

半夏泻心汤加减治疗胃食管反流病的 Meta 分析和试验序贯分析 *

俞赞丰, 兰晓栋, 金梦雨, 徐思琦, 梁 妍, 简维雄[△]

(湖南中医药大学, 湖南 长沙 410208)

摘要: **目的** 系统评价半夏泻心汤治疗胃食管反流病(GERD)的有效性,为辨证处方提供临床证据。**方法** 检索 CNKI、VIP、WanFang、PubMed、Embase、The Cochrane Library 数据库,查找国内外公开发表的关于半夏泻心汤治疗胃食管反流病的临床研究,由 2 位研究人员按照纳入与排除标准独立筛选文献,提取资料并评价纳入研究的质量,采用 Revman5.3 软件进行 Meta 分析,TSA0.9 软件进行试验序贯分析,Stata15.0 软件进行发表偏倚评估,GRADE3.6 软件进行证据质量评价。**结果** 共纳入 13 项研究,共计患者 1 089 例,其中试验组 576 例,对照组 513 例。(1)Meta 分析结果显示:同常规西药相比半夏泻心汤能有效提高临床治愈率 [$RR=1.55, 95\%CI=(1.17, 2.05), P=0.002$]、内镜治愈率 [$RR=1.45, 95\%CI=(1.07, 1.98), P=0.02$]、临床总有效率 [$RR=1.15, 95\%CI=(1.10, 1.21), P<0.000 01$]和内镜总有效率 [$RR=1.21, 95\%CI=(1.09, 1.35), P=0.000 3$],降低复发率 [$RR=0.25, 95\%CI=(0.09, 0.72), P=0.01$]。(2)试验序贯分析:临床总有效率的累计 Z 值在第 5 项研究穿过传统界值和 TSA 界值,校正后结果一致,可作为确切证据。(3)发表偏倚:Harbord 检验显示不存在显著发表偏倚($P=0.12$)。(4)证据质量评价:临床治愈率、内镜治愈率、临床总有效率、内镜总有效率、复发率的证据质量均为中,推荐强度均为弱推荐。**结论** 半夏泻心汤应用于胃食管反流病的临床疗效优于优选西药组合,具有在 GERD 的临床辨证中推广应用的价值。

关键词: 半夏泻心汤;质子泵抑制剂;促动力药;胃食管反流病;Meta 分析;试验序贯分析

中图分类号: R259

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2020)05-0028-08

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2020.05.006

Meta-analysis and Trial Sequential Analysis of Modified Banxia Xiexin Decoction in the Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease

YU Yunfeng, LAN Xiaodong, JIN Mengyu, XU Siqi, LIANG Yan, JIAN Weixiong

(Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China)

ABSTRACT: Objective To systematically evaluate the effectiveness of Banxia Xiexin Decoction in the treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD), and to provide clinical evidence for the diagnosis and treatment of prescriptions. **Methods** Search the databases of CNKI, VIP, WanFang, PubMed, Embase, The Cochrane Library, and search for the treatment of Banxia Xiexin Decoction published at home and abroad. Two researchers independently screened the literature according to the inclusion and exclusion criteria, extracted the data and evaluated the inclusion for the quality of the study, Revman5.3 software was used for Meta-analysis, TSA0.9 software was used for trial sequential analysis, Stata15.0 software was used for publication bias evaluation, and GRADE3.6 software was used for evidence quality evaluation. **Results** A total of 13 studies were included, with a total of 1089 patients. In fact, there were 576 cases in the test group and 513 cases in the control group. (1) The results of Meta-analysis show that Banxia Xiexin Decoction can effectively improve the clinical cure rate [$RR=1.55, 95\%CI=(1.17, 2.05), P=0.002$] and the cure rate of gastroscopy [$RR=1.45, 95\%CI=(1.07, 1.98), P=0.02$], total clinical effective rate [$RR=1.15, 95\%CI=(1.10, 1.21), P<0.000 01$] and total effective rate of gastroscopy [$RR=1.21, 95\%CI=(1.09, 1.35), P=0.000 3$], reduce the recurrence rate [$RR=0.25, 95\%CI=(0.09, 0.72), P=0.01$]. (2) Trial sequential analysis:

收稿日期: 2020-09-29

* 基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81973753)

第一作者简介: 俞赞丰(1997-),男,在读硕士研究生,研究方向:中医脾胃病诊疗研究。

[△]通信作者: 简维雄, E-mail: daxiong20001977@163.com

The cumulative Z value of the clinical total effective rate crossed the traditional boundary value and the TSA boundary value in the fifth study, and the corrected results are consistent, which can be used as definite evidence. (3) Publication bias: Harbord test showed that there was no significant publication bias ($P=0.12$). (4) Evidence quality evaluation: The quality of evidence for clinical cure rate, gastroscopy cure rate, clinical total effective rate, total gastroscopy effective rate, and recurrence rate are all medium, and the recommendation strength is weak recommendation. **Conclusion** The clinical efficacy of Banxia Xiexin Decoction applied to gastroesophageal reflux disease is better than the optimal combination of western medicine, and it has the value of promotion and application in the clinical diagnosis and treatment of GERD.

KEY WORDS: Banxia Xiexin Decoction; proton pump inhibitor; prokinetic drugs; gastroesophageal reflux disease; Meta-analysis; trial sequential analysis

胃内容物反流入食管产生的症状或并发症,称为胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD),酸(碱)反流导致的食管黏膜破损称为反流性食管炎(Reflux esophagitis, RE)^[1]。发病机制为黏膜保护力减弱和食管清除力下降,主要表现为食管下括约肌压力降低、一过性食管下括约肌松弛过度^[2]。主要临床表现是反流、烧心^[3],内镜下可表现为食管黏膜破损^[4]。治疗目标为治愈食管炎,减轻症状,减少并发症。治疗方法为改善生活方式、药物治疗、内镜治疗、手术治疗等^[5-8]。内科治疗以抑制胃酸和促进胃动力为主,临床常用PPI等抑酸剂,以及多潘立酮、莫沙必利等促动力药。一项网状荟萃分析指出,埃索美拉唑或雷贝拉唑对比其他PPI药物治疗GERD疗效更佳,两者疗效相当;当与莫沙必利联合时,疗效依然优于其他PPI药物合用效果,两者和莫沙必利的组合疗效相当^[9]。

GERD相当于中医内科学的吞酸、泛酸、吐酸、胃脘痛、嘈杂、反胃等范畴^[10-13]。多由情志、饮食、劳倦、外邪等因素损伤脾胃,以致脾胃升降失常,脾不升清,胃不降浊,胃热脾寒,痰热互结,此类当属寒热错杂之证,当以辛开苦降治之,予以半夏泻心汤随证加减。对于寒热错杂证的GERD,临床上较多地应用半夏泻心汤随证加减治疗,并因复发率低、疗效显著等优势,逐渐成为研究热点。目前GERD的内科治疗多以PPI+促动力药为主,PPI首选雷贝拉唑或埃索美拉唑,促动力药以莫沙必利和多潘立酮较为常用。

现有的荟萃分析^[14-17]指出,半夏泻心汤能够有效提高GERD的治愈率和临床总有效率,具有较高的应用价值。然而这些研究在对照组干预中尚未实现高度一致性,存在PPI、PPI+促动力药、H2RI+促动力药同时出现的情况,故半夏泻心汤和优选西药组合的疗效对比有待商榷。因此,为得出更为细致严谨切合临

床的结论,本研究选取以半夏泻心汤为试验组,以促动力药(莫沙必利或多潘立酮)+PPI(雷贝拉唑或埃索美拉唑)为对照组,采用荟萃分析的方法,对半夏泻心汤应用于GERD的有效性进行评价,为该方案在临床治疗的应用推广提供理论基础和临床依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索 检索CNKI、VIP、WanFang、PubMed、Embase、The Cochrane Library数据库,检索国内外公开发表的关于半夏泻心汤治疗胃食管反流病的随机对照试验,检索时限均为建库至2020年4月。中文主题词包括:半夏泻心汤、胃食管反流病。英文主题词包括:Banxia Xiexin Decoction、Gastroesophageal reflux disease。

1.2 纳入标准 (1)采用随机对照试验;(2)纳入对象:符合胃食管反流病的诊断标准^[18-19];(3)干预措施:试验组予以半夏泻心汤加减,对照组予以促动力药(莫沙必利或多潘立酮)+PPI(雷贝拉唑或埃索美拉唑),和(或)联合抗酸药,疗程一致且 ≥ 4 周;(4)结局指标:临床治愈率、胃镜治愈率、临床总有效率、胃镜总有效率、复发率中的至少1项;(5)排除标准:①伴有心、肝、肾等严重疾病的胃食管反流病患者;②诊断为胃食管反流病的孕妇、儿童等特殊人群;③试验组涵盖了半夏泻心汤以外的方剂。

1.3 文献筛选 根据检索条件获得相关文献,由2位研究人员运用EndnoteX9依据纳入标准独立筛选文献。首选剔除重复文献,继而阅读标题和摘要筛选综述、个案报道等文献,然后下载和审阅全文确定最终纳入文献。期间如有争议或无法获取研究数据,则由第三位研究人员裁定。

1.4 资料统计 采用预先设计的资料统计表进行统计,对象包括:第一作者、发表年代、研究中心、试验组样本量、对照组样本量、干预措施、总体疗程、

结局指标。

1.5 文献质量评价 采用 Cochrane 协作的风险评估工具,依据随机方案、隐藏方案、干预盲法、测量盲法、数据完整性、选择性报告、其他偏倚 7 项指标,按高风险、低风险、不清楚 3 种等级对文献质量进行评估。质量评价由 2 名研究员独立判断,如有异议则由第三方裁决。

1.6 统计分析 采用 Revman5.3 软件进行 Meta 分析,二分类变量以相对危险度(RR)和 95%置信区间(95% CI)为效应统计量,连续型变量以标准化均数差(SMD)和 95%置信区间(95% CI)为效应统计量。采用 Q 检验和 I^2 检验分析异质性,若 Q 检验 $P>0.1$ 且 I^2 检验 $P<50\%$,提示研究间异质性较小,则选取固定效应模型(FE)分析;若 Q 检验 $P<0.1$ 或 I^2 检验 $P>50\%$,提示研究间异质性较大,则选取随机效应模型(RE)分析。采用 TSA0.9 软件进行序贯分析,若累计 Z 值达到传统界值和 TSA 界值,则提示校正后结果一致,可作为确切证据。采用 Stata15.0 软件进行 Harbord 检验,若假设检验 $P>0.1$,则不存在显著的发表偏倚。

1.7 证据质量评价 采用 GRADEprofiler3.6 软件对结局指标进行证据质量评价,减分因素包括研究局限性、不一致性、间接性、不精确性、发表偏倚,加分因素包括效应值、混杂因素、量效关系。进而根据证据质

量,结合 Meta 分析结果判断推荐强度。

2 检索结果与研究资料

2.1 文献检索结果 初检出目标文献 782 篇,经查重剔除和 3 轮筛查,最终纳入 13 项研究^[20-32],均为中文形式,总样本量为 1 089 例,试验组 576 例,对照组 513 例。处理流程和筛查结果参见图 1。

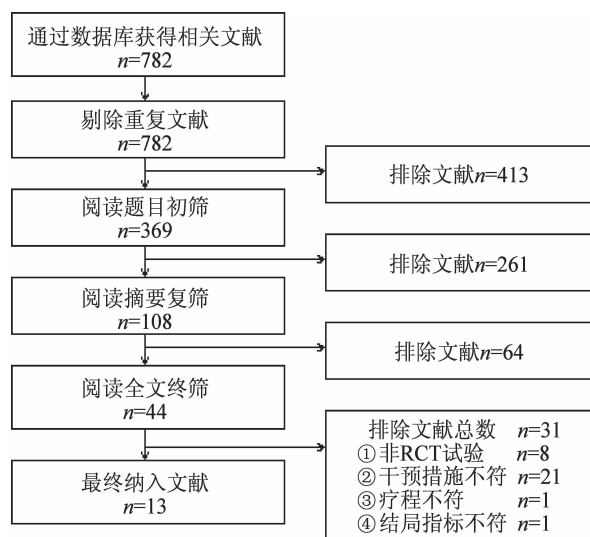


图 1 文献检索筛选流程图

2.2 纳入研究基本特征 共参用 13 篇临床研究文献,年限从 2010 年至 2018 年,全部文献均以全文形式发表,基本信息参见表 1。

表 1 纳入研究的基本特征表

作者及年份	样本量(T/C)	试验组(T)	对照组(C)	疗程	结局指标
高望望 2010 ^[20]	67/30	半夏泻心汤加减	雷贝拉唑+多潘立酮	8 周	②
杨增文 2010 ^[21]	30/30	半夏泻心汤加减	埃索美拉唑+多潘立酮	8 周	②③④
叶 凡 2011 ^[22]	56/30	半夏泻心汤加减	雷贝拉唑+多潘立酮+硫糖铝	8 周	①②
陈新江 2012 ^[23]	40/40	半夏泻心汤加减	雷贝拉唑+多潘立酮+硫糖铝	8 周	①②⑤
张官霖 2012 ^[24]	40/40	半夏泻心汤加减	雷贝拉唑+多潘立酮+硫糖铝	8 周	①②
陈 霞 2013 ^[25]	58/58	半夏泻心汤加减	雷贝拉唑+莫沙必利	4 周	②
周君丰 2013 ^[26]	30/30	半夏泻心汤加减	埃索美拉唑+多潘立酮	8 周	②③④
郭凤翔 2014 ^[27]	40/40	半夏泻心汤加减	雷贝拉唑+莫沙必利	8 周	①②③④
陈 军 2016 ^[28]	49/49	半夏泻心汤加减	雷贝拉唑+多潘立酮	1 月	②⑤
李 琳 2016 ^[29]	32/32	半夏泻心汤加减	雷贝拉唑+莫沙必利	8 周	①②③④
刘 超 2017 ^[30]	45/45	半夏泻心汤加减	雷贝拉唑+多潘立酮	8 周	②
黄墩煌 2018 ^[31]	41/41	半夏泻心汤加减	埃索美拉唑+多潘立酮+铝碳酸镁	8 周	①②③④
汤瑞珠 2018 ^[32]	48/48	半夏泻心汤加减	雷贝拉唑+多潘立酮	8 周	②

注:①临床治愈率,②胃镜治愈率,③临床总有效率,④胃镜总有效率,⑤复发率。

2.3 纳入文献质量评价 应用 Cochrane 偏倚风险评估工具评价研究质量。共参用 13 篇研究,其中 2 项研究明确指出随机方案,3 项研究采用分配隐藏,13 项研究未明确描述单盲或双盲,13 项研究结局数据完整,13 项研究均无选择性报告。结果参见图 2。

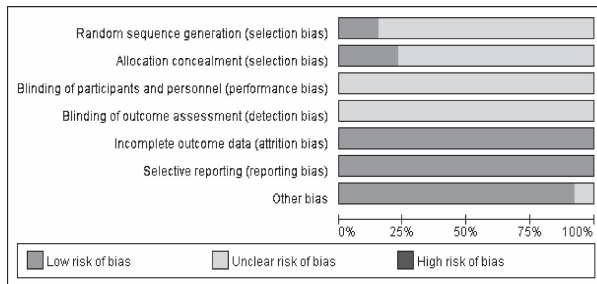


图2 偏倚风险评估图

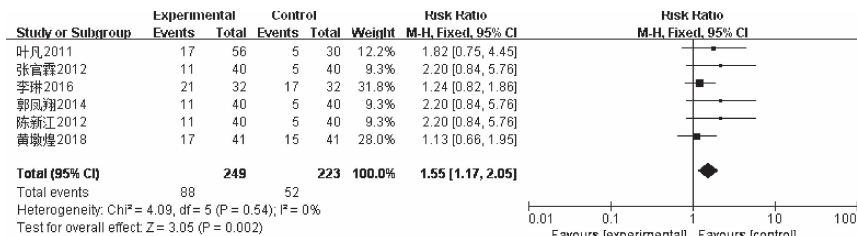


图3 半夏泻心汤加减治疗 GERD 临床治愈率 Meta 分析的森林图

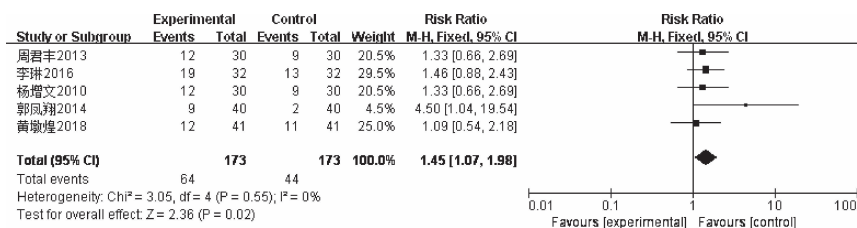


图4 半夏泻心汤加减治疗 GERD 胃镜治愈率 Meta 分析的森林图

3.3 临床总有效率 纳入 13 项研究^[20-32]。结果显示： Q 检验和 I^2 检验显示研究间异质性较小 ($P=0.66$, $I^2=0\%$), 选取固定效应模型分析。结果表明半夏泻心汤

3 Meta 分析结果

3.1 临床治愈率 纳入 6 项研究^[22-24, 27, 29, 31]。结果显示： Q 检验和 I^2 检验显示研究间异质性较小 ($P=0.54$, $I^2=0\%$), 选取固定效应模型分析。结果表明半夏泻心汤加减对比常规西药治疗 GERD 的临床治愈率更高 [$RR=1.55$, $95\% CI=(1.17, 2.05)$, $Z=3.05$, $P=0.002$], 结果见图 3。

3.2 胃镜治愈率 纳入 5 项研究^[21, 26-27, 29, 31]。结果显示： Q 检验和 I^2 检验显示研究间异质性较小 ($P=0.55$, $I^2=0\%$), 选取固定效应模型分析。结果表明半夏泻心汤加减对比常规西药治疗 GERD 的胃镜治愈率更高 [$RR=1.45$, $95\% CI=(1.07, 1.98)$, $Z=2.36$, $P=0.02$], 结果见图 4。

加减对比常规西药治疗 GERD 的临床总有效率更高 [$RR=1.15$, $95\% CI=(1.10, 1.21)$, $Z=5.88$, $P<0.000 01$], 结果见图 5。

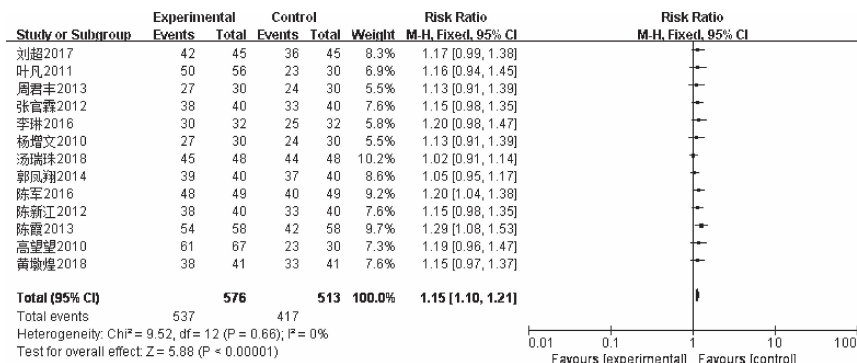


图5 半夏泻心汤加减治疗 GERD 临床总有效率 Meta 分析的森林图

3.4 胃镜总有效率 纳入 5 个研究^[21,26-27,29,31]。结果显示: Q 检验和 I^2 检验显示研究间异质性较小 ($P=0.71, I^2=0\%$), 选取固定效应模型分析。结果表明半夏

泻心汤加减对比常规西药治疗 GERD 的胃镜总有效率更高 [$RR=1.21, 95\% CI=(1.09, 1.35), Z=3.64, P=0.0003$], 结果见图 6。

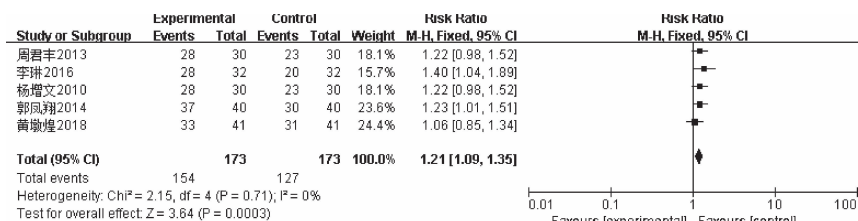


图 6 半夏泻心汤加减治疗 GERD 胃镜总有效率 Meta 分析的森林图

3.5 复发率 纳入 2 个研究^[23,28]。结果显示: Q 检验和 I^2 检验显示研究间异质性较小 ($P=0.54, I^2=0\%$), 选取固定效应模型分析。结果表明半夏泻心汤加减

对比常规西药治疗 GERD 的复发率更低 [$RR=0.25, 95\% CI=(0.09, 0.72), Z=2.58, P=0.010$], 结果见图 7。



图 7 半夏泻心汤加减治疗 GERD 复发率 Meta 分析的森林图

3.6 试验序贯分析 采用 TSA0.9 软件进行试验序贯分析, 设定 I 类错误概率 $\alpha=0.01$, II 类错误概率 $\beta=0.10$, 总样本量为期望信息值, 进行试验序贯分析。设定临床总有效率的试验组阳性率为 93.23%, 对照组阳性率为 81.29%, 结果显示累计 Z

值在第 5 项研究时穿过传统界值和 TSA 界值, 经过 TSA 校正与 Meta 分析结果一致, 判定半夏泻心汤治疗胃食管反流病的临床总有效率高于常规西药有确切证据, 可及时终止相关研究, 节省社会资源, 见图 8。

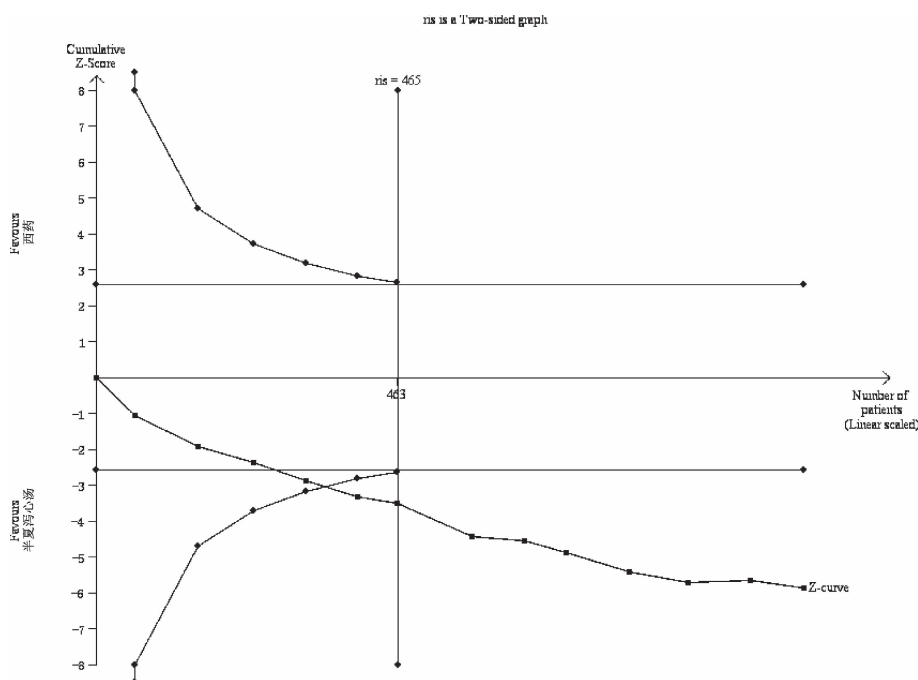


图 8 半夏泻心汤治疗胃食管反流病的临床总有效率的序贯分析图

3.7 发表偏倚 以试验组事件数、试验组非事件数、对照组事件数、对照组非事件数为依据,以临床总有效率为对象,采用 Harbord 回归法检验,结果显示不存在显著发表偏倚($P=0.12$),见图 9。

3.8 GRADE 评价 采用 GRADE3.6 软件评价证据质量,结果显示临床治愈、胃镜治愈率、临床总有效率、胃镜总有效率、复发率的证据质量均为中,结合 Meta 分析结果判断 5 项指标的推荐强度均为弱推荐,结果见表 2。

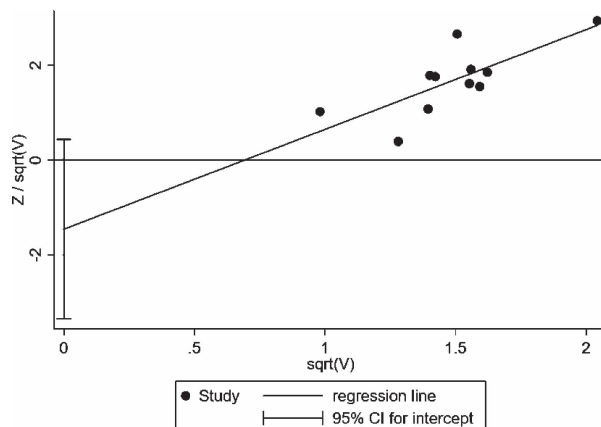


图 9 半夏泻心汤治疗胃食管反流病临床总有效率的 Harbord 检验图

表 2 证据质量评价表

结局指标	研究类型	研究数	局限性	不一致性	间接性	不精确性	发表偏倚	效应值	证据等级	推荐强度
临床治愈率	RCT	6	严重 ¹⁾	不明显	不明显	不明显	无	$RR=1.23$ $95\%CI=(1.14,1.34)$	中	弱推荐
临床总有效率	RCT	13	严重 ¹⁾	不明显	不明显	不明显	无	$RR=1.23$ $95\%CI=(1.15,1.31)$	中	弱推荐
胃镜治愈率	RCT	5	严重 ¹⁾	不明显	不明显	不明显	无	$MD=-9.35$ $95\%CI=(-18.41,-0.29)$	中	弱推荐
胃镜总有效率	RCT	5	严重 ¹⁾	不明显	不明显	不明显	无	$MD=-8.73$ $95\%CI=(-14.90,-2.57)$	中	弱推荐
复发率	RCT	2	严重 ¹⁾	不明显	不明显	不明显	无	$RR=0.22$ $95\%CI=(0.10,0.48)$	中	弱推荐

注:1)分配隐藏和盲法存在偏倚风险。

4 讨论

4.1 有效性分析 Meta 分析结果显示,有效性方面,半夏泻心汤对比常规西药治疗 GERD 的临床和胃镜治愈率、总有效率均更高,复发率更低,因此半夏泻心汤的有效性优于常规西药,临床总有效率的试验序贯分析结果校正后依然成立,可作为确切证据。安全性方面,因仅有 1 项研究提及不良反应率的比较,故未进行安全性相关的 Meta 分析。综上所述,半夏泻心汤治疗 GERD 的有效性高于优选 PPI 和促动力药组合。

4.2 局限性分析 GRADE 评价系统显示,上述 5 个指标的证据质量为中等,推荐强度均为弱推荐,提示本项研究具有一定的局限性:①各项研究的原始数据均来自中国,均为中文形式文献,推断存在一定的局

限性;②样本总量较小,缺乏大样本研究数据,可能降低了结果的可靠性;③复发率指标只涵盖 2 项研究,样本量仅为 178,研究基数和样本总量较小,结果可信度低;④有 10 项研究都未对隐藏方法采取描述,推断具有选择性偏倚可能性;⑤有 13 项参用研究都未对干预盲法和测量盲法采取描述,因此具有实施和测量偏倚的可能;⑥试验组涉及半夏泻心汤的药物加减存在差异,对照组应用的西药方案亦有不同,两组的干预措施均未实现高度一致,影响了分析结果的可信度。

基于本项研究的局限性分析结果,往后开展的半夏泻心汤加减治疗胃食管反流病的 RCT 研究当注意以下 5 点:①研究方案完善化:在制定临床研究时必

须充分结合随机、隐藏、干预盲法、测量盲法等方法,并在论文报告中指明以何种具体形式实施了何种方法,以提高临床试验的质量和水平;②纳入对象精细化:中医学中存在同病异治的理论,同一疾病不同证型对应的最适方药是不同的,因此在研究过程中需要尽可能实现纳入对象精细化,将纳入对象细化到某种疾病的某个证型,实现病-证-方的中医临床研究模式,提高研究的精确性;③干预措施一致化:基础方的不同和药物的加减差异都会影响到循证分析结果的可信度,因此在达到纳入对象病-证精细化的前提下,要尽可能确保基础方和加减法的一致,实现应用同一个方治疗同一类人群的研究方案,提高研究结果的可信度。④注重复发率的研究:复发率的研究中仅涵盖 2 项数据和 178 个样本量,导致 Meta 分析结果的可信度较低,因此在未来的试验中当注重对复发率的研究,为循证研究提供更多的临床证据。⑤注重不良反应率的研究:尽管陈军的研究^[28]已经给出了半夏泻心汤在 GERD 应用中的不良反应率低于优选西药组合的结论,但仅此 1 项研究提及了不良反应率的比较,尚不足以进行 Meta 分析,因此今后的研究中当重视不良反应率的比较,为循证用药提供更多安全性的研究证据。

4.3 应用价值分析 GERD 相当于中医内科学的吞酸、泛酸、吐酸、胃脘痛、嘈杂、反胃等范畴^[10-13]。多由情志、饮食、劳倦、外邪等因素损伤脾胃,以致脾胃升降失常,脾不升清,胃不降浊,胃热脾寒,痰热互结,此类当属寒热错杂之证,当以辛开苦降治之,予以半夏泻心汤随证加减。《伤寒论》首载半夏泻心汤一方,由散寒止呕之半夏、干姜,清热止利之黄芩、黄连,益气 and 胃之人参、甘草、大枣七味药共同组成。方中,以半夏、干姜之辛温温脾阳,以黄连、黄芩之苦寒清胃热,共奏止呕逆住泻利之效;以人参、甘草、大枣之甘温益气补中,塞因塞用;甘草兼能调和诸药;诸药合用,共奏寒温并用,辛开苦降,平调寒热之效,脾寒得温,胃热得除,脾胃相适,升降相应,则诸证自除。

半夏泻心汤治疗 GERD 的机制尚未完全阐明,现有研究表明半夏泻心汤主要通过强化抗反流屏障和减少反流物刺激发挥作用,具体表现在减少胃酸刺激和改善胃动力上。第一,减少胃酸刺激,半夏泻心汤可通过促进食管黏膜合成分泌 CGRP,增加食管黏膜血

流量,防止氢离子反弥散,提高食管下段 pH^[33]。第二,改善胃动力,动物实验显示半夏泻心汤可以促进胃肠道平滑肌细胞的增殖,可能是调节胃肠动力的机制之一^[34];半夏泻心汤还能提高模型动物的 MTL、GAS、NO 水平,提高胃动力,促进胃内容物排空,降低残留率^[35-36];再者,有大量研究表明,半夏泻心汤可促进食管平滑肌钙通道开放,增加内流钙离子量,增强食管收缩力^[37]。

综上所述,半夏泻心汤以其中医药特有的多位一体的综合治疗方式而具有可观的疗效,在有效性上对比优选 PPI 和优选促动力药组合更佳;在安全性方面,因参考数据较少,尚不明确,但已有学者指出半夏泻心汤治疗 GERD 的不良反较优选西药组合更低^[28],安全性相对较高。因此,基于本项荟萃研究分析结果,推荐临床辨证应用半夏泻心汤随证加减治疗 GERD。本项研究因受纳入研究文献的质量及数量的影响,上述结论还需大样本随机双盲试验的进一步验证。

参考文献:

- [1] 陆星华,张泰昌.反流性食管炎诊断及治疗指南(2003 年)[J].中华消化内镜杂志,2004(4):4-5.
- [2] CASTELL D O,MURRAY J A,TUTUIAN R,et al. Review article:the pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease-oesophageal manifestations[J]. Aliment Pharmacol Ther,2004,20(Suppl 9):14-25.
- [3] VAKIL N,VAN ZANTEN S V,KAHRILAS P,et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease:a global evidence-based consensus [J]. Am J Gastroenterol,2006,101(8):1900-1920.
- [4] 季锋,汪忠镐.2013 美国胃肠病学院胃食管反流病诊断和管理指南解读[J].中华胃食管反流病电子杂志,2015,2(2):70-74.
- [5] DEVAULT K R,CASTELL D O. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease[J]. Am J Gastroenterol,2005,100(1):190-200.
- [6] ARMSTRONG D,MARSHALL J K,CHIBA N,et al. Canadian Consensus Conference on the management of gastroesophageal reflux disease in adults - update 2004 [J]. Can J Gastroenterol,2005,19(1):15-35.
- [7] PLAYFORD R J. New British Society of Gastroenterology

- (BSG)guidelines for the diagnosis and management of Barrett's oesophagus[J]. Gut,2006,55(4):442.
- [8] FOCK K M, TALLEY N, HUNT R, et al. Report of the Asia-Pacific consensus on the management of gastroesophageal reflux disease[J]. J Gastroenterol Hepatol,2004,19(4):357-367.
- [9] 刘萱,彭晓霞,于中麟,等. 艾司奥美拉唑治疗胃-食管反流病的荟萃分析 [J]. 中国新药与临床杂志,2007(1):40-44.
- [10] 曹迎风,李军茹,齐洪军. 经验方联合西药治疗反流性食管炎的临床观察[J]. 中国民间疗法,2019,27(9):81-82.
- [11] 付振灿. 西药联合疏和平易汤治疗反流性食管炎 46 例临床观察[J]. 中国民族民间医药,2019,28(6):87-88.
- [12] 张永智. 疏和平易汤联合西药治疗反流性食管炎的效果 [J]. 河南医学研究,2019,28(18):3390-3391.
- [13] 郭瑞萍. 旋复代赭汤合四逆散加味治疗胆汁反流性胃炎临床观察[J]. 新中医,2016,48(10):63-64.
- [14] 陈家坤,韦汉鹄,谢胜. 半夏泻心汤治疗胃食管反流病临床研究 Meta 分析[J]. 亚太传统医药,2017,13(3):53-56.
- [15] 齐豫,万晓刚. 半夏泻心汤加减治疗与西药治疗反流性食管炎疗效对比的 Meta 分析 [J]. 湖南中医杂志,2016,32(10):158-161.
- [16] 郑敏,唐艳萍. 半夏泻心汤为主治疗反流性食管炎的 Meta 分析[J]. 世界中西医结合杂志,2016,11(5):610-614.
- [17] 郭震浪,苏振宁,王正飞,等. 半夏泻心汤加减治疗反流性食管炎疗效的 Meta 分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(24):219-224.
- [18] 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(4):233-239.
- [19] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:05.
- [20] 高望望. 半夏泻心汤治疗胃食管反流病 67 例疗效观察 [J]. 中国中医急症,2010,19(2):212-213.
- [21] 杨增文. 半夏泻心汤治疗老年反流性食管炎 [J]. 中国中医药咨讯,2010,2(15):246.
- [22] 叶凡. 半夏泻心汤加味治疗胃食管反流病 56 例[J]. 中国中医药现代远程教育,2011,9(3):92-93.
- [23] 陈新江. 半夏泻心汤加减对胃食管反流病的观察 [J]. 海峡药学,2012,24(11):133-134.
- [24] 张官霖. 半夏泻心汤加减对胃食管反流病的观察 [J]. 医药前沿,2012,2(7):342-343.
- [25] 陈霞. 半夏泻心汤治疗 58 例胃食管反流病临床疗效评价[J]. 中医临床研究,2013,5(18):32-33.
- [26] 周君丰. 半夏泻心汤治疗老年反流性食管炎 30 例[J]. 中医临床研究,2013,5(17):92-93.
- [27] 郭凤翔. 半夏泻心汤加味治疗肝胃郁热型反流性食管炎的疗效观察[J]. 中国医药指南,2014,12(32):276-277.
- [28] 陈军. 半夏泻心汤用于治疗反流性食管炎的效果评价[J]. 中国卫生标准管理,2016,7(36):120-122.
- [29] 李琳,万强. 半夏泻心汤加减治疗反流性食管炎 32 例临床观察[J]. 黑龙江中医药,2016,45(3):19-20.
- [30] 刘超,查锐. 半夏泻心汤治疗胃食管反流病的疗效观察[J]. 中国保健营养,2017,27(33):394.
- [31] 黄墩煌,吴耀南,陈一斌,等. 半夏泻心汤化裁治疗寒热错杂型胃食管反流病 41 例临床观察 [J]. 中医药通报,2018,17(3):57-59.
- [32] 汤瑞珠,傅晓芸,梁少琴,等. 半夏泻心汤治疗寒热错杂型反流性食管炎疗效分析[J]. 现代医院,2018,18(6):910-912.
- [33] 刘晓霓,金秀东,李月珍,等. 半夏泻心汤对反流性食管炎大鼠胃酸、胆汁酸和 CGRP 的影响[J]. 放射免疫学杂志,2008,21(4):312-314.
- [34] 蒋锋利,王淑艳,李丽娜,等. 半夏泻心汤及其拆方对胃肠平滑肌细胞增殖的影响 [J]. 辽宁中医杂志,2015,42(8):1540-1542.
- [35] 童荣生,李晋奇,彭成. 半夏泻心汤调节胃肠运动的实验研究进展[J]. 中医药学报,2009,37(5):108-109.
- [36] 张吉仲,李利民,黄利,等. 半夏泻心汤及其拆方对脾虚大鼠胃泌素和生长抑素的影响[J]. 中药药理与临床,2013,29(1):15-17.
- [37] 刘晓霓,金秀东,李月珍,等. 半夏泻心汤对食管炎大鼠食管平滑肌收缩调控蛋白基因和细胞内游离钙的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2008,14(11):60-63.