手术史、严重系统性疾病(如心脑血管疾病、肝病、血液、肾病、肝脏或肺脏疾病等)、CAG 中西医结合诊疗共识意见中其他证型(肝胃气滞证、肝胃郁热证、脾胃湿热证、胃阴不足证、胃络瘀血证)、服用非甾体抗炎药物、孕妇及哺乳期妇女、不愿意治疗后重复复查胃镜的患者、不签署知情同意书者。

### 2.2 随机盲法及纳入例数

纳入受试者被随机接受益胃消痞颗粒或胃复春模拟益胃消痞颗粒剂(1:1), 采用随机数字表法, 用密封不透光的信封进行随机隐藏, 合格受试对象同意进入试验时, 信封才能被打开。临床医师、内镜医师、病理医师、受试者对于研究对象分组情况均不知情。根据既往 CAG 实验估计样本量, 设组间效应为 1.3%, 标准差为 4.9%, 检验水准 5%, 把握度 90%, 根据样本量估算公式, 估计每组所需有效样本量为  $n=135$ , 参照既往经验, 假定本案有 10%的失访, 每组样本量上调为 150 例。

### 2.3 模拟剂

胃复春模拟益胃消痞颗粒剂将使用与益胃消痞颗粒颜色、外观、气味相同的玉米淀粉混合胃复春有效成分组成, 要求外观包装一致。

## 2.4 干预方法

实验组给予口服重庆市中医院基础实验室所配制的益胃消痞颗粒（红参、三七、娑罗子、白术、当归、薏苡仁、浙贝母、莪术、法罗海、猴头菇等）。对照组予口服胃复春模拟胃消痞颗粒剂（包装及剂型均一致），以上2药均为饭后3次/日，连服6月。治疗期间，纳入受试者均应避免使用可能对于胃癌癌前病变具有疗效的药物，课题组每月对纳入受试者进行随访，在治疗前及6个月治疗结束后均应进行胃镜、病理活检及血清胃功能检测，以后每年定期进行上述指标的检测。

纳入本课题的每个受试者在接受治疗前均应检测<sup>14</sup>C呼气试验以确定是否有幽门螺杆菌（Hp）感染，所有Hp阳性患者均应接受标准Hp根除治疗方案，Hp均为阴性患者纳入该研究；6个月治疗结束后，需再次复查<sup>14</sup>C呼气试验。

## 2.5 胃镜检查

参照慢性胃炎的内镜分型分级标准及治疗的试行意见（2005，大连），分别钳取胃小弯距幽门2-3cm的胃窦处、胃角及胃体中部各1块，共3块。其他活检处根据内镜医师经验选择可疑病变处，活检深度必须达到固有层，为了避免采集标本的偏倚，保持治疗前后基线标准的精确性及一致性，每次活检均采用定标活检，注射印度墨汁以定标。

胃镜检查结果应包括黏膜颜色、斑块、糜烂、出血、黏膜皱襞减少、血管透见性、黏膜质地和肠化结节，分级为0级、1级、2级和3级。胆汁反流描述为有或没有。

## 2.6 病理诊断

活检标本被固定在10%福尔马林中，脱水后24小时内包埋到蜡块中，包埋时，组织应面向边缘，可添加少量伊红以提示包埋的方向，放置在黏膜水平面垂直于切缘。包埋的组织切割成4μm切片，用伊红（HE）染色作常规的免疫分析。组织诊断及分级参照中国慢性胃炎共识（2006，上海）及已更新的悉尼专家共识意见（1996）。每个标本均评估以下内容：异型增生、萎缩、IM、慢性炎症及急性炎症。萎缩定义为腺体缺失，分级为：无（0分）、轻度（1分）、中度（2分）或重度（3分）；IM：根据胃黏膜组织被化生组织取代的比例分级为（0-3）。异型增生被定义为非典型细胞和结构重组，参照适用于胃黏膜肿瘤的分级标准分为轻度、中度及重度。分别由重庆市中医院病理科两个独立的病理学家进行阅片，如存在争议，则该病理片将再次由两位病理学家进行独立阅片，直到达成一致意见为止。

## 2.7 症状积分及患者自评量表（PRQ）

症状积分将在纳入受试者后及治疗过程中（1次/月），症状严重程度积分如下：0=无（无症状），1=轻度（偶有症状，不强烈），2=中度（能耐受但强烈），

3=严重（强烈而不可忍受），频率积分分为0-4：无/无（0），偶有/周（1），时有/周（2），大多数时间/周（3），一直/周（4）。对于每个症状，积分的计算为频率乘以严重程度。所有的症状积分被累加为总的症状积分。

慢性胃肠疾病的 PRO 量表为 35 个项目，包括 6 个维度：反流、消化不良、便秘、一般状况、情绪及社会功能。除了食欲减退分为 4 个水平（0-3）以外，其他所有的项目分为 5 个水平（0-4）。

## 2.8 测量指标

### （1）主要结局指标

组织评分、病灶及异型增生减少的水平为主要结局指标。计算治疗前后不同组间病理评分（所有病理评分的均值）。所有受试者在治疗 6 个月后病灶的应答水平（改善或消失）用百分比计算。比较不同组间异型增生的减少程度。

### （2）次要结局指标

比较治疗 6 个月后内镜结果积分改变，比较总的症状积分及每个症状积分，不同组间 PRO 量表的比较。

### （3）安全评估

每月随访记录受试者不良反应，评估任何不良反应的严重程度及与该研究的可能关系，必要时退出该研究。

## 2.9 统计学方法

采用 SPSS 21.0 进行统计分析。两组之间计量资料用  $t$  检验，多组之间计量资料采用方差分析；计数资料采用卡方检验，总体疗效评价采用秩和检验： $P < 0.05$  有统计学意义。

## （五）技术路线和实验方案

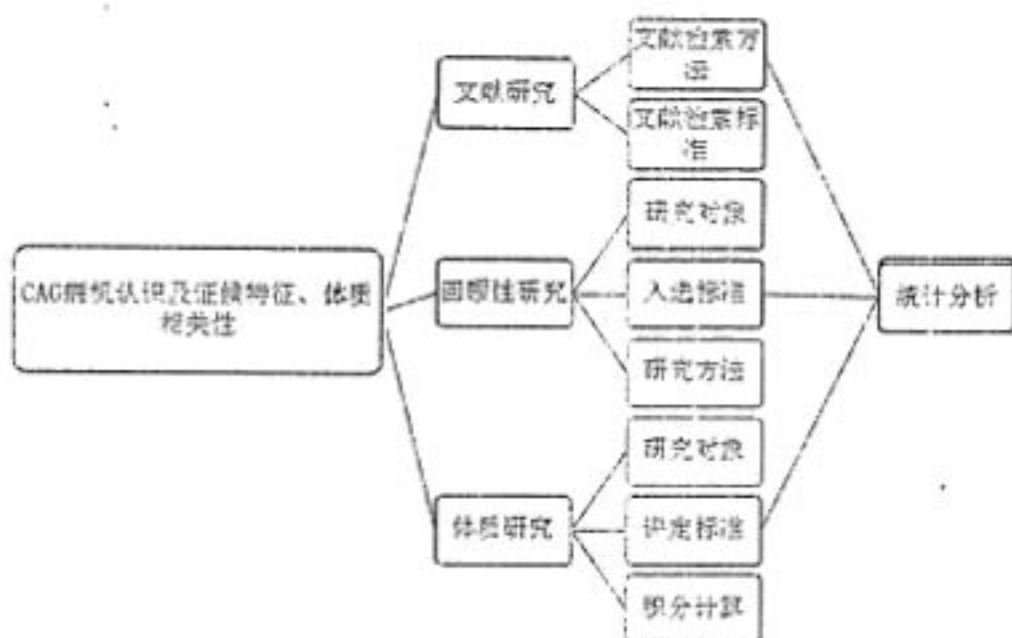
实验方案：1. CAG 的基本病机、治则、证候及用药配伍规律研究及体质相关性研究；①文献研究；②回顾性研究重庆市中医院（2014 年 2 月至今）消化专家门诊慢性萎缩性胃炎相关病例，进行数据挖掘整理；③以重庆市中医院脾胃病科牵头，脾胃病专科联盟中每家单位参与，计划在研究周期内至少调研 600 例慢性萎缩性胃炎的体质量表。

2. 拟纳入符合标准的临床受试者，采用随机对照及盲法模式，治疗组给予益胃消痞颗粒，对照组给予益胃消痞颗粒模拟剂（有效成分为胃复春），主要运用定标活检胃黏膜以评估基线水平及治疗 6 个月后的胃黏膜病理水平，观察胃黏膜



病理评分、萎缩病灶及异型增生消失水平等主要临床结局；并观察胃镜结果、临床症状及患者自评量表等次要临床结局，以试图科学评价益胃消痞颗粒对 CAG 的临床疗效。

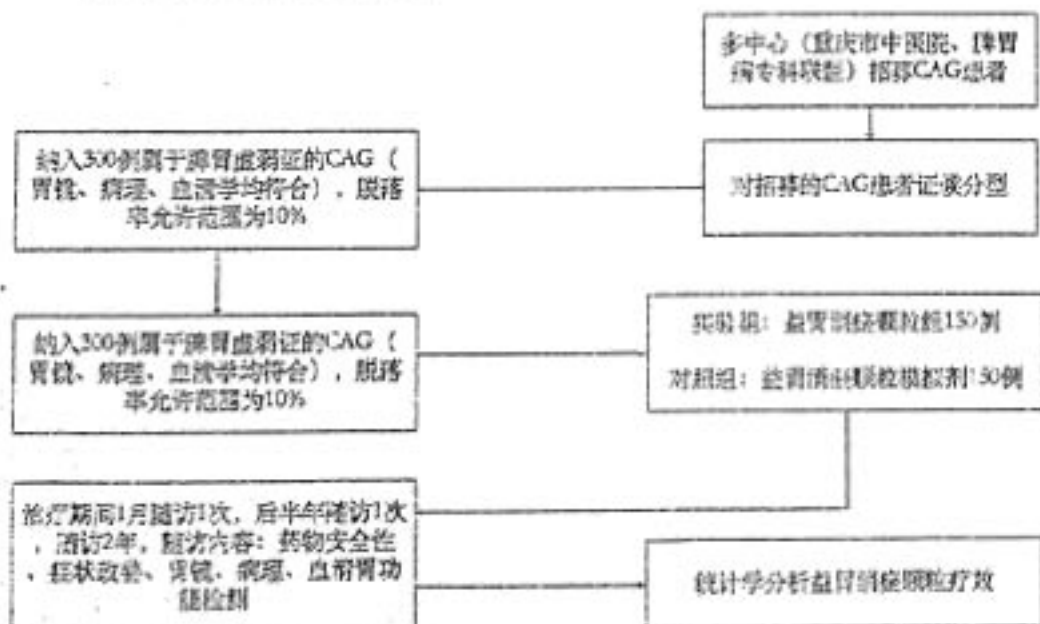
#### 技术路线一



#### 技术路线二

### （六）项目可行性分析

1. 研究基础扎实，目标切实：前期临床研究在中药“益胃消痞颗粒”逆转



CAG 肠上皮化生方面做了大量工作,为本课题的实施奠定了良好的基础,课题研究目标的选择建立在该基础和对国内外大量文献分析和推理的基础上,具有较充分的理论依据,确保了研究目标切实可行。

2. 相关实验技术成熟:动物模型的建立及临床实验的开展,申请人所在科室具备该方面研究条件。

3. 课题组成员知识结构合理:本课题组由3种人才组成:以具有中医背景的高年资临床医师为核心的临床医师团队、病理学医师及在读研究生组成。研究团队核心组成人员都具有极强的科研研究水平,可以胜任本课题所涉及到的工作。同时脾胃病专科联盟的为本研究提供了多中心临床实验的可能,保证了丰富的患者资源。

四、现有技术基础(包括与本项目相关的已完成的研究工作情况、专利申请等)

#### (一) 与本项目有关的研究工作积累和已取得的研究工作成绩

申请者目前所在重庆市中医院脾胃病科课题组长期从事益胃消痞方对胃黏膜IM、异型增生的临床与实验研究,在重庆市卫计委支持下完成了“中医优势病种特色诊疗技术研究”与临床子课题“阶段性辨证治疗慢性萎缩性胃炎及癌前病变的研究及应用”,目前在研课题为“慢性萎缩性胃炎中医防治方案研究”(重庆市科委资助)。证实益胃消痞颗粒对慢性萎缩性胃炎IM及异型增生具有治疗作用。并进行了相关机制探讨,主要成果如下:

1. 益胃消痞颗粒干预IM模型大鼠后,HE染色检测不同组间大鼠胃黏膜状况,提示益胃消痞颗粒对大鼠胃黏膜IM具有抑制作用,且可能通过调节YWXY能够改善萎缩性胃炎肠化,其机制可能与抑制NF- $\kappa$ B表达,降低TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、MDA含量水平,升高GAS、SOD1、SOD2含量水平有关。



空白对照组 (Blank) 大鼠胃黏膜：黏膜上皮完整，固有层见密集排列的腺体，腺体大小、形态规则，散在少量淋巴细胞，未见胃黏膜萎缩。

模型组 (Model) 大鼠胃黏膜：黏膜显示慢性炎，黏膜腺体减少，排列紊乱，可见囊性扩张的腺体，腺上皮可见不同程度的IM，固有层淋巴细胞灶性浸润。

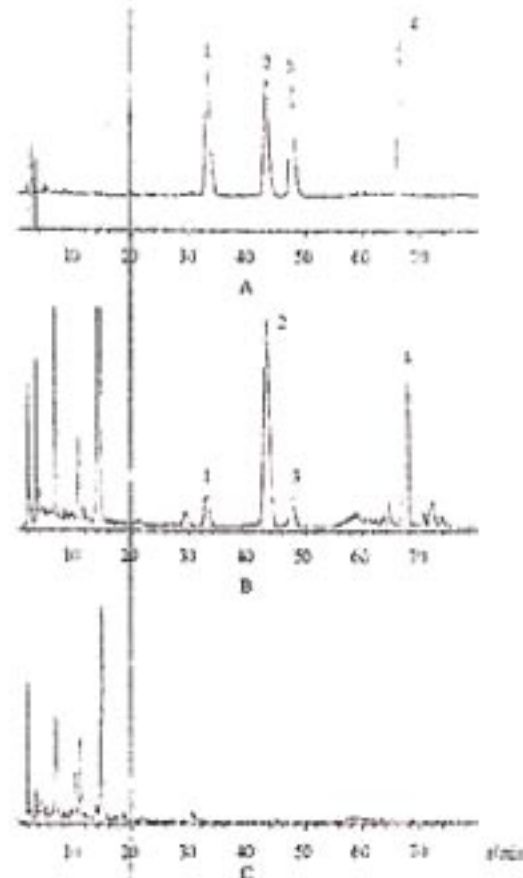
模型组-YWXY高剂量组 (Yh)：可见黏膜萎缩程度减轻，腺体增多，排列规则，散在淋巴细胞、浆细胞浸润。

模型组-YWXY中剂量组 (Ym)：黏膜萎缩程度减轻，腺体排列规则，IM明显减少，可见淋巴细胞、浆细胞散在浸润，小血管扩张充血纤维组织增生。

模型组-YWXY低剂量组 (Yl)：黏膜仍见萎缩，但较模型组稍减轻，黏膜腺体稍增加，囊性扩张腺体减少，排列稍规则，IM减少，可见固有层淋巴细胞灶性浸润，小血管扩张充血。

2. 课题组采用薄层色谱法 (TLC) 定性鉴别白术、当归和石斛，采用 HPLC 同时测定三七皂苷 R1、人参皂苷 Rg1、人参皂苷 Rb1 及人参皂苷 Re 的含量。该方法准确可靠，重复性好，可用于益胃消痞颗粒的质量控制。





#### 相关论文:

1. 杨小军,田锋亮,刘宇,李延萍. 益胃消痞颗粒对胃黏膜肠化大鼠及相关炎症介质的影响. 世界中西医结合杂志, 2019, 14(02):198-202.
2. 田锋亮,李延萍,杨小军等. 益胃消痞颗粒改善大鼠胃黏膜肠上皮化生的作用研究. 重庆医学 2018, 47(33): 601-605.
3. 刘霞,徐冲,吴文辉,郭小红,孙全,田锋亮. 益胃消痞颗粒质量标准研究. 中国中医药信息杂志, 2018, 25(03):77-80.
4. 刘霞,徐冲,冷静,郭小红,田锋亮. 正交试验法优选益胃消痞颗粒的水提工艺. 中华中医药杂志, 2018, 33(04):1605-1607

#### (二) 已具备的实验条件, 尚缺少的实验条件和拟解决的途径

重庆市中医院脾胃病科拥有高级职称 7 人, 博士 2 人, 硕士学历 11 人, 科室目前在读研究生 11 人, 研究团队可以胜任本课题所涉及到的各项工作。再次, 我科为重庆市重点专科及重点学科, 拥有开放床位 66 张, 拥有内镜室、病房、门诊三位一体的结构, 可以满足关于 CAG 的研究。再次, 我科拥有全国名老中医“王仁强传承工作室”, 在总结和传承名老中医经验基础上积累了丰富的经验。

同时,由我科牵头的包括江北、合川、云阳、巫山、石柱及遵义绥阳、青海西宁市城北区、贵州思南等 41 家医疗单位组成“重庆中医脾胃病专科联盟”,基本覆盖了西南地区,已开展了脾胃病诊疗规范、远程协作、多中心临床研究等,为本研究打下了重要的硬件基础。

## 五、附件（作为系统的附件上传不放在正文中）

1. 医学文献信息检索机构的查新报告。
2. 涉及到患者的临床研究项目,应有该医疗卫生机构医学伦理委员会的审查意见。
3. 涉及实验动物的项目,必须有符合要求的医学实验动物及其设施,并符合实验动物伦理审查要求。
4. 涉及病原微生物实验的研究项目,提供相关的生物安全实验室备案凭证复印件。
5. 承诺书。
6. 其他必要的附件。

《重庆市卫生健康委中医药科技项目申报书（任务书）》“合同”页

一、甲方：重庆市卫生健康委员会

同意将：益胃消痞颗粒治疗慢性萎缩性胃炎多中心、双盲双模拟的 RCT 研究  
列为重庆市 2019 年度科卫联合中医药科研项目。项目资助金额：10.00 万元。

科技主管（签章）：



二、乙方：课题承担单位

匹配研究经费：10 万元。

课题负责人（签章）：杨小军

同意按中医药科研项目管理有关办法完成工作。

负责人（签章）：



财务负责人（签章）：



课题承担单位（盖章）

2019年

8月

23日



三、合同共同条款

1、任务执行过程中，乙方如需变更任务书内容时，需报甲方备案或批准后实施。在未接到正式批准前，乙方须按原任务书履行，否则所产生的后果由乙方负责。

2、项目研究任务以《申请书》中列出的“研究内容、考核内容以及验收依据”为准。

3、被终止或取消的项目，乙方有义务退回剩余经费。

4、如遇特殊情况，可另作补充协议。