

## • 论著—研究报告 •

中西医结合治疗难治性反流性食管炎的临床疗效  
及对脑肠肽指标的影响\*梁宇晗<sup>1</sup> 何慧彬<sup>1</sup> 郑敏<sup>1</sup> 赵琰<sup>1</sup> 王石红<sup>2</sup>

**[摘要]** 目的:观察健脾疏肝汤联合雷贝拉唑治疗难治性反流性食管炎的临床疗效。方法:将 2020 年 10 月—2022 年 10 月收治的难治性反流性食管炎患者随机分为对照组和研究组。对照组(43 例)给予雷贝拉唑钠肠溶片(20 mg/次,1 次/d)联合枸橼酸莫沙必利片(5 mg/次,3 次/d)治疗,研究组(42 例)给予健脾疏肝汤(200 mL/次,2 次/d)联合雷贝拉唑钠肠溶片(20 mg/次,1 次/d)治疗,均连续治疗 8 周。治疗前后分别观察两组患者的胃食管反流病-Q 积分(gastroesophageal reflux disease,GERD-Q)、中医证候积分、汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety scale,HAMA)评分、内镜下黏膜积分情况;检测两组患者血清中脑肠肽指标 P 物质(substance P,SP)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine,5-HT)、胆囊收缩素(cholecystokinin,CCK)、胃动素(motilin,MTL)、胃泌素(gastrin,GAS)的水平,并观察研究期间出现的不良反应,治疗结束后第 12 周对 GERD-Q 积分<8 分的患者进行随访,记录复发情况。结果:治疗后研究组 GERD-Q 积分(烧心、上腹疼痛、恶心、影响睡眠及总积分方面)、中医证候积分(胸膈后不适、胃脘肋肋痛、大便溏薄、咽部不适、抑郁或急躁易怒、胸闷喜太息、乏力体倦及总积分方面)、HAMA 评分、内镜下黏膜积分均低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );研究组总有效率为 90.5%,高于对照组的 72.1%,差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后研究组的 SP、MTL、GAS 水平高于对照组,5-HT、CCK 水平低于对照组,均差异有统计学意义( $P<0.01$ );两组的不良反应发生率比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗结束后第 12 周进行随访,研究组的复发率低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论:健脾疏肝汤联合雷贝拉唑能够明显改善难治性反流性食管炎患者的临床症状,缓解焦虑状态,修复食管黏膜,可能与改善脑肠肽指标、促进食管动力、降低食管敏感性有关,且安全性良好,复发率低。

**[关键词]** 健脾疏肝汤;难治性反流性食管炎;脑肠轴;肝郁脾虚

**DOI:**10.3969/j.issn.1671-038X.2023.06.12

**[中图分类号]** R473.5 **[文献标志码]** A

## Clinical effect of integrated Traditional Chinese and Western Medicine on refractory reflux esophagitis and its influence on brain-gut peptide index

LIANG Yuhan<sup>1</sup> HE Huibin<sup>1</sup> ZHENG Min<sup>1</sup> ZHAO Yan<sup>1</sup> WANG Shihong<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Hebei College of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang, 050011, China;<sup>2</sup>Department of Spleen and Stomach Diseases, the First Affiliated Hospital of Hebei College of Traditional Chinese Medicine)

Corresponding author: WANG Shihong, E-mail: wws2000@139.com

**Abstract Objective:** To observe the clinical effect of Jianpi Shugan Decoction combined with Rabeprazole on refractory reflux esophagitis. **Methods:** From October 2020 to October 2022, patients with refractory reflux esophagitis were randomly divided into control group and experimental group. The control group(43 cases) were given Rabeprazole Sodium Enteric-Coated tablets(20 mg, one time/day) and Mosapride Citrate tablets(five mg, three times/day), the test group(42 cases) were given Jianpi Shugan Decoction(200 mL, two times/day) and Rabeprazole Sodium Enteric-Coated tablets(20 mg, one time/day), all treated continuously for eight weeks. Before and after treatment, the levels of gastroesophageal reflux disease-Q(GERD-Q), Traditional Chinese Medicine(TCM) syndrome, Hamilton anxiety scale(HAMA) and endoscopic mucosal integral in the two groups were observed. Substance P(SP), 5-hydroxytryptamine(5-HT), cholecystokinin(CCK), motilin(MTL), and gastrin(GAS) in the serum of the two groups were observed. The adverse reactions were observed. The patients with GERD-Q

\*基金项目:国家中医临床研究基地建设项目[No:国中医药科技函(2018)131号];河北中医学院科研能力提升一般项目(No:KTY2019003);河北省重点研发计划中医药创新专项(No:202231104010136)

<sup>1</sup>河北中医学院(石家庄,050011)

<sup>2</sup>河北中医学院第一附属医院脾胃病科

通信作者:王石红,E-mail: wws2000@139.com

引用本文:梁宇晗,何慧彬,郑敏,等.中西医结合治疗难治性反流性食管炎的临床疗效及对脑肠肽指标的影响[J].中国中西医结合消化杂志,2023,31(6):456-462. DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2023.06.12.

scores less than eight were followed up 12 weeks after treatment, and the relapse was recorded. **Results:** After treatment, GERD-Q score(heartburn, epigastric pain, nausea, affecting sleep and total score), TCM symptom score(retrosternal discomfort, epigastric hypochondriac pain, loose stool, throat discomfort, depression or impatience, chest distress, dyspnea, fatigue and total score), HAMA score and endoscopic mucosal score in the experimental group were lower than those in the control group. The total effective rate of the experimental group was 90.5% higher than that of the control group, and the difference was statistically significant( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of SP, MTL and GAS in the experimental group were higher than those in the control group, and the levels of 5-HT and CCK were lower than those in the control group, with statistical differences( $P < 0.01$ ). There was no statistical difference in the incidence of adverse reactions between the two groups( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** Jianpi Shugan Decoction combined with rabeprazole can obviously improve the clinical symptoms of patients with refractory reflux esophagitis, relieve anxiety and repair esophageal mucosa, which may be related to improving brain-gut peptide index, promoting esophageal motility and reducing esophageal sensitivity, with good safety and low recurrence rate.

**Key words** Jianpi Shugan Decoction; refractory reflux esophagitis; brain intestinal axis; liver depression and spleen deficiency

反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)是胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)的一种,是胃液或胆汁反流回食管,造成食管黏膜病变的一种常见胃肠疾病,最常见的症状是反酸和烧心,严重影响患者的生活质量<sup>[1-2]</sup>。目前认为RE的发病主要与食管下括约肌(lower esophageal sphincter, LES)功能障碍、食管裂孔疝、内脏高敏感、功能性消化不良、精神心理因素、生活习惯、遗传、肥胖等关系较为密切<sup>[3]</sup>。抑酸疗法是治疗RE非常有效的手段,主要指质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)疗法,但即使采用了优化的PPI疗法,仍有高达40%的GERD患者无明显疗效<sup>[4]</sup>。根据2016年亚太GERD管理共识,结合我国临床实际,认为经过8周及以上规范PPI治疗,症状仍无明显改善的RE患者可诊断为难治性反流性食管炎(refractory reflux esophagitis, RRE)<sup>[5]</sup>。但是据报道,长期应用PPI可能会导致各种不良反应,例如感染风险、骨折风险、息肉增加风险和微量营养素吸收减少等。虽然胃底折叠术、抗反流手术、内镜疗法等外科治疗是金标准治疗手段,但由于其侵入性、费用高昂及潜在的不良反应用,还未得到普及。因此中西医结合治疗手段呈现出无法替代的优势,中医药具有多途径、多靶点、多方位的治疗优势,可与西医取长补短,故中西医结合治疗可能是新的行之有效的方法。本研究采用健脾疏肝汤联合雷贝拉唑治疗RRE取得了满意临床疗效,现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

本研究经河北中医学院第一附属医院伦理委员会审核批准。选取2020年10月—2022年10月河北中医学院第一附属医院门诊及住院收治的RRE患者为研究对象。应用PASS 15.0软件估算样本量,脱落率设置为20%,两组病例数相等(比

例为1:1),双侧检验, $\alpha$ 为0.05, $\beta=0.1$ ,把握度(检验效能) $1-\beta=90\%$ ,查阅文献,参照有效率<sup>[6]</sup>,估算得出 $n=88$ ,每组44例。

应用SPSS 25.0软件随机数字生成器产生88个随机数字,根据随机数字大小将其排序,随机分组,用随机信封法分组隐匿,患者按照就诊先后顺序抽取不透光、密封的信封,按数字代表分组分别进入对照组和研究组。对照组中男25例,女19例;年龄26~68岁,平均(48.18±10.60)岁;病程0.21~10.00年,平均(3.80±2.35)年;治疗期间脱落1例,最终完成43例。研究组中男23例,女21例;年龄29~69岁,平均(49.34±9.60)岁;病程0.25~12.00年,平均(4.16±2.51)年;治疗期间脱落2例,最终完成42例。两组患者的临床资料比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

### 1.2 病例选择

**1.2.1 西医诊断标准** RRE的诊断并无统一的共识,故中西医诊断标准皆参考GERD共识,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)》<sup>[7]</sup>和《2020年中国胃食管反流病专家共识》<sup>[8]</sup>制订,确定诊断:①有烧心、反酸、胸骨后灼痛等症状或GERD-Q积分 $\geq 8$ 分;②内镜下确诊为RE,食管黏膜分级(参考洛杉矶分类法):A级:黏膜皱襞有破损,无融合,病灶长径 $< 5$  mm;B级:黏膜皱襞有破损,无融合,范围 $> 5$  mm;C级:黏膜皱襞有破损及融合,但范围 $< 75\%$ 的食管周径;D级:黏膜皱襞有破损及融合,但范围 $> 75\%$ 的食管周径;③经任一种PPI治疗8周,黏膜仍未愈合或(和)反流症状无明显改善的RE患者。

收入本课题组的患者需符合①+②+③条件。

**1.2.2 中医诊断标准** 参照《中药新药临床研究指导原则》中肝郁脾虚证的证候诊断标准制定<sup>[9]</sup>。①主症:反酸烧心、胸骨后不适、胃脘肋肋痛、腹胀、

大便溏薄;②次症:咽部不适、纳差、抑郁或急躁易怒、胸闷喜太息、肠鸣矢气、乏力体倦;③舌脉:舌质淡红,舌苔白或薄白,脉弦。

证型确定:符合主症 3 项+次症 $\geq 3$  项,即可确诊为肝郁脾虚证型,舌脉象供参考。

**1.2.3 纳入标准** ①符合上述诊断标准;②年龄 18~70 岁;③取得患者知情同意,并签署知情同意书,能遵照本研究的要求按时按量用药,依从性好。

**1.2.4 排除标准** ①不符合诊断标准者;②患有食管裂孔疝、嗜酸细胞性食管炎、消化性溃疡等疾病及既往有胃食管手术史者;③哺乳期、妊娠、备孕妇女;④过敏体质者;⑤患有严重系统性疾病者;⑥近期使用糖皮质激素、阿司匹林、钙拮抗剂等对胃肠道产生影响的药物服用史者;⑦患有精神病患者;⑧同时在参加其他临床研究者。

**1.2.5 脱落标准** ①治疗过程中,要求自行退出;②依从性差;③治疗期间发生严重不良事件或并发症;④由于种种因素导致研究中途出现退出、失联或死亡者;⑤后期随访配合度差,临床研究资料不完整者。

### 1.3 治疗方法

对照组:雷贝拉唑钠肠溶片,20 mg/次,1 次/d;枸橼酸莫沙必利片,5 mg/次,3 次/d。空腹口服。

研究组:在口服雷贝拉唑钠肠溶片的基础上予健脾疏肝汤,药物组成:柴胡 15 g、陈皮 9 g、枳壳 9 g、醋香附 12 g、白芍 12 g、川芎 9 g、党参 15 g、茯苓 9 g、麸炒白术 12 g、清半夏 9 g、炙甘草 6 g、煨瓦楞子 12 g、梅花 9 g。据个人体质、症状再进行随证加减:吐酸明显,加海螵蛸;口苦明显,加黄连、吴茱萸、黄芩;嗝气明显,加代赭石;情志不畅,加合欢花、合欢皮;胸痛明显,加三七、延胡索、川楝子;咽部不适,加瓜蒌、厚朴。

上述中药均在河北省中医院中药房抓取,煎药室统一熬制,取汁 400 mL,2 次/d,200 mL/次,早晚饭后 1 h 左右温服。

两组患者均治疗 8 周。治疗期间两组患者均注意调节生活方式,睡觉时床头抬高 10~15 cm,忌辛辣、甜食、吸烟、饮酒,忌过饱。

### 1.4 观察指标

**1.4.1 疗效指标** ①根据 GERD-Q 积分观察总体症状<sup>[10]</sup>,两组患者分别于治疗前后记录阳性症状(烧心、反流),阴性症状(上腹部疼痛、恶心),阳性影响(睡眠受到影响、服用其它非处方药缓解症状)的情况,每项分为 4 个等级,即“0、1、2~3、4~7 d”,代表过去 7 d 相应症状发生的频率。阳性中“0、1、2~3、4~7 d”分别记为 0、1、2、3 分,阴性分别记为 3、2、1、0 分。

②参照《中药新药临床研究指导原则》中的有

关标准拟定中医证候分级量化标准,并于治疗前后记录两组患者的主症和次症积分情况。按症状程度分级分为无、轻度、中度、重度,主要症状记为 0、2、4、6 分,次要症状记为 0、1、2、3 分。

③临床症状有效率情况参照共识<sup>[7]</sup>,分为痊愈、显效、有效、无效。疗效指数 $< 30\%$ 为无效, $30\% \leq$ 疗效指数 $< 70\%$ 为有效, $70\% \leq$ 疗效指数 $< 95\%$ 为显效,疗效指数 $\geq 95\%$ 为痊愈。疗效指数=(治疗前 GERD-Q 积分-治疗后 GERD-Q 积分)/治疗前 GERD-Q 积分 $\times 100\%$ 。

④记录治疗前后两组患者的汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety scale, HAMA)评分情况,总分 $\leq 7$ 分,提示没有焦虑症状;总分 $> 7$ 分,提示可能存在焦虑;总分 $\geq 14$ 分,提示有焦虑状态;总分 $\geq 21$ 分,提示明显焦虑状态;总分 $\geq 29$ 分,提示可能为严重焦虑状态。

⑤记录治疗前后内镜下黏膜分级情况,按照正常、A、B、C、D,分别记为 0、1、2、3、4 分。

⑥检测两组患者治疗前后的 P 物质(substance P, SP)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)、胃动素(motilin, MTL)、胃泌素(gastrin, GAS)水平。晨起空腹取肘静脉血 5 mL,3 000 r/min 离心 15 min 后取上层血清待检测,在 $-80^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存,采用酶联免疫吸附法(ELISA)分析,仪器为酶标检测仪 Epoch, BioTek 生产,试剂盒为武汉华美生物工程有限公司生产。

**1.4.2 不良反应** 用药前后对两组患者的血常规、肝肾功能、大小便常规等指标进行检测,观察研究期间出现的不良反应。

**1.4.3 复发情况** 对治疗结束后 GERD-Q 量表评分 $< 8$ 分的患者间隔 12 周进行随访,以 GERD-Q 量表评分 $\geq 8$ 分为复发。

### 1.5 统计学方法

采用 SPSS 25.0 统计软件分析数据,计量资料以 $\bar{X} \pm S$ 表示,正态或近似正态分布的,组内比较采用配对  $t$  检验,组间比较采用独立样本  $t$  检验;不符合正态分布的采用秩和检验,计数资料以百分比表示,行 $\chi^2$ 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者治疗前后的 GERD-Q 积分比较

治疗前两组患者的 GERD-Q 积分及单项积分比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。与本组治疗前相比,两组患者治疗后的 GERD-Q 积分及单项积分均明显降低( $P < 0.05$ ),在烧心、上腹疼痛、恶心、影响睡眠、GERD-Q 总积分方面研究组积分降低更为显著( $P < 0.05$ ),在反酸、服用非处方药物方面两组差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

## 2.2 两组患者治疗前后的中医证候积分比较

治疗前两组患者的中医证候积分及单项积分比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。与本组治疗前相比,两组患者治疗后的中医证候积分及单项积分均明显降低( $P<0.05$ );在胸骨后不适、胃脘肋

肋痛、大便溏薄、咽部不适、抑郁或急躁易怒、胸闷喜太息、乏力体倦及总积分方面研究组积分降低更为显著( $P<0.05$ ),在反酸烧心、腹胀、纳差、肠鸣矢气方面两组差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表2。

表1 两组患者治疗前后的GERD-Q积分比较

分,  $\bar{X} \pm S$

症状	治疗前				治疗后			
	对照组( $n=43$ )	研究组( $n=42$ )	$z$	$P$	对照组( $n=43$ )	研究组( $n=42$ )	$z$	$P$
烧心	2.72±0.54	2.69±0.56	0.127	0.899	1.35±0.78 <sup>1)</sup>	0.95±0.73 <sup>1)2)</sup>	2.282	<0.05
反酸	2.30±0.64	2.38±0.62	0.574	0.566	1.14±0.71 <sup>1)</sup>	1.00±0.77 <sup>1)</sup>	0.988	0.323
上腹疼痛	2.26±0.73	2.19±0.70	0.497	0.169	1.44±0.98 <sup>1)</sup>	0.93±0.95 <sup>1)2)</sup>	2.356	<0.05
恶心	2.16±1.07	2.12±1.01	0.318	0.750	1.35±0.15 <sup>1)</sup>	0.81±0.13 <sup>1)2)</sup>	2.613	<0.01
影响睡眠	2.44±0.91	2.50±0.74	0.082	0.934	1.86±0.92 <sup>1)</sup>	1.36±1.10 <sup>1)2)</sup>	2.175	<0.05
非处方药	1.47±1.20	1.55±1.04	0.300	0.764	0.60±0.88 <sup>1)</sup>	0.36±0.73 <sup>1)</sup>	1.535	0.125
总积分	13.35±2.20	13.43±2.38	0.160	0.873	7.74±2.60 <sup>1)</sup>	5.40±2.24 <sup>1)2)</sup>	4.437	<0.01

与本组治疗前比较,<sup>1)</sup> $P<0.05$ ;与对照组治疗后比较,<sup>2)</sup> $P<0.05$ 。

表2 两组患者治疗前后的中医证候积分比较

分,  $\bar{X} \pm S$

症状	治疗前				治疗后			
	对照组( $n=43$ )	研究组( $n=42$ )	$z$	$P$	对照组( $n=43$ )	研究组( $n=42$ )	$z$	$P$
反酸烧心	4.19±1.56	4.38±1.61	0.600	0.548	2.09±1.31 <sup>1)</sup>	1.86±1.49 <sup>1)</sup>	0.785	0.433
胸骨后不适	2.98±1.87	2.62±1.68	0.820	0.412	1.81±1.56 <sup>1)</sup>	0.90±1.27 <sup>1)2)</sup>	2.782	<0.01
胃脘肋肋痛	2.79±2.19	2.81±2.26	0.032	0.975	1.72±1.72 <sup>1)</sup>	0.71±1.07 <sup>1)2)</sup>	2.764	<0.01
腹胀	3.72±2.12	3.14±2.30	1.168	0.243	1.91±1.69 <sup>1)</sup>	1.76±1.66 <sup>1)</sup>	0.397	0.691
大便溏薄	1.67±1.89	1.71±1.90	0.094	0.925	0.74±1.07 <sup>1)</sup>	0.29±0.70 <sup>1)2)</sup>	2.220	<0.05
咽部不适	1.81±1.14	1.86±1.20	0.208	0.836	1.02±1.06 <sup>1)</sup>	0.52±0.86 <sup>1)2)</sup>	2.376	<0.05
纳差	2.28±0.70	2.40±0.73	0.987	0.324	0.51±0.63 <sup>1)</sup>	0.33±0.61 <sup>1)</sup>	1.574	0.115
抑郁或急躁易怒	2.19±0.82	1.83±1.01	1.582	0.114	1.07±0.91 <sup>1)</sup>	0.60±0.73 <sup>1)2)</sup>	2.449	<0.05
胸闷喜太息	2.07±1.01	2.05±1.06	0.023	0.981	0.91±0.97 <sup>1)</sup>	0.38±0.66 <sup>1)2)</sup>	2.726	<0.01
肠鸣矢气	1.44±0.96	1.74±1.06	1.398	0.162	0.56±0.67 <sup>1)</sup>	0.36±0.62 <sup>1)</sup>	1.603	0.109
乏力体倦	2.79±0.41	2.55±0.70	1.700	0.089	1.51±1.03 <sup>1)</sup>	0.67±0.69 <sup>1)2)</sup>	3.855	<0.01
总积分	27.98±6.60	27.02±6.23	0.684	0.496	13.86±5.45 <sup>1)</sup>	8.38±3.94 <sup>1)2)</sup>	5.297	<0.01

与本组治疗前比较,<sup>1)</sup> $P<0.05$ ;与对照组治疗后比较,<sup>2)</sup> $P<0.05$ 。

## 2.3 两组患者的临床有效率比较

治疗8周后,对照组临床痊愈4例,显效13例,有效14例,无效12例。研究组临床痊愈5例,显效19例,有效14例,无效4例。研究组的有效率为90.5%,高于对照组的72.1%,两组有效率比较差异有统计学意义( $\chi^2=4.699, P=0.030$ )。见表3。

## 2.4 两组患者治疗前后的HAMA评分比较

治疗前两组患者的HAMA评分比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。与本组治疗前相比,两组患者治疗后的HAMA评分均降低( $P<0.01$ ),研究组评分降低更为显著( $P<0.01$ )。见表4。

## 2.5 两组患者内镜下黏膜情况比较

两组患者治疗后内镜下黏膜情况较治疗前均明显好转。治疗前两组内镜下黏膜积分差异无统计学意义( $P>0.05$ );与本组治疗前相比较,两组患者治疗后内镜下黏膜积分均较治疗前下降( $P<$

0.05),且治疗后,研究组积分低于对照组( $P<0.05$ )。见表5、表6。

表3 两组患者的临床有效率比较

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	有效率/%
对照组	43	4	13	14	12	72.1
研究组	42	5	19	14	4	90.5

表4 两组患者治疗前后的HAMA评分比较

分,  $\bar{X} \pm S$

组别	例数	治疗前	治疗后
对照组	43	16.28±3.97	13.26±3.47 <sup>1)</sup>
研究组	42	16.88±4.16	9.60±3.12 <sup>1)2)</sup>
$t$		0.683	5.118
$P$		0.496	<0.01

与本组治疗前比较,<sup>1)</sup> $P<0.05$ ;与对照组治疗后比较,<sup>2)</sup> $P<0.05$ 。

表 5 两组患者内镜下黏膜情况比较

分级	对照组 (n=43)		研究组 (n=42)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
正常	0	12	0	19
A 级	17	22	19	19
B 级	23	7	22	4
C 级	3	2	1	0
D 级	0	0	0	0

表 6 两组患者内镜下黏膜积分比较

组别	例数	分, $\bar{X} \pm S$	
		治疗前	治疗后
对照组	43	1.67 ± 0.61	0.98 ± 0.80 <sup>1)</sup>
研究组	42	1.57 ± 0.55	0.64 ± 0.66 <sup>1)2)</sup>
<i>t</i>		0.821	2.099
<i>P</i>		0.414	<0.05

与本组治疗前比较,<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较,<sup>2)</sup>  $P < 0.05$ 。

表 7 两组患者治疗前后血清学指标变化比较

血清学指标	治疗前				治疗后			
	对照组 (n=43)	研究组 (n=42)	<i>t</i>	<i>P</i>	对照组 (n=43)	研究组 (n=42)	<i>t</i>	<i>P</i>
SP/(pg/mL)	62.91 ± 5.02	61.95 ± 8.62	0.622	0.536	78.30 ± 14.21 <sup>1)</sup>	91.36 ± 8.01 <sup>1)2)</sup>	5.234	<0.01
5-HT/(ng/mL)	101.65 ± 13.72	98.74 ± 15.51	0.918	0.361	69.72 ± 14.43 <sup>1)</sup>	57.95 ± 11.84 <sup>1)2)</sup>	4.104	<0.01
CCK/(pg/mL)	65.12 ± 11.06	63.79 ± 11.70	0.539	0.591	49.60 ± 10.96 <sup>1)</sup>	34.50 ± 8.77 <sup>1)2)</sup>	7.005	<0.01
MTL/(pg/mL)	167.72 ± 15.63	172.50 ± 13.78	1.494	0.139	214.16 ± 13.29 <sup>1)</sup>	253.17 ± 15.74 <sup>1)2)</sup>	12.352	<0.01
GAS/(pg/mL)	39.37 ± 5.72	41.12 ± 4.05	1.622	0.108	53.93 ± 4.72 <sup>1)</sup>	66.38 ± 6.65 <sup>1)2)</sup>	9.934	<0.01

与本组治疗前比较,<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较,<sup>2)</sup>  $P < 0.05$ 。

### 3 讨论

RE 是一种严重困扰人们生活质量的常见疾病,其发病与不良情绪关系十分密切,疾病迁延难愈,反复发作,导致患者焦虑、抑郁,反之神经敏感又诱发加重烧心、反酸等不适症状,久之成为恶性循环,造成疾病难治。80% 的 RE 患者都伴随着焦虑、抑郁等不良情绪问题,现代研究针对 RRE 伴有焦虑抑郁的患者,在抑酸药物的基础上增加神经调节类药物,能够取得良好效果,明显缓解临床症状<sup>[11]</sup>。但由于患者对疾病认识不全面、担忧药物不良反应及对胃肠道刺激,在临床上易表现出较差的依从性,导致治疗效果不佳、停药后复发。

传统医学将 RRE 归属于“食管瘕”“吐酸病”“嘈杂”等病证范畴,病位在食管和胃,病机为肝失疏泄,胃失和降<sup>[7]</sup>。肝主疏泄,调畅全身气机,有助脾胃升清降浊,若肝木郁滞,横犯脾土,则气机失调、胃失和降,日久脾胃虚弱,运化无力,饮食、水湿、气机郁滞化火,胃气挟火热上逆,出现噯气、反酸、腹胀诸证。如《医学传心录》云:“咽酸者,吐酸

### 2.6 两组患者治疗前后血清 SP、5-HT、CCK、MTL、GAS 水平变化

两组患者治疗前血清 SP、5-HT、CCK、MTL、GAS 水平均差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 与本组治疗前相比较,两组患者血清 SP、MTL、GAS 含量均有所上升,5-HT、CCK 含量均有所下降 ( $P < 0.01$ ),且研究组更为明显 ( $P < 0.01$ )。见表 7。

### 2.7 两组患者的不良反应情况比较

对照组出现腹胀便秘 1 例 (2.3%); 研究组出现恶心、食欲不振 1 例 (2.4%),且未经干预,均自行缓解,两组不良反应发生率差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 0.000, P = 1.000$ )。两组患者均未见肝肾功能、血常规、尿常规、便常规指标的异常情况。

### 2.8 两组患者的复发情况比较

对照组和研究组分别有 26 例和 38 例患者 GERD-Q < 8 分。治疗结束后第 12 周,对照组复发 9 例 (34.6%),研究组复发 4 例 (10.5%)。研究组的复发率明显低于对照组,差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 5.534, P = 0.019$ )。

者,俱是脾虚不能运化饮食,郁积已久,遂作酸也。”笔者临床常见肝郁脾虚型,认为此证多由肝气郁结,脾胃虚弱,胃气不和而发,治疗应注重肝脾胃同治,自拟健脾疏肝汤治疗肝郁脾虚型吐酸,在缓解反酸、烧心、纳差、腹胀、情绪不畅等症状、改善焦虑抑郁状态、修复受损食管黏膜、降低复发等方面均有满意疗效。健脾疏肝汤是由柴胡疏肝散和六君子汤化裁而成。作为疏肝经典名方,柴胡疏肝散出自《景岳全书》,药物组成包括柴胡、白芍、川芎、枳壳、陈皮、香附、炙甘草,全方共奏疏肝理气,活血止痛之功。现代药理学研究表明全方具有调节神经-内分泌-免疫网络、抗抑郁、抗炎、抗氧化、抗纤维化等作用,常用于辨证治疗肝郁气滞型、肝胃不和型反流,能够明显改善临床症状,降低复发率<sup>[12-13]</sup>。齐美欣等<sup>[14]</sup>的研究中,柴胡疏肝散有效部位组方可改善肝郁气滞型大鼠胃肠激素指标,增加生长激素释放肽、MTL 水平,降低血管活性肠肽 (vasoactive intestinal polypeptide, VIP) 含量。六君子汤为补益脾气经典方剂,最早见于《医学正传》,由党

参、白术、茯苓、炙甘草、陈皮、半夏组成,研究表明六君子汤可通过加强食管黏膜上皮细胞屏障功能、减少食管远端酸暴露、加快胃排空来改善 RE<sup>[15]</sup>。孙爽等<sup>[16]</sup>认为六君子汤可升高脾虚模型大鼠的 MTL、GAS 水平,降低 VIP 含量,从而改善因脾虚造成的胃肠动力紊乱。药理研究表明,陈皮中的橙皮苷、川陈皮素和橘皮素 3 种活性成分联合可明显增强消化功能<sup>[17]</sup>;川芎及枳壳的有效成分阿魏酸和水合橙皮内酯能明显促进大鼠的胃肠动力<sup>[18]</sup>;白术具有调节胃肠道的双向作用,可参与调节机体组织的 MTL、VIP、生长抑素(somatostatin, SS)、CCK 的表达<sup>[19]</sup>;香附能够抑制脑内单胺氧化酶活性和增加脑组织中 5-HT 的含量,治疗大鼠抑郁症<sup>[20]</sup>;厚朴可调节下丘脑-垂体-肾上腺轴,增加脑内 5-HT 含量,提高 GAS、MTL 水平,具有改善胃肠运动障碍的药理作用;党参对黏膜具有保护作用<sup>[21]</sup>;茯苓具有抗抑郁、提高免疫功能作用<sup>[22]</sup>,茯苓配伍甘草可改善体内 MTL、GAS、5-HT 水平,明显加快大鼠胃肠蠕动<sup>[23]</sup>。健脾疏肝汤中的柴胡疏肝解郁,鼓舞脾胃阳气,白芍养血柔肝,缓急止痛,两者一疏一敛,疏肝而不伤阴血,共为君药,陈皮、白术、枳壳健脾行气宽中,共为臣药,君臣配伍一升一降,调理气机,香附、川芎行气活血、通络止痛,党参甘温,最善补脾,与茯苓合用,可兼顾脾喜燥恶湿,因虚生湿的特点,半夏善降逆和胃止呕,瓦楞子制酸止痛,梅花疏肝解郁、开胃生津,甘草调和诸药,全方起疏肝解郁、健脾和胃之功效,使肝气得疏、脾气得健、胃气得降。本研究结果也显示,研究组临床总有效率明显高于对照组,且治疗后 GERD-Q、中医证候积分改善更为显著,提示相对于常规抑酸加促动力药治疗,健脾疏肝汤联合雷贝拉唑治疗可提高 RRE 患者的临床疗效。

脑肠轴是受中枢神经系统、肠神经系统、自主神经系统共同支配调节的神经-内分泌-免疫网络,思维、情绪等内源性信息可通过中枢神经系统传出神经冲动,影响胃肠道功能(感觉、运动、分泌),而内脏感应也可通过肠神经系统影响中枢神经系统的感知、情绪<sup>[24]</sup>。脑肠轴通过分泌脑肠肽可以调节胃肠功能和影响思维情感活动<sup>[25]</sup>,有医家认为脑肠肽是连接郁病与消化系统疾病之间的桥梁<sup>[26]</sup>。脑肠肽包括多种神经递质和相关激素,是脑肠轴作用的物质基础,同时也是重要的作用靶点。目前发现的脑肠肽有 60 多种<sup>[27]</sup>,包括 SP、5-HT、CCK、MTL、GAS 等。RE 的发病机制更倾向于动力不足,现代研究证实多种脑肠肽参与了 RE 的发病过程,且大多与 LES 压力有关。SP 是一种兴奋性神经递质,分布在胃肠道和食管黏膜中,可促进 LES 收缩,增加 LES 压力,促进胃排空,是炎症反应的重要递质,能够影响免疫细胞的功能<sup>[25]</sup>。

5-HT 被认为是脑肠轴中主要的信号分子和神经递质,可作用于局部胃肠受体通过神经信号通路激活内源性传入神经元(运动神经元和中间神经元),兴奋周围神经,增强内脏敏感性,影响胃肠平滑肌的收缩舒张功能,其脑内浓度不足,还会导致焦虑、抑郁,肝郁脾虚型抑郁症大鼠脑组织中 5-HT 含量较低,血清和小肠组织中含有较高,原因是 5-HT 很难通过血脑屏障,其中枢与外周的代谢是两个独立的系统<sup>[28]</sup>。MTL、GAS 均是兴奋性胃肠激素,能够促进 LES 和消化道平滑肌收缩,维持 LES 压力,减轻胃食管反流症状,因此 MTL、GAS 分泌不足可能是 RRE 的发病机制之一。CCK 广泛分布于消化系统、中枢及外周神经,对行为、情绪、消化腺分泌及胃肠平滑肌运动均具有调节作用<sup>[29]</sup>,对 LES 具有兴奋和抑制作用,但无论何种途径,其抑制 LES 作用始终强于兴奋作用,并可提高一过性 LES 松弛的发生率<sup>[30]</sup>。

中医基础理论并无脑肠轴概念,但此观点早已体现在脏腑辨证论治的理论中,脑为元神之府、精明之府,指出神是脑的功能所在,所谓神就包括记忆、感觉、精神、运动等,脑功能失调会导致精神活动发生变化。脑协调五脏六腑,脑功能失调也会导致胃肠功能异常。脾胃为后天之本,化生气血之源,化生气血津液补益脑髓,如果脾胃功能失常,神明失养,则患者情志生变。《医学真传》:“七情通于五脏:怒通肝……悲思通脾”,可见情志影响脏腑,精神因素会引发“脑肠轴”中的神经内分泌反应,实现与消化道生理、病理状态之间的相互联系、相互影响,而肝主疏泻,调畅情志可以通过调节机制中的神经递质、激素及免疫因子的水平而影响相关脏腑功能<sup>[31]</sup>。本研究结果显示,治疗后研究组 5-HT 水平、HAMA 评分较对照组低( $P < 0.01$ ),表明健脾疏肝汤联合雷贝拉唑能有效减轻患者的负性状态;研究组 SP、MTL、GAS 水平较对照组高( $P < 0.01$ ),CCK 水平较对照组低( $P < 0.01$ ),提示健脾疏肝汤联合雷贝拉唑可有效提高患者胃肠动力水平,促使食管蠕动,从而抑制胃酸反流。

#### 4 结论

综上所述,健脾疏肝汤联合雷贝拉唑能够明显改善 RRE 患者的临床症状,缓解焦虑状态、修复食管黏膜,可能与改善脑肠肽指标、促进食管动力、降低食管敏感性有关,且安全性良好,较常规 PPI 加促动力药物治疗复发率低。但健脾疏肝汤具体通过何种机制对脑肠肽起作用仍需进一步研究。本研究中的观察指标缺少对患者生存质量影响的评估,再次进行临床试验时可加入 GERD 健康相关生活质量量表或生活质量状况调查问卷评分以评估患者的生活质量。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] 唐秀丽,宋宏宾,金玉珠,等. 活血化瘀法治疗难治性反流性食管炎 50 例临床观察[J]. 湖南中医杂志, 2022,38(7):5-7.
- [2] Niknam R, Lankarani KB, Moghadami M, et al. The association between *Helicobacter pylori* infection and erosive gastroesophageal reflux disease; a cross-sectional study[J]. BMC Infect Dis, 2022,22(1):267.
- [3] 徐阳,唐艳萍. 难治性反流性食管炎的病因及诊治研究进展[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2020,26(1):183-186.
- [4] Rettura F, Bronzini F, Campigotto M, et al. Refractory gastroesophageal reflux disease; a management update [J]. Front Med (Lausanne), 2021,8:765061.
- [5] 潘雯,陈小红,刘超,等. 老年难治性反流性食管炎的胃镜分级及其影响因素[J]. 中国老年学杂志, 2020,40(10):2092-2095.
- [6] 郝旭蕊. 蒲苓连夏方联合西药治疗难治性反流性食管炎的临床观察[D]. 石家庄:河北中医学院, 2020.
- [7] 李军祥,陈喆,李岩,等. 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):221-226,232.
- [8] 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.
- [9] 安丽,解晓静,李雅洁,等. 和肝颗粒治疗肝郁脾虚型非糜烂性反流病疗效及对 5-HT、VIP 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019,25(12):110-114.
- [10] 侯永政,宋岩,刘响,等. 阿戈美拉汀联合富马酸伏诺拉生治疗难治性胃食管反流病的疗效分析[J]. 国际消化病杂志, 2023,43(1):23-27.
- [11] 李泉,刘国华,刘钜光,等. 氟哌噻吨美利曲辛联合富马酸伏诺拉生治疗难治性反流性食管炎的临床效果[J]. 大医生, 2022,7(22):44-46.
- [12] 江国华,黄静仪,何玲玲,等. 柴胡疏肝散对反流性食管炎大鼠食管黏膜损伤及 5-HT 信号通路的影响[J]. 中药药理与临床, 2022,38(2):13-19.
- [13] 李若明. 柴胡疏肝散联合雷贝拉唑治疗肝胃郁热型反流性食管炎患者的效果[J]. 中国民康医学, 2021,33(8):57-59.
- [14] 齐美欣,苏婷,姜文月,等. 柴胡疏肝散有效部位对功能性消化不良大鼠胃肠动力的影响[J]. 中药药理与临床, 2019,35(3):15-19.
- [15] 李文艳,马舒冰,汪鑫,等. 日本汉方六君子汤研究进展[J]. 中成药, 2020,42(8):2129-2132.
- [16] 孙爽,尚尔雨,于新,等. 六君子汤中陈皮对脾虚模型大鼠胃肠道调节的药效学研究[J]. 世界中医药, 2021,16(23):3503-3510,3515.
- [17] 徐健,曾万祥,王晓东,等. 陈皮的化学成分与药理学作用研究进展[J]. 中国野生植物资源, 2022,41(10):72-76.
- [18] 王常麟,高冬梅,高明周,等. 柴胡疏肝散化学成分和药理作用研究进展及质量标志物的预测分析[J]. 中华中医药学刊, 2022,40(11):124-131.
- [19] 张维霞,苏萍,赵爱军. 白术的炮制方法及其药理作用研究进展[J]. 中医药导报, 2022,28(5):110-115.
- [20] 王凤霞,钱琪,李葆林,等. 香附化学成分和药理作用研究进展及质量标志物(Q-Marker)预测分析[J]. 中草药, 2022,53(16):5225-5234.
- [21] 边惠琴,武晓玉,夏鹏飞,等. 党参的研究进展及质量标志物的预测分析[J]. 华西药学杂志, 2022,37(3):337-344.
- [22] 叶青,刘东升,王兰霞,等. 茯苓化学成分、药理作用及质量控制研究进展[J]. 中医药信息, 2023,40(2):75-79.
- [23] 邵璐,刘杨,唐阿梅,等. 茯苓甘草汤对功能性消化不良大鼠血清中胃动素、胃泌素及 5-羟色胺的影响[J]. 贵阳中医学院学报, 2019,41(5):11-15.
- [24] 史兴华. “见肝之病,知肝传脾,当先实脾”之脑-肠对话生物学机制研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2020.
- [25] 周舛,钱海华,张丹,等. 基于肠道菌群与脑肠轴的相互作用机理探讨中医脑肠学说[J]. 中华中医药学刊, 2020,38(3):119-122.
- [26] 高维,郭蓉娟,于姚,等. 从肝脾论治郁病源流初探[J]. 环球中医药, 2019,12(12):1787-1790.
- [27] 刘娅薇,惠华英,谭周进. 脑肠轴传输中的胃肠肽类激素[J]. 世界华人消化杂志, 2019,27(16):1007-1012.
- [28] 孙叙敏,张雅月,尹璐. 柴胡疏肝散合旋覆代赭汤加减治疗伴焦虑、抑郁的胃食管反流病的临床疗效[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021,27(8):88-93.
- [29] 张波,郑建勇,李世森,等. 非植入性骶神经刺激对功能性便秘患者 NOS、CCK 表达及症状的近期影响[J]. 中国临床医学, 2022,29(5):837-842.
- [30] 雷霞,张耀平,冯洁,等. 一过性食管下括约肌松弛的影响因素[J]. 医学综述, 2022,28(1):100-104.
- [31] 苏娟,岳妍. 基于脑肠轴理论探讨调肝运脾法在功能性消化不良中的作用机制[J]. 湖南中医杂志, 2020,36(10):119-121.

(收稿日期:2023-02-12)