

“蒲苓连夏方”治疗痰热郁阻型难治性胃食管反流病 29例临床研究

翟付平¹ 王力普¹ 李春蕾¹ 白海燕² 李维康¹ 刘凯娟¹ 马伟¹

(1. 河北中医学院研究生院, 河北石家庄 050091; 2. 河北中医学院附属医院, 河北石家庄 050011)

摘要 目的: 观察自拟蒲苓连夏方治疗难治性胃食管反流病患者的临床疗效。方法: 60例痰热郁阻型难治性胃食管反流病患者随机分为治疗组与对照组, 每组30例, 最终2组各完成29例。治疗组予蒲苓连夏方中药汤剂治疗, 对照组予雷贝拉唑钠肠溶胶囊联合枸橼酸莫沙必利片治疗, 2组疗程均为8周。观察并比较2组患者治疗前后胃食管反流病问卷(Gerd-Q)评分、中医证候积分、24h食管阻抗-pH监测结果及汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分情况, 并评估中医证候疗效。结果: 治疗后2组患者Gerd-Q评分均明显低于治疗前($P < 0.001$), 治疗组明显低于对照组($P < 0.05$)。治疗后治疗组各项中医证候积分及总分均明显低于治疗前($P < 0.05$), 其中反食、嗝气、胃脘不适、口干口苦、神疲乏力、食欲不振、寐差、大便稀溏积分及总分均明显低于对照组($P < 0.05$)。治疗组中医证候疗效总有效率为89.66%, 明显高于对照组的75.86% ($P < 0.05$)。治疗后2组患者24h食管阻抗-pH监测各项指标均较治疗前明显改善($P < 0.05$), 治疗组反流总次数、非酸性反流次数、 > 5 min酸反流($\text{pH} < 4$)次数、最长反流时间、Demeester评分等指标改善程度明显优于对照组($P < 0.05$)。治疗后治疗组患者HAMD评分明显低于治疗前($P < 0.05$), 也明显低于对照组治疗后($P < 0.05$)。结论: 蒲苓连夏方能有效改善痰热郁阻型难治性胃食管反流病患者胃酸指标及各项中医证候, 明显缓解抑郁情绪, 且指标、症状改善及疗效均显著优于常规西药治疗。

关键词 胃食管反流; 痰热郁阻; 蒲苓连夏方; 抑郁

中图分类号 R571.05 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2021)11-0027-04

基金项目 河北省中医药管理局科研计划项目(2019017)

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是由过多的胃、十二指肠内容物反流至食管后引起的, 表现为反酸烧心、胃脘胀满、隐痛等症状的较为常见的消化系统疾病^[1]。西医认为, GERD的主要病理特征为上消化道动力障碍, 其发病机制主要为食管下括约肌功能降低, 尤其是一过性食管下括约肌松弛是引起本病最主要的因素^[2]。目前治疗本病的主要方法为应用标准剂量的质子泵抑制剂(PPI)^[3], 多数患者服药后症状明显改善, 但仍约有40%的患者应用双倍PPI治疗4~8周后, 其烧心、反流等症状仅部分缓解甚至无缓解, 临床称之为难治性胃食管反流病(RGERD)^[4-5]。由于RGERD病情缠绵, 易反复发作, 部分患者伴见抑郁焦虑状态。白海燕教授认为RGERD的主要病机为肝郁痰阻、湿热互结, 故以化痰解郁、清热利湿为治疗大法, 自拟蒲苓连夏方治疗取得较好的疗效。本研究观察了蒲苓连夏方对痰热郁阻型RGERD患者胃酸反流指标及抑郁量表评分等的影响, 并与常规西药治疗者进行疗效比较, 现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取2019年6月至2019年12月于河北中医学院附属医院门诊及病房确诊为RGERD且证属痰热郁阻的患者60例, 运用随机数字表法分为治疗组与对照组, 每组30例。最终治疗组失访1例, 对照组因出现其他不适脱落1例, 2组各完成29例。治疗组男18例, 女11例; 平均年龄(51.10 ± 10.06)岁; 平均病程(2.76 ± 1.12)年; 平均体质指数(BMI)为(22.92 ± 2.53) kg/m^2 。对照组男16例, 女13例; 平均年龄(50.24 ± 9.48)岁; 平均病程(2.59 ± 1.09)年; 平均BMI为(23.71 ± 2.73) kg/m^2 。2组患者性别、年龄、病程等一般资料比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。本研究经河北中医学院附属医院医学伦理委员会审批通过。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照《胃食管反流病中西医结合诊疗共识意见(2017年)》^[6]拟定RGERD诊断标准: 具有典型的GERD症状, 如明显烧心、反酸、胸骨后灼痛等; 按医嘱连续服用标准剂量的PPI治

疗8周后,症状未得到明显改善;胃食管反流病问卷(gastroesophageal reflux disease questionnaire, Gerd-Q)评分 ≥ 8 分。

1.2.2 中医辨证标准 参照《胃食管反流病中医诊疗专家共识意见(2017)》^[7]和《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[8],并结合临床经验拟定RGERD痰热郁阻证中医辨证标准。主证:烧心,反酸,暖气甚则呕吐,胸胁不适,情志不舒时症状加重。次证:食少纳差,口干口苦,神疲乏力,寐差,大便秘结,舌红苔薄白或黄腻,脉弦或弦数。符合2项主证及2项次证(舌脉必须具备其一),即可诊断为痰热郁阻证。

1.3 纳入标准 符合RGERD西医诊断标准及痰热郁阻证中医辨证标准;年龄18~65岁;自愿参加本研究并签署知情同意书。

1.4 排除标准 入组前¹⁴C呼气试验结果为阳性,运用标准四联疗法治疗2周、停药4周后复查¹⁴C呼气试验仍为阳性者;患食管癌、食管贲门失弛缓症者;曾行胃大部切除术者;有精神疾病、长期服用抗抑郁药物,或入组前经汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分评为重度抑郁(HAMD评分 ≥ 35 分)者;既往服用中药出现过敏者;某些疾病引起GERD者,如干燥综合征或食管裂孔疝等;合并脑、心、肺、肝、肾等严重疾病者;妊娠期或哺乳期患者。

1.5 脱落标准 未能完成本方案所规定的疗程及观察周期者;依从性较差,或同时参与其他临床观察者。

2 治疗方法

2.1 治疗组 予蒲公英连夏方中药汤剂口服。药物组成:石菖蒲15g,郁金12g,黄连9g,栀子12g,茯苓15g,清半夏9g,厚朴9g,柴胡12g,枳壳12g,白芍10g,川芎9g,生牡蛎15g,浙贝母12g,瓜蒌皮10g,仙鹤草12g,炙枇杷叶12g。每日1剂,由河北省中医院煎药室代煎,每剂煎为2袋,每袋200mL,早晚饭后2h各温服1袋。

2.2 对照组 予雷贝拉唑钠肠溶胶囊(珠海润都制药股份有限公司,国药准字H20050228,规格:10mg/粒),每日1次,每次20mg,于早餐前服用;枸橼酸莫沙必利片(鲁南贝特制药有限公司,国药准字H19990317,规格:5mg/片),每日3次,每次5mg,分别于早中晚餐前30min服用。

2组患者均遵医嘱按时服药,嘱清淡饮食,忌辛辣油腻、酸甜之品,同时调畅情志,保持心情愉悦。2组均以治疗8周为1个疗程,治疗1个疗程后观察疗效。

3 疗效观察

3.1 观察指标

3.1.1 Gerd-Q评分 于治疗前后对2组患者进行Gerd-Q评分。Gerd-Q评分共6项内容,详见表1。要求患者回忆过去1周内各种症状发生的频率,按0~3分进行评分,总分为各项分数之和,范围为0~18分^[9]。

表1 Gerd-Q评分标准 单位:分

项目	过去1周内症状发生的频率			
	0 d	1 d	2~3 d	4~7 d
烧心	0	1	2	3
反流	0	1	2	3
上腹痛	3	2	1	0
恶心	3	2	1	0
睡眠障碍	0	1	2	3
额外使用非处方药	0	1	2	3

3.1.2 中医证候积分 治疗前后评价2组患者的中医证候积分。根据《胃食管反流病中医诊疗专家共识意见(2017)》^[7],并参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[8]及赵荣莱教授临床经验^[10]拟定中医证候量化积分表。主证(烧心,反酸,暖气甚则呕吐,情志不舒时症状加重)及次证(食少纳差,口干口苦,神疲乏力,寐差,大便秘结,舌红苔薄白或黄腻,脉弦或弦数)按无、轻、中、重分别记0、2、4、6分与0、1、2、3分。无症状即为“无”;偶尔出现症状,但不影响正常工作和休息,每日 ≤ 1 次即为“轻度”;每日出现症状的频率在1~3次定为“中度”;影响正常工作和休息,每日出现症状的频率 > 3 次即为“重度”。各项中医证候积分之和为总分。

3.1.3 24h食管阻抗-pH监测 治疗前后对2组患者进行24h食管阻抗-pH监测。检测8项内容,包括反流总次数、酸反流次数、弱酸反流次数、非酸性反流次数、酸反流(pH < 4)时间、 > 5 min酸反流(pH < 4)次数、最长反流时间、Demeester评分。最后根据反流物的pH值,将反流分为酸反流、弱酸反流和非酸反流。其中反流时食管的pH值下降至4以下或者反流前pH已经小于4称之为酸反流;反流物的pH值为4~7,且食管pH值下降 > 1 个单位称之为弱酸反流;反流物pH > 7 称之为非酸反流^[11]。

3.1.4 HAMD评分 包括24个方面,采用0~4分的5级评分法,无症状为0分,轻度为1分,中度为2分,重度为3分,极重度为4分,总分为各项评分之和^[12]。HAMD评分分级标准:无抑郁症(正常),HAMD总分 < 8 分;可能有抑郁症(轻度),HAMD总分 ≥ 8 分、 < 20 分;肯定有抑郁症(中度),HAMD总分 ≥ 20 分、 < 35 分;严重抑郁症(重度),HAMD总分 ≥ 35 分。

3.2 中医证候疗效评价标准 参考《胃食管反流病中西医结合诊疗共识意见(2017年)》^[6]制定中医证候疗效标准。疗效指数=(治疗前中医证候总分-治疗后中医证候总分)/治疗前中医证候总分×100%。痊愈:疗效指数≥95%;显效:主要症状、体征明显改善,疗效指数≥70%,<95%;有效:主要症状、体征明显好转,疗效指数≥30%,<70%;无效:疗效指数<30%。

3.3 统计学方法 采用SPSS 25.0软件对数据进行统计学分析。计量资料满足正态分布用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本t检验,组内比较采用成对样本t检验;不满足正态分布用非参数检验。计数资料用率或构成比(%)表示,采用卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3.4 治疗结果

3.4.1 2组患者治疗前后Gerd-Q评分比较 治疗组与对照组治疗前Gerd-Q评分分别为(11.56±1.02)分、(11.58±1.02)分,治疗后分别为(7.56±0.61)分、(9.68±1.07)分,均明显低于本组治疗前($P < 0.001$),治疗组治疗后Gerd-Q评分明显低于对照组($P < 0.05$)。

3.4.2 2组患者治疗前后中医证候积分比较 治疗前2组患者各项中医证候积分及总分比较差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后组内及组间比较见表2。

3.4.3 2组患者中医证候疗效比较 见表3。

3.4.4 2组患者治疗前后24h食管阻抗-pH监测结果比较 治疗前2组患者24h食管阻抗-pH监测各项结果比较差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后组内及组间比较见表4。

3.4.5 2组患者治疗前后HAMD评分比较 治疗组与对照组治疗前HAMD评分分别为(25.61±2.22)分、(25.07±1.89)分,治疗后分别为(8.51±1.50)分、(23.49±1.80)分。治疗组治疗后HAMD评分明显低于本组治疗前($P < 0.05$),也明显低于对照组治疗后($P < 0.05$)。

4 讨论

GERD发病因素多样、病程长、病情易反复,且治疗手段单一,易受精神因素影响,其发病机制主要为自身抗反流结构及功能受损、食管清除功能下降,导致胃食管过度接触胃液引起黏膜受损,以烧心、反流为主要临床症状。西医治疗方法主要为优化PPI方案,但疗效欠佳,且长期服用PPI会增加菌群失调、心血管意外等并发症发生的风险^[3]。此外,长时间应用常规抑酸药和促动力药治疗GERD效果较差,患者易产生焦虑、抑郁等情绪,加重GERD症状,从而形成恶性循环^[14]。故在治疗GERD过程中应重视精神因素的影响,常在抑酸药和促动力药的基础上加入三环类抗抑郁药。

GERD可归属于中医学“吐酸”“胃痛”“嘈杂”“食管瘴”等范畴,病位在胃、食道,与肝脾胃密切相关。本病病因病机可概括为饮食不节(洁)、情

表2 治疗组与对照组治疗前后中医证候积分比较($\bar{x} \pm s$) 单位:分

中医证候	治疗组(n=29)		对照组(n=29)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
反酸或泛吐清水	5.85±0.40	2.89±0.58*	5.86±0.44	2.58±0.55*
胸骨后灼痛或烧心	5.06±1.03	2.37±0.50*	4.61±0.92	2.46±0.53*
反食	3.94±0.78	1.02±0.48**	3.50±0.95	3.15±0.94
嗝气	5.30±0.51	1.47±0.46**	4.63±0.72	4.14±0.58
胃脘不适	5.48±0.43	0.76±0.44**	5.36±0.52	3.60±0.79*
口干口苦	2.89±0.23	1.25±0.40**	2.79±0.33	1.78±0.38*
神疲乏力	1.98±0.37	0.20±0.80**	2.07±0.32	1.97±0.43
食欲不振	1.42±0.35	0.16±0.98**	1.58±0.35	1.42±0.30
寐差	1.92±0.27	0.39±0.24**	2.11±0.23	1.91±0.40
大便稀溏	1.25±0.29	0.18±0.12**	1.12±0.22	1.06±0.18
总分	35.16±0.16	9.73±0.50**	33.58±0.50	23.46±0.51*

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

表3 治疗组与对照组中医证候疗效比较 单位:例

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效率/%
治疗组	29	7	5	14	3	89.66#
对照组	29	3	8	11	7	75.86

注:与对照组比较,# $P < 0.05$ 。

表4 治疗组与对照组治疗前后24h食管阻抗-pH监测结果比较($\bar{x} \pm s$)

观察指标	治疗组(n=29)		对照组(n=29)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
反流总次数/次	172.37±5.39	49.29±3.09**	171.30±7.57	56.04±1.39*
酸反流次数/次	39.26±2.22	9.96±0.78*	38.64±2.65	9.29±1.00*
弱酸反流次数/次	85.01±4.49	12.53±0.86*	87.32±2.60	12.21±0.66*
非酸性反流次数/次	43.03±3.71	13.37±1.19**	44.57±2.42	34.56±1.95*
酸反流(pH<4)时间/min	643.43±13.11	340.91±7.27*	660.19±11.85	342.36±11.34*
>5min酸反流(pH<4)次数/次	17.13±2.78	8.73±1.02*	16.73±2.53	10.97±1.38**
最长反流时间/min	78.18±4.36	30.13±3.07**	77.51±5.81	41.49±1.92*
Demeester评分/分	140.37±10.15	59.98±2.42**	135.50±6.55	76.00±1.86*

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

志失调等因素导致肝脾胃功能失调,肝郁痰阻,湿热互结于胃和食道。《古今医统大全》记载:“郁为七情不舒,遂成郁结,既郁之久,变病多端”,情志不舒亦是RGERD的重要病因,症状反复与情绪恶化互为因果,产生了持续的不良影响^[4]。治疗时应从肝郁痰阻、湿热互结入手,运用化痰解郁、清热利湿法,调节全身气机升降,使肝气条达而疏泄有序,心气充沛而神志得安,脾气健运而清阳得升,胃气和降而浊阴得消,肺气调和而宣肃有常,肾气充盛而藏纳有节。如此,脏腑各司其职,相互配合,标本兼顾,使反流物得以下行。有别于传统的只注重调节脾胃之气的治法,白海燕教授根据RGERD痰热互结、痰郁阻滞的病机特点,认为治疗重在调整全身气机之升降,自拟蒲苓连夏方应对痰热郁阻型RGERD,取得较好的临床疗效。方中石菖蒲味苦、辛,性温,气味芬芳,以宣气除痰、化湿开胃;郁金苦泄辛散、性寒清热、体轻气窜,走气分以行气解郁,入血分以凉血消瘀,为血中之气药,与石菖蒲配伍,一气一血、一寒一温,相得益彰而无耗血伤津之弊,既能除脾胃湿浊,又可加强行气解郁之功效,共为君药。现代药理研究发现,石菖蒲与郁金合用可起到镇静安神催眠的作用^{[15][139]}。生牡蛎咸寒,软坚散结、固涩制酸,浙贝母苦寒,清热化痰、散结解毒,二药合用加强疗郁结、利痰涎的作用,共为臣药。茯苓甘平,利水渗湿、健脾宁心,其提取物茯苓多糖可提高机体的免疫力、减少胃酸^{[15][29]};柴胡辛苦微寒,疏肝解郁、调达肝气,配伍化痰散痞消积的枳壳以及养阴敛血柔肝的白芍,可发挥抗炎、镇痛、抑制胃酸分泌的作用^{[15][635]};黄连苦寒,清热解毒、燥湿泻火,善清泻中焦湿热;栀子苦寒,泻火凉血、清热利湿;仙鹤草苦涩,收敛解毒补虚;半夏辛温,降逆止呕、燥湿化痰,为疗湿痰之要药,瓜蒌皮甘寒,清热涤痰,炙枇杷叶味苦性寒,降逆止呕,疗胃热呃逆,此三药合用增强化痰降逆的作用。上10味为佐药。川芎辛温,活血行气止痛,为“血中气药”,可行气滞化痰血,厚朴苦辛,下气除满、燥湿消痰,共为使药。全方共奏疏肝解郁、清热利湿、降逆化痰之功效。

运用Gerd-Q评分及24 h食管阻抗-pH监测量表,可充分了解患者胃酸反流的频率及症状。本研究表明,蒲苓连夏方能有效改善RGERD患者胃酸反流等临床症状及中医证候,明显缓解抑郁情绪,且症状改善及疗效均显著优于常规西药治疗。由于本研究观察时间短及检查可操作性弱、样本量小,下一步拟开展多中心、随机、双盲对照研究,并观察中西药联合应用对RGERD患者临床疗效的影响,为进一步优化治疗方案提供理论依据。

参考文献

- [1] 李浩,魏良洲.抗抑郁药治疗难治性胃食管反流病的研究进展[J].中华消化杂志,2019,39(11):791.
- [2] 李军祥,谢胜,唐旭东,等.消化系统常见病胃食管反流病中医诊疗指南(基层医生版)[J].中华中医药杂志,2020,35(6):2995.
- [3] SHI G, TATUM R P, JOEHL R J, et al. Esophageal sensitivity and symptom perception in gastroesophageal reflux disease[J]. Curr Gastroenterol Rep, 1999, 1(3): 214.
- [4] 邹多武.难治性胃食管反流病的诊疗策略[J].中国实用内科杂志,2020,40(2):89.
- [5] FOCK K M, TALLEY N, GOH K L, et al. Asia-Pacific consensus on the management of gastro-oesophageal reflux disease: an update focusing on refractory reflux disease and Barrett's oesophagus[J]. Gut, 2016, 65(9): 1402.
- [6] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会.胃食管反流病中西医结合诊疗共识意见(2017年)[J].中国中西医结合消化杂志,2018,26(3):221.
- [7] 中华中医药学会脾胃病分会.胃食管反流病中医诊疗专家共识意见(2017)[J].中国中西医结合消化杂志,2017,25(5):321.
- [8] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002:135.
- [9] 王曼,孔文洁,高峰.GerdQ评分与反流性食管炎严重程度相关性的研究[J].胃肠病学,2018,23(3):152.
- [10] 陈思.赵荣莱教授治疗胃食管反流病经验数据挖掘及临床疗效评价研究[D].北京:北京中医药大学,2015.
- [11] 郭宝娜,郭子皓,姜佳丽,等.胃食管反流病患者141例的24 h食管阻抗-pH值监测结果[J].中华消化杂志,2019,39(4):217.
- [12] 姚树桥,杨彦春.医学心理学[M].6版.北京:人民卫生出版社,2013:115.
- [13] SUGIMOTO M, NISHINO M, KODAIRA C, et al. Characteristics of non-erosive gastroesophageal reflux disease refractory to proton pump inhibitor therapy[J]. World J Gastroenterol, 2011, 17(14): 1858.
- [14] 周晓艳,褚传莲.重视难治性胃食管反流病精神心理因素的诊治[J].世界华人消化杂志,2017,25(1):1.
- [15] 王本祥.现代中药药理学[M].天津:天津科学技术出版社,1997.

第一作者:翟付平(1995—),男,硕士研究生在读,研究方向为中医内科消化系统疾病的诊疗。

通讯作者:白海燕,医学硕士,主任医师,教授,硕士研究生导师。bhyan@2008.sina.com

修回日期:2021-04-22

编辑:吴宁 蔡强