

[14] 朱海润, 张海波, 许甜甜, 等. 解毒化癥汤对瘀热互结证子宫腺肌病痛经的临床疗效观察[J]. 天津中医药, 2023, 40(1): 25-31.

[15] 刘小红, 李 美, 王风云, 等. 乾坤愈胆汤加減联合醋酸亮丙瑞林对子宫腺肌病患者血清糖类抗原 125 及复发率的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2023, 27(18): 133-137.

[16] 郑筱英. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.

[17] 张德应, 林秀丽, 董 蕊, 等. 少腹逐瘀汤加減联合孕三烯酮胶囊治疗子宫腺肌病的疗效[J]. 西北药学杂志, 2023, 38(1): 183-187.

[18] 黄家宓, 胡国华, 万怡婷, 等. 育肾活血方治疗子宫腺肌病继发性痛经血瘀证的临床研究[J]. 北京中医药大学学报, 2022, 45(1): 73-80.

[19] 侯璐瑶, 黄海涛, 向利珠, 等. 基于证素辨证探讨子宫腺肌病患者的中医证候特点[J]. 世界中医药, 2023, 18(24): 3577-3582.

[20] 杨佳医, 魏绍斌, 王 霞, 等. 散结镇痛胶囊单用或联合西医治疗子宫内位症、子宫腺肌病的系统评价再评价[J]. 世界科学技术 (中医药现代化), 2022, 24(11): 4455-4464.

[21] 吴思宁, 谭雅文, 叶润英. 基于内膜-肌层交界区细胞探讨少腹逐瘀汤对子宫腺肌病的镇痛作用[J]. 广州中医药大学学报, 2022, 39(1): 159-164.

[22] 程文秀, 丁 楠, 陈思儒, 等. 基于瘀毒理论治疗子宫腺肌病浅析[J]. 西部中医药, 2022, 35(3): 127-129.

[23] 张旭梅, 罗 宵, 袁 琴, 等. 腕踝针联合耳穴贴压对子宫腺肌病术后镇痛的影响[J]. 上海针灸杂志, 2023, 42(6): 639-643.

[24] 侯学思, 赵吉平, 王 宁, 等. 针刺治疗子宫腺肌病继发性痛经: 前瞻性病例系列研究[J]. 中国针灸, 2020, 40(8): 834-838.

四逆散合左金丸加減对肝胃不和证老年难治性胃食管反流病患者的临床疗效

翟建宁¹, 金小晶², 胡胜红³

(1. 芜湖市中医医院脾胃病科, 安徽 芜湖 241000; 2. 南京中医药大学附属南京中医院脾胃病科, 江苏南京 210001; 3. 安徽医科大学附属安庆医院麻醉科, 安徽 安庆 246004)

摘要: **目的** 探讨四逆散合左金丸加減对肝胃不和证老年难治性胃食管反流病患者的临床疗效。**方法** 156 例患者随机分为西药组和中药组, 每组 78 例, 西药组给予常规干预及西药, 中药组在西药组基础上加用四逆散合左金丸加減, 疗程 4 周。检测临床疗效、中医证候评分、血清细胞因子水平 (MTL、GAS、Ghrelin、VIP)、食管动力学指标 (LESP、UESP、立位反流时间比、卧位反流时间比)、疾病症状 (GERDQ 评分)、生活质量 (GERD-HRQL 评分)、睡眠质量 (PSQI 评分)、安全性指标变化。**结果** 中药组总有效率高于西药组 ($P<0.05$)。治疗后, 2 组中医证候评分、VIP、立位反流时间比、卧位反流时间比、GERDQ 评分、GERD-HRQL 评分、PSQI 评分降低 ($P<0.05$), MTL、GAS、Ghrelin、LESP、UESP 升高 ($P<0.05$), 以中药组更明显 ($P<0.05$)。2 组未发现明显不良反应。**结论** 四逆散合左金丸加減可安全有效地改善肝胃不和证老年难治性胃食管反流病患者中医证候, 调节细胞因子水平, 改善食管动力学, 缓解胃食管反流症状, 提高生活质量和睡眠质量。

关键词: 四逆散; 左金丸; 胃食管反流病; 肝胃不和

中图分类号: R287 **文献标志码:** B **文章编号:** 1001-1528(2024)10-3536-04

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.10.060

胃食管反流病是一种消化系统常见疾病, 患者临床主要表现为烧心、反酸等, 其中难治性胃食管反流病具有难根治的特点^[1-2]。雷贝拉唑可抑制胃酸分泌; 铝碳酸镁可中和胃酸, 保护胃黏膜; 莫沙比利为选择性 5-羟色胺 4 受体激动药, 能促进乙酰胆碱的释放, 刺激胃肠道而发挥促动力作用, 但三者联合在治疗难治性胃食管反流病方面效果

不佳, 不能有效改善患者临床症状^[3]。中医认为, 难治性胃食管反流病属于“吐酸”范畴, 其病位在食道和胃, 但其发病与肝、脾功能失调密切相关, 肝胃不和证是难治性胃食管反流病的主要证型之一, 患者肝气过盛犯胃, 致使胃部气机升降失调而发病, 临床治疗当以和胃降逆、疏肝理气、健脾开胃为基本原则^[4-5]。四逆散合左金丸加減由柴

胡、炒白芍、枳壳、陈皮等药材组成，具有利胆和胃、制酸止痛、疏肝解郁、降逆止呕功效，可对症治疗难治性胃食管反流病^[6-7]。但目前临床关于四逆散合左金丸加减对难治性胃食管反流病的治疗效果尚未完全明确，故本研究分析其对患者中医证候、血清细胞因子水平的影响，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2020 年 1 月 1 日至 2023 年 7 月 31 日收治于芜湖市中医医院的 156 例肝胃不和证老年难治性胃食管反流病患者，简单随机分组法分为西药组和中药组，每组 78 例，治疗期间无脱落或剔除病例。2 组一般资料见表 1，可知差异无统计学意义 ($P>0.05$)，具有可比性。研究经芜湖市中医医院医学伦理委员会批准（批号 YW-2022-035）。

表 1 2 组一般资料比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=78$)

组别	(男/女)/例	平均年龄/岁	平均病程/月
西药组	42/36	69.73±4.41	13.85±3.07
中药组	44/34	68.89±5.81	14.21±3.37

1.2 纳入标准 ①符合《胃食管反流病基层诊疗指南(2019 年)》^[8]标准；②符合肝胃不和证标准^[9]，主证腹胀、烧心、嗝气、反酸、胸胁胀满、胸骨后灼痛，次证纳差、嘈杂、心烦易怒、情绪不畅则加重、胸闷喜太息、胃脘灼痛、脘腹胀满、恶心欲吐、口干口苦，舌质红或淡红、舌苔白或黄或黄腻，脉弦滑或弦，舌象、脉象相符，同时具备主证 1 项以上或次证 3 项以上；③年龄 60 岁以上；④无精神障碍、语言障碍、听力障碍；⑤依从性良好，符合试验方案，其间未服用禁止使用药物等满足符合方案集(PPS)标准；⑥严格按照医嘱用药符合全分析集(FAS)标准；⑦患者了解本研究，签署知情同意书。

1.3 排除标准 ①合并消化道出血、溃疡、肿瘤等其他消化系统疾病；②合并胃肠道手术史；③严重食管动力不足；④贲门失弛缓症；⑤严重器官功能障碍。

1.4 脱落与剔除标准 ①中途退出研究；②医师判定不适合参与研究。

1.5 治疗手段

1.5.1 西药组 给予常规治疗，包括叮嘱患者调整日常饮食，多食用新鲜水果、蔬菜及易消化的食物，少食或不食辛辣刺激食物，睡觉前抬高床头，戒烟戒酒；雷贝拉唑钠肠溶胶囊（济川药业集团有限公司，国药准字 H20061220，20 mg）餐前 30 min 口服，每天 2 次，每次 20 mg；铝碳酸镁咀嚼片（重庆华森制药股份有限公司，国药准字 50021189，0.5 g）口服，每天 3 次，每次 1.0 g；枸橼酸莫沙必利分散片（成都康弘药业集团股份有限公司，国药准字 H20031110，5 mg）口服，每天 3 次，每次 5 mg，疗程 4 周。

1.5.2 中药组 在西药组基础上加用四逆散合左金丸加减，组方药材吴茱萸 2 g，姜半夏、陈皮、黄连各 6 g，柴胡、绿萼梅各 8 g，枳壳、大贝母各 10 g，炒白芍 12 g，紫苏梗、乌贼骨各 15 g，大便干结者，加大黄 6~10 g；胃脘

嘈杂烧心、泛酸者，加乌贼骨 15 g；虚痞满者，去枳壳，加党参 10 g；两胁胀痛、呃逆者，加香附 10 g；心烦者，加栀子 10 g，每天 1 剂，以水煎服，分早晚 2 次温服，每次 100 mL，疗程 4 周。

1.6 指标检测

1.6.1 中医证候评分 根据《中药新药临床研究指导原则》^[10]，包括腹胀、烧心、嗝气、反酸、胸胁胀满、胸骨后灼痛，无症状为 0 分，轻度为 2 分，中度为 4 分，重度为 6 分。

1.6.2 血清细胞因子水平 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清胃动素(MTL)、胃泌素(GAS)、生长激素释放肽(Ghrelin)、血管活性肠肽(VIP)水平。

1.6.3 食管动力学指标 采用高分辨率食管测压检测下食管括约肌静息压(LESP)、上食管括约肌静息压(UESP)。采用 ManoScan 360 胃肠动力学检查系统（美国 Sierra 公司）检测立位反流时间比、卧位反流时间比。

1.6.4 疾病症状、生活质量、睡眠质量 采用胃食管反流病问卷(GERDQ)^[11]评估疾病症状，Cronbach's α 系数 0.853，总分 18 分，得分越高，疾病症状越严重。采用胃食管反流病相关生活质量量表(GERD-HRQL)^[12]评估生活质量，Cronbach's α 系数 0.901，总分 50 分，得分越高，生活质量越差。匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)^[13]评估睡眠质量，Cronbach's α 系数 0.885，总分 21 分，得分越高，睡眠质量越差。

1.6.5 安全性评价 治疗期间，记录 2 组不良反应发生情况。

1.7 疗效评价 依据《胃食管反流病基层诊疗指南(2019 年)》《中医病证诊断疗效标准》，①显效，临床症状明显改善或消失，中医证候评分降低超过 70%；②有效，临床症状有所改善，中医证候评分降低 30% 以上但不足 70%；③无效，临床症状未改善甚至加重，中医证候评分降低不足 30%。总有效率= [(显效例数+有效例数)/总例数] × 100%。

1.8 统计学分析 通过 SPSS 26.0 软件进行处理，计量资料以 ($\bar{x}\pm s$) 表示，组间比较采用 t 检验；计数资料以百分率表示，组间比较采用卡方检验。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 中药组总有效率高于西药组 ($P<0.05$)，见表 2。

表 2 2 组临床疗效比较 [例 (%), $n=78$]

组别	显效	有效	无效	总有效
西药组	34(43.59)	28(35.9)	16(20.51)	62(79.49)
中药组	46(58.97)	29(37.18)	3(3.85)	75(96.15) [△]

注：与西药组比较，[△] $P<0.05$ 。

2.2 中医证候评分 治疗后，2 组中医证候评分降低 ($P<0.05$)，以中药组更明显 ($P<0.05$)，见表 3。

2.3 血清细胞因子水平 治疗后，2 组血清 MTL、GAS、

表 3 2 组中医证候评分比较 (分, $\bar{x}\pm s$, $n=78$)

组别	腹胀		烧心		嗝气	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
西药组	5.02±0.78	2.15±0.52 [#]	4.96±0.79	1.95±0.41 [#]	5.21±0.67	2.85±0.73 [#]
中药组	4.89±1.05	1.05±0.43 ^{#△}	4.88±0.82	1.13±0.37 ^{#△}	5.08±0.74	1.88±0.50 ^{#△}

组别	反酸		胸肋胀满		胸骨后灼痛	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
西药组	4.48±1.25	2.37±0.61 [#]	4.83±0.74	2.63±0.72 [#]	5.02±0.88	1.78±0.47 [#]
中药组	4.74±1.40	1.15±0.44 ^{#△}	4.66±0.69	1.79±0.49 ^{#△}	4.95±0.79	1.15±0.26 ^{#△}

注：与同组治疗前比较,[#] $P<0.05$ ；与西药组治疗后比较,[△] $P<0.05$ 。
Ghrelin 水平升高 ($P<0.05$)，VIP 水平降低 ($P<0.05$)，以 中药组更明显 ($P<0.05$)，见表 4。

表 4 2 组血清细胞因子水平比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=78$)

组别	MTL/(pg·mL ⁻¹)		GAS/(pg·mL ⁻¹)		Ghrelin/(ng·mL ⁻¹)		VIP/(ng·L ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
西药组	213.62±42.06	249.85±48.16 [#]	35.72±5.38	44.62±6.02 [#]	54.37±7.03	65.14±5.93 [#]	40.93±5.82	35.27±4.63 [#]
中药组	210.93±44.64	302.61±55.19 ^{#△}	36.51±5.84	56.75±7.84 ^{#△}	55.02±7.69	74.88±8.41 ^{#△}	40.42±5.68	19.75±3.29 ^{#△}

注：与同组治疗前比较,[#] $P<0.05$ ；与西药组治疗后比较,[△] $P<0.05$ 。
2.4 食管动力学指标 治疗后，2 组 LESP、UESP ($P<0.05$)，以中药组更明显 ($P<0.05$)，见表 5。
升高 ($P<0.05$)，立位反流时间比、卧位反流时间比降低

表 5 2 组食管动力学指标比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=78$, 1 mmHg=0.133 kPa)

组别	LESP/mmHg		UESP/mmHg		立位反流时间比/%		卧位反流时间/%	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
西药组	21.16±3.02	24.52±3.02 [#]	49.93±6.28	59.03±6.74 [#]	8.25±1.47	4.83±1.44 [#]	14.37±3.02	5.84±1.72 [#]
中药组	20.58±2.79	30.35±5.72 ^{#△}	51.55±6.49	63.62±7.93 ^{#△}	8.52±1.64	2.51±0.74 ^{#△}	14.63±3.62	1.98±0.54 ^{#△}

注：与同组治疗前比较,[#] $P<0.05$ ；与西药组治疗后比较,[△] $P<0.05$ 。
2.5 疾病症状、生活质量、睡眠质量比较 治疗后，2 组 药组更明显 ($P<0.05$)，见表 6。
GERDQ、GERD-HRQL、PSQI 评分降低 ($P<0.05$)，以中

表 6 2 组疾病症状、生活质量及睡眠质量比较 (分, $\bar{x}\pm s$, $n=78$)

组别	GERDQ		GERD-HRQL		PSQI	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
西药组	13.24±3.18	7.55±2.06 [#]	28.42±5.38	12.68±3.02 [#]	16.84±2.53	11.88±1.84 [#]
中药组	13.79±3.64	4.15±1.23 ^{#△}	27.84±5.07	8.30±2.41 ^{#△}	17.42±2.95	7.94±1.47 ^{#△}

注：与同组治疗前比较,[#] $P<0.05$ ；与西药组治疗后比较,[△] $P<0.05$ 。
2.6 安全性评价 治疗期间，2 组均未出现严重不良反应，西药组出现 1 例轻微头晕，短时间内未经治疗自行缓解。

3 讨论

难治性胃食管反流病因为心理应激状态通过脑-肠轴使食管黏膜组织的敏感性程度增加，或因患者病情迁延导致胃内弱酸长期对食管的浸润引起食管黏膜上皮细胞扩张，导致患者流症状长期无法缓解或反复发作^[14-15]。雷贝拉唑、铝碳酸镁、莫沙比利联合可起到抑制胃酸分泌、中和胃酸、改善胃肠道消化动力的作用，三者合用在短期内缓解患者症状方面具有一定效果，但长时间使用疗效不佳^[16]。

中医认为，难治性胃食管反流病其病在胃，其因在肝，肝性喜条达，患者或饮食不当伤及肝胆，或情志不畅、肝气郁滞均可引起肝失疏泄则肝胃郁热，气滞血瘀、脾胃虚弱，致使胃失和降，胃气上逆，发为本病^[17-18]。四逆散合左金丸中，吴茱萸散寒止痛、降逆止呕、助阳止泻；姜半夏燥湿化痰；陈皮理气健脾、燥湿化痰；黄连清热燥湿、泻火解毒；柴胡解表退热、疏肝解郁；绿萼梅疏肝解郁、

和中、化痰；枳壳理气宽胸、行滞消积；大贝母化痰止咳、解毒散结；炒白芍养血敛阴、柔肝止痛、平抑肝阳；紫苏梗理气宽中；乌贼骨制酸止痛，全方共奏降逆止呕、疏肝解郁、制酸止痛、利胆和胃的功效，可缓解烧心、恶心、上腹部疼痛、反酸、呕吐等症状^[19-20]。本研究结果显示，中药组总有效率高于西药组，腹胀、烧心、嗝气、反酸、胸肋胀满、胸骨后灼痛评分低于西药组，表明四逆散合左金丸加减可有效改善患者中医证候，促进其病情转归。

前期报道，MTL 可加强胃强力收缩和小肠分节运动；GAS 可促进胃肠蠕动、胃排空及幽门括约肌、下食管括约肌收缩；Ghrelin 可增加胃肠动力；VIP 可舒张肠道平滑肌，并促进相关肌肉组织松弛，进而促进难治性胃食管反流病的发生和发展^[21]。本研究结果显示，治疗后观察组血清 MTL、GAS、Ghrelin 水平及 LESP、UESP 升高，VIP 水平及立位反流时间比、卧位反流时间比、GERDQ、GERD-HRQL、PSQI 评分降低，表明四逆散合左金丸加减能有效改善患者细胞因子水平，促进相关肌肉收缩，缓解疾病

相关症状，提高生活质量及睡眠质量。现代药理研究显示，吴茱萸、柴胡可有效抑制胃酸分泌，进而调节相关的细胞因子合成，促进胃部和食管肌肉收缩；白芍对胃肠道的影响表现在抑制副交感神经的兴奋性而具有解痉作用，可抑制胃肠道痉挛引起的胃反流，从而提高患者生活质量、睡眠质量^[22-23]。

综上所述，四逆散合左金丸加减可改善肝胃不和证老年难治性胃食管反流病患者中医证候，调节细胞因子水平，改善食管动力学，缓解胃食管反流症状，提高生活质量和睡眠质量，且具有良好的安全性，值得在临床推广。

参考文献：

[1] Kolbeinsson H M, Lawson C, Banks-Venegoni A, *et al.* Treatment of gastroesophageal reflux disease after lung transplant using radiofrequency ablation to the lower esophageal sphincter (stretta procedure) [J]. *Am Surg*, 2022, 88(7): 1663-1668.

[2] Liao S Y, Hao J M, Zhou J, *et al.* The role of mean nocturnal baseline impedance and post-reflux swallow-induced peristaltic wave index in the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease[J]. *Dig Dis*, 2023, 41(1): 1-9.

[3] 孙 晓, 孙万日. 埃索美拉唑、铝碳酸镁和莫沙比利联合使用在 GERD、Hp 相关性胃炎中的应用价值[J]. *热带医学杂志*, 2018, 18(4): 519-523.

[4] 李智鹏, 解 进, 张 盈, 等. 胃食管反流病“同病异治”经验谈[J]. *环球中医药*, 2021, 14(12): 2237-2240.

[5] 方霜霜, 潘雨烟, 独思静, 等. 基于“郁、虚、滞、瘀”四因致病论治难治性胃食管反流病[J]. *长春中医药大学学报*, 2021, 37(5): 996-999.

[6] 王 勋, 孙晓娜, 杨玲玲, 等. 基于 24h 食管阻抗-pH 监测及血清学指标变化评估降逆益中汤治疗胃食管反流病的疗效[J]. *吉林中医药*, 2023, 43(2): 182-185.

[7] 马斌荣. 医学统计学[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 524-525.

[8] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会消化病学分会, 等. 胃食管反流病基层诊疗指南(2019 年) [J]. *中华全科医师杂志*, 2019, 18(7): 635-641.

[9] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 140-42.

[10] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 54-56.

[11] 黄飞霞, 邓 明, 翁庚民. 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的临床观察[J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(3): 216-219.

[12] 唐海雯, 游庆霞, 张 晨, 等. 加味桔梗枳壳汤治疗胃食管反流病临床研究[J]. *湖北中医药大学学报*, 2021, 23(5): 80-83.

[13] 赵 岩, 孙雪松, 陈冬梅. 清郁和降汤联合雷贝拉唑钠肠溶胶囊对支气管哮喘合并胃食管反流病患者气道炎症的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2020, 29(26): 2953-2956.

[14] Jiang G P, Cong Y Q, Zhou F, *et al.* Analysis of esophageal motility and reflux characteristics in patients with gastroesophageal reflux disease with or without extraesophageal symptoms[J]. *Turk J Gastroenterol*, 2022, 33(4): 280-285.

[15] Rodriguez L, Morley-Fletcher A, Winter H, *et al.* Evaluation of gastroesophageal reflux disease in children on the autism spectrum: a study evaluating the tolerance and utility of the BRAVO wireless pH monitoring [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2022, 75(4): 450-454.

[16] 张 媛, 李永娟, 崔云凤, 等. 荜铃胃痛颗粒联合雷贝拉唑治疗对胃食管反流病临床效果、症候积分及 GERDQ 评分的影响[J]. *解放军医药杂志*, 2022, 34(5): 125-128.

[17] 涂焱华, 袁 朵. 平冲降逆汤结合体表穴位电刺激治疗难治性胃食管反流病临床疗效及安全性观察[J]. *四川中医*, 2021, 39(5): 96-99.

[18] 杨元明, 梁丹红, 梁民联, 等. 难治性胃食管反流病的原因和中医药诊治策略[J/OL]. *世界中医药*: 1-5 (2024-08-01) [2024-08-05]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5529.R.20240731.1446.028.html>.

[19] 马万援. 代赭旋覆汤对痰气交阻型胃食管反流病患者食道压力、心理状态及生活质量影响[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2019, 21(4): 200-203.

[20] 王 玥, 乔会侠, 贾乐乐, 等. 温胆汤联合针刺督脉背段胸椎棘突下阳性反应点对非糜烂性胃食管反流病合并焦虑抑郁患者自主神经功能及生活质量的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2021, 30(18): 1995-1999.

[21] 牛美娜, 王海翠, 朱双双, 等. 双倍剂量艾司奥美拉唑、莫沙必利联合坦度螺酮治疗难治性胃食管反流病的疗效[J]. *实用医学杂志*, 2022, 38(1): 90-95.

[22] 尹 毅, 朱存成. 柴胡温胆汤联合西药对非糜烂性胃食管反流病合并焦虑抑郁的疗效及对自主神经功能影响[J]. *辽宁中医杂志*, 2020, 47(8): 97-99.

[23] 王 玮, 陈 熙, 罗 丹, 等. 和胃化湿汤联合奥美拉唑对 NERD 肝胃郁热证患者临床症状及胃肠激素水平的影响[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2021, 27(10): 1610-1613.