

左金丸治疗对肝火犯胃证反流性食管炎患者 胃肠道自主神经功能的影响

张 博 李 乔 谢冰昕

(中国中医科学院广安门医院南区,北京,102618)

摘要 目的:察和分析左金丸治疗对肝火犯胃证反流性食管炎患者胃肠道自主神经功能的影响。方法:选取2016年1月至2017年1月中医科学院广安门医院南区消化科收治的肝火犯胃证反流性食管炎患者78例,将患者随机分为观察组及对照组,每组39例。对照组予以西药奥美拉唑肠溶胶囊结合枸橼酸莫沙必利片口服治疗,观察组则加以左金丸口服治疗,分别在治疗前、治疗后记录2组患者的临床症状积分、内镜分级,自主神经检测数值,并进行临床疗效评定。结果:经过1个月治疗后,对照组的总有效率为84.61%,观察组的总有效率为94.44%,观察组的总有效率优于对照组($P < 0.05$);内镜下可见观察组的改善程度明显优于对照组($P < 0.05$);2组的临床症状积分和反流病诊断问卷(RDQ)评分均较治疗前降低($P < 0.05$),且观察组优于对照组($P < 0.05$);2组治疗后的LF提高,HF降低($P < 0.05$),观察组优于对照组($P < 0.05$)。结论:结合左金丸治疗肝火犯胃证反流性食管炎可以更加有效的调节患者的胃肠道自主神经功能,缓解反酸、胸骨后灼痛等临床症状,提高临床疗效。

关键词 左金丸;反流性食管炎;肝火犯胃;反流病诊断问卷评分;内镜分级;自主神经功能;临床疗效;机制

Zuojin Pill in Treating Gastrointestinal Autonomic Nerve Function of Reflux Esophagitis with Liver Fire Invading Stomach Syndrome

Zhang Bo, Li Qiao, Xie Bingxin

(1 South District, Guang'anmen Hospital of China Academy of Chinese Medicine Sciences, Beijing 102618, China)

Abstract Objective: To observe and analyze the effects of Zuojin Pill on gastrointestinal autonomic nerve function in treating reflux esophagitis with liver fire invading stomach syndrome. **Methods:** A total of 78 cases of reflux esophagitis patients with liver fire invading stomach syndrome who were admitted in our hospital from January 2016 to January 2017 were randomly divided into observation group and control group, with 39 cases in each group. The control group was given western medicine Omeprazole Enteric-coated Capsules with Mosapride Citrate Tablets for oral treatment, and observation group was given oral administration of Zuojin Pill. The clinical symptoms, endoscopic grading, autonomic detection value, and the clinical curative effect evaluation before and after treatment were recorded respectively. **Results:** After 1 month of treatment, 1) the total effective rate of treatment group was 84.61%, and the total effective rate of observation group was 94.44%, which was better than 84.61% in the treatment group ($P < 0.05$); 2) under endoscopy, the degree of improvement in the observation group was significantly better than the control group ($P < 0.05$); 3) the clinical symptoms scores and RDQ of two groups were lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the observation group was better than the control group ($P < 0.05$); 4) after treatment, LF of both groups were increased, and HF decreased ($P < 0.05$). The observation group was better than the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Zuojin Pill in treating reflux esophagitis with liver fire invading stomach syndrome can more effectively regulate the patient's gastrointestinal autonomic nerve function, relieve the clinical symptoms of acid reflux, pain behind the sternum, and improve clinical curative effect, which is worthy of promotion and application.

Key Words Zuojin Pill; Reflux esophagitis; liver fire invading stomach; RDQ; Endoscopic grading; Autonomic nervous function; Clinical curative effect; Mechanism

中图分类号:R289.1 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.04.011

胃食管反流病(Gastroesophageal Reflux Disease, GERD)是指由于各种原因所致胃、十二指肠内容物反流入食管,引发食管(如反酸、烧心、胸骨后疼痛

等)或食管外(如吞咽困难、咳嗽、吸入性肺炎等)症状^[1]。其可分为反流性食管炎(Reflux Esophagitis, RE)和非糜烂性反流病(NERD)^[2]。虽然中医学没

基金项目:北京中医药科技发展资金青年研究项目(QN2014-013)

作者简介:张博(1982.10—),女,大学本科,主治医师,研究方向:糖尿病神经病变,E-mail:liqiaozb@163.com

通信作者:李乔(1982.10—),女,大学本科,主治医师,研究方向:消化胃肠神经病变,E-mail:43981457@qq.com

有该病名字,但根据其临床表现,可归属于“吐酸”“胃痛”“胃痞”“反胃”“梅核气”“胸痹”等的范畴,多因情志不畅、感受外邪、素体脾胃虚弱、情志不畅、饮食不洁等,病位在胃,涉及肝脾,饱食劳作,而致肝郁化火,横逆犯胃,致胃失和降,引起胸骨后灼热疼痛,泛酸,口苦咽干等症,属中医“胃痛”范畴^[3]。

既往关于 GERD 或者 RE 的治疗均以采用质子泵抑制剂(Proton Pump Inhibitors, PPI)抑酸治疗为主,但有研究表明 PPI 具有肝肾功能损害和抑制抗血小板药疗效的不良反应^[4]。此外,有学者提出,RE 患者反流症状和胃肠道自主神经功能显著相关,因此,我们可以推测,调节 RE 患者的自主神经功能,就可以改善其反流、烧心、吞咽困难等症状^[5]。近年来,中药对治疗 RE 的疗效和安全性备受关注,虽然起效慢,但可起到“治标治本”且不良反应小的作用^[3]。故本研究采用左金丸为主方,以 78 例肝火犯胃证反流性食管炎患者为研究对象进行探索,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月至 2017 年 1 月间于我院消化科收治的肝火犯胃证反流性食管炎患者 78 例,通过随机数值表法将患者分为观察组及对照组,每组 39 例。对照组男 17 例,女 22 例,年龄 20~65 岁,平均年龄(41.63±13.42)岁,平均病程(11.43±3.15)个月;观察组男 19 例,女 20 例,平均年龄(40.88±12.74)岁,平均病程(11.62±2.98)个月。2 组性别、年龄、病程、症状轻重等比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 1)西医诊断标准:根据 2012 年中华学会消化病学分会制定的《反流性食管病诊断治疗方案》进行本研究西医诊断标准的制定。2)中医诊断标准参照中管局《中医病证诊断疗效标准》《中药新药临床研究指导原则》中胃脘痛“肝火犯胃证”的内容制定本研究中中医诊断和疗效评定标准。

1.3 纳入标准 1)符合本研究西医诊断标准及胃脘痛“肝火犯胃证”的中医诊断标准者;2)年龄 20~65 岁,病程>6 个月,经内镜检查,确诊为反流性食管炎者;3)就诊前 1 个月为进行相关药物治疗者;4)经医学伦理委员会通过并签署知情同意书者。

1.4 排除标准 1)不符合本研究的诊断和纳入标准者;2)合并有其他胃肠道疾病者,如消化道出血、消化性溃疡、消化道肿瘤等;3)无法完成消化内镜检查者;4)严重心脑血管疾病或严重肝、肾功能不全,精神疾病者;5)妊娠及哺乳期妇女。

1.5 脱落与剔除标准 1)在治疗过程中因故中途退出者;2)对本研究提供治疗药物出现不良或过敏反应,需要进行治疗者;3)患者无法配合治疗,依从性较差者。

1.6 治疗方法 1)对照组予以枸橼酸莫沙必利片(江苏豪森药业股份有限公司,国药准字 H19990315)5 mg,口服,3 次/d;奥美拉唑肠溶胶囊(阿斯利康制药有限公司,国药准字 H20030413)20 mg,口服,2 次/d。共治疗 4 周。2)观察组在对照组用药的基础上,加以左金丸(天津中新药业集团股份有限公司乐仁堂制药厂,国药准字 Z12020516)治疗,3 g,口服,2 次/d。共治疗 4 周。治疗期间,禁烟酒及辛辣刺激之品。

1.7 观察指标

1.7.1 内镜分级评定 根据中华医学会消化内镜分会于 2004 年修订的《中国消化内镜学会分级标准》制定,共分为 0-Ⅲ级。0 级:正常(镜下可见有组织学改变);a 级:镜下见点状或条状发红、糜烂<2 处,外周无融合;I b 级:可见点状、条状发红、糜烂≥2 处,无融合;Ⅱ级:内镜下见条状发红、糜烂,并有融合,但并非全周性,融合<75%;Ⅲ级:镜下见广泛发红、糜烂性融合呈全周性,融合≥75%。

1.7.2 自主神经功能检测 在治疗前和治疗后进行自助神经检测,检测前均嘱患者禁食烟、酒、茶或辛辣刺激的物品,保持 7 h 以上充足睡眠,以免造成测量误差,测量时让患者保持放松,于一间安静的治疗室内进行测量。检测仪器使用自主神经检测系统(ANS-1 型,北京富立叶科技有限公司),分别记录低频功率(LF)值和高频功率(HF)值。其中 LF 值可反映交感神经的兴奋性,HF 值则反映迷走神经的兴奋性。

1.7.3 临床症状评定 1)症状积分评定:参考《中药新药临床研究指导原则》制出本研究的症状积分评定标准。评定内容包括以下几个方面:胃脘疼痛、烧心、发酸、胸胁疼痛、急躁易怒、舌苔脉象等方面。将各出现的症状按轻重程度记为 0~3 分,分别对 2 组患者治疗前后进行评估。2)使用反流性疾病问卷(Reflux Diagnostic Questionnaire, RDQ),对患者的症状进行评估。评估内容包括反酸、反食、烧灼痛、胸骨柄后疼痛的程度和频率。严重程度分值区间在 1~5 分,症状频率评估分为 0~5 分。RDQ 症状积分分值为严重程度加症状频率分值之和。分数越高,症状越严重。

1.8 疗效判定标准 参考《中药新药临床研究指导

原则》制定的疗效指数改善标准及内镜分级标准对本次研究的临床疗效进行评定。疗效指数 = (治疗前症状积分 - 治疗后症状积分) / 治疗前症状积分 × 100%。痊愈:烧心、反酸、胃痛等临床症状消失,疗效指数 ≥ 90%,内镜分级为 0 级;显效:烧心、反酸、胃痛等临床症状体征基本消失,90% > 疗效指数 ≥ 60%,内镜分级提高 2 级或以上;有效:烧心、反酸、胃痛等临床症状明显改善,60% > 疗效指数 ≥ 30%,内镜分级提高 1 级或以上;无效:烧心、反酸、胃痛等临床症状未见改善,疗效指数 < 30%,内镜下观察和治疗前无变化。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据处理,计量资料用 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较则用 t 检验,计数资料用率表示,用 χ^2 检验。使用 Spearman 秩相关系数分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组治疗后临床疗效比较 经过 1 个月治疗后,观察组的总有效率优于对照组 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组临床疗效比较

组别	痊愈 (例)	显效 (例)	有效 (例)	无效 (例)	总有效率 (%)
对照组 ($n = 39$)	11	14	8	6	84.61
观察组 ($n = 39$)	14	13	10	2	94.87 *

注:与对照组比较, * $P < 0.05$

2.2 2 组临床症状积分和 RDQ 积分比较 治疗后,2 组的临床症状积分和 RDQ 积分均较治疗前降低 ($P < 0.05$),且观察组的改善程度明显优于对照组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 2 组症状积分和 RDQ 积分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	症状积分	RDQ 积分
对照组 ($n = 39$)		
治疗前	18.15 ± 3.32	14.73 ± 4.25
治疗后	8.83 ± 2.52 *	8.51 ± 2.66 *
观察组 ($n = 39$)		
治疗前	18.21 ± 3.47	14.56 ± 4.31
治疗后	5.56 ± 1.75 * [△]	5.64 ± 2.24 * [△]

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.05$;与对照组治疗后比较, [△] $P < 0.05$

2.3 2 组内镜分级比较 治疗前,2 组在治疗前内镜分级差异无统计学意义 ($P < 0.05$),治疗后,观察组内镜下 II、III 级例数减少程度明显优于对照组 ($P < 0.05$)。见图 1。

2.4 2 组自主神经功能比较 治疗后 LF 提高, HF

降低 ($P < 0.05$),且观察组 LF 提高和 HF 降低幅度明显优于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

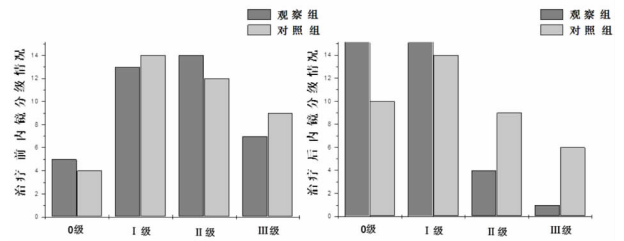


图 1 2 组内镜分级比较

表 3 2 组自主神经功能比较 ($\bar{x} \pm s$, nu)

组别	LF	HF
对照组 ($n = 39$)		
治疗前	26.36 ± 4.25	67.35 ± 9.83
治疗后	51.73 ± 8.46 *	39.16 ± 5.43 *
观察组 ($n = 39$)		
治疗前	26.15 ± 4.48	68.52 ± 10.31
治疗后	59.53 ± 8.34 * [△]	28.24 ± 4.45 * [△]

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.05$;与对照组治疗后比较, [△] $P < 0.05$

2.5 反流症状评分与自主神经功能相关性分析 LF 与症状积分成负相关 ($r = -0.830, P < 0.05$), HF 与症状积分呈正相关 ($r = 0.851, P < 0.05$)。见图 2。

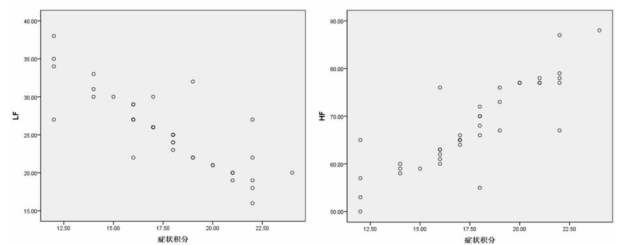


图 2 反流症状积分与自主神经功能的相关性

3 讨论

近年来,反流性食管炎 (Reflux Esophagitis, RE) 发病率逐年上升,其发病机制可能为:食管下括约肌 (LES) 松弛、食管廓清能力下降、胃肠道排空障碍、食管黏膜屏障破坏等^[2]。尤其是随着饮食结构的改变,咖啡、乙醇等食物会使食管下段括约肌松弛,加重反流症状。该病在中青年人中发病率最高^[6]。随着反流物 (尤其是胃酸) 不断腐蚀和破坏食管黏膜屏障,严重者可并发 Barrett 食管,即为食管癌的癌前病变^[7-8]。传统的 PPI 治疗无法缓解 RE 症状,这部分患者为难治性 RE 患者^[9]。有研究表明,RE 患者存在胃肠道自主神经功能异常,表现为空腹交感活性增高,副交感活性降低^[10]。因此,改善患者的自主神经功能,可能改善其症状。

肝火犯胃证反流性食管炎,又称肝胃郁热证,患者常见症状有反酸烧心,呕吐酸苦水,胸骨后隐痛不适,舌红,苔黄腻,脉数^[11]。其主要治疗原则为:清肝泄热^[3],代表方为左金丸。左金丸原方出自《丹溪心法》,一名回令丸,由“黄连六两、吴茱萸一两”组成,两药之比例为 6:1,其原方作用以“泻肝火”为主^[3,11]。古来组方简单,专治肝火旺、横逆犯胃之证”。左金丸加味汤,方中黄连清泻肝火,又清胃热,肝火得清白不犯胃,胃热得清,胃气自降,为方中主药;少佐吴茱萸,辛能制酸,热能制寒,助黄连和胃降逆;因火热伤阴,故用芍药,炙甘草甘化阴,缓急止痛;玄胡、枳实理气止痛;海螵蛸、煅瓦楞制酸和胃;白术、山楂健脾消食,合用可清肝和胃健脾,恢复胃系功能^[11]。

左金丸是通过药物的作用兴奋食管下端括约肌,同时抑制减少胃液的分泌,中和胃酸及杀菌作用,使食管黏膜消化炎症反应得以缓解,逐步消失,从而改善食管下端括约肌的抗反流功能,从而达到治愈反流性食管炎的目的^[12-13]。本研究中,我们采用使用反流性疾病问卷(Reflux Diagnostic Questionnaire, RDQ),对患者的症状进行评估^[14],评估内容包括反酸、反食、烧灼痛、胸骨柄后疼痛的程度和频率。该积分对评估 RE 患者症状及其病情严重程度,操作简便、敏感性高^[14]。本研究证实左金丸对改善反流、烧心症状和降低 RDQ 症状积分的明显效果。

此外,研究发现,左金丸改善 RE 患者症状或是通过调节患者自主神经功能来实现^[15]。2 组治疗后的 LF 提高, HF 降低($P < 0.05$),观察组优于对照组($P < 0.05$)。这为进一步证实自主神经功能异常为 RE 的重要发病机制。但该研究采用的空腹标准心血管自主神经检查方法只能定性反映自主神经功能,且易受干扰。有研究发现以标准心血管自主神经检查法检测 GERD 患者,空腹自主神经功能异常与反流症状积分正相关口,但该研究仅将自主神经功能评价为正常或异常,未区分自主神经功能异常的类型和程度^[16]。因此,关于其具体确切机制仍有待进一步研究。

综上所述,结合左金丸治疗肝火犯胃证反流性

食管炎可以更加有效的调节患者的胃肠道自主神经功能,缓解反酸、胸骨后灼痛等临床症状,提高临床疗效。

参考文献

- [1] Cicala M, Emerenziani S, Guarino MP, et al. Proton pump inhibitor resistance, the real challenge in gastro-esophageal reflux disease [J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(39): 6529-6535.
- [2] 薛红. 埃索美拉唑联合莫沙必利治疗反流性食管炎 52 例临床观察 [J]. 中国药业, 2014, 23(9): 19-21.
- [3] 涂铭, 吴晓锐, 李林. 雷贝拉唑钠与多潘立酮联合熊去氧胆酸治疗胆汁反流性食管炎效果观察 [J]. 中国医药, 2014, 9(4): 522-524.
- [4] Alawi K, Keeble J. The paradoxical role of the transient receptor potential vanilloid 1 receptor in inflammation [J]. Pharmacol Ther, 2010, 125(2): 181-195.
- [5] Luo XJ, Peng J, Li YJ. Recent advances in the study on capsaicinoids and capsinoids [J]. Eur J Pharmacol, 2011, 650(1): 1-7.
- [6] 傅梦杰. 上海地区反流性食管炎危险因素及与肝胃郁热证的相关性研究 [D]. 上海: 上海中医药大学, 2016.
- [7] 史丽芳, 苏秉忠, 李艳梅. 成束蛋白在反流性食管炎、Barrett 食管和食管腺癌中的表达及意义 [J]. 内蒙古医学杂志, 2016, 48(5): 516-519, 封 4.
- [8] 朱宝宇, 宋德锋, 施春雨, 等. 胃食管反流病发病机制研究进展 [J]. 中国实验诊断学, 2015, 19(2): 344-346.
- [9] 景明. 症因脉治 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 58.
- [10] Reddy MA, Zhang E, Natarajan R. Epigenetic mechanisms in diabetic complications and metabolic memory [J]. Diabetologia, 2015, 58(3): 443-55.
- [11] 王晓燕. 反流性食管炎中医证型分布规律及其与胃镜表现相关性的初步研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2008.
- [12] Li E, Zhang Y. DNA methylation in mammals [J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2014, 6(5): a019133.
- [13] 张洁玉, 李振宇, 谢晶日. 左金胶囊治疗反流性食管炎(肝胃不和证)有效性和安全性临床研究 [J]. 中医药学报, 2016, 44(4): 41-44.
- [14] 黎可京, 邱小蕾. 莫沙必利联合铝碳酸镁治疗胆汁反流性胃炎的疗效分析 [J]. 检验医学与临床, 2014(8): 1046-1047.
- [15] Peng J, Li YJ. The vanilloid receptor TRPV1: role in cardiovascular and gastrointestinal protection [J]. Eur J Pharmacol, 2010, 627(1-3): 1-7.
- [16] 吴登峰, 黄中华, 陈思杰. 联合应用巴氯芬、埃索美拉唑和莫沙必利治疗难治性胃食管反流病的疗效 [J]. 胃肠病学, 2014, 17(12): 725-729.

(2017-09-23 收稿 责任编辑: 杨觉雄)