

• 经验与教训 •

基于“滞、郁、瘀、虚”疾病观论治胃食管反流病*

Treatment of gastroesophageal reflux disease based on
"Stagnation, Depression, Stasis and Deficiency theory"崔玉容¹ 国嵩² 刘倩¹ 陈格格³ 陶紫晶¹ 杨洋³ 魏玮³

[关键词] 胃食管反流病; 中医; 治疗经验; 病因病机

Key words gastroesophageal reflux disease; Traditional Chinese Medicine; treatment experience; pathogenesis

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2022.03.12

[中图分类号] R256.3 [文献标志码] B

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是胃、十二指肠的内容物反流入食管的疾病,以反酸、烧心为主要表现,有时也会伴有胸骨后灼痛、口苦、嗝气、反胃等症状,以及咳嗽、咽喉不适、咽部异物感等食管外症状^[1],严重影响患者的日常工作、生活。近年针对中国社区人群的调查显示,中国人群 GERD 患病率约为 7.69%,且呈逐年上升趋势^[2]。魏师临证三十余载,善用经方及对药治疗脾胃病,经过多年的观察总结,认为“滞、郁、瘀、虚”是脾胃病的四大重要病机^[3],临床通过通滞、解郁、化瘀、补虚之法治疗 GERD 取得较好的疗效,现分享经验如下。

1 疾病概述

GERD 在中医中属于“吐酸”“吞酸”“嘈杂”“食管瘕”等诊断范畴,其基本病机为“胃失和降,胃气上逆”。该病的病位在食管和胃,与肝、胆、脾等脏腑功能失调密切相关。禀赋不足,脾胃虚弱为发病基础^[4]。

现代医学认为 GERD 的病理生理机制是多因素的^[5],包括食管胃连接功能障碍、食管蠕动功能障碍、胃排空延迟、腹压升高、胃酸增加和食管高敏感等。目前公认的首选治疗药物为质子泵抑制剂(PPI)^[6],它可以通过抑制胃酸分泌而迅速改善大部分患者的症状,但并未针对病理形态作出改善,故患者的症状易长期反复发作,且部分患者疗效不佳^[7]。长期使用 PPI 会增加骨质疏松症、痴呆症和慢性肾脏病的风险,也会改变肠道菌群,使艰难梭菌、沙门氏菌、弯曲菌等感染的风险增加,PPI 的长期使用与胃癌、结肠癌及类癌肿瘤的关系也越来越受到重视^[8-9]。而中医针对其病机,辨证论治予以

个性化治疗,具有治疗优势。

2 病因病机

2.1 滞与 GERD

脾胃为人体升降之枢,脾主升清,胃主降逆,因此,“胃失和降,胃气上逆”是胃、十二指肠内容物向上反流的基本病机。滞,即气机阻滞不通,气滞是 GERD 的重要病因。“食气入胃,散精于肝,淫气于筋……”“饮入于胃,游溢精气,上输于脾,脾气散精,上归于肺,通调水道,下输膀胱……”饮、食物运化为水谷精微并输布的过程需要脾、胃相辅相成的配合。中焦气机运转不利,则上焦不能容五谷味,故上焦不行,下脘不能化谷之精,故下脘不通,从而有短气、腹胀、腹泻、便秘等症状。

从西医来讲,食管与胃的动力障碍是 GERD 的病理机制之一,食管的蠕动功能障碍使酸清除不足,从而刺激食管上皮细胞分泌细胞因子,吸引免疫细胞,损伤食管黏膜^[10];胃排空不足也加重了反流的症状,这些正是“滞”的表现。

2.2 郁与 GERD

现代社会的生活压力以及网络上爆炸的信息,使得心态失衡的人越来越多,情绪问题在亚健康及慢性病患者中广泛存在,由情绪所致的疾病被称为“郁”。《丹溪心法·六郁》中言:“气血冲和,万病不生。一有怫郁,诸病生焉,故人身诸病多生于郁”,可见郁是疾病的重要因素。情志不畅常常影响肝的疏泄作用。“肝生于左,肺藏于右”,肝的疏泄功能既促进脾胃的升降,又助于饮食物的消化。《宝命全形论》曰“土得木而达”,正常的生理状态下,肝木的条畅可帮助脾土的气机调达。情绪抑郁时,肝气郁结不升,肝木横克脾土,往往影响到脾胃的升降降浊,酸为肝木之味,故酸水上犯。因此,肝气郁结在 GERD 的发生、发展中起重要作用。

现代研究表明,焦虑、抑郁等情绪原因是 GERD 的重要诱因。一项对我国 GERD 患者的 meta 分析显示,伴有焦虑的 GERD 患者约为

* 基金项目:中医药传承与创新“百千万”人才工程(岐黄工程)岐黄学者;中国中医科学院望京医院院级科研课题项目(No:WJYY2020-18)

¹ 北京中医药大学研究生院(北京,100029)² 山东中医药大学附属医院脾胃病科³ 中国中医科学院望京医院脾胃病科

通信作者:魏玮, E-mail: sxxyt@sina.com

41%,伴有抑郁者约为37%^[11]。焦虑、抑郁等异常精神心理状态会增加食管高敏感性,也可能通过不同途径影响机体免疫系统及氧化(抗氧化)系统,导致这些系统的功能紊乱,从而引起组织炎症和氧化应激的产生^[12]。同时,社会心理共病也决定了GERD症状的严重程度和对治疗的反应,伴有抑郁尤其是焦虑的患者,生活质量更低^[13-14]。

2.3 瘀与GERD

“瘀,积血也”,也有瘀积、瘀滞的意思。《血证论》曰:“离经之血,虽清血远血,亦是瘀血。”瘀,是存在于固定部位,易长期存在的中医致病因素。气为血之帅,气机逆乱则气血周流不畅。因GERD患者气机郁滞,易反复发作,故长期易形成血瘀,舌上出现瘀点,胃脘固定部位疼痛,甚至刺痛者辨属有血瘀。

Barrett食管是食管下段复层鳞状上皮被肠化生取代,由长时间的胃食管反流使食管下段长期暴露在胃酸刺激下,食管黏膜反复发生炎症反应造成的疾病^[15],多表现为慢性或频繁的反流,其食管腺癌的风险相较正常人增加数倍。结合其病理特征和临床表现,魏师认为“瘀”为Barrett食管的重要病因。

2.4 虚与GERD

李东垣曰“饮食失节,寒温不适,脾胃乃伤”。因食管和胃作为人体消化道的器官,直接或间接接受外界的刺激,因此更容易在各种放纵不节的生活方式后受到损伤。除了食用刺激性食物(辛辣、咖啡、茶等)是公认的GERD诱因外,近期一项多中心调查发现,进食过快、过饱、过烫也是GERD的重要危险因素^[16]。患者长期不注意顾护脾胃后,脾胃损伤渐渐不能自复,脾胃气虚则运化失职,中焦阻滞,胃失和降,酸水上泛。

GERD患者因反流暴露、上皮保护性和内脏敏感性的平衡被打破而产生^[17]。“正气存内,邪不可干”,正气“虚”则胃本身的保护性因素——抗反流屏障减弱,机体防御性因素减弱,对胃液中的酸、消化酶等更加敏感,也会有反酸、烧心的症状产生。

3 临床治疗经验

3.1 辛开苦降,理气行滞

魏玮教授师从国医大师路志正教授,继承路老的“持中央、运四旁、怡情志、调升降、顾润燥、纳化常”十八字诀的学术思想,临床善用辛开苦降法治脾胃病,GERD以半夏泻心汤加减方最为常用。其中半夏、黄芩、黄连、干姜等诸药相合,寒热共济、辛开苦降,顺其阴阳之性而调和阴阳,则气机调顺,反酸自除。

若反酸、烧心伴暖气频繁、胃脘痞胀、恶心反胃者,是胃气上逆之重者,此时魏师常用旋覆代赭汤加减,旋覆花消痰行水、降气止呕,代赭石重镇降

逆,黄元御认为其“降戊土而除啰噫”,可降中焦之气而治疗呕吐。两者并用,助胃气通降之功更强,与生姜、清半夏等配合,消痰散结,使气机复常。

患者常有脘腹胀满,气机阻滞于中焦,用枳壳、厚朴、沉香曲配伍后下。枳壳是芸香科酸橙及其栽培变种的干燥未成熟果实,理气宽中、行滞消胀。厚朴味苦,性辛温,燥湿消痰,下气除满,与枳壳相须为用,行腹中之气而除胀满。研究表明,厚朴能增强胃平滑肌张力^[18]。枳壳苦温,理气消胀,宽胸快膈,具有促进胃肠动力、促进胆汁分泌的作用^[19]。多用枳壳而非枳实,因其行气之力更缓和。沉香曲为四曲之一,为沉香与木香等多种药末用神曲制成的曲剂,有疏肝健脾行气活血之功。

咽喉不适、咽喉异物感是GERD常见的食管外症状,也是上逆之气机阻滞于咽喉部的表现。此时在宣降脾胃的同时多使用桔梗、甘草合用,取桔梗汤之意,利咽宣肺,宣发上焦之气而行滞。

中焦气机不畅,易致下脘不通,因此排便不畅是常见的兼症,一方面是因胃失和降而致腑气不降,另一方面“脾为胃行其津液”,脾胃为水液代谢的中枢,津液代谢失常而致肠道津液不足。一般使用仁类药如酸枣仁、郁李仁润肠通便而通滞,鸡内金消食导滞。

本团队以“辛开苦降方”(清半夏10g,黄芩10g,黄连8g,干姜10g,郁金18g,白芨30g,丹参30g,枳壳15g,香附15g)对66例GERD患者行随机对照试验,试验组予雷贝拉唑加辛开苦降方,对照组予雷贝拉唑加安慰剂颗粒,结果显示辛开苦降方可以有效改善患者胃肠激素胃动素(MOT)、P物质(SP)的分泌水平^[20]。相关系统评价显示,辛开苦降法中药治疗GERD的症状改善优于西药^[21]。

3.2 疏肝解郁,条畅情志

风与肝同属木,风性轻扬善动,木性舒畅调达,当患者有情志抑郁时,魏师在处方中常佐以花类药如玫瑰花、合欢花、白梅花等,取其气味芳香、质地轻灵之性清散解郁。佐以郁金活血行气解郁,《本草经疏》云:“郁金本入血分之气药,其治已上诸血症者,正谓血之上行,皆属于内热火炎,此药能降气,气降即是火降,而共性又入血分,故能降下火气,则血不妄行”。郁金气味偏降,与花类药一升一降,疏肝解郁。当患者睡眠不足或睡眠质量不好,则阴血不足,肝阳不受制而偏亢,木旺乘土,引起反酸烧心,此时加入酸枣仁、夜交藤养血柔肝,安神助眠。

3.3 活血化瘀,既病防变

反流日久,气机阻滞,络脉瘀阻者易有胃脘部疼痛,常常加入丹参,祛瘀止痛,活血通经。魏师临床也常用肿节风与连翘配伍。网络药理研究发现,肿节风的多个有效成分具有抗氧化、抗炎、调节免

疫的作用^[22]。李东垣对连翘的描述：“散诸经血结气聚，消肿。于十二经疮药中，不可无此。”《本草纲目》记载“连翘状如人心，两片合成，其中有仁甚香，乃手少阴心经，厥阴包络气分主药也。诸痛痒疮疡皆心火，故为十二经疮家圣药，而兼治手足少阳，手阳明三经气分之热也。”连翘善清上焦之热，又能散诸经血结气聚，可解肝郁犯胃之热，预防癌肿形成。肿节风与连翘配伍，清上焦之热而散结，防止食管黏膜的病变进一步发展。

Barrett 食管为食管腺癌的癌前病变，因此治疗该病应既病防变，在活血化瘀之余，魏师常常加入白花蛇舌草、半枝莲配伍使用，两者是防癌的常用对药，且相关试验表明两药配伍的抑瘤率高于其各单味药提取部位的抑瘤率^[23]。

3.4 温中健脾，益气补虚

脾胃为后天之本，《脾胃论》曰“脾胃一伤，五乱互作”“病从脾胃生，养生当实元气”。魏师临床重视脾胃强健，常在处方中配伍温中健脾，益气补虚之药。脾胃升降失司，往往影响到气津的输布，因此较之党参，魏师临床更常用太子参，太子参益气健脾，生津润肺，又能平衡半夏等诸药之燥性。脾胃是气血生化之源，胃失和降则气血乏源。生姜、大枣是仲景常用的对药，魏师临床治疗胃食管反流多使用姜枣，生姜的温阳辛散之力与大枣的甘润之味配伍，健运脾胃、调和营卫，从而资化源，充气血。苍术性味辛苦而温，燥湿之力强，散多于补，善于平胃燥湿；白术性味甘温，健脾之力强，补多于散，偏于补脾益气。二术相伍，一散一补，中焦得健。谷芽和麦芽分别为稻和大麦发芽后所得，因其为五谷之芽，故既有五谷温中健脾之功用，又有生发之性，故可生发胃气，舒调肝气，二芽相须为用，启脾进食，和胃补中之力更强。

除了药物，改善生活方式是公认的 GERD 的重要管理手段之一^[6]。除了避免咖啡、酒精、巧克力、高脂肪、辛辣食物，抬高床头，戒烟等共识推荐的生活方式之外，患者饮食不应过饱、过快，忌食生冷，按时进餐，以防损伤脾胃正气。

4 小结

GERD 作为临床的常见病，严重影响生活质量，具有病因复杂且易复发的特点。魏玮教授总结多年治疗经验，将 GERD 的病机从“滞、郁、痰、虚”进行概括，并予以通滞、解郁、化痰、补虚治疗，临证之时根据患者具体的病情特点有所加减，配合对患者的健康宣教，使气机复常，血脉流通，脾胃强健，则反酸自除。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Solomon GD. Gastroesophageal Reflux Disease [J]. Ann Intern Med, 2015, 163: 959.

[2] 周金池, 赵曙光, 王新, 等. 中国部分地区基于社区人群胃食管反流病患病率 Meta 分析 [J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2020, 29(9): 1012-1020.

[3] 魏玮, 荣培晶, 陈建德, 等. 虚、滞、痰、郁——现代慢性疾病的中医病机新认知 [J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(10): 1264-1267.

[4] 张声声, 朱生樑, 王宏伟, 等. 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.

[5] Maret-Ouda J, Markar SR, Lagergren J. Gastroesophageal Reflux Disease: A Review [J]. JAMA, 2020, 324(24): 2536-2547.

[6] Katzka DA, Kahrilas PJ. Advances in the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease [J]. BMJ, 2020, 371: 3786.

[7] 中华医学会消化病学分会. 2020 年中国胃食管反流病专家共识 [J]. 中华消化杂志, 2020, 40(10): 649-663.

[8] Nguyen PA, Islam M, Galvin CJ, et al. Meta-analysis of proton pump inhibitors induced risk of community-acquired pneumonia [J]. Int J Qual Health Care, 2020, 32(5): 292-299.

[9] Eusebi LH, Rabitti S, Artesiani ML, et al. Proton pump inhibitors: Risks of long-term use [J]. J Gastroenterol Hepatol 2017; 32(7): 1295-1302.

[10] Dunbar KB, Agoston AT, Odze RD, et al. Association of acute gastroesophageal reflux disease with esophageal histologic changes [J]. JAMA, 2016, 315: 2104-2112.

[11] 周金池, 窦维佳, 魏延, 等. 中国胃食管反流病患者焦虑抑郁患病率的 Meta 分析 [J]. 中国全科医学, 2021, 24(5): 608-613.

[12] 吾布力卡斯木·吾拉木, 买买提·依斯热依力, 克力木·阿不都热依木. 慢性束缚应激对小鼠食管内脏敏感性的影响及其诱导食管炎症和氧化应激的作用 [J]. 中华医学杂志, 2019, 34(2): 135-141.

[13] Wong MW, Liu TT, Yi CH, et al. Oesophageal hypervigilance and visceral anxiety relate to reflux symptom severity and psychological distress but not to acid reflux parameters [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2021, 54(7): 923-930.

[14] Kessing BF, Bredenoord AJ, Saleh CM, et al. Effects of anxiety and depression in patients with gastroesophageal reflux disease [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2015, 13(6): 1089-1095.

[15] Iyer PG, Kaul V. Barrett Esophagus [J]. Mayo Clin Proc, 2019, 94(9): 1888-1901.

[16] Yuan LZ, Yi P, Wang G, et al. Lifestyle intervention for gastroesophageal reflux disease: a national multi-center survey of lifestyle factor effects on gastroesophageal reflux disease in China. [J]. Therap Adv Gastroenterol, 2019, 12: 1756284819877788.

[17] Tack J, Pandolfino JE. Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease [J]. Gastroenterology, 2018, 154(2): 277-288.

粪菌移植在功能性便秘中的应用进展*

肖岑昕¹ 黄恒青^{2△} 柯晓¹ 郑泽宇¹ 刘启鸿¹

[关键词] 功能性便秘;粪菌移植;肠道菌群

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2022.03.13

[中图分类号] R574.4;R256.35 [文献标志码] A

Application progress of fecal microbiota transplantation in functional constipation

Summary The pathogenesis of functional constipation(FC) is currently unclear, which leads to difficult thorough cure. With the further study of intestinal microbiology, the relationship between intestinal flora and FC has been gradually clarified. In addition to the probiotics and prebiotics, a new therapeutic method, fecal microbiota transplantation(FMT) has been developed. The application of FMT in FC is in the development stage, and there is no comprehensive and unified understanding for FMT. Combined with the characteristics of intestinal flora of FC, this article reviews the selection of fecal source, implantation route, transplantation frequency, duration of effect, combination treatment. The purpose is to provide the research direction and references for the application of FMT in FC in the future.

Key words functional constipation; fecal microbiota transplantation; gut microbiota

功能性便秘(functional constipation,FC)是在排除其他可能引发继发性便秘产生的原因及便秘型肠易激综合征,以排便困难、排便次数减少或排便不尽感为主要表现的现代常见肠道疾病之一^[1]。由于其具体发病机制暂未明确,导致难以根治,症状的反复严重影响了人类的生存质量。近年来,生态制剂的贡献,使得FC与肠道菌群的认识不断深入,通过重建肠道固有微生态平衡,衍生出新兴的微生物生态疗法——粪菌移植(fecal microbiota transplantation,FMT)。FMT是一种新的移植技

术,通过严格筛选健康供体的粪源,最终将健康者粪便中的肠道微生物群移植入受体的胃肠道中^[2],进而重新调节肠腔内菌群的分布方式,其参与多个系统疾病的调控,而目前已知在FC的短期治疗上取得良好效果。本文结合国内外运用FMT治疗FC相关的文献报道,对FC患者肠道菌群的特点、FMT的治疗方式及疗效现状的临床进展做一综述,以期FMT在FC治疗中的标准化临床运用提供借鉴。

1 FC患者的肠道菌群特点

与健康者比较,FC患者在肠道菌群的数量、结构组成上均存在显著差异。明确FC患者肠道菌群的变化特点是FMT精准化治疗的前提保障。Zoppi等^[3]及de Meji等^[4]对FC儿童进行粪便细菌培养,发现其双歧杆菌属显著增加。Khalif等^[5]对FC成人的粪便细菌培养,Kim等^[6]的rt-PCR检测中,却显示双歧杆菌丰度显著降低。一项针对

*基金项目:国家中医药管理局中医药循证能力建设项目(No:2019XZZX-XH001);福建中医药大学中医脾胃开放课题(No:X2019027-学科)

¹福建中医药大学附属第二人民医院脾胃病科(福州,350003)

²福建省中医药科学院

△审校者

通信作者:黄恒青,E-mail:hq54cn@163.com

[18] 谭珍媛,邓家刚,张彤,等. 中药厚朴现代药理研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(22):228-234.
[19] 李陈雪,杨玉赫,冷德生,等. 枳壳化学成分及药理作用研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2019,21(2):158-161.
[20] 王欣. 辛开苦降方治疗反流性食管炎与胃肠激素GAS、MOT、SP表达的相关性研究[D]. 北京:北京中医药大学,2015.
[21] 李依洁,王燕丽,魏玮. 辛开苦降法治疗胃食管反流病

随机对照试验系统评价与Meta分析[J]. 世界中西医结合杂志,2015,10(11):1490-1495.
[22] 林彤,彭立生. 基于网络药理学和分子对接探讨肺节风的活性成分及药效机制[J]. 中医药导报,2020,26(11):106-111.
[23] 王艳杰,杨彦娟,康蕊荣,等. 白花蛇舌草、半枝莲药对及其不同提取部位抗肿瘤作用的实验研究[J]. 中华中医药学刊,2020,38(10):105-109,282-283.