

# 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

马英歌<sup>1</sup>, 张艳丽<sup>1</sup>, 张晓楠<sup>1</sup>, 唐广<sup>1</sup>, 胡海军<sup>2</sup>

1. 安阳地区医院, 河南 安阳 455000; 2. 安阳第五人民医院, 河南 安阳 455000

**[摘要]** 目的: 观察柴芍六君汤联合左金丸治疗肝胃郁热型反流性食管炎的临床疗效, 及其对患者血清胃泌素 (GAS)、食管黏膜组织中过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) 和缺氧诱导因子-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) 表达的影响。方法: 选取 43 例肝胃郁热型反流性食管炎患者, 随机分为实验组 21 例与对照组 22 例。实验组给予柴芍六君汤联合左金丸治疗, 对照组给予泮托拉唑肠溶片联合枸橼酸莫沙必利分散片治疗。治疗后比较 2 组内镜积分和治疗总有效率, 观察 2 组治疗前后血清 GAS 浓度及食管黏膜组织中 PPAR $\gamma$ 、HIF-1 $\alpha$  表达的变化。结果: 治疗后, 2 组内镜积分均较治疗前降低 ( $P < 0.05$ ), 实验组内镜积分低于对照组 ( $P < 0.05$ )。对照组总有效率 68.18%, 实验组总有效率 95.24%, 2 组比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 2 组血清 GAS 水平均较治疗前升高 ( $P < 0.05$ ), 实验组血清 GAS 水平高于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 2 组食管黏膜组织中 PPAR $\gamma$  及 HIF-1 $\alpha$  表达水平均较治疗前降低 ( $P < 0.05$ ), 实验组 PPAR $\gamma$  表达水平低于对照组 ( $P < 0.05$ )。2 组 HIF-1 $\alpha$  表达水平治疗后比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。结论: 柴芍六君汤联合左金丸治疗肝胃郁热型反流性食管炎疗效确切, 其作用机制可能与升高患者体内血清 GAS 水平, 降低 PPAR $\gamma$  及 HIF-1 $\alpha$  表达水平有关。

**[关键词]** 反流性食管炎; 肝胃郁热; 柴芍六君汤; 左金丸; 胃泌素 (GAS); 过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ); 缺氧诱导因子-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ )

**[中图分类号]** R571 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2019) 01-0078-05

**DOI:** 10.13457/j.cnki.jncm.2019.01.019

## Clinical Study of Chaishao Liujun Tang Combined with Zuojin Pills for Reflux Esophagitis of Depression-heat in Liver and Stomach Type

MA Yingge, ZHANG Yanli, ZHANG Xiaonan, TANG Guang, HU Haijun

**Abstract:** **Objective:** To observe the clinical effect of Chaishao Liujun tang combined with Zuojin pills for reflux esophagitis of depression-heat in liver and stomach type and its effect on gastrin (GAS) in serum, the expression of peroxisome proliferator activated receptors  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) and hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) in esophageal mucosa in patients. **Methods:** Divided 43 cases of patients with reflux esophagitis of depression-heat in liver and stomach type randomly into the experiment group ( $n=21$ ) and the control group ( $n=22$ ). The experiment group was treated with Chaishao Liujun tang combined with Zuojin pills, and the control group was treated with pantoprazole enteric-coated tablets combined with mosapride citrate dispersible tablets. Compared the endoscopic scores and the total effective rate of the treatment in the two groups after treatment, and observed the changes of GAS concentration in serum and the expressions of PPAR $\gamma$  and HIF-1 $\alpha$  in esophageal mucosa in the two groups before and after treatment. **Results:** After treatment, the endoscopic scores in the two groups were lower than those before treatment ( $P < 0.05$ ); the endoscopic scores in the experiment group were lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The total effective rate was 68.18% in the control group and 95.24% in the experiment group, compared the two groups, difference being significant ( $P < 0.05$ ). After treatment, the GAS levels in serum in the two groups were higher than those before treatment ( $P < 0.05$ ); the GAS level in serum in the experiment group was higher than that in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the expression levels of PPAR $\gamma$  and HIF-1 $\alpha$  of esophageal mucosa in the two groups were lower than those before treatment ( $P < 0.05$ ); the expression level of PPAR $\gamma$  in the experiment group was lower than that in the control group ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference being found in the comparison of the expression levels of HIF-1 $\alpha$  between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** The application of

**[收稿日期]** 2017-11-01

**[作者简介]** 马英歌 (1979-), 女, 医学硕士, 主治医师, 主要从事消化科临床工作。

Chaishao Liu jun tang combined with Zuojin pills has obvious curative effect in treating reflux esophagitis of depression-heat in liver and stomach type. Its mechanism may be related to the increase of GAS levels in serum and the decrease of expression levels of PPAR  $\gamma$  and HIF-1  $\alpha$ .

**Keywords:** Reflux esophagitis; Depression-heat in Liver and stomach; Chaishao Liu jun tang; Zuojin pills; Gastrin(GAS); Peroxisome proliferator activated  $\gamma$  (PPAR  $\gamma$ ); Hypoxia inducible factor-1  $\alpha$  (HIF-1  $\alpha$ )

反流性食管炎是肠胃内容物反流进食管,引起食管黏膜破损、糜烂、溃疡等病变,临床症状表现为上腹疼痛、胸骨后灼烧感(烧心)、反流等,内镜检查表现为食管黏膜破损。目前,西医治疗主要以抑制胃酸分泌、降低黏膜损伤为主,其中雷贝拉唑、奥美拉唑等质子泵抑制剂为一线治疗药物,但长期使用易出现恶心、腹泻、胀气等多种不良反应。中医学认为,该病主要与肝胃有关,肝胃失和,郁久化热而生酸,故宜清肝和胃、降逆止痛。本研究对纳入的肝胃郁热型反流性食管炎患者分别使用泮托拉唑肠溶片联合枸橼酸莫沙必利分散片及柴芍六君汤联合左金丸治疗,对比分析治疗效果,并探讨其可能的作用机制,结果报道如下。

## 1 临床资料

**1.1 一般资料** 选取 2016 年 10 月—2017 年 10 月在安阳地区医院消化内科门诊就诊的 43 例肝胃郁热型反流性食管炎患者,按随机数字表法分为实验组 21 例与对照组 22 例。实验组女 12 例,男 9 例;年龄( $38.31 \pm 9.39$ )岁;病程( $21.38 \pm 5.25$ )月;内镜分级:Ⅰ级 10 例,Ⅱ级 6 例,Ⅲ级 5 例。对照组女 10 例,男 12 例;年龄( $40.27 \pm 8.42$ )岁;病程( $20.73 \pm 6.18$ )月;内镜分级:Ⅰ级 9 例,Ⅱ级 7 例,Ⅲ级 6 例。2 组性别、年龄、病程及内镜分级等一般资料比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

**1.2 诊断标准** ①胃食管反流症候群:典型症状有烧心,反流;非典型症状有上腹、胸骨后疼痛,伴随上腹灼烧感,嗝气。②经 24 h 食管 pH 检测后证实确有反流现象存在。③反流性疾病问卷(RDQ)量表评分  $\geq 12$  分。④胃镜及病理检查显示有反流性食管炎症状。同时符合①和②,或符合③,或符合④者,均可诊断为反流性食管炎。

**1.3 辨证标准** 符合肝胃郁热证的辨证标准。主症:反酸,嘈杂,胸骨后灼痛,两胁胀满;次症:心烦,易怒,口干口苦,大便秘结;舌脉象:舌质红、苔黄

厚或黄腻,脉弦滑。具备主症 2 项加次症 1 项以上,结合舌脉象,可辨证为胃食管反流病肝胃郁热证。

**1.4 纳入标准** 符合上述诊断标准与辨证标准;经安阳地区医院医学伦理委员会审核通过;签署知情同意书。

**1.5 排除标准** 发生消化道器质性病变者;对所用药物成分过敏者;由其他疾病或服药所致胸痛、反酸、烧心者;有酒精、药物滥用史者;肝、肾功能不全者;妊娠、哺乳期女性。

## 2 治疗方法

**2.1 对照组** 泮托拉唑肠溶片(辽宁诺维诺制药有限公司),每天 1 次,每次 40 mg,于早餐前 30 min 空腹服用;枸橼酸莫沙必利分散片(成都康弘药业有限公司),每天 3 次,每次 5 mg,于餐前 30 min 空腹服用。

**2.2 实验组** 给予柴芍六君汤合左金丸治疗,处方:吴茱萸 5 g,炙甘草 6 g,黄连、柴胡、白芍、厚朴各 10 g,党参、白术、茯苓、乌贼骨各 15 g,瓦楞子 30 g。每天 1 剂,水煎取汁约 600 mL,于早晚餐前 30 min 空腹服用,每次约 300 mL。

2 组均以服药 1 月为 1 疗程,均治疗 2 疗程。治疗期间避免食用辛辣、油腻、刺激食物,避免黏度过高的食物,戒烟限酒,餐后 30 min 内尽量保持站立。

## 3 观察指标与统计学方法

**3.1 观察指标** ①2 组治疗前后均接受内镜检查,内镜检查分级参照 1994 年美国洛杉矶胃肠病大会制定的洛杉矶分类(LA 分类)法,根据食管黏膜内镜下表现记分。正常记 0 分;点状或条状发红、糜烂  $< 2$  处记 1 分;点状或条状发红、糜烂  $\geq 2$  处记 2 分;有条状发红、糜烂,并有融合,但并非全周性,融合  $< 75\%$  记 3 分;病变广泛,发红、糜烂融合呈全周性,融合  $\geq 75\%$  记 4 分。②对比分析 2 组临床疗效,根据患者症状改善情况及 RDQ 积分进行评估。RDQ 积分按照烧心、反食、非心源性疼痛、反酸每周发生频率

及程度进行打分,每周发生记0、1、2、3、4、5分。发生程度“从未有过”记0分;“症状不明显,在医生提醒下发现”、“症状明显,影响日常生活,偶尔服药”记3分;“症状非常明显,影响日常生活,需长期服药治疗”记5分;“症状介于1分和3分之间”记2分;“症状介于3分和5分之间”记4分。

③ELISA法检测患者治疗前后血清胃泌素(GAS)水平。

④Western blot法检测患者治疗前后食管黏膜组织中过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$  (PPAR $\gamma$ )蛋白的表达情况。

⑤RT-PCR法检测患者治疗前后食管黏膜组织中缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )基因的表达情况。

**3.2 统计学方法** 采用SPSS20.0统计学软件分析数据。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用 $t$ 检验;计数资料以率(%)表示,采用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

#### 4 疗效标准与治疗结果

**4.1 疗效标准** 参考文献[3]拟定。痊愈:临床症状消失,内镜检查显示食管黏膜内壁恢复正常;显效:症状基本消失,治疗后RDQ积分减少2/3以上,内镜检查改善2级以上;有效:症状减轻,治疗后RDQ积分减少1/3以上,内镜检查改善1级以上;无效:症状无减轻。

**4.2 2组治疗前后内镜积分比较** 见表1。治疗后,2组内镜积分均较治疗前降低( $P < 0.05$ ),实验组内镜积分低于对照组( $P < 0.05$ )。

表1 2组治疗前后内镜积分比较 $(\bar{x} \pm s)$  分

组别	n	治疗前	治疗后
实验组	21	2.23 $\pm$ 0.41	0.91 $\pm$ 0.28 <sup>①②</sup>
对照组	22	2.21 $\pm$ 0.38	1.24 $\pm$ 0.31 <sup>①</sup>

与同组治疗前比较,① $P < 0.05$ ;与对照组治疗后比较,② $P < 0.05$

**4.3 2组临床疗效比较** 见表2。实验组总有效率95.24%,对照组总有效率68.18%,2组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表2 2组临床疗效比较 例

组别	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效率(%)
实验组	21	6	9	5	1	95.24 <sup>①</sup>
对照组	22	2	5	8	7	68.18

与对照组比较,① $P < 0.05$

**4.4 2组治疗前后血清GAS水平比较** 见表3。治疗后,2组血清GAS水平均较治疗前升高( $P < 0.05$ ),实验组血清GAS水平高于对照组( $P < 0.05$ )。

表3 2组治疗前后血清GAS水平比较 $(\bar{x} \pm s)$  pg/mL

组别	n	治疗前	治疗后
实验组	21	103.73 $\pm$ 17.29	173.29 $\pm$ 22.18 <sup>①②</sup>
对照组	22	102.38 $\pm$ 21.37	138.83 $\pm$ 19.39 <sup>①</sup>

与同组治疗前比较,① $P < 0.05$ ;与对照组治疗后比较,② $P < 0.05$

**4.5 2组治疗前后PPAR $\gamma$ 表达情况比较** 见表4、图1。治疗后,2组食管黏膜组织中PPAR $\gamma$ 表达水平均较治疗前降低( $P < 0.05$ ),实验组PPAR $\gamma$ 表达水平低于对照组( $P < 0.05$ )。

表4 2组治疗前后PPAR $\gamma$ 表达情况比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	治疗前	治疗后
实验组	21	0.41 $\pm$ 0.07	0.34 $\pm$ 0.03 <sup>①②</sup>
对照组	22	0.56 $\pm$ 0.08	0.42 $\pm$ 0.05 <sup>①</sup>

与同组治疗前比较,① $P < 0.05$ ;与对照组治疗后比较,② $P < 0.05$

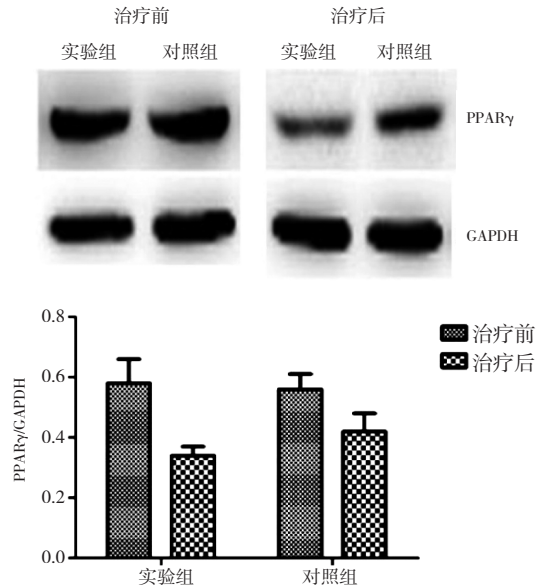


图1

**4.6 2组治疗前后HIF-1 $\alpha$ 表达情况比较** 见表5、图2。治疗后,2组食管黏膜组织中HIF-1 $\alpha$ 表达水平均较治疗前降低( $P < 0.05$ ),组间比较无差异( $P > 0.05$ )。



表5 2组治疗前后 HIF-1 $\alpha$  表达情况比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	治疗前	治疗后
实验组	21	0.41 $\pm$ 0.06	0.17 $\pm$ 0.03 <sup>①</sup>
对照组	22	0.43 $\pm$ 0.05	0.15 $\pm$ 0.05 <sup>①</sup>

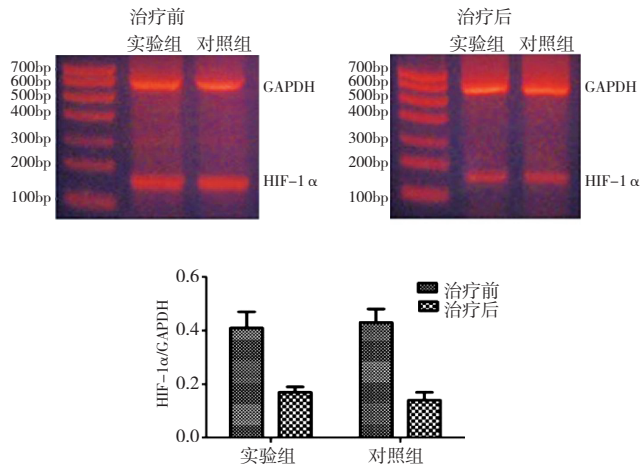
与同组治疗前比较, ① $P < 0.05$ 

图2

## 5 讨论

反流性食管炎是以反流、烧心为典型症状的一类消化道常见疾病。中医学认为,该病主要致病因素有饮食不节、情志失调、外邪客胃、脾胃虚弱。本病病位在食管和胃,与肝胆脾胃密切相关,其病机主要是肝胆失于疏泄,脾失健运,胃失和降、胃气上逆,上犯食管,形成反流的症状。西医治疗中,质子泵抑制剂为首选药物,其作用机理是通过抑制胃酸分泌,间接减少反流物对食管黏膜的侵蚀。中医治疗强调整体观念,针对患者烧心、咽下不舒等症状,通过作用于多靶点而缓解整体症状。

柴芍六君汤主要功效为疏肝健脾,理气解郁,自创立以来,在脾胃系统疾病中运用甚广<sup>[1]</sup>。方中柴胡归于肝经,既可疏肝理气,又可引药入肝经;白芍、炙甘草合用既可敛阴,又可柔肝;党参、白术健脾益气;茯苓健脾渗湿;厚朴燥湿消痰、下气除满;乌贼骨除湿、制酸;瓦楞子消痰化瘀、软坚散结。左金丸能清肝降逆,行气止痛,方中黄连苦寒泻火,配以辛辣之吴茱萸,既能降逆止呕又能制约黄连之寒凉,两味配合,苦降辛开,以收相反相成之功。已有研究表明,左金丸能显著抑制胃酸分泌,促进胃排空,防止胃酸反流<sup>[2]</sup>。

本研究选用柴芍六君汤联合左金丸治疗肝胃郁热

型反流性食管炎,与泮托拉唑肠溶片联合枸橼酸莫沙必利分散片治疗比较,旨在寻找治疗肝胃郁热型反流性食管炎的有效治疗方案及探讨其可能的作用机制。在接受治疗前,2组内镜积分普遍偏高,经治疗后,2组内镜积分均较治疗前降低( $P < 0.05$ ),且实验组内镜积分低于对照组( $P < 0.05$ )。此外,实验组总有效率高于对照组( $P < 0.05$ )。表明中药及西药治疗均能有效改善患者的临床症状,柴芍六君汤联合左金丸的治疗效果优于质子泵抑制剂。

本研究进一步观察了中西药物对反流性食管炎中关键分子的调控作用,如 GAS、PPAR $\gamma$ 、HIF-1 $\alpha$ 。GAS 是一种重要的胃肠激素,对整个胃肠道运动均能产生作用<sup>[3]</sup>。有研究报道,血清 GAS 长期高水平可以提高食管下括约肌压力和食管体部收缩幅度,增加胃肠道动力,其表达水平与胃黏膜病理改变相关<sup>[4]</sup>。本研究结果显示,治疗后,2组血清 GAS 水平均较治疗前提高( $P < 0.05$ ),实验组 GAS 水平高于对照组( $P < 0.05$ ),表明2种治疗方法均能对胃肠道产生正性调节作用,柴芍六君汤联合左金丸的调节作用优于质子泵抑制剂。

PPAR $\gamma$  属于核受体超家族成员,被配体激活后能调控多种基因转录<sup>[5]</sup>。HIF-1 是由对氧敏感的  $\alpha$  亚基和表达稳定的  $\beta$  亚基组成的二聚体,其调节亚基及活性亚基均为 HIF-1 $\alpha$ <sup>[6]</sup>。而 PPAR $\gamma$  和 HIF-1 $\alpha$  共同参与了反流性食管炎组织黏膜的损伤与修复<sup>[6]</sup>,另有研究发现,反流性食管炎患者黏膜组织内 PPAR $\gamma$  和 HIF-1 $\alpha$  均呈现高表达<sup>[7-8]</sup>。本研究结果中,治疗前2组胃黏膜组织中 PPAR $\gamma$  和 HIF-1 $\alpha$  表达水平均偏高,这与上述报道相符。治疗后,2组胃黏膜组织内 PPAR $\gamma$  和 HIF-1 $\alpha$  表达均较治疗前降低,且实验组 PPAR $\gamma$  表达降低幅度大于对照组。表明柴芍六君汤联合左金丸相较于质子泵抑制剂,能更好地下调 PPAR $\gamma$  表达,改善病变部位的缺氧微环境,从而发挥治疗作用。

综上所述,柴芍六君汤联合左金丸能显著改善反流性食管炎患者的临床症状,且治疗效果优于质子泵抑制剂,其作用机制可能与上调 GAS 水平,降低 PPAR $\gamma$  和 HIF-1 $\alpha$  表达有关。

## 【参考文献】

[1] 任振学. 柴芍六君汤治疗肝郁脾虚型反流性食管炎的临

- 床疗效[J]. 中国医药科学, 2016, 6(15): 59-61, 189.
- [2] 李力强, 张贵锋, 曾艺文, 等. 左金丸加味辨证治疗反流性食管炎的临床研究[J]. 中药新药与临床药理, 2016, 27(2): 286-290.
- [3] Sakai M, Sohda M, Miyazaki T, et al. Impact of the Level of Anastomosis on Reflux Esophagitis Following Esophagectomy with Gastric Tube Reconstruction[J]. World J Surg, 2017, 41(3): 804-809.
- [4] Salama TMS, Hassan MI. Incidence of Biliary Reflux Esophagitis After Laparoscopic Omega Loop Gastric Bypass in Morbidly Obese Patients [J]. J Laparoendoscopic Adv Surg Tech A, 2017, 27(6): 618-622.
- [5] 张开玉. 奥美拉唑联合伊托必利治疗反流性食管炎的临床疗效研究[J]. 临床合理用药, 2017, 10(8C): 32-33.
- [6] Zhang H, Guo X, Xing F, et al. MiRNA-543 promotes osteosarcoma cell proliferation and glycolysis by partially suppressing PRMT9 and stabilizing HIF-1 $\alpha$  protein[J]. Oncotarget, 2017, 8(2): 2342-2355.
- [7] 丁光荣, 张俊文. Barrett 食管组织 HIF-1 $\alpha$ 、mtP53、IMP3 蛋白表达及意义[J]. 重庆医学, 2012, 41(31): 3289-3290.
- [8] 熊文生, 陈玲丽, 曾益宏. 健脾化痰法对培养前脂肪细胞分化的影响[J]. 新中医, 2010, 42(7): 115-117.
- (责任编辑: 吴凌, 刘迪成)

## 从《脾胃论》脾胃升降及阴火论治消渴

田丰源<sup>1</sup>, 黄琦<sup>2</sup>

1. 浙江中医药大学第一临床医学院, 浙江 杭州 310053; 2. 浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053

[摘要] 从李东垣《脾胃论》探讨消渴成病传变之机, 应从脾胃升降失常及阴火上僭出发。消渴为膏粱之疾, 脾胃不足而溢热内生所致, 手足阳明燥热为标, 脾胃中焦升降失机及阴火上越为本, 二者共筑致病之因。本文以《脾胃论》为基础, 认为治疗消渴病应以治脾胃为本, 条畅中焦枢机的同时兼顾补益脾胃中的元气及以甘寒泻阴火。

[关键词] 消渴; 气机升降; 脾胃学说; 阴火理论; 升阳散火汤; 综述

[中图分类号] R223.1 [文献标志码] A [文章编号] 0256-7415 (2019) 01-0082-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2019.01.020

### Treatment for Consumptive Thirst from Spleen-stomach Ascending and Descending and Yin Fire in *Treatise on the Spleen and Stomach*

TIAN Fengyuan, HUANG Qi

**Abstract:** Based on *Treatise on the Spleen and Stomach* by Li dongyuan, the authors explored the pathogenesis and law of transmission and transformation of consumptive thirst by firstly considering the disorder of spleen-stomach ascending and descending and up-transgression of yin fire. Consumptive thirst, a disease associated with fat meat and fine grains, is induced by internal heat due to deficiency of spleen and stomach; dryness-heat in yangming meridians of hand and foot is considered secondary in branch, and the disorder of ascending and descending of the middle energizer in spleen and stomach and up-transgression of yin fire are considered principal in root, jointly contributing to the occurrence of this disease. In this article, according to *Treatise on the Spleen and Stomach*, it is believed that the treatment for the spleen and stomach should be laid emphasis on in addition to regulating the pivot of the middle energizer, reinforcing primordial qi in the spleen and stomach and purging yin fire by sweet-cold in the meanwhile when treating consumptive thirst.

**Keywords:** Consumptive thirst; Ascending and descending of qi movement; Spleen-stomach theory; Yin fire theory; Shengyang Sanhuo tang; Review

[收稿日期] 2018-06-07

[作者简介] 田丰源 (1993-), 男, 在读硕士研究生, 研究方向: 中西医结合治疗内分泌疾病。

[通信作者] 黄琦, E-mail: hq871201@163.com。