

小陷胸汤合四逆散治疗肝胃郁热型原发性胆汁反流性胃炎的临床观察*

肖定洪, 吴晓华, 黄天生, 尚莹莹, 倪伟英

(上海市嘉定区中医医院脾胃病科, 上海 201800)

摘要: **目的** 观察小陷胸汤合四逆散治疗肝胃郁热型胆汁反流性胃炎的临床疗效。**方法** 采用简单随机、平行对照方法将 132 例原发性胆汁反流性胃炎患者随机分为 4 组:小陷胸汤合四逆散组、小陷胸汤组、四逆散组、对照组多潘立酮组,每组 33 例。疗程 4 周,随访 4 周。观察治疗前后各组的证候积分变化。**结果** 小陷胸合四逆散组、四逆散组治疗及随访期间均与治疗前症状积分有显著性差异(P 值均 <0.01),且症状积分呈逐渐下降趋势。小陷胸汤组、多潘立酮组治疗及随访期间均与治疗前症状积分有显著性差异(P 值均 <0.01),但随访第 2 周与第 4 周之间无显著性差异($P=0.425$)。小陷胸汤合四逆散、小陷胸汤、四逆散均能改善“胃痛”、“腹胀”、“暖气”、“泛酸”、“恶心”、“嘈杂”、“胸闷”、“胁痛”、“失眠”、“多梦”等症状($P<0.05$),与多潘立酮组相比,“反酸”、“失眠”症状改善更明显,而“腹胀”症状改善不及多潘立酮组。**结论** 小陷胸汤合四逆散、小陷胸汤、四逆散均能显著改善胆汁反流性胃炎患者症状。治疗 4 周时小陷胸汤合四逆散治疗胆汁反流性胃炎疗效优于多潘立酮,小陷胸汤、四逆散疗效与多潘立酮疗效相当。小陷胸汤合四逆散、四逆散在 4 周随访期内症状持续改善,小陷胸汤、多潘立酮在 4 周随访期内症状复发。

关键词: 胆汁反流性胃炎;小陷胸汤;四逆散;多潘立酮

中图分类号: R256.33

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2014)06-0056-04

胆汁反流性胃炎(Bile Reflux Gastritis, BRG)是指胆汁、胰液等十二指肠液反流入胃,导致胃粘膜损伤产生的炎性病变,常表现为胃脘部疼痛、烧心、口苦、暖气、反酸等症状。积极治疗对改善患者症状,提高患者生活质量有重要意义。目前主要采用胃黏膜保护剂、促动力药、熊去氧胆酸和质子泵抑制剂等治疗^[1]。我院在临床中常采用小陷胸汤合四逆散治疗胆汁反流性胃炎,取得较好疗效。本研究采用循证医学方法,开展随机对照试验,观察小陷胸汤合四逆散治疗胆汁反流性胃炎患者的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 研究对象

病例来源为 2012 年 12 月-2014 年 5 月间上海市嘉定区中医医院脾胃病专科门诊诊断为原发性胆汁反流性胃炎的患者。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准

参照中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会制订的《慢性胃炎的中西医结合诊治方案(草案)》^[2]。

①临床表现为持续性胃脘疼痛或饱胀、暖气、恶心或呕吐、烧心或胸骨后灼感、返酸或吐苦水;②胃镜检查可见幽门有胆汁返流或胃粘液呈黄色;③胃镜下见浅表性胃炎或伴食管下段、胃黏膜充血糜烂或呈萎缩性胃炎。

1.2.2 肝胃郁热型中医诊断标准

参考 2002 年《中药新药临床研究指导原则》制订。

主要症状:①胃脘痛势急迫,灼痛为主;②口干口苦;③舌质红,苔薄黄;④脉弦或数。

次要症状:①喜冷饮;②泛酸,嘈杂;③烦躁,易怒;④大便干结。

证型确定:具备主症①,兼具主症中其它 1 项加次症 2 项,即可诊断。

* 基金项目:上海市嘉定区卫生系统科研项目(QNKYJJ 2012-12-04);上海市嘉定区中医重点专科建设项目(ZYZDZK-1)

收稿日期:2014-09-21

作者简介:肖定洪(1983-),男,重庆人,主治医师,硕士,研究方向:中医药防治胃肠、肝胆疾病临床研究。

E-mail:fxl_625@163.com

1.3 病例选择

1.3.1 纳入标准

①符合胆汁反流性胃炎诊断标准;②符合中医诊断标准;③年龄在18岁至75岁的患者;④签署知情同意书。

1.3.2 排除标准

①伴有胃肠穿孔、肠梗阻、严重胆囊炎、胆道梗阻、化脓性胆囊炎及其他原因引起化学性或感染性腹膜炎的器质性疾病患者;②曾有消化道手术者;③对试验药物过敏者;④精神疾病患者;⑤合并有严重心血管、肝、肾和造血系统等原发性疾病患者;⑥妊娠者。

1.4 治疗方法

采用简单随机、平行对照的临床试验设计方法,分为小陷胸汤合四逆散组、小陷胸汤组、四逆散组和多潘立酮组4组,每组33例,共132例。小陷胸汤合四逆散组采用小陷胸汤合四逆散(黄连、半夏、瓜蒌、柴胡、白芍、枳实、甘草)治疗;小陷胸汤组采用小陷胸汤(黄连、半夏、瓜蒌)治疗;四逆散组采用四逆散(柴胡、白芍、枳实、甘草)治疗。药物为江苏天江药业有限公司生产的免煎颗粒,每日2次,餐后30 min服用。对照组采用多潘立酮片(每日3次,每次10 mg,餐前30 min口服)治疗。每组均治疗4周。

1.5 观察指标

参照《上海市中医病证诊疗常规》进行证候评分,观察各组胃脘疼痛、脘腹胀满、嗳气、泛酸、口苦、

口干、恶心、呕吐、嘈杂、胸闷、胁痛、纳差、乏力、尿黄、便秘、便溏、失眠、多梦等症状。按症状严重程度无、轻、中、重度分别给予0,1,2,3分进行累计积分。每2周观察1次证候评分,停药后继续观察2次。

1.6 统计处理

统计描述中计量资料采用($\bar{x}\pm s$)表示,计数资料采用率表示。治疗前一般资料中计数资料的比较采用 χ^2 检验,计量资料采用独立样本 t 检验。结果计算中,计量资料中2组间比较采用 t 检验,等级资料比较采用Ridit检验,率的比较用 χ^2 检验。所有统计计算用SPSS 19.0统计软件进行。

2 结果

2.1 患者基线资料(见表1)

纳入病例共9例患者失访。其中,小陷胸汤合四逆散组2例,小陷胸汤组3例,四逆散组2例,多潘立酮组2例。

表1 4组胆汁反流性胃炎患者治疗前基线比较

组别	n	性别:	年龄	症状积分
		男/女(n)		
小陷胸汤合四逆散组	33	8/25	39.70±15.94	10.58±4.33
小陷胸汤组	33	14/19	39.36±14.70	11.00±4.03
四逆散组	33	15/18	39.73±14.17	10.64±3.87
多潘立酮组	33	17/16	40.48±11.64	11.21±3.82
统计量值		$\chi^2=5.61$	$F=0.037$	$F=0.187$
P值		0.13	0.991	0.905

2.2 各组治疗、随访期间证候积分比较(见表2)

表2 4组胆汁反流性胃炎患者治疗及随访期间症状积分比较

组别	治疗前	治疗		随访	
		第2周	第4周	第2周	第4周
小陷胸合四逆散组	10.57±4.33	8.84±3.11	6.81±3.03*	5.19±2.02 [▲]	4.61±1.84*
小陷胸汤组	11.00±4.03	9.54±3.04	7.78±2.74	7.23±2.35	7.43±2.74*
四逆散组	10.63±3.87	9.39±3.331	7.80±2.46	6.64±2.21	5.45±2.05 [▼]
多潘立酮组	11.21±3.82	9.28±2.75	8.19±2.69	7.61±2.31	7.90±2.68

注:与同期多潘立酮组相比,* $P=0.043$,^{▲▼} $P<0.01$ 。

2.3 各组单项症状积分比较(见表3)

3 讨论

小陷胸汤和四逆散均出自《伤寒论》。小陷胸汤由黄连、半夏、瓜蒌实组成,为清热涤痰、宽胸散结的名方。方中瓜蒌实清热涤痰、宽胸散结,可开痰火下行之路而畅气机;黄连泻热降火、清心除烦,助瓜蒌泄热降浊;半夏苦辛温燥,化痰降逆,开结消痞,助瓜

蒌涤痰宽胸,使郁结得开,痰火下行。四逆散由柴胡、白芍、枳实、甘草组成,为疏肝理脾行气的名方,方中柴胡轻清升散,既疏肝解郁,又透邪升阳,使肝气条达,配以白芍敛阴泄热,补血养肝;枳实行气散结畅脾滞,合柴胡肝脾并调,升降互用。甘草健脾和中,合白芍可缓急止痛,调和诸药。本研究2方合用,共同起到清热和胃、化痰降逆、疏肝理气之效。

表3 各组单项中医症状积分比较

症状	小陷胸汤合四逆散组			小陷胸汤组			四逆散组			多潘立酮组		
	治疗前	治疗第4周	随访第4周	治疗前	治疗第4周	随访第4周	治疗前	治疗第4周	随访第4周	治疗前	治疗第4周	随访第4周
胃痛	1.27±1.01	0.48±0.67 [△]	0.27±0.45 [△]	1.18±1.07	0.55±0.71 [△]	0.42±0.61 [△]	1.27±0.98	0.55±0.56 [△]	0.18±0.39 ^{△#}	1.09±1.04	0.67±0.85 [△]	0.52±0.80 [△]
腹胀	1.27±1.10	0.55±0.67 ^{△#}	0.30±0.53 [△]	1.24±1.09	0.52±0.62 ^{△#}	0.39±0.56 [△]	1.30±1.10	0.70±0.64 ^{△#}	0.30±0.53 [△]	1.61±0.86	0.21±0.49 [△]	0.21±0.42 [△]
暖气	0.85±0.91	0.61±0.75 [△]	0.52±0.62 [△]	1.09±0.95	0.88±0.78 [△]	0.70±0.73 [△]	1.06±0.97	0.82±0.85 [△]	0.70±0.73 [△]	1.36±0.86	0.82±0.64 [△]	0.76±0.71 [△]
泛酸	1.09±1.10	0.45±0.62 ^{△#}	0.24±0.50 ^{△#}	1.39±1.06	0.55±0.62 [△]	0.42±0.61 ^{△#}	1.09±1.10	0.55±0.67 [△]	0.21±0.49 ^{△#}	1.21±0.99	0.82±0.85 [△]	0.79±0.78 [△]
口苦	0.61±0.93	0.48±0.80	0.36±0.65	0.64±1.00	0.88±0.89	0.79±0.89	0.55±0.91	0.52±0.87	0.45±0.79	0.45±0.79	0.48±0.83	0.48±0.83
口干	0.88±0.99	0.79±0.93	0.55±0.75 [△]	0.73±0.91	0.70±0.88	0.67±0.85	0.70±0.95	0.67±0.92	0.61±0.86	0.79±0.96	0.76±0.94	0.73±0.91
恶心	0.27±0.63	0.15±0.44 [▲]	0.03±0.17 ^{▲#}	0.36±0.70	0.24±0.50	0.12±0.33 [▲]	0.52±0.76	0.30±0.47 [▲]	0.24±0.44 [△]	0.39±0.66	0.24±0.50 [▲]	0.24±0.50 [▲]
呕吐	0.06±0.24	0	0	0.21±0.42	0.03±0.17 [▲]	0.03±0.17 [▲]	0.09±0.29	0	0	0.12±0.33	0 [▲]	0 [▲]
嘈杂	0.82±0.92	0.58±0.71 [△]	0.30±0.53 [△]	0.48±0.80	0.36±0.70 [▲]	0.33±0.69 [▲]	1.00±1.00	0.76±0.79 [△]	0.39±0.69 [△]	0.85±0.94	0.70±0.88	0.64±0.82 [△]
胸闷	0.64±0.89	0.45±0.71 [▲]	0.30±0.58 [△]	0.67±0.95	0.42±0.66 [△]	0.42±0.70 [△]	0.42±0.83	0.30±0.63 [▲]	0.18±0.39 [△]	0.55±0.83	0.42±0.70	0.39±0.70
胁痛	0.36±0.65	0.24±0.43 [▲]	0.18±0.39 [▲]	0.42±0.75	0.27±0.45	0.30±0.52	0.27±0.57	0.27±0.57	0.21±0.48	0.33±0.64	0.27±0.57	0.27±0.62
失眠	0.27±0.63	0.09±0.29 ^{▲#}	0 ^{▲#}	0.36±0.65	0.42±0.66	0.42±0.75	0.18±0.53	0.12±0.33 [#]	0.03±0.17 [#]	0.42±0.75	0.42±0.75	0.45±0.75
多梦	0.85±1.03	0.45±0.67 [△]	0.21±0.48 [△]	0.58±0.92	0.42±0.71 [▲]	0.45±0.75 [▲]	0.82±1.04	0.39±0.50 [△]	0.30±0.47 [△]	0.45±0.90	0.42±0.83	0.45±0.83

注:与治疗前,▲*P*<0.05,△*P*<0.01;同时期与多潘立酮组比较,#*P*<0.05,**P*<0.01。

现代研究表明,小陷胸汤能提高功能性消化不良模型大鼠胃固体排空率,减轻血清一氧化氮(NO)对胃排空的抑制,增强血浆乙酰胆碱酯酶(AChE)和血浆胃动素(MOT)含量,促进胃排空,与多潘立酮等效^[3]。系统评价显示,四逆散及其加减方治疗胆汁反流性胃炎有效,但治愈率相较于西药组优势不明显^[4]。动物实验表明,四逆散既可改善阿托品引起的胃排空、肠推进减弱,又能拮抗新斯的明引起的胃排空、肠推进加速^[5];通过提高6-酮-前列腺素Fla含量(6-keto-PGF1a)、胃组织超氧化物歧化酶(SOD)水平和降低胃液总酸度、抑制胃组织丙二醛(MDA)水平达到抑制损伤因子、增强防御因子的作用^[6];显著减少胃窦NOS阳性神经元,降低NO含量,同时增加AChE含量,促进胃肠运动^[7]。

丁氏报道小陷胸汤合四逆散加减治疗胆汁反流性胃炎疗效高达91.7%^[8],但该研究缺乏对照,且入组患者既有原发性胆汁反流性胃炎,也有消化道手术患者。实验及临床研究发现,小陷胸汤合四逆散能提高反流性食管炎临床有效率^[7],提高C₂H₆N₅O₂造成的实验性慢性萎缩性胃炎大鼠模型血清胃泌素、胃粘膜PGE₂含量^[9],改善胃粘膜病理形态及超微结构^[10]。动物实验研究还发现,小陷胸汤合四逆散还能促进小鼠胃液体排空,与西沙比利疗效相当;促进小鼠胃肠推进功能,疗效优

于西沙比利^[11]。

本研究采用小陷胸汤合四逆散、小陷胸汤、四逆散治疗肝胃郁热型胆汁反流性胃炎,各组治疗4周后症状积分均有显著性差异。其中,小陷胸汤合四逆散疗效优于多潘立酮,小陷胸汤、四逆散疗效与多潘立酮疗效相当。在4周随访期内,小陷胸汤合四逆散、四逆散症状积分继续下降,提示停药后仍有治疗效应,而小陷胸汤、多潘立酮在停药后未观察到该效应,反之,还存在症状积分的增加。

本研究发现,小陷胸汤既能改善胃肠道症状,还能改善患者睡眠质量,小陷胸汤、四逆散组同样能观察到睡眠质量的改善,这可能与方中白芍、甘草配伍敛阴和营,黄连、半夏清热,柴胡疏肝有关。研究发现,四逆散冻干粉及血清移行成分配伍能显著延长小鼠睡眠时间^[12],小陷胸汤对小鼠和大鼠均能起到镇静安神的作用,其作用机制可能与提高5-HT、GABA浓度有关^[13]。

小陷胸合四逆散治疗胆汁反流性胃炎,既观察到了四逆散停药后持续改善症状的作用,在治疗4周时症状积分也有比小陷胸汤、四逆散增加的趋势,有可能小陷胸合四逆散有可能存在小陷胸汤与四逆散功效的叠加,但差异不显著,这可能与观察时间短有关。如果延长治疗时间,有可能能观察到叠加效应。文献报道显示不同证型慢性浅表性胃炎

患者胃黏膜炎症程度有差异^[14],有必要进一步探索小陷胸汤、四逆散、小陷胸汤合四逆散对不同证型胆汁反流性胃炎患者胃黏膜炎症改善情况。

参考文献:

- [1] 魏颖, 丁士刚. 胆汁反流性胃炎研究进展 [J]. 胃肠病学, 2014, 19(5): 305-308.
- [2] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 慢性胃炎的中西医结合诊治方案(草案)[J]. 中国中西医结合杂志, 2005, 25(2): 172-175.
- [3] 王渝, 邵沛. 小陷胸汤治疗功能性消化不良的实验研究 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2008, 16(2): 94-96.
- [4] 商铁刚. 四逆散及其加减方治疗胆汁反流性胃炎临床随机对照试验的系统评价 [J]. 中国中医急症, 2008, 17(2): 223-225.
- [5] 胡晨霞, 凤良元, 鄢顺琴. 四逆散对小鼠胃肠运动影响的拆方研究[J]. 中医药学刊, 2004, 22(5): 886-887.
- [6] 李冀, 毕琚辉, 孙宇峰. 四逆散抗实验性胃溃疡的药效学及作用机理研究[J]. 中华中医药学刊, 2007, 25(7): 1317-1319.
- [7] 杨银良. 四逆散合小陷胸汤治疗反流性食管炎 50 例[J]. 浙江中医药杂志, 2003, 38(5): 189.
- [8] 丁世幸. 小陷胸汤合四逆散加减治疗胆汁反流性胃炎 36 例[J]. 中国医药学报. 2002, 17: 335-336.
- [9] 张秋霞, 郭淑杰, 聂惠民, 等. 四逆陷胸汤合方治疗慢性萎缩性胃炎的实验研究——对实验大鼠慢性萎缩性胃炎血清胃泌素、胃粘膜 PGE2 的影响[J]. 北京中医, 2001(1): 37-38.
- [10] 张秋霞, 聂惠民, 侯家玉, 等. 四逆陷胸汤对大鼠慢性萎缩性胃炎治疗作用的实验研究 [J]. 中国医药学报, 2002, 17(9): 553-554.
- [11] 张秋霞, 聂惠民, 韩奕. 四逆陷胸汤的胃肠动力学研究 [C]. 中华中医药学会第十五届仲景学说学术研讨会论文集. 2007: 322-324.
- [12] 李越峰, 苏云明, 严兴科, 等. 四逆散冻干粉改善睡眠作用的药效物质基础 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2013, 27(1): 18-22.
- [13] 卜韵佳, 陈丽君, 刘志伟, 等. 小陷胸汤对鼠镇静安神作用的实验研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2012(3): 20-22.
- [14] 谢晓平. 慢性浅表性胃炎中医证型与胃黏膜炎症程度的相关性研究[J]. 云南中医学院学报, 2013, 36(3): 56-57.

(编辑:徐建平)

Clinical Observation of Xiaoxianxiong Decoction Combine with Sini-san for Liver and Stomach Heat Type of Primary Biliary Reflux Gastritis

XIAO Ding-hong, WU Xiao-hua, HUANG Tian-sheng, SHANG Ying-ying, NI Wei-ying
(Jiading Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201800, China)

ABSTRACT: **Objective** To evaluate the effective of Xiaoxianxiong Decoction combine with Sini-san for liver and stomach heat type of primary biliary reflux gastritis. **Methods** Simple random and control methods were used to random 132 patients to 4 groups: group of Xiaoxianxiong combine with Sini-san, Xiaoxianxiong group, Sini-san group and Domperidone group. These patients have been treated for 4 weeks, and followed-up for 4 weeks. Recording the changes of symptoms. **Results** During the treatment and followed-up, symptoms points of all groups decreased a lot (All $P < 0.01$). Compare to Domperidone group, group of Xiaoxianxiong combine with Sini-san, Xiaoxianxiong group and Sini-san group can improve symptoms of stomach, bloating, belching, Acid reflux, disgusting, noisy, chest tightness, insomnia. **Conclusion** Xiaoxianxiong combine with Sini-san, Xiaoxianxiong Decoction, Sini-san can more effectively improve bile reflux gastritis patients' symptoms than Domperidone.

KEY WORDS: bile reflux gastritis; Xiaoxianxiong decoction; Sini-san; domperidone