

• 临床研究 •

左金丸加减治疗肝胃郁热型胃食管反流病的系统评价*

王洪双, 王石红[△], 李 喆, 霍如晨, 高 燕

(河北中医学院第一附属医院, 河北 石家庄 050011)

摘要: **目的** 探究左金丸加减与常规西药治疗肝胃郁热型胃食管反流病临床疗效差异。**方法** 检索 CBM、VIP、CNKI、万方数据库、PubMed、Cochrane library、EMbase 等数据库。通过提取相关资料、进行交叉核对、偏倚分析后,采用 RevMan5.3 进行 Meta 分析。**结果** 纳入 22 项研究,共 1 543 例患者。Meta 分析结果显示:左金丸加减在临床有效率、反酸症状改善情况、复发率结果、安全性评价等方面均优于常规西药。**结论** 左金丸加减对照常规西药治疗胃食管反流病在临床有效率、反酸症状改善情况、复发率等方面均有显著的优势,但由于报道的限制,仍需要高质量、多中心、大样本临床研究加以验证。

关键词: 胃食管反流病;肝胃郁热型;Meta 分析;左金丸;西药

中图分类号: R259

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2020)06-0018-08

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2020.06.004

A Systematic Review of Zuojin Pill in the Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease

WANG Hongshuang, WANG Shihong, LI Zhe, HUO Ruchen, GAO Yan

(The First Affiliated Hospital of Hebei University of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050011, China)

ABSTRACT: **Objective** To explore the difference of clinical efficacy between Zuojin Pill and conventional western medicine in the treatment of gastroesophageal reflux disease of liver and stomach heat stagnation type. **Methods** To search the database of CBM, VIP, CNKI, Wanfang database, PubMed, Cochrane Library and EMBASE. Meta analysis was performed by revman5.3 after the relevant data were extracted and literature bias was analyzed. **Results** 22 studies involving 1 543 patients were included. Meta analysis results showed that: Zuojin Pill was superior to conventional western medicine in terms of clinical efficiency, improvement of acid reflux symptoms, endoscopic efficiency results and recurrence rate results. **Conclusion** Compared with conventional western medicine, Zuojin Pill has significant advantages in clinical efficiency, improvement of acid reflux symptoms, recurrence rate and safety evaluation. However, due to the limitation of reports, high-quality large sample test is still needed to verify.

KEY WORDS: gastroesophageal reflux disease; liver and stomach heat stagnation type; Meta analysis; Zuojin Pill; western medicine

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是指由于胃、十二指肠内容物以相反的路径反流入食管、口腔等引起食管黏膜改变的一种慢性的、且复发率极高的、常见的消化系统疾病^[1-2]。流行病学调查研究显示,本病发病率逐年升高,与年龄、体重、吸烟、经济发展水平等有一定的关系。常用治疗药物主要为质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)、

促胃肠动力药物、黏膜保护剂的单独和联合应用,必要时可以辅助调节神经药物,均取得较好临床疗效,但停药后易复发,且长期服药存在明显的不良反应。

在传统医学中,将 GERD 归属于“吐酸”“食管瘁”“吞苦”“吞酸”“反胃”等范畴。吐酸的发生,与肝失疏泄、胃失和降关系密切。流行病学调查研究显示,在吐酸的 6 大证型中,肝胃郁热型最为常见,而左金丸

收稿日期: 2020-10-28

* 基金项目: 河北中医学院科研能力提升一般项目(KTY2019003)

第一作者简介: 王洪双(1993-),女,在读硕士研究生,研究方向:中医内科学脾胃病方向。

[△]通信作者: 王石红, E-mail: wws2000@139.com

为治疗此病肝胃郁热型的常用方剂。左金丸,基于五行相生、相克配伍而成方,全方仅两位药物,黄连味苦以清降,吴茱萸味辛以宣通,两药合用,相辅相成,在临床上应用越来越广泛。既往临床研究结果显示,左金丸加减治疗肝胃郁热型 GERD 临床疗效可观,且在降低复发率、规避不良反应方面,疗效确切。但目前对于左金丸加减治疗肝胃郁热型 GERD 的研究多为小样本研究,且研究方法参差不齐,故无法有效评价左金丸加减治疗 GERD 的临床疗效,故本研究从此角度出发,为临床治疗提供更可靠的依据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 左金丸加减治疗 GERD 的随机或半随机临床研究对照试验。

1.1.2 研究对象 符合诊断标准(性别、年龄、就诊方式、发病时间、病程均不限)。

1.1.3 干预措施 治疗组:可应用左金丸加减方以及与他方的合用方。对照组:可以为 PPI、促动力药的单独使用或联合使用(药物厂家信息及服用具体方法不限)。

1.1.4 结局指标 临床总有效率、内镜有效率、反酸症状证候积分、复发率。

1.2 排除标准 ①GERD 合并其他相关疾病的报道。②治疗组非单一应用中药的研究。③使用过其他西药的报道。④重复发表、非临床研究(经验、数据挖掘、实验研究、通路及分子机制研究)、会议论文等。

1.3 检索策略 数据库:CBM、VIP、CNKI、万方数据库、PubMed、Cochrance library、EMbase。检索时间均限制为:建库时间至 2019 年 10 月 30 日。检索式为:胃食管反流病 OR 胃食管返流病 OR 反流性食管炎 OR 非糜烂性食管炎 OR 非糜烂性胃食管反流病 OR 糜烂性食管炎 OR GERD OR 吐酸病。英文检索关键词为:Gastroesophageal Reflux OR Gastric Acid Reflux OR Gastric Acid Reflux Disease OR Gastro-Esophageal Reflux OR GERD OR Gastro-oesophageal Reflux。为确保文献的全面,初步检索后进行文章的人工剔除。将检索出的符合要求的报道纳入 Note-Express 软件题录中。

1.4 资料提取 ①由 2 名参与评价者背对背对 NoteExpress 软件题录中文献进行初步的阅读,排除明显不符合纳入标准的文献(理论研究、综述、经验、会

议等);②按照纳入标准进一步提除文献。③进行资料的提取,后将 2 份提取数据最终核对,如有分歧,则通过第三评价者最终决定是否将其纳入。

1.5 偏倚分析 对纳入的文献的质量进行评价。利用 Cochrane 风险偏倚评估工具从 7 个方面对纳入的文献行质量评价。评价过程中采取第三评价者原则,由两名评价者背靠背对进行文献质量评价,初步核对应后,如有分歧难以决定时,由第三位评价者决定。

1.6 统计学方法

1.6.1 异质性检验 选用 I^2 统计量。若 $I^2 < 50$,提示纳入文献无明显异质性或异质性较低, $I^2 > 50$,证明异质性较高。

1.6.2 Meta 分析 因观察指标均为二分类变量、连续型变量,故采用 RR、MD、95%CI 来表示相对危险度和可信区间, $P < 0.05$ 为有统计学意义。若 $I^2 < 50$,提示无明显异质性或异质性较低,则采用固定效应模型,反之则采用随机效应模型。

2 结果

2.1 检索结果 检索 CBM、VIP、CNKI、万方数据库、PubMed、Cochrance library、EMbase 等数据库,获得 79 862 篇题录(中文 45 821,英文 34 041),经 Note-Express 自动提重后获得题录 11 271 篇。进行分类并按照纳入标准进行筛选后,最终纳入 22 项试验^[3-24]。共 1 543 例患者纳入研究。文献筛选流程见图 1。

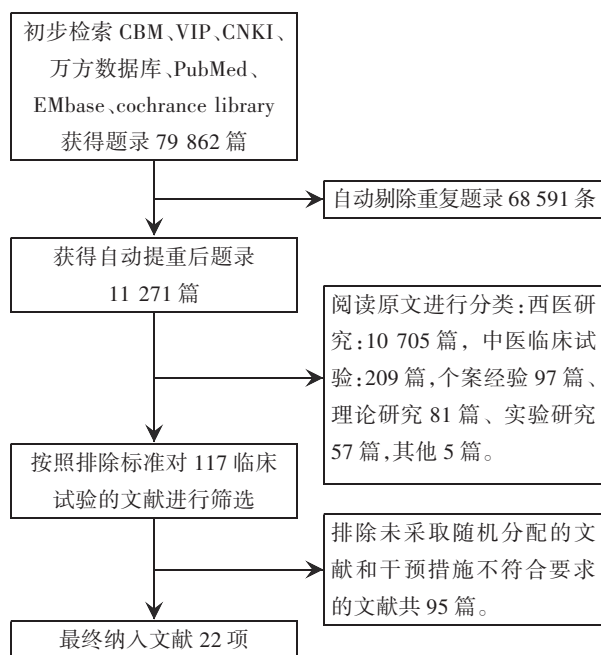


图 1 文献筛选流程

2.2 纳入文献的基本特征 见表 1。

2.2.1 研究类型 22 个试验均为 RCT 或 RCT。

2.2.2 研究对象 研究对象均为明确着诊断为 GERD 病例。

2.2.3 基线情况分析 所有试验均对纳入患者基线情况进行分析。

2.2.4 干预措施 治疗组和对对照组分别采用中西医

药物治疗。其中治疗组均为左金丸加减进行干预,对照组采用传统西药(PPI、促胃肠动力药物等)。

2.2.5 结局指标 仅 1 项试验^[10]未采用临床有效率作为结局指标,5 项试验^[10,12,14,16,17]采用内镜下有效率作为结局指标,其中 7 项试验^[3,4,8,10,11,13,14]采用反酸证候积分作为结局指标,其中 5 项试验^[14,17,19,21,23]采用复发率作为结局指标。

表 1 纳入文献的基本特征

作者	时间	随机方法	基线	结局指标	干预措施		例数		疗程/d	随访	不良反应
					试验组	对照组	试验组	对照组			
林德士等 ^[3]	2019	RCT	有	A、C	①	②+③	32	32	42	无	有
王平胜等 ^[4]	2018	RCT	有	A、C	①	②	41	41	28	无	未提及
刘少康等 ^[5]	2019	RCT	有	A	①	②+③	40	40	56	无	未提及
张 博等 ^[6]	2018	RCT	有	A	①	②+③	39	39	28	无	未提及
林 婕等 ^[7]	2018	RCT	有	A	①	②	37	37	56	无	无
邓丽霞等 ^[8]	2017	RCT	有	A、C	①	②	60	60	28	无	未提及
王美鸢等 ^[9]	2017	RCT	有	A	①	②+③	45	45	28	无	有
张 丹等 ^[10]	2017	RCT	有	B、C	①	②	36	34	56	无	无
徐婷婷等 ^[11]	2017	RCT	有	A、C	①	②	30	30	56	无	无
杜连平等 ^[12]	2016	RCT	有	A、B	①	②	65	65	56	无	未提及
吴宜华等 ^[13]	2016	RCT	有	A、C	①	②+③	62	65	56	无	无
贾丽娟等 ^[14]	2016	RCT	有	A、B、C、D	①	②+③	38	38	56	有	无
黄 星等 ^[15]	2014	RCT	有	A	①	②+③	30	30	20	无	未提及
李奕升等 ^[16]	2014	RCT	有	A、B	①	②+③	45	45	28	无	未提及
甘英辉等 ^[17]	2014	RCT	有	A、B、D	①	②+③	30	30	64	有	无
王其进等 ^[18]	2010	RCT	有	A	①	②	60	60	28	无	未提及
陈 平等 ^[19]	2010	RCT	有	A、D	①	②+③	42	42	28	有	未提及
王文凡等 ^[20]	2010	RCT	有	A	①	②	50	32	28	无	未提及
任月朗等 ^[21]	2009	RCT	有	A、D	①	②	42	40	14	无	未提及
李仲全等 ^[22]	2009	RCT	有	A	①	②	60	60	28	有	未提及
李亚南等 ^[23]	2015	RCT	有	A、D	①	②+③	30	30	56	有	未提及
马英歌等 ^[24]	2019	RCT	有	A	①	②+③	21	22	56	无	未提及

注:结局指标:A 临床有效率 B 胃镜疗效评定 C 症候积分 D 复发率。干预措施:①左金丸加减②抑酸药③促胃动力药。

2.3 偏倚情况分析 见图 2、图 3。纳入研究中 16 篇文献均提及随机字样,其中 6 篇试验^[5,6,12,13,16,24]按照随机数字表法进行分组,2 篇试验^[9,18]平行随机

对照的方法进行随机分组,8 篇试验^[7,8,11,15,19,20,21,23]未提及随机分组方法。另外,1 篇试验^[3]采用双色球法分组,1 篇试验^[4]按照治疗方式的不同分组、4

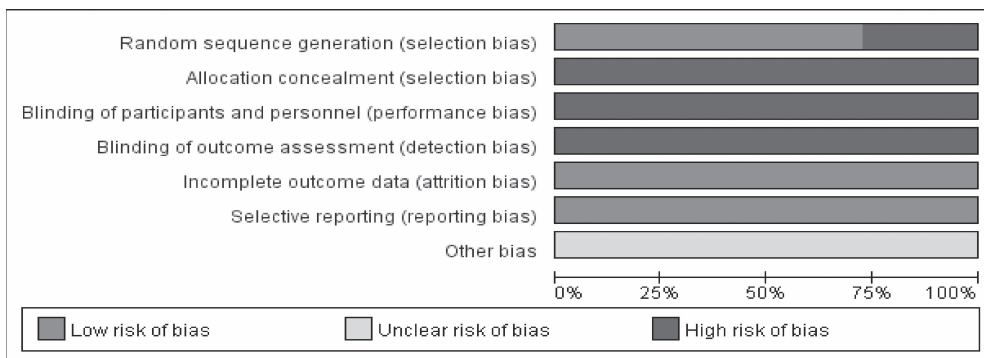


图 2 偏倚分析

	任月卿2009	刘少卿2019	吴宜华2016	张博2017	徐静2017	李亚娟2015	李梅2009	李英2014	杜连平2016	林健2018	林健2019	王利健2010	王平健2018	王文凡2010	王美鑫2017	甘英辉2014	贾丽娟2016	邓丽霞2017	陈平2010	马英歌2019	黄星2014
Random sequence generation (selection bias)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Allocation concealment (selection bias)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Blinding of participants and personnel (performance bias)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Blinding of outcome assessment (detection bias)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Incomplete outcome data (attrition bias)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Selective reporting (reporting bias)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Other bias	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

图 3 偏倚分析汇总

篇试验^[10, 14, 17, 22]按照就诊先后顺序进行随机分组, 纳入的此 6 篇试验随机分配方法不科学。22 篇文章均无提及分配隐藏与盲法的实施, 可见纳入试验质量较低。

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 临床有效率 纳入的试验研究中有 21 篇临床

研究报道了临床有效率, 从图 4 可知, 此 21 篇文献同质性检验 $I^2=21$, $P=0.19$, 因此研究文献无明显异质性, 故采用固定效应模型, 合并效应量 $RR=1.17$, 其 95% CI (1.13, 1.22), $P<0.000 01$, 提示 2 组间临床疗效总有效率差异有统计学意义, 治疗组临床有效率高

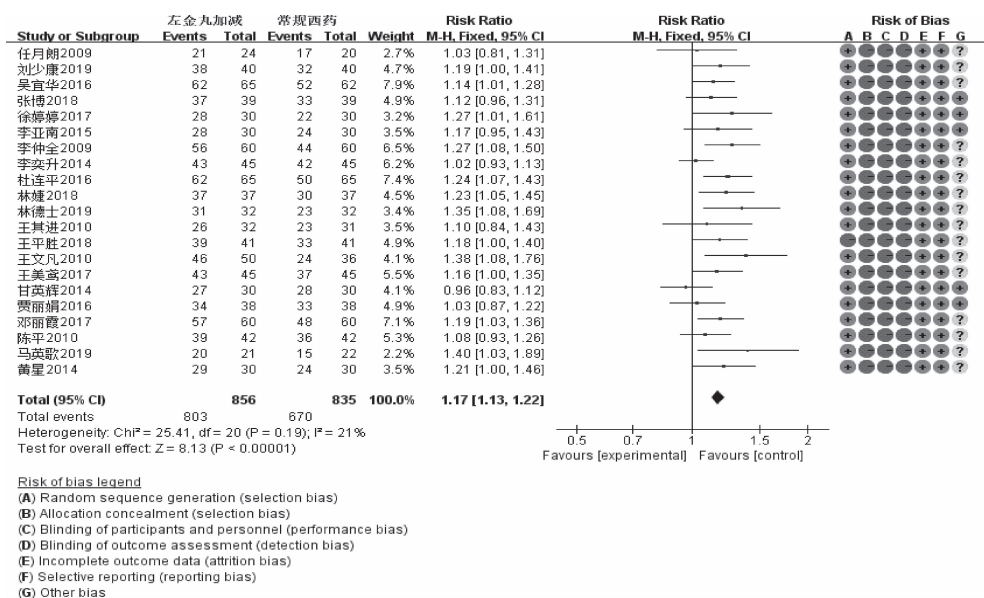


图 4 左金丸加减 VS 西药临床总有效率对比图

由图 5 可知, 纳入研究漏斗图明显不对称, 2 组临床有效率比较分析, 结果存在明显的发表偏倚。

2.4.2 反酸症状 纳入的试验研究中有 7 篇试验研究报道了反酸症状改善情况, 从图 6 可知, 此 7 篇文献异质性检验 $I^2=97$, $P<0.000 01$, 因此研究文献存在明显异质性, 故采用随机效应模型, 合并效应量 $MD=-1.40$, 其 95% CI (-2.04, -0.76), $P<0.000 01$, 提示 2 组的反酸症状改善差异有统计学意义, 治疗组相比对照组, 在改善反酸症状方面更显著。

由图 7 可知, 纳入研究漏斗图不对称, 2 组改善反酸症状比较分析, 结果存在明显发表偏倚。

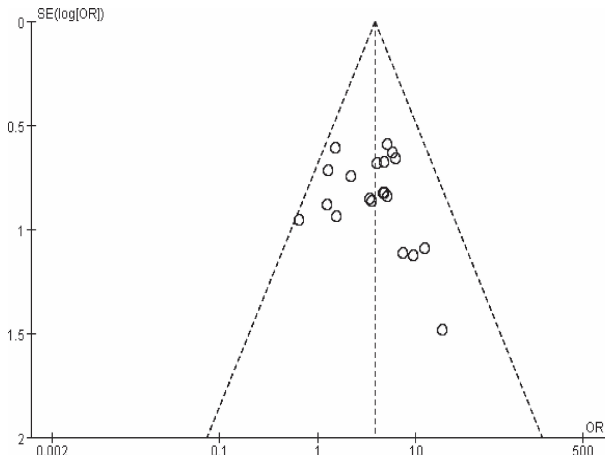


图 5 左金丸加减 VS 西药纳入研究的漏斗图

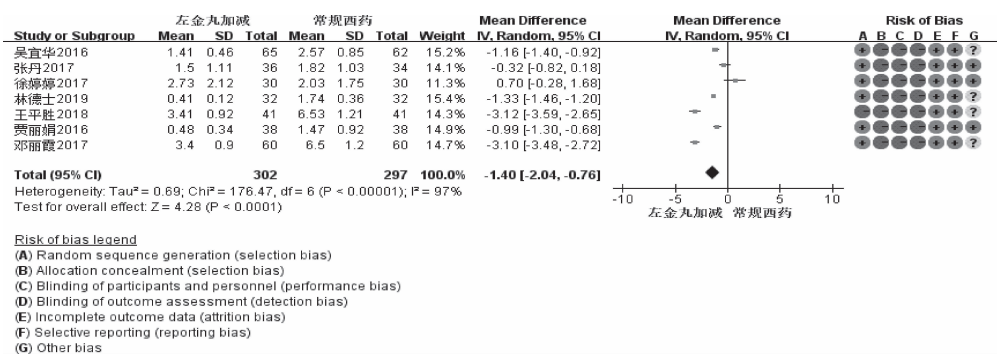


图 6 左金丸加减 VS 西药反酸症状比较统计图

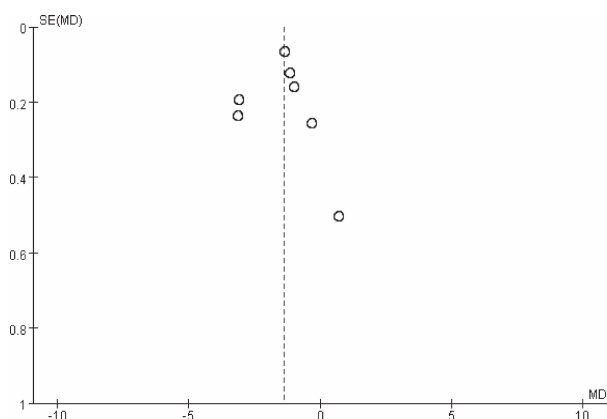


图 7 左金丸加减 VS 西药反酸症状比较漏斗图

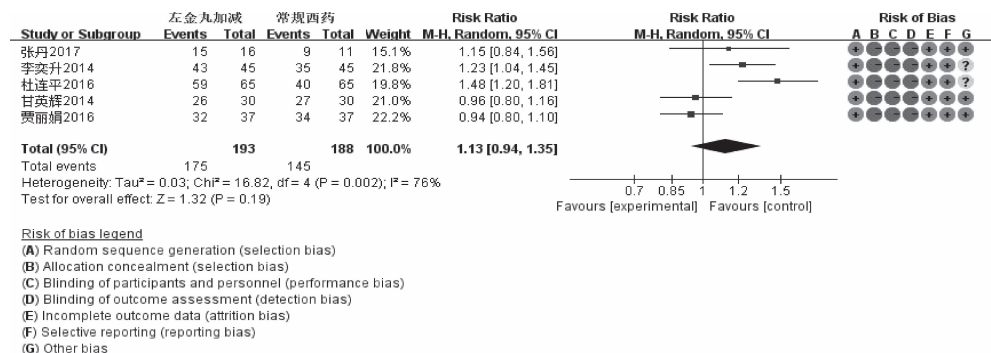


图 8 左金丸加减 VS 西药内镜下有效率比较统计图

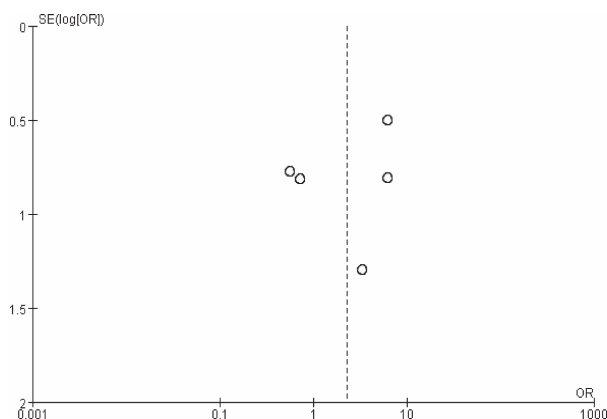


图 9 左金丸加减 VS 西药内镜下有效率漏斗图

2.4.3 内镜有效率 纳入的试验研究中有 5 篇试验报道了内镜有效率,从图 8 可知,此 5 篇文献异质性检验 $I^2 = 76$, $P = 0.002$,异质性较高,故应用随机效应模型,合并效应量 $RR = 1.13$,其 95% CI (0.94, 1.35), $P = 0.19$,提示 2 组内镜下有效率差异无统计学意义,2 组疗效相当。

由图 9 可知,纳入研究漏斗图不对称,2 组内镜下有效率比较分析,结果存在明显发表偏倚。

2.4.4 复发率 纳入的试验研究中有 5 篇试验报道了复发率,从图 10 可知,此 5 篇文献异质性检验 $I^2 = 23$, $P = 0.26$,因此研究文献无明显异质性,故采用

固定效应模型,合并效应量 $RR = 0.31$,其 95% CI (0.20, 0.48), $P < 0.0001$,提示 2 组的复发率差异有统计学意义,治疗组相比对照组复发率低。

由图 11 所知,纳入研究漏斗图不对称,2 组复发率比较分析,结果存在明显发表偏倚。

2.4.5 安全性分析 纳入文献中仅有 8 项^[3,7,9,10,11,13,14,17]对不良反应进行了汇报,但是只有 2 项试验^[3,9]提及出现不良反应,1 项试验^[3]只提及不良反应发生率较对照组低,1 项试验^[9]提及不良反应为头晕,其余 6 项试验均未见明显不良反应。

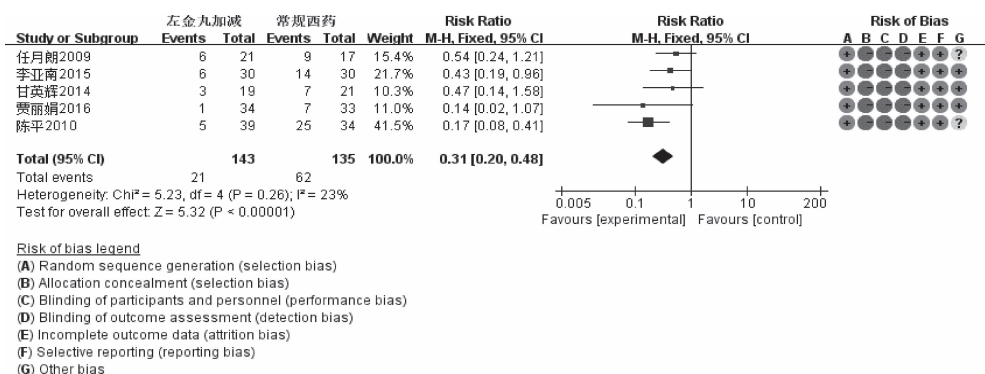


图10 左金丸加减 VS 西药复发率比较统计图

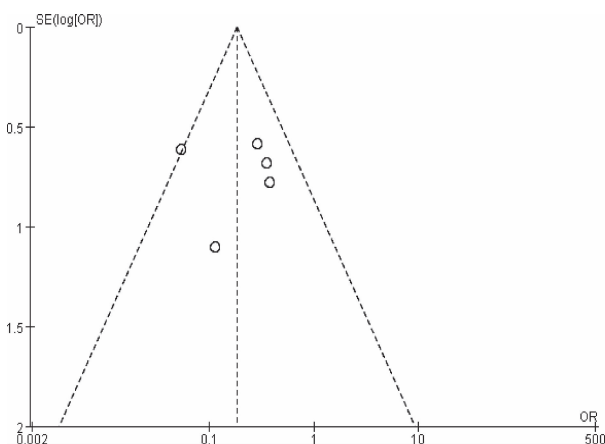


图11 左金丸加减 VS 西药复发率比较漏斗图

3 讨论

3.1 研究概况及机制探讨

3.1.1 西医研究概况 GERD 在临床上较为常见,患者经常因反酸、烧心来就诊,伴或不伴有胃脘部胀满、疼痛、腹部烧灼不适、嗝气、口腔异味等症状^[2]。发病机制目前尚未完全明确,可能与抗反流屏障功能降低、胃排空延迟、食管黏膜屏障功能降低、胃内酸袋、反流物的攻击、食管内脏高敏感、精神心理因素等关系密切,亦有研究显示,此病与幽门螺杆菌感染、微生态系统、机体炎症反应等有一定的关系^[25-26]。由于相关发病机制不明,故为临床治疗带来了较大的难题。目前西医治疗 GERD 主要应用 PPI、促进胃肠动力药物、黏膜保护剂等,必要时辅助调节神经药物,亦可根据症状,采取手术或内镜下治疗,都取得较好的临床疗效,但是此病复发率较高,且长期服用西药存在明显的不良反应,故如何在改善症状的同时,降低复发率和不良反应,成为临床研究的重点。

3.1.2 中医研究概况 在传统医学中,GERD 归属于“吐酸”“食管瘿”“吞苦”“吞酸”“反胃”等范畴。中医认为,吐酸的发病与外邪的侵袭、情志不畅、饮食不节

等关系密切。追溯历代医家对其病性载,多认为吐酸以胃中有热居多,但亦与寒邪犯胃关系密切。但是各路医家对其病机认识却不尽相同,吴荣祖教授^[27]认为肾虚乃吐酸之根本,肾气虚损,温化失职、肝气郁滞,则气血运行不畅,日久成瘀;脾气虚损,运化失职,则湿浊内生,阻于中焦;气机升降失职,湿、气、瘀三邪阻滞,故吐酸。治疗应以健脾温阳、疏肝和胃为主。王垂杰教授^[28]则认为吐酸发生与肝、脾关系密切,提出此病乃少阳病,上扰阳明所致。治疗应以疏肝和胃为大法。刘凤斌教授^[29]则提出“脾虚气逆”乃发病之本,并以健脾益气为大法。虽然认识不尽相同,但总不离肝、脾,其病机大致可概括为肝失疏泄、胃脾失于和降,致胃气上逆^[2]。临床多从肝脾论治,在健脾疏肝、和胃降逆治疗原则的指导下,大多数患者取得较好的临床疗效。

3.1.3 左金丸研究概况 左金丸首见于《丹溪心法》^[30],朱丹溪从五行相生、相克角度出发,基于五行制化与中医整体观念,将黄连、吴茱萸以固定的比例组方,重用清热燥湿、泻火解毒之黄连,用其苦寒之性以清降。吴茱萸降逆止呕、散寒止痛,本身药入肝经,作为引经药,不仅可泄苦寒随黄连而下,清肝泻火;入脾胃经,助和胃降逆,且可利用其辛散之性,将药性上达于心,以清心泻火。二药合用,因“合”而“和”,宣降得宜,在清泻胃火的同时,畅达气机,共奏疏肝泄热、和胃降逆之功。现代药理学研究显示,左金丸能够抑制胃酸分泌,而且能够增强食管抗反流屏障的功效^[31]。方中黄连,不仅能对抗炎症、抗菌,更是在抗肿瘤、降血糖、抗氧化等方面有不可磨灭的功效^[32]。另一药物吴茱萸的有效成分吴茱萸碱、吴茱萸次碱等,具有明显的抗炎、抗溃疡、镇痛功效^[33]。

3.1.4 机制探讨 既往研究显示,左金丸治疗 GERD 的机制可能与抑制炎症反应、抑制胃酸分泌有关。

Souza RF 等^[34]研究显示,GERD 的发生发展与 HIF-2 α 介导的炎症反应关系密切,而左金丸能够有效抑制 NF、IL-8 等的水平,抑制炎症反应,降低胃酸分泌,减轻对胃、食管黏膜的损伤^[35]。林科名等^[36]通过左金丸总生物碱对大鼠模型研究显示,左金丸总生物碱能够抑制 TNF- α 水平,从而抑制炎症反应,减少刺激,抑制胃酸分泌,从而减轻损伤,加速黏膜愈合。张红梅等^[37]研究显示,左金丸能通过抑制胃泌素分泌胃酸,提高胃液酸碱度,从而减轻对胃食管黏膜的损伤,加速黏膜破损的愈合。亦有研究表明^[38],左金丸能够有效抑制肉芽组织增生,包含的吴茱萸碱能够抑制前列腺素 E、环氧合酶 2 的合成,抑制炎症反应,减少酸的刺激,保护黏膜。

3.2 有效性分析 Meta 分析共纳入 22 篇临床研究,纳入 1 543 例患者。研究表明,运用左金丸加减治疗肝胃郁热型胃食管反流病,在临床有效率、反酸症状改善情况、复发率等方面均明显优于常规西药,内镜下有效率 2 组疗效相当。由于纳入的文献只有 2 篇文献提及不良反应,且未与以具体说明,故未行安全性评价的 Meta 分析。但根据其中 8 篇对于不良反应的报道可知,中药组不良反应发生低于常规西药,安全性更高。常规 PPI 作为世界指南推荐首选用药,其在抑酸、护胃等方面临床疗效毋庸置疑,但是存在的不足亦显而易见,如停药后易复发、且长时间应用存在明显的不良反应等。而中药在内镜下有效率能与之相当,但临床有效率、反酸症状改善情况均优于常规西药,且复发率低、不良反应少。故左金丸加减治疗肝胃郁热型 GERD 临床疗效优于常规西药,值得进一步推广与应用。

3.3 局限与不足 本研究存在较多的局限与不足,大致可以归为以下几点。①纳入文献:由于符合研究的纳入信息不充分、研究设计中随机方法不科学、未提及盲法和分配隐藏的使用,且纳入研究纳入样本量较少等,故纳入文献质量较低,研究可信度较低。②临床研究:由于干预措施不完全相同、疗程时间不一、药物种类、剂量、剂型、生产厂家不尽相同,且左金丸应用过程中常进行加减,故不确定疗效是否由左金丸所引起,因而研究结果仍需进一步完善。③发表偏倚:由漏斗图可见,临床研究存在较大的发表偏倚,因此存在较高的主观性;纳入研究发表仅限于中国,存在明显发表的偏倚;纳入研究中均未提及盲法及分配隐藏的应用,故结局数据可出现选择偏倚。

以上这些问题暴露了国内中医临床研究的不足,例如随机方法的选择、盲法及分配隐藏等的使用等,这些不足使得研究不能为临床提供充分、客观的证据。综上,中医临床研究应该注意以下问题。①研究方案:在进行临床研究设计时,应该注意样本量的计算、正确随机方法的选择、盲法及分配隐藏的使用等,提高研究质量,亦可为循证医学的发展提供强有力的基础。②病例选择:在进行病例筛选纳入时,应该注意诊断标准(中医和西医)、纳入标准、排除标准、脱落标准的严格规范,且诊断标准应该注明出处,以提高可信度。③干预措施:由于中医以整体观念和辨证论治为指导思想,故在临床应用时,不同患者应用的方药不尽相同,故加大了疗效评价的阻力,临床中应该在保证病例纳入精确的前提下,尽量应用同一恒定方,可增加临床研究的可信度。④疗效判定:应制定全面的、且注明出处的疗效判定标准,不仅注重总体判定,更应该采用中医各证候积分,将其疗效细化,提高疗效判定的精确度。⑤复发与安全:应该对患者定期随访,注重药后安全性及复发情况,加深复发的研究,可从复发诱因、复发时间、复发症状等进一步精准化,进一步提高中医临床研究水平。

4 总结

综上所述,左金丸加减治疗肝胃郁热型 GERD 疗效确切,在临床有效率、反酸症状改善情况均优于常规西药,且复发率低、不良反应少,值得进一步应用与推广。但是由于纳入研究质量较低,故仍需多中心、大样本的临床研究进一步验证。而中医临床研究在诊断标准、干预措施、样本量、疗效评定标准、随机方法、盲法及分配隐藏的实施等方面,仍需进一步提高其质量,通过高质量的研究来确切地证明左金丸加减治疗肝胃郁热型 GERD 的临床疗效,进一步为中医临床发展工作提供强有力的依据。

参考文献:

- [1] CHEN J, BRADY P. Gastroesophageal reflux disease: pathophysiology, diagnosis, and treatment[J]. Gastroenterol Nurs, 2019, 42(1): 20-28.
- [2] 李军祥, 陈詒, 李岩. 胃食管反流病中西医结合诊疗共识意见 (2017 年)[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2018, 26(3): 221-226.
- [3] 林德土. 柴桂干姜汤合左金丸加减治疗反流性食管炎的临床疗效观察[J]. 中医临床研究, 2019, 11(16): 106-108.
- [4] 王平胜, 贺铃. 半夏厚朴汤合左金丸在反流性食管炎治疗

- 的临床效果及预后分析[J]. 临床医药文献电子杂志, 2018,68(5):144-145.
- [5] 刘少康,林依娜. 旋覆代赭汤合左金丸加减配合西药治疗反流性食管炎 40 例疗效观察 [J]. 新疆中医药,2019,37(4):27-29.
- [6] 张博,李乔,谢冰昕. 左金丸治疗对肝火犯胃证反流性食管炎患者胃肠道自主神经功能的影响 [J]. 世界中医药, 2018,13(4):830-833.
- [7] 林婕. 加味左金丸与艾司奥美拉唑治疗肝胃郁热型难治性胃食管反流病疗效对比观察[J]. 现代消化及介入诊疗, 2018,23(3):364-366.
- [8] 邓丽霞. 半夏厚朴汤合左金丸治疗反流性食管炎的临床观察[J]. 光明中医,2017,32(24):3516-3518.
- [9] 王美莺,陈庆通. 旋覆代赭汤合左金丸联合西药治疗肝胃郁热反流性食管炎随机平行对照研究 [J]. 实用中医内科杂志,2017,31(7):29-32.
- [10] 张丹. 柴胡疏肝散合左金丸治疗胃食管反流病伴焦虑抑郁状态的疗效观察[D]. 北京:北京中医药大学,2017.
- [11] 徐婷婷. 加味左金丸治疗肝胃郁热型难治性胃食管反流病的临床疗效观察[D]. 南京:南京中医药大学,2017.
- [12] 杜连平, 马启明. 柴胡疏肝散合左金丸加减治疗反流性食管炎 65 例[J]. 光明中医,2016,31(21):3081-3082.
- [13] 吴宜华, 葛惠男. 左金丸合半夏厚朴汤加减治疗胃食管反流病临床研究[J]. 中医学报,2016,31(11):1782-1785.
- [14] 贾丽娟. 柴胡疏肝散合左金丸加味治疗胃食管反流病相关性胸痛的临床研究[D]. 武汉:湖北中医药大学,2016.
- [15] 黄星. 左金丸合旋覆代赭汤加减治疗肝胃郁热型反流性食管炎 60 例[J]. 广西中医药,2014,37(5):56-58.
- [16] 李奕升,郭洪波,罗辉娥,等. 加味左金丸治疗肝胃不和型反流性食管炎临床观察 [J]. 中国中医药信息杂志, 2014,21(6):35-37.
- [17] 甘英辉. 四逆散合左金丸方治疗反流性食管炎的临床疗效观察[D]. 成都:成都中医药大学,2014.
- [18] 王其进,吴仕文,陈景利,等. 中药复方旋覆代赭汤合左金丸干预胃食管反流病的疗效 [J]. 世界华人消化杂志, 2010,18(26):2812-2815.
- [19] 陈平, 崔秀梅. 半夏厚朴汤合左金丸加减治疗非糜烂性反流病 42 例[J]. 光明中医,2010,25(7):1284-1286.
- [20] 王文凡. 半夏厚朴汤合左金丸治疗反流性食管炎 50 例 [J]. 光明中医,2010,25(5):806-807.
- [21] 任月朗,张瑞娜. 养胃汤合左金丸治疗反流性食管炎 42 例[J]. 山东中医药大学学报,2009,33(5):397.
- [22] 李仲全. 左金丸合麦门冬汤加减治疗胃食管反流病 60 例[J]. 江西中医药,2009,40(6):24-25.
- [23] 李亚南. 加味左金丸治疗肝胃郁热型胃食管反流病的临床观察及抗复发的研究[D]. 郑州:河南中医药大学,2018.
- [24] 马英歌,张艳丽,张晓楠,等. 柴芍六君汤联合左金丸治疗肝胃郁热型反流性食管炎临床研究 [J]. 新中医, 2019,51(1):78-82.
- [25] 贾宁,唐艳萍,李杨. 现代医学对胃食管反流病研究机制进展[J]. 中国中西医结合外科杂志,2020,26(1):179-183.
- [26] MANABE N, HARUMA K, KUSUNOKI H, et al. Differences in salivary secretory function between patients with erosive esophagitis and those with nonerosive reflux disease[J]. J Gastroenterol Hepatol,2018,33(4):807-813.
- [27] 吴文笛, 姜莉云. 吴荣祖教授运用温水燥土达木法治疗胃食管反流病机理探析[J]. 云南中医学院学报,2013,36(4):38-40.
- [28] 李富民,王垂杰. 王垂杰治疗胃食管反流病经验总结[J]. 中医药临床杂志,2019,31(8):1449-1453.
- [29] 侯政昆,李吉平,陈卓群,等. 刘凤斌教授治疗胃食管反流病的病例系列挖掘分析和经验总结[J]. 中国中药杂志,2018,43(6):1261-1267.
- [30] 鲍晨汝,潘宗海,年莉. 左金丸的药理作用及临床研究进展[J]. 上海中医药杂志,2010,44(11):79-82.
- [31] 陶琳,沈晨,张声生,等. 调肝理脾和胃方对胃食管反流病患者食管动力影响的研究[J]. 北京中医药,2013,32(6):421-423.
- [32] 盖晓红,刘素香,任涛,等. 黄连的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中草药,2018,49(20):4919-4927.
- [33] 杨志欣,孟永海,王秋红,等. 吴茱萸药理作用及其物质基础研究概况[J]. 中华中医药学刊,2011,29(11):2415-2417.
- [34] SOUZA R F, BAYEH L, SPECHLER S J, et al. A new paradigm for GERD pathogenesis. Not acid injury, but cytokine-mediated inflammation driven by HIF-2 α : a potential role for targeting HIF-2 α to prevent and treat reflux esophagitis[J]. Curr Opin Pharmacol,2017,37:93-99.
- [35] 曹云,陈建新,符欣,等. 基于网络药理学探讨左金丸治疗反流性食管炎的作用机制[J]. 北京中医药,2020,39(9):975-979.
- [36] 林科名,丁世兰,王强松,等. 左金丸总生物碱对束缚水浸应激性胃溃疡模型大鼠神经体液调节的影响[J]. 中国药理学通报,2013,29(3):401-405.
- [37] 张红梅,刘晓伟,曲宏达,等. 左金丸对应激性溃疡大鼠下丘脑室旁核 c-fos 及 HPA 轴的调节作用[J]. 中国中西医结合急救杂志,2004,11(5):276-280.
- [38] 陈奇. 中成药名方药理与临床[M]. 北京:人民卫生出版社,1998:259.