

· 临床研究 ·

# 柴胡栀子豉汤联合奥美拉唑治疗肝胃郁热型非糜烂性胃食管反流病临床观察

张 俊 杨晓庆 李道宽<sup>▲</sup>

**摘 要** **目的:**研究柴胡栀子豉汤联合奥美拉唑治疗肝胃郁热型非糜烂性胃食管反流病的效果及安全性。**方法:**采用随机数字表法将 80 例肝胃郁热型非糜烂性胃食管反流病患者分为柴胡栀子豉汤联合奥美拉唑治疗组(试验组)及奥美拉唑治疗组(对照组)。比较两组患者的临床疗效、并发症发生率,以及治疗前后中医症候积分、Gerd Q 评分、SP、CGRP 及 LPO 的差异。**结果:**试验组总有效率显著高于对照组( $P<0.05$ ),在消化道反应、肝肾功能损伤、骨髓抑制及神经精神症状等并发症的发生率方面两组间比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后两组患者各项症状评分、Gerd Q 评分、SP、CGRP 及 LPO 均较治疗前显著降低( $P<0.05$ ),且试验组均显著低于对照组(均  $P<0.05$ )。**结论:**柴胡栀子豉汤联合奥美拉唑治疗肝胃郁热型 NERD 可显著改善患者症状,降低 SP、CGRP 及 LPO 水平,其疗效优于单纯使用奥美拉唑,具有高效、安全等优点。

**关键词** 肝胃郁热型;非糜烂性胃食管反流病;柴胡栀子豉汤;奥美拉唑;疗效;安全性

非糜烂性胃食管反流病(Non-erosive gastroesophageal reflux disease, NERD)症状与胃食管反流病(Gastroesophageal reflux disease, GERD)类似而无内镜下食管黏膜损伤表现,治疗以质子泵抑制剂(Proton pump inhibitor, PPI)及胃肠动力药为主,但其疗效显著低于 GERD<sup>[1]</sup>。NERD 的发病机制尚未完全明确,可能与食管神经-电生理异常导致的高敏感性有关,并可刺激食管感觉神经纤维末梢释放神经肽 P 物质(Neuropeptide substance P, SP)、降钙素基因相关肽(Calcitonin gene related peptide, CGRP)及脂质过氧化物(Lipid peroxide, LPO)等,因此这些指标可用于评估 NERD 病情及疗效<sup>[2, 3]</sup>。柴胡栀子豉汤在 NERD 的治疗中具有一定疗效<sup>[4]</sup>,但目前尚无柴胡栀子豉汤联合 PPI 治疗肝胃郁热型 NERD 的相关研究。本研究采用柴胡栀子豉汤联合奥美拉唑治疗肝胃郁热型 NERD,探讨其疗效及安全性。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2021 年 1 月—2022 年 12 月就诊的 80 例肝胃郁热型 NERD 患者为研究对象,采用随

机数字表法分为柴胡栀子豉汤联合奥美拉唑治疗组(以下简称“试验组”)及奥美拉唑治疗组(以下简称“对照组”),每组各 40 例。试验组男性 24 例,女性 16 例;平均年龄( $52.32\pm6.86$ )岁;平均身体质量指数( $22.19\pm3.32$ )  $\text{kg/m}^2$ ;平均病程( $1.49\pm0.53$ )年。对照组男性 22 例,女性 18 例;平均年龄( $52.19\pm6.78$ )岁;平均身体质量指数( $22.17\pm3.29$ )  $\text{kg/m}^2$ ;平均病程( $1.51\pm0.52$ )年。两组患者在性别、年龄、身体质量指数及病程方面比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。本研究经医院医学伦理委员会审核批准(伦理批号:YLL-031)。

### 1.2 诊断标准

**1.2.1 西医诊断标准** 参考《2020 年中国胃食管反流病专家共识》<sup>[5]</sup>诊断标准:(1)具有烧心、反流、腹胀、暖气等症状;(2)排除心脏病等其他疾病导致的烧心症状,经胃镜检查排除胃良恶性肿瘤、反流性狭窄、巴雷特食管等其他疾病。

**1.2.2 中医诊断标准** 参考《胃食管反流病中医诊疗专家共识意见(2017)》<sup>[6]</sup>中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暖气或反食;⑤易怒;⑥易饥。舌脉象:①舌红,苔黄;②脉弦。以上主症 2 项,加次症 2 项,参考舌脉,即可诊断。

<sup>▲</sup>通信作者 李道宽,男,主任中医师。研究方向:中西医结合治疗消化系统疾病。E-mail: xz521626@126.com

• 作者单位 驻马店市中医院消化内科(河南 驻马店 463000)

**1.3 纳入标准** (1)符合上述诊断标准;(2)临床病历资料完整;(3)患者可配合完成本研究;(4)无柴胡栀子豉汤或奥美拉唑禁忌证,近3个月内未使用柴胡栀子豉汤或PPI等药物治疗;(5)患者及家属知情同意本研究,并签署知情同意书。

**1.4 排除标准** (1)合并严重心、脑、肺、血管疾病及自身免疫性疾病者;(2)合并食管、胃其他疾病者;(3)患有精神神经疾病者。

**1.5 脱落标准** (1)受试者依从性差,不能坚持治疗者;(2)未按规定用药,无法判定疗效或资料不全等影响疗效判定。

**1.6 治疗方法** 两组患者均治疗1个月。

**1.6.1 对照组** 予奥美拉唑治疗。奥美拉唑肠溶片(商品名:洛赛克,国药批准号:H20030413,阿斯利康生产,20 mg/片),20 mg/次,1次/d,晨起服用。

**1.6.2 试验组** 在对照组的基础上予柴胡栀子豉汤治疗。药物组成:柴胡12 g,半夏9 g,黄芩9 g,人参3 g,甘草3 g,栀子6 g,淡豆豉12 g。上述药物煎为400 mL,早晚餐后1 h温服,200 mL/次。

**1.7 观察指标**

**1.7.1 中医症候积分** 参考2002年《中药新药临床研究指导原则》<sup>[7]</sup>制定中医症候积分评定标准。于治疗前后由专业医师进行评价,各项症状分为无、轻、中、重度,主症(烧心、反酸)评分依次为0、3、6、9分,次症(胸骨后灼痛、胃脘灼痛、脘腹胀满)评分依次为0、1、2、3分。

**1.7.2 胃食管反流病自测量表**(Gastroesophageal reflux disease self-measurement Scale, Gerd Q)评分 于治疗前后由患者自评,包括烧心、反流、上腹痛、恶心、睡眠障碍及需额外口服药物等6个项目,总分40分,分数越高表示病情越严重<sup>[8]</sup>。

**1.7.3 SP、CGRP及LPO水平检测** 于治疗前后检测。患者空腹8 h后取静脉血,3000 r/min离心15 min后取血清检测SP、CGRP及LPO,检测方法为酶联免疫吸附法。

**1.7.4 并发症** 观察两组患者在治疗期间出现的并发症,并及时做相应处理。

**1.8 临床疗效评价** 参考《中药新药临床研究指导原则》<sup>[7]</sup>评价疗效。显效为烧心、反酸等症状消失;有效为烧心、反酸等症状缓解;无效为烧心、反酸等症状基本无变化。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

**1.9 统计学分析** 采用SPSS 19.0软件进行统计学

分析。计量资料用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。两组间比较,计量资料采用 $t$ 检验;计数资料采用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 脱落情况** 试验组与对照组均未出现脱落病例。

**2.2 两组临床疗效及并发症发生率比较** 试验组总有效率显著高于对照组( $P < 0.05$ ),见表1。

试验组和对照组患者在消化道反应、肝肾功能损伤、骨髓抑制及神经精神症状等并发症方面的发生率比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表2。

表1 试验组和对照组临床疗效比较[n(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
试验组	28(70.00)	10(25.00)	2(5.00)	38(95.00) <sup>#</sup>
对照组	17(42.50)	13(32.50)	10(25.00)	30(75.00)

注:与对照组比较,<sup>#</sup> $P < 0.05$

表2 试验组和对照组并发症发生率比较[n(%)]

组别	消化道反应	肝肾功能损伤	骨髓抑制	神经精神症状
试验组	3(7.50)	3(7.50)	1(2.50)	1(2.50)
对照组	3(7.50)	2(5.00)	1(2.50)	1(2.50)

**2.3 两组治疗前后中医症候积分比较** 试验组和对照组治疗前各项症状评分比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后两组患者各项症状评分均较治疗前显著降低( $P < 0.05$ ),并且试验组显著低于对照组( $P < 0.05$ )。见表3。

表3 试验组和对照组治疗前后中医症候积分比较(分, $\bar{x} \pm s$ )

症状	试验组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
烧心	5.80±0.72	1.95±0.13 <sup>#</sup>	5.78±0.78	2.18±0.14 <sup>*</sup>
反酸	5.83±0.69	1.68±0.22 <sup>#</sup>	5.80±0.71	1.95±0.24 <sup>*</sup>
胸骨后灼痛	2.15±0.25	1.25±0.12 <sup>#</sup>	2.15±0.15	1.58±0.13 <sup>*</sup>
胃脘灼痛	2.03±0.27	1.53±0.13 <sup>#</sup>	2.05±0.48	1.70±0.15 <sup>*</sup>
脘腹胀满	2.18±0.16	1.28±0.14 <sup>#</sup>	2.15±0.14	1.60±0.21 <sup>*</sup>

注:与治疗前比较,<sup>\*</sup> $P < 0.05$ ;与对照组比较,<sup>#</sup> $P < 0.05$

**2.4 两组治疗前后Gerd Q评分、SP、CGRP及LPO比较** 试验组和对照组治疗前Gerd Q评分、SP、CGRP及LPO比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后两组患者Gerd Q评分、SP、CGRP及LPO均较治疗前显著降低( $P < 0.05$ ),并且试验组显著低于对照组( $P < 0.05$ )。见表4。

表 4 试验组和对照组治疗前后 Gerd Q 评分、SP、CGRP 及 LPO 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	Gerd Q 评分(分)		SP(mg/L)		CGRP(mg/L)		LPO(mol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	40	25.23±4.51	12.28±2.64 <sup>*</sup>	45.43±5.17	23.14±4.15 <sup>*</sup>	35.36±5.22	15.32±2.57 <sup>*</sup>	6.47±0.59	1.83±0.42 <sup>*</sup>
对照组	40	25.25±4.57	15.78±2.93 <sup>*#</sup>	45.42±5.26	28.29±4.48 <sup>*#</sup>	35.34±5.18	20.04±3.28 <sup>*#</sup>	6.46±0.61	2.57±0.52 <sup>*#</sup>

注:与治疗前比较,<sup>\*</sup> $P<0.05$ ;与对照组比较,<sup>#</sup> $P<0.05$

3 讨论

NERD 的发病机制尚未完全明确,可能是与内脏神经-电生理功能紊乱有关。脑肠轴为中枢神经系统及消化系统的神经控制轴,SP 和 CGRP 介导的外周和中枢神经系统致敏、酸敏感受体的激活及心理异常以及脑肠轴可能都参与 NERD 的发病机制<sup>[9]</sup>。SP 在食管黏膜下神经丛广泛表达,增加食管黏膜下神经丛的敏感性而提高其高反应性。CGRP 在消化系统黏膜下神经丛中表达显著增加,通过抑制内肽酶而抑制 SP 的降解,增加消化系统等内脏神经敏感性<sup>[10]</sup>。LPO 为氧自由基作用代谢后的产物,可反映氧自由基对食管黏膜细胞的氧化损伤<sup>[11]</sup>。研究<sup>[4]</sup>发现,SP、CGRP 及 LPO 在 NERD 中表达显著升高,与病情严重程度密切相关,可作为病情及预后评估的标志物。本研究中 NERD 患者 SP、CGRP 及 LPO 均较高,说明 SP、CGRP 及 LPO 在 NERD 发病机制中具有一定的作用。

肝胃郁热型 NERD 的基本病机为肝胃郁热及胃气上逆,主要治疗方法为清热解郁<sup>[12]</sup>。柴胡栀子豉汤为栀子豉汤的类方,具有清热解郁之效,主要用于治疗热扰胸膈之证,与肝胃郁热型 NERD 的烧心等症状具有诸多相近之处。栀子豉汤方中二药皆入脾胃经,栀子清热泻火,淡豆豉药味轻薄,宣郁解表,二药微苦微辛,辛以宣散,苦以降泄,宣降皆俱,升降得宜,为清宣郁热的要药<sup>[13]</sup>,临床用于治疗 GRED 可取得满意疗效<sup>[14]</sup>。柴胡栀子豉汤中柴胡可疏肝解郁,理气和胃;半夏归胃经,可燥湿化痰,降逆止呕、消痞散结;黄芩可清肝泻火,清热燥湿;人参可治脾气不足;甘草可清热补脾益气,和中缓急及调和诸药;栀子可泻火除烦,清热利湿;淡豆豉可解表除烦、宣发郁热,兼以下气调中。

本研究采用柴胡栀子豉汤联合奥美拉唑治疗肝胃郁热型 NERD 患者,结果显示可显著改善患者的临床症状,降低其症状评分、Gerd Q 评分及 SP、CGRP、LPO 水平,并且并发症发生率较对照组未见增加。由此可见,柴胡栀子豉汤联合奥美拉唑治疗肝胃郁热型

NERD 患者临床疗效高于单纯使用奥美拉唑治疗,具有疗效高及并发症低等优点。但是,本研究为单中心研究且临床病例较少,结果可能产生偏倚。柴胡栀子豉汤联合奥美拉唑治疗肝胃郁热型 NERD 的疗效及安全性有待大规模临床试验进一步证实。

参考文献

[1]李秀华,丁凤姣.非糜烂性胃食管反流病患者的性格特征研究[J].中国医学工程,2022,30(10):73-76.  
[2]何美君,李晶,孟子惠,等.从“肝-脑相关”探讨中枢敏化对非糜烂性胃食管反流病的影响及机制[J].中华中医药学刊,2022,40(3):163-166.  
[3]媛媛,王学勤,江振宇,等.Barrett 食管、反流性食管炎和非糜烂性胃食管反流病的反流物特点[J].中华胃肠内镜电子杂志,2020,7(4):198-201.  
[4]王硕.柴胡栀子豉汤治疗肝胃郁热型非糜烂性胃食管反流病的临床研究[D].济南:山东中医药大学,2022.  
[5]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.  
[6]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.  
[7]郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002:124-129.  
[8]常越,陈希,田永,等.应用内镜下贲门部套扎紧缩成形术治疗胃食管反流病的临床疗效[J].中国内镜杂志,2020,26(9):19-24.  
[9]姚小军,陆军第.非糜烂性胃食管反流病非药物治疗概况[J].中国现代医药杂志,2023,25(9):98-100.  
[10]周燕,李保良,曾志,等.建中降逆汤治疗非糜烂性胃食管反流病中虚气逆证临床研究[J].陕西中医,2022,43(6):740-743.  
[11]童诚,徐康.雷贝拉唑钠肠溶片对非糜烂性胃食管反流病患者反流次数及血清 LPO 的影响[J].南通大学学报(医学版),2016,36(6):620-622.  
[12]吴思霖,罗芳芳,王继生,等.清热降逆汤治疗胆热犯胃型非糜烂性胃食管反流病效果及对反流改善的作用[J].中华中医药学刊,2022,40(9):243-246..  
[13]吴昊,许奎.基于网络药理学探讨栀子豉汤治疗反流性食管炎的作用机制[J].河南中医,2022,42(10):1501-1505.  
[14]黄飞霞.栀子厚朴汤、栀子豉汤合乌梅丸化裁治疗难治性胃食管反流病验案 1 则[J].中国民间疗法,2021,29(9):112-114.

(收稿日期:2023-07-06)

(本文编辑:黄明愉)