

中图分类号

密级 公开

UDC

学号 2132701129



湖北中医药大学

Hubei University of Chinese Medicine

硕士学位论文

MASTER DISSERTATION

基于数据挖掘分析现代中医文献中治疗 肝胃郁热型胃食管反流病的用药规律

Analyzing the medication pattern of treating
liver-stomach-heat type gastroesophageal reflux
disease in modern Chinese medicine literature based on
data mining

研 究 生 姓 名：徐鑫伟

指导教师姓名、职称：周 毅 教授

申 请 学 位：中医硕士专业学位

学 科（专业）名 称：中医内科学

学 位 类 型：专业学位型

二〇二四年五月六日

目 录

前言.....	1
1 研究目的.....	3
2 研究对象.....	3
2.1 数据来源.....	3
2.2 纳入标准.....	3
2.3 排除标准.....	3
3 研究方法.....	4
3.1 检索方式.....	4
3.2 数据筛选及提取.....	4
3.3 数据清洗.....	4
3.3.1 中药名称规范化.....	5
3.3.2 方剂名称规范化.....	6
3.4 数据导入.....	6
3.5 数据挖掘分析.....	6
3.5.1 频数分析.....	6
3.5.2 药物关联规则分析.....	6
3.5.3 层次聚类分析.....	6
3.5.4 因子分析.....	6
3.5.5 复杂网络分析.....	7
4 研究结果.....	7
4.1 方剂统计.....	7
4.2 用药统计.....	8
4.2.1 中药频数统计.....	8
4.2.2 中药功效统计.....	10
4.2.3 中药属性统计.....	11
4.2.4 中药关联分析.....	14
4.2.5 高频中药聚类分析.....	17
4.2.6 因子分析.....	18
4.2.7 复杂网络分析.....	19
讨论.....	21
1 方剂分析.....	21
1.1 左金丸.....	21
1.2 化肝煎.....	21
1.3 柴胡疏肝散.....	21

1.4 旋覆代赭汤.....	22
1.5 乌贝散.....	22
2 中药分析.....	22
2.1 中药频次统计分析.....	22
2.2 中药属性分析.....	27
3 中药配伍分析.....	29
3.1 关联分析.....	30
3.2 聚类分析.....	32
3.3 因子分析.....	36
3.4 复杂网络分析.....	37
结语.....	38
参考文献.....	40
附录 胃食管反流病中西医研究进展	47
参考文献.....	60

中文摘要

目的:

胃食管反流病作为临床常见病,其发病率在我国呈现上升趋势,西医治本病存在诸多难题,而肝胃郁热型是本病常见证型,因此本研究拟基于古今医案云平台系统(V2.3.7),收集现代医家运用中医药治疗肝胃郁热型胃食管反流病的处方及常用药物进行数据挖掘分析,并结合专业知识,从中梳理总结出中医药治疗肝胃郁热型胃食管反流病的证治思路以及处方用药特点,以期为中医药治疗肝胃郁热型胃食管反流病提供一定的科学依据和思路借鉴。

方法:

通过CNKI、维普中文期刊服务平台、万方数据知识服务平台、中国生物医学文献数据库,使用(主题词为“胃食管反流病”or“反流性食管炎”or“非糜烂性反流病”or“巴雷特食管”)and(关键词为“肝胃郁热”)and(关键词为“临床观察”or“临床研究”)进行检索,检索时间为建库至2023年12月,根据纳排标准筛选出符合标准的文献,整理出方剂及中药相关数据,建立相应数据库,随后逐一录入古今医案云平台,进行数据标准化处理后,对已标准化数据库中的方剂及中药频次、剂量、四气五味归经、功效、配伍等进行相应的频数统计、关联分析、层次聚类分析、因子分析及复杂网络分析。

结果:

(1) 处方信息:本研究共纳入228篇文献,共录入处方161首,将161首处方数据进行拆分后可得到138首不同的方剂,排除医家自拟经验方后使用频次由高到低的前5位依次为左金丸、柴胡疏肝散、旋覆代赭汤、化肝煎、乌贝散。

(2) 药物分析:161首处方数据中共出现170味中药,其中频次 ≥ 60 次的中药按频次由高到低排列为:黄连、甘草、吴茱萸、柴胡、半夏、陈皮、白芍、海螵蛸、枳壳、茯苓、浙贝母、栀子、旋覆花、黄芩、瓦楞

子。对上述中药进行剂量分析后,发现黄连、甘草 6.0g 使用频次最高;吴茱萸 3.0g 使用频次最高;柴胡、半夏、陈皮、枳壳、浙贝母、栀子、旋覆花、黄芩 10.0g 使用频次最高;白芍、海螵蛸、茯苓 15.0g 使用频次最高;瓦楞子 30.0g 使用频次最高。对方剂中涉及的 170 味中药进行功效分析,发现功效出现最多的为降逆止呕。且其药性以温、微寒、寒、平为主,使用频率分别为 24.5%、22.8%、22.0%、18.3%,药味以苦、辛、甘多见,使用频率分别为 36.3%、27.1%、14.4%,归经多为脾经及胃经,使用频率分别为 22.6%、17.9%。通过关联分析发现,中药药对按共现频次降序排列依次为吴茱萸-黄连、甘草-柴胡、半夏-黄连、半夏-甘草、白芍-黄连等,而按置信度降序排列依次为吴茱萸→黄连、白芍→黄连、半夏→黄连、黄连→吴茱萸等。通过对频次前 20 位的高频中药进行层次聚类分析,可得到 6 个聚类组合,具体如下:第一类:黄连、吴茱萸、甘草、柴胡;第二类:半夏、黄芩;第三类:海螵蛸、浙贝母、白芍、陈皮、枳壳、香附;第四类:茯苓、白术;第五类:蒲公英、栀子、牡丹皮;第六类:瓦楞子、旋覆花、代赭石。通过对使用频次 ≥ 35 次的 23 味高频中药进行因子分析,可得到如下 9 个公因子:F1:牡丹皮、栀子、牡蛎;F2:吴茱萸、黄连;F3:代赭石、旋覆花、陈皮;F4:茯苓、白术;F5:枳壳、枳实、香附;F6:黄芩、半夏、党参;F7:海螵蛸、浙贝母;F8:柴胡;F9:白芍、蒲公英。通过对文献中涉及的 170 味中药进行复杂网络分析,发现治疗肝胃郁热型 GERD 的核心处方为吴茱萸、黄连、甘草、柴胡、半夏、白芍、陈皮、海螵蛸、枳壳。

结论:

现代中医多认为肝胃郁热型胃食管反流病病位在肝、脾、胃,病因病机为肝木郁火,横犯胃土,肝脾失和。多主张从肝论治肝胃郁热型胃食管反流病,同时不忘和胃降逆止痛。组方用药特点为辛开苦降、寒温并用,治法以疏肝清热,和胃降逆为主,兼健脾燥湿、制酸止痛。

关键词:胃食管反流病;肝胃郁热型;数据挖掘;用药规律

Analyzing the medication pattern of treating
liver-stomach-heat type gastroesophageal reflux disease in
modern Chinese medicine literature based on data mining
Speciality: Gastroenterology of Traditional Chinese Medicine
Author: Xu Xinwei
Tutor: Professor Zhou Yi

Abstract

Objective: Gastroesophageal reflux disease (GERD), as a common clinical disease, its incidence is on the rise in China, and there are many problems in the treatment of this disease by western medicine, and the hepatic-gastric depression-heat type is a common type of GERD. Therefore, this study intends to collect prescriptions and commonly used medicines for the treatment of hepatic-gastric depression-heat-type GERD by Chinese medicine practitioners based on the Ancient and Modern Medical Cases Cloud Platform System (V2.3.7) and conduct a data-mining analysis of the prescriptions and commonly used medicines in modern medical practitioners, and combine them with professional knowledge. The data mining analysis was conducted to collect the prescriptions and commonly used medicines of modern Chinese medicine practitioners in treating liver-stomach-heat depression type GERD, and combined with their professional knowledge, to summarize the evidence and treatment ideas as well as the characteristics of the prescriptions and medicines used in the treatment of liver-stomach-heat depression type GERD by Chinese medicine, with a view to providing

certain scientific basis and ideas for Chinese medicine to treat liver-stomach-heat depression type GERD.

Methods: The results were obtained from CNKI, Wipro Chinese Journal Service Platform, Wanfang Data Knowledge Service Platform, and China Biomedical Literature Database, using the following keywords (subject words "gastroesophageal reflux disease" or "reflux esophagitis" or "non GERD" or "reflux disease" or "non-reflux disease" or "Barrett's esophagus") and (with the keywords "hepatic and gastrointestinal heat") and (with the keywords "clinical observation" or "clinical study"). or "clinical research") were searched, and the search time was from the establishment of the database to December 2023. According to the criteria of nano-exclusion, the literature that met the criteria was screened out, and the data related to prescriptions and traditional Chinese medicines were sorted out to set up the corresponding databases, which were then entered into the Cloud Platform of Ancient and Modern Medical Cases one by one, and the data were standardized, and the prescriptions, doses, frequency, and Chinese medicine in the standardized databases were analyzed and processed. After data standardization, frequency statistics, correlation analysis, hierarchical cluster analysis, factor analysis and complex network analysis were performed on the frequency, dosage, four qi, five flavors and attribution, efficacy and compounding of the formulas and traditional Chinese medicines in the standardized database.

Results:

(1) Prescription information: A total of 228 articles were included in this study, and a total of 161 prescriptions were recorded. 138

different prescriptions could be obtained after splitting the data of 161 prescriptions, and the top 5 prescriptions in descending order of frequency of use after exclusion were Zuojin Pill, Chaihu Shuohexuan, Xuanfu Daixue Tang, Hepatopian Decoction, and Wubaisan, in descending order of frequency.

(2) Drug analysis: 170 Chinese medicines were involved in the data of 161 prescriptions, of which those with a frequency of ≥ 60 were, in descending order of frequency, Huanglian, Gancao, Wu Zhuzhu, Chaihu, Bianxia, Chenpi, Paeonia lactiflora, Haikuo, Hovenia, Poria, Zhebeimen, Gardenia, Cynanchum, Scutellaria baicalensis, and Vaccinium myrtillus. Dosage analysis of the above herbal medicines revealed that Huanglian and Glycyrrhiza glabra 6.0g were the most frequently used; Cornu Cervi Pantotrichum 3.0g was the most frequently used; Bupleurum Chinense, Semen Heterophyllum, Pericarpium Citri Reticulatae, Citrus aurantium, Poria, Zhenbei Mushi, Gardenia, Cyclamen, Scutellariae Radix 10.0g was the most frequently used; Paeoniae Lactiflorae, Cuttlebone, Poria 15.0g was the most frequently used; and Coriolus Versicolor 30.0g was the most frequently used. The efficacy analysis of the 170 Chinese herbal medicines involved in the prescription revealed that the most frequently occurring efficacy was to lower the rebelliousness and stop vomiting. The efficacy of these herbs was found to be warm, slightly cold, cold, and flat, with a frequency of 24.5%, 22.8%, 22.0%, and 18.3%, respectively; the flavors of these herbs were found to be bitter, pungent, and sweet, with a frequency of 36.3%, 27.1%, and 14.4%, respectively; and the meridians of these herbs were found to be the spleen meridian and the stomach meridian, with

a frequency of 22.6%, and 17.9%, respectively. By correlation analysis, it was found that the drug pairs in descending order of co-occurrence frequency were Wu Zhu – Huang Lian, Licorice – Chai Hu, Semen Xie – Huang Lian, Semen Xie – Licorice, White Peony – Huang Lian, and so on, while the drug pairs in descending order of confidence were Wu Zhu $\rightarrow$ Huang Lian, White Peony $\rightarrow$ Huang Lian, Semen Xie $\rightarrow$ Huang Lian, Huang Lian $\rightarrow$ Wu Zhu, and so on. By hierarchical cluster analysis of the top 20 high-frequency Chinese medicines in terms of frequency, six cluster combinations could be obtained, as follows: Category I: Huanglian, Wu Zhuzhu, Glycyrrhiza glabra, Chaihu; Category II: Semixia, Scutellaria baicalensis; Category III: Haixiao, Zhebeimu, Paeoniae lactiflora, Chenpi, Hovenia citriodora, Fragrant herbs; Category IV: Poria, Atractylodis macrocephala; Category V: Dandelion, Gardenia jasminoides, Mudanpi; and Category VI: Coriolus versicolor, Cyperus rotundus, Ochracea. By factor analyzing the 23 high-frequency Chinese medicines that were used ≥ 35 times, the following 9 main factors could be obtained: F1: Mudanpi, Gardenia, Oyster; F2: Cornu Cervi Pantotrichum, Rhizoma Coptidis; F3: Dai Ochre, Coriolus Versicolor, Pericarpium Citri Reticulatae; F4: Poria, Atractylodes Macrocephala; F5: Hovenia Citri Reticulatae, Citri Reticulatae, Aroma Acorus; F6: Scutellaria Baicalensis, Semen Aesculi, Radix et Rhizoma Ginseng; F7: Cuttlebone, Zhenbeimu; F8: Chai Hu; F9: Bai Pei Paeoniae Alba, Pu Gong Ying. A complex network analysis of the 170 herbs involved in the literature revealed that the core prescriptions for the treatment of GERD of the liver-stomach-heat type were Wu Zhu, Huang Lian, Glycyrrhiza glabra, Chai Hu, Hanxia,

Paeonia lactiflora, *Pericarpium Citri Reticulatae*, Cuttlebone, and *Citrus aurantium*.

Conclusion: Modern Chinese medicine practitioners believe that GERD of the liver-stomach-heat type is located in the liver, spleen and stomach, and that the etiology of the disease is that the liver wood is full of fire, which violates the stomach earth, and there is a disharmony between the liver and the spleen. Most of them advocate treating GERD of the liver-stomach-heat type from the perspective of the liver, while not forgetting to harmonize the stomach and reduce reversal of the stomach to relieve pain. The formula is characterized by the use of pungent, bitter, cold and warm, and the treatment is based on clearing heat from the liver and lowering rebelliousness of the stomach, while strengthening the spleen and drying dampness, and suppressing acidity and relieving pain.

Keywords: Gastroesophageal reflux disease (GERD); Liver-stomach depression and heat type; Data mining; Medication pattern

中英文缩略词对照表

缩写	英文全称	中文全称
GERD	Gastroesophageal reflux disease	胃食管反流病
ERD	erosive reflux disease	糜烂性反流病
RE	Reflux esophagitis	反流性食管炎
NERD	non-erosive reflux disease	非糜烂性反流病
BE	Barrett's esophagus	巴雷特食管
RGERD	Refractory gastroesophageal reflux disease	难治性胃食管反流病
PPI	Proton pump inhibitors	质子泵抑制药
RH	reflux hypersensitivity	反流高敏感
FH	functional heartburn	功能性烧心
DM	Data mining	数据挖掘
HH	hiatal hernia	食管裂孔疝
GEJ	gastroesophageal junction	胃食管交界区
HREM	high resolution esophageal manometry	高分辨率食管测压

前 言

胃食管反流病(gastro-esophageal reflux disease, GERD)在现代社会中十分常见,其定义为消化道反流物使与之接触的组织黏膜酸暴露异常而使得黏膜出现糜烂、溃疡等损伤,从而出现相关的不适症状或并发症的一种疾患。临床常见症状有反酸、烧心、上腹痛及胸骨后疼痛等,部分患者反流物可到达口腔、咽部等,从而引起咽部不适、哮喘等食管外症状,并发症包括食管缩短、食管狭窄、食管癌前病变等。随着我国经济的持续增长,人们的生活方式也发生改变,GERD 发病率亦呈现上升趋势。与此同时消化内镜的普及程度和人们对于胃镜检查的接受程度在逐渐提高,越来越多的胃食管反流病患者被检出,人们对该病的重视程度也在提高。

GERD 的发病机制十分复杂,尚未明确,目前认为主要与胃食管交界区(gastroesophageal junctio, GEJ)功能结构障碍、食管廓清功能下降、胃食管动力下降、反流通道的易感性等有关,治疗上首选口服质子泵抑制剂(Proton pump inhibitors, PPI),并联合使用促动力药、黏膜保护剂、抗焦虑抑郁药等。但长期口服 PPI 会产生许多副作用,此外还有内镜下治疗和外科治疗,亦有术后粘连等并发症和手术费用高昂等诸多问题。

GERD 是现代医学所定义的一种疾病名称,传统医学并无此概念,根据本病病因病机及主症,通常将其归于“吞酸”、“噯酸”、“食管瘁”、“反胃”等范畴。本病病位在食管和胃,与肝、胆、脾等脏腑密切相关,主要分为以下 7 种证型:肝胃郁热证、胃阴不足证、胆火上逆证、气郁痰阻证、胸阳不振证、中虚气逆证、脾虚湿热证。其中肝胃郁热证较为常见。近年来,越来越多的研究表明,中医药可通过多靶点、多层次治疗该病,对于 GERD 患者食管黏膜损伤的修复、胃肠动力的促进、疾病复发率的降低、患者症状的缓解等方面有独特的优势。但由于临床上众多医家对于 GERD 的认识各执己见,使得中医药治疗该病取得的疗效高低不一,因此

迫切需要利用科学的现代信息技术即通过数据挖掘的研究方法,将现有中医药治疗 GERD 的文献数据充分利用,对其进行收集整理、挖掘分析、归纳总结,进而发现现代医家治疗该病的共同特点,分析得出用药规律。

因此,本研究拟运用古今医案云平台软件挖掘现代中医治疗肝胃郁热型 GERD 的用药规律和核心处方,以期为临床医师和研究人员在本病的临床治疗和科研工作中提供一定的参考与借鉴。

正文

1 研究目的

本研究基于古今医案云平台,收集现代中医治疗肝胃郁热型 GERD 的文献资料进行挖掘分析,运用频数分析、聚类分析、关联分析、因子分析、复杂网络分析等方法,对治疗肝胃郁热型 GERD 的常用药物、核心药对、药组以及核心处方进行分析,探讨其运用思路及理论基础,以期为临床治疗肝胃郁热型 GERD 提供思路借鉴,为后续的研究提供参考。

2 研究对象

2.1 数据来源

以 CNKI、维普中文期刊服务平台、万方数据知识服务平台、中国生物医学文献数据库为数据来源,采纳的文献均为中医药治疗肝胃郁热型胃食管反流病的临床研究类文献。

2.2 纳入标准

(1) 所有纳入的文献都需符合中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会制订的《胃食管反流病中西医结合诊疗共识意见(2017 年)》^[1]肝胃郁热型的诊断标准,且文献资料完整;

(2) 所纳入的文献均为临床研究类文献,符合随机对照分组;

(3) 所纳入文献均以中药汤剂口服(不含免煎剂、粉剂、丸剂、膏方等)治疗为主,且总样本量 ≥ 30 例,临床治疗总有效率 $\geq 85\%$,差异有统计学意义,文献结论明确有疗效;

(4) 所纳入文献中使用的中药处方中药物组成及剂量均明确,且处方中药物超过 2 味;

(5) 重复研究、文章内容雷同、一稿多投者,只选取其中 1 篇。

(6) 若文献中涉及复诊方或辨证加减方,则只纳入初诊方或原始处方。

2.3 排除标准

(1) 与纳入标准不相符的文献;

- (2) 病例来源不明确，不符合临床实际情况的文献；
 - (3) 诊断不明确，或者合并有其他疾病和并发症的文献，如合并食管溃疡、食管裂孔疝、食管癌等；
 - (4) 联合使用其他中医外治法，如（针灸、推拿、耳穴等），或临床疗效评定单一的文献；
 - (5) 名医经验、综述、流行病学研究、meta 分析、系统评价、动物实验研究、药理研究、理论探讨等文献；
- 符合以上任何一项，则不予纳入。

3 研究方法

3.1 检索方式

检索发表于上述数据库中，中医药治疗肝胃郁热型 GERD 的临床研究类文献，文献检索时间为建库至 2023 年 12 月。检索策略以 CNKI 为例（主题为“胃食管反流病” or “反流性食管炎” or “非糜烂性反流病” or “巴雷特食管”）and（关键词为“肝胃郁热”）and（关键词为“临床观察” or “临床研究”）。通过两次人工检索，结合上述制定的纳排标准，筛选出符合要求的文献。

3.2 数据筛选及提取

首先阅读文献的标题和摘要进行文献初筛，随后通过仔细阅读全文，结合制定的纳排标准，逐一进行筛选，最终挑选出符合要求的文献，即处方数据。按照序号、篇名、第一作者、方剂名称、中药组成及剂量等信息逐一录入 Excel 表格，即建立肝胃郁热型胃食管反流病数据库，并且由双人反复核查数据库。

3.3 数据清洗

为了避免数据录入过程中数据库中的方剂和中药名称在描述上的不一致而使得无法获得需要的结果，因此需要进行数据清洗。在古今医案云平台（V2.3.7）中设置中药及方剂规则库，随后将数据库手动导入古今医案云平台后执行标准化。

3.3.1 中药名称规范化

由于不同地区、不同历史时期中药名称不同，药材产地、炮制工艺、并开（一个药代表两种及以上的药）、简写、医生个人习惯等差异，同一种药物也有不同的名称，因此有必要对中药名称进行规范化和统一化处理。规范标准主要参考 2020 年出版的《中华人民共和国药典》。规范原则具体如下所述：①对于炮制加工方法不同，而药物性味归经及功效相近者，规范为相同名称，如炒白术、生白术规范为白术，对于炮制方法对药物性味归经及功效主治影响较大者，则作为不同的药物分别录入，例如生大黄和大黄炭、生姜和干姜；②对于以药物产地命名者，统一规范为中国药典的名称，如川黄连规范成黄连；③对于药物有别名者，以中国药典名称为标准，统一为同一名称，如乌贼骨统一为海螵蛸，玄胡统一为延胡索；④对于药物用药部位有差异，但主治功效相近者，规范为同一名称，如紫苏叶、紫苏梗标准化为紫苏，对于药物用药部位不同，而药理效应亦不同者，则分别录入。具体如表 1 所示。

表 1 中药名称规范化对照表

序号	标准化前名称	标准化后名称
1	法半夏、清半夏、姜半夏	半夏
2	淮山药、怀山药	山药
3	紫苏叶、紫苏梗、苏叶	紫苏
4	生黄芪、炙黄芪	黄芪
5	川朴、制厚朴、姜厚朴	厚朴
6	煅牡蛎、生牡蛎	牡蛎
7	炒白术、焦白术、生白术	白术
8	生甘草、炙甘草	甘草
10	川黄连、川连、炒黄连	黄连
11	生麦芽、炒麦芽、炒谷芽	麦芽

12	玄胡、醋延胡索	延胡索
13	炒枳壳、生枳壳、麸炒枳壳	枳壳
14	炒栀子、山栀、焦山栀	栀子
15	炒柴胡、北柴胡、醋柴胡	柴胡
17	杏仁、炒苦杏仁	苦杏仁
18	八月札	预知子
19	...	...

3.3.2 方剂名称规范化

①方剂名称明确者，按照文献中原名称录入；

②同一首方的加减，按照原方名称录入；

③文献中自拟方，若有自拟名，则按自拟名录入，若无自拟名，则根据其治法名录入。

3.4 数据导入

将以上规范化后的数据逐一导入古今医案云平台(V2.3.7)分析池中，再利用数据挖掘分析模块中的各种方法，对方剂、中药的相关数据进行挖掘分析。

3.5 数据挖掘分析

3.5.1 频数分析

对文献中涉及到的方剂、中药功效、属性及其剂量等数据进行频数统计，从而分析发现其临床价值。

3.5.2 药物关联规则分析

分析探讨药物之间的关联，从而发现有价值的药对及药组。

3.5.3 层次聚类分析

对排名靠前的高频药物进行分层聚类分析，发现并分析讨论有价值的新处方，总结中医治疗肝胃郁热型 GERD 的规律。

3.5.4 因子分析

对文献中出现的高频中药进行因子分析,发现其内在联系,归纳并分析潜在的药物组合及其治法。

3.5.5 复杂网络分析

对文献中所涉及的 170 味中药进行复杂网络分析,发现并且分析现代中医治疗肝胃郁热型 GERD 的核心处方。

4 研究结果

4.1 方剂统计

本研究共收集到 161 首处方数据,将其拆分后得到 138 首不同方剂。其中频次 ≥ 3 次的方剂有 20 种,以下 5 种方剂占比较高:左金丸(频次为 30 次,占比为 18.63%)、柴胡疏肝散(频次为 14 次,占比为 8.70%)、旋覆代赭汤(频次为 11 次,占比为 6.83%)、化肝煎(频次为 10 次,占比为 6.21%)和乌贝散(频次为 5 次,占比为 3.11%)。因和胃降逆汤、清肝和胃汤、解郁清胃汤为医家自拟经验方,因此不进行具体分析。具体如表 2、图 1 所示。

表 2 方剂频次表

序号	方剂名称	频次	百分比	序号	方剂名称	频次	百分比
1	左金丸	30	18.63%	11	丹栀逍遥散	4	2.48%
2	柴胡疏肝散	14	8.70%	12	疏肝清胃散	4	2.48%
3	旋覆代赭汤	11	6.83%	13	疏肝和胃方	4	2.48%
4	化肝煎	10	6.21%	14	清肝和胃方	4	2.48%
5	和胃降逆汤	8	4.97%	15	半夏泻心汤	4	2.48%
6	清肝和胃汤	6	3.73%	16	开郁降逆汤	4	2.48%
7	解郁清胃汤	5	3.11%	17	疏肝清热和胃方	3	1.86%
8	乌贝散	5	3.11%	18	栀子甘草豉汤	3	1.86%
9	加味化肝煎	4	2.48%	19	小柴胡汤	3	1.86%
10	清胃降逆方	4	2.48%	20	清郁和降汤	3	1.86%

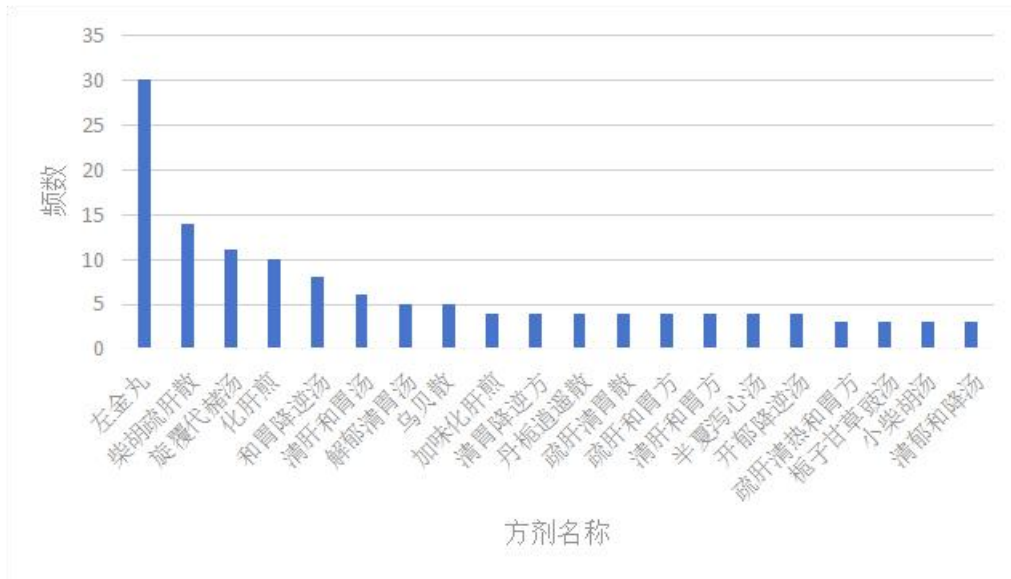


图 1 方剂频数柱状图

4.2 用药统计

4.2.1 中药频数统计

研究共纳入 228 首中药处方，其中共出现 170 味中药，对其进行频数分析。结果显示，药物使用总频次为 2713 次。其中用药频率 ≥ 20 次的共 32 味。其中使用频数 ≥ 60 次的依次是：黄连（180 次，占比为 78.95%，平均剂量 7.09g，最小剂量 3g，最大剂量 30g），甘草（160 次，占比为 70.18%，平均剂量 6.34g，最小剂量 1.5g，最大剂量 15g），吴茱萸（154 次，占比为 67.54%，平均剂量 3.79g，最小剂量 1g，最大剂量 12g），柴胡（144 次，占比为 63.16%，平均剂量 11.04g，最小剂量 6g，最大剂量 25g），半夏（126 次，占比为 55.26%，平均剂量 10.92g，最小剂量 3g，最大剂量 90g），陈皮（109 次，占比为 47.81%，平均剂量 10.54g，最小剂量 2g，最大剂量 90g），白芍（106 次，占比为 47.81%，平均剂量 13.87g，最小剂量 6g，最大剂量 30g），海螵蛸（101 次，占比为 44.30%，平均剂量 19.32g，最小剂量 3g，最大剂量 100g），枳壳（90 次，占比为 39.47%，平均剂量 11.21g，最小剂量 4.5g，最大剂量 30g），茯苓（79 次，占比为 34.65%，平均剂量 15.2g，最小剂量 5g，最大剂量 45g），浙贝母（75 次，占比为 32.89%，平均剂量 11.88g，最小剂量 5g，最大剂量 25g），栀子（69 次，占比为 30.26%，平均剂量 10.86g，最小剂量 5g，最大剂量

24g), 旋覆花 (68 次, 占比为 29.82%, 平均剂量 12.85g, 最小剂量 6g, 最大剂量 30g), 黄芩 (64 次, 占比为 28.07%, 平均剂量 10.45g, 最小剂量 5g, 最大剂量 15g), 瓦楞子 (60 次, 占比为 26.32%, 平均剂量 21.9g, 最小剂量 3g, 最大剂量 30.1g)。具体如表 3、图 2 所示。

表 3 中药频次分布表 (频数≥20)

序号	药物	频次	频率	序号	药物	频次	频率
1	黄连	180	78.95%	17	牡丹皮	52	22.81%
2	甘草	160	70.18%	18	香附	52	22.81%
3	吴茱萸	154	67.54%	19	代赭石	50	21.93%
4	柴胡	144	63.16%	20	蒲公英	45	19.74%
5	半夏	126	55.26%	21	枳实	40	17.54%
6	陈皮	109	47.81%	22	牡蛎	40	17.54%
7	白芍	106	46.49%	23	党参	35	15.35%
8	海螵蛸	101	44.30%	24	厚朴	35	15.35%
9	枳壳	90	39.47%	25	川楝子	31	13.60%
10	茯苓	79	34.65%	26	竹茹	31	13.60%
11	浙贝母	75	32.89%	27	郁金	29	12.72%
12	栀子	69	30.26%	28	延胡索	29	12.72%
13	旋覆花	68	29.82%	29	白及	28	12.28%
14	黄芩	64	28.07%	30	生姜	27	11.84%
15	瓦楞子	60	26.32%	31	紫苏	26	11.40%
16	白术	56	24.56%	32	大枣	25	10.96%

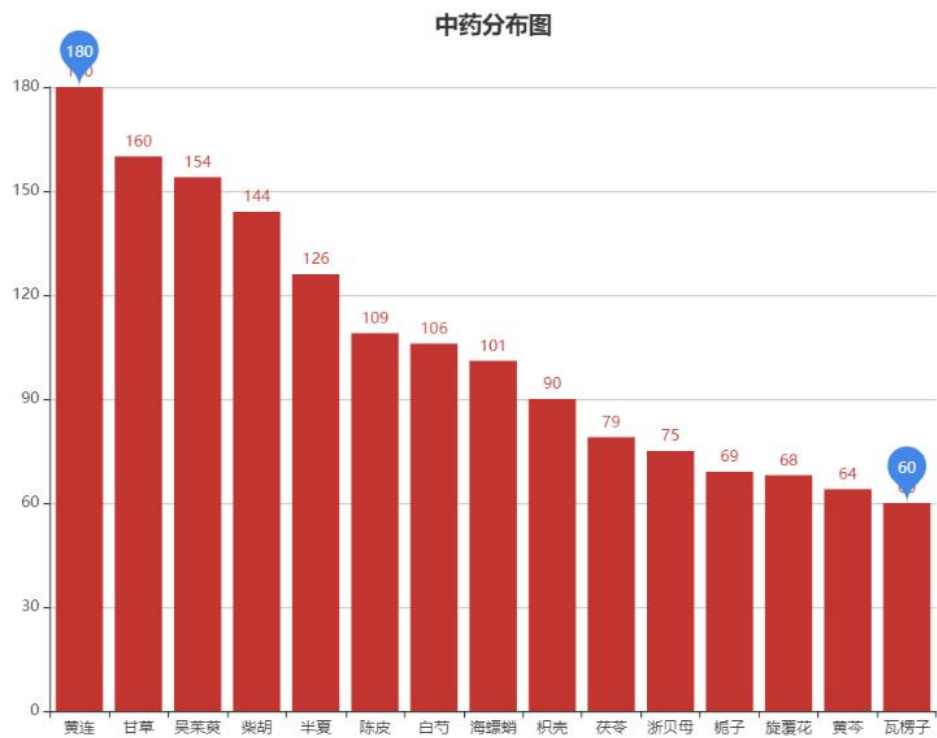


图 2 高频药物柱状图（频数≥60）

4.2.2 中药功效统计

将文献中出现的 170 味中药导入中药功效模块进行频数统计分析，发现共有 283 种功效，总频数为 7758 次。按频次从高到低排列，频次>160 次的功效依次为：降逆止呕（291 次）、燥湿化痰（258 次）、泻火解毒（244 次）、清热燥湿（244 次）、清热解毒（218 次）、疏肝解郁（196 次）、制酸止痛（162 次）、补脾益气（160 次）、缓急止痛（160 次）、祛痰止咳（160 次）、调和诸药（160 次）；频次>120 次的功效共有 19 种，具体如表 4 所示。

表 4 功效频次表

序号	功效	频次	序号	功效	频次
1	降逆止呕	291	11	调和诸药	160
2	燥湿化痰	258	12	散寒止痛	156
3	泻火解毒	244	13	助阳止泻	154
4	清热燥湿	244	14	升举阳气	146

5	清热解毒	218	15	解表退热	144
6	疏肝解郁	196	16	理气宽中	142
7	制酸止痛	162	17	收敛止血	136
8	补脾益气	160	18	消痞散结	126
9	缓急止痛	160	19	安胎	120
10	祛痰止咳	160			

4.2.3 中药属性统计

将文献中出现的 170 味中药导入中药属性四气模块中进行频数统计分析,其结果显示共有 9 种药性,按频次降序排列如下:温(628 次)、微寒(585 次)、寒(563 次)、平(470 次)、热(168 次)、微温(117 次)、凉(27 次)、大寒(3 次)、大热(1 次)。其中温、微寒、寒、平使用最频繁,使用频率分别为 24.5%、22.8%、22.0%、18.3%。具体如表 5、图 3 所示。

表 5 中药四气频次统计

序号	四气	频次	序号	四气	频次
1	温	628	6	微温	117
2	微寒	585	7	凉	27
3	寒	563	8	大寒	3
4	平	470	9	大热	1
5	热	168			

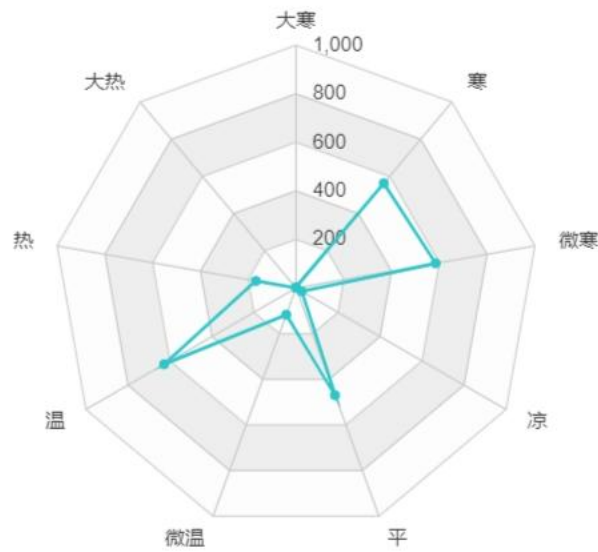


图 3 四气雷达图

将文献中出现的 170 味中药导入中药属性五味模块中进行频数统计分析，其结果显示共有 13 种药味，按频次降序排列如下：苦（1569 次）、辛（1170 次）、甘（623 次）、咸（287 次）、酸（263 次）、涩（148 次）、微苦（107 次）、淡（103 次）、微甘（54 次）、微辛（1 次）、微咸（0 次）、微酸（0 次）、微涩（0 次）；其中苦、辛、甘使用最频繁，使用频率分别为 36.3%、27.1%、14.4%。具体如表 6、图 4 所示。

表 6 中药五味频次统计

序号	五味	频次	序号	五味	频次
1	苦	1569	8	淡	103
2	辛	1170	9	微甘	54
3	甘	623	10	微辛	1
4	咸	287	11	微咸	0
5	酸	263	12	微酸	0
6	涩	148	13	微涩	0
7	微苦	107			

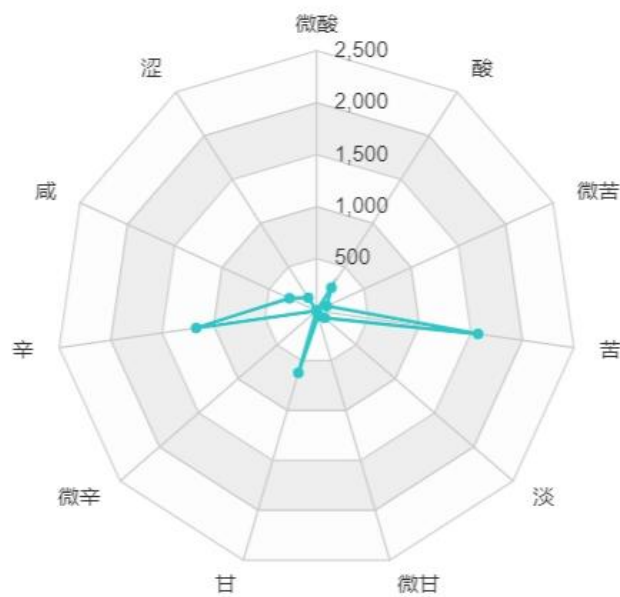


图 4 五味雷达图

将文献中出现的 170 味中药导入中药属性归经模块中进行频数统计分析，其结果按频次降序排列如下：脾经（1460 次）、胃经（1157 次）、肺经（1083 次）、肝经（929 次）、心经（616 次）、肾经（514 次）、胆经（262 次）、大肠经（159 次）、三焦经（136 次）、膀胱经（71 次）、小肠经（44 次）、心包经（26 次）；其中使用较频繁的有脾经、胃经、肺经、肝经、心经、肾经；脾经、胃经使用频率最高，分别为 22.6%、17.9%。具体如表 7、图 5 所示。

表 7 中药归经频次统计

序号	归经	频次	序号	归经	频次
1	脾	1460	7	胆	262
2	胃	1157	8	大肠	159
3	肺	1083	9	三焦	136
4	肝	929	10	膀胱	71
5	心	616	11	小肠	44
6	肾	514	12	心包	26

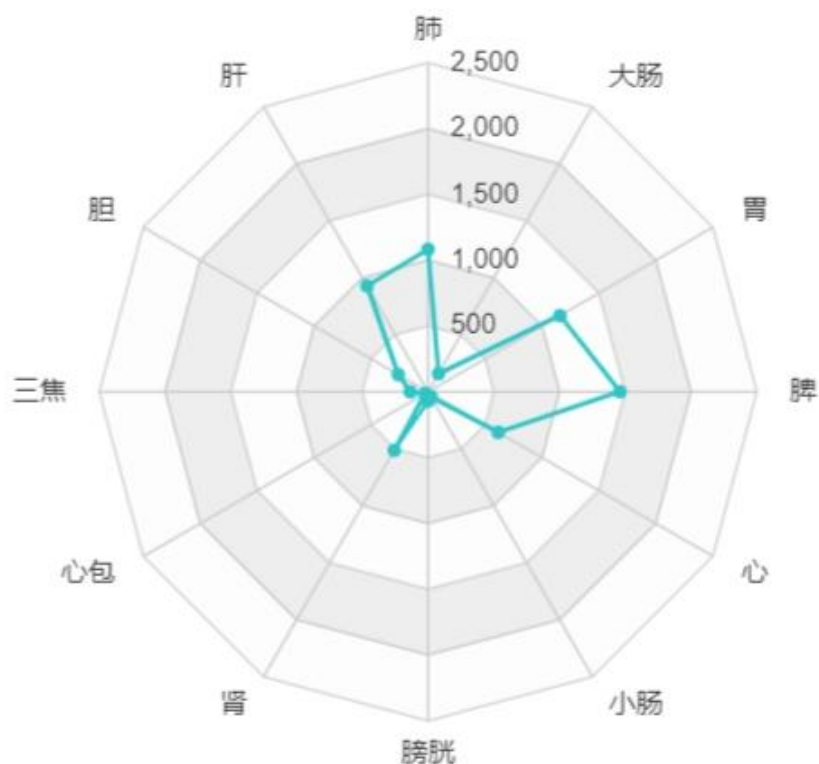


图 5 归经雷达图

4.2.4 中药关联分析

关联规则又称关联挖掘,是指从数据库中寻找两个对象集合或项目集合之间的频繁模式、关联、相关性的过程,运用关联规则分析处方用药时,选择适当的支持度、置信度和提升度,从而挖掘出关联性高的药物,当多个药物存在潜在关联时,则形成新的处方。

将文献中出现的 170 味中药导入关联分析模块进行相关性分析,设置置信度为 0.7、支持度为 0.3,提升度大于 1.0,支持度是指前项和后项同时出现的概率,置信度是指前项出现时,后项出现的概率,提升度则是指前项出现的情况下,同时出现后项的概率与只出现后项概率的比值,其数值越高则提示两者越相关,共发现中药药对共 15 对。按同现频次降序排列,前 5 组中药药对依次如下:吴茱萸-黄连、甘草-柴胡、半夏-黄连、半夏-甘草、白芍-黄连;具体如表 8 所示。

表 8 中药关联频次表

中药	中药	支持度	置信度	提升度	共现度
吴茱萸	黄连	0.66	0.98	1.24	151
黄连	吴茱萸	0.66	0.84	1.24	151
甘草	柴胡	0.5	0.71	1.12	114
柴胡	甘草	0.5	0.79	1.13	114
半夏	黄连	0.47	0.85	1.08	107
半夏	甘草	0.42	0.76	1.08	96
白芍	黄连	0.4	0.86	1.09	91
陈皮	黄连	0.39	0.82	1.04	89
海螵蛸	黄连	0.36	0.82	1.04	83
白芍	吴茱萸	0.36	0.77	1.14	82
白芍	柴胡	0.36	0.77	1.22	82
海螵蛸	吴茱萸	0.36	0.8	1.18	81
陈皮	吴茱萸	0.34	0.71	1.05	77
枳壳	黄连	0.33	0.84	1.06	76
枳壳	吴茱萸	0.31	0.78	1.15	70

将上述 15 对药物组合按置信度降序排序，置信度较高组合为：吴茱萸→黄连、白芍→黄连、半夏→黄连、黄连→吴茱萸等，具体如表 9 所示。药物关系图如图 6 所示。

表 9 中药关联规则表

中药	中药	支持度	置信度	提升度	共现度
吴茱萸	黄连	0.66	0.98	1.24	151
白芍	黄连	0.4	0.86	1.09	91
半夏	黄连	0.47	0.85	1.08	107
黄连	吴茱萸	0.66	0.84	1.24	151
枳壳	黄连	0.33	0.84	1.06	76
陈皮	黄连	0.39	0.82	1.04	89
海螵蛸	黄连	0.36	0.82	1.04	83
海螵蛸	吴茱萸	0.36	0.8	1.18	81
柴胡	甘草	0.5	0.79	1.13	114
枳壳	吴茱萸	0.31	0.78	1.15	70
白芍	吴茱萸	0.36	0.77	1.14	82
白芍	柴胡	0.36	0.77	1.22	82
半夏	甘草	0.42	0.76	1.08	96
甘草	柴胡	0.5	0.71	1.12	114
陈皮	吴茱萸	0.34	0.71	1.05	77

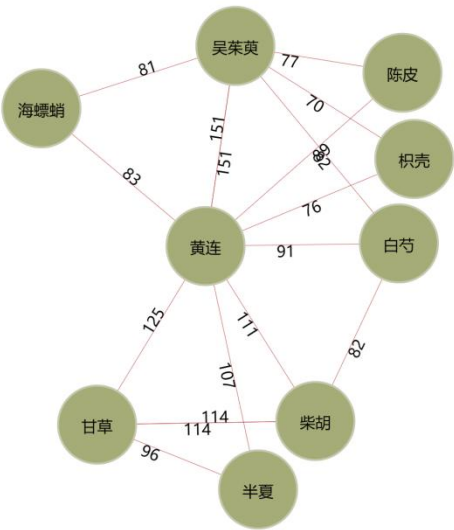


图 6 置信度为 0.7、支持度为 0.3 的药物关系网络图

4.2.5 高频中药聚类分析

采用欧式距离和最长距离法，将文献中出现的 170 味中药中频次排名前 20 位的药物进行层次聚类分析，可视化形式选择竖向聚类图及圆形竖向聚类图，如图 7、图 8 所示。根据其结果进行方剂识别得出以下 3 个方剂：黄连，吴茱萸，白芍（戊己丸）；白芍，甘草（芍药甘草汤）；黄连，吴茱萸（左金丸）。

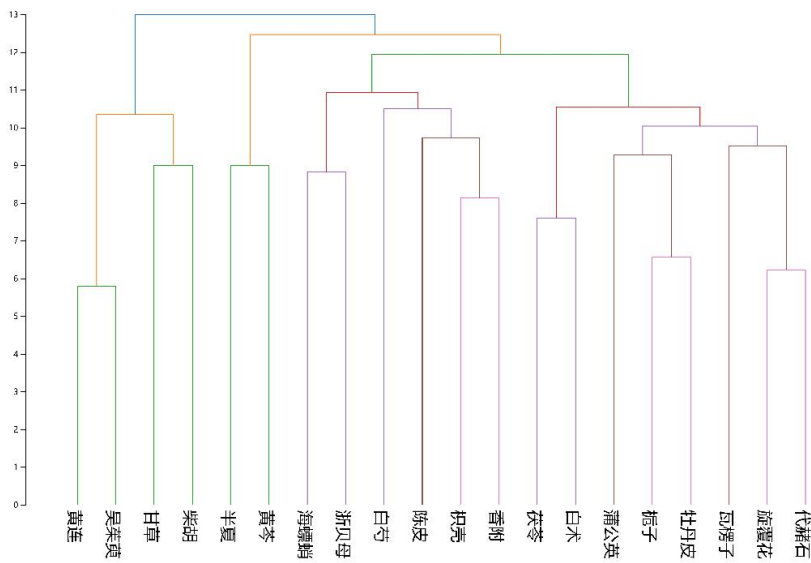


图 7 高频中药竖向聚类图

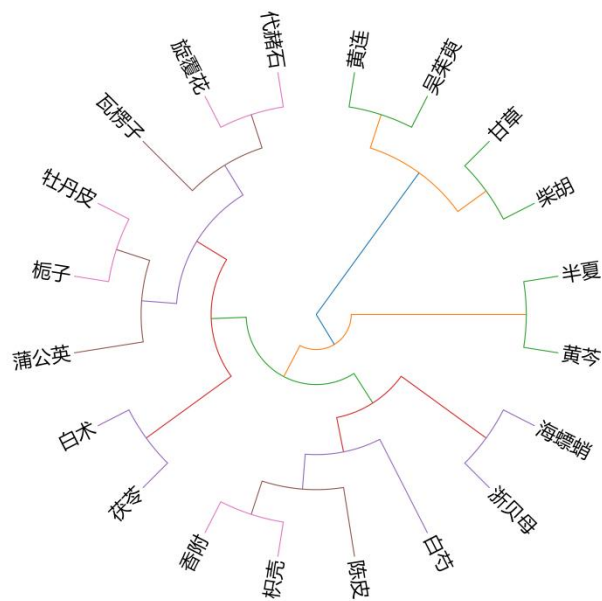


图 8 高频中药圆形竖向聚类图

基于上述聚类图 7、图 8，并结合理论及临床知识，可得出 6 个聚类组合：①黄连、吴茱萸、甘草、柴胡；②半夏、黄芩；③海螵蛸、浙贝母、白芍、陈皮、枳壳、香附；④茯苓、白术；⑤蒲公英、栀子、牡丹皮⑥瓦楞子、旋覆花、代赭石

4.2.6 因子分析

因子分析又叫做因素分析，是基于降维的思想，从诸多变量中提取出共性因素的统计技术，即通过因子分析发现某几种药物可归于某一类，从而发现其临床使用规律以及某疾病的用药规律。对使用频次 ≥ 35 次的前 23 味高频中药进行因子分析，归纳中药组成。经分析，KMO 检验结果：Overall MSA=0.58(>0.5)，Bartlett 检验结果： $P=7.134654e-122$ ($P<0.05$)，可见各药物间有一定的相关性，且各药物不独立存在，数据适合做因子分析。综合图 9 碎石图曲线下降过程中存在的明显拐点，确定保留的因子个数为 9 个，因子分解可靠性的 Tucker Lewis 指数=0.921，RMSEA 指数=0.035，可见模型拟合度较好。因子分析结果具体如图 10 所示。

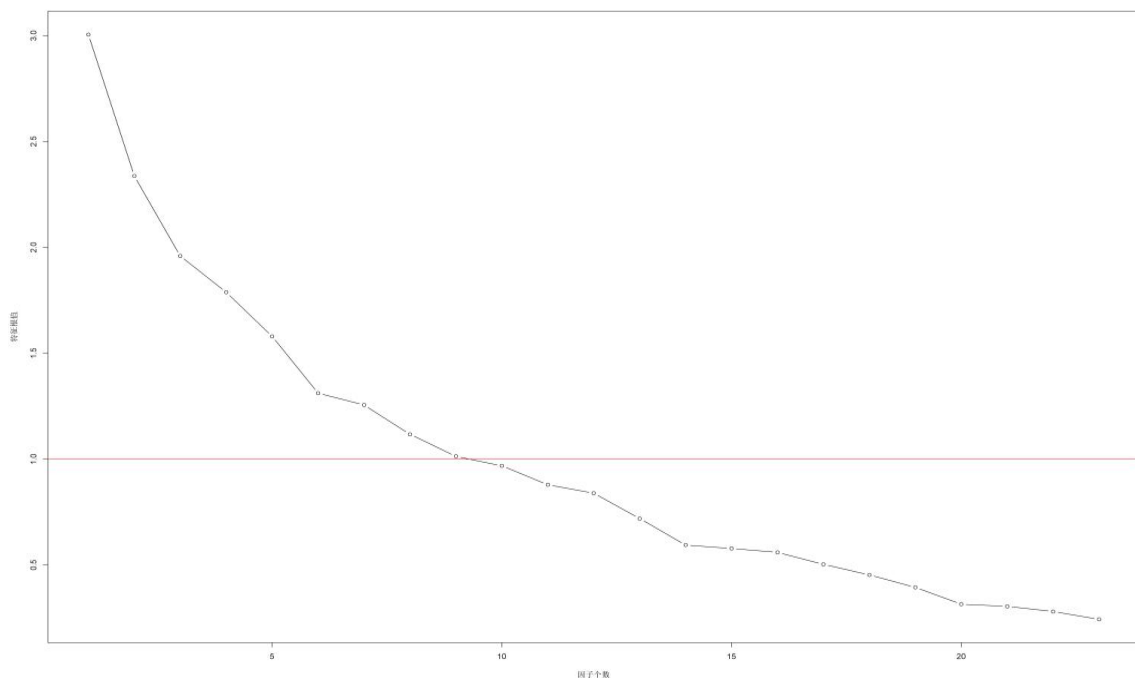


图 9 碎石图

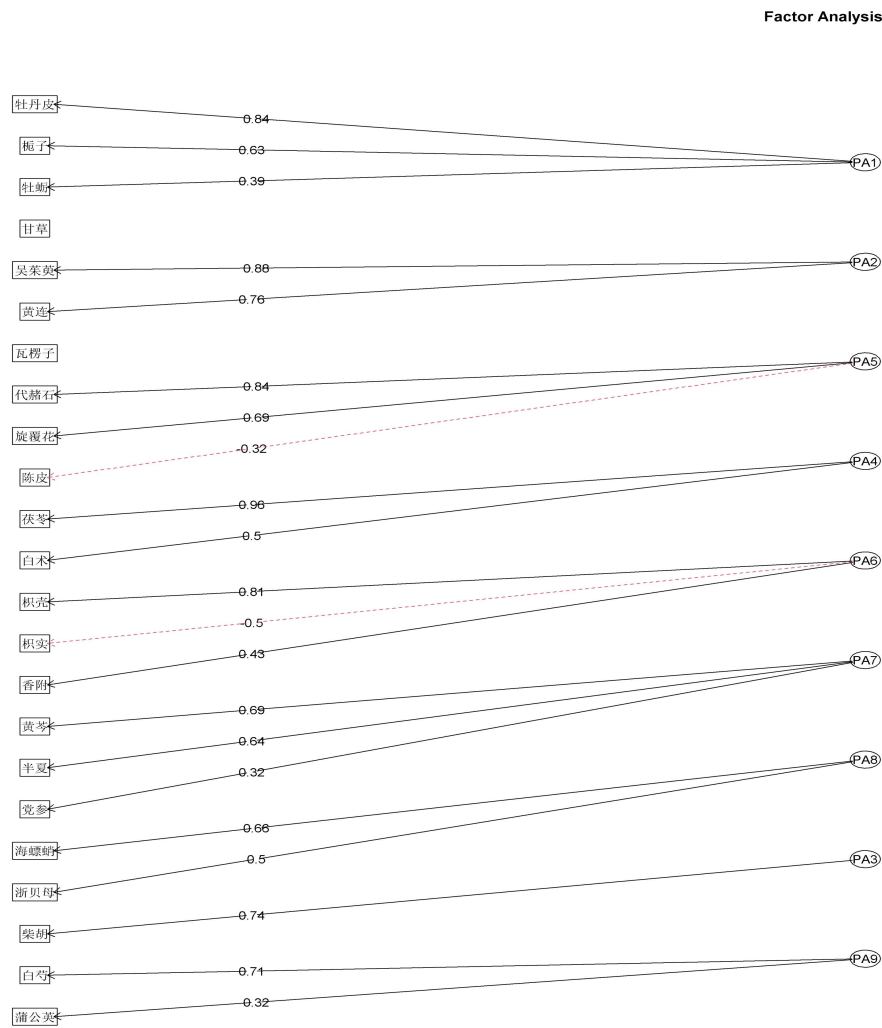


图 10 因子分析结果图

4.2.7 复杂网络分析

复杂网络分析是一种基于统计模型的方法,通过抽象过滤复杂的背景信息,保留基本结构,从而发现事物内在的特征,获得核心的处方网络。将各药物之间的关系抽象为边,留下在有权网络中认为是重要的边,而边的节点为核心处方组成药物,将其依次相互连接,即构建出核心方药组成。使用古今医案云平台中“复杂网络分析”模块将文献中出现的 170 味中药进行数据挖掘,同时设置边权重为 70,分析类型选择普通关系,分析结果表明核心处方中共包括以下 9 味中药:甘草、柴胡、半夏、白芍、陈皮、海螵蛸、枳壳、吴茱萸、黄连,具体如图 11、表 10 所示。

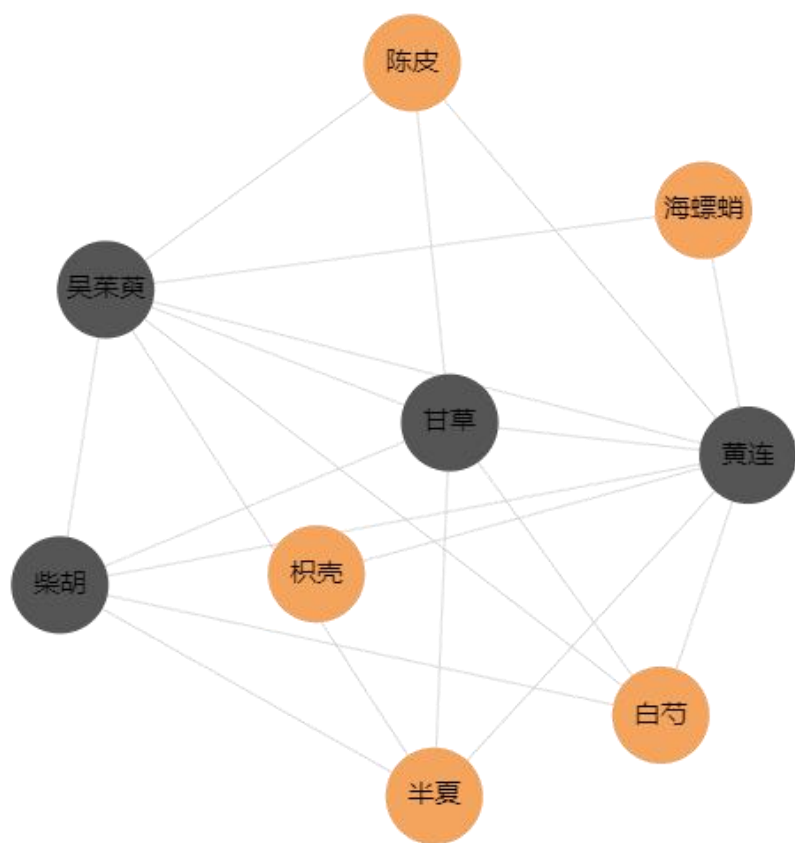


图 11 边权重≥70 中药复杂网络图

表 10 中药节点权重表

序号	节点名称	节点名称	权重	序号	节点名称	节点名称	权重
1	吴茱萸	黄连	147	11	黄连	海螵蛸	82
2	黄连	甘草	123	12	柴胡	白芍	82
3	柴胡	甘草	116	13	半夏	吴茱萸	81
4	柴胡	黄连	109	14	柴胡	半夏	80
5	半夏	黄连	105	15	吴茱萸	海螵蛸	80
6	吴茱萸	甘草	102	16	白芍	吴茱萸	80
7	半夏	甘草	98	17	吴茱萸	陈皮	76
8	柴胡	吴茱萸	95	18	黄连	枳壳	74
9	白芍	黄连	90	19	甘草	陈皮	71
10	黄连	陈皮	88	20	白芍	甘草	71

讨 论

1 方剂分析

本研究将收集的 161 首处方数据进行拆分,共得到 138 首不同的方剂,通过频数统计后,分析得出治疗肝胃郁热型 GERD 的主要方剂除自拟经验方外为:左金丸、化肝煎、柴胡疏肝散、旋覆代赭汤、乌贝散等。现将上述方剂简要分析如下:

1.1 左金丸

左金丸又名萸连丸,由黄连和吴茱萸组成,首次记载于《丹溪心法》,以清泻肝火、降逆止呕为主要功效,具有寒热并调、辛开苦降、肝胃同治的配伍特点。胡天锡在《医宗金鉴》中表示^[2]:“此泻肝火之正剂。独用黄连为君,以实则泻子之法,以直折其上炎之势;吴茱萸从类相求.....而制从金也。”《药鉴》言其专治吞吐酸水,相关专家共识亦推荐肝胃郁热型 GERD 使用柴胡疏肝散合左金丸加减治疗^[3]。有研究表明左金丸作用机制为各活性成分之间通过调控炎症反应、细胞增殖和凋亡等途径^[4],从而抑制胃酸的分泌、免疫炎症、氧化应激来发挥对 GERD 的治疗作用^[5]。此外左金丸还可以治疗多种消化系统疾病^[6]。

1.2 化肝煎

化肝煎首次记载于《景岳全书·新方八陈·寒阵》,药物组成为青皮、陈皮、芍药、丹皮、栀子(炒)、泽泻、土贝母,以疏肝理气、泻热和胃为主要功效,体现了“木郁达之”的治法。其最大特点是善解肝气郁火,为治疗肝郁化火之证的代表方^[7,8],《竹林女科秘传》亦云:“怒动肝火者,化肝煎”。有研究表明化肝煎可能是通过脂质信号通路调控炎症、细胞因子反应等发挥治疗作用^[9]。

1.3 柴胡疏肝散

肝胃郁热型 GERD,多由情志不遂导致肝疏泄失职,气机不畅,郁久

化热，胃失和降，胃气挟胃酸、胆汁等浊邪上逆引起。对此可选用柴胡疏肝散治之。柴胡疏肝散首载于《景岳全书》，由四逆散加减化裁而来，具体由陈皮、柴胡、川芎、枳壳、芍药、甘草、香附组成，其功效为疏肝解郁、行气止痛，是疏肝理气代表方。有研究表明柴胡舒肝散可通过降低 5-HT 分泌及转运，促进 5-HT₄R/AC/PKA/Ca²⁺平滑肌松弛效应活化，来改善反流性食管炎食管黏膜损伤^[10]，同时还有促进胃排空、增强人体免疫力、抗抑郁的作用^[11, 12]。

1.4 旋覆代赭汤

旋覆代赭汤由张仲景所创，是治疗中虚痰逆的经典处方，《伤寒论》中表述为“伤寒发汗，若吐若下，解后心下痞硬^[13]，噎气不除者，旋覆代赭汤主之。”，其药物组成为旋覆花、人参、生姜、代赭石、甘草炙、半夏、大枣，其功效为降逆化痰，益气和胃，原方主要用来治疗痰气痞证，而现已广泛适用于多种疾病，治疗气机升降失常类疾患疗效颇好^[14]。有研究表明其作用机制与机体的炎症级联反应、脑肠肽、食管下括约肌钙通道、信号通路、能量代谢有关^[15, 16]。

1.5 乌贝散

乌贝散为经验方，最早见于 1960 年的《消化性溃疡的有效方剂——复方乌贝散》一文中，载于《实用中药学》、《中华人民共和国药典》，由海螵蛸（去壳）、浙贝母组成，其功效为制酸止痛，收敛止血，有研究表明海螵蛸可有效中和胃酸，并且可以增强黏膜屏障功能^[17]，浙贝母具有止痛、消炎的作用，两者相合治疗胃酸过多疗效明显。

2 中药分析

2.1 中药频次统计分析

本研究共收集 161 首中药处方数据，共出现 170 味中药，使用总频次为 2713 次。其中频次 ≥ 20 次的中药有 32 味，是治疗肝胃郁热型 GERD 的主要药物。使用频次 ≥ 60 次的中药共有 15 味，主要包括黄连、甘草、吴茱萸、柴胡、半夏、陈皮、白芍、海螵蛸、枳壳、茯苓、浙贝母、栀子、

旋覆花、黄芩、瓦楞子。对上述 15 味高频中药重点分析如下：

黄连味苦^[18]，性寒，归心、脾、胃、肝、胆、大肠经，属于清热药，善于清热、燥湿、泻火、解毒。通过剂量统计分析，发现黄连使用频次为 180 次，占比为 78.95%，平均剂量 7.09g，最小剂量 3g，最大剂量 30g，且 6g 使用频次最高。因黄连大苦大寒，过量服用会损伤脾胃功能，因此用量不宜过大。《本草正义》言：“能降一切有余之湿热。”，《本草新编》亦表示黄连最泻火，善治吐利吞酸，且其以清泄心、胃之火见长，而现代人由于饮食结构改变，嗜食肥甘厚味及辛辣甜食，易致湿热互结，因此黄连正合肝胃郁热型 GERD 病机，标本兼顾。现代药理研究表明黄连具有抗炎、抑制胃酸分泌、促进黏膜愈合、抗肿瘤等作用^[19]。

甘草味甘^[18]，性平，归心肺、脾、胃经，属于补气药，善于补益脾气、清热解毒、祛痰止咳、止痛缓急、调和诸药。通过剂量统计分析，发现甘草使用频次为 160 次，占比为 70.18%，平均剂量 6.34g，最小剂量 1.5g，最大剂量 15g，且 6.0g 使用频次最高。其功效多、用途广，有国老之称，陶弘景亦曰：“此草最是众药之王^[20]，经方少有不用者。”，而治疗本病多取其调和诸药及清热之功。现代药理研究表示其所含化学成分能通过抑制胃酸和胃蛋白酶分泌等方式防治胃溃疡^[21]，此外还有抗抑郁、解痉、抗氧化、抗炎、抗肿瘤、免疫调节等多种作用^[22]。

吴茱萸味辛而苦^[18]，性热，归肝、脾、胃、肾经，属于温里药，善于散寒解郁、降逆止呕、助阳止泻。通过剂量统计分析，发现吴茱萸使用频次为 154 次，占比为 67.54%，平均剂量 3.79g，最小剂量 1g，最大剂量 12g，且 3g 使用频次最高。因其有小毒，药物用量要严格控制。李时珍在《本草纲目》中称其可开郁化滞，善治吞酸。而《本草衍义》言其“下气最速”，即擅于治疗胃失和降，胃气上逆之疾患。《药鉴》则称其顺肝木之性，故治吞吐酸水如神。治疗此病时常与黄连等苦寒之品相配，辛开苦降，同时起到佐助与反佐之效。现代药理研究表示其有抗肿瘤、抗炎、保护胃黏膜、调节胃肠动力及内脏敏感性等作用^[23]。

柴胡味苦而辛^[18]，性微寒，归肝、胆、肺经，属于解表药，善于疏肝解郁、升举阳气、解表解气。通过剂量统计分析，发现柴胡使用频次为 144 次，占比为 63.16%，平均剂量 11.04g，最小剂量 6g，最大剂量 25g，且 10g 使用频次最高。《神农本草经百种录》言：“柴胡，肠胃之药也……故其攻如此。”，即柴胡为消化系统常用药。徐景藩认为 GERD 病机以气郁为先导，多用升降法治疗。朱生樑亦主张从“六郁”论治该病，主张以“肝郁”为切入点，而柴胡其性轻清升散，功善条达肝气，为疏肝解郁之要药，在治疗本病时可以起到“欲降先升”的效果，使全方降中有升，增强调畅气机之功效。现代药理研究表示其有抗炎、保护肝脏、保护胃黏膜、抗抑郁、调节免疫等作用^[24]。

半夏味辛^[18]，性温，归脾、胃、肺经，属于化痰药，善于燥湿化痰、降逆止呕、消痞散结。通过剂量统计分析，发现半夏使用频次为 126 次，占比为 55.26%，平均剂量 10.92g，最小剂量 3g，最大剂量 90g，且 10g 使用频次最高。因其有毒，故要严格控制用量，且多经过炮制。张寿颐曰半夏“滑而善降”，即其有降胃气之功效，而胃失和降，胃气上逆是 GERD 基本病机，痰为 GERD 病理因素之一，因此使用半夏以取降逆祛痰之效。有药理研究表明其有抗炎、抗肿瘤、镇咳祛痰止呕、降低胃酸水平等作用^[25]。

陈皮味苦^[18]，性辛、温，归脾、肺经，属于理气药，善于理气健脾、燥湿化痰。通过剂量统计分析，发现陈皮使用频次为 109 次，占比为 47.81%，平均剂量 10.54g，最小剂量 2g，最大剂量 90g，且 10.0g 使用频次最高。《本草汇言》曰：“治病以调气为先^[26]，如欲调气健脾者，橘皮之功居其首焉。”。研究显示陈皮有抗炎、抗癌、促进胃排空等功效^[27, 28]。

白芍味苦而酸^[18]，性微寒，归肝、脾经，属于补虚药，善于养血调经、敛阴止汗、柔肝止痛、平抑肝阳。通过剂量统计分析，发现白芍使用频次为 106 次，占比为 47.81%，平均剂量 13.87g，最小剂量 6g，最大剂量 30g，

且 15g 使用频次最高。治疗 GERD 时除用疏肝理气药外，加入白芍以敛阴柔肝，刚柔并济，以免疏泄太过，此外还可以养肝血以止痛，治疾病之标。有研究表明白芍及其提取物白芍总苷有抗炎、解痉、镇痛、通便、护肝以及调节免疫等功效^[29]。

海螵蛸又名乌贼骨^[18]，味咸而涩，性温，归脾、肾经，属于收涩药，善于收敛止血、固精止带、制酸止痛、收湿敛疮。通过剂量统计分析，发现海螵蛸使用频次为 101 次，占比为 44.30%，平均剂量 19.32g，最小剂量 3g，最大剂量 100g，且 15g 使用频次最高。其药味咸涩以化酸为水，收敛之意以降胃气，为制酸止痛之要药，而肝胃郁热型 GERD 发病机制与酸反流、混合反流密切相关，因此治疗时配伍海螵蛸十分重要。研究表明海螵蛸可通过抑制胃酸分泌等多种途径起到保护胃黏膜的作用^[30]，此外还有促进食管黏膜修复^[31]、中和胃酸、抗溃疡、降磷、止血等作用^[32]。

枳壳味苦、辛、酸^[18]，性温，归脾、胃经，属于理气药，善于理气宽中，行滞消胀，且作用较平稳和缓，可有效改善 GERD 患者腹胀、嗝气等症状，同时不易损伤正气。通过剂量统计分析，发现枳壳使用频次为 90 次，占比为 39.47%，平均剂量 11.21g，最小剂量 4.5g，最大剂量 30g，且 10g 使用频次最高。气滞为 GERD 病机关键，因此理气行滞应当贯穿治疗始终，而枳壳为理气常用药。研究表明枳壳有促进胃肠道蠕动、调节胃肠功能、抗肿瘤、免疫调节、降血脂等作用^[33]。

茯苓味甘而淡^[18]，性平，归心、肺、脾、肾经，属于利水渗湿药，善于利水渗湿、健脾宁心。通过剂量统计分析，发现茯苓使用频次为 79 次，占比为 34.65%，平均剂量 15.2g，最小剂量 5g，最大剂量 45g，且 15g 使用频次最高。脾胃虚弱是 GERD 的发病基础，脾虚易为湿邪困阻，因此治疗时加入茯苓以健脾固本及顺应脾喜燥恶湿的特点，达到虚实并治、实土以抑木的效果。此外许多 GERD 患者在夜间临床症状会加重，睡眠也会受到影响，正所谓“胃不和则夜不安”，因此治疗时会加入一些安神之品。现代药理研究表明茯苓可调节胃肠功能、促进水液代谢、保肝、免疫、抗

肿瘤、抗氧化、镇静等作用^[34]。

浙贝母味苦^[18]，性寒，归肺、心经，属于清热化痰药，善于清热化痰止咳、解毒散结消痈。通过剂量统计分析，发现浙贝母使用频次为 75 次，占比为 32.89%，平均剂量 11.88g，最小剂量 5g，最大剂量 25g，且 10g 使用频次最高。《雷公炮制药性解》言其主胸腹气逆，即可降气，同时性味苦寒，可解郁清热，符合肝胃郁热型 GERD 病机。研究表明浙贝母有抗溃疡、抗炎、抗氧化、抗肿瘤、止咳祛痰平喘等作用^[35]。

栀子味苦^[18]，性寒，归心、肺、三焦经，属于清热药，善于泻火除烦、清热利湿、凉血解毒、外用消肿止痛。通过剂量统计分析，发现栀子使用频次为 69 次，占比为 30.26%，平均剂量 10.86g，最小剂量 5g，最大剂量 24g，且 10g 使用频次最高。其苦寒沉降，可用于多种热证。研究表明栀子有解热、抗炎、护肝等作用^[36]。

旋覆花味苦、辛、咸^[18]，性微温，归肺、脾、胃、大肠经，属于化痰药，善于降气、消痰、行水、止呕。通过剂量统计分析，发现旋覆花使用频次为 68 次，占比为 29.82%，平均剂量 12.85g，最小剂量 6g，最大剂量 30g，且 10g 使用频次最高。《本草新编》言：“凡气逆者，可使之重安。”，即旋覆花善降胃气，而 GERD 基本病机就是胃失和降，胃气上逆。研究表明旋覆花有抗炎、抗氧化、抗肿瘤、抗衰老、护肝、神经保护等多种作用^[37]。

黄芩味苦，性寒^[18]，归肺、胆、脾、大肠、小肠经，属于清热药，善于清热燥湿、泻火解毒、止血、安胎。通过剂量统计分析，发现黄芩使用频次为 64 次，占比为 28.07%，平均剂量 10.45g，最小剂量 5g，最大剂量 15g，且 10g 使用频次最高。黄芩苦寒易伤脾胃，因此运用时需要适量。其清降胃火，常与吴茱萸相配治疗肝胃郁热型 GERD^[38]。药理研究表明黄芩有抗炎、抗氧化、抗肿瘤、抗菌、抗病毒等功效^[39]。

瓦楞子味咸，性平^[18]，归肺、胃、肝经，属于化痰药，善于消痰化瘀、软坚散结、制酸止痛。通过剂量统计分析，发现瓦楞子使用频次为 60 次，

占比为 26.32%，平均剂量 21.9g，最小剂量 3g，最大剂量 30.1g，且 30g 使用频次最高。瓦楞子含微量元素砷，砷对人体有一定毒性作用，而研究表明煅制后可降低或消除其毒性^[40]，因此临床上多用煅瓦楞子。刘朝霞教授认为本药对胃酸分泌有双向调节作用^[41]，仝小林教授将本药类比胃黏膜保护剂，将其加入小半夏汤中治疗 GERD^[42]。有研究证实瓦楞子中含有的碳酸钙可以中和胃酸，且可以在胃及十二指肠黏膜上形成保护膜^[43]。

2.2 中药属性分析

四气体现出药物对机体阴阳盛衰、寒热变化的作用，具体是指药物寒、热、温、凉四种属性，了解药物的四气可以更好的指导临床治疗。本研究在四气统计分析中，发现治疗肝胃郁热型 GERD 的药物中，使用频次最高的是寒（微寒、大寒）性药物，频次 1151，占比 44.9%。其次是温（微温）性药物，频次 745，占比 29.1%。平性药，频次 470，占比 18.3%。体现出现代医家治疗此病“热者寒之”、“寒温并用”、“治中焦如衡，非平不安”的用药特点。肝胃郁热型 GERD 重点在于清肝和胃，因此寒药使用频率最高，而寒性药物通常伤脾胃，一般需要配伍温药起到反佐的作用，例如左金丸中的吴茱萸。GERD 基本病机为胃失和降，胃气上逆，而肝胃郁热型 GERD 多由于情志不遂或气郁伤肝，因此运用理气药以行气疏肝，理气解郁，如陈皮、木香等。此外，GERD 发病基础为脾胃虚弱，肝胃郁热型 GERD 多迁延不愈，易反复发作，日久亦会导致患者更加虚弱，因此临床上常常加入茯苓、甘草等性平之药以健脾和胃。

五味既是药物滋味的真实反映，又是药物功能的高度概括。具体指药物酸、苦、甘、辛、咸最基本的五种滋味，淡味附于甘味，涩味附于酸味。充分了解药物的五味属性，可以使药用指征更加明确。本研究在五味统计分析中，发现治疗肝胃郁热型 GERD 的药物中，使用频次最高的是苦味药，频次为 1676 次，其后依次是辛味、甘味、酸味、咸味，使用频次分别为 1171 次、779 次、411 次、287 次。体现出现代医家治疗本病所用药物具有辛开苦降、散收结合、攻补兼施的特点。辛开苦降最早见于《内经》，

即将苦寒与辛温两类药物相互配合使用的一种治法，张仲景在《内经》基础上立法立方，其病机特点为寒热错杂，虚实并见，病位多以脾胃多见，此治法代表方剂为泻心汤类方。苦味药可泄、可燥、可坚。辛味药可散、可行。前者降胃气，防止浊气上犯，例如黄芩、黄连、栀子等药物，同时性寒能清肝胃之热。后者可行气健脾燥湿通阳，例如半夏等药，同时性温能防止苦寒药物伤脾阳。此外尚有一些药物自身就有辛、苦两种性味，有调节气机的功效，例如吴茱萸、柴胡、陈皮、枳壳等。苦辛相合，以奏升清降浊之功，使得人体中焦气机升降平衡。甘味药能补、能和、能缓，《素问》曰：“肝苦急，急食甘以缓之。”，“肝苦急^[44]，是其气有余……以实脾也。”，即肝失疏泄，肝郁则急，甚至乘脾，此时需要甘味药来缓急、调中、实脾，起到以柔克刚的作用。而 GERD 发病基础为脾胃虚弱，因此治疗时加入一些甘味药例如甘草、白术、茯苓等，来达到补益脾胃的目的，体现出治病求本、标本兼治的特点。此外，从五味对应五脏的关系分析，该理论最早由《黄帝内经》提出，不管对于治疗疾病还是养生保健都有重要意义，具体指酸味入肝，苦味入心，辛味入肺，甘味入脾，咸味入肾，即五脏对五味有选择性，五味对五脏既可产生补益效果，亦可产生损害效果。根据五行生克关系可知心为脾之母，脾胃虚弱为本病发病之本，使用苦味药还可以体现出虚则补其母。肝脾为相克的关系，张仲景曰：“见肝之病，知肝传脾，当先实脾。”，亦可以说明临床上用甘味药的必要性。肾为先天之本，脾与肾是相互资生，互促互助的关系，因此脾虚时可加入咸味药，资后天以助先天。

归经反映出药物作用对人体各个部位的选择性。其理论优势在于药物功能的定位，与四气、五味、升降浮沉等理论相结合，可以增强药物作用于机体的靶向性，从而提高临床疗效。根据归经统计结果显示，使用频次较高的归经按降序排列分别为脾经、胃经、肺经、肝经、心经、肾经。2023 年发布的中医专家共识^[3]指出 GERD 基本病机为胃失和降，胃气上逆，发病基础为脾胃虚弱，胃阴不足，即脾胃虚弱，脾胃功能下降，中焦气机升

降失去平衡。脾失升清，胃失降浊，胃气反携浊邪上犯于食管、咽喉，从而出现反酸等症状。若脾胃健运则湿浊不生，胃气和则浊邪不逆。《四明心法》记载：“凡为吐酸，尽属肝木曲直作酸……熏蒸湿土而成也。”，《寿世保元》则表示：“酸者肝木之味也……故为酸也。”，《临证备要》亦指出：“胃中泛酸，嘈杂有烧灼感^[45]，多因于肝气犯胃也。”。肝胃同居中焦，升降相因，且为五行相克的关系，肝疏泄太过或不及都会影响胃气从而导致该病的发生。可见该病与肝、脾、胃关系最为密切。肺主气，表现为治理调节全身各脏腑之气，基本功能为宣发肃降，其肃降之性可助胃气通降，其宣降之功亦可助脾胃化生的水谷精微之输布。此外五行关系中脾为肺之母，子能令母实，亦能说明调肺可助脾胃。心主血而行血，脾主统血而生血，二者在功能上相互影响，且心脾在五行中属母子关系，胃阳亦需要心火的温煦，因此心气的运动有助于脾胃的功能。肾为后天之本，脾胃为先天之本，二者相互资生，脾阴需要肾水的滋养，而肾为胃之关，肾主纳气的功能也能帮助胃气降浊。总之，肝胃郁热型 GERD 与脾、胃、肺、肝、心、肾密切相关。

对 170 味中药进行功效统计分析，发现高频次使用的功效按降序排列依次为降逆止呕、燥湿化痰、泻火解毒、清热燥湿、清热解毒、疏肝解郁、制酸止痛、补脾益气、缓急止痛、祛痰止咳、调和诸药。肝胃郁热型 GERD 病机特点有三点，分别为逆、热、郁。现代社会中随着人们生活节奏的加快，大量碎片化信息的冲击，人们普遍有较大的压力，因此处于情志不畅、思虑太过的状态，而由于现代人饮食习惯的改变，例如嗜食肥甘厚味、辛辣刺激之品及饮料等，容易产生热邪，热、郁并存为病，二者可相互转化，互为因果，故此病容易迁延难愈且易复发，久病脾胃更虚，需要健脾和胃。本病发病基础为脾胃气虚，脾为生痰之源，故易产生痰湿等病理产物。胃气上逆，挟浊邪犯食管则胸骨后疼痛不适；肺失宣肃则咳嗽不适。因此治宜燥湿、化痰、止痛。

3 中药配伍分析

3.1 关联分析

通过对文献中出现的 170 味中药进行关联及规则分析,可得到 15 对药对,主要涉及以下 9 味中药:吴茱萸、黄连、甘草、柴胡、半夏、白芍、陈皮、海螵蛸、枳壳。共现度较高的药对包括吴茱萸-黄连、甘草-柴胡、半夏-黄连、半夏-甘草等;而置信度较高的药对则包括吴茱萸→黄连、白芍→黄连、半夏→黄连、黄连→吴茱萸等。根据关联结果并结合中医理论及现代医家的临证经验,对以上部分药对简要分析。

3.1.1 吴茱萸、黄连

在本次关联分析中,无论是共现度排序,还是置信度排序,“黄连-吴茱萸”组合都是位于第一位,共现频次为 151 次,置信度为 0.98。此药对为临床常用药物组合,最早见于《丹溪心法》,即左金丸,此后还见于左金丸加味等方剂中,是治疗肝火犯胃的基础方之一,亦是治疗肝胃郁热型 GERD 专家共识推荐方,在临床中使用可获得显著疗效。方中黄连苦寒清泻,即清肝火,又能清心火及胃火,使肝火不犯脾胃,心火不克肺金,清胃火以降胃气,标本兼顾,有实则泻其子之意。配伍小剂量的吴茱萸,其辛苦大热可制约黄连苦寒之性,以防伤脾胃之弊,还可以助黄连和胃降逆止呕,同时能引药入肝经,使肝气调达,有开郁化滞之效,此外还有“火郁发之”之意。二者相合,一寒一热,寒热相制,相反相成,辛开苦降,肝胃同治,为治疗肝火犯胃证的经典组合。此外有研究表明此药对有抑制细胞增殖、促进细胞凋亡的作用,可以提高盐酸小檗碱在体内的生物利用度^[46, 47]。

3.1.2 甘草、柴胡

“甘草-柴胡”组合共现频次为 114 次,置信度为 0.71。该药对是经方中的常见组合,也是治疗往来寒热的经典配伍^[48]。常见于小柴胡汤、柴胡桂枝汤、柴胡疏肝散、柴胡桂枝汤等治疗消化系统疾患的方剂中。柴胡、甘草在《伤寒论》小柴胡汤的加减中是唯二不被去掉的,可见其重要性。甘草在许多方剂中起到调和诸药的作用,由于其性甘平且无毒,因此可以

与多种药物相配伍，不偏不倚，此外可以起到补益脾胃和中、缓和肝郁的作用。柴胡轻清升散，为疏肝解郁，调理气机之要药，可以透表而退热，久服还可以祛邪而扶正，二者相合可使肝气条达，脾气充、胃气和、郁热散。有多个研究指出该药对是治疗反流性食管炎的处方中使用最多的组合^[49, 50]，罗萍^[51]的研究指出其作用机制为槲皮素、异鼠李素等活性成分通过PI3K、AMPK、p53等信号通路作用于AKT1、TP53、CASP3、TNF、IL-6等靶点，从而起到增强食管平滑肌收缩、抗炎等作用。

3.1.3 半夏、黄连

“半夏-黄连”组合共现频次为107次，置信度为0.85。该组合在《伤寒论》中频频出现，常见于泻心汤类方、黄连汤等方剂中，为调畅气机的常用组合，一苦一辛，为辛开苦降法的经典体现。半夏辛温而沉降，味辛可消痞散结，性温可防黄连苦寒伤胃之弊，沉降之性则可降气，入脾、胃及肺经，可健脾而生痰无源，胃气降则气逆止，肺得宣化而痰无所居。黄连味大苦，性大寒，尤善清中焦湿热，可入胃经、肝经，二者相配，顺应脾胃的生理特性，辛开苦降，寒温并用，使气机宣畅，中焦得和，湿热、痰湿得化。

3.1.4 半夏、甘草

“半夏-甘草”组合共现频次为96次，置信度为0.76。该组合见于半夏散及汤、半夏散等方剂中。半夏辛而温，入阴散郁热，降逆和胃，燥湿化痰，此外不管是古代还是现代都有许多运用半夏治疗失眠的例子，例如经典处方半夏秫米汤等；甘草缓急止痛，润肺和中，调和诸药，且能扶正。二者辛甘合用，可补气消滞，健脾除湿，化阳消痰，还可以治疗胃食管反流病可能出现的失眠症状。

3.1.5 白芍、黄连

“白芍-黄连”组合共现频次为91次，置信度为0.86。该组合出自《温病条辨》，即黄连白芍汤。黄连性味苦而寒，善于清肝胃之热；白芍性味苦酸、微寒，平肝益肝，肝平则不克脾，敛肝调脾之阴，二者相合清

肝和胃而不伤正,此外有研究指出该药对为治疗溃疡性结肠炎的常用药对^[52, 53]。

3.1.6 白芍、吴茱萸

“白芍-吴茱萸”组合共现频次为 82 次,置信度为 0.77。本组合见于戊己丸,吴茱萸性温,白芍味酸且性寒,温性发散而酸性收敛,二者相配,互制互用,散敛兼顾,有疏肝理脾、和里缓急的功效^[54]。研究表明该组合镇痛效果显著^[55],此外白芍和吴茱萸会相互抑制各自代表成分的吸收^[56],基于这种量效关系的配伍可以体现出“去性存用”之法。

3.1.7 白芍、柴胡

“白芍-柴胡”组合共现频次为 82 次,置信度为 0.77。该药对最早出现于《伤寒论》中,是疏肝解郁最基本的配伍组合^[57],是诸多疏肝解郁方的基础药物,例如逍遥散、四逆散、柴胡疏肝散等等。柴胡善于疏肝解郁、升举阳气、解表解气,其性辛散,可引清阳之气左升而调肝脾;白芍善养血调经、柔肝止痛、平抑肝阳,其味酸性寒而有收敛之功,可敛阴而护营血。二者相配,相互制约又相互为用,白芍收敛之性可制约柴胡辛散之性,而柴胡之辛散,又佐白芍之收敛,此外柴胡还可引药达少阳经。此一散一收之间,使疏肝又敛肝,升阳又敛阴,是“散收”配伍的经典代表。《内经》曰:“肝郁气滞者,若气郁化火,火热本易伤阴”,可见治疗肝郁气滞证时将柴胡与敛阴药白芍合用,使得柴胡做到“散而不伤肝阴”。此外,有研究指出该药对可抗抑郁^[58]、治疗代谢相关脂肪性肝病^[59]、抑制肝癌细胞 HepG2 增殖并诱导凋亡^[60]。

3.2 聚类分析

将文献中出现的 170 味中药中频次排名前 20 位的药物进行层次聚类分析,主要得到 6 个聚类组合,分别为:第一类:黄连、吴茱萸、甘草、柴胡;第二类:半夏、黄芩;第三类:海螵蛸、浙贝母、白芍、陈皮、枳壳、香附;第四类:茯苓、白术;第五类:蒲公英、栀子、牡丹皮;第六类:瓦楞子、旋覆花、代赭石。将以上 6 个聚类组合简要分析如下:

3.2.1 黄连、吴茱萸、甘草、柴胡

此组合见于加味左金丸,多项研究表明加味左金丸能显著改善肝胃郁热型 GERD 患者临床症状及焦虑抑郁状态^[61, 62],从而提高生活质量,且能减少复发率。如前文所述,黄连和吴茱萸一寒一热,相反相成,共奏清肝泻火、降逆止呕之功,配合理气药柴胡以疏解肝郁,升举阳气,升降结合;甘草补益脾气、缓急而止痛、调和诸药,保胃气存津液,使湿热祛而中不伤。以上药物合用攻补兼施,寒温并用,辛开苦降,升降相因,使得肝火清,肝郁解,胃气和,脾气补。

3.2.2 半夏、黄芩

半夏、黄芩是经方中常见配伍,在与黄芩配伍的药物中半夏出现的频率仅次于甘草。该组合见于小柴胡汤、柴胡加龙骨牡蛎汤、半夏泻心汤、甘草泻心汤等方剂中,是常用的反佐药对。黄芩味苦而性寒^[18],归肺、胆、胃、大肠经,能泻肺经实火,除胃肠湿热,清少阳胆热,凉血止血,除烦安胎。半夏味辛而性温^[18],体滑而性燥,归脾、胃、肺经,善燥湿化痰,降逆止呕,消肿止痛。二者相合,一寒一温,辛开苦降,平调寒热,对于痞证、少阳证、奔豚等疾患有很好的疗效,可广泛用于治疗寒热错杂、升降失调的消化系统疾病。

3.2.3 海螵蛸、浙贝母、白芍、陈皮、枳壳、香附

海螵蛸味咸而涩^[18],善制酸止痛、收敛止血。现代药理显示其有中和胃酸,保护胃肠黏膜的作用。浙贝母味苦而性寒^[18],善清热化痰解毒,开郁散结消痞。药理研究表明其有抗炎、抗溃疡、抗氧化、抑制胃酸分泌、止血等作用。两者相合,取乌贝散之意,尤其适用于胃酸过多等病症。白芍养阴柔肝,和胃止痛,以使肝气条达,使郁透解而不伤阴。陈皮、枳壳、香附为常用的理气药,见于柴胡疏肝散。枳壳泻脾气,调中焦;陈皮理气健脾,燥湿化痰。二者合用,可理气行滞,运脾和胃。香附为疏肝理气之要药,体现出“木郁达之”的思想,其功效为疏肝理气,活血止痛。现代药理显示有促进胃肠动力、促进胆汁分泌、保肝、解热镇痛抗炎等功效^[63]。

此外香附为气中血药,可使气血和畅,与陈皮相配共奏理气和胃止痛之功,缓解上腹痛等诸多不适。数药合用疏肝解郁,理气和胃,制酸止痛,清热化痰之力强。

3.2.4 茯苓、白术

茯苓、白术见于茯苓白术汤、茯苓桂枝白术甘草汤、附子汤、桂枝去桂加茯苓白术汤、麻黄升麻汤、五苓散、真武汤、甘姜苓术汤、苓桂术甘汤等诸多方剂中。两者均为健脾药,是相使的配伍方式。白术味甘苦而性温,甘可补气,苦可燥湿,质润气香不窜,归脾、胃经,是补气健脾第一要药,温则可温运脾胃,具体有健脾、益胃、补气、和中、燥湿、利水、止泻、止汗、安胎等功效。现代药理表明其有调节胃肠功能、调节免疫、抗炎、抗氧化、抗菌、抗病毒、护肝等诸多作用^[64]。茯苓药性甘淡而平^[18],入心、肺、脾、肾经,甘可补脾气,淡可渗湿,其药性平和,祛邪扶正共举,补而不峻,利而不烈。孙思邈曰:“茯苓久服百日,百病除。”其利尿消肿之力强,此外还有宁心安神的功效。二者相配伍,补渗结合,燥利同用,相反相成,使得水湿去而脾气健,脾气健而输布有权,达到平补平泻的效果。

3.2.5 蒲公英、栀子、牡丹皮

蒲公英、栀子、牡丹皮均可清热。蒲公英入肝经、胃经^[18],味甘苦而性寒,有清热解毒、消痈散结、利胆、催乳等功效,尤擅泻胃火,止胃痛。由于其气平,性寒但不碍胃,药性轻灵,因此其泻胃火而不伤胃阴,泻胃热而不耗胃气,可以久服、长服。《本草新编》记载“蒲公英,盖胃中之火盛,由于胃中土衰也.....可以长服久服而无碍。”《外科证治全生集》和《岭南采药录》均指出服用灼烧后的蒲公英可以治疗胃脘痛。药理研究表明其提取物可通过抑制胃酸分泌、促进胆汁分泌等途径对胃肠道起到保护作用^[65],可调节肠道菌群,对幽门螺旋杆菌的治疗亦有效^[66],此外还有抗肿瘤、抗炎、抑菌、抗氧化等作用^[67]。

牡丹皮味苦而性辛微寒^[18],入心、肝、肾经,气味芳香,入血分,为

血中气药，辛香能散血瘀，苦能泻火，寒能清热，入心肝经则能清热凉血，入肝肾经则能泻火存阴，此外善治血中伏火，因此功效为清热凉血，活血化瘀。《本经》云：“除癥坚瘀血留舍肠胃”^[68]。《本草汇言》^[69]记载其“又欲顺气疏肝，和以青皮、柴胡。”“盖其气香，香可调气而行血。”可见牡丹皮功能舒达肝气，清泻肝热，祛除瘀血，善治脾胃病。现代研究显示牡丹皮可明显减轻乙醇引起的胃黏膜损伤^[70]，对胃溃疡有保护作用，同时对幽门螺杆菌有抑制作用，此外还有抗氧化、保护肝肾、抗癌等多种药理作用^[71]。

梔子味苦而性寒，入心、肺、三焦经，《本草纲目》言其：“气薄而味厚”^[72]，轻清上行，气浮而味降，为阳中之阴。”。其为气中之血药，尤善清气分之郁火，解三焦之郁结，治胃中热气而痛，非此物不可去。此外现代药理研究表明，梔子可以通过直接抑制胃酸排出和间接调节肠道菌群的途径保护胃肠道^[73]。

由上述可知蒲公英、梔子、牡丹皮三者均可通过各种途径对胃肠道起到保护作用，而蒲公英和牡丹皮均可入肝经，可清肝经实热，牡丹皮为血中气药，梔子为气中之血药，三药合用，相辅相成，气血同治，凉血而不凝滞，活血而不妄行，清肝泻胃凉血之功力强。

3.2.6 瓦楞子、旋覆花、代赭石

代赭石味苦而寒，入肝、心、肺、胃经，为氧化物类矿物刚玉族赤铁矿，故本品质重沉降。苦以清热，寒以泻火，重以镇逆，善走肝、心血分，因此其功效为平肝潜阳，重镇降逆，凉血止血，用于治疗肝阳上亢、肺胃气逆、血热出血等症候。药理研究表示代赭石含有三氧化二铁及多种微量元素，可以促进铁的吸收并提高铁在体内的利用率，此外有兴奋肠道、促进消化吸收等作用^[74]。旋覆花性味苦辛咸微温，可宣肺利水消痰，降气止呕平喘，为治噎气良药，与代赭石的配伍源自旋覆代赭汤，二者一宣一降，使得中焦气机协调，脾气上升而胃气下降，反酸、烧心、打嗝等症状自除。瓦楞子与旋覆花同为化痰药，性平偏凉，擅于制酸止痛。三者合用可谓是

寒温并用，使患者肝胃之气得和，胃痛反酸之症得缓。

3.3 因子分析

因子分析结果共得到 9 个公因子，具体为：F1：牡丹皮、栀子、牡蛎；F2：吴茱萸、黄连；F3：代赭石、旋覆花、陈皮；F4：茯苓、白术；F5：枳壳、枳实、香附；F6：黄芩、半夏、党参；F7：海螵蛸、浙贝母；F8：柴胡；F9：白芍、蒲公英。根据以上公因子的特征可总结出清热泻火解毒、制酸止痛、疏肝理气、和胃降逆、燥湿化痰、健脾益气等治法，9 个公因子中 F2、F4、F7、F8 前文已具体论述，结合中医专业知识，对剩余公因子进行具体分析如下。

3.3.1 牡丹皮、栀子、牡蛎

牡蛎味咸而性微寒^[18]，归肝、胆、肾经，有益阴潜阳、重镇安神、软坚散结、固涩、制酸等功效。是临床常用的抑酸药物，尤善改善反酸烧心等症状。牡丹皮与栀子，一走气分，一入血分，有气血两清之功，再配合牡蛎以制酸止痛、安神，可谓散中有收、气血同治。

3.3.2 代赭石、旋覆花、陈皮

代赭石、旋覆花如前文所述，为经典的降逆药对，二者相须为用，降逆下气、化痰消痞之功更强，与 GERD 胃失和降，胃气上逆的基本病机相符合。陈皮、旋覆花合用则增强化痰之功，陈皮健运脾胃以实脾土，达到扶土抑木之效，理气祛湿以助运化，则痰湿无由以生。三者共奏降气和胃，燥湿化痰之效。

3.3.3 枳壳、枳实、香附

枳壳、枳实、香附为常见的理气药。枳实、枳壳中的有效成分基本一致，均有双向调节胃肠道、抗抑郁^[75]的作用。《本草纲目》描述香附为“气病之总司，女科之主帅”，可见其调畅情志之力强。三者相配疏肝解郁、和胃止痛之功力著。

3.3.4 黄芩、半夏、党参

黄芩配半夏，辛开苦降，寒热共调，有散结除痞、降逆止呕的功效。

党参味甘而性平^[18]，入脾、肺经，有补中益气、益肺、养血生津等功效，而 GERD 发病基础为脾胃虚弱，因此三者合用体现出祛邪不伤正、治病求本的思想。

3.3.5 白芍、蒲公英

白芍敛阴柔肝的同时可活血止痛，还可通利水道，蒲公英有清热泄胃，清泻肝火等功效，二者同归肝经，同用清肝热而不伤肝阴，且可增强利湿之力。

3.4 复杂网络分析

对 170 味中药进行复杂网络分析，设边权重为 70，发现治疗肝胃郁热型 GERD 的核心处方由 9 味中药共同组成，具体组成如下：吴茱萸、黄连、甘草、柴胡、半夏、白芍、陈皮、海螵蛸、枳壳。由上可知，治疗肝胃郁热型 GERD 的核心处方主要包含以下方剂：左金丸、戊己丸、芍药甘草汤、柴胡疏肝散、旋覆代赭汤、乌贝散等，核心处方功效为清肝泻火、疏肝解郁、和胃降逆、制酸止痛。上述 9 味药气味多属辛苦，多归肝经，辛味可散可行，苦味可泄可燥可坚。全方重点在于疏肝清肝，和胃降逆，兼以健脾燥湿化痰，制酸止痛，体现出寒温并用、肝胃同治的特点。

结 语

1 研究结论

本研究利用数据挖掘技术,通过古今医案云平台(V2.3.7)对现代中医治疗肝胃郁热型 GERD 的相关文献进行收集、整理、筛选,并运用频数分析、关联分析、层次聚类分析、因子分析、复杂网络分析的方法,对现代中医治疗 GERD 所用方剂、中药使用频次、中药的性味、经络的归属、中药配伍等多方面进行较全面且客观的统计分析,初步总结出中医药治疗肝胃郁热型 GERD 的一般用药规律,以期为临床治疗该病提供一定的参考。结论如下:

1. 中医药治疗肝胃郁热型 GERD 最常用的中药为黄连,最常用的药对为黄连-吴茱萸。

2. 中医药治疗肝胃郁热型 GERD 常用方剂为左金丸、柴胡疏肝散、旋覆代赭汤、化肝煎和乌贝散,且多使用合方,治疗该病的核心处方为吴茱萸、黄连、甘草、柴胡、半夏、白芍、陈皮、海螵蛸、枳壳,可见现代医家多从肝论治本病,通过疏肝、柔肝、调肝、清肝等治法以顺肝性,同时不忘和胃降逆止痛。

3. 中医药治疗肝胃郁热型 GERD 的常用药物,药性以寒、温、平多见,药味以苦、辛、甘多见,主归脾经、胃经、肺经、肝经,侧面反映了其病位主要在胃,与肝、脾、肺等密切相关,基本病机为肝火犯胃,胃气上逆。治法上以疏肝清肝,和胃降逆为主,制酸止痛、健脾祛湿为辅,体现出治病求本、标本兼治的思想。

2. 不足与展望

(1) 本研究主要整理的文献局限于 CNKI、维普中文期刊服务平台、万方数据知识服务平台、中国生物医学文献数据库,未涉及其他更多的英文数据库,在资料来源上可能不够全面,并且各个文献诊断标准不一致,故

本研究结果可能存在一定的偏差，具有局限性。

（2）本研究采纳的文献以临床试验类为主，且要求纯中药汤剂口服治疗，排除了中西医结合治疗、中医外治治疗等相关文献，没有收集患者性别、年龄、舌象、脉象及临床症状等数据，研究范围不够全面。

（3）数据标准化会导致丧失数据的原貌，对研究的真实性及准确性造成一定的影响。

因此在今后的研究中，可以进行多样本、多类型的文献整理，收集尽可能多的相关数据，同时对数据进行更合理的规范化处理，进一步学习研究并使用更高级的数据挖掘手段，以期得到更全面且真实的研究结果，同时还需要开展临床研究及基础研究，更多维度的研究中医药治疗肝胃郁热型 GERD 作用机制及临床疗效。

参考文献

- [1] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 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, 232. DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2018.03.01.
- [2] 董晓旭. 小陷胸汤配伍左金丸治疗反流性食管炎的药效学研究[D]. 贵阳中医学院, 2007.
- [3] 张北华, 周秉舵, 唐旭东. 胃食管反流病中医诊疗专家共识(2023)[J]. 中医杂志, 2023, 64(18):1935-1944. DOI:10.13288/j.11-2166/r.2023.18.019
- [4] 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(09):975-979+1009. DOI:10.16025/j.1674-1307.2020.09.021.
- [5] 倪晶, 许异川, 火龙等. 左金丸治疗肝胃郁热证胃食管反流病的随机双盲安慰剂对照临床研究[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2023, 31(12):955-960.
- [6] 赵志娟, 肖君. 左金丸治疗消化系统疾病的临床研究进展[J]. 中国医学创新, 2022, 19(10):185-188.
- [7] 蔡东兰. 化肝煎加味对肝火犯胃型反流性食管炎患者胃动素及前列腺素水平的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(15):1670-1673.
- [8] 李点. 基于“木郁达之”探讨化肝煎之临证运用[J]. 广州中医药大学学报, 2021, 38(04):842-845. DOI:10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2021.04.035.
- [9] 邓雅凤, 王洋洋, 鱼涛. 基于网络药理学与分子对接的化肝煎对失眠、慢性萎缩性胃炎和胃食管反流病“异病同治”作用机制探讨[J]. 药物评价研究, 2022, 45(11):2176-2187.
- [10] 江国华, 黄静仪, 何玲玲等. 柴胡疏肝散对反流性食管炎大鼠食管黏膜损伤及 5-HT 信号通路的影响[J]. 中药药理与临床, 2022, 38(02):13-19. DOI:10.13412/j.cnki.zyyl.2022.02.030.

- [11] 黄春艳. 柴胡疏肝散加减治疗胃食管反流病的临床观察[D]. 湖北中医学院, 2008.
- [12] 牛红彬. 柴胡疏肝散加减治疗胃食管反流病的临床观察[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2020, 8 (28) :147+149. DOI:10.16282/j.cnki.cn11-9336/r.2020.28.102.
- [13] 吴娟娟, 马凤岐, 陈永灿. 《魏氏验案类编初集》旋覆代赭汤临证解析[J]. 浙江中医药大学学报, 2019, 43 (12) :1345-1347. DOI:10.16466/j.issn1005-5509.2019.12.008.
- [14] 李欣耘, 姚秋霞, 杨幼新. 基于气机升降探讨叶天士对旋覆代赭汤的临床应用[J]. 天津中医药, 2018, 35 (12) :914-915.
- [15] 符小聪, 张涛, 赖冬萍等. 基于数据挖掘和网络药理学分析旋覆代赭汤治疗反流性食管炎的效用机制[J]. 江西中医药, 2021, 52 (04) :69-74.
- [16] 高松林, 黄木圣, 林星阳等. 旋覆代赭汤治疗反流性食管炎研究进展[J]. 海南医学院学报, 2021, 27 (11) :876-880. DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20200623.001.
- [17] 蔡晓华. 海洋矿物药海螵蛸的研究进展与方向[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33 (09) :4013-4015.
- [18] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020. (5) :553-557.
- [19] 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 (02) :87-92. DOI:10.19664/j.cnki.1002-2392.210044.
- [20] 李然, 张林, 刘立萍. "国老"甘草之药性配伍论[C]. //中华中医药学会方剂学分会第十二次学术年会论文集. 2012:245-246.
- [21] 翟凡叶, 陆婷婷. 甘草活性成分及其成方防治胃溃疡药效学机制[J]. 河南中医, 2019, 39 (06) :951-954. DOI:10.16367/j.issn.1003-5028.2019.06.0236.
- [22] 李泽宇, 郝二伟, 李卉等. 甘草配伍应用的药理作用及机制分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28 (14) :270-282. DOI:10.13422/j.cnki.syfjx.20220816.
- [23] 任海霞, 罗和生, 唐勤彩等. 吴茱萸碱在胃肠疾病中的研究进展[J]. 医学综述,

2018, 24 (16) :3253-3258.

[24] 王海强, 周千瑶, 李冰琪等. 柴胡化学成分及药理作用研究进展[J]. 吉林中医药, 2024, 44 (01) :96-100. DOI:10.13463/j.cnki.jlzyy.2024.01.022.

[25] 朱晓春, 夏振江, 沈庆红等. 半夏炮制方法及其现代研究进展[J]. 上海中医药杂志, 2023, 57 (07) :81-87. DOI:10.16305/j.1007-1334.2023.2302050.

[26] 李阳芷. 气郁证用药配伍特点研究[D]. 黑龙江中医药大学, 2019. DOI:10.27127/d.cnki.ghlzu.2019.000067.

[27] 关徐涛, 杨鹤年, 张津铖等. 陈皮的化学成分和药理作用研究进展[J/OL]. 中华中医药学刊:1-14[2024-02-09]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.R.20230915.1133.004.html>.

[28] 李伟, 郑天珍, 瞿颂义, 等. 陈皮对小鼠胃排空及肠推进的影响[J]. 中药药理与临床, 2002, 18 (2) :22-23.

[29] 赵旌屹, 马凯乐, 张伟等. 重构本草——白芍[J]. 长春中医药大学学报, 2024, 40 (01) :16-19. DOI:10.13463/j.cnki.cczyy.2024.01.004.

[30] 孙晶晶, 刘洁. 常用保护胃黏膜中药的作用机制研究进展[J]. 中国民间疗法, 2023, 31 (19) :114-118. DOI:10.19621/j.cnki.11-3555/r.2023.1935.

[31] 王宝迎, 郭敏红, 郝世飞. 自拟方治疗反流性食管炎的临床观察[J]. 中国中医急症, 2019, 28 (09) :1644-1646.

[32] 蔡晓华. 海洋矿物药海螵蛸的研究进展与方向[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33 (09) :4013-4015.

[33] 江宝瑞, 丁宏, 王跃等. 枳壳的药理研究进展[J]. 云南中医中药杂志, 2022, 43 (06) :70-75. DOI:10.16254/j.cnki.53-1120/r.2022.06.026.

[34] 左军, 祁天立, 胡晓阳. 茯苓化学成分及现代药理研究进展[J]. 中医药学报, 2023, 51 (01) :110-114. DOI:10.19664/j.cnki.1002-2392.230022.

[35] 孙禹, 梁伟. 浙贝母的化学成分、药理作用及临床应用研究进展[J]. 特产研究, 2022, 44 (01) :87-92. DOI:10.16720/j.cnki.tcyj.2022.011.

- [36] 张嘉豪, 呼田, 周雪薇等. 栀子药理作用及临床应用的研究进展[J/OL]. 辽宁中医药大学学报:1-14[2024-02-13]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1543.R.20240111.1704.028.html>.
- [37] 牛峥, 马丽萍, 姚铁等. 旋覆花化学成分及药理作用研究进展[J]. 药物评价研究, 2022, 45(12):2591-2601.
- [38] 徐景新, 陈宏慈. 中医药治疗肝胃不和型胃食管反流病的用药规律研究[J]. 中国医药导报, 2021, 18(26):152-156.
- [39] 黄烈岩, 聂黎行, 康帅等. 黄芩中化学成分、药理作用和质量控制的研究进展[J/OL]. 辽宁中医药大学学报:1-14[2024-02-13]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1543.R.20231129.1544.006.html>.
- [40] 铁步荣, 刘菁菁, 张谦. 瓦楞子炮制前后砷含量的研究[J]. 中国中药杂志, 2002(09):60-62.
- [41] 张诗嘉. 基于数据挖掘分析刘朝霞教授治疗胃食管反流病的用药规律[D]. 黑龙江中医药大学, 2022. DOI:10.27127/d.cnki.ghlzu.2022.000083.
- [42] 罗金丽, 顾成娟, 王涵. 煅瓦楞子、清半夏、生姜治疗反酸经验——仝小林三味小方撷萃[J]. 吉林中医药, 2020, 40(10):1267-1269. DOI:10.13463/j.cnki.jlzyy.2020.10.003.
- [43] 唐蕾, 唐燊峰, 彭飞燕, 等. 离子色谱法测定复方田七胃痛胶囊中4组分的含量[J]. 中国药师, 2020, 23(8):1662-1664.
- [44] 展照双. 论辛补、酸泄治肝法[J]. 浙江中医药大学学报, 2010, 34(01):13-14. DOI:10.16466/j.issn1005-5509.2010.01.024.
- [45] 梁旭, 王凤云, 唐旭东等. 基于异病同证探讨功能性消化不良与胃食管反流病症状重叠的辨治思路[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2021, 29(07):515-519.
- [46] 周昕, 董立, 吴大正等. 黄连、吴茱萸及其药对对DMH诱导的大鼠结肠腺瘤增殖与凋亡的影响[J]. 中药药理与临床, 2010, 26

- (03):35-39. DOI:10.13412/j.cnki.zyyl.2010.03.015.
- [47] 解海, 郑艳超, 张振秋, 等. 黄连-吴茱萸配伍中盐酸小檗碱在大鼠体内的药动学研究[J]. 华西药学杂志, 2013, 28(4):388-391.
- [48] 孙美漩, 郭栋. 经方中柴胡的应用与配伍规律探析[J]. 环球中医药, 2021, 14(04):636-639.
- [49] 顾玮, 顾庆华, 陆榕. 基于数据挖掘探析反流性食管炎现代证治规律[J]. 内蒙古中医药, 2021, 40(03):135-137. DOI:10.16040/j.cnki.cn15-1101.2021.03.081.
- [50] 陈振东, 安彬, 田旭东. 基于数据挖掘探索名老中医治疗反流性食管炎的用药规律[J]. 国医论坛, 2020, 35(02):27-29. DOI:10.13913/j.cnki.41-1110/r.2020.02.013.
- [51] 罗萍, 吕琳. 基于网络药理学和分子对接探讨柴胡-甘草治疗反流性食管炎的作用机制[J]. 中医临床研究, 2023, 15(17):6-13.
- [52] 闫军堂, 赵妍, 王雪茜等. 基于中医传承辅助系统的王庆国教授治疗溃疡性结肠炎用药规律研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(14):186-190. DOI:10.13422/j.cnki.syfjx.2015140186.
- [53] 郭云峰, 张相安, 张东岳. 基于中医传承辅助系统治疗溃疡性结肠炎用药规律研究[J]. 国医论坛, 2020, 35(01):26-29. DOI:10.13913/j.cnki.41-1110/r.2020.01.013.
- [54] 孙子洲, 曹兰秀. 吴茱萸常用对药配伍探析[J]. 环球中医药, 2020, 13(01):64-66.
- [55] 赖静怡, 张振秋, 林丽丽等. 戊己丸配伍机制研究[J]. 中成药, 2011, 33(07):1241-1243.
- [56] 王怡薇, 王彦礼, 李玉洁等. 戊己丸不同配伍对代表成分吸收及肝脏摄取的影响[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(04):793-798.
- [57] 陈聪聪. 疏肝解郁药对柴胡-白芍“散收相合”配伍降低柴胡毒副作用的效应机制及物质基础研究[D]. 山西大学, 2023. DOI:10.27284/d.cnki.gsxiu.2023.000107.

- [58] 付玉琪. 基于转录组学与网络药理学的柴胡-白芍抗抑郁机制研究[D]. 黑龙江中医药大学, 2023. DOI:10.27127/d.cnki.ghlzu.2022.000263.
- [59] 严海艺, 郭瑞. “柴胡-白芍”药对治疗代谢相关脂肪性肝病的网络药理学分析及分子对接验证[J]. 辽宁中医杂志, 2022, 49(05):1-6+221-222. DOI:10.13192/j.issn.1000-1719.2022.05.001.
- [60] 丁琳, 王若宇, 张帆等. 柴胡-白芍含药血浆通过 miR-1297/PTEN 信号轴对 HepG2 肝癌细胞的影响及机制研究[J/OL]. 中国中药杂志:1-10[2024-02-21]. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcm.20231114.706>.
- [61] 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]. 河南中医药大学, 2019.
- [62] 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]. 南京中医药大学, 2017.
- [63] 徐秀梅, 刘文建. 香附药理作用及临床应用的进展[J]. 广东化工, 2023, 50(09):122-123+69.
- [64] 刘棣文, 何莉莉, 崔娜等. 白术化学成分、药理作用研究进展及质量标志物预测[J]. 中医药信息, 2024, 41(01):65-78. DOI:10.19656/j.cnki.1002-2406.20240113.
- [65] 刘亦菲, 刘兆薇, 任一冉等. 蒲公英化学成分、药理作用研究进展及质量标志物预测分析[J/OL]. 中华中医药学刊:1-19[2024-03-03]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.R.20231027.1355.004.html>.
- [66] 屠国昌. 蒲公英化学成分、药理作用和临床应用[J]. 海峡药学, 2012, 24(05):33-35.
- [67] 石爱文, 姚佳靖, 王庆等. 蒲公英化学成分和药理作用研究进展及其质量标志物预测分析[J/OL]. 中华中医药学刊:1-14[2024-02-25]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.r.20231108.1528.002.html>.

- [68] 明·倪朱谟.本草汇言[M].上海:上海科技出版社,2005.
- [69] 叶天士撰.本草经解[M].上海卫生出版社,1957.
- [70] 张溪桐,张悦,杨骏等.丹皮酚对实验性胃溃疡及幽门螺杆菌的抑制作用[J].数理医药学杂志,2016,29(08):1109-1112.
- [71] 王彩虹,邱智东,王永春等.牡丹皮的现代研究进展及质量标志物预测分析[J/OL].中药材,2023(09):2361-2369[2024-02-25].<https://doi.org/10.13863/j.issn1001-4454>.2023.09.043.
- [72] 王静宇.基于数据挖掘的国医大师李士懋“火郁发之”用药规律研究[D].河北中医学院,2020.
- [73] 陈榕,何梓炫,颜焱等.栀子及其主要成分的药理及毒性作用研究进展[J].中草药,2023,54(18):6092-6105.
- [74] 康莲薇,熊南燕,韩勤业.代赭石的化学成分与临床应用概述[J].环球中医药,2009,2(06):451-453.
- [75] 张晓南,黄世敬.枳实、枳壳的抗抑郁作用[J].环球中医药,2014,7(01):77-80.

附录

胃食管反流病中西医研究进展

1 现代医学对胃食管反流病的研究现状

胃食管反流病 (gastro-esophageal reflux disease, GERD) 是指消化道反流物对食管等反流通道造成损伤, 从而引起不适症状或并发症的一种疾患^[1], 其临床表现多样, 需与非心源性胸痛、功能性消化不良等相鉴别。一般依据胃镜及食管高分辨测压等检查结果及抑酸治疗效果将其分成糜烂性反流病 (erosive reflux disease, ERD)、Barrett 食管 (Barrett esophagus, BE)、非糜烂性反流病 (non-erosive reflux disease, NERD)、反流高敏感 (reflux hypersensitivity, RH) 和功能性烧心 (functional heartburn, FH)、难治性胃食管反流病 (Refractory gastroesophageal reflux disease) 等亚型^[1]。GERD 是临床常见且多发的疾病, 随着人们生活方式和社会年龄结构的改变, 其发病率也呈现上升的趋势, 对人们的生活质量与经济负担产生越来越大的影响, 应当引起我们足够的重视。

1.1 流行病学

现有流行病学调查显示 GERD 的患病率在各国之间差异很大, 从中国的 2.5% 到希腊的 51.2%, 此外亚洲 GEED 的患病率有所上升, 其中大部分是非糜烂性反流病, 超重和肥胖导致了这一增长^[2]。评估 GERD 的患病率的方法不同, 其结果也不同, 若以至少每周发作一次反流或烧心为标准, 则 GERD 在世界范围内的患病率是 13.3%, 同时受试者 ≥ 50 岁、吸烟者、非甾体抗炎药和肥胖者的患病率更高^[3]。

有流行病学调查显示, 北京、上海两地成年人反酸、烧心、反食等反流症状的发病率为 8.97%^[4], GERD 为 5.77%, RE 为 1.92%, 而姚小军^[5]等调查显示青海格尔木地区人群 GERD 的患病率约为 9.41%。有关于 GERD 的

Meta 分析结果显示,我国 GERD 患病率表现出西部地区高、东部地区低的发展趋势,且存在着地域、年龄和性别方面的差异^[6],患者所处的生活习惯不同以及伴随的基础疾病差异也是疾病发生发展的重要因素^[7, 8]。

1.2 发病原因及机制

GERD 发病机制尚未完全明确,多因素、多部位参与其中,现代研究认为其发生与防御和侵袭两种因素的不平衡关系密切。

胃食管交界区 (gastroesophageal junction, GEJ) 有抗反流功能,具体屏障由以下部分构成:下食管括约肌平滑肌的顺应性^[9]、膈肌脚的顺应性、产生的腔外压力、膈食管膜的完整性以及胃食管形成的“阀瓣”,以上组成部分出现障碍的程度越高,反流的趋势越大,且影响的组成部分越多,GERD 越严重^[10]。食管裂孔疝 (hiatal hernia, HH) 可由 GEJ 向近端移位进入膈裂孔产生,可使多种以上部分出现问题。有研究表明 GERD 患者合并 HH 较非 GERD 患者比率高^[11],HH 的病变程度与 GERD 的严重程度也相关^[12],具体而言直径大于 3cm 的 HH 与严重反流性食管炎有关^[13, 14]。暂时性下食管括约肌松弛 (TLESR) 也与胃食管反流有密切关系,通过食管压力和食管 pH 检测发现大多数反流发生于 TLESR 出现时^[15],即 GERD 的 TLESR 的发生率高,其重要机制为胃排空延迟。

反流通道具有一定的廓清能力、耐受性、感受性、反应性。当反流物进入食管后,食管会继发性蠕动,在其产生的粘液及重力的共同作用下将反流物返还入胃内。食管的运动及反流物的形态均影响廓清能力^[16],另外反流物回到胃后残余的酸相关物质可以被唾液中的无机物即碳酸氢盐中和,唾液中还含有表皮生长因子,可促进食管上皮细胞生长,因此唾液及碳酸氢盐分泌能力也影响廓清能力。某些结缔组织病也可以通过影响廓清能力从而引发或加重 GERD。食管感觉高耐受性者可以表现为胃“静默反流”,即一大部分患者有多次酸反流,但其中仅有一少部分有烧心的症状^[17],有研究指出部分经抑酸治疗后疗效一般及部分内镜检查阳性的患者,他们的症状可能由食管高敏感所引起^[18]。此外患者焦虑和抑郁的心理状态

可使其对反流相关症状的感知力提升,生活质量因此降低^[19]。同一反流通道的不同组织对同一反流产生的效应也会存在一定的差别,例如同一反流通道不同组织在相同的反流暴露条件下会出现不同的表现(是否会发生糜烂^[1],是否会出现炎性增生、癌变等等)。

侵袭因素为反流物中胃酸、消化酶、和胰酶以及刺激性食物、非甾体抗炎药等物质对食管黏膜的侵蚀作用。以上因素既可导致 GERD 的发生,也能使其病情加重。吴菁等研究表明餐后近端胃内酸袋可能是胃食管酸反流的来源,在 GERD 中起重要作用^[20]。胃液中的酸性物质能分解黏膜的连接蛋白,破坏黏膜屏障,同时当食道黏膜与酸接触时,会使相关血流增加,从而导致食道黏膜对酸的敏感度上升。此外,局部迷走神经末梢也会因食道黏膜接触酸而被激活,影响食管下括约肌功能的激活。胰蛋白酶对食管黏膜会造成严重损坏,有研究^[21]表明蛋白酶激活受体-2 直接参与黏膜受损,而混合了胆汁的混合性酸反流对食道黏膜造成的损伤会比单纯的酸反流更严重。

1.3 临床表现及诊断

GERD 有多种症状,包括可能独立表现,也可能同时出现的典型症状、非典型症状以及食道外表现。典型症状^[1]为烧心、反酸、反食等,不典型症状包括胸痛/背痛、上腹痛、上腹烧灼感、上腹胀等,食管外症状为咽喉不适、咽喉异物感、咳嗽、哮喘等。并发症包括食管缩短、食管狭窄、巴雷特食管(Barrett's esophagus, BE)等^[22]。

GERD 诊断需要通过症状调查、既往检查、GERD 评估、既往用药、PPI 试验、客观检查(影像学和功能学)、心理评估、焦虑抑郁、生活质量评估综合考量。

典型 GERD 的诊断为每周至少出现 1 天中重度症状,或每周至少出现 2 天轻度症状,并已持续较长一段时间(如超过 8 周)^[23];或检查出明确的胃食管反流并发症,如糜烂性食管炎等,可考虑诊断为 GERD;上述定义对于食管综合征和食管外综合征同样适用。食管综合征包括食管症状及

食管并发症，食管外综合征包括气道症状、终末器官效应和气道并发症。

由于 GERD 临床表现多种多样，缺少特异性的体征，导致诊断比较困难，因此对怀疑为顽固性、严重性 GERD，全面的评估和检查（包括 PPI 试验性治疗、胃镜、钡餐造影、反流监测、高分辨率测压等）十分必要^[24]。

1.3.1 PPI 试验

PPI 试验操作简便，可作为 GERD 的试验性诊断手段，尤其在客观检查手段缺乏或患者惧怕检查的情况下有比较高的应用价值^[25, 26]。以咽喉部异物感、咳嗽、哮喘等食管外症状为主要临床表现的患者通常没有典型的 GERD 症状，容易被患者本人及临床医生忽略，并且可靠的确诊方法较少。这类患者常有内窥镜监测和反流监测不灵敏、诊断效果平平的情况发生。因此，大多数患者会选择 PPI 试验或诊断性治疗。值得重视的是优化治疗并且进行胃镜检查 and 反流监测是提高治愈率的有效途径^[27]。有研究表明以反酸、烧心为主要症状或者怀疑为反流性胸痛的患者，PPI 试验的敏感性和特异性均很高^[28, 29]。但需要注意的是存在难治性 GERD，即口服标准剂量 PPI 治疗 8 周后，内镜下仍存在食管黏膜破损/或由 GERD 引起的反流症状未得到足够缓解^[30, 31]，因此 PPI 试验无效并不能排除 GERD 的可能。

1.3.2 胃镜、喉镜检查

胃镜及镜下活检的检查手段对于诊断 GERD 非常重要且基础，可检查出该病的并发症、评估抗反流屏障的功能、发现其他相关疾患，并且其结果可为评估 GERD 病患预后和制订治疗方案提供非常重要的依据，胃镜发现反流性食管炎、Barrett 食管和消化性狭窄即可确诊为 GERD^[10, 23]。反流性食管炎根据洛杉矶分级法分为以下几种：A 级为 1 个或 1 个以上黏膜缺损，长径不超过 5mm；B 级为 1 个或 1 个以上黏膜缺损，长径超过 5mm，但无融合性病变；C 级为黏膜缺损且形成融合，但范围低于 75%食管周径；D 级为黏膜缺损且形成融合，范围至少达到 75%的食管周径^[32]。Barrett 食管即远端食管的鳞状上皮被柱状上皮取代至少达到 1cm，且组织活检证实肠化生^[33]。喉镜不仅可以诊断声带疾病，还可以发现咽喉部的其他病变

^[34]，对于 GERD 有重要的筛查作用。

1.3.3 上消化道造影和胃充盈超声造影

上消化道造影具有简便易行、患者接受度高、检查结果直观等特征。其诊断 HH 具有较高的特异性，也可评估术后吞咽困难和复发的情况，但对小的裂孔疝敏感性欠佳，且检查结果受操作者个人水平影响较大^[23]，有指南推荐适用于拒绝胃镜检查、有较大食管裂孔疝、抗反流术后复查等的患者^[35]。胃充盈超声造影可以直接观察腹段食管的长度及 His 角，并且操作安全无创，对寻找胃食管反流病解剖学病因有辅助价值^[36]。

1.3.4 反流监测

反流检测包括食管 pH 监测、咽喉 pH 监测、pH-阻抗监测、pH 阻抗-压力监测、无线 pH 胶囊、胆红素监测等，是当前诊断 GERD 的“金标准”，可用于评估食管反流负荷，并且可以明确反流事件与症状事件的相关性^[23, 24]。其中 24 h pH-阻抗监测已经成为目前最主要的反流检测方式，可以提供比较全面的反流参数，包括：弱碱反流、酸反流、弱酸反流、气体反流、混合反流、反流高度等^[23]。

1.3.5 高分辨率测压

高分辨率食管测压 (high resolution esophageal manometry, HREM) 可反映出食道的蠕动能力，上食管括约肌、下食管括约肌静息和吞咽状态下食管体部的功能，以及下食管括约肌和膈肌脚的分离现象^[37, 38]，HERM 可以精确直观的评估食管运动功能及食道动力障碍类型，现已成为食管动力障碍相关疾病的最重要检测手段^[39]，而 GERD 患者中约有 50% 存在食管动力障碍，因此该检查也成为 GERD 重要的辅助手段^[40]。

1.3.6 胃蛋白酶检测

有研究报道，一般而言胃蛋白酶只会存在于胃和十二指肠中，如果胃蛋白酶被检测出存在于唾液、痰液、支气管肺泡灌洗液、气管吸出液和中耳积液中^[41]，则理论上可将这一结果作为反流性疾病的诊断依据之一。目前胃蛋白酶检测已经被建议作为反流性疾病的诊断方法^[42]。

1.3.7 内镜下功能性腔内成像探针技术

内镜下功能性腔内成像探针(endolumenal functional lumen imaging probe, EndoFlip)技术是一项新兴技术,该技术通过球囊中的阻抗通道来测量等容扩张时所受压力与其截面积的比值^[35],来评价 GERD 患者胃食管交界处的扩张情况,从而评估该患者抗反流屏障功能和指导其抗反流手术^[21]。

1.4 治疗

GERD 的治疗应该根据每个患者自身情况的不同制定个体化的方案,药物、生活/心理调理以及手术治疗相结合。GERD 治疗的主要目标是:①缓解患者症状并提高其生活质量;②治愈并发症并预防症状及并发症复发;③减少或停止长期使用药物治疗;④使反流负荷正常化^[23]。

具体包括如下治疗:①基础治疗:生活调理即饮食和生活方式的调整,是 GERD 治疗的基础,应该贯穿治疗的始终,具体包括以下手段:减肥、抬高床头、戒烟酒、避免进食过饱、避免进食易引起反流的食物等^[43]。②药物治疗:药物口服治疗是 GERD 的一线疗法,常用药物包括抑酸剂、抗酸剂、黏膜保护剂、促胃肠动力药、胆汁结合剂、抗焦虑抑郁药等^[23],抑酸剂与以上其他药物联合使用的疗效通常优于单一用药,因此临床上多联合用药,而 PPI 和 P-CAB 是治疗 GERD 的首选药物,单剂量治疗无效时可改用双倍剂量,可以迅速缓解患者的症状并逆转部分并发症。③镜下治疗包括内镜下射频消融术^[21]、经口无切口胃底折叠术、经口内镜下贲门缩窄术等,射频治疗是我国开展较为广泛的 GERD 内镜下治疗方法,可改善反流及烧心症状、减少抑酸药用量、显著提高患者生存质量,长期疗效较好^[44]。需要注意的是内镜手术适合于 PPI 有效者,PPI 无效者考虑内镜手术需谨慎^[26]。④相较于欧美发达国家而言,我国在 GERD 治疗上仍然以口服药物为主,对于外科治疗的认识有限^[45],外科手术治疗包括内镜下 Stretta 射频消融术、腹腔镜抗反流术、腹腔镜置入电刺激器、腹腔镜置入磁力环装置、经口无切口胃底折叠术等,其原理为修复抗反流屏障,其

中腹腔镜抗反流术是慢性及难治性 GERD 的有效疗法。目前认为其适应症为内科治疗无效或不佳,且有证据表明反流是引起症状的原因;内科治疗有效,但患者因想提高生活质量而不愿意长期服药或无法耐受药物不良反应;出现持续或反复发生的并发症,例如严重反流性食管炎、巴雷特食管伴不典型增生、慢性食管溃疡、重度食管狭窄等;出现症状的食管旁疝,且药物治疗效果不佳;有影响生活质量的反流性睡眠障碍、反流性哮喘、反流性胸痛等症状者^[46, 47];拒绝使用 PPI 类药物者;需要长期用药来控制的慢性 GERD 的体征和(或)症状^[48]。

1.5 小结

由于 GERD 临床表现和体征的复杂性和多样性,目前的流行病学调查结果可能明显低估了其实际患病率,因此需要开展更大规模的更多学科的流行病学调查研究^[23]。GERD 病因病机十分复杂,目前尚未完全明确,考虑为多因素作用的结果。在诊断上,仅凭临床表现难以有效区分 GERD 与其他疾病,而其他评估及检查手段多种多样,因此需要通过各学科之间有效性和科学性的合作探索出更高效、安全且经济的检测方法。在治疗方面,长期使用 PPI 可能导致胃息肉、菌群失调等不良反应,内镜下治疗虽然可以减轻患者症状、减少用药,但部分患者可能术后仍需用药甚至需要反复手术,大大增加了患者的经济负担,并且还要承担出现手术并发症的风险,而难治性 GERD、伴有食管外症状、合并食管裂孔疝、合并焦虑抑郁或与反流高敏感、功能性烧心等功能性胃肠病出现症状重叠的患者仍然是当前临床面临的难题,需要更深入地探索相关治疗方案。

2 祖国医学对胃食管反流病的研究现状

GERD 是现代医学所定义的一种疾病名称,传统医学并无此概念,但传统医学通常根据其病因病机及主症,将其归入“吐酸”、“噯酸”、“反胃”、“食管瘕”等范畴,疾病发生部位在食管和胃,与多脏腑关系密切,例如肝、胆、脾等。

2.1 病因病机

2.1.1 古代医家观点

《素问·至真要大论》曰：“诸逆冲上，皆属于火……诸呕吐酸，暴注下迫，皆属于热。”，指出吐酸多见热症。《内经博议》也指出：“吞酸者属胃火，宜同嘈杂”，指出吐酸的原因为胃火上逆。朱丹溪曰：“吞酸者，湿热郁积于肝而出，伏于肺胃之间”，指出了湿热及肺失宣肃也可致酸。叶天士曰“木气为金气收敛^[49]，木不得伸越，郁而为酸。”，认为木郁导致吐酸。而《景岳全书》曰：“脾胃气虚及中年渐弱，而饮食减少，时见吞酸、吐酸者”，“脾胃虚寒，中气不健，而三焦胀满者，是为气虚中满。其为证也，必多吞酸噎腐”，表示脾虚亦能导致吐酸。总之古代医家认为本病病位在胃，涉及肝、脾、肺三脏，由外邪、饮食、情志、体虚等多种因素导致脏腑功能失调，体内浊气未能出于阴窍，自胃上逆至食道发为本病^[50]。

2.1.2 现代医家观点

孙志广教授^[51]认为吐酸的发病机制为胃热气逆，主要病因有感受外邪、食滞气郁、久病伤阴和手术损伤等。任顺平教授^[52]认为吐酸以气机逆乱、升降失常为主要特点，因此治疗重点在于恢复脏腑气机升降，调整土木关系。刘启泉教授^[53]也认为此病以气机失调为基本病机，并将此病病机特点总结为气(肺胃气逆)、湿(湿滞脾肺)、热(肺胃郁热)、虚(肺胃阴虚)。张声生^[54]同样认为本病的产生主要以气机失调为先，胃失和降为关键病机，胃气上逆挟胃酸、胆汁犯于食管从而出现反酸的主要症状。李军祥教授^[55]从太极升降理论认识本病，也认为该病主要病机为胃失和降、气机上逆。苏娟萍教授^[56]认为该病根本病因为脾胃气机升降失常，以脾虚胃逆为本、肝肺失调为标。而刘沈林和谢晶日^[57, 58]均认为肝郁气滞为该病的重要病机，分别提出了“以郁为先、以郁为本、以郁为治”和“肝脾同调”的辨治思路。总之现代医家多认为该病病位在食管和胃，涉及肝、胆、脾、肺等脏腑；本病以脾胃功能虚弱，胃阴不足为本；其病理机制为胃失和降，胃气上逆^[59]。

2.2 中医辨证分型

吐酸病的发生发展与多个脏腑相关,且致病因素不一,因此该病具有不同的辨证分型。2023 年发布的胃食管反流病中医诊疗专家共识将该病分为 7 种证型,分别为肝胃郁热证、脾虚湿热证^[59]、气郁痰阻证、中虚气逆证、胸阳不振证、胃阴不足证、胆火上逆证。而任鹤通过全面检索近 20 年(1998-2017)吐酸病的中医证型文献得出结论:主要的证型依次为肝胃不和证、肝胃郁热证、脾胃虚弱证、气郁痰阻证、胃阴不足证、脾胃湿热证^[60]。赵方舟的研究结果则显示吐酸病中医证型以肝胃郁热证为主,依次是肝胃不和证、脾虚湿热证^[61]、脾胃虚寒证、痰气交阻证和胃热阴虚证。徐景藩教授^[62]认为吐酸病分为肝胃郁热证、气郁证、痰气交阻证、气滞血瘀证四大类。赵荣莱教授^[63]则根据临床经验将该病辨证分为以下证型:脾胃虚寒证、胃热津伤证、肝胃郁热证、胸阳失展证和浊阴上逆证。综上可知现代医家多认为本病以肝胃郁热证及肝胃不和证多见。

2.3 中医药治疗

吐酸病中医治疗目标^[59]:①诱导并且维持病情缓解,包括缓解临床症状、修复食管黏膜等多个方面②预防病情复发,改善患者生存质量③减少并发症。中医药治疗吐酸病的方式多种多样,通过四诊合参采用中药汤剂、中成药、针灸推拿、穴位贴敷、耳穴压豆等个体化治疗方案,以上方式根据患者病情可单独使用,也可以联合使用。

2.3.1 中药口服

2.3.1.1 经方

李香玉^[64]开展临床研究,对半夏泻心汤治疗吐酸病的疗效进行评估,随机对 66 例患者进行分组,分为中药组和西药组,分别口服半夏泻心汤加味方中药颗粒和雷贝拉唑钠肠溶片进行治疗,结果表明中药组与西药组均能改善吐酸病(寒热错杂型)患者的临床症状和中医证候,中药组效果优于西药组,且复发率低。有研究表明半夏泻心汤治疗吐酸病的主要活性成分为槲皮素、山柰酚、黄芩素等,槲皮素、山柰酚具有抗炎、抗氧化、抗癌

多种功能^[65]，可以通过清除自由基、抗氧化、刺激胃黏液分泌等方式预防食管黏膜损伤，而黄芩素可通过抑制胃黏膜中相关分泌蛋白的活性等方式保护胃黏膜、降低反流风险。

林江^[66]开展左金丸治疗肝胃郁热证胃食管反流病的随机双盲安慰剂对照临床研究，结果表明左金丸对肝胃郁热证吐酸病患者疗效显著，能明显提高患者的生活质量，并且还能降低该病复发率。李亚南^[67]将 60 例肝胃郁热型吐酸病患者随机分为中药治疗组 30 例，西药对照组 30 例，分别给予加味左金丸和雷贝拉唑钠肠溶胶囊联合莫沙必利分散片口服治疗，评价疗效并得出结论：加味左金丸能显著改善吐酸病临床症状及焦虑抑郁状态，减少复发率，且远期疗效比较好。李智鹏研究表明，左金丸调治吐酸病的活性成分为氧化小檗碱、槲皮素、(R)-四氢小檗碱等，小檗碱是黄连的主要成分，可抑制胃酸分泌，其代谢产物氧化小檗碱通过调节肠上皮屏障、肠道菌群和 TLR4-MyD88-NF- κ B 信号通路等途径，从而具有抗结肠炎的作用^[68]，槲皮素具有抗氧化、抗癌等作用，而 (R)-四氢小檗碱除具有抗氧化及抗炎作用外，还可以促进胃排空。

王一霖^[69]随机将 120 例吐酸病患者分为观察组和对照组，观察组接受小柴胡汤加减治疗，而对照组则通过口服多潘立酮片联合奥美拉唑治疗，研究结果表明采取小柴胡汤加减治疗胃食管反流病临床疗效较为明显且安全性高。谢立群等研究表明小柴胡汤中槲皮素、黄芩素等有效成分可以通过 AGE-RAGE、MAPK 等信号通路作用于苏氨酸激酶 1、白细胞介素-6 等靶点起到治疗 GERD 合并失眠的效果，即可通过调节炎症及免疫反应、昼夜节律的方式起到治疗作用^[70]。

郑君芙^[71]随机将 60 名胃食管反流病患者分为观察组和对照组，两组患者分别接受奥美拉唑联合吗丁啉及旋覆代赭汤口服治疗，比较两组临床疗效，结果表明旋覆代赭汤治疗胃食管反流有明显疗效。刘绍能等研究表明旋覆代赭汤治疗 GERD 的活性成分为白桦脂醇、姜酮、槲皮素、延胡索乙素等，可以作用于 EP300、PIK3CA、TP53、STAT3 等靶点，通过调节细

胞增殖、细胞凋亡、氧化应激反应、炎症反应、胃酸分泌、胃肠道运动等过程达到治疗的目的^[72]。

黎柱锦^[73]随机将 60 名寒热错杂型吐酸病患者分为治疗组和对照组,分别接受加味半夏泻心汤及泮托拉唑口服治疗,结果表明加味半夏泻心汤治疗吐酸病能有效改善患者症状,临床疗效明显,且复发率低。李琳琳^[74]研究表明半夏泻心汤通过促进胃排空、改善炎症反应、减少反流及抗抑郁从而发挥治疗反流性食管炎的作用。

薛红阳^[75]等随机将 60 名肝胃不和兼胃气虚寒型反流性食管炎患者分成治疗组和对照组,分别给予吴茱萸汤加减和奥美拉唑口服治疗,并对两组中医症状疗效及内镜下的疗效进行对比,结果表明肝胃不和兼胃气虚寒型反流性食管炎患者采取茱萸汤加减口服治疗,可获得明显疗效。

邓丽霞^[76]以雷贝拉唑为对照,比较中药组和西药组患者的临床疗效、反流症状积分、生活质量评分,从而研究半夏厚朴汤合左金丸治疗反流性食管炎的临床疗效,结果表明中药组治疗有效率较高,治疗后反流症状积分均下降,而生活质量评分均上升,即反流性食管炎患者接受半夏厚朴汤合左金丸治疗,可获得明显疗效。

2.3.1.2 验方

蒋银芬^[77]将 60 例非糜烂性胃食管反流病中虚气逆证患者随机分为中药治疗组 30 例和西药对照组 30 例,中药治疗组予建中降逆汤治疗,西药治疗组则接受雷贝拉唑口服治疗,比较两组临床疗效、反流性疾病问卷(RDQ)评分、躯体化症状自评量表(SSS)评分、不良反应等指标,结果显示建中降逆汤对于中虚气逆型非糜烂性胃食管反流病有较好的疗效,能有效改善患者临床症状、精神心理以及胃肠分泌功能。翟付平^[78]等研究表明蒲公英连夏方在改善痰热郁阻型难治性胃食管反流病患者胃酸指标、临床症状、抑郁情况等方面疗效优于雷贝拉唑钠肠溶胶囊联合枸橼酸莫沙必利片治疗。

2.3.1.3 中成药

刘颖^[79]将 116 例反流性食管炎患者随机分为对照组和观察组,前者予

以雷贝拉唑口服,后者在此基础上加用胃苏颗粒治疗,比较两组胃肠激素水平、临床疗效等,结果显示后者均优于前者,翟晓刚^[80]开展的临床研究也指出胃苏颗粒联合拉唑治疗相比单用拉唑具有较好的抑酸作用,可更好的改善食管压力,控制炎症反应,值得推广。张媛^[81]研究表明荜铃胃痛颗粒具有抑制胃酸、降低胃黏膜炎症、促进胃黏膜修复等多种药效,能够明显改善吐酸病患者症状。

2.3.2 外治法

2.3.2.1 针灸

研究表明,针灸可以对食管下括约肌的神经体液进行有效调节^[82],并且通过抑制吐酸病患者食管内胃酸和胆汁的反流及调节食管下括约肌静息压变化来达到治疗效应。张丽丽^[83]通过临床观察得出结论中医“和法”结合针刺疗法可有效缓解吐酸病肝胃不和型患者的临床症状,提高患者生活质量,降低复发率,机制可能与促进血清胃泌素、胃动素分泌,改善胃肠功能有关。潘小丹^[84]研究表明艾灸足三里、中脘穴能够显著改善胃食管反流病患者的咳嗽症状,提高临床疗效。一项 Meta 分析指出指针疗法治疗胃食管反流病安全有效^[85]。

2.3.2.2 其他

推拿、埋线、耳穴等中医特色外治方法可通过抑制食管下括约肌一过性松弛、增加食管括约肌压力、提高食管廓清能力、增加胃肠动力等方式对吐酸病治疗^[86]。刘巧玉^[87]等研究表明按揉双侧足三里穴能显著提高吐酸病早产儿血中血清胃泌素及血浆胃动素水平,治疗早产儿吐酸安全且有效。黄建春^[88]等开展穴位埋线治疗吐酸病的临床研究,结果显示“升阳益胃”穴位埋线疗法通过显著提高食管动力治疗肝胃不和型吐酸病,能改善患者生活质量及心理健康,且复发率低。陈姗姗^[89]等研究表明中频神经调控治疗仪电刺激内关穴和足三里穴可以改善食管整体收缩力度。刘莱莱^[90]等研究表明通过耳穴贴压的方式,刺激食管、脾、胃、肝、胆等耳穴,可以达到调理脾胃功能,预防吐酸病复发的效果。林惠^[91]等研究表明通过药罐

及刺络放血,可调节气血、神经传导、激发经络之气,从而减轻吐酸病患者症状。

2.4 中西医结合治疗

中、西医治疗吐酸病均有各自的优缺点,将中医整体观及辨证施治治疗与西医迅速缓解症状的优势结合起来可以精简用药^[92],在缓解症状、调节心理情绪、促进黏膜愈合、降低复发率等方面疗效显著^[93]。孙尚洪^[94]等将 84 例肝胃郁热型吐酸病患者随机分为对照组和观察组,前者予以雷贝拉唑口服,后者在此基础上加用化肝煎加减,比较两组临床疗效、内镜与病理学指标以及中医症状积分,结果显示后者均优于前者。多项研究表明采用中西药联合治疗吐酸病,可通过抑制患者炎症反应,降低患者的症状评分及复发率,提高胃泌素及临床疗效^[95, 96, 97]。

2.5 小结

吐酸病为临床常见病、多发病,发病率呈上升趋势,其发病机制十分复杂。中医药诊治吐酸病历史悠久,具有多靶点、特异性高、安全性高、性价比高等特征^[98],可以通过提高胃食管动力、降低内脏敏感性、改善焦虑抑郁状态等,改善反流症状、重叠症状和食管外症状,提高患者的生活质量。但用于治疗吐酸病的中药味数比较多,药理成分十分复杂,影响药物之间相互作用的因素很多,同时部分研究样本量较少,评价指标不一或者过少,不能深入全面的阐释中医药作用机理。而西医治疗吐酸病存在诸多难题,例如对弱酸反流、弱碱反流等患者单纯抑酸治疗效果差;合并焦虑抑郁时治疗棘手;长期使用 PPI 可能引起不良反应等。因此要客观看待中、西医的优缺点,择优选用,优势互补是有效的解决办法。中西医结合治疗吐酸病也存在着临床随机对照试验总体水平高低不一、循证医学证据不足等缺点,因此需要进行多中心、大样本、多角度的临床研究。

参考文献

- [1]中国医疗保健国际交流促进会胃食管反流多学科分会. 中国胃食管反流病多学科诊疗共识 [J]. 中国医学 前沿杂志 (电子版), 2019, 11 (9): 30-56.
- [2]Fock KM, Talley N, Goh KL, et al. Asia-Pacific consensus on the management of gastro-oesophageal reflux disease: an update focusing on refractory reflux disease and Barrett's oesophagus. Gut. 2016 Sep;65(9):1402-15. doi: 10.1136/gutjnl-2016-311715. Epub 2016 Jun 3. PMID: 27261337.
- [3]Eusebi LH, Ratnakumaran R, Yuan Y, et al. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. Gut. 2018 Mar;67(3):430-440. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313589. Epub 2017 Feb 23. PMID: 28232473.
- [4]张静. 胃食管反流病的流行病学和发病机制[J]. 中国社区医师, 2008(02):9.
- [5]姚小军, 王晨, 程传斌等. 格尔木地区居民胃食管反流病流行病学调查分析[J]. 中华全科医学, 2018, 16(08):1386-1388. DOI:10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.000379.
- [6]OKIMOTO E, ISHIMURA N, MORITO Y, et al. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in children, adults, and elderly in the same community [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2015, 30 (7):1140-1146
- [7]陈洪锁, 孟宪梅, 年媛媛, 等. 包头地区基于症状的胃食管反流病的流行病学分析 [J]. 中华胃食管反流病 电子杂志, 2021, 8(1):20-26.
- [8]梁东飞, 贾子亮, 刘红国, 等. 胃食管反流病患者的流行病学分析[J]. 河北医药, 2023, 45(12):1889-1891, 1897. DOI:10.3969/j.issn.1002-7386.2023.12.030.
- [9]E Souza MÂ, Nobre RA, Bezerra PC, et al. Anatomical and functional deficiencies of the crural diaphragm in patients with esophagitis[J]. Neurogastroenterol Motil, 2017, 29(1).

[10]胡志伟,吴继敏,汪忠镐.胃食管反流病:知己知彼,百战不殆[J].临床外科杂志,2017,25(01):8-14.

[11]真岩波.胃食管反流病食管动力及胃动素的研究[D].山东:山东大学,2003. DOI:10.7666/d.Y583119.

[12]Hyun JJ, Kim JH, Yeon JE, et al. Short segment hiatal hernia: is it a clinically significant entity?[J]. J Neurogastroenterol Motil, 2010, 16(1):35-39.

[13]JonesMP, SloanSS, RabineJC, et al. Hiatal hernia size is the dominant determinant of esophagitis presence and severity in gastroesophageal reflux disease[J]. Am J Gastroenterol, 2001, 96 (6): 1711-1717. DOI:10. 1111/j. 1572-0241. 2001. 03926. x.

[14]PilottoA, Franceschi M, Leandro G, et al. Clinical features of reflux esophagitis in older people: a study of 840 consecutive patients[J]. J Am Geriatr Soc, 2006, 54(10):1537-1542. DOI:10. 1111/j. 1532-5415. 2006. 00899. x.

[15]PattiMG, GoldbergHI, ArceritoM. Hiatal hernia size affects lower esoph-ageal sphincter function, esophageal acid exposure, and the degree of mucosal injury[J]. Am JSurg, 1996, 171:182-186. DOI:10. 1016/S0002-9610(99)80096-8.

[16]Akiyama JI, Matsueda K, Ryosuke S, et al. 24-hour monitoring of acid clearance in patients with gastroesophageal reflux disease: Assessed by ambulatory esophageal manometry and pH-metry[J]. Gastroenterology, 2000, 118(4):A476.

[17]Dent J, Becher A, Sung J, et al. Systematic review: patterns of reflux-induced symptoms and esophageal endoscopic findings in large-scale surveys. Clin Gastroenterol Hepatol. 2012 Aug;10(8):863-873.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2012.02.028. Epub 2012 Mar 6. PMID: 22401904.

[18] Fass R, Shapiro M, Dekel R, et al. Systematic review: proton-pump inhibitor failure in gastro-oesophageal reflux disease--where next[J]? Aliment Pharmacol Ther, 2005, 22(2): 79-94.

[19] Jansson C, Nordenstedt H, Wallander MA, et al. Severe gastro-oesophageal reflux symptoms in relation to anxiety, depression and coping in a population-based study[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2007, 26(5): 683-691.

[20] 吴菁, 张军. 餐后近端胃内酸袋在胃食管反流病中作用的研究[J]. 胃肠病学, 2018, 23(10): 580-584.

[21] 燕晶晶, 李颖, 于明娟等. 胃食管反流病的诊治研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2023, 32(09): 1309-1314.

[22] 朱生樑. 胃食管反流病基础与中西医临床 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2015: 24-25.

[23] 中国医疗保健国际交流促进会胃食管反流病学会. 中国胃食管反流病多学科诊疗共识 2022 (一) [J]. 中华胃食管反流病电子杂志, 2022, 09(2): 51-86. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-8765.2022.02.001.

[24] 目前 GARD 常用的客观检查有胃镜、喉镜、造影、反流监测、食管高分辨率测压和胃蛋白酶检测等

[25] 中华医学会消化病学分会. 2014 年中国胃食管反流病专家 共识意见[J]. 中华消化杂志, 2014, 34(10): 649-661.

[26] 中国医师协会消化医师分会胃食管反流病专业委员会, 中华医学会消化内镜学分会食管疾病协作组. 2020 年中国胃食管反流病内镜治疗专家共识[J]. 中华消化内镜杂志, 2021, 38(1): 1-12. DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20201115-00897.

[27] Hunt R, Armstrong D, Katelaris P, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: GERD Global Perspective on Gastroesophageal Reflux Disease[J]. J Clin Gastroenterol, 2017, 51(6): 467-478.

[28] 肖英莲, 李延青, 唐承薇, 等. 埃索美拉唑诊断性试验对 胃食管反流病诊断价值的随机、双盲、多中心研究[J]. 中华消化杂志, 2008, 28(4): 233-236

[29]Oranu AC, Vaezi MF. Noncardiac chest pain: gastroesophageal reflux disease[J]. Med Clin North Am, 2010, 94(2):233-242.

[30]Iwakiri K, Kinoshita Y, Habu Y, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2015[J]. J Gastroenterol, 2016, 51(8):751-767.

[31]Fock KM, Talley N, Goh KL, et al. Asia-Pacific consensus on the management of gastro-oesophageal reflux disease: an update focusing on refractory reflux disease and Barrett's oesophagus[J]. Gut, 2016, 65(9):1402-1415.

[32]赵晓晓,谢佳平,赵景润等.复发性反流性食管炎内镜特征的临床对比研究[J].中华消化内镜杂志,2020(01):45-46-47.

[33]Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, et al. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus[J]. Am J Gastroenterol, 2016, 111(1):30-50, quiz 51.

[34]Postma GN, Johnson LF, Koufman JA. Treatment of laryn gopharyngeal reflux[J]. Ear Nose Throat J, 2002, 81(9 Suppl 2):24-26.

[35]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意见[J].中华消化杂志, 2020,40(10):649-663.

[36]邵荣蓉,李阳,葛思堂等.胃超声造影对胃食管反流解剖学病因的临床诊断价值[J].蚌埠医学院学报,2019,44(01):101-103.DOI:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2019.01.028

[37]Savarino E, Bredenoord AJ, Fox M, et al. Expert consensus document: Advances in the physiological assessment and diagnosis of GERD[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2017, 14(11):665-676.

[38]Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M, et al. The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0[J]. Neuro gastroenterol Motil, 2015, 27(2):160-174.

[39]YADLAPATI R,KAHRILAS P J,FOX M R,et al.Esophageal motility disorders on high - resolution manometry:Chicago classification version 4.0[J].Neurogastroenterology and Motility,2020,33(1).

[40]LIN S H,LI H,FANG X C. Esophageal motor dysfunctions in gastroesophageal reflux disease and therapeutic perspectives[J]. Journal of Neurogastroenterology & Motility,2019,25(4):499-507.

[41]Klimara MJ, Johnston N, Samuels TL,et al. Correlation of salivary and nasal lavage pepsin with MII-pH testing. Laryngoscope. 2020 Apr;130(4):961-966. doi: 10.1002/lary.28182. Epub 2019 Jul 22. PMID: 31329290.

[42]焦星. 唾液胃蛋白酶检测在诊断GERD中的作用及从肝胃论治GERD对其的影响[D]. 河南中医药大学,2019.

[43]Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease[J]. Am J Gastroenterol, 2013, 108(3):308-328.

[44]Iwakiri K,Kinoshita Y,Habu Y,et al.Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2015[J]. J Gastroenterol,2016,51(8):751-767.

[45]Freedberg DE , Kim LS , Yang YX . The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association[J]. Gastroenterology, 2017, 152(4):706-715.

[46]卫锐狮,李新华,董胜利等. 胃食管反流病的外科治疗研究最新进展[J]. 临床医药实践,2023,32(05):357-360. DOI:10.16047/j.cnki.cn14-1300/r.2023.05.021.

[47]吴继敏. 胃食管反流病的外科治疗[J]. 中国医刊,2023,58(03):240-243.

[48]胡志伟,吴继敏,汪忠镐等. 腹腔镜新型 W-H 胃底折叠术治疗质子泵抑制剂依赖性胃食管反流病疗效分析[J]. 中华医学杂志,2021,101(10):737-743.

- [49]清·叶天士. 景岳全书发挥[M]. 北京:中国中医药出版社, 2012:58.
- [50]谢佳涛,唐梅文,陈文隆等. 胃食管反流病病因病机及治疗研究进展[J]. 陕西中医, 2023, 44(06): 822-825.
- [51]彭雯,肖雄,孙志广. 孙志广运用石膏治疗胃食管反流病经验摘要[J]. 中国民间疗法, 2023, 31(22): 119-122. DOI: 10. 19621/j. cnki. 11-3555/r. 2023. 2234.
- [52]张三鑫,陈嘉琳,高强等. 任顺平基于一气周流理论治疗胃食管反流病经验[J]. 国医论坛, 2023, 38(06): 60-62. DOI: 10. 13913/j. cnki. 41-1110/r. 2023. 06. 026.
- [53]刘可可,孙建慧,梁笑妍等. 刘启泉从“诸气膈郁, 皆属于肺”辨治胃食管反流病经验[J]. 环球中医药, 2023, 16(11): 2288-2291.
- [54]孙佳琳,张声生,朱春洋. 张声生教授从“胃以降为顺”论治胃食管反流病的经验[J]. 天津中医药, 2021, 38(01): 29-33.
- [55]刘佳丽,张阳,谢春娥,等. 李军祥教授从太极升降论治胃食管反流病临床经验摘要[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2020, 28(3): 227-229.
- [56]李秋桃,渠雅雯,张永志等. 苏娟萍治疗胃食管反流病经验[J]. 中国民间疗法, 2023, 31(21): 28-31. DOI: 10. 19621/j. cnki. 11-3555/r. 2023. 2109.
- [57]袁光辉,徐艺. 刘沈林从郁论治胃食管反流病之经验[J]. 江苏中医药, 2022, 54(09): 23-25. DOI: 10. 19844/j. cnki. 1672-397X. 2022. 09. 009.
- [58]孙涛,谢晶日,张冰. 谢晶日运用“肝脾同调”治疗胃食管反流病经验探析[J]. 辽宁中医杂志, 2022, 49(09): 32-34. DOI: 10. 13192/j. issn. 1000-1719. 2022. 09. 008.
- [59]张北华,周秉舵,唐旭东. 胃食管反流病中医诊疗专家共识(2023)[J]. 中医杂志, 2023, 64(18): 1935-1944. DOI: 10. 13288/j. 11-2166/r. 2023. 18. 019
- [60]任鹤. 胃食管反流病的中医证型、证素分布特点及经典方剂应用规律研究[D]. 辽宁中医药大学, 2019.
- [61]赵方舟. 胃食管反流病发病相关的危险因素和中医证型分布规律[J]. 东方药膳, 2021, 27(7): 207.
- [62]聂源. 柴附温胆汤联合雷贝拉唑治疗非糜烂性胃食管反流病(肝胃郁热证)多中心随机对照研究[D]. 四川:成都中医药大学, 2018.

- [63]陈思,邓晋妹,李享等.赵荣莱治疗胃食管反流病经验数据挖掘[J].北京中医药,2018,37(12):1192-1194.DOI:10.16025/j.1674-1307.2018.12.024
- [64]李香玉.半夏泻心汤加味方治疗胃食管反流病的临床疗效观察[D].承德医学院,2023.DOI:10.27691/d.cnki.gcdyx.2023.000233.
- [65]高松林,林星阳,范春娇等.基于网络药理学和分子对接研究半夏泻心汤治疗反流性食管炎的潜在分子机制[J].湖南中医杂志,2022,38(03):130-138.DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2022.03.036.
- [66]倪晶,许异川,火龙等.左金丸治疗肝胃郁热证胃食管反流病的随机双盲安慰剂对照临床研究[J].中国中西医结合消化杂志,2023,31(12):955-960.
- [67]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].河南中医药大学,2019.
- [68]李智鹏.左金丸加味治疗胃食管反流病的 Meta 分析和相关网络药理学研究[D].北京中医药大学,2021.DOI:10.26973/d.cnki.gbjzu.2021.000558.
- [69]王一霖.应用小柴胡汤加减方治疗胃食管反流病的临床研究[J].中国现代药物应用,2019,13(22):214-215.DOI:10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2019.22.125.
- [70]蒲美旨,冯小可,谢立群.基于网络药理学探讨小柴胡汤治疗胃食管反流病合并失眠的作用机制[J].实用临床医药杂志,2023,27(09):111-118.
- [71]郑君芙.旋覆代赭汤加减治疗胃食管反流病的临床观察[J].内蒙古中医药,2017,36(06):23.DOI:10.16040/j.cnki.cn15-1101.2017.06.022.
- [72]杜佳雪,刘绍能.基于网络药理学和生物信息学的旋覆代赭汤治疗胃食管反流病的作用机制研究[J].中国现代中药,2021,23(07):1230-1239.DOI:10.13313/j.issn.1673-4890.20200604003.
- [73]黎柱锦.加味半夏泻心汤治疗寒热错杂型难治性胃食管反流病的临床观察[D].广西中医药大学,2020.DOI:10.27879/d.cnki.ggxzy.2020.000113.
- [74]李琳琳,朱方石.半夏厚朴汤治疗反流性食管炎的理论机制探讨[J].中国医药导报,2021,18(02):128-131.
- [75]薛红阳,齐峰,牛建海.吴茱萸汤加减对肝胃不和兼胃气虚寒型反流性食管炎患

者的疗效研究[J]. 中西医结合心血管病电子杂

志, 2017, 5(27): 145+148. DOI: 10.16282/j.cnki.cn11-9336/r.2017.27.118.

[76]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.

[77]周燕, 李保良, 曾志等. 建中降逆汤治疗非糜烂性胃食管反流病中虚气逆证临床研究[J]. 陕西中医, 2022, 43(06): 740-743.

[78]翟付平, 王力普, 李春蕾等. “蒲苓连夏方”治疗痰热郁阻型难治性胃食管反流病 29 例临床研究[J]. 江苏中医药, 2021, 53(11): 27-30. DOI: 10.19844/j.cnki.1672-397X.2021.11.011.

[79]刘颖. 胃苏颗粒联合雷贝拉唑治疗反流性食管炎的疗效观察[J]. 当代医学, 2021, 27(31): 51-53.

[80]翟晓刚, 刘彩霞, 马荣炜等. 胃苏颗粒联合奥美拉唑对反流性食管炎患者的疗效分析[J]. 辽宁中医杂志, 2021, 48(10): 132-135. DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2021.10.036.

[81]张媛, 李永娟, 崔云凤等. 荜铃胃痛颗粒联合雷贝拉唑治疗对胃食管反流病临床效果、症候积分及 GERDQ 评分的影响[J]. 解放军医药杂志, 2022, 34(05): 125-128.

[82]周树珩, 黄晓燕, 陈雅璐. 中医药干预胃食管反流病临床研究进展[J]. 中国现代医生, 2022, 60(25): 93-96.

[83]张丽丽, 李婉如, 刘梦欢等. 中医“和法”结合针刺疗法治疗反流性食管炎肝胃不和型疗效及对胃肠激素的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2022, 31(11): 1492-1496.

[84]潘小丹, 卢保强, 杨丽燕. 艾灸配合半夏泻心汤治疗胃食管反流性咳嗽疗效观察[J]. 上海针灸杂志, 2018, 37(08): 883-886. DOI: 10.13460/j.issn.1005-0957.2018.08.0883.

[85]李建锋, 谢胜, 李娟等. 指针疗法治疗胃食管反流病的 Meta 分析[J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(04): 819-824. DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2019.04.045.

[86]周树珩, 黄晓燕, 陈雅璐. 中医药干预胃食管反流病临床研究进展[J]. 中国现代医生, 2022, 60(25): 93-96.

- [87]刘巧玉,杨润娜,张水堂等.按揉足三里穴对胃食管反流早产儿血清胃泌素及血浆胃动素的影响[J].中医儿科杂志,2016,12(03):65-68.DOI:10.16840/j.issn1673-4297.2016.03.24.
- [88]黄建春,熊荣华,张丹璇等.“升阳益胃”穴位埋线疗法治疗肝胃不和型胃食管反流病的临床研究[J].中国医药科学,2020,10(09):16-19.
- [89]陈姗姗,吕宾,赵靓等.体表穴位电刺激对45例难治性胃食管反流病患者食管动力的影响[J].中华消化杂志,2016,36(04):246-250.
- [90]刘莱莱,张勇勤,李合国等.耳穴贴压加诱因干预预防胃食管反流病复发的效果[J].中国临床保健杂志,2019,22(04):565-567.
- [91]林惠,钟金灵,彭卓崙.药物罐联合放血疗法在肝郁型胃食管反流疾病治疗中的应用[J].西部中医药,2022,35(02):105-107.
- [92]陈鉴聪,张晓莹,罗慧燕等.基于对因与对症治疗的中西医结合模式[J].中国中西医结合杂志,2019,39(10):1247-1249.
- [93]魏秀秀,张北华,尹晓岚等.胃食管反流病的中西医治疗现状述评[J].世界中医药,2022,17(15):2101-2107.
- [94]厉玉婷,孙尚洪.化肝煎加减联合雷贝拉唑治疗肝胃郁热型胃食管反流临床观察[J].婚育与健康,2023,29(19):64-66.
- [95]袁辉.旋覆代赭汤加减配合PPI治疗胃食管反流病的疗效及安全性评价[J].现代诊断与治疗,2022,33(12):1754-1756.
- [96]谭祖稳,何惠锋,吴满.四君子汤联合质子泵抑制剂治疗胃食管反流的效果观察[J].中医临床研究,2020,12(5):52-55.
- [97]代景娜,陈涛,郭六玲,等.解郁和胃汤联合四联疗法治疗胃食管反流病对患者神经肽类物质、胃动力调节激素的影响[J].中医药临床杂志,2022,34(9):1716-1719.
- [98]丁原全,马乾章,白光等.传统医学对胃食管反流病相关研究与治疗进展[J].临床军医杂志,2023,51(08):871-873.DOI:10.16680/j.1671-3826.2023.08.27.