

中药复方旋复代赭汤合左金丸干预胃食管反流病的疗效

王其进, 吴仕文, 陈景利, 黄寅奎

■背景资料

胃食管反流病(GERD)是最常见的上消化系统疾病之一, 症状因胃、十二指肠内容物反流入食管所引起, 该病严重影响患者的生活质量甚至生命, 目前现代医学治疗GERD主要应用质子泵抑制剂(PPI)抑酸为主, 因其价格昂贵, 患者难以耐受。尽管文献报道传统中医药治疗GERD疗效明显, 但因缺乏严格的科研设计, 而难以得到承认。

王其进, 吴仕文, 海南省中医院 海南省海口市 570100
陈景利, 广东省佛山市中医院 广东省佛山市 528000
黄寅奎, 广东省深圳市宝安区中医院 广东省深圳市 518000
作者贡献分布: 王其进与吴仕文对此文所作贡献均等; 此课题由王其进与吴仕文设计; 研究过程由王其进, 吴仕文, 陈景利及黄寅奎操作完成; 数据分析由王其进完成; 本论文写作由王其进与吴仕文完成。
通讯作者: 吴仕文, 副主任中医师, 570100, 海南省海口市美兰区和平北路47号, 海南省中医院消化肝胆内科。
zhangxuan271@yahoo.com.cn
收稿日期: 2010-05-28 修回日期: 2010-07-06
接受日期: 2010-07-12 在线出版日期: 2010-09-18

Efficacy of Xuanfudaizhe Decoction in combination with Zuojin Pill in the treatment of gastroesophageal reflux disease

Qi-Jing Wang, Shi-Wen Wu, Jing-Li Chen,
Yin-Ruan Huang

Qi-Jing Wang, Shi-Wen Wu, Traditional Chinese Medicine Hospital of Hainan Province, Haikou 570100, Hainan Province, China

Jing-Li Chen, Traditional Chinese Medicine Hospital of Guangdong Province, Foshan 528000, Guangdong Province, China

Yin-Ruan Huang, Traditional Chinese Medicine Hospital of Baoan District of Shenzhen, Shenzhen 518000, Guangdong Province, China

Correspondence to: Shi-Wen Wu, Department of Digestive and Hepatobiliary Medicine, Traditional Chinese Medicine Hospital of Hainan Province, 47 North Heping Road, Meilan District, Haikou 5701100, Hainan Province, China. zhangxuan271@yahoo.com.cn

Received: 2010-05-28 Revised: 2010-07-06

Accepted: 2010-07-12 Published online: 2010-09-18

Abstract

AIM: To investigate the efficacy of Xuanfudaizhe Decoction in combination with Zuojin Pill in the treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD).

METHODS: One hundred and twenty patients with GERD were randomly and equally divided into two groups: intervention group and control group. The intervention group was treated with Xuanfudaizhe Decoction in combination with Zuojin Pill for 4 wk, while the control group was treated with lansoprazole for the same dura-

tion. The clinical and endoscopic manifestations of esophageal mucosal lesions in these patients were then observed.

RESULTS: Before treatment, there is no significant difference in baseline data between the two groups. After treatment for 4 wk, the scores of chest pain and heart-burn and endoscopic manifestations of esophageal mucosal erosion declined in both groups. No significant difference was observed in the total response rate between the intervention group and control group (90% vs 86.66%, $P > 0.05$).

CONCLUSION: Xuanfudaizhe Decoction in combination with Zuojin Pill has comparable efficacy to lansoprazole in the treatment of GERD.

Key Words: Xuanfudaizhe Decoction; Zuojin Pill; Gastroesophageal reflux disease; Clinical research

Wang QJ, Wu SW, Chen JL, Huang YR. Efficacy of Xuanfudaizhe Decoction in combination with Zuojin Pill in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(26): 2812-2815

摘要

目的: 探讨旋复代赭汤合左金丸干预胃食管反流病的临床疗效。

方法: 符合纳入标准、诊断标准及不符合排除标准的胃食管反流病患者120例, 按1:1随机分为两组; 治疗组予旋复代赭汤合左金丸颗粒剂干预4 wk, 对照组予兰索拉唑胶囊干预4 wk。观察分析患者胸痛、胸骨后烧灼感等症状及胃镜变化。

结果: 治疗前, 两组患者基线资料分析, 无统计学差异, 具有可比性; 予不同药物干预4 wk, 胸痛、胸骨后烧灼感及内镜下食管糜烂积分均呈下降趋势, 两组患者治疗前、后胃镜积分比较无统计学差异; 两组治疗后胸痛、胸骨后烧灼感均明显好转(均 $P < 0.05$)。其中治疗组总有效率为90.00%, 对照组总有效率为86.66%, 两组总体疗效比较无统计学差异。

结论: 旋复代赭汤合左金丸具有明确改善内

■同行评议者

施诚仁, 教授, 上海交通大学医学院附属新华医院小儿外科; 李康, 副教授, 广东药学院药科学院药物分析教研室

镜下食管糜烂, 缓解胸痛、胸骨后烧灼感等症状, 疗效与兰索拉唑相似, 值得临床推广应用。

关键词: 旋复代赭汤; 左金丸; 胃食管反流病; 临床研究

王其进, 吴仕文, 陈景利, 黄寅鉴. 中药复方旋复代赭汤合左金丸干预胃食管反流病的疗效. 世界华人消化杂志 2010; 18(26): 2812-2815

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/2812.asp>

0 引言

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是最常见的上消化系疾病之一, 症状因胃、十二指肠内容物反流入食管所引起, 可直接导致食管病理性损害。他还可引起食管外的组织损害及相应的临床表现, 该病严重影响患者的生活质量甚至生命, 其发病率随年龄增长而增加。近年我国学者对北京和上海城乡5000例问卷调查, 伴有反流症状者分别为10.19%和7.76%, 推测GERD的患病率为5.77%, 而国外对GERD患病率的报道一般为7%-15%, 也有高达20%以上的^[1,2]。目前现代医学治疗GERD主要应用质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)抑酸为主, 因其价格昂贵, 患者难以耐受。尽管文献报道传统中医药治疗GERD疗效明显, 但因缺乏严格的科研设计, 而难以得到承认^[3,4]。我们采用前瞻性、随机、开放、平行对照设计, 以公认有效的PPI为对照组, 探讨旋复代赭汤加味治疗GERD病临床疗效, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 全部病例源自于2008-01/2010-04, 广州中医药大学附属海南省中医院消化科、广东省佛山市中医院消化科、广东省深圳市宝安区中医院消化科门诊患者。其中男80例, 女40例, 平均年龄49.01岁±12.85岁, 平均病程3.26年±1.33年。旋复代赭汤加味: 旋复花12 g、代赭石12 g、法半夏6 g、甘草6 g、吴茱萸3 g、黄连6 g、干姜6 g、党参12 g, 每日1剂, 分2次服, 颗粒剂由广州一方制药有限公司提供。兰索拉唑胶囊(商品名: 兰悉多, 国药准字H10980136)30 mg, qd。胃镜型号(富士通-400)。

1.2 方法

1.2.1 诊断标准: 参照2003年中华医学会消化内镜学会制定的《反流性食管炎诊断及治疗指南》标准^[5]。(1)胃食管反流的典型症状如明显烧心、反酸、胸骨后灼痛等;(2)胃镜检查有 I -

IV级食管炎症状表现, 即以糜烂为主;(3)排除妊娠、贲门失弛缓症、幽门梗阻、滑动型食管裂孔疝。

1.2.2 纳入标准: (1)符合西医诊断标准;(2)年龄18-65岁;(3)能签署和理解知情同意书。

1.2.3 排除标准: (1)不符合上述诊断标准与纳入标准;(2)合并出血、狭窄、Barrett's食管;胃癌、食管癌、胃出血者以及胆道、胰腺等器质性病变;(3)合并有心血管、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病, 精神病患者;(4)妊娠期或哺乳期妇女。过敏体质或已知对本品及兰索拉唑胶囊的成分过敏者;(5)需同时应用可能影响药品疗效和安全性评价药物者;(6)研究中认为有任何不适宜入选的情况。

1.2.4 研究设计: 前瞻性、简单随机、开放、平行对照设计。采用简单随机对照试验设计方法, 按1:1对照原则分为治疗组、对照组两组, 总的例数确定为120例。通过SAS统计软件包, 根据样本量120例及分组数2输入计算机, 产生随机种子数及随机分组数, 制成随机分配卡(随机分配卡由课题组中与临床试验无关的研究人员统一制作), 装入依次编号的信封, 信封上的编号与卡片上的顺序号相同, 合格的受试对象按进入试验的先后顺序依照信封编号, 拆封取卡, 严格按照卡片规定分组和用药。实行研究者(临床医生、数据管理与分析人员)、受试者开放研究(非盲法)。

1.2.5 分组: 治疗组: 旋复代赭汤加味, 每日1剂, 分2次服, 连续4 wk。对照组: 兰悉多, 15 mg, qd, 连续4 wk。

1.2.6 观察指标: 基线指标包括病程、性别、年龄等。疗效观察指标包括: (1)主要疗效指标: 胃镜食管糜烂检测;(2)次要疗效指标: 胸痛、胸骨后烧灼感等症状;(3)观测时点: 主要症状指标监测: 治疗前及治疗开始后每2 wk记录1次症状评分; 实验室指标监测: 治疗前及治疗后4 wk检测。

1.2.7 疗效判定标准: (1)主要效应指标: 胃镜疗效判定标准^[6]; 显效: 食管黏膜病变(糜烂)积分减少2级以上; 有效: 食管黏膜病变积分(糜烂)减少1级; 无效: 食管黏膜病变(糜烂)无改变或加重。(2)次要效应指标: 主要症状疗效判定参照国家药品监督管理局主编《中药新药临床研究指导原则》^[7], 采用半定量积分比法, 具体如下: 计算公式(尼莫地平法): 疗效指数 = (治疗前总分-治疗后总分)/治疗前总分×100%。显效: 治疗后各症状明显减轻, 疗效指数≥70%, <95%; 有效: 治

■ 研发前沿

目前胃食管反流病研究热点以内镜下非糜烂性食管炎为主, 因该病临床表现与胃镜检查不相符合, 传统的抑酸治疗效果不甚明显, 24 h食道pH监测并不能发现异常, 许多学者提出48 h食道pH监测, 提高对十二指肠反流(碱性反流)的认识。

■ 创新盘点

本文研究目的明确, 设计合理, 严格符合纳入标准、诊断标准、排除标准等, 其结果具有重复性。科学客观地评价中药复方干预胃食管反流病疗效是本文的创新点。

■应用要点

本文通过RCT设计探讨中医药复方干预GERD,并明确观察终点指标,其研究结果对中医药应用于干预GERD有一定的参考价值.

表 1 两组患者比较 ($n = 60$)

分组	病程(年)	男(n)	女(n)	年龄(岁)
治疗组	3.21 ± 1.24	42	18	47.54 ± 12.33
对照组	3.32 ± 1.42	38	22	50.48 ± 13.28

表 2 两组患者总体疗效分析 ($n = 60$)

分组	显效	有效	无效
治疗组	32	22	6
对照组	31	21	8

表 3 两组患者治疗前、后胃镜积分 ($n = 60$, mean ± SD)

分组	治疗前	治疗后
治疗组	2.54 ± 0.54	1.44 ± 0.57
对照组	2.66 ± 0.51	1.36 ± 0.59

表 4 两组患者治疗前、后胸痛积分 ($n = 60$, mean ± SD)

分组	治疗前	治疗14 d	治疗28 d
治疗组	5.28 ± 0.96	2.48 ± 1.96	2.32 ± 1.47
对照组	5.40 ± 0.92	2.56 ± 1.57	2.20 ± 1.77

表 5 两组患者治疗前、后胸骨后烧灼感积分 ($n = 60$, mean ± SD)

分组	治疗前	治疗14 d	治疗28 d
治疗组	5.12 ± 1.01	2.72 ± 1.88	2.48 ± 0.95
对照组	5.24 ± 0.98	2.72 ± 1.80	2.64 ± 1.74

疗后各症状有所减轻, 疗效指数 $\geq 30\%$, $< 70\%$; 无效: 治疗后各症状无改善或有加重, 疗效指数 $< 30\%$.

1.2.8 研究终点: 本项目根据主要效应指标即胃镜下食管黏膜糜烂破损愈合情况为观察终点. 结合文献及临床实践, 确定药物干预时间为4 wk.

统计学处理 采用SPSS16.0 for Windows软件分析包. 基线资料(性别、年龄、病程、疾病种类)的均衡性分析: 采用方差分析, 或列联表卡方检验, 或Fisher精确概率法比较2组基线水平和衡量均衡性. 计数指标(如主要症状积分)用频数和构成比描述, 2组疗效比较采用列联表卡方检验或秩和检验, 等级资料秩和检验; 计量指标用mean ± SD进行描述, 采用方差分析或秩和检验.

2 结果

2.1 基线资料可比性分析 经统计学分析, 两组患者在病程、性别、年龄上无明显差异, 具有可比性(表1).

2.2 两组患者总体疗效分析 治疗组显效32例, 有效22例, 无效6例, 总有效率为90.00%; 对照组显效31例, 有效21例, 无效8例, 总有效率为86.66%. 两组疗效基本相近(表2). 经Ridit分析, $R = 0.4120$, 根据公式计算, 得(0.5936, 0.4304), Ridit值的95%CI包括0.5, 故 $P > 0.05$.

2.3 两组患者治疗前、后胃镜积分比较 治疗前, 两组患者胃镜下糜烂积分比较无明显差异, 说明具有可比性; 予旋复代赭汤加味颗粒剂治疗后, 内镜下食管糜烂有明显好转, 与治疗前比较, 有明显差异; 与对照组比较, 无明显差异. 旋复代赭汤加味颗粒剂在内镜改善的疗效与对照组相似(表3).

2.4 两组患者治疗前、后胸痛积分比较 治疗前,

两组患者胸痛积分比较无明显差异, 具有可比性; 予旋复代赭汤加味颗粒剂治疗14及28 d后, 胸痛明显好转, 与治疗前比较, 有明显差异; 与对照组比较, 无明显差异. 说明旋复代赭汤加味颗粒剂具有明确改善胸痛的效应, 其疗效与兰索拉唑相似(表4).

2.5 两组患者治疗前、后胸骨后烧灼感积分比较 治疗前, 两组患者胸骨后烧灼感积分比较无明显差异, 具有可比性; 予旋复代赭汤加味颗粒剂治疗14及28 d后, 胸骨后烧灼感明显好转, 与治疗前比较, 有明显差异; 与对照组比较, 无明显差异. 说明旋复代赭汤加味颗粒剂具有明确改善胸骨后烧灼感的效应, 其疗效与兰索拉唑相似(表5).

3 讨论

GERD是由于食管下括约肌张力降低、或胃排空能力下降, 导致胃、十二指肠内容物反流入食管, 引起食管炎症而产生的1组症状. 祖国医学将本病归属于反胃、嘈杂、吐酸等范畴^[8], 《素问·至真要大论》中云: “少阳之胜, 热客于胃, 烦心心痛, 目赤欲呕, 呕酸善饥”, “盖寒则阳气不舒, 气不舒则郁而化热, 热则酸矣”. 我们在古代文献指导下, 结合临床所见, 认为本病无或因饮食所伤、或因情志不舒, 或因素体亏虚, 其病位在食管, 与肝、胆、脾胃密切相关, 其病机为肝木气机不舒, 横逆犯胃, 肝胃郁热,

胃失和降, 痰热上逆化为吞酸, 并导致胸痛、烧心等表现, 诚如《医家心法》云: “凡为吞酸, 尽属肝木, 曲直作酸也”。GERD中医临床辨证以肝胃郁热、胆热痰扰等证型多见^[9,10], 我们根据祖国医学六腑以通为用、胃气以和降为顺的理论, 以益气和胃、化痰降逆之旋复代赭汤配合疏肝清胃热之左金丸作为基本方剂来治疗, 取得了满意疗效。结果提示, 旋复代赭汤合左金丸加味治疗GERD, 其总体疗效与兰索拉唑相似, 具有明确改善内镜下食管糜烂, 缓解胸痛、胸骨后烧灼感等症状。

旋复代赭汤出自张仲景《伤寒杂病论》, 方中旋复花性温而能下气消痰涎, 降逆以除噫, 故为君药; 代赭石体重而沉降, 善镇冲逆, 以治胃气上逆、呃逆、嗳气, 为臣药; 生姜温胃化痰, 散寒止呕; 半夏祛痰散结, 降逆和胃, 助君臣药以平噫气而消痞硬; 人参益气补虚, 大枣温益中气, 扶助已伤之中气, 与生姜、半夏共为佐药; 炙甘草养胃补脾, 调和诸药, 为使药。方中代赭石虽味苦气寒, 但与其他温药相伍, 取其质重沉降之性, 以降逆气。诸药配合, 共成降逆化痰、益气和胃之剂, 使中焦健运, 清升浊降, 痰浊得除, 故可达到“上焦得通, 津液得下, 胃气因和”之目的^[11]。左金丸出自金元时期著名医家朱丹溪所著之《丹溪心法》, 原书记载用于治疗嘈杂吞酸。方中黄连配吴茱萸一寒一热, 苦降辛开; 黄连的用量6倍于吴茱萸, 黄连清心火而泻肝火, 并清胃热, 其气自降。黄连泻去心火, 则

肺金无畏, 得以行令于左以平肝。少量吴茱萸降逆和胃, 散胃气郁结, 又引药入厥阴肝, 行气解郁, 还能引热下行, 故以为佐^[12]。两方相合, 共奏降逆和胃, 疏肝清热之功, 用来治疗GERD, 切合病机, 药证相符, 故能获得良好疗效, 值得临床推广。

4 参考文献

- 1 胡兆元, 周丽雅, 林三仁, 薛艳. 十年2088例反流性食管炎临床分析. 中华消化杂志 2005; 25: 717-725
- 2 van der Velden AW, de Wit NJ, Quartero AO, Grobbee DE, Numans ME. Pharmacological dependency in chronic treatment of gastroesophageal reflux disease: a randomized controlled clinical trial. *Digestion* 2010; 81: 43-52
- 3 鹿红, 苏晓兰, 刘启泉, 王志坤, 王艳玲, 张晓利. 枳实陷胸方联合电针治疗肝胃郁热型胃食管反流病42例临床观察. 中国药物与临床 2010; 10: 352-353
- 4 宋希仁, 陈峰. 旋复枳实汤治疗反流性食管炎35例疗效观察. 新中医 2007; 39: 22-23
- 5 中华医学会消化内镜学分会. 反流性食管炎诊断及治疗指南(2003年). 中华消化内镜杂志 2004; 21: 221-226
- 6 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组. 胃食管反流病治疗共识意见(2007, 西安). 中华消化杂志 2007; 27: 689-690
- 7 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则. 第1版. 北京: 中国中医药科技出版社, 2002: 234-238
- 8 朱日. 胃食管反流病的中医辨治. 中医杂志 2008; 49: 189
- 9 余利华. 单兆伟教授辨治反流性食管炎经验浅析. 云南中医学院学报 2009; 32: 40-42
- 10 吴沛田. 胃食管反流病中医辨治应注意什么. 中医杂志 2008; 49: 1132
- 11 代二庆, 袁红霞. 旋覆代赭汤配伍意义的拆方研究. 天津: 天津中医学院 2003: 56-60
- 12 龚艳桥, 童吕珍. 四逆散合左金丸治疗反流性食管炎的临床研究. 武汉: 湖北中医学院 2009: 11-16

编辑 曹丽鸥 电编 吴鹏朕

■同行评价

本文学术价值一般, 对治疗胃食管反流病具有一定的临床参考价值。

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确。