

疏肝和胃方联合伏诺拉生治疗气郁痰阻型难治性 胃食管反流病的临床疗效

齐梅, 周悦, 张梦圆, 王轶, 王宏伟, 郑沁薇, 方盛泉*
(上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院, 上海 200080)

[摘要] 目的:评价“疏肝和胃方”联合伏诺拉生治疗气郁痰阻型难治性胃食管反流病(RGERD)的临床疗效与可能存在的不良反应。方法:将符合纳入标准的80例RGERD患者均进行24 h pH阻抗与高分辨率食管测压及电子胃镜检查;通过随机数字表将80例RGERD患者随机分配到观察组与对照组,观察组给予中药疏肝和胃方(1袋/次,2次/d)联合伏诺拉生片(20 mg/次,1次/d)治疗;对照组予伏诺拉生片(20 mg/次,1次/d)治疗,两组患者治疗周期均为4周。观察两组患者临床疗效,治疗前、治疗2周后、治疗后中医证候(咽部不适如有痰梗、胸骨后不适、嗝气等)积分、躯体症状、生活质量及胃镜下食管黏膜改善情况。结果:最终完成试验并纳入统计者75例,观察组38例,对照组37例。观察组临床总有效率为89.47%(34/38),对照组临床总有效率为62.16%(23/37);观察组总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=13.014, P<0.01$)。与本组治疗前比较,两组患者食管黏膜评分、反流性疾病问卷评分、中医主证咽部不适如有痰梗及胸膈部不适评分、胃食管反流病生活质量评价量表(GERD-HRQL)、躯体症状自评量表(SSS)评分均明显降低($P<0.05$);与对照组治疗后比较,观察组在缓解气郁痰阻型RGERD患者烧心、反酸、咽喉不适如有痰梗、胸骨后不适、嗝气、半夜呛咳、恶心干呕、口黏腻、失眠效果等临床症状、躯体化症状及生活质量方面效果更优($P<0.05, P<0.01$),但治疗后组间比较两组食管黏膜改善情况差异无统计学意义。结论:疏肝和胃方联合伏诺拉生治疗气郁痰阻型RGERD在临床症状、体征及生活质量、躯体化症状改善等方面效果更优,无明显不良反应。

[关键词] 难治性胃食管反流病;疏肝和胃方;伏诺拉生;疗效评价

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R2-031;R287;R573.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)24-0146-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20240399

[增强出版附件] 内容详见<http://www.syfjxzz.com>或<http://cnki.net>

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20231106.1551.001>

[网络出版日期] 2023-11-07 12:20:32

Clinical Effect of Shugan Hewei Prescription Combined with Vonoprazan on Refractory Gastroesophageal Reflux Disease Due to Qi Depression and Phlegm Obstruction

QI Mei, ZHOU Yue, ZHANG Mengyuan, WANG Yi, WANG Hongwei,
ZHENG Qinwei, FANG Shengquan*

(Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of
Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200080, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the clinical efficacy and adverse effects of Shugan Hewei prescription combined with vonoprazan in the treatment of refractory gastroesophageal reflux disease (RGERD) due to qi depression and phlegm obstruction. **Method:** Eighty RGERD patients who met the inclusion criteria

[收稿日期] 2023-05-26

[基金项目] 上海市中医药三年行动计划重点项目[ZY(2021-2023)-0302];上海市卫健委临床专项(202140171);上海市自然科学基金面上划项目(20ZR1459300);全国名老中医药专家传承工作室建设项目(国中医药人教函[2022]75号)

[第一作者] 齐梅,硕士,从事中西医结合治疗消化系统疾病临床及基础研究, E-mail: qm20202020@163.com

[通信作者] *方盛泉,博士教授,主任医师,从事中西医结合治疗消化系统疾病临床及基础研究, Tel: 021-65161782, E-mail: fsq20032003@163.com

underwent 24-hour pH impedance and high-resolution esophageal manometry and electronic gastroscopy. The 80 patients were randomly assigned to an observation group (Shugan Hewei prescription, one bag each time, twice a day + vonoprazan, 20 mg each time, once a day) and a control group (vonoprazan, 20 mg each time, once a day) by the random number table method. The treatment in both groups lasted for 4 weeks. The clinical efficacy was examined. The scores of TCM symptoms (pharyngeal discomforts such as phlegm obstruction, retrosternal discomfort, and belching), somatic symptoms, quality of life, and improvement of esophageal mucosa under gastroscopy were observed in both groups before treatment and after treatment for 2 and 4 weeks. **Result:** Seventy-five patients completed the trial were included in this study, including 38 patients in the observation group and 37 patients in the control group. The total response rate in the observation group was 89.47% (34/38), which was higher than that (62.16%, 23/37) in the control group ($\chi^2=13.014$, $P<0.01$). After treatment, the scores of esophageal mucous membrane, reflux disease symptoms, TCM symptoms, gastroesophageal reflux disease health-related quality of life scale (GERD-HRQL), and somatic self-rating scale (SSS) decreased in both groups ($P<0.05$). Moreover, the observation group outperformed the control group in alleviating heartburn, acid reflux, throat discomforts, midnight coughing, nausea and dry vomiting, mucousy mouth, and insomnia in the patients with GERD ($P<0.05$, $P<0.01$). However, the two groups showed no statistically significant differences in the improvement of esophageal mucosa after treatment. **Conclusion:** The combination of Shugan Hewei prescription with vonoprazan was superior to vonoprazan alone in treating RGERD regarding clinical symptoms, physical signs, quality of life, and somatic symptoms, without causing obvious adverse effects.

[Keywords] refractory gastroesophageal reflux disease; Shugan Hewei prescription; vonoprazan; efficacy evaluation

胃食管反流病(GERD)是临床常见的一种治疗具有挑战性、长期烧心和(或)反流症状严重影响患者日常生活质量的反复发作性疾病^[1]。该病发生与下食管括约肌(LES)收缩障碍、抗反流黏膜受损及诸多炎症趋化因子升高相关^[2-3]。质子泵抑制剂的广泛应用为胃食管反流的治疗带来突破性进展,但仍有高达40%^[4]的患者经双倍剂量质子泵抑制剂(PPIs)治疗8周,烧心和(或)咽部不适、反流等症状未见明显改善发为难治性胃食管反流病(RGERD),反流性疾病症状的量表有助于初步区分典型与非典型的反流症状,借助于高分辨率测压、胃镜及24 h pH阻抗联合监测能够准确评估病情程度。临床上治疗RGERD常常采用加量使用PPIs或调换PPIs种类、联合应用H₂受体阻滞剂或使用促胃肠动力药物,对于临床经药物治疗效果不佳,但有GERD的客观证据者可采用抗反流手术^[5]。最新指南治疗推荐的新型抑酸剂伏诺拉生可迅速达到最大的抑酸效果且作用稳定,相关临床试验显示,伏诺拉生可在缩短GERD治疗周期的同时明显降低复发率。现代诸多学者研究表明RGERD病因病机繁多,诘究本末终与脾胃虚弱,胃失和降相关^[6]。气郁痰阻之RGERD患者多存在情志不畅,症见情绪激动,或

抑郁寡欢,黯然无神;郁者,郁滞而不通,人体气机升降有赖于中州调停,脾胃一升一降,润燥均衡,纳运协调。“所以病之生也,不离乎气,而医之治病也,亦不离乎气”,说明气机失调为百病之源^[7],故顺应五脏六腑特性调畅气机为治该病之要。本研究采用伏诺拉生联合疏肝和胃方对气郁痰阻型RGERD治疗,为中医药治疗RGERD机制研究提供依据和方向,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本试验基于两样本率的差异性检验,采用双侧检验,取 $\alpha=0.05$, $\beta=0.20$,采用PASS 15.0实现样本计算,观察组与对照组按1:1比例分配,主要结局指标为临床有效率。据既往文献资料记载,富马酸伏诺拉生治疗RGERD第4周有效率不高于67.7%^[8],以提高25%定为有临床差别,计算得出 $n_1=n_2=36$,考虑10%脱落率,预计共需要80例病人进入本研究。

所有病例来源于2021年12月至2022年12月上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院消化内科门诊/住院部RGERD患者。根据入组标准筛选后进入临床试验研究。试验过程中观察组脱落2例、对照组脱落3例,最终完成治疗的患者75例,即观

察组38例与对照组37例。考虑脱落患者均由随机因素自行脱落,且治疗周期均未达到评价疗程,故不予纳入统计。对照组患者男性16例,女性21例;年龄36~73岁,平均年龄(57.41±9.76)岁;体质指数(BMI)(21.30±2.80) kg·m⁻²;食管黏膜分类有反流性食管炎(RE)27例,非糜烂性食管炎(NERD)10例;正常食管运动7例,异常食管运动30例;存在异常反流者18例,无异常反流现象者19例。观察组患者男性16例,女性22例;年龄25~70岁,平均年龄(53.95±10.72)岁;BMI(22.33±3.02) kg·m⁻²;食管黏膜分类有RE 27例,NERD 11例;正常食管运动8例,异常食管运动30例;存在异常反流者22例,无异常反流现象者16例。两组患者上述基线资料组间比较,差异无统计学意义,具有可比性。本研究已通过上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院伦理委员会审查(批件号2022-050)。

1.2 诊断标准 西医诊断标准参照中华医学会消化病分会中国GERD共识意见专家组制定的《2020年中国胃食管反流病专家共识》^[9]。①临床症状表现为烧心和反酸,胸骨后烧灼痛或不适等典型反流症状;嗝气、咽部不适、由食管炎症而引起的平卧或睡眠时呛咳等不典型症状。②典型症状病例在GERD专科医生指导下完成反流性疾病问卷(RDQ),评分筛选结果≥12分。③证实存在病理性反流和(或)黏膜炎症存在。④经过双倍标准剂量、8周疗程的抑酸治疗后反流、烧心等症状无明显改善。RGERD的诊断:符合①+③+④/②+③+④/③+④中的任意一项即可确诊。

中医诊断标准参照国家中医药管理局“十一五”重点专科GERD中医诊疗方案总结的GERD中医辨证分型中的气郁痰阻证(具主证两项和兼次证≥两项,同时具备相应舌脉象者,即可诊断)。主证:①咽部不适如有痰梗;②胸膈不适。次证:①嗝气或反流;②吞咽困难;③声音嘶哑;④半夜呛咳;⑤舌红、苔白腻、脉弦滑。

1.3 纳入标准 ①符合气郁痰阻型RGERD中西医结合诊断标准;②入组前2周末服用钾离子竞争性酸阻断剂(P-CAB)、PPIs或促胃动力药等;③年龄≥18周岁且不超过70周岁,性别不限;④充分理解本研究的重要性及目的,同意参加本研究,并签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①合并严重原发性食道动力疾患(如贲门失弛缓症、硬皮病、原发性食道痉挛)、上消化道恶性病变、药物性食管炎患者。②鼻腔畸形、近期有鼻咽部手术无法行24 h pH阻抗监测、食管

高分辨测压。③妊娠期或哺乳期妇女。④已知对本研究所使用的中药组成成分或伏诺拉生存在过敏者。⑤入组前1个月参加过其他临床研究或正在参加其他临床研究者。⑥入组前1个月采用中草药不同剂型或伏诺拉生片治疗者。

1.5 脱落标准 凡在本研究中签字并经甄别后进入试验的受试者,不论何时由于何种原因中途退出,未按照本研究计划中所述的疗程进行观察与追踪,即视为脱落病例;脱落原因可以由以下几个因素引起:①试验期间自行更换抑酸药物种类、剂量或加用其他中药制剂者。②受试者依从性差,随访观察中自然脱离、失访者。③临床试验进行过程中发生严重不良事件或并发症或突发特殊生理病理变化,不宜继续接受临床试验观察的病例。④在临床试验中,患者不愿进行试验,自愿撤消试验,并请求退出试验。

1.6 治疗方案 ①观察组:疏肝和胃方联合伏诺拉生。疏肝和胃方组成为柴胡9 g、香附12 g、枳壳12 g、旋复梗12 g、代赭石15 g、黄连3 g、吴萸3 g、焦山栀9 g、煅瓦楞30 g、黄精15 g、浙贝母9 g、厚朴12 g、生姜3 g组成(中药饮片由上海同济堂药业有限公司生产提供,批号20220106);由岳阳医院药剂科统一代煎(煎药机购自北京东华原医疗设备有限责任公司,型号YGX40-B)。每日2次,每次1袋(每袋150 mL),餐后0.5 h温服,疗程4周。伏诺拉生(天津武田药品有限公司,国药准字J20200011,批号12121442,20 mg/粒),早1次,每次1粒,餐前0.5 h口服,连服4周。

②对照组:伏诺拉生,早1次,每次1粒,餐前0.5 h口服,连服4周。

③治疗期间注意事项。忌生冷甜腻食物,减少奶制品、豆制品等易产气物质摄入;避免一些可能引发GERD的“核心”食物,包括高脂肪类食物,例如油炸食品、肥肉、蛋黄等;低纤维类制品,例如粗纤维蔬菜、水果等;咖啡、浓茶、巧克力、含酒精、碳酸类饮料;辛辣食品,如辣椒、生姜等;酸性饮品,如醋、柠檬水等。控制进食时间,避免过长或过短,剂暴饮暴食,戒烟、戒酒;保持大便通畅,控制体质量;睡前2~4 h保持禁食状态;适当抬高床头或保持侧卧位睡姿;体质量超标患者适当减重,保持规律运动;治疗期间停用一切对食管胃肠动力有影响的药物;放松情绪,避免情绪紧张,焦虑;不宜熬夜。

1.7 观察指标

1.7.1 基本情况 对于符合纳入标准的患者需详

细记录其一般资料及既往用药、治疗等情况,包含(姓名、性别、年龄、职业、居住地、病程、病史、过敏史、体格检查等)。

1.7.2 疗效指标 ①反流性疾病问卷(RDQ)^[10]。RDQ主要统计患者过去4周内阳性症状的频率及严重程度。RDQ按照“从未有”“1周少于1 d”“1周1 d”“1周2~3 d”“1周4~5 d”“几乎每天”,按照“从未有”“非常轻微,症状不明显”“轻微,可自行缓解”“中等,症状影响日常生活”“较严重,经常需要服药控制”“重度,症状非常明显,需要长期服药”分为6级,主要评估胸骨灼热、非心源性胸口疼痛、反酸、反流食物的症状频率及症状严重程度。

②临床症状积分。临床症状积分表根据国家中医药管理局“十一五”重点专科GERD中医诊疗方案诊断标准并参照《中药新药临床研究指导原则》^[11]拟定:按患者临床症状有无轻重分为无症状、轻、中、重4级;无症状表示从未出现此类症状;轻度表示偶然出现,每天<1次或偶有发作,不影响工作和休息;中度表示每天发生频率在1~3次或时有发作;重度表示每天发生频率>3次或频繁发作,影响工作和休息。主要症状(咽部不适如有痰梗、胸膈不适)中无症状、轻、中、重4级分别以0、2、4、6计分;次要症状(嗝气、吞咽困难、声音嘶哑、半夜呛咳、胃脘胀满、恶心干呕、口黏腻、失眠、情志不畅,如焦虑/抑郁/烦躁/悲伤等)中无症状、轻、中、重4级分别以0、1、2、3计分。自测过程中每一项积分值越高,则表示其临床症状越严重。

③胃食管反流病生活质量量表(GERD-HRQL)^[12]。GERD-HRQL具体按照“没有症状”“症状明显,但不麻烦”“症状明显且烦人,但不是每天都有”“每天困扰的症状”“症状影响日常活动”“症状使丧失能力,无法进行日常活动”分为6级,评估统计患者胃灼热、吞咽、药物疗效、日常生活影响及一般健康状态。分数越高,生活质量越差。

④躯体化症状自评量表(SSS)^[13]。SSS量表分为20个条目,涉及心血管、消化、呼吸、神经、泌尿、五官等多个系统不适,包含紧张、被害妄想、忧思多虑、情绪易激动烦躁用于评定焦虑状态及惊恐;易感疲劳、悲伤哭泣等评估抑郁状态;睡眠障碍、精神难以集中、记忆力下降反映混合性焦虑抑郁状态。量表为4级评分的自评量表,“无”表示“不存在”;“轻度”表示“偶有几天存在或尚能忍受”;“中度”表示“一半天数存在或希望缓解”;“重度”表示“几乎每天存在或较难忍受”;无、轻度、中度、重度分别按

1、2、3、4分计分,得分越高者,症状越严重,20项所得加起来为总分,总分>36分为阳性,≤36分为阴性。分值越高提示躯体形式障碍严重程度越高。

⑤胃镜检查。GERD的分级参照1994年美国洛杉矶世界胃肠病大会制订的LA分类法。内镜可以更直观的看到食管黏膜病变,是判断食管黏膜损伤及并发症最有效的方法,并且可以对疗效及预后进行评估^[14]。正常:食管黏膜无破损(0分);A级:食道黏膜存在一处或数处损伤,且直径在5毫米以下,黏膜破损之间无融合(1分);B级:一处或数处黏膜损伤,且损伤程度超过5毫米,但损伤的黏膜之间不发生融合(1分);C级:黏膜有2条以上的皱襞发生融合性损伤,占比不超过食管周围直径的75%(2分);D级:黏膜损伤与互相融合处累计达到食管周径的75%以上(3分)。

1.7.3 疗效评价标准 ①症状疗效评分。症状根据GERD症状评分标准,采集数据进行对比,衡量症状改善情况,治疗前、治疗2周后及治疗后,根据患者烧心、反酸、反食、胸骨后疼痛等临床症状的发作频率与严重程度进行评分。频率计分:0分,从未有;1分,<1 d/周;2分,1 d/周;3分,2~3 d/周;4分,4~5 d/周;5分,几乎每天。症状程度计分:0分,无不适;1分,很轻微,患者需提醒才能回忆起有症状;2分,症状轻微,可自行缓解不影响日常生活;3分,有症状且影响日常生活;4分,症状明显需要服药干预控制;5分,症状非常明显,需长期服药。总评分=频率计分+症状程度计分,最高单项可达10分。显效为总评分降低>80%。有效为总评分降低50%~80%。无效为总评分降低<50%。

②胃镜下食管黏膜炎症改善情况。参照《胃食管反流病内镜诊断标准》。痊愈为内镜下黏膜分级变为非糜烂性食管炎,对应积分为0分;显效为治疗后比治疗前黏膜变化由D级变为A/B级或黏膜未见明显糜烂,对应内镜积分减少≥2分;有效为治疗后比治疗前黏膜分级由D级变为C级或C级变为B/A级,对应内镜积分减少≥1分;无效为治疗后比治疗前内镜下黏膜无明显改善,分级无变化或较前加重,内镜积分不变或增加者^[14]。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

③证候疗效评定参照(参照2013年《中药新药临床研究指导原则》有关标准拟定)按症状轻重分为4级(0、Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ),积分分别为0、1、2、3分。临床痊愈为不存在反流、咽部不适等临床症状或以上提及症状基本消失,治疗后4周后临床积分或RDQ

评分较治疗前疗效值下降超过95%;显效为反流、咽部不适等临床症状明显好转,治疗4周后临床积分或RDQ评分较治疗前疗效值下降 $\geq 70\%$, $<95\%$;有效为反流、咽部不适等临床症状有所改善,治疗4周后临床积分或RDQ评分较治疗前疗效值下降 $\geq 30\%$, $<70\%$;无效为反流、咽部不适等临床症状明显好转,治疗4周后临床积分或RDQ评分较治疗前疗效值下降 $<30\%$ 。计算公式采用尼莫地平法计算:(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分 $\times 100\%$ 。

1.7.4 安全性指标 对所有入组患者用药前后的血常规及C反应蛋白(CRP)、尿、粪常规、心电图、肝功能5项、肾功能2项等一般安全性检测指标进行观察和对比分析,并对用药期间出现的不良反应及时填报记录。

1.8 统计学方法 数据采用SPSS 21.0进行统计学处理,计量资料如果数据符合正态分布或近似正态分布,方差一致以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验或方差分析。不符合正态分布则以 $M(P_{25}, P_{75})$ 间隔表示,利用秩和检验统计分析。计数资料用频率、构成比和比率来表达,用卡方检验或Fisher's检验进行统计推断分析;由于资料具有不同的类别和属性,故采用秩和检验、等级相关性分析等方法。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后食管黏膜评分比较 研究结果显示,本研究完成内镜复查患者共38例,治疗前两组患者食管黏膜分布差异无统计学意义,资料具有可比性。与本组治疗前比较,治疗后两组患者食管黏膜均有所改善($P<0.05$);与对照组治疗后比较,两组患者食管黏膜改善情况差异无统计学意义。见表1。

表1 两组患者治疗前后食管黏膜评分比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]
Table 1 Comparison of esophageal mucosal scores between two groups of patients before and after treatment [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	时间	食管黏膜积分/分
对照组	18	治疗前	1.0(1.0, 1.0)
		治疗后	1.0(0.0, 1.0) ¹⁾
观察组	20	治疗前	1.0(1.0, 1.0)
		治疗后	0.5(0.0, 1.0) ¹⁾

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P<0.05$

2.2 两组患者治疗前后RDQ评分比较 与本组治疗前比较,治疗2周后、治疗4周后两组患者RDQ评分(反流症状频率、程度积分)均较前明显降低

($P<0.05$)。与对照组治疗后同时间点比较,观察组患者较对照组评分下降更为显著,差异具有统计学意义($P<0.01$)。见表2。

表2 两组患者治疗前后RDQ评分比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]
Table 2 Comparison of RDQ scores between two groups of patients before and after treatment [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	时间	RDQ评分/分
对照组	37	治疗前	29.0(20.5, 33.0)
		治疗2周后	17.0(15.0, 24.5) ¹⁾
		治疗4周后	12.0(9.0, 18.5) ¹⁾
观察组	38	治疗前	28.0(16.0, 32.3)
		治疗2周后	15.0(12.0, 16.0) ^{1, 2)}
		治疗4周后	8.0(5.0, 11.0) ^{1, 2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P<0.05$;与对照组治疗后同时间点比较²⁾ $P<0.01$ (表3、表5同)

2.3 临床症状总积分比较 研究结果显示,治疗前,两组患者临床症状总积分差异无统计学意义,具有可比性。与本组治疗前比较,治疗2周后、治疗4周后两组患者症状总积分均明显降低($P<0.05$)。与对照组治疗后同时间点比较,观察组患者临床症状评分显著降低,差异具有统计学意义($P<0.01$)。见表3。

表3 两组患者治疗前后临床症状总积分比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]
Table 3 Comparison of total scores of clinical symptoms between two groups of patients before and after treatment [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	时间	临床症状总积分/分
对照组	37	治疗前	37.0(31.0, 38.5)
		治疗2周后	23.0(19.5, 28.5) ¹⁾
		治疗4周后	21.0(12.0, 26.0) ¹⁾
观察组	38	治疗前	36.5(29.8, 40.0)
		治疗2周后	18.0(16.5, 23.5) ^{1, 2)}
		治疗4周后	9.0(5.8, 16.5) ^{1, 2)}

2.4 两组患者治疗前后临床症状单项积分比较 研究结果显示,治疗前,两组患者胃脘胀满症状积分虽差异具有统计学意义($P<0.05$),对比中位数差异可知,中位数相等,或因两组数据分布不同,需进一步比较箱图,结果显示差异无统计学意义(见增强出版附加材料)。与本组治疗前比较,两组患者除声音嘶哑外,余临床症状单项积分均明显降低($P<0.05$)。治疗后与对照组比较,观察组患者烧心、反酸、咽喉不适如有痰梗、胸骨后不适、嗝气、半夜呛咳、恶心干呕、口黏腻、失眠等症状积分均明显下降($P<0.05$)。两组患者吞咽困难、胃脘胀满、情志不畅积分,差异无统计学意义。见表4。

表 4 两组患者治疗前后临床症状单项积分比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]
Table 4 Comparison of single scores of clinical symptoms between two groups of patients before and after treatment [$M(P_{25}, P_{75})$] 分

组别	例数	时间	烧心	反酸	咽喉不适如有痰梗	胸骨后不适	暖气	吞咽困难	声音嘶哑
对照组	37	治疗前	6(4,6)	6(4,6)	4(4,6)	4(2,4)	3(3,3)	0(0,0)	0(0,0)
		治疗后	4(2,4) ¹⁾	4(2,4) ¹⁾	2(2,4) ¹⁾	2(0,2) ¹⁾	2(1,2) ¹⁾	0(0,0) ¹⁾	0(0,0)
观察组	38	治疗前	6(4,6)	6(4,6)	4(4,6)	4(2,4)	3(3,3)	0(0,0.3)	0(0,0)
		治疗后	2(0,2) ^{1,2)}	2(0,2) ^{1,2)}	2(0,2) ^{1,2)}	0(0,2) ^{1,2)}	1(1,2) ^{1,2)}	0(0,0) ¹⁾	0(0,0)
组别	例数	时间	半夜呛咳	胃脘胀满	恶心干呕	口黏腻	失眠	情志不畅	
对照组	37	治疗前	2(0,2)	3(3,3)	1(1,1)	2(2,3)	3(2,3)	3(3,3)	
		治疗后	0(0,1) ¹⁾	1(1,2) ¹⁾	1(0,1) ¹⁾	1(0,2) ¹⁾	1(1,2) ¹⁾	1(1,2) ¹⁾	
观察组	38	治疗前	2(0,2)	3(3,3)	1(1,1.3)	2(2,3)	3(2,3)	3(3,3)	
		治疗后	0(0,0) ^{1,2)}	1(0,1.3) ^{1,4)}	0(0,1) ^{1,2)}	0(0,1) ^{1,2)}	1(0,2) ^{1,2)}	1(0.8,2) ¹⁾	

注：与本组治疗前比较¹⁾ $P<0.05$ ；与对照组治疗后比较²⁾ $P<0.05$

2.5 两组患者治疗前后生活质量评分比较 治疗前,两组患者 GERD 生活质量量表评分差异无统计学意义,具有可比性。与本组治疗前比较,治疗 2 周后、治疗 4 周后两组患者生活质量评分均较前明显降低($P<0.05$)。与对照组治疗后同时间点比较,观察组患者生活质量评分下降更显著,差异具有统计学意义($P<0.01$)。见表 5。

表 5 两组患者治疗前后生活质量评分比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]
Table 5 Comparison of quality of life scores between two groups of patients before and after treatment [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	时间	生活质量评分/分
对照组	37	治疗前	31(26,33)
		治疗 2 周后	19(16,24) ¹⁾
		治疗 4 周后	16(10,19) ¹⁾
观察组	38	治疗前	28(19,32)
		治疗 2 周后	16(15.8,18) ^{1,2)}
		治疗 4 周后	10(6,13.3) ^{1,2)}

2.6 两组患者治疗前后躯体化症状评分比较 与本组治疗前比较,治疗 2 周后、治疗后两组患者躯体化症状积分均较治疗前显著降低($P<0.01$)。与对照组治疗后同时间点比较,治疗后观察组改善躯体化症状效果显著优于对照组,差异具有统计学意义($P<0.01$)。见表 6。

2.7 两组患者食管黏膜疗效比较 治疗后,观察组食管黏膜疗效结果为痊愈 9 例,有效 0 例,改善 4 例,无效 7 例,黏膜改善总有效率为 65.00%(13/20);对照组为痊愈 7 例,有效 2 例,改善 3 例,无效 6 例,黏膜改善总有效率为 66.67%(12/18);两组患者比较差异无统计学意义,两组食管黏膜改善情况无明显区别。

表 6 两组患者治疗前后躯体化症状评分比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]
Table 6 Comparison of somatization symptom scores between two groups of patients before and after treatment [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	时间	躯体化症状评分/分
对照组	37	治疗前	64.0(59.5,70.5)
		治疗 2 周后	62.0(54.0,69.0) ¹⁾
		治疗 4 周后	57.0(51.5,68.5) ¹⁾
观察组	38	治疗前	65.0(60.8,71.0)
		治疗 2 周后	35.0(33.0,37.0) ^{1,2)}
		治疗 4 周后	23.5(22.0,25.0) ^{1,2)}

注：与本组治疗前比较¹⁾ $P<0.01$ ；与对照组治疗后同时间点比较²⁾ $P<0.01$

2.8 两组患者 RDQ 评分疗效比较 治疗后,观察组反流症状频率程度疗效综合结果为显效 3 例,有效 30 例,无效 5 例,总有效率为 86.84%(33/38);对照组为显效 1 例,有效 20 例,无效 16 例,总有效率为 56.76%(21/37)。观察组优于对照组($\chi^2=8.750$, $P<0.05$)。

2.9 两组患者临床症状积分疗效比较 观察组临床症状积分疗效结果为痊愈 1 例,显效 19 例,有效 14 例,总有效率为 89.47%(34/38);对照组为痊愈 0 例,显效 5 例,有效 18 例,总有效率为 62.16%(23/37)。观察组高于对照组($\chi^2=13.014$, $P<0.01$)。

2.10 安全性评价 对两组患者治疗前与治疗后的血常规、CRP、肝功能 5 项(总胆红素、谷氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶、谷氨酰转肽酶、碱性磷酸酶)、肾功能 2 项(肌酐、尿素)进行检测,均未发现明显血清学指标异常。

综上所述,疏肝和胃方联合伏诺拉生治疗气郁痰阻型 RGERD 具有显著优势,且无明显不良反应。经 4 周治疗后,RDQ 评分、临床症状积分、躯体化症

状、GERD生活质量评价等指标提示疏肝和胃方联合伏诺拉生疗效更优。见增强出版附加材料。

3 讨论

疏肝和胃方用于治疗GERD 20余年。该方由疏肝解郁代表方柴胡疏肝散联合降逆和胃,益气化痰经典方旋覆代赭汤临证化裁而来。既往诸多医家临床研究表明,气郁痰阻型RGERD多系情志不畅所致,肝肺承担左升右降的气机运行,并参与调节脾胃升降,故治疗该证应以调理肝肺为先,以解郁化痰,和胃降逆为大法,临证选用疏肝柔肝,枢利气血代表方柴胡疏肝散;合旋覆代赭汤宣散水气以助祛痰之功^[15-17]。疏肝和胃方基于“肝胃同治,以平为期”理论,主张以辛开苦降、平调寒热之法疏肝理气,调畅气机,升清泌浊;又着眼于化郁通络,平和气血,调和中焦以达平秘阴阳,补虚降逆。同时方中柴胡、栀子、黄连、吴茱萸等药物的药理研究证实该方具有改善焦虑抑郁的作用,进一步缓解患者躯体症状。董海影等^[18]通过柴胡活性成分皂苷调控海马区脑源性神经因子表达转录证实其抗抑郁作用。现代药理学提示,栀子具有抗疲劳、神经保护等作用,同时可利用其活性成分栀子总苷改善胃黏膜病理组织,影响胃肠功能^[19]。黄连主要成分小檗碱可通过抑制炎症介质生成降低炎症反应,其化学成分叔胺类生物碱可透过血脑屏障,抑制中枢,达到镇静催眠效果^[20]。

RDQ是RGERD初步诊断及评估药物治疗效果最便捷,敏感性较高的方法^[21],其合理性与有效性已在众多临床实践中得到验证。由于RGERD是经PPIs治疗后症状反应未见明显改善的结果,24 h pH阻抗监测为持续性酸反流提供证据^[22]。针对于合并有食管外症状及对抑酸药物无应答的患者,尤其是非糜烂性RGERD患者,24 h多通道腔内阻抗-pH监测是客观诊断的必要手段^[23],也是目前评估典型和非典型反流症状患者最敏感的工具^[24]。pH阻抗技术的应用可明确食管内容物的性质、方向及pH^[25],有效提高酸、弱酸甚至非酸反流的灵敏度,获得更高的诊断率和症状分析。食管高分辨率测压^[26]是一种评估食管腔内压力、神经肌肉活动及收缩特征的方法,被用于评估功能性吞咽困难和不明原因的非心源性胸痛患者^[27],通过判断食管括约肌压力变化为RGERD抗反流屏障功能减弱提供证据。虽然动态胃酸监测无异常酸反流患者的食管运动主要是正常的,但存在异常酸反流患者的食管运动功能通常是无效的^[28]。结合多种诊断技术可

明确该病机制,为提高疾病诊治疗效提供新方向。SSS量表是由我国毛家亮教授设计的,具有较好的稳定性及准确性,可在短时间内识别功能性胃肠病患者心理情绪及躯体症状。相较于传统焦虑抑郁量表,该量表侧重于评估以躯体症状障碍为特点的精神心理障碍。相较于单纯应用改善消化道症状药物,该量表的使用有效改善患者躯体不适,提高患者依从性及满意度。GERD-HRQL被广泛应用于评估患者症状的主观严重程度与GERD相关的生活质量。GERD-HRQL得分在40分或以上的患者与得分在30分或以下的患者相比,食管炎的概率更高^[29]。使用该量表可以帮助临床医生第一时间识别那些药物治疗失败的患者,并允许及时转诊进行手术评估。GERD-HRQL被确定为有效、对变化敏感、易于评判的量表,其更能预测疾病特异性症状,与SF-36相比,59%的患者倾向于使用GERD-HRQL,其中86%的患者认为其更能反映自身症状^[30]。GERD-HRQL还可以作为复发性症状的筛查工具,进行进一步的客观评估^[31]。

本研究结果表明,治疗后观察组RDQ评分、临床症状积分、生活质量评分及躯体化症状评分均低于对照组,说明疏肝和胃方联合伏诺拉生和伏诺拉生均能改善气郁痰阻型RGERD的临床症状、生活质量及躯体化表现,且疏肝和胃方联合伏诺拉生疗效更优。

本研究结果提示治疗后两组患者食管黏膜均有所改善,但组间比较无显著差异。该结果可能是由于两组药物均具有抑酸作用,伏诺拉生相较于传统PPIs制酸力强,而两组治疗周期为4周,其中内镜提示存在黏膜受损54例,仅完成复查38例,且入组患者食管黏膜分级多为A级或B级,药物治疗后食管黏膜改善情况不明显,有待进一步研究。

综上所述,疏肝和胃方联合伏诺拉生安全有效,无明显不良反应,值得临床推广与进一步研究。但本研究存在一定局限性:患者治疗后胃镜复查人数较少,未能进行食管动力监测及24 h pH-阻抗监测复查;缺少患者停药后的长期随访与复发情况观察,对研究结果产生一定影响。在之后的研究中,课题组将基于提高抗反流屏障、食管括约肌压力等影响因素探究中医药治疗RGERD的机制通路;进一步探索RGERD患者食管动力监测与24 h pH-阻抗与胃镜黏膜下组织的关系,为临床诊断及精准治疗提供依据。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] BAJBOUJ M. Diagnosis and therapy of atypical reflux symptoms when PPI therapy fails[J]. HNO, 2012, 60(3):193-199.
- [2] RETTURA F, BRONZINI F, CAMPIGOTTO M, et al. Refractory gastroesophageal reflux disease: A management update[J]. Front Med (Lausanne), 2021, 8:765061.
- [3] ZERBIB F, BREDENOORD A J, FASS R, et al. ESNM/ANMS consensus paper: Diagnosis and management of refractory gastro-esophageal reflux disease [J]. Neurogastroenterol Motil, 2021, 33(4): e14075.
- [4] MORAES-FILHO J P P. Refractory gastroesophageal reflux disease [J]. Arq Gastroenterol, 2012, 49(4): 296-301.
- [5] NAIK D, MEYERS M H, VAEZI M F. Treatment of refractory gastroesophageal reflux disease [J]. G&H, 2020, 16(4):196-205.
- [6] IWAKIRI K, SAKURAI Y, SHIINO M, et al. A randomized, double-blind study to evaluate the acid-inhibitory effect of vonoprazan (20 mg and 40 mg) in patients with proton-pump inhibitor-resistant erosive esophagitis [J]. Therap Adv Gastroenterol, 2017, 10(6):439-451.
- [7] 董明灿. 基于数据挖掘分析中医药治疗难治性胃食管反流病的辨证用药规律[D]. 武汉:湖北中医药大学, 2021
- [8] ASAOKA D, NAGAHARA A, HOJO M, et al. Efficacy of a potassium-competitive acid blocker for improving symptoms in patients with reflux esophagitis, non-erosive reflux disease, and functional dyspepsia[J]. Biomed Rep, 2017, 6(2): 175-180.
- [9] 中华医学会消化病学分会. 2020年中国胃食管反流病专家共识[J]. 中华消化杂志, 2020, 40(10): 649-663.
- [10] REY E, BARCELÓ M, ZAPARDIEL J, et al. Is the reflux disease questionnaire useful for identifying GERD according to the Montreal definition?[J]. BMC Gastroenterol, 2014, 14:17.
- [11] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002:53-66.
- [12] BLACKETT K L, SIDDHI S S, CLEARY S, et al. Oesophageal bacterial biofilm changes in gastro-oesophageal reflux disease, Barrett's and oesophageal carcinoma: Association or causality? [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2013, 37(11):1084-1092.
- [13] 庄琦,毛家亮,李春波,等. 躯体化症状自评量表的初步编制及信度和效度研究[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2010, 19(9):847-849.
- [14] 刘思德,姜泊,周殿元. 胃食管反流病内镜诊断标准及图片解读[J]. 现代消化及介入诊疗, 2008, 13(1): 42-44.
- [15] LUNDELL L R, DENT J, BENNETT J R, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: Clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification[J]. Gut, 1999, 45(2):172-180.
- [16] PATEL V, MA S, YADLAPATI R. Salivary biomarkers and esophageal disorders[J]. Dis Esophagus, 2022, 35(7):doac018.
- [17] 苏坤涵,刘万里. 从脏腑气机升降论治难治性胃食管反流病[J]. 中国中医急症, 2020, 29(7):1224-1227.
- [18] 董海影,张静艳,柏青杨,等. 柴胡皂苷 A 对抑郁模型大鼠海马神经细胞凋亡的保护作用[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(7):1935-1937.
- [19] 史永平,孔浩天,李昊楠,等. 栀子的化学成分、药理作用研究进展及质量标志物预测分析[J]. 中草药, 2019, 50(2):281-289.
- [20] 付琳,付强,李冀,等. 黄连化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医药学报, 2021, 49(2):87-92.
- [21] KAHRILAS P J, JONSSON A, DENISON H, et al. Concomitant symptoms itemized in the reflux disease questionnaire are associated with attenuated heartburn response to acid suppression[J]. Am J Gastroenterol, 2012, 107(9):1354-1360.
- [22] JANUSZEWICZ W, HARTLEY J, WALDOCK W, et al. Endoscopic measurement of gastric pH associates with persistent acid reflux in patients treated with proton-pump inhibitors for gastroesophageal reflux disease [J]. United European Gastroenterol J, 2019, 7(10):1389-1398.
- [23] NING H J, MA X, ZHU D, et al. Diagnostic value and application of 24 h multichannel intraluminal impedance-pH monitoring in children with gastroesophageal reflux disease [J]. Chin J Pediat, 2022, 60(12):1312-1316.
- [24] LI N, CHEN Q, WEN S, et al. Diagnostic accuracy of multichannel intraluminal impedance-pH monitoring for gastroesophageal reflux-induced chronic cough[J]. Chron Respir Dis, 2021, 18:14799731211006682.
- [25] VARDAR R, KESKIN M. Indications of 24-h esophageal pH monitoring, capsule pH monitoring, combined pH monitoring with multichannel impedance, esophageal manometry, radiology and

- scintigraphy in gastroesophageal reflux disease? [J]. Turk J Gastroenterol, 2017, 28(Suppl 1): S16-S21.
- [26] DE BORTOLI N, MARTINUCCI I, BERTANI L, et al. Esophageal testing: What we have so far [J]. World J Gastrointest Pathophysiol, 2016, 7(1): 72-85.
- [27] YADLAPATI R. High-resolution esophageal manometry: Interpretation in clinical practice [J]. Curr Opin Gastroenterol, 2017, 33(4): 301-309.
- [28] JEHANGIR A, MALIK Z, PARKMAN H P. Characterizing reflux on high resolution esophageal manometry with impedance [J]. BMC Gastroenterol, 2022, 22(1): 112.
- [29] VELANOVICH V. 25 Years of the GERD-HRQL symptom severity instrument: An assessment of published applications [J]. Surg Endosc, 2023, 37(1): 255-265.
- [30] KOTHARI B L, BORGERT A J, KALLIES K J, et al. Lack of correlation between subjective and objective measures of gastroesophageal reflux disease: Call for a novel validated assessment tool [J]. Surg Innov, 2021, 28(3): 290-294.
- [31] HILL C, VERSLUIJS Y, FURAY E, et al. Psychoemotional factors and their influence on the quality of life in patients with GERD [J]. Surg Endosc, 2021, 35(12): 7219-7226.
- [责任编辑 王鑫]

·书讯·

阴道镜在宫颈癌及癌前病变筛查中的应用 ——评《妇产科病理学》

阴道镜是妇科常见的临床诊断仪器,属于内窥镜的一种,适用于各种宫颈疾病及生殖器病变的诊断。阴道镜主要是检查宫颈上皮和阴道黏膜,看是否存在异常病变,如阴道炎、囊肿、子宫脱垂等。检查宫颈,可观察宫颈是否有异常病变,如息肉、炎症、囊肿、癌等,并可取出部分病灶明确性质。阴道镜可以起到放大的作用,所以能更加清楚地观察到病变部位。有时在做阴道镜检查时观察到病变部位,就会做活检,活检就是会取一块病变部位的组织,然后做病理检查,最后确定病变部位是否有异常情况。妇科做宫颈防癌筛查时,阴道壁病变主要是通过内诊、阴道镜检查、组织活检等方式进行检查,判断是否有病变。

《妇产科病理学》由郑文新、沈丹华、郭东辉主编,科学出版社2022年出版。全书对妇产科常见疾病进行了概括、分析,对妇产科各类疾病诊断方式、治疗方法、护理模式等进行了全方位介绍。其中,重点阐述了阴道镜在宫颈癌中的运用方式。阴道镜是临床上查看阴道、宫颈、外阴组织有无病变,定期进行宫颈癌筛查可以筛出高危人群并尽早进行诊断、及时进行治疗可以提高宫颈癌的治愈率、降低死亡率。全书由20个章节组成,分别是女性生殖系统的发生与发育异常、外阴非感染性炎症病变、下生殖道感染性病变、外阴良性囊肿、异位组织及肿瘤、外阴鳞状细胞肿瘤等。重点对女性生殖系统的各类疾病进行了介绍,并详细阐释了各类疾病的诱因、症状、危害程度等。其中,重点论述了宫颈癌是由人乳头瘤病毒感染引起的宫颈癌变。书中对女性生殖系统的各类疾病诊断方式、医疗器械等进行了介绍,重点提及了阴道镜,介绍了阴道镜在宫颈癌及癌前病变筛查中的应用方法、效果,确定患者检查时间,需要进行阴道镜检查的患者,患者应注意避开月经期,检查前48 h不同房,不冲洗阴道。患者平躺或仰卧在检查床上,小腿放在检查床的支架上,专业医生在阴道窥镜顶部涂抹凡士林,把合适的“鸭嘴”伸进患者的阴道并逐渐扩大“鸭嘴”,使患者阴道处于扩张的状态。专业医生操作电子阴道镜仪器,先是将阴道镜的镜头设置在距离患者阴道口的20 cm处,镜头对准患者宫颈部位。医生在阴道镜提供的宫颈影像下,充分观察患者的宫颈状态,合理评估出是否存在宫颈病变的可能性。若发现宫颈部位感染,则需要在阴道镜辅助下,进一步判断感染程度、类型等,定位活检可直接检查出患者的宫颈感染是否属于人乳头瘤病毒引起的病变。宫颈癌是发生在宫颈的癌症,是妇科最常见的恶性肿瘤,也是迄今为止唯一明确病因的癌症,主要是由人乳头瘤病毒(HPV)感染引起,性行为、分娩次数、遗传、生殖系统交叉感染等均可增加患病风险。HPV感染的前期,患者症状不明显,宫颈部位很难肉眼发现病变情况,采取阴道镜的方式进行定位活检,就可以早期筛查宫颈癌。阴道镜在宫颈检查时,是在强光源照射下,通过阴道镜直接观察阴道、宫颈上皮的病变,有效解决了以往阴道检查、宫颈检查带来的交叉感染的风险。阴道镜作为一种先进的医疗器械,在宫颈癌及癌前筛查中发挥着重要作用,要想有效发挥出阴道镜的功能,需要遵循阴道镜操作流程及注意事项,保证阴道窥镜的消毒、安全和使用规范。既要确保患者具备检查条件,也要确保实际的阴道镜检查时,充分设置阴道镜镜头焦距,对于阴道镜检查后的患者,专业医生需要及时告知患者阴道镜检查后的常见注意事项,对于发现宫颈癌变的患者,也需要同时开展好心理护理、治疗干预,积极采取有效的手段,消除宫颈病变,最大程度保障患者的生命。

《妇产科病理学》对女性生殖道疾病的病理学知识进行了系统阐述,深入浅出,兼具理论性与实用性,宫颈癌、子宫内膜癌和卵巢癌是该书的重点,更深入地诠释妇产科相关疾病与肿瘤的发生与发展。结合临床经验,浅析宫颈癌及癌前病变筛查工作中应用阴道镜的方式,分析阴道镜带来的显著作用,具有重要的参考价值,为我国妇产科临床实践提供参考。

(作者朱华英,于小红,卢惠萍,武义县妇幼保健院,浙江 金华 321200)