

加味旋覆代赭汤对反流性食管炎的有效性 及临床安全性的研究

李运峰 卢华峰 张德丽

(河南省濮阳市第三人民医院中医科, 濮阳, 457000)

摘要 目的:观察加味旋覆代赭汤对反流性食管炎的有效性及其临床安全性的作用。方法:选取2011年9月至2016年12月河南省濮阳市第三人民医院收治的反流性食管炎患者100例,随机分为对照组和观察组,对照组口服兰索拉唑;观察组在对照组基础上给予加味旋覆代赭汤。详细记录患者反流症状并根据胃灼热、反酸及胸痛症状严重程度记0、1、2、3分;检测食管压力分别检测受试者食管下括约肌静息压(LESP)、食管下括约肌松弛率(LESR)、食管体部下段蠕动波压力(LEPP)、食管体异常收缩百分数,同时进行食管阻抗-pH联合监测和安全性评价。结果:1)经治疗后2组胃灼热、反酸和胸痛的症状积分均下降($P < 0.05$),观察组下降程度优于对照组($P < 0.05$)。2)治疗后除异常收缩百分数外,下括约肌静息压、下段蠕动波压力和下括约肌松弛率均见明显提高($P < 0.05$),其中观察组优于对照组($P < 0.05$)。3) pH < 4,酸反流的情况下,经治疗后总时间、立位时间和卧位时间均见明显下降($P < 0.05$),其中观察组下降程度低于对照组($P < 0.05$)。4)观察组仅有2例出现恶心的不良反应,原因为中药的特殊苦味;对照组不良反应发生率较观察组高($P < 0.05$),口干10%,头晕2%,恶心8%。结论:加味旋覆代赭汤能有效改善反流性食管炎患者胃灼热、反酸、胸痛等临床症状且临床用药安全性良好。

关键词 加味旋覆代赭汤;反流性食管炎;有效性;安全性

Study on Effectiveness and Clinical Safety of Modified Xuanfu Daizhe Decoction in the Treatment of Reflux Esophagitis

Li Yunfeng, Lu Huafeng, Zhang Deli

(The Third People's Hospital of Puyang, Puyang 457000, China)

Abstract Objective: To observe the effectiveness and clinical safety of Modified Xuanfu Daizhe Decoction in the treatment of reflux esophagitis. **Methods:** A hundred cases of reflux esophagitis patients treated in the hospital from September 2011 to December 2016 were included and randomly divided into control group and observation group. Patients in the control group were treated with lansoprazole, while patients in the observation group were additionally given Modified Xuanfu Daizhe Decoction. Symptoms of patients with reflux esophagitis, including heartburn, acid reflux and chest pain, were carefully recorded and categorized into the score of 0, 1, 2, or 3 according to the severity of symptoms. Lower esophageal sphincter pressure (LESP), lower esophageal sphincter relaxation rate (LESR), lower esophageal body peristalsis pressure (LEPP) and the percentage of abnormal contraction of esophageal body were detected for the esophageal pressure and esophageal impedance-pH was jointly monitored and its safety was evaluated. **Results:** 1) Symptoms like heartburn, acid reflux and chest pain of the two groups were improved after the treatment ($P < 0.05$), and the observation group improved more greatly than the control group ($P < 0.05$). 2) Except for abnormal systolic percentage, the resting pressure of lower sphincter, lower peristalsis pressure and relaxation rate of lower sphincter were all improved obviously ($P < 0.05$), among which the observation group was better than those of the control group ($P < 0.05$). 3) When PH < 4 of acid reflux, the total time after treatment, orthostatic time and supine time were significantly shortened ($P < 0.05$), and the observation group was lower than the control group ($P < 0.05$). 4) There were only two cases of nausea and adverse reactions in the observation group due to the special bitter taste of Chinese medicine. The incidence of adverse reactions in the control group was higher than that in the observation group ($P < 0.05$), with 10% dry mouth, 2% dizziness and 8% nausea. **Conclusion:** The prescription of Modified Xuanfu Daizhe Decoction may improve acid reflux, heartburn, chest pain and other clinical symptoms for patients with reflux esophagitis and its clinical safety is good.

Key Words Modified Xuanfu Daizhe Decoction; Reflux esophagitis; Effectiveness; Safety

中图分类号:R256.3 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.08.028

反流性食管炎病程缠绵,患者常有胃灼热、反酸 甚至胸痛等症状,严重影响患者生命质量,反复难愈

日渐影响患者心理健康,目前现代医学治疗反流性食管炎主要以质子泵抑制剂及胃肠动力药的使用为主,这些疗法不良反应多、药物费用高、且需长期维持治疗对抗易复发的疾病特点^[1-2]。纵观古文献书籍未见反流性食管炎的病名,因此根据反流性食管炎临床表现,其属于中医学“吞酸”“反胃”“呃逆”“胸痹”“噎膈”“梅核气”等范畴,汉代张仲景在《伤寒论》中指出:“少阳之胜,则病热客于胃,心烦而痛,目赤,呕酸……”,明确病位在食管和胃,而“脾家受寒,不能运化……停于上焦,则吞酸饱闷”,综上可得,与肝脾相关,病机标本为脾气虚弱,胃气上逆,邪实为外感寒、热、痰、瘀等邪气,临床上多表现为虚实夹杂、寒热错杂为主^[3-4],根据中医精髓辨证论治,笔者选择寒热错杂证的反流性食管炎纳入研究,以加味旋覆代赭汤由半夏泻心汤和旋覆代赭汤组成进行治疗,此二方皆出自张仲景《伤寒论》,笔者以加味旋覆代赭汤进行临床反流性食管炎治疗,旨在为临床制定有效治疗方案提供科学依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2011年9月至2016年12月河南省濮阳市第三人民医院收治的反流性食管炎患者100例,随机分为对照组和观察组,每组50例,对照组中男22例,女28例,年龄18~65岁,平均年龄(48±2.3)岁;内镜下分级中A级15例,B级16例,C级14例,D级5例;观察组中男24例,女性26例,年龄19~64岁,平均年龄(47±1.9)岁;内镜下分级中A级16例,B级16例,C级13例,D级5例。2组在年龄、性别和内镜下分级等一般情况方面比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 西医参照《中国胃食管反流病共识意见》中反流性食管炎的诊断标准;中医参照《胃食管反流病中医诊疗共识意见》中符合的反流性食管炎,证型选择寒热错杂证:口渴不饮,气上冲心,胸中疼热,饥不欲食,食则呕吐或吐蛔,厥逆不利^[5-6]。

1.3 纳入标准 1)内镜检查确诊为反流性食管炎患者;2)年龄30~80岁;3)患者胃灼热、反流持续3周以上;4)发病检查前至少7d未用PPI疗法;5)签署知情同意书。

1.4 排除标准 1)排除感染性食管炎;2)排除恶性肿瘤、腹部术后等引起的反流;3)排除伴严重心肝肾疾病患者;4)排除依从性差的精神心理疾病患者。

1.5 脱落与剔除标准 1)治疗过程中配合差者;2)患者自行退出本研究;3)出现严重并发症或并发症者;4)虽然完成试验,但服药量不在应服量的80%~

120%范围内;5)泄盲或紧急揭盲的病例。

1.6 治疗方法 对照组口服兰索拉唑(汕头经济特区鮑滨制药厂生产,国药准字H10980136)15mg/次,3次/d,餐前服用。观察组:在对照组基础上给予加味旋覆代赭汤,方剂处方:旋覆花9g、代赭石9g、制半夏12g、黄芩9g、干姜9g、党参9g、黄连3g、生姜10g、炙甘草9g、大枣4枚,诸药以400mL水煎煮得浓缩药液200mL,1剂/d,早晚各100mL温服。2组疗程均为8周。

1.7 观察指标

1.7.1 详细记录患者反流症状 根据胃灼热、反酸及胸痛症状严重程度记0、1、2、3分,具体如下,0分指无症状;1分症状轻微;2分介于1分和3分;3分症状明显,不能忍受,需休息和药物治疗。

1.7.2 检测食管压力 患者检查前1d禁烟酒、咖啡、浓茶等,在禁食水至少6h后采用食管测压仪采用荷兰MMS(Medical Measurement Systems B.V)公司的多导胃肠功能测定仪。使用高分辨八道毛细灌注测压系统,分别检测受试者食管下括约肌静息压(LESP)、食管下括约肌松弛率(LESR)、食管体部下段蠕动波压力(LEPP)、食管体异常收缩百分数。

1.7.3 联合监测食管阻抗-pH 患者检查前1d禁烟酒、咖啡、浓茶等,在空腹12h以上后采用Ohmega动态阻抗pH联合监测系统(MMS公司产品)进行食管抗阻-pH联合监测,将电极放置于距下食管括约肌(LES)上方5cm处,记录24h内食管pH<4.0的前提下总时间百分比、立位时间百分比和卧位时间百分比等参数。

1.7.4 安全性评价 观察记录患者不良反应发生情况,不良反应发生率=发生不良反应例数/总例数×100%。

1.8 疗效判定标准 按临床症状程度分级和发作频率的评分标准计算症状积分,显效:总积分为0;显效:总积分减少≥16分;有效:总积分减少≥6分;无效:总积分减少<6分。以缓解+显效计算显效率,缓解+显效+好转计算总有效率。内镜下食管炎消失为显效,改善≥1个级别为有效,改善不明显为无效。

1.9 统计学方法 运用统计学软件SPSS 18.0进行数据的统计学分析处理,计量资料均以(平均值±标准差)来表示,组间比较中当符合正态分布采用 t 检验,不符合正态分布则采用秩和检验;组内比较采用配对 t 检验。计数资料都采用非参数卡方等检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组治疗前后反流性食管炎症状积分比较
治疗前2组反流性食管炎症状积分比较未见明显差异($P > 0.05$);经治疗后2组胃灼热、反酸和胸痛的症状积分均下降($P < 0.05$),观察组下降程度优于对照组($P < 0.05$)。见表1。

表1 2组治疗前后反流性食管炎症状积分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	胃灼热	反酸	胸痛
观察组($n = 50$)			
治疗前	3.3 ± 1.1	3.1 ± 1.2	3.3 ± 1.3
治疗后	0.7 ± 0.2* Δ	0.7 ± 0.3* Δ	0.4 ± 0.1* Δ
对照组($n = 50$)			
治疗前	3.2 ± 1.3	3.1 ± 1.4	3.3 ± 1.4
治疗后	1.5 ± 0.8 Δ	1.8 ± 0.6 Δ	1.6 ± 0.7 Δ

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与治疗前比较, $\Delta P < 0.05$

2.2 2组治疗前后食管压力测定结果 治疗后除异常收缩百分数外,下括约肌静息压、下段蠕动波压力和下括约肌松弛率均见明显提高($P < 0.05$),其中观察组优于对照组($P < 0.05$)。见图1,表2。

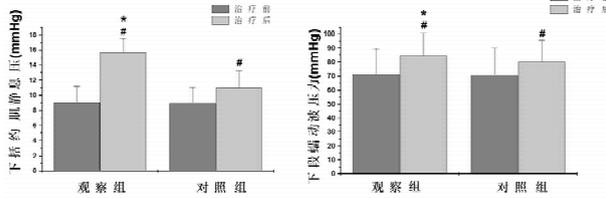


图1 2组治疗前后食管压力测定结果

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与治疗前比较,# $P < 0.05$

表2 2组治疗前后食管压力测定结果($\bar{x} \pm s$)

组别	下括约肌松弛率(%)	异常收缩百分数(%)
观察组($n = 50$)		
治疗前	64.12 ± 13.64	31.47 ± 16.22
治疗后	96.64 ± 21.65* Δ	10.03 ± 6.72* Δ
对照组($n = 50$)		
治疗前	63.87 ± 14.15	32.05 ± 15.14
治疗后	70.41 ± 13.69 Δ	25.94 ± 10.26 Δ

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与治疗前比较, $\Delta P < 0.05$

表3 2组治疗前后24 h食管pH监测比较($\bar{x} \pm s$)

组别	pH < 4 总时间 (%)	pH < 4 立位时间 (%)	pH < 4 卧位时间 (%)
观察组($n = 50$)			
治疗前	33.2 ± 6.8	19.8 ± 4.6	34.8 ± 5.1
治疗后	7.2 ± 1.5* Δ	3.4 ± 1.1* Δ	4.5 ± 1.2* Δ
对照组($n = 50$)			
治疗前	33.5 ± 7.1	20.1 ± 4.3	35.2 ± 4.8
治疗后	11.6 ± 1.2 Δ	10.6 ± 2.7 Δ	4.4 ± 1.3 Δ

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与治疗前比较, $\Delta P < 0.05$

2.3 2组治疗前后24 h食管pH监测比较 pH < 4,酸反流的情况下,经治疗后总时间、立位时间和卧

位时间均见明显下降($P < 0.05$),其中观察组下降程度低于对照组($P < 0.05$)。见表3。

2.4 安全性评价 观察组仅有2例出现恶心的不良反应,原因为中药的特殊苦味;对照组不良反应发生率较观察组高($P < 0.05$),口干10%,头晕2%,恶心8%。

表4 不良反应发生率比较[例(%)]

组别	口干	头晕	恶心
观察组($n = 50$)	0(0.00)	0(0.00)	2(4.00)
对照组($n = 50$)	5(10.00)	1(2.00)	4(8.00)

3 讨论

寒热错杂证的反流性食管炎,寒气过旺导致郁滞生热,寒热错杂使肝气肝木生长,而肝气太盛又导致肝木乘土损伤脾胃,脾胃损伤,气机逆乱,胃气上逆则出现反酸,胃灼热等反流的症状,肝气过旺,寒热错杂,内痰蕴生,出现易怒易烦恼等,郁而不舒,不通则痛,则出现胸痛的症状,因此本研究主要以胃灼热、反酸和胸痛为主要症状,并进行症状积分评估^[7-8]。结果显示加味旋覆代赭汤能有效改善反流性食管炎胃灼热、反酸和胸痛的症状积分,概因半夏泻心汤治疗“但满不痛”及“呕而肠鸣”之痞,七味相配,寒热并用,辛开苦降,补气和胃;而旋覆代赭汤治疗“心下痞硬,噎气不除者”,降逆化痰、益气和胃,使中焦健运,清升浊降,痰浊得除。两方相加共十味药物,半夏、干姜、生姜、旋覆花、代赭石、黄连、黄芩、代赭石性微温,可去五脏间寒热,降气止呕,是为君药;黄连、黄芩、代赭石苦寒降逆除热,其中代赭石性偏寒,属于矿石类药物,质重平肝降逆;党参、炙甘草、大枣甘温益气以疗中虚。两方共用达到健脾益气、降逆化痰、散寒除热的目的,通过扶正祛邪,使脾胃气机升降恢复正常,共奏消痰除痞,和胃降逆之效。

反流性食管炎是多种生理病理因素引起的胃和十二指肠内容物反流,损伤食管黏膜及下食管括约肌,正常人静息状态下下食管括约肌保持张力性收缩,其压力高于胃内压5~10 mmHg,由于这种压力差有效组织了胃十二指肠内容物的反流。生理情况下,烟酒咖啡浓茶等食物会引起下食管括约肌的压力下降,因此在检查食管压力时要求患者禁食烟酒浓茶,以保证研究中获取的数据的客观性^[9-10]。食管24 h pH监测能客观地反映生理状态下食管内pH的变化,可准确检测出反流性食管炎患者的食管病理性酸反流,精确检测出酸反流总时间、立位时间和

卧位时间及次数、食管近端酸反流的百分比,从而准确诊断反流性食管炎,食管蠕动功能联合食管 24 h pH 监测更有效直接的共同对患者的诊断和指导后期的治疗提供依据^[11]。本研究发现 40~60 岁为发病高峰年龄,且男女发病无差异,反流性食管炎的发病期病理因素繁多,包括食管下括约肌压力低下、不适当一过性食管下括约肌松弛、食管廓清的异常、食管黏膜抵抗力的改变以及胃排空延迟等。随着年龄增长,人体功能的自然退化,食管平滑肌发生了相应的结构变化,在中老年人中食管平滑肌逐渐松弛萎缩,萎缩后直接导致食管体部蠕动功能降低,同时由于食管下括约逐渐松弛且萎缩变薄,导致食管下括约肌静息压降低,从而食管抗阻功能减弱,反流性食管炎发病率增高;中老年人随着年龄增长,人体功能的自然退化唾液等分泌物减少,食管上皮的增生、修复能力下降,再加上可能饮食不适当或药物因素,可以直接损害食管黏膜或使食管下括约肌压力减弱,这些都是促使反流性食管炎的发生的主要因素之一^[12-14]。本研究结果显示,加味旋覆代赭汤治疗后下括约肌静息压、下段蠕动波压力和下括约肌松弛率均见明显提高,异常收缩百分数明显下降;且 PH < 4,酸反流总时间、立位时间和卧位时间均见明显下降,其疗效优于对照组。通过安全性分析结果显示观察组仅有 2 例出现恶心的不良反应,原因为中药的特殊苦味;对照组不良反应发生率较观察组高 ($P < 0.05$),口干 10%,头晕 2%,恶心 8%,说明加味旋覆代赭汤治疗反流性食管炎的安全性较好,适用临床推广。

综上所述,加味旋覆代赭汤治疗反流性食管炎能有效改善其胃灼热、反酸和胸痛等临床症状,其疗效与加味旋覆代赭汤提高食管下括约肌静息压、下段蠕动波压力和下括约肌松弛率,同时降低异常收缩百分数明显、PH < 4 酸反流总时间、立位时间和卧位时间有关,临床安全性较好,是治疗寒热错杂证反流性食管炎的有效治疗方法之一。

参考文献

- [1] Leiman DA, Riff BP, Morgan S, et al. Alginate therapy is effective treatment for GERD symptoms: a systematic review and meta-analysis [J]. *Dis Esophagus*, 2017, 30(5): 1-9.
- [2] Yamashita Y, Yamamoto A, Tamamori Y, et al. Side overlap esophago-gastrostomy to prevent reflux after proximal gastrectomy [J]. *Gastric Cancer*, 2017, 20(4): 728-735.
- [3] 师宁, 陈建新, 刘敏, 等. 基于因子分析和复杂网络技术的反流性食管炎证素分布特点研究 [J]. *中华中医药杂志*, 2015, 30(1): 66-69.
- [4] 王彦, 魏玮. 半夏泻心汤加减联合雷贝拉唑治疗反流性食管炎的临床观察 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2013, 8(2): 200-202.
- [5] 中华中医药学会脾胃病分会. 胃食管反流病中医诊疗共识意见 (2009, 深圳) [J]. *中医杂志*, 2010, 51(9): 844-847.
- [6] 林三仁, 许国铭, 胡品津, 等. 中国胃食管反流病共识意见 2006 年 10 月三亚 [J]. *胃肠病学*, 2007, 12(4): 233-239.
- [7] 李力强, 张贵锋, 曾艺文, 等. 左金丸加味辨证治疗反流性食管炎的临床研究 [J]. *中药新药与临床药理*, 2016, 26(2): 286-290.
- [8] 朱晓燕, 朱生梁. 反流性食管炎中医辨证与胃镜表现、胆汁反流及 HP 感染的相关性研究 [J]. *北京中医*, 2004, 23(6): 323-325.
- [9] Gad EN, Mostafa M, Hamdy E, et al. Short and long-term results of laparoscopic total fundic wrap (Nissen) or semifundoplication (Toupet) for gastroesophageal reflux disease [J]. *Hepatogastroenterology*, 2014, 61(135): 1961-1970.
- [10] Zhang J, Cui PL, Lv D, et al. Gastroesophageal reflux in cirrhotic patients without esophageal varices [J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(13): 1753-1758.
- [11] 徐敏, 郭继中, 王磊, 等. 食管测压及 24 小时食管 pH 监测在老年胃食管反流病中的应用 [J]. *临床荟萃*, 2011, 26(17): 1523-1525.
- [12] 廖祥丽, 蒋耀光, 王如文, 等. 食管测压及 24 小时食管 pH 监测的临床应用 [J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2004, 11(2): 151-152.
- [13] Monnerat MM, Lemme EM. Eosinophilic esophagitis: manometric and pHmetric findings [J]. *Arq Gastroenterol*, 2012, 49(2): 113-117.
- [14] Ribeiro MC, Araújo AB, Terra-Júnior JA, et al. LATE EVALUATION OF PATIENTS OPERATED FOR GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE BY NISSEN FUNDOPLICATION [J]. *Arq Bras Cir Dig*, 2016, 29(3): 131-134.

(2017-06-05 收稿 责任编辑:王明)