

辛开苦降法对非糜烂性胃食管反流病患者食管动力及酸反流的影响

魏仕兵 来要良

【摘要】 目的 观察辛开苦降法对非糜烂性胃食管反流病患者食管动力及酸反流的影响。**方法** 选取 2015 年 1 月~2017 年 1 月就诊于北京市宣武中医医院门诊的非糜烂性胃食管反流病患者 82 例,随机分为治疗组和安慰剂组。治疗组予辛开苦降方免煎剂口服,安慰剂组予中药安慰剂口服,疗程 4 周。对比两组患者治疗前后高分辨食管测压指标、24 小时 pH 监测指标及血清胃肠激素水平,评估辛开苦降法对非糜烂性胃食管反流病患者食管动力及酸反流的影响。**结果** (1) 治疗后治疗组血清中血清胃泌素、胃动素、P 物质水平较治疗前明显升高,血管活性肠肽水平明显下降,且与安慰剂组比较有明显差异($P<0.05$);(2) 治疗后治疗组患者酸反流总次数、pH<4 的反流时间百分比、反流时间>5 分钟反流次数、最长反流时间、DeMeester 评分较治疗前均有明显降低,且明显低于安慰剂组,差异有统计学意义($P<0.05$);(3) 治疗后治疗组患者食管上括约肌静息压、食管下括约肌静息压及远端收缩积分较治疗前明显升高,且明显高于安慰剂组,差异有统计学意义($P<0.05$);(4) 治疗后治疗组中医证候积分明显低于安慰剂组($P<0.05$);治疗组中医证候疗效总有效率 87.8%,安慰剂组总有效率 43.9%,治疗组中医证候疗效总有效率明显高于安慰剂组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 辛开苦降法明显改善非糜烂性胃食管反流患者反流症状,调节血清胃肠激素水平,促进食管蠕动,减少酸反流。

【关键词】 辛开苦降; 非糜烂性胃食管反流病; 食管动力; 酸反流

【中图分类号】 R573.3 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2017.10.006

Effects of Xinkai Kujiang method on esophageal motility and acid reflux in patients with non-erosive reflux disease WEI Shibing, LAI Yaoliang. Xuanwu traditional Chinese medicine Hospital of Beijing, Beijing 100053, China

Corresponding author: LAI Yaoliang, E-mail: yaoliang010@163.com

【Abstract】 Objective To observe the effects of Xinkai Kujiang method on esophageal motility and acid reflux in patients with non-erosive reflux disease. **Methods** 82 cases of patients with non-erosive reflux were select from the outpatient clinic of Xuanwu TCM Hospital of Beijing from January 2015 to January 2017. The patients were randomly divided into treatment group and placebo group. The treatment group was treated with the Xinkai Kujiang prescriptions and the placebo group was treated with the Chinese medicine placebo for 4 weeks. After treatment, the high resolution esophagus pressure detection, 24 hour pH monitoring index and serum gastrointestinal hormone levels of the two groups were compared. **Results** (1) After treatment, the levels of gastrin, motilin and substance p in the treatment group were significantly higher than before the treatment, and also significantly higher than those in the control group, and the levels of vasoactive intestinal peptide in the treatment group was decreased, the difference was statistically significant($P<0.05$). (2) After treatment, the total number of acid reflux, the percentage of reflux time

基金项目:首都临床特色应用研究(Z141107002514081)

作者单位:100053 北京市宣武中医医院脾胃病科

作者简介:魏仕兵(1987-),硕士,住院医师。研究方向:中医药防治慢性脾胃病。E-mail:wsbsp60@126.com

通信作者:来要良(1981-),博士,副主任医师。研究方向:脾胃肝胆病中医药防治。E-mail:yaoliang010@

163.com

($\text{pH}<4$), the frequency of reflux time >5 mins, the maximum reflux time and the demeester score in the treatment group were significantly decreased than before the treatment and also significantly higher than those in the control group, the difference was statistically significant($P<0.05$). (3) After treatment, the upper esophageal sphincter pressure, lower esophageal sphincter pressure, and the distal contractile integral score in the treatment group were significantly higher than before the treatment and also significantly higher than those in the control group, the difference was statistically significant($P<0.05$). (4) After treatment, the traditional Chinese medicine syndrome scores of the treatment group were significantly higher than the placebo group($P<0.05$). The effective rate of the treatment group(87.8%) was significantly higher than the placebo group(43.9%), the total effective rate of TCM syndrome in treatment group was significantly higher than that in placebo group($P<0.05$). **Conclusion** The *Xinkai Kujiang* method can relieve the reflux symptoms, regulate serum gastrointestinal hormone levels, promote the esophageal peristalsis and reduce the acid reflux in the non-erosive reflux disease patients.

【Key words】 *Xinkai Kujiang*; Non-erosive reflux disease; Esophageal motility; Acid reflux

非糜烂性胃食管反流病(non-erosive reflux disease, NERD),是具有反酸、烧心、胸骨后不适等典型反流症状,而内镜下无食管黏膜损伤的常见消化系统常见疾病,约占胃食管反流病的50%~70%^[1]。食管动力异常及食管黏膜过度酸暴露是其重要的发病机制^[2],因此目前临床上多使用质子泵抑制剂、黏膜保护药、促胃肠动力药联合治疗,但长期使用具有不良反应大,停药后易复发,且对某些患者疗效欠佳等不足^[3]。中医药在整体观念的指导下,采用辨证与辨病相结合治疗该病疗效显著。本课题组认为本病的主要病机为寒热错杂、虚实夹杂、肝胃郁热,因此采用辛开苦降、清肝和胃的治疗大法在临床上取得了良好的疗效,本次研究进一步阐明了该法治疗 NERD 的疗效机制,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 对象

选取2015年1月~2017年1月就诊于北京市宣武中医医院门诊的非糜烂性胃食管反流病患者82例,按随机数字表法随机分为治疗组和安慰剂组。治疗组41例,男性24例,女性17例,年龄在20~65岁之间,平均年龄(45.78 ± 7.37)岁,病程在1~12年,平均病程(7.24 ± 4.17)年;安慰剂组41例,男性26例,女性15例,年龄在23~62岁之间,平均年龄(43.62 ± 6.94)岁,病程在2~10年,平均病程(6.52 ± 3.28)年。两组患者在性别、年龄、病程方面无明显差异, $P>0.05$,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照《中国胃食管反流病共识意见》^[4]:(1)临床上具有典型的烧心、反酸等

反流症状,又无幽门梗阻或消化道梗阻证据,内镜检查无食管黏膜破损,临床上可考虑是 NERD。(2)有食管外症状,又有反流症状,可考虑是 NERD 引起反流相关或可能相关的食管外症状,例如反流相关的咽喉不适、咳嗽、哮喘。

1.2.2 中医证候诊断标准 参照《胃食管反流病中医诊疗共识意见(2009,深圳)》^[5]: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)暖气反食;(5)心烦易怒;(6)嘈杂易饥;(7)舌红苔黄,脉弦。其中,主症必备,加次症两项以上即可诊断。

1.3 纳入标准

(1)符合 NERD 西医诊断标准;(2)符合中医寒热错杂、肝胃郁热证者;(3)年龄在18~65岁之间;(4)治疗前1周内未接受抑酸药、促进胃肠动力等药物治疗;(5)未曾行胃、食管手术;(6)受试者知情,自愿签署知情同意书。

1.4 排除标准

(1)妊娠期、哺乳期妇女;(2)具有严重的心、肾、肝、肺、血液系统疾病者;(3)对两种以上药物或食物过敏者或对本药成分过敏者;(4)有酒精依赖或药物成瘾者;(5)患有严重精神疾患,不能完成治疗,或有自杀倾向者;(6)正在参加其他药物临床试验的患者。

1.5 治疗方法

治疗组:辛开苦降方免煎剂,以半夏泻心汤为主加减而成,具体方药有:清半夏9g、干姜5g、黄芩10g、黄连9g、太子参10g、吴茱萸2g、旋覆花10g、生代赭石30g、乌贼骨15g、浙贝母10g、郁金10g、香附10g。

安慰剂组:选用炒麦芽作为安慰剂,保证安慰

剂与辛开苦降方免煎剂在外观、规格、形状、颜色及口味上基本一致。

受试者均口服辛开苦降方免煎剂(或安慰剂) 150 mL,早晚各一次,疗程为 4 周。

1.6 观察指标

(1)中医证候积分:参照《中药新药临床研究指导原则》关于寒热错杂、肝胃不和证的中医诊断及分级标准,包含烧心、反酸、胸骨后灼痛、胃脘灼痛、脘腹胀满、暖气反食、心烦易怒、嘈杂易饥等症状,根据症状发生的频率及程度综合计分。按照严重程度,分别计为 0、1、2、3 分。

(2)采用放射免疫法检测 2 组患者治疗前后血清胃泌素(Gastrin, GAS)、胃动素(Motilin, MTL)、P 物质(substance p, SP)、血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)水平。

(3)采用多通道阻抗-pH 监测方法,监测 2 组患者治疗前后酸反流总次数、pH<4 的反流时间百分比、反流时间>5 分钟反流次数、最长反流时间,计算 De Meester 评分。检测方法:应用丹麦美敦力赛亚 Polygram98 便携式 24 小时 pH 监测仪,检测前首先将电极先后放入 pH 4.0 和 pH 7.0 标准液中进行校准,然后经鼻插入 pH 导管,将 pH 电极置于食管下括约肌上缘 5 cm 处,最后将导管连接记录仪进行监测及记录。告知患者维持正常的饮食及作息,监测期间禁食酸性食物。

(4)采用高分辨率食管测压分析患者食管上括约肌静息压(upper esophageal sphincter pressure, UESP)、食管下括约肌静息压(lower esophageal sphincter pressure, LESp)、远端收缩积分(distal contractile integral, DCI)。

1.7 疗效评价标准

痊愈:反流症状消失,症状积分减少 $\geq 95\%$;显效:反流症状基本消失,虽偶有症状但很快消失,症状积分减少 $\geq 70\%$;有效:反流症状未消失,但较以前减轻,症状积分减少 $\geq 30\%$;无效:反流症状未消

失,程度未减轻,症状积分减少不足 30%。

1.8 统计方法

采用 SPSS 17.0 统计软件进行统计,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验,计数资料采用卡方检验,检验水准 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后血清胃肠激素水平比较

治疗前两组患者血清 GAS、MTL、SP、VIP 水平无明显差异($P>0.05$);治疗后,安慰剂组血清 GAS、MTL、SP、VIP 水平与治疗前比较无明显差异($P>0.05$);治疗组血清 GAS、MTL、SP 水平较治疗前明显升高,VIP 水平明显下降,且与安慰剂组比较有明显差异($P<0.05$),见表 1。

2.2 治疗前后 24 小时 pH 监测指标比较

治疗前两组患者酸反流总次数、pH<4 的反流时间百分比、反流时间>5 分钟反流次数、最长反流时间、DeMeester 评分均无明显差异($P>0.05$);治疗后,安慰剂组各指标较治疗前无明显差异($P>0.05$);治疗组各指标较治疗前均有明显降低,且明显低于安慰剂组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 治疗前后高分辨食管测压指标比较

治疗前两组患者 UESP、LESP、DCI 比较无明显差异($P>0.05$);治疗后,安慰剂组各指标与治疗前相比无明显差异($P>0.05$);治疗组各指标较治疗前明显升高,且明显高于安慰剂组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.4 治疗前后中医证候积分比较

治疗前两组患者中医证候积分无明显差异($P>0.05$);治疗后 2 组患者中医证候积分较治疗前明显下降,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗组积分明显低于安慰剂组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

表 1 两组患者治疗前后血清胃肠激素水平比较($\bar{x}\pm s$, pg/mL)

分组	例数	GAS	MTL	SP	VIP
安慰剂组	41				
治疗前		50.15 \pm 8.31	196.54 \pm 15.37	24.19 \pm 5.04	63.58 \pm 11.47
治疗后		52.39 \pm 8.84	201.56 \pm 16.72	25.93 \pm 5.49	61.16 \pm 9.69
治疗组	41				
治疗前		48.53 \pm 7.25	192.42 \pm 16.25	23.71 \pm 5.82	65.26 \pm 10.71
治疗后		63.38 \pm 5.49 ^{ab}	260.93 \pm 14.82 ^{ab}	29.24 \pm 4.74 ^{ab}	53.87 \pm 10.28 ^{ab}

注:与本组治疗前相比,^a $P<0.05$;与安慰剂组比较,^b $P<0.05$ 。

表 2 两组患者治疗前后 24 小时 pH 监测指标比较($\bar{x}\pm s$)

分组	例数	酸反流总次数 (次)	pH<4 的反流 时间百分比(%)	反流时间>5 分钟 反流次数(次)	最长反流 时间(分钟)	De Meester 评分 (分)
安慰剂组	41					
治疗前		50.27±13.86	18.94±4.15	7.96±2.86	41.85±8.37	24.63±7.84
治疗后		46.39±14.26	17.73±4.31	7.18±2.79	39.84±8.15	22.97±7.38
治疗组	41					
治疗前		52.83±14.54	19.84±3.57	8.62±3.18	43.71±7.58	25.93±8.73
治疗后		16.82±4.69 ^{ab}	6.36±1.93 ^{ab}	2.19±0.74 ^{ab}	18.59±4.85 ^{ab}	6.35±3.17 ^{ab}

注:与安慰剂组比较,^b $P<0.05$ 。

表 3 两组患者治疗前后分辨食管测压指标比较(41 例, $\bar{x}\pm s$)

分组	UESP(mmHg)	LESP(mmHg)	DCI(mmHg·s·cm)
安慰剂组			
治疗前	51.79±20.48	14.52±4.96	532.63±85.26
治疗后	54.26±22.73	15.83±5.48	556.42±88.14
治疗组			
治疗前	50.82±21.39	13.74±5.28	518.92±84.72
治疗后	65.56±24.83 ^{ab}	20.17±4.82 ^{ab}	798.29±87.31 ^{ab}

注:与本组治疗前相比,^a $P<0.05$;与安慰剂组比较,^b $P<0.05$ 。

表 4 两组患者治疗前后中医证候积分比较($\bar{x}\pm s$,分)

分组	例数	治疗前	治疗后
治疗组	41	17.59±5.07	6.84±3.25 ^{ab}
安慰剂组	41	16.18±4.97	11.83±3.75 ^a

注:与本组治疗前相比,^a $P<0.05$;与安慰剂组比较,^b $P<0.05$ 。

2.5 治疗前后中医证候疗效比较

治疗组治疗后痊愈 18 例,显效 12 例,有效 6 例,无效 5 例,总有效率 87.8%;安慰剂组治疗后痊愈 2 例,显效 7 例,有效 9 例,无效 23 例,总有效率 43.9%;治疗组总有效率明显高于安慰剂组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 5。

表 5 两组患者治疗前后中医证候疗效比较(例,%)

分组	例数	痊愈	显效	有效	无效	有效率(%)
治疗组	41	18	12	6	5	87.8% ^b
安慰剂组	41	2	7	9	23	43.9%

注:与安慰剂组比较,^b $P<0.05$ 。

3 讨论

目前,NERD 的具体发病机制尚不明确,普遍认为食管动力异常及过度酸反流是其重要发病原因。高分辨食管测压及 24 小时 pH 监测能够定性、定量的监测食管动力及酸反流情况,因此被广泛应用于

该病的诊断及疗效评价^[6]。近年来研究表明胃肠道受中枢神经、肠神经、自主神经三层神经系统支配,联系三层神经系统的神经-内分泌网络被称为脑-肠轴,机体通过脑肠轴对胃肠功能进行双向调节^[7-9]。脑肠肽是脑肠轴中最主要的神经递质,其通过内分泌形式作用于胃肠道细胞的相应受体,影响食管蠕动及下段括约肌压力,导致了酸反流而引起胃食管反流^[10]。脑肠肽对食管括约肌具有双向调节作用,如 GAS、MTL、SP 等能够提高食管括约肌的压力,而 VIP、CCK、SS 等则降低食管括约肌压力^[11]。本次研究结果也表明辛开苦降法能够提高 NERD 患者血清 GAS、MTL、SP 水平,降低 VIP 水平,提高食管下括约肌压力,减少酸反流。

NERD 属于中医学的“嘈杂”“吐酸”“胸痛”等病症范畴。本课题组认为现代人生活压力较大,常导致肝气郁结,郁而化热,肝胃郁热,同时饮食不节,寒温失调,损伤脾胃,共同导致胃失和降,胃气上逆诱发此病。本病的病位在食管和胃,与肝胆脾密切相关。本病因虚致实,因实致虚,寒热错杂,虚实夹杂。其基本病机是寒热错杂、虚实夹杂、肝胃郁热。故辛开苦降,清肝和胃为基本治则。辛开苦降方为本院邓贵成治疗 NERD 验方,方选半夏泻心汤加减治疗,方中清半夏,辛温,入脾胃二经,具有散结除痞,降逆止呕的功效;干姜辛温,散脾胃之寒而健胃止呕,黄芩、黄连苦寒降泄,清中焦胃气之热,泄热开痞;太子参调补,和脾胃补中气,以复中焦升降功能,清肝和胃,另加吴茱萸辛苦温,疏肝下气、降逆,配合黄连之苦寒,辛开苦降、调达肝气、和胃降逆,以上五药“辛开苦降”之大法。香附气味芳香,味苦,具有理气解郁的功效,郁金体清气窜,其气先上行而微下达,长于行气解郁、祛瘀止痛,合用乌贝散和旋覆花代赭石汤共奏和胃降逆、制酸之效。全方温清并补,寒热并用,补泻兼施,使寒清热去,升降得复,气机能畅。

综上所述,辛开苦降法能够明显改善 NERD 患者反流症状,调节血清胃肠激素水平,促进食管蠕动,减少酸反流,为临床应用该法治疗 NERD 提供了充足的依据。

参 考 文 献

- [1] 丰金香,陈朝明. 非糜烂性胃食管反流病的中西医治疗进展[J]. 实用医学杂志,2014,30(19):3037-3039.
- [2] 张颖慧,王一平. 胃食管返流病与食管动力障碍研究进展[J]. 实用医院临床杂志,2016,13(5):212-214.
- [3] 宋瑞平,朱宝. 胃食管反流病的中西医诊治进展[J]. 实用中西医结合临床,2016,16(8):86-89.
- [4] 林三仁,许国铭,胡品津,等. 中国胃食管反流病共识意见[J]. 胃肠病学,2007,12(4):233-239.
- [5] 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.
- [6] 杜智,张成,克力木,等. 高分辨率食管测压与食管 24h pH 监

测在胃食管反流病中的应用价值[J]. 中华胃食管反流病电子杂志,2015,2(3):147-151.

- [7] Irene Martinucci, Nicola de Bortoli, Maria Giacchino, et al. Esophageal motility abnormalities in gastroesophageal reflux disease[J]. World J Gastrointest Pharmacol Ther,2014,5(2):86-96.
- [8] 陈莉丽,卜平,方晓华. 脑肠肽、中医证型与胃食管反流病病程的相关性[J]. 世界华人消化杂志,2016,24(16):2531-2536.
- [9] Quigley EM. Bugs on the brain; brain in the gut-seeking explanations for common gastrointestinal symptoms[J]. Ir J Med Sci,2013,182:1-6.
- [10] 陈莉丽,卜平. 不同证型胃食管反流患者脑肠肽特点[J]. 世界华人消化杂志,2015,23(31):5029-5034.
- [11] 向旭,朱海杭. 胃肠激素与糖尿病并发胃食管反流病[J]. 胃肠病学和肝病学杂志,2013,22(8):823-825.

(收稿日期:2017-05-03)

(本文编辑:禹佳)