

· 论著-临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1671-038X.2018.02.05

辛开苦降法联合奥美拉唑治疗 60 例胃食管反流病临床观察

刘登科¹, 张婧², 席晓如³, 魏玮¹

(¹ 中国中医科学院望京医院 脾胃病科, 北京 100102;

² 中国中医科学院眼科医院 检验科, 北京 100040;

³ 北京市西城区西长安街社区卫生服务中心, 北京 100031)

摘要: [目的] 观察辛开苦降法对胃食管反流病(GERD)患者临床症状及心理状态的干预效果。 [方法] 收集 60 例 GERD 患者, 并随机分为对照组和治疗组。对照组予奥美拉唑, 治疗组在此基础上联合辛开苦降方, 疗程为 8 周。以反流性疾病问卷量表(RDQ)、胃镜检查、焦虑自评量表(SAS)和抑郁自评量表(SDS)对疗效进行评估。 [结果] 2 组治疗后 RDQ 各症状积分及总分均明显下降($P < 0.01$), 且治疗组下降更为显著; 治疗后 2 组总体有效率分别为 90.0% 和 70.0%, 镜下有效率分别为 90.9% 和 70.8%, 治疗组均优于对照组($P < 0.05$); 治疗后治疗组 SAS 和 SDS 积分均明显低于对照组($P < 0.05$)。 [结论] 辛开苦降法联合奥美拉唑治疗 8 周后可有效缓解烧心、反酸等症状, 改善焦虑、抑郁状态, 其疗效明显优于单独奥美拉唑治疗。

关键词: 胃食管反流病; 辛开苦降; 焦虑; 抑郁

中图分类号: R256.3

文献标志码: A

文章编号: 1671-038X(2018)02-0139-05

Clinical study of Xinkaikujiang method combined with Omeprazole in treating gastroesophageal reflux disease

LIU Deng-ke¹, ZHANG Jing², XI Xiao-ru³, WEI Wei¹

(¹Department of Gastroenterology, Wangjing Hospital, China Academy of Chinese Medical Science, Beijing 100102, China; ² Department of Laboratory, Eye Hospital, China Academy of Chinese Medical Science, Beijing 100040, China; ³ Communit Health, Service Center of West Chang'an, Beijing 100031, China)

Corresponding author: ZHANG Jing, E-mail: 736494076@qq.com

Abstract: [Objective] To observe the efficacy of Xinkaikujiang method in improving the symptoms and psychological states of gastroesophageal reflux disease. [Methods] Sixty GERD patients were recruited and randomly divided into experimental group and control group. The experimental group received Xinkaikujiang formula combined with Omeprazole, while Omeprazole was used alone in the control group. Both groups were treated for 8 weeks. The reflux diagnostic questionnaire(RDQ) was utilized to assess the reflux symptoms. Gastroscopy was performed to evaluate the inflammation of eosphguas. The self-rating anxiety scale(SAS) and self-rating depression scale(SDS) were used as the assessments of anxiety and depression. [Results] After 8-weeks treatment, the RDQ scores of the two groups were significantly decreased($P < 0.05$). Additionally, the score of the experimental group was much lower than the control group($P < 0.05$). The total effective rate of the experimental group was 90.0%, superior to the control group 70.0% ($P < 0.05$). The total effective rate under the gastroscopy of the experimental group was 90.9%, superior to the control group 70.8% ($P < 0.05$). For SAS and SDS, the trial group had a greater decrease in scores.

收稿日期: 2017-09-07

基金证明: 国家自然科学基金面上项目(No: 81273746)

作者简介: 刘登科, 男, 主治医师, 研究方向: 中西医结合防治脾胃病

通讯作者: 张婧, E-mail: 736494076@qq.com

[**Conclusion**] Xinkaikujiang method combined with Omeprazole could effectively alleviate the symptoms such as heartburn, acid reflux, improve the state of anxiety and depression. The combined therapy showed a superior curative effect than the single therapy.

Key words: gastroesophageal reflux disease; Xinkaikujiang; anxiety; depression.

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)为胃内容物反流引起不适症状和(或)并发症的一种疾病,包括非糜烂性反流病(non-erosive reflux diseases, NERD)、反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)和 Barrett 食管(Barrett's esophagus, BE)3 种类型^[1]。临床表现上,GERD 患者以烧心、反酸等胃食管反流症状为典型症状,同时还可出现胸骨后疼痛、上腹痛、上腹灼烧感、嗝气等非典型表现,此外,一部分 GERD 患者还可兼见慢性咳嗽、哮喘、咽炎等食管外症状^[2]。GERD 的发病机制复杂多样,涉及食管下括约肌压力下降,抗反流机制障碍,唾液的防御作用降低,基因水平的易感性、幽门螺杆菌(Hp)感染等多种因素^[3]。

此外,随着“生物-社会-心理”医学模式的不断发展,精神心理因素的重要性日益凸显。研究显示心理因素与 GERD 的症状存在相关性^[4]。Pace 等^[5]研究发现,GERD 患者存在焦虑、抑郁等精神心理因素异常的比例要高于正常人群,甚至高于糖尿病、心力衰竭等患者。我国同样有研究显示,GERD 患者(RE、NERD)中 44.6% 存在抑郁,36.9% 存在焦虑,大多数归属于轻中度抑郁或焦虑状态^[6]。近年来,一些临床研究提示,对于常规治疗应答不满意的患者,联合使用抗精神类药物不失为一种选择^[7-8]。但抗精神类药物由于嗜睡、体重增加、头痛、肝损伤等诸多不良反应的存在,限制了其临床应用。

祖国医学根据临床症状特点,将本病归于“吐酸”、“食管瘴”等病症范畴,认为该病与情志不遂、饮食不节、脾胃虚弱等因素相关,基本病机为肝胆失于疏泄、胃失和降、胃气上逆,病位在食管、胃,与肝胆脾肺关系密切^[9]。临床研究显示,寒热错杂证占 68.6%,为证型之最^[10],在临床具有代表性,而辛开苦降法具有改善反流性食管炎患者心理状态的作用^[11]。本研究的目的在于观察辛开苦降法对 GERD 患者临床症状及心理状态的干预效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2016 年 1 月~2017 年 1 月我院脾胃科门诊就诊及住院的患者,采用 Excel 生成的“随机数字表”将 60 例受试对象随机分为治疗组和对照组,每组各 30 例。

1.2 诊断标准

参照《2014 年中国胃食管反流病专家共识意见》^[2]。①存在烧心、反流等典型症状;②经内镜检查证实存在 RE,并依据 1994 年 10 届洛杉矶国际消化会议所制定 RE 分类标准,即洛杉矶(LA)分类,将 RE 分为 A、B、C、D 4 级;③经内镜检查结果示阴性,GerdQ 量表评分 ≥ 8 分者。

1.3 纳入标准

①符合上述诊断标准;②年龄 18~70 岁,性别不限;③试者知情,自愿签署知情同意书;④常住本地,能保证治疗随访,有一定阅读能力。

1.4 排除标准

① Barrett 食管患者;②患有严重的心、脑血管疾病、糖尿病等代谢性疾病,重度肝、肾功能不全,恶性肿瘤,血液、结缔组织疾病,或影响其生存的严重疾病者;③怀疑或确有酒精、药物滥用病史;④过敏体质,如对 2 种或以上药物或食物过敏史者,或已知对本药成分过敏者;⑤正在参加其他药物临床试验的患者;⑥妊娠期、哺乳期妇女。

1.5 方法

1.5.1 健康宣教 改变生活方式是 GERD 治疗的一部分。治疗开始前对患者进行健康宣教,对其生活方式进行积极的干预。建议患者减轻体重,抬高床头,戒烟、戒酒,避免睡前进食,避免食用可能诱发反流症状的食物,如咖啡、巧克力、辛辣或酸性食物、高脂食物等。

1.5.2 治疗组 ①奥美拉唑肠溶胶囊 20 mg 口服,2 次/d,早晚空腹服用;②辛开苦降方(免煎颗粒):清半夏 10 g,黄芩 10 g,黄连 8 g,干姜 10 g,郁金 18 g,香附 15 g,白芨 10 g,枳壳 15 g,丹参 15 g。早晚饭后 0.5 h,温水冲服 200 ml。

1.5.3 对照组 奥美拉唑肠溶胶囊 20 mg 口服,2 次/d,早晚空腹服用。

1.5.4 治疗疗程 治疗组和对照组治疗 8 周为 1 个疗程。临床观察期间停用一切与本研究相关的药物,如其他 PPI 制剂、促动力剂或抗精神类药物。

1.6 观察指标

1.6.1 临床症状评分 采用反流性疾病问卷量表(reflux diagnostic questionnaire, RDQ),即患者回忆过去 4 周烧心、胸骨后疼痛、反酸、反食 4 种症状的发作情况,得到 RDQ 积分。①发作频率积分:无

症状分,出现症状的频率 $<1, 2\sim 3, 4\sim 5, 6\sim 7$ d/周,分别记为 1、2、3、4、5 分。②症状程度积分:症状不明显者 1 分;症状明显,轻微影响日常生活,偶尔服药者 3 分;症状非常明显,严重影响日常生活,需长期服药治疗者为 5 分。症状介于 1~3 分者为 2 分,介于 3~5 分为 4 分。即①+②=RDQ 积分,0~40 分。观察时间点:初诊首日、第 2 周、第 4 周、第 8 周各观察记录评分 1 次。

1.6.2 内镜下炎症评分 依据 LA 分级标准将 RE 分为 A、B、C、D 4 级,其中黏膜无损伤记为 0 分,A 级记为 1 分,B 级记为 2 分,C 级记为 3 分,D 级记为 4 分。观察时间点:治疗前、治疗 8 周后各观察记录评分 1 次。

1.6.3 焦虑自评量表(SAS)、抑郁自评量表(SDS)评分 采用 SAS 及 SDS 作为焦虑、抑郁状态评估工具,2 份量表均由 20 题组成,用 4 分法进行评估,将最后得分乘以 1.25,转化为标准得分,总分各 100 分。SAS 标准得分 ≥ 50 分则认为处于焦虑状态,SDS 标准得分 ≥ 53 分则认为处于抑郁状态。观察时间点:初诊首日、第 4 周、第 8 周各观察记录评分 1 次。

1.6.4 安全性评价指标 血常规、尿常规、大便常规+潜血、肝功能(ALT,AST)、肾功能(BUN,Cr)、心电图,治疗前、后各检查 1 次。

1.7 疗效判定标准

1.7.1 主要综合症状疗效评定标准^[12] ①痊愈:症状消失;②显效:症状改善百分率 $\geq 80\%$;③有效:50% \leq 症状改善百分率 $<80\%$;④无效:症状改善百分率 $<50\%$ 。症状改善百分率=(治疗前 RDQ 总积分-治疗后 RDQ 总积分)/治疗前 RDQ 总积分 $\times 100\%$ 。总有效率=痊愈率+显效率+有效率。

1.7.2 内镜下炎症判定标准 治疗前后内镜下食管黏膜炎症改善情况。①痊愈:内镜下食管黏膜正常;②显效:内镜下炎症未消失,治疗前后镜下等级

改善 2 个及以上;③有效:内镜下炎症未消失,治疗前后镜下等级改善 1 分;④无效:内镜下炎症未消失,治疗前后镜下等级无改善或恶化。

1.8 统计学处理

使用 SPSS 20.0 统计软件,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,符合正太分布的数据采用 t 检验(2 组间对比采用独立样本 t 检验,组内前后对比采用配对样本 t 检验);非正态分布的,采用非参数检验;计数资料采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病例一般资料比较

根据上述诊断、纳入、排除标准,共纳入病例 60 例,治疗组和对照组各 30 例,2 组患者一般资料如表 1 所示,2 组平均年龄和 RDQ、SAS 及 SDS 积分比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 2 组病例一般资料比较 $\bar{x}\pm s$

	治疗组	对照组
例数	30	30
性别(男/女)	10/20	12/18
年龄/岁	43.31 \pm 12.92	45.17 \pm 13.26
RDQ 积分/分	22.45 \pm 5.27	23.87 \pm 5.02
SAS 积分/分	60.26 \pm 11.56	61.55 \pm 10.75
SDS 积分/分	62.66 \pm 11.87	61.83 \pm 12.52

2.2 RDQ 各症状积分及总分比较

整个疗程期间 2 组 RDQ 各症状积分及总积分变化如表 2 所示,随着疗程的延长,各症状积分逐渐降低。治疗后治疗组烧心、反酸、胸骨后疼痛和反食 4 个症状积分及 RDQ 总积分明显低于对照组,经独立样本 t 检验,差异有统计学意义($P<0.05$ 或 0.01)。

表 2 2 组治疗前后 RDQ 各症状积分及总分比较

分, $\bar{x}\pm s$

组别	时间	烧心	反酸	胸骨后疼痛	反食	RDQ 总分
治疗组	治疗前	7.44 \pm 2.33	7.62 \pm 2.56	4.36 \pm 1.86	4.68 \pm 2.51	22.45 \pm 5.27
	2 周后	5.81 \pm 1.83 ¹⁾²⁾	5.35 \pm 2.09 ¹⁾	3.27 \pm 1.22	3.41 \pm 1.74	17.23 \pm 4.02 ¹⁾
	4 周后	4.33 \pm 1.53 ²⁾	4.22 \pm 1.78 ²⁾	2.37 \pm 1.16 ²⁾	2.47 \pm 1.32 ²⁾	13.81 \pm 3.85 ²⁾
	8 周后	2.90 \pm 0.88 ²⁾⁴⁾	2.67 \pm 1.22 ²⁾⁴⁾	1.54 \pm 0.74 ²⁾³⁾	1.76 \pm 0.76 ²⁾⁴⁾	7.56 \pm 2.78 ²⁾⁴⁾
对照组	治疗前	7.58 \pm 2.62	7.76 \pm 3.29	4.22 \pm 1.72	5.12 \pm 2.83	23.87 \pm 5.02
	2 周后	6.02 \pm 1.98	5.54 \pm 2.12	3.37 \pm 1.32	3.72 \pm 1.76	19.38 \pm 4.37
	4 周后	4.83 \pm 1.53 ²⁾	4.71 \pm 1.68 ²⁾	2.89 \pm 1.26 ¹⁾	3.17 \pm 1.41 ²⁾	16.59 \pm 3.94 ²⁾
	8 周后	3.93 \pm 1.20 ²⁾	4.01 \pm 1.21 ²⁾	2.38 \pm 0.81 ²⁾	2.63 \pm 1.03 ²⁾	11.23 \pm 3.22 ²⁾

与本组治疗前比较,¹⁾ $P<0.05$,²⁾ $P<0.01$;与对照组比较,³⁾ $P<0.05$,⁴⁾ $P<0.01$ 。

2.3 总有效率比较

2组总体有效率如表3所示,随着疗程的延长,2组总体有效率逐步提高,且治疗组4周和8周后总体有效率明显高于对照组($P < 0.05$)。

表3 2组总体有效率比较 例

组别	时间	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效率/%
治疗组	2周后	30	0	3	7	20	33.3
	4周后	30	4	5	16	5	83.3 ¹⁾
	8周后	30	9	15	3	3	90.0 ¹⁾
对照组	2周后	30	0	1	6	23	23.3
	4周后	30	1	3	14	12	60.0
	8周后	30	3	9	9	9	70.0

与对照组比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.4 镜下炎症改善比较

治疗后所有患者复查胃镜,治疗组7例患者仍为RE,其中A级5例,B级2例;对照组复查后10例患者为RE,其中A级7例,B级3例。治疗组镜下有效率和痊愈率达90.9%(20/22)和50.0%(11/22),对照组镜下有效率和痊愈率为70.8%(17/24)和25.0%(6/24),2组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.5 SAS和SDS得分情况比较

2组前后SAS和SDS得分情况如表4所示,治疗结束后,治疗组SAS和SDS积分较前明显降低($P < 0.01$),对照组SAS和SDS积分较治疗前亦明显降低($P < 0.05$)。组间比较,治疗结束后治疗组SAS和SDS积分明显低于对照组($P < 0.05$)。

表4 2组治疗前后SAS和SDS得分情况比较

分, $\bar{x} \pm s$

项目	治疗组(n=30)			对照组(n=30)		
	治疗前	治疗4周后	治疗后	治疗前	治疗4周后	治疗后
SAS	60.26±11.56	52.51±10.56 ¹⁾	43.76±8.67 ²⁾³⁾	61.55±10.75	57.37±11.27	52.19±9.87 ¹⁾
SDS	62.66±11.87	53.74±11.26 ¹⁾	44.38±9.32 ²⁾³⁾	61.83±12.52	58.78±10.82	51.27±9.63 ¹⁾

与本组治疗前比较,¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与对照组比较,³⁾ $P < 0.05$ 。

2.6 安全性评价

本研究60例患者在服药过程中无明显不良反应,治疗结束后复查血、尿、便常规、心电图及肝、肾功能,均未见异常。

3 讨论

GERD是消化系统临床常见疾病,据一项系统评价显示^[13],自1995年起该病患病率呈增高趋势,特别是在北美(18.1%~27.8%)。我国一项GERD患病率Meta分析显示,我国该病患病率为12.5%^[14]。越来越多的研究表明心理因素在GERD的发病中占有重要地位。一项西班牙的队列研究经多因素病因权重以及回归分析显示精神和心理障碍表现是GERD的独立危险因素^[15]。Lee等^[16]对1331例GERD患者进行调查,发现其神经质指数明显增高。而精神心理因素可通过影响食管动力^[17]、抑制下食道括约肌功能^[18]、导致食管高敏感^[19]以及干扰胃肠激素水平^[20]等途径,导致GERD发病。

本研究结果显示经过8周的治疗,2组烧心、反酸、胸骨后疼痛和反食4个症状的程度积分和频率积分均较治疗前显著降低,说明无论是辛开苦降方联合PPI还是单独使用PPI都能有效缓解GERD

胃食管反流症状。治疗后治疗组各症状程度积分和频率积分均明显低于对照组,且治疗组总体有效率及镜下有效率均高于对照组,说明联合中药治疗能更好、更快地控制反酸、烧心等症状。

GERD发病与外感、饮食、情志等多种因素相关,致使中焦气机不畅,脾不升清、胃不降浊,胃气上逆;肝郁气滞,木克脾土,脾失健运,气机郁滞,久则化热、生痰、成瘀,甚则阴虚津亏^[21]。临证以寒热错杂为病机之要,故而辛开苦降法为治则之本^[22-23],主方由半夏泻心汤加减而成。方中清半夏散结除痞、降逆止呕为君,臣以干姜温中散寒,黄芩、黄连泄热开痞,佐以郁金行气解郁,白芨消肿生肌、收涩敛疮,丹参活血化瘀,香附疏肝理气,枳壳下气并佐丹参活血。全方寒热互用以和阴阳,苦辛并进以调升降,则寒热得解、升降复常。既往研究显示辛开苦降法改善RE患者临床症状的同时,还能显著降低RE患者HAMA、HAMD评分,改善其心理状态^[11]。本研究在此基础上,将应用范围扩大至GERD患者,亦显示出良好的疗效,为指导临床提供了一定的参考。

参考文献

[1] 傅梦杰,朱凌云.胃食管反流病相关危险因素的研究进展[J].世界华人消化杂志,2016,24(17):2654-

- 2660.
- [2] 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]. 中华消化杂志, 2014, 34(10):649-661.
- [3] 史燕妹, 赵公芳, 黄华. 胃食管反流病的发病机制及其诊治的进展[J]. 世界华人消化杂志, 2012, 20(36):3713-3718.
- [4] Jansson C, Wallander M A, Johansson S, et al. Stressful psychosocial factors and symptoms of gastroesophageal reflux disease: a population-based study in Norway [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2010, 45(1):21-29.
- [5] Pace F, Molteni P, Wiklund I. Outcome research in gastroenterology: the case of gastroesophageal reflux disease (GERD) [J]. *Drug Development Research*, 2006, 67(3):251-259.
- [6] 徐志洁, 段丽萍, 王琨, 等. 焦虑和抑郁与胃食管反流病症状发生的相关研究[J]. 中华医学杂志, 2005(45):47-52.
- [7] 王亚洲, 高会军, 杨新民, 等. 抗焦虑抑郁药物对难治性胃食管反流病辅助治疗作用的临床研究[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2013, 16(22):42-43.
- [8] 马彩虹. 黛力新在难治性胃食管反流病治疗中的临床价值[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2015, 23(5):371-373.
- [9] 张声生, 李乾构, 朱生, 等. 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] 魏玮, 郝建军, 杜武成. 胃康宁胶囊治疗功能性消化不良临床观察[J]. 山西职工医学院学报, 2004, 14(1):36-39.
- [11] 陈剑. 辛开苦降方干预反流性食管炎患者精神心理状态的临床评价研究[D]. 北京中医药大学, 2014.
- [12] Frazzoni M, Savarino E, de Bortoli N, et al. Analyses of the Post-reflux Swallow-induced Peristaltic Wave Index and Nocturnal Baseline Impedance Parameters Increase the Diagnostic Yield of Impedance-pH Monitoring of Patients With Reflux Disease[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2016, 14(1):40-46.
- [13] El-Serag H B, Sweet S, Winchester C C, et al. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review[J]. *Gut*, 2014, 63(6):871-880.
- [14] 屈坤鹏, 成晓舟. 我国部分地区胃食管反流病患病率的 Meta 分析[J]. 中华胃食管反流病电子杂志, 2015, 2(1):34-44.
- [15] Barcelo M, Alvarez S A, Garcia S R, et al. Weight Gain and Somatization are Associated With the Onset of Gastroesophageal Reflux Diseases: Results of Two 5-year Follow-up Studies [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2016, 50(3):202-207.
- [16] Lee Y C, Wang H P, Chiu H M, et al. Comparative analysis between psychological and endoscopic profiles in patients with gastroesophageal reflux disease: a prospective study based on screening endoscopy[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2006, 21(5):798-804.
- [17] Muscatello M R, Bruno A, Scimeca G, et al. Role of negative affects in pathophysiology and clinical expression of irritable bowel syndrome[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(24):7570-7586.
- [18] Mittal R K, Stewart W R, Ramahi M, et al. The effects of psychological stress on the esophagogastric junction pressure and swallow-induced relaxation[J]. *Gastroenterology*, 1994, 106(6):1477-1484.
- [19] Barbara G, Cremon C, De Giorgio R, et al. Mechanisms underlying visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome[J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2011, 13(4):308-315.
- [20] Huh S. The new era of Journal of neurogastroenterology and motility: what should be prepared to be a top journal in the category of gastroenterology and hepatology[J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2013, 19(4):419.
- [21] 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[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2017, 25(5):321-326.
- [22] 魏玮, 郝建军, 周晓莉. 辛开苦降法与脾升胃降[J]. 中医杂志, 2004, 45(9):715-716.
- [23] 魏玮, 郝建军. 辛开苦降法治疗脾胃病机制初探[J]. 北京中医药, 2010, 29(1):41-42.