化肝煎治疗难治性胃食管反流病临床观察

曹 静,查安生

(安徽中医药大学第一附属医院脾胃病科,安徽 合肥 230031)

[摘要]目的 观察化肝煎联合兰索拉唑治疗难治性胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease,GERD)的临床疗效。**方法** 将66例难治性GERD患者随机分为治疗组和对照组,每组33例。对照组采用兰索拉唑口服,治疗组在对照组的基础上加化肝煎口服。观察两组治疗前、治疗4周后中医证候积分、胃食管反流病问卷(gastroesophageal reflux disease questionnaire,GERD-Q)积分的变化,并比较两组临床疗效。**结果** 与治疗前比较,两组患者治疗后中医证候积分、GERD-Q积分均显著减少($P<0.05$);治疗组患者中医证候积分、GERD-Q积分减少程度均明显大于对照组($P<0.05$)。两组中医证候疗效比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 化肝煎联合兰索拉唑治疗难治性GERD疗效确切,不良反应少。

[关键词]难治性胃食管反流病;化肝煎;肝胃同治

[中图分类号]R571 [DOI]10.3969/j.issn.2095-7246.2019.06.008

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease,GERD)多以反酸、烧心、胸骨后疼痛为临床主症,常伴有咽部不适等食管外表现。随着发病率的升高,国内外学者对本病越来越重视,西医对于本病的主要治疗措施为抑酸、促胃动力等,质子泵抑制剂(proton pump inhibitors,PPIs)作为治疗的首选药物,疗效确切。但临床上仍有部分GERD患者予以标准剂量PPIs治疗后仍不能取得满意的效果,或者很快复发,而采用双倍剂量的PPIs治疗8~12周后,烧心和(或)反流等症状无明显改善,称之为难治性GERD[1]。难治性GERD尤其是非糜烂性反流病患者有明显的焦虑抑郁倾向,且生活质量和心理健康程度也偏低[2]。

中医药治疗本病有比较明显的优势,对于症状缓解,疗效甚佳。本病病位在食管,属胃所主,但与肝关系密切。GERD以肝胃郁热证多见,常表现为吐酸、烧心、口苦口干、情绪急躁易怒等。化肝煎作为疏肝泄热和胃的代表方剂,临床应用广泛,效果好[3-7]。笔者基于"肝胃同治"理论,采用化肝煎联合兰索拉唑治疗难治性GERD,并与单用兰索拉唑治疗进行比较,现将结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

1.1.1 西医诊断标准 参照《2014年中国胃食管反流病专家共识意见》[1]制定难治性GERD诊断标准:采用双倍剂量PPIs治疗8~12周后,烧心和(或)反流等症状无明显改善;且年龄为18~60岁。

1.1.2 中医证候诊断标准 按照2002年版《中药新药临床研究指导原则》[8]制定肝胃郁热证的诊断标准。主症:①烧心;②反酸。次症:①胸骨后灼痛;②胃脘灼痛;③脘腹胀满;④嗳气反流;⑤心烦易怒;⑥嘈杂易饥;⑦舌红、苔黄、脉弦。具备主症1项以上或次症3项以上,舌象、脉象相符者即可纳入试验。

1.2 纳入标准 ①符合难治性GERD的西医诊断标准;②符合肝胃郁热型的中医证候诊断标准;③征得患者知情同意。

1.3 排除标准 ①胃、食管或十二指肠手术史、上消化道恶性病变、药物性食管炎等其他消化系疾病,或者肺部、咽喉部疾病等;②严重心、肺、肾、肝及精神科疾病;③妊娠、哺乳期妇女。

1.4 一般资料 选取2018年10月至2019年9月安徽中医药大学第一附属医院脾胃病科门诊及住院患者66例,按随机数字表法分为治疗组和对照组,每组33例。研究过程中,两组各3例患者因未按医嘱及时复诊而被剔除,最终完成病例共60例,每组30例。对照组男15例,女15例,平均年龄(42.33±9.52)岁,平均病程(25.37±13.89)个月;观察组患者男14例,女16例,平均年龄(43.23±10.55)岁,平均病程(24.97±11.52)个月。两组患者性别、年龄、病程比较,差异均无统计学意义(性别:$\chi^2=0.067$,$P=0.796$;年龄:$t=-0.347$,$P=0.730$;病程:$t=0.121$,$P=0.904$),具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

2.1.1 对照组 给予兰索拉唑(汕头经济特区鲛滨制药厂,国药准字H10980136),每日早晨空腹口服1次,每次30 mg,疗程4周。

作者简介:曹静(1987-),女,硕士,主治医师

2.1.2 治疗组 在对照组疗法基础上口服化肝煎(炒谷芽15 g,浙贝母、炒栀子、煅龙骨、紫苏梗、白芍、茯苓各10 g,佛手9 g,青皮、陈皮各6 g,木香5 g),每日1剂,水煎200 mL,分早晚2次口服,疗程4周。治疗期间注意生活方式的改变,如减肥、抬高床头、戒烟酒,避免或减少食用高脂饮食、巧克力、咖啡等食物。

2.2 指标观察方法

2.2.1 安全性指标 治疗前及治疗4周后分别查血常规,肝、肾功能,随时记录不良反应并记录。

2.2.2 中医证候积分 参照《中药新药临床研究指导原则》[8]和《胃食管反流病中医诊疗共识意见》[9]共同制定难治性GERD中医证候积分表,分为主症和次症,主症包含烧心、反酸、胸骨后疼痛3个症状,次症为嗳气、口干口苦、胃脘部不适感、咽部异物感、情绪焦虑或烦躁、食欲、睡眠、排便等症状,按症状轻重分为4级,主症分别计0、2、4、6分;次症分别计0、1、2、3分。治疗前后分别计算患者中医证候积分。

2.2.3 胃食管反流病问卷(gastroesophageal reflux disease questionnaire,GERD-Q)评分 治疗前及治疗后均行GERD-Q调查,以过去7 d内烧心、反流、睡眠障碍和服用OTC药物症状与GERD呈正相关,发作频率分为4种(0 d、1 d、2～3 d、4～7 d)分别计为0、1、2、3分。而上腹痛、恶心症状与GERD呈负相关,以过去7 d内发作频率分为4种(0 d、1 d、2～3 d、4～7 d)分别计为3、2、1、0分。每项评分的总和即为GERD-Q评分,范围为0～18分。若总分大于6分,则诊断为GERD[10]。

2.2.4 中医证候疗效判定标准 参照《中药新药临床研究指导原则》[8],按照"2.2.2"项中医证候积分制定中医证候疗效判定标准。疗效指数=(治疗前中医证候积分－治疗后中医证候积分)/治疗前中医证候积分×100%。显效:疗效指数≥70%,反流症状基本消失;有效:疗效指数≥30%,反流症状未消失,但较前减轻;无效:疗效指数<30%,反流症状未消失,程度未减轻。

2.3 统计学方法 采用SPSS 21.0进行统计分析。连续型变量采用"均数±标准差($\bar{x}\pm s$)"进行统计学描述。同组治疗前后数据比较,采用配对t检验或Wilcoxon秩和检验;两组数据比较,采用两个独立样本t检验或Mann-Whitney U检验。采用双侧检验,显著性水准为$\alpha=0.05$。

3 结果

3.1 两组患者治疗前后中医证候积分比较 与治疗前比较,两组患者治疗后中医证候积分均显著下降($P<0.05$);治疗组患者中医证候积分下降程度明显大于对照组($P<0.05$)。见表1。

表1 两组患者治疗前后中医证候积分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	中医证候积分		
		治疗前	治疗后	差值
对照	30	18.67±5.40	11.87±4.01*	6.80±5.20
治疗	30	18.57±5.31	8.73±4.09*	9.84±4.42#

注:与治疗前比较,*$P<0.05$;与对照组比较,#$P<0.05$

3.2 两组患者治疗前后GERD-Q积分比较 与治疗前比较,两组患者治疗后GERD-Q积分均显著下降($P<0.05$);治疗组患者GERD-Q积分降低值显著大于对照组($P<0.05$)。见表2。

表2 两组患者治疗前后GERD-Q积分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	GERD-Q积分		
		治疗前	治疗后	差值
对照	30	12.90±2.09	7.80±3.00*	5.10±2.96
治疗	30	13.07±3.03	6.20±3.07*	6.87±3.56#

注:与治疗前比较,*$P<0.05$;与对照组比较,#$P<0.05$

3.3 两组患者中医证候疗效比较 两组中医证候疗效比较,差异有统计学意义($P<0.05$),提示治疗组中医证候疗效明显优于对照组。见表3。

表3 两组中医证候疗效比较

组别	n	显效/例	有效/例	无效/例	平均秩次	Z值	P值
对照	30	0	17	13	36.98	−3.299	0.001
治疗	30	7	19	4	24.02		

3.4 不良反应 治疗后两组患者血常规,肝、肾功能均无异常,其中2例患者治疗过程中有恶心症状,停药后症状消失,其余未发生不良反应。

4 讨论

难治性GERD为临床治疗难点,焦虑、抑郁等精神心理因素均可引起或加重GERD的相关症状,也是导致GERD对PPIs不应答或部分应答,从而出现难治性GERD的重要因素。中医因其辨证与辨病结合,整体与局部兼治,可以弥补现代医学对于难治性GERD、多种消化道症状重叠等治疗方案的不足[11],一定程度上发挥其治疗优势。

难治性GERD属于中医学"吐酸""嘈杂"等范畴,病位主要在食管。《医贯》云:"咽系柔空,下接胃本,为饮食之路。"强调了食管的"柔空"之性,生理上具有通降之特性,而肝主疏泄,性喜条达而恶抑郁,若情志不得疏泄,可致气郁、气滞,所谓"因郁致病"。《寿世保元·吞酸》曰:"夫酸者肝木之味也,由火盛制金,不能平木,则肝木自甚,故为酸也。"肝气郁结,肝胃不和,逆而上冲,故见吐酸。《素问·至真要大论》曰:"诸呕吐酸,暴注下迫,皆属于热。"日久化火,横逆犯胃,故见胃脘灼热。《证治汇补·吐酸》:"大凡积滞中焦,则木从火化。"故GERD以热证为多,

肝胃郁热证为其最常见的证型。当以清泻肝火、和胃降逆为法，方选化肝煎加减。化肝煎是治疗肝胃郁热证经典方剂，治疗“怒气伤肝，因而气逆动火，致为烦热胁痛、胀满动血等证”(《景岳全书·新方八阵》)。方中青皮善解郁怒，疏肝破滞气；气郁动火，伍栀子清火宣肺，清肝泄热；火动而伤血，故加芍药入血分，清血热、泄肝火、养血行滞，则郁热自解；佛手、苏梗、陈皮诸多理气药物疏肝理气止痛；浙贝母制酸止痛；木香理气止痛，配芍药又可防止理气伤阴；煅龙骨镇惊安神；健脾养胃为固本之法，加茯苓健脾和胃，谷芽顾护胃气，防止栀子苦寒伤胃。全方重在治肝，但发病的关键在于胃失和降，故同时和胃；气郁化火，宜清解郁热，但同时不可过量，防苦寒伤胃。全方配伍得当，故临床疗效显著。

本研究结果显示，化肝煎联合PPIs治疗难治性GERD，两组治疗前后中医证候积分、GERD-Q积分组内比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组治疗前后中医证候积分、GERD-Q积分差值比较亦有统计学意义($P<0.05$)，治疗组在改善中医证候积分、降低GERD-Q积分方面优于对照组。两组中医证候疗效比较，治疗组明显优于对照组($P<0.05$)。

综上所述，化肝煎联合PPIs治疗难治性GERD疗效确切，不良反应少，具有很好的应用前景，但本研究样本量少，缺乏长期的疗效观察，今后有必要进行更长周期的临床观察并深入探讨其机制。

参考文献：

[1] 中华医学会消化病学分会. 2014年中国胃食管反流病专家共识意见[J]. 胃肠病学，2015，20(3)：155-168.

[2] YANG X J，JIANG H M，HOU X H，et al. Anxiety and depression in patients with gastroesophageal reflux disease and their effect on quality of life[J]. World Journal of Gastroenterology，2015，21(14)：4302-4309.

[3] 宋雅琳，皇甫明者，曹志群，等. 曹志群教授临床应用化肝煎治疗脾胃病症举隅[J]. 内蒙古中医药，2017，36(7)：30-31.

[4] 张少瑜. 化肝煎加减治疗复合性溃疡30例[J]. 陕西中医，2009，30(9)：1147.

[5] 虞芬兰，唐跃华. 化肝煎加减治疗慢性萎缩性胃炎肝胃郁热型63例观察[J]. 浙江中医杂志，2015，50(5)：326-327.

[6] 白涛，杨晋芳. 化肝煎加味治疗肝胃郁热型慢性萎缩性胃炎疗效观察[J]. 西部中医药，2012，25(2)：80-81.

[7] 王星晨. 化肝煎治疗肝郁化火病证的运用[J]. 中国中医药现代远程教育，2018(8)：84-86.

[8] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京：中国医药科技出版社，2002：140-143.

[9] 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.

[10] JONES R，JUNGHARD O，DENT J，et al. Development of the GerdQ，a tool for the diagnosis and management of gastro-oesophageal reflux disease in primary care[J]. Alimentary pharmacology & therapeutics，2009，30(10)：1030-1038.

[11] 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)：321-326.

(收稿日期：2019-09-07；编辑：曹健)

Clinical Effect of Huagan Decoction in Treatment of Refractory Gastroesophageal Reflux Disease

CAO Jing，*ZHA An-sheng*

(*Department of Gastroenterology*，*The First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine*，*Anhui Hefei* 230031，*China*)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the clinical effect of Huagan Decoction combined with lansoprazole in the treatment of refractory gastroesophageal reflux disease (GERD). **Methods** A total of 66 patients with refractory GERD were randomly divided into treatment group and control group，with 33 patients in each group. The patients in the control group were given oral lansoprazole，and those in the treatment group were given oral Huagan Decoction in addition to the treatment in the control group. The two groups were observed in terms of traditional Chinese medicine (TCM) syndrome score and Gastroesophageal Reflux Disease Questionnaire (GERD-Q) score before treatment and after 4 weeks of treatment，and clinical outcome was compared between the two groups. **Results** Both groups had significant reductions in TCM syndrome score and GERD-Q score after treatment ($P<0.05$)，and the treatment group had significantly greater reductions than the control group ($P<0.05$). There was a significant difference in the treatment outcome of TCM syndrome between the two groups ($P<0.05$). **Conclusion** Huagan Decoction combined with lansoprazole has a good clinical effect in the treatment of refractory GERD，with few adverse events.

[**Key words**] Refractory gastroesophageal reflux disease；Huagan Decoction；Simultaneous treatment of the liver and the stomach