

枳术丸加减治疗胃食管反流病的临床观察

陈建永 邱建荣 潘 锋 丁 勇

摘要 目的:观察枳术丸加减方治疗胃食管反流病(gastro-esophageal reflux disease, GERD)的疗效,并探讨其作用机制。方法:将 63 例 GERD 患者随机分为治疗组(30 例)和对照组(33 例),治疗组以枳术丸加减方治疗,每日 1 剂,分 2 次服,每次 100ml,餐前 0.5h 服;对照组以雷尼替丁片 0.15g,每天 2 次,西沙比利片 10mg,每天 3 次,均餐前服,疗程均为 8 周。分别检测和记录两组治疗前后症状评分、内镜检查、食管压力测定、24h pH 监测和胃动素。观察上述指标治疗前后两组间变化情况。结果:两组治疗后其症状积分、食管压力测定、24h pH 监测和血胃动素水平均较治疗前有改善($P < 0.05$),且治疗组较对照组改善更为明显($P < 0.05$)。结论:枳术丸加减方具有较好的治疗 GERD 效果。

关键词 枳术丸 胃食管反流 食管炎

Clinical Observation on Treatment of Gastro-esophageal Reflux with Modified Zhizhu Pill GHEN Jian-yong, QIU Jian-rong, PAN Feng, et al Zhejiang Provincial Hospital of Integrative Chinese and Western Medicine, Hangzhou (310003)

Objective: To observe the therapeutic effect of modified Zhizhu pill (ZZP) in treating gastro-esophageal reflux disease (GERD) and to explore its mechanism. **Methods:** Sixty-three GERD patients were randomly divided into the treated group ($n = 30$) and the control group ($n = 33$). The treated group was treated with ZZP 100 ml, twice daily by orally taking half an hour before meal. The control group was treated with Ranitidine 0.15 g, twice daily and Cisapride 10 mg, three times a day by orally taking before meal. The therapeutic course for both groups was 8 weeks. The changes of symptom scoring, endoscopic examination, esophageal pressure, 24 hrs monitoring on pH and blood level of motilin in the two groups were recorded and compared. **Results:** After treatment, the symptom scoring, esophageal pressure, 24 hrs monitoring on pH and blood motilin level were improved in both groups ($P < 0.05$), and the improvement in the treated group was more significant than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** ZZP has good effect in treating GERD.

Key words Zhizhu pill, gastro-esophageal reflux, esophagitis

胃食管反流病(gastro-esophageal reflux disease GERD)是与酸相关的上消化道动力障碍性疾病,随着 24h 食管 pH 监测和食管测压的应用,对胃食管反流病的认识逐渐加深,临床上诊断该病的患者日益增多。我们以枳术丸加减方治疗 GERD 取得了较好的疗效,现总结如下。

资料与方法

1 研究对象 1998 年 8 月—2001 年 9 月我院门诊患者中符合下列条件者纳入研究(1)反酸、反胃、胃部烧灼感或合并胸痛等症状(2)内镜检查显示有反流性食管炎(reflux esophagitis, RE),但无继发性 RE

的病因,如十二指肠球部溃疡、幽门梗阻等(3)24h 食管 pH 监测明确为 GERD(4)病程超过 6 个月(5)年龄 > 18 岁, < 65 岁(6)无贲门、食管及腹部手术史;(7)无明显心血管疾病者。

共纳入 63 例,按就诊时间随机分为两组:治疗组 30 例,男 11 例,女 19 例,年龄 37~68 岁,平均 (51.3 ± 17.2) 岁,病程 3 个月~4 年,平均 (13.5 ± 7.9) 个月;其中反酸者 21 例,胃部烧灼感者 23 例,胸痛者 12 例,瘰疬症者 19 例,吞咽困难者 6 例。对照组 33 例,男 16 例,女 17 例,年龄 40~65 岁,平均 (50.6 ± 15.3) 岁,病程 4 个月~3.5 年,平均 (12.7 ± 7.6) 个月;其中反酸者 24 例,胃部烧灼感者 27 例,胸痛者 16 例,瘰疬症者 25 例,吞咽困难者 7 例。两组患者性别、年龄、病程等均相似,经 Ridit 检验差异无显著性。

2 治疗方法

作者单位 浙江省中西医结合医院 杭州 310003

通讯作者:陈建永 Tel 0571-85186042 转 107 E-mail yozk@263.net

万方数据

2.1 一般治疗 全部患者就诊时均接受关于一般治疗的指导,如避免过多进餐,尤其是高脂饮食,避免进食刺激性食物和抬高床头。

2.2 药物治疗 治疗组以枳术丸加减方(由枳壳 30g 白术 15g 吴茱萸 2g 黄连 5g 半夏 10g 白芍 10g 浙贝母 10g 煅瓦楞子 15g 组成,水煎治疗,每日 1 剂,分 2 次服,每次 100ml,餐前 0.5h 服;伴食管炎者,药液浓缩为 50ml,加入白及粉 10g、蜂蜜 10g 后服用,服后平卧 10~15min。对照组以雷尼替丁片 0.15g,每天 2 次,西沙比利片 10mg,每天 3 次,均餐前服。两组均以 8 周为 1 个疗程,治疗 1 个疗程评定疗效。

3 检查方法

3.1 症状积分 对反流、反酸、胃部烧灼感、胸痛分别作程度和频率评分,程度:0 级为无症状,记 0 分;1 级为症状轻度,记 1 分;2 级为症状中度,记 2 分;3 级为症状重度,记 3 分。频率分级:0 级为症状不发作,记 0 分;1 级为症状每周发作 1~3 次,记 1 分;2 级为症状每周发作 4~5 次,记 2 分;3 级为症状每天发作,记 3 分。

3.2 内镜检查 应用 Olympus 240 型电子内镜检查食管、胃、十二指肠球部及降部,根据 Savary-Miller 标准将食管炎分为 I~III 级。

3.3 24h 食管 pH 监测 所有检查者均停用抑酸剂、促动力药等影响检查结果的药物 3 天以上。采用 Digitrappor MK III 型(Medtronic Syntectics 公司产品)24h 动态 pH 记录仪,经鼻腔插入 pH 铂电极,置入食管下段括约肌(lower esophageal sphincter, LES)上 5cm 处,连续记录 24h pH 梯度变化。分析 24h 的酸反流次数、>5min 酸反流次数、最长反流时间、pH<4 总时间及百分比、pH<4 立位和卧位时间及百分比、以及 DeMeester 积分。DeMeester 积分分级:<14.75 为 0 级,14.75~50 为 I 级,50~100 为 II 级,>100 为 III 级。

3.4 食管压力测定 应用 Syntectics PC Polygraf 记录系统、MUI 灌注泵、计算机及 Syntectics PW 食管测压分析软件(Medtronic-Syntectics 公司产品),将多道水灌注式测压导管从鼻腔插入,准确定位,采用静态定点牵拉法(灌注速度为 0.5ml/min),分别测定 LES 与食管上段括约肌(upper esophageal sphincter, UES)压力、食管体部蠕动收缩幅度及时限。

3.5 观察药物不良反应 观察治疗前后血、尿常规、肝、肾功能、心电图及药物可能出现的其他不良反应。万方数据

4 统计学方法 试验数据用 t 检验和 Ridit 检验,经 SAS 6.0 统计软件进行分析。

结 果

1 两组治疗前后症状积分变化比较 见表 1。两组治疗前症状积分比较,差异无显著性($t=0.9$, $P=0.37$);治疗 8 周后,两组症状积分较治疗前均明显降低(治疗组 $t=6.27$, $P<0.001$;对照组 $t=3.46$, $P=0.0015$),两组治疗前后差值比较差异有显著性($t=2.2$, $P=0.03$)。

表 1 两组患者症状积分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	症状积分		差值
		治疗前	治疗后	
治疗	30	12.5 $\pm$ 5.4	6.3 $\pm$ 3.1*	6.2 $\pm$ 5.4 [△]
对照	33	11.3 $\pm$ 4.9	8.2 $\pm$ 3.8*	3.4 $\pm$ 5.6

注:与本组治疗前比较,* $P<0.01$;与对照组比较,[△] $P<0.05$

2 两组治疗前后内镜分级结果比较 见表 2。两组内镜 Savary-Miller 分级治疗前差异无显著性($P>0.05$),两组治疗后与治疗前比较差异亦无显著性($P>0.05$)。

表 2 两组治疗前后内镜分级结果比较 (例)

组别	例数	0 级	I 级	II 级	III 级
治疗	治疗前	30	2	14	10
	治疗后	30	4	17	6
对照	治疗前	33	3	7	17
	治疗后	33	4	11	13

3 两组治疗前后食管压力测定结果比较 见表 3。两组治疗前食管下段括约肌压力(LESP)与食管上段括约肌压力(UESP)相似(LESP $t_1=0.14$, $P_1=0.89$;UESP $t_2=0.57$, $P_2=0.66$);两组治疗后 LESP、UESP 与治疗前比较均明显升高(治疗组 LESP $t_1=3.52$, $P_1=0.003$;UESP $t_2=2.25$, $P_2=0.04$;对照组 LESP $t_1=2.58$, $P_1=0.02$;UESP $t_2=3.97$, $P_2=0.001$)。但两组升高的幅度差异无显著性(LESP $t_1=1.12$, $P_1=0.27$;UESP $t_2=0.58$, $P_2=0.57$)。

表 3 两组治疗前后食管压力测定结果比较 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	LESP	UESP
治疗	治疗前	16	6.73 $\pm$ 3.66
	治疗后	16	9.97 $\pm$ 4.11*
	差值		3.24 $\pm$ 3.68
对照	治疗前	18	6.53 $\pm$ 4.46
	治疗后	18	8.26 $\pm$ 4.47**
	差值		1.73 $\pm$ 2.84

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

4 两组治疗前后 24h 食管 pH 监测结果比较 见表 4。治疗前两组的 pH<4 总时间差异无显著性($t=0.66$, $P=0.51$),两组治疗后 pH<4 总时间均较

治疗前明显下降(治疗组 $t = 7.41$, $P = 0.001$;对照组 $t = 3.35$, $P = 0.005$) ,且治疗组 $pH < 4$ 总时间下降比对照组更显著($t = 2.73$, $P = 0.01$)。

5 两组治疗前后血胃动素水平变化 见表 4。血胃动素水平治疗前两组比较无差异($t = 0.29$, $P = 0.88$) ,治疗后两组胃动素含量均明显升高(治疗组 $t = 3.99$, $P = 0.001$;对照组 $t = 2.08$, $P = 0.049$) ,但治疗后两组间比较差异无显著性($t = 1.68$, $P = 0.102$)。

表 4 两组治疗前后食管 pH 检测及血胃动素水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别		pH<4 总时间 (h)	血胃动素 (ng/L)
治疗	治疗前	15.18±3.54(17)	287±52(19)
	治疗后	7.53±2.58** (17)	355±51** (19)
	差值	7.64±4.26△	66±72
对照	治疗前	14.33±3.64(15)	292±54(20)
	治疗后	10.26±3.11** (15)	328±49*(20)
	差值	4.06±4.70	34±73

注 :与本组治疗前比较 ,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与对照组差值比较 ,△ $P < 0.05$ ()内数据为例数

讨 论

GERD 是上胃肠道动力障碍性疾病 ,根据其临床表现 ,本病当属中医学“ 嘈杂 ”、“ 反酸 ”、“ 胸痛 ”等范畴。按中医学理论胃失和降、胃气上逆是其基本病机 ,情志不畅、肝气犯胃是其发病关键 ;气机郁滞 ,郁久化热是其转化特点 ;瘀血内阻是其最终结局^[1]。疾病初期常常以肝郁脾虚 ,胃失和降为主 ;中期可出现肝郁化热 ,寒热夹杂 ;后期则以阴虚失濡为主。笔者临床发现本病以初、中期多见 ,后期较为少见 ,据此拟定枳术丸加减方 ,方中以枳术丸理气健脾和胃为主 ,辅以左金丸辛开苦降 ,调肝清热 ,佐以白芍柔肝养阴 ,浙贝母、煅瓦楞子清热抑酸 ,半夏和胃降逆。全方疏肝健脾和胃 ,清热抑酸 ,使脾气升而胃气降 ,针对胃食管反流病初、中期发病机制 ,辨证施治 ,故临床取得较好疗效。

现代医学认为 GERD 的发病机制涉及多方面 ,一般认为与 LES 压力变化有关^[2] ,但我们临床发现该类患者食道测压和 24h 食道 pH 监测时二者并不成正比 ,许多患者 LES 压力及高压区长度均正常 ,但仍存在明显酸反流。研究表明 ,该病还与多种胃肠激素含量的异常有关 ,尤其是胃动素水平。因此本研究采用酸反流和胃动素作为检测指标进行研究。

关于胃食管反流病的治疗 ,目前西药治疗主要有 :提高 LES 压力、促进胃和食道排空的药物如吗丁啉、西沙必利等 ;质子泵抑制剂抑制胃酸 ,减少食管内酸负荷^[3] ;粘膜保护剂如思密达、硫糖铝等 ,但价格较贵 ,且停药后易复发^[4]。根据现代药理研究 ,枳壳、半夏等能增强胃动力^[5] ;长时间酸反流易引起食管粘膜损伤 ,左金丸、白芍、白术等有保护胃粘膜损伤的作用^[6] ;脾虚证与胃肠激素(包括胃动素)有密切的关系 ,健脾方药能提高胃动素水平。本方通过疏肝健脾、降逆和胃 ,可明显增强胃动力 ,调节胃动素水平 ,保护消化道粘膜 ,降低复发率 ,因此对本病有较好的疗效。

参 考 文 献

1 王晞星 ,李廷荃 .肖汉玺从肝论治反流性食管炎经验 .中国中西医结合脾胃杂志 2000 2(1):38.
Wang XX , Li TQ. Experiences of Dr. Xiao Han-xi in treating reflux esophagitis viewing from Gan. Chin J Integr Tradit and West Med on Gastro-spleen 2000 2(1):38.

2 孙晓红 ,柯美云 ,王智凤 ,等 .下食管括约肌及食管体部的清除功能在防御胃食管反流中的作用 .基础医学与临床 2001 ; 21(增刊):48—49.
Sun XH , Ke MY , Wang ZF , et al. Clearance function of esophageal sphincture muscle and esophageal body in preventing and defending gastro-esophageal reflux. Basic Med and Clin 2001 21(Suppl): 48 - 49.

3 Faezi VM. Bile reflux in columnar-lined esophagus. Gastroenterol Clin North Am 1997 26:565.

4 赵荣莱 .胃食管反流性疾病的药物治疗 .华人消化杂志 1998 2(2):153—154.
Zhao RL. Pharmacotherapy of gastro-esophageal reflux diseases. World Chin J Dig 1998 2(2):153 - 154.

5 刘 汶 ,张大炜 .中药对胃肠运动功能的影响 .中国中西医结合脾胃杂志 1998 2(3):191—192.
Liu W , Zhang DW. Effect of Chinese drugs on gastro-intestinal motor function. Chin J Integr and West Med on Gastro-spleen 1998 2(3):191 - 192.

6 刘志坚 ,胡 伟 .中药方剂抗胃粘膜损伤作用的实验研究进展 .中国中西医结合脾胃杂志 1997 2(1):62—63.
Liu ZJ , Hu W. Progress of experimental study on TCM recipes in preventing damage of gastric mucosa. Chin J Integr and West Med on Gastro-spleen 1997 2(1):62 - 63.

(收稿 2003 - 03 - 10 修回 2003 - 06 - 25)