

# 柴芍通降方治疗肝胃不和证非糜烂性反流病的临床疗效观察

王杰<sup>1</sup> 孙永顺<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:研究柴芍通降方治疗肝胃不和证非糜烂性反流病(non-erosive reflux disease, NERD)患者的临床疗效。方法:选取 2022 年 7—12 月收治的 74 例 NERD 患者为研究对象,随机分为中药治疗组和西药对照组,每组各 37 例。中药治疗组予自拟柴芍通降方,对照组予雷贝拉唑钠肠溶片口服,总疗程均为 8 周。比较治疗前后两组患者的反流性疾病问卷(reflux disease questionnaire, RDQ)、中医临床症状评分问卷、胃食管反流病问卷(gastroesophageal reflux disease questionnaire, GerdQ)、生活质量评分、汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety scale, HAMA)及汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)评分等以评估疗效;治疗结束后 1 个月随访,以观察复发率。结果:经过治疗,中药治疗组患者的 RDQ 评分、中医临床症状评分、GerdQ 评分、生活质量改善程度及焦虑状态缓解程度均高于西药对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );随访结果表明,中药治疗组的复发率低于西药对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论:柴芍通降方治疗肝胃不和证 NERD 可缓解患者的临床症状,提高生活质量,在总体疗效、改善焦虑状态、防治复发等方面具有一定优势,值得临床应用。

**[关键词]** 非糜烂性反流病;柴芍通降方;肝胃不和证;中医药

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2023.07.12

[中图分类号] R473.5 [文献标志码] A

## Clinical study on Chaishao Tongjiang Prescription in treating non-erosive reflux disease with liver-stomach dissonance

WANG Jie SUN Yongshun

(Department of Gastroenterology, Shanghai Municipal Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 200071, China)

Corresponding author: SUN Yongshun, E-mail: 13764403043@163.com

**Abstract Objective:** To study the clinical efficacy of Chaishao Tongjiang Prescription in the treatment of non-erosive reflux disease (NERD) with liver-stomach dissonance. **Methods:** A total of 74 NERD patients admitted from July to December 2022 were selected as the research objects, and were randomly assigned to the Traditional Chinese Medicine treatment group and the Western Medicine control group, with 37 cases in each group. The Traditional Chinese Medicine treatment group was treated with self-made Chaishao Tongjiang Prescription. Rabeprazole sodium enteric-coated tablets were given orally in the control group, and the total course of treatment was eight weeks. Before and after treatment, the reflux disease questionnaire (RDQ), Traditional Chinese Medicine clinical symptom score questionnaire, gastroesophageal reflux disease questionnaire (GerdQ), quality of life score, Hamilton anxiety scale (HAMA) and Hamilton depression scale (HAMD) were compared between the two groups to evaluate the curative effect. The patients were followed up for one month after treatment to observe the recurrence rate. **Results:** After treatment, the RDQ score, Traditional Chinese Medicine clinical symptom score, GerdQ score, quality of life improvement and anxiety relief of the Traditional Chinese Medicine treatment group were higher than those of the Western Medicine control group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). Follow-up showed that the recurrence rate of the Traditional Chinese Medicine treatment group was lower than that of the Western Medicine control group, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Chaishao Tongjiang Prescription in the treatment of NERD syndrome of liver-stomach dissonance can relieve the clinical symptoms of patients and improve the quality of life. It has certain advantages in overall efficacy, improvement of anxiety state, prevention and treatment of relapse and so on, which is worthy of further clinical promotion.

**Key words** non-erosive reflux disease; Chaishao Tongjiang Prescription; liver-stomach dissonance; Traditional Chinese Medicine

<sup>1</sup>上海中医药大学附属市中医医院脾胃病科(上海,200071)

通信作者:孙永顺, E-mail: 13764403043@163.com

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是胃和(或)十二指肠内容物反流至食管引起的不适症状和(或)并发症。报道显示,GERD 患者中有 50%~70%可归为非糜烂性反流病(non-erosive reflux disease, NERD)<sup>[1]</sup>,且近年来其发病率逐年攀升<sup>[2]</sup>,引发临床持续关注。由于 NERD 在普通内镜下食管黏膜无异常且治疗满意度差,病情迁延难愈,严重影响患者的生活质量和身心健康,多数 NERD 患者不能得到有效治疗而长期遭受沉重的经济和心理负担。中医学认为本病的病机在于肝失疏泄,脾失健运,胃失和降,致胃气上逆,上犯食管为病,治疗上以疏肝降逆,通调脾胃为指导原则。本研究采用自拟柴芍通降方治疗肝胃不和证 NERD 患者,取得了较好的临床疗效,现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取 2022 年 7—12 月本院收治的 74 例 NERD 患者作为研究对象,通过 Excel 表格生成随机编码,按随机编码将患者分别纳入中药治疗组与西药对照组,每组各 37 例。

### 1.2 病例选择

**1.2.1 诊断标准** ①西医诊断:符合 2020 年《中国胃食管反流病共识意见》<sup>[3]</sup>中关于 NERD 的诊断标准,具备如反酸、烧心、胸骨后疼痛不适等典型反流症状,伴或不伴咽喉梗阻感、咽喉痛等咽部不适及夜间呛咳等,且内镜下食管未见明显黏膜受损或橘红色柱状上皮化生、组织病理学证明不存在肠上皮化生;反流性疾病问卷(reflux disease questionnaire, RDQ)积分 $\geq 12$ 分,排除心源性疾病及其他上消化道疾病可能。

②中医诊断:符合《胃食管反流病中西医结合诊疗共识意见(2017 年)》<sup>[4]</sup>中关于本病肝胃不和证的诊断标准,以反酸嗝气、胸胁胀满、腹胀为主要症状,次要症状包括纳差、情绪不畅、恶心欲吐、胸闷喜太息。舌淡红,苔白或薄白,脉弦。符合 2 项以上主要症状和 1 项以上次要症状可确诊,舌脉象作为参考。

**1.2.2 纳入标准** ①符合上述诊断标准;②年龄 18~75 周岁,性别不限;③依从性良好,知情同意并自愿受试者。

**1.2.3 排除标准** ①合并有任一以下疾病者:消化道溃疡、胃肠及食管手术史、卓-艾综合征、消化系统恶性病变、冠心病、糖尿病,严重心脑血管、肝、肾原发性疾病者等;②妊娠或哺乳期者,过敏体质者,有精神疾患病史者;③2 个月内接受过其他与本病相关的治疗,服用其他与本病相关的药物者。

**1.2.4 剔除及脱落标准** ①未按照要求用药,致使难以判别疗效者;②依从性差,未能进行定期复

诊及检查者;③失访或出于自身原因自行要求退出本研究者;④本研究过程中自然脱落致观察数据不全、影响疗效判定者。

### 1.3 研究方法

**1.3.1 基础治疗** 入组后由同一位医师指导受试者生活管理,以纠正患者的不良饮食习惯及生活方式。两组患者治疗期间均戒烟戒酒,避免摄入咖啡、巧克力、碳酸饮料、甜食、辛辣刺激性食物,坚持餐后保持直立体位,体重偏高的患者注意控制 BMI,反酸明显者睡前 3 h 不进食,并在睡觉时适当抬高枕头。

**1.3.2 西药对照组** 对照组患者予雷贝拉唑钠肠溶片 20 mg (20 mg  $\times$  7 粒/盒,国药准字 H20061220),1 次/d,口服。疗程 8 周。

**1.3.3 中药治疗组** 治疗组予自拟柴芍通降方,柴芍通降方由柴胡 9 g、白芍 12 g、黄连 3 g、吴茱萸 3 g、生地 9 g、牛膝 9 g、枳壳 12 g、煅瓦楞子 27 g、半夏 6 g、厚朴 12 g、炒白术 12 g、太子参 12 g 等组成。上方每日一剂,水煎服 400 mL,2 次/d,饭后温服。疗程 8 周。

### 1.4 观察指标

**1.4.1 RDQ** RDQ 又称耐信量表,是目前国际上公认、临床应用最为广泛的反流性疾病诊断量表<sup>[5]</sup>。根据患者过去 1 周烧心、食物反流、胸口痛、反酸 4 种典型症状的发生频率和程度计分,最低计 0 分,最高计 5 分;RDQ 积分 $\geq 12$ 分提示反流性疾病可能。

**1.4.2 中医临床症状评分** 参照《胃食管反流病中西医结合诊疗共识意见(2017 年)》<sup>[4]</sup>及《胃食管反流病中医诊疗专家共识意见(2017)》<sup>[6]</sup>制定。根据症状严重程度分为无症状、轻度、中度和重度 4 个等级,反酸主诉分别计 0、3、6、9 分,主要症状分别计 0、2、4、6 分,次要症状分别计 0、1、2、3 分。

**1.4.3 胃食管反流病问卷积分** 胃食管反流病问卷(gastroesophageal reflux disease questionnaire, GerdQ)由 Dent 等研制,目前广泛用于 GERD 的诊断<sup>[7]</sup>。问卷分以下 3 个部分:①典型症状:根据烧心和反流症状发生频率依次赋 0、1、2、3 分;②干扰症状:根据上腹部疼痛、恶心症状发生频率分别赋值 3、2、1、0 分;③生活影响:根据睡眠受影响程度和额外口服抑酸药频率依次赋 0、1、2、3 分。

**1.4.4 生活质量评分** 参照 1988 年美国波士顿健康研究所制定的生活质量评价量表(short form 36 questionnaire, SF-36)制定,共有 10 个问题,分数为 0~25 分,评分越高说明生活质量受疾病影响越严重。

**1.4.5 复发率** 治疗结束 1 个月后随访患者 RDQ 积分。患者治疗期间病情好转, RDQ 积分减少 $\geq 30\%$ ,停药 1 个月后 RDQ 积分上升至原有水

平甚至超过原有水平,可判定为存在复发。

**1.4.6 相关性指标** ①汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety scale, HAMA):共有 14 个条目,每一条目分为无症状、轻、中、重、极重 5 级,依次赋值为 0~4 分,最后累计总分;总分  $\geq 29$  分为严重焦虑,21~28 分为肯定有明显焦虑,14~20 分为肯定有焦虑,7~13 分为可能有焦虑, $< 7$  分则为正常。②汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD):共有 17 个条目,每一条目分为无症状、轻、中、重、极重 5 级,依次赋值为 0~4 分,最后累计总分;总分  $\geq 24$  分为明显抑郁,17~23 分为中度抑郁,7~16 分为轻度抑郁, $< 7$  分为正常。

**1.5 疗效判定标准**

积分改善率=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分  $\times 100\%$ 。痊愈:积分改善率  $\geq 95\%$ ;显效:  $70\% \leq$  积分改善率  $< 95\%$ ;有效:  $30\% \leq$  积分改善率  $< 70\%$ ;无效:积分改善率  $< 30\%$ 。总有

效率=(痊愈+显效+有效)/总例数  $\times 100\%$ 。

**1.6 统计学方法**

采用 SPSS 25.0 统计软件,对各组资料先进行正态分布检验和方差齐性检验,结果以  $\bar{X} \pm S$  表示,计数资料用  $\chi^2$  检验,计量资料符合正态用  $t$  检验,不符合正态采用符号秩和检验(Mann-Whitney  $U$  检验)。疗效指数的等级比较:两组间比较采用 Kruskal-Wallis 秩和检验,多重比较用 Bonferroni 法校正  $P$  值。双变量直线相关分析采用 Pearson 相关检验,秩相关分析采用 Spearman 检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 临床资料比较**

剔除失访及主动要求退出者 3 例,共有 71 例患者完成本研究,纳入统计分析。两组患者的性别、年龄、病程及治疗前相关问卷评分比较,均差异无统计学意义,具备可比性,见表 1。

表 1 两组患者的临床资料比较

例,  $\bar{X} \pm S$

| 组别           | 例数 | 性别    |    | 年龄/岁        | 病程/月        | RDQ/分       | 中医症状评分/分    | GerdQ/分     | HAMA/分      | HAMD/分     |
|--------------|----|-------|----|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------------|
|              |    | 男     | 女  |             |             |             |             |             |             |            |
| 中药治疗组        | 36 | 12    | 24 | 49.50 $\pm$ | 30.92 $\pm$ | 27.64 $\pm$ | 45.94 $\pm$ | 12.53 $\pm$ | 15.11 $\pm$ | 9.25 $\pm$ |
|              |    |       |    |             |             | 12.50       | 29.94       | 4.28        | 4.85        | 1.93       |
| 西药对照组        | 35 | 14    | 21 | 49.80 $\pm$ | 27.74 $\pm$ | 26.74 $\pm$ | 45.06 $\pm$ | 12.00 $\pm$ | 15.00 $\pm$ | 9.09 $\pm$ |
|              |    |       |    |             |             | 13.10       | 27.05       | 5.20        | 5.39        | 1.97       |
| $t/\chi^2/Z$ |    | 0.340 |    | -0.099      | -0.509      | 0.794       | 0.730       | 1.139       | 0.115       | -0.069     |
| $P$          |    | 0.560 |    | 0.922       | 0.611       | 0.430       | 0.468       | 0.259       | 0.909       | 0.945      |

**2.2 两组患者的 RDQ 积分比较及疗效分析**

两组患者治疗后的 RDQ 积分均降低,差异有统计学意义( $P < 0.001$ );中药治疗组的降幅高于西药对照组,差异有统计学意义( $Z = -3.038, P < 0.01$ );治疗后中药治疗组的总有效率高于西药对照组( $\chi^2 = 11.470, P = 0.007$ ),见表 2、3。

**2.3 两组患者的中医临床症状评分比较**

两组患者治疗后的中医临床症状评分及 6 项主要症状评分均降低;中药治疗组改善患者中医临床症状的效果优于西药对照组,差异有统计学意义( $Z = -3.741, P < 0.001$ );且中药治疗组在改善全部 6 项主要症状评分方面均优于对照组,均差异有统计学意义(均  $P < 0.05$ ),见表 4;中药治疗组在缓解纳差、情绪不畅、胸闷喜太息、心烦失眠、便

溏等 5 项次要症状上均优于西药对照组,均差异有统计学意义(均  $P < 0.05$ ),见表 5。

表 2 治疗前后两组患者的 RDQ 积分比较

分,  $\bar{X} \pm S$

| 组别    | 例数 | 治疗前                 | 治疗后                 | $Z$    | $P$       |
|-------|----|---------------------|---------------------|--------|-----------|
| 中药治疗组 | 36 | 27.64 $\pm$<br>4.28 | 6.31 $\pm$<br>5.02  | -5.237 | $< 0.001$ |
| 西药对照组 | 35 | 26.74 $\pm$<br>5.20 | 10.89 $\pm$<br>7.14 | -5.163 | $< 0.001$ |
| $t/Z$ |    | 0.794               | -3.038              |        |           |
| $P$   |    | 0.783               | 0.002               |        |           |

表 3 两组患者治疗后的疗效比较

例( $\%$ )

| 组别    | 例数 | 痊愈       | 显效        | 有效        | 无效        | 总有效                     |
|-------|----|----------|-----------|-----------|-----------|-------------------------|
| 中药治疗组 | 36 | 4(11.11) | 16(44.44) | 13(36.11) | 3(8.33)   | 33(91.67) <sup>1)</sup> |
| 西药对照组 | 35 | 2(5.71)  | 5(14.29)  | 17(48.57) | 11(31.43) | 24(68.57)               |

与西药对照组比较,<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ 。

表 4 治疗前后两组患者的中医临床症状总评分与主要症状评分比较

分,  $\bar{X} \pm S$

| 组别    | 例数 | 总评分                         | 主要症状                      |                           |                           |                           |                           |                           |  |  |
|-------|----|-----------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|--|--|
|       |    |                             | 反酸                        | 烧心                        | 胸骨后疼痛                     | 胸胁胀满                      | 嗝气                        | 腹胀                        |  |  |
| 中药治疗组 | 36 |                             |                           |                           |                           |                           |                           |                           |  |  |
| 治疗前   |    | 45.94±4.85                  | 7.92±1.78                 | 5.39±1.05                 | 3.50±1.94                 | 4.44±1.28                 | 5.67±0.76                 | 4.94±1.22                 |  |  |
| 治疗后   |    | 13.75±11.75 <sup>1)2)</sup> | 2.33±2.50 <sup>1)2)</sup> | 1.72±2.04 <sup>1)2)</sup> | 0.94±1.55 <sup>1)2)</sup> | 0.89±1.62 <sup>1)2)</sup> | 1.50±1.38 <sup>1)2)</sup> | 1.22±1.61 <sup>1)2)</sup> |  |  |
| 西药对照组 | 35 |                             |                           |                           |                           |                           |                           |                           |  |  |
| 治疗前   |    | 45.06±5.39                  | 7.71±1.96                 | 4.80±1.69                 | 3.66±1.97                 | 5.03±1.12                 | 0.43±1.04                 | 4.80±1.30                 |  |  |
| 治疗后   |    | 25.63±12.92 <sup>1)</sup>   | 3.26±2.34 <sup>1)</sup>   | 1.94±1.91 <sup>1)</sup>   | 1.49±1.77 <sup>1)</sup>   | 2.69±2.06 <sup>1)</sup>   | 3.54±2.23 <sup>1)</sup>   | 2.57±1.91 <sup>1)</sup>   |  |  |

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

表 5 治疗前后两组患者的次要症状评分比较

分,  $\bar{X} \pm S$

| 组别    | 例数 | 纳差                        | 恶心<br>欲呕                | 情绪<br>不畅                  | 胸闷<br>喜太息                 | 咽喉<br>梗阻感               | 吞咽<br>困难                | 呛咳                      | 心烦<br>失眠                  | 便秘                      | 便溏                        |
|-------|----|---------------------------|-------------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------|-------------------------|---------------------------|
|       |    |                           |                         |                           |                           |                         |                         |                         |                           |                         |                           |
| 治疗前   |    | 0.75±0.65                 | 0.89±0.92               | 2.72±0.45                 | 2.31±0.53                 | 1.31±1.01               | 0.31±0.58               | 0.50±0.74               | 2.44±0.70                 | 1.36±1.25               | 0.44±0.81                 |
| 治疗后   |    | 0.47±0.61 <sup>1)2)</sup> | 0.25±0.55 <sup>1)</sup> | 1.06±0.83 <sup>1)2)</sup> | 0.94±0.79 <sup>1)2)</sup> | 0.56±0.70 <sup>1)</sup> | 0.11±0.32 <sup>1)</sup> | 0.06±0.23 <sup>1)</sup> | 1.11±0.75 <sup>1)2)</sup> | 0.56±0.70 <sup>1)</sup> | 0.03±0.17 <sup>1)2)</sup> |
| 西药对照组 | 35 |                           |                         |                           |                           |                         |                         |                         |                           |                         |                           |
| 治疗前   |    | 1.74±0.61                 | 0.83±0.82               | 2.60±0.55                 | 2.37±0.65                 | 1.00±1.03               | 0.23±0.43               | 0.34±0.59               | 2.60±0.55                 | 1.49±1.27               | 0.43±0.92                 |
| 治疗后   |    | 1.20±0.58 <sup>1)</sup>   | 0.54±0.74 <sup>1)</sup> | 2.06±0.84 <sup>1)</sup>   | 2.00±0.80 <sup>1)</sup>   | 0.77±0.84 <sup>1)</sup> | 0.09±0.28 <sup>1)</sup> | 0.14±0.49 <sup>1)</sup> | 1.97±0.82 <sup>1)</sup>   | 1.06±1.11 <sup>1)</sup> | 0.34±0.77                 |

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

2.4 两组患者的 GerdQ 积分比较

两组患者治疗后 GerdQ 积分均降低, 差异有统计学意义 ( $P < 0.001$ ); 两组治疗后 GerdQ 积分比较差异无统计学意义 ( $Z = -1.196, P > 0.05$ )。见表 6。

2.5 两组患者的生活质量评分比较

两组患者治疗后的生活质量均改善, 差异有统计学意义 ( $P < 0.001$ ); 中药治疗组患者生活质量改善情况优于西药对照组, 差异有统计学意义 ( $t = -6.350, P < 0.001$ )。见表 6。

表 6 两组患者治疗前后的 GerdQ 积分及生活质量评分比较

| 组别    | 例数 | GerdQ 积分                | 生活质量评分                    |
|-------|----|-------------------------|---------------------------|
| 中药治疗组 | 36 |                         |                           |
| 治疗前   |    | 12.53±1.93              | 18.25±2.30                |
| 治疗后   |    | 4.58±3.45 <sup>1)</sup> | 5.61±3.01 <sup>1)2)</sup> |
| 西药对照组 | 35 |                         |                           |
| 治疗前   |    | 12.00±1.97              | 18.17±2.14                |
| 治疗后   |    | 5.60±3.83 <sup>1)</sup> | 10.17±3.04 <sup>1)</sup>  |

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

2.6 两组患者治疗后的复发率比较

两组患者治疗结束 1 个月后随访, 治疗组的复发率低于对照组, 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 5.038, P < 0.05$ )。见表 7。

表 7 两组患者治疗后的复发率比较 例(%)

| 组别    | 例数 | 有效       | 复发       | 未复发      |
|-------|----|----------|----------|----------|
| 中药治疗组 | 36 | 33(91.7) | 5(15.2)  | 28(84.8) |
| 西药对照组 | 35 | 24(68.6) | 10(41.7) | 14(58.3) |

2.7 两组患者的焦虑、抑郁状态相关性分析

2.7.1 两组患者的 HAMA 评分比较 治疗后, 两组患者的焦虑情况均能改善, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 中药治疗组在焦虑状态的改善程度上优于西药对照组, 差异有统计学意义 ( $t = -2.761, P = 0.007$ )。见表 8。

2.7.2 两组患者的 HAMD 评分比较 两组患者治疗前后的抑郁情况比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 治疗后两组患者的 HAMD 评分比较差异无统计学意义 ( $t = -0.505, P = 0.615$ )。见表 8。

2.7.3 相关性分析 相关性分析表明, 患者病程及 HAMA 评分之间存在相关性 ( $r = 0.310, P = 0.009$ ),  $r$  为正值, 且结合散点图可知, 病程与



HAMA 评分之间可能存在正相关关系,见图 1。患者中医临床症状评分及 HAMA 评分之间存在相关性( $r=0.718, P<0.001$ ), $r$  为正值,且结合散点图可知,患者中医临床症状评分与 HAMA 评分之间可能存在着线性正相关关系,见图 2。患者治疗前 HAMD 评分与中医临床症状评分之间不存在相关性( $r=0.096, P=0.424$ ),NERD 患者可能与抑郁状态无明显相关性。

表 8 两组患者治疗前后的 HAMA 评分及 HAMD 评分比较  
分,  $\bar{X} \pm S$

| 组别    | 例数 | HAMA 评分                   | HAMD 评分   |
|-------|----|---------------------------|-----------|
| 中药治疗组 | 36 |                           |           |
| 治疗前   |    | 15.11±3.75                | 9.25±4.20 |
| 治疗后   |    | 9.67±3.93 <sup>1)2)</sup> | 8.86±2.70 |
| 西药对照组 | 35 |                           |           |
| 治疗前   |    | 15.00±4.39                | 9.09±3.98 |
| 治疗后   |    | 12.54±4.82 <sup>1)</sup>  | 9.20±2.96 |

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

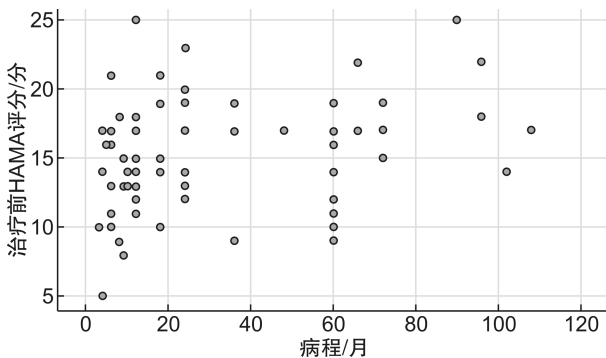


图 1 病程与 HAMA 评分相关关系散点图

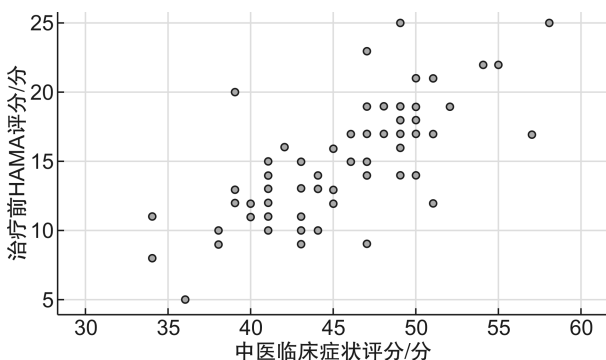


图 2 中医临床症状评分与 HAMA 评分相关关系散点图

### 3 讨论

研究认为 NERD 发病与抗反流机制失效、食管廓清功能下降及黏膜屏障受损等相关<sup>[8]</sup>;此外,NERD 还可能与患者食管高敏感相关,胃酸对食管黏膜的损伤导致传入神经暴露,从而增加了机体对

于反流症状的感知,造成食管高敏感状态<sup>[9]</sup>。食管黏膜对于低阈值酸刺激的高敏感性会放大患者的诸多不适症状<sup>[10]</sup>。关于 NERD 特征性病因的研究主要集中于食管高敏反应、酸暴露时间(acid exposure time, AET)异常、外周与中枢敏化介导的触诱发痛等方面。有研究发现,GERD 的发生还与患者的焦虑和抑郁水平呈正相关<sup>[11]</sup>,并且 NERD 患者中焦虑占主导地位<sup>[12]</sup>;伴有情绪障碍的 NERD 患者与情绪正常患者的肠道菌群存在明显差异<sup>[13]</sup>,推测其影响机制与微生物组-脑-肠轴相关。西医治疗以抑酸为主,首选的治疗药物是质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)和钾离子竞争性酸阻滞剂(potassium-competitive acid blockers, P-CAB)<sup>[3,14]</sup>。由于 NERD 与食管高敏感相关,抑酸治疗往往效果有限,且长期用药可能会导致营养缺乏、骨质疏松、社区获得性肺炎等疾病潜在风险的升高<sup>[15]</sup>。有报道称采用 10 mg/d 雷贝拉唑 4 周维持治疗,在缓解 NERD 烧心症状上仅对 49.5% 的患者起效,且复发率高达 47.8%<sup>[16]</sup>。P-CAB 因面世时间不长,目前对其长期用药可能存在的不良反应尚缺乏研究。由于 NERD 发病机制尚未明确,外科治疗效果无法得到保证,因此探索本病的中医治疗方案就显得尤为必要。

NERD 根据临床表现可归于传统医学“吐酸”、“嘈杂”、“梅核气”、“食管瘴”等范畴,病位在食管和胃,与脾、肝和胆等脏腑功能密切相关,基本病机是肝失疏泄、胃失和降、胃气上逆<sup>[6]</sup>,其发病机制多因七情不调,肝气失于疏泄,横逆犯胃;亦或饮食失节,伤脾碍胃,运化失司,胃气上逆为患。因此在 NERD 肝胃不和证的中医治疗上当从脏腑辨证着手,以疏肝降气、通调脾胃为治疗大法,拟定柴芍通降方,以恢复中焦气机,缓解诸症。

目前 NERD 的中医辨证分型尚未形成统一意见,姜礼双等<sup>[17]</sup>在分析 110 例 NERD 患者中医证候特点后将其分为肝胃不和证、肝胃郁热证、痰气交阻证、肝郁气滞证、中虚气逆证等多达 14 种证型,且尤以肝胃不和证患者居多,该点与我科临床收治经验相吻合,可能与肝胃不和证最能概括本病病机、囊括本病常见症状有关。《素问·保命全形论》曰:“土得木而达”,肝胃经脉相系,二者生理相依,病理相及,肝的疏泄功能往往影响脾胃运化。如患者情志不畅,肝气不疏,气滞横逆则犯胃,气郁化热则乘脾,胃失和降则上逆而发为本病<sup>[18]</sup>。

柴芍通降方主要由柴胡、白芍、黄连、吴茱萸、牛膝、生地、煅瓦楞、半夏、厚朴、枳壳、太子参、炒白术等组成。本方取四逆散、半夏厚朴汤、左金丸之意,燮理脏腑升降,斡旋中焦气机,柴胡入肝经,味辛行散,芳香疏泄,清灵通透,性寒可清泄郁热,条达肝气的同时又能解气郁化热,引诸药入经,司君

之职;白芍入肝脾经,擅长柔肝体而养肝血,与柴胡相配伍,一疏一敛,相得益彰,使得肝气不郁,阴血又能固守,相互为用,疏肝而不伤阴血,敛肝而不郁滞气机,此二者共为君药。黄连配吴茱萸是朱丹溪拟定清泻肝火之经典方剂,辛开苦降,黄连擅泻心火,意在苦寒以防肝气化火,再者取其降逆制酸之功,治疗肝胃不和导致的呕吐吞酸恰到好处。生地与牛膝均入肝、肾经而滋阴,正如叶天士所言,“所谓胃宜降则和者……不过甘平,或甘凉濡润,以养胃阴,则津液来复,使之通降而已矣。”因此方中少佐养阴药,凉润通降,正合“太阴湿土,得阳始运;阳明燥土,得阴自安”之义。诸药合用,泄肝清胃,既防肝郁日久而化热,又甘凉濡润达通降和胃的功效,共为臣药。枳壳归脾胃、大肠经,理气宽中、行滞消胀,与柴胡配伍相得益彰,柴胡升脾之清阳,枳壳降胃之浊阴;半夏配伍厚朴,行气和胃,化无形之痰,降逆除满,消食胀之积;太子参与炒白术合用,取四君子之方义,时时注重顾护脾胃元气,以防通降太过而伤脾;诸药联用,主通降而兼疏补,平降肝胃逆乱之气机,以释顽疾。

本研究采用 RDQ 积分及中医临床症状评分评估患者症状改善情况。RDQ 是目前国际上公认的、临床应用最为广泛的反流性疾病诊断量表<sup>[5]</sup>。有研究显示,其在诊断 GERD 时的敏感度可达 94.12%<sup>[19]</sup>,在专家共识意见中作为 A+ 级别推荐为临床诊断反流性疾病的辅助工具。RDQ 积分分析结果显示,中药治疗组总有效率为 91.67%,西药对照组为 68.57%,西药对照组总有效率与其他同类型研究结果基本一致<sup>[20]</sup>。中医临床症状量表评分结果显示,中药治疗组较之西药对照组,能有效改善患者的反酸、烧心、胸骨后疼痛、胸胁胀满、嗝气、腹胀等症状,减轻患者的纳差、情绪不畅、胸闷喜太息、心烦失眠等不适。研究表明,NERD 发病与患者食管高敏感相关,相较于 PPI 单纯抑制胃酸分泌,中医辨证理论指导下的中药复方在改善患者综合症状方面更具优势。

前期临床观察发现,NERD 患者普遍存在情绪低落、容易紧张激动、喜叹气等表现;文献表明,GERD 的发生与患者的焦虑和抑郁水平呈正相关<sup>[11]</sup>,而 NERD 患者焦虑情绪更为突出<sup>[12]</sup>。国内一项 meta 分析显示,我国 NERD 患者中焦虑的患病率为 51%,抑郁患病率为 45%<sup>[21]</sup>。因此,本研究借助 HAMA、HAMD 量表探讨患者焦虑、抑郁状态和病情的相关性,结果表明,患者的焦虑状态超过正常值,且与病程长短呈正相关关系,即病程越长,患者越有可能出现焦虑;与病情轻重呈直线正相关关系,即病情越重,患者焦虑情绪越严重。研究结束后,两组患者的焦虑状态均有所好转,中药治疗组在改善焦虑情绪方面优于西药对照组。

目前主流观点认为 NERD 患者出现焦虑情绪的机制在于食管高敏感状态提升了患者对于躯体异常疼痛的感知度,导致患者所捕捉的不适较正常人强烈,逐渐形成对自身躯体症状的过度关注,这种过度警觉又反过来刺激了食管高敏感的发展<sup>[22-23]</sup>。因此,NERD 患者的焦虑情绪往往在病情好转后亦随之改善。而传统医学理论认为肝主情志,肝失疏泄则七情失调,柴芍通降方从肝论治,以疏肝理气为治则,方药中柴胡、枳壳、郁金、厚朴等均具有疏通气机的功效,因此能够缓解患者的焦虑情绪。

在抑郁相关性研究中,患者抑郁状态未超过正常值,相关性分析表明抑郁评分与病情无明显相关关系,提示 NERD 患者可能与抑郁状态无关。推测其原因,一方面可能由于本研究纳入有效样本量较小、结果存在一定偏差;另一方面,抑郁状态的核心症候群表现为情绪低落、兴趣减退及不同程度的自杀倾向等<sup>[24]</sup>,与 NERD 患者症状高敏感和过度自我关注的表现存在差异,可认为是 NERD 患者一般不表现出抑郁情绪的原因。

#### 4 结论

研究表明,柴芍通降方能够有效减轻肝胃不和证 NERD 患者的不适症状,改善患者的焦虑状态,在总体疗效、提高生活质量、防治复发等方面均优于西药对照组,值得在临床上进一步推广应用。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Tack J, Drossman DA. What's new in Rome IV? [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2017, 29(9): e13053.
- [2] El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, et al. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review [J]. *Gut*, 2014, 63(6): 871-880.
- [3] Xiao YL, Zhou LY, Hou XH, et al. Chinese expert consensus on gastroesophageal reflux disease in 2020 [J]. *J Dig Dis*, 2021, 22(7): 376-389.
- [4] 李军祥, 陈諳, 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.
- [5] 赵迎盼, 廖宇, 钟家珮, 等. 胃食管反流病问卷(GerdQ)与反流性疾病问卷(RDQ)的比较研究 [J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2015, 24(5): 572-574.
- [6] 张声生, 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.
- [7] 黎丽群, 谢胜, 陈明冰, 等. GerdQ 量表对胃食管反流性疾病诊断价值的 Meta 分析 [J]. *中国循证医学杂志*, 2019, 19(8): 915-923.
- [8] Gyawali CP, Roman S, Bredenoord AJ, et al. Classification of esophageal motor findings in gastro-esophageal reflux disease: conclusions from an international consensus group [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2017,

- 29(12):e13104.
- [9] Vanner S, Greenwood-van Meerveld B, Mawe G, et al. Fundamentals of neurogastroenterology: basic science [J]. *Gastroenterology*, 2016; S0016-S5085 (16) 00184-0.
- [10] Katzka DA, Kahrilas PJ. Advances in the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease [J]. *BMJ*, 2020, 371:m3786.
- [11] Paul S, Abbas MS, Nassar ST, et al. Correlation of anxiety and depression to the development of gastroesophageal disease in the younger population [J]. *Cureus*, 2022, 14(12):e32712.
- [12] Caballero-Mateos AM, Lopez-Hidalgo JL, Torres-Parejo U, et al. Risk factors for functional dyspepsia, erosive and non-erosive gastroesophageal reflux disease: a cross-sectional study [J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2022; S0210-S5705(22)00314-4.
- [13] Yang F, Xie XH, Li X, et al. Analysis of psychological and gut microbiome characteristics in patients with non-erosive reflux disease [J]. *Front Psychiatry*, 2021, 12:741049.
- [14] Inatomi N, Matsukawa J, Sakurai Y, et al. Potassium-competitive acid blockers: advanced therapeutic option for acid-related diseases [J]. *Pharmacol Ther*, 2016, 168:12-22.
- [15] 王鹏, 戴倩倩, 陈海啸. 质子泵抑制剂与骨折风险相关性及其机制的研究进展 [J]. *实用药物与临床*, 2021, 24(6):569-571.
- [16] Min YW, Shin YW, Cheon GJ, et al. Recurrence and its impact on the health-related quality of life in patients with gastroesophageal reflux disease: a prospective follow-up analysis [J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2016, 22(1):86-93.
- [17] 姜礼双, 崔亚, 乔大伟, 等. 110例非糜烂性胃食管反流病患者中医证候特征分析 [J]. *光明中医*, 2018, 33(5):608-613.
- [18] 孙永顺, 朱生樑, 王宏伟, 等. 疏肝和胃方治疗难治性胃食管反流病的临床观察 [J]. *时珍国医国药*, 2016, 27(10):2457-2459.
- [19] 陈天红, 朱建军. 蒙特利尔定义与RDQ评分对胃食管反流病的诊断价值 [J]. *实用医学杂志*, 2012, 28(18):3069-3071.
- [20] 刘凡, 李双翼, 郭洁, 等. 中药复方治疗非糜烂性胃食管反流病的随机对照试验系统评价与Meta分析 [J]. *世界中医药*, 2022, 17(15):2127-2134.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] Taft TH, Triggs JR, Carlson DA, et al. Validation of the oesophageal hypervigilance and anxiety scale for chronic oesophageal disease [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, 47(9):1270-1277.
- [24] 李林, 吕华, 万爱华, 等. 抑郁障碍中医证素分布特点分析 [J]. *河北中医*, 2022, 44(12):1984-1989.

(收稿日期:2023-04-19)

(上接第544页)

- [22] Norita K, Asanuma K, Koike T, et al. Impaired mucosal integrity in proximal esophagus is involved in development of proton pump inhibitor-refractory non-erosive reflux disease [J]. *Digestion*, 2021, 102(3):404-414.
- [23] Clarrett DM, Hachem C. Management of gastroesophageal reflux disease [J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(2):302-318.
- [24] 朱佳杰, 于红, 马继征, 等. 肠道菌群在肠易激综合征内脏高敏感中的作用 [J]. *中华消化杂志*, 2019, 39(9):641-643.
- [25] 王萍, 郑小领, 宋洁, 等. 胃食管反流患者肠道菌群、炎症变化及其与UCP2基因多态性的关系 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2020, 19(19):2049-2053.
- [26] Caslin HL, Kiwanuka KN, Haque TT, et al. Controlling mast cell activation and homeostasis: work influenced by Bill Paul that continues today [J]. *Front Immunol*, 2018, 9:868.
- [27] Brumovsky PR, Gebhart GF. Visceral organ cross-sensitization, an integrated perspective [J]. *Auton Neurosci*, 2010, 153(1-2):106-115.
- [28] Frokjær JB, Andersen SD, Gale J, et al. An experimental study of viscerovisceral hyperalgesia using an ultrasound-based multimodal sensory testing approach [J]. *Pain*, 2005, 119(1-3):191-200.
- [29] Freede M, Leasure AR, Proskin HM, et al. Comparison of rectal and esophageal sensitivity in women with functional heartburn [J]. *Gastroenterol Nurs*, 2016, 39(5):348-358.

(收稿日期:2023-04-22)