

中图分类号

密级 公开

UDC

学号 2132701066



湖北中医药大学

Hubei University of Chinese Medicine

硕士学位论文

MASTER DISSERTATION

经方治疗肝胃不和型反流性食管炎的网 状 Meta 分析及黄鹤教授经验探讨

A Net Meta-analysis of Classic prescription treatment of Liver-Stomach
disharmony Type Reflux Esophagitis and Discussion of Professor Huang He's
Experience

研 究 生 姓 名：郭明雪

指导教师姓名、职称：黄鹤 主任医师

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

湖北中医药大学

二〇二四年五月六日

目 录

前言	1
第一部分 网状 Meta 分析	3
1 资料与方法	3
1.1 纳入标准	3
1.2 排除标准	3
1.3 检索策略	3
1.4 文献筛选、资料提取及质量评价	4
1.5 统计学分析	5
2 结果	5
2.1 研究筛选过程及结果	5
2.2 纳入研究特征	6
2.3 纳入研究质量评价	8
2.4 发表偏倚	8
2.5 传统 Meta 分析结果	10
2.6 网状 Meta 分析结果	12
3 讨论	17
第二部分 数据挖掘	21
1 资料采集	21
1.1 资料来源	21
1.2 诊断标准	21
1.3 纳入及排除标准	22
2 研究方法	22
2.1 数据录入及规范化	22
2.2 数据导入分析	22
3 结果	23
3.1 基本信息统计	23
3.2 四诊资料统计	24
3.3 用药统计	26
3.4 关联挖掘	31
3.5 聚类分析	34
3.6 复杂网络分析	34
4 讨论	35
4.1 基本信息结果讨论	36
4.2 四诊资料统计结果讨论	36

4.3 用药讨论	38
4.4 关联挖掘	42
4.5 聚类分析	43
4.6 复杂网络分析	44
结语	45
参考文献	47
附录	52
附录 1：综述 中西医结合治疗反流性食管炎研究进展	52
参考文献	59

摘要

[目的]

1. 系统评价不同中药经方治疗肝胃不和型反流性食管炎（RE）的有效性，为临床中医药治疗提供循证医学依据。
2. 分析黄鹤教授临床辨治肝胃不和型RE的用药规律，将经方治疗于具体辨治中探讨，为临床辨证用药提供参考。

[方法]

1. 网状Meta分析：计算机检索中国知网、万方、维普（VIP）、中国生物医学文献服务系统（CBM）、PubMed等中英文数据库，采集有关中药经方治疗肝胃不和型RE的随机对照试验（RCT），并对文献进行筛选、提取，使用Cochrane偏倚风险工具对符合纳入标准的研究进行风险评估，采用RevMan 5.4 及Stata 14.2 软件进行网状Meta分析。
2. 数据挖掘：收集提取 2022 年 12 月-2023 年 12 月就诊于黄鹤教授脾胃病科门诊的肝胃不和型RE患者的基本信息、临床症状、舌脉情况、胃镜报告及用药处方，并基于Microsoft Excel软件和古今医案云平台对纳入数据进行处理分析，探讨黄鹤教授临床辨治经验及用药规律。

[结果]

1. 系统评价结果：最终纳入 17 篇RCT文献，总计 1504 例患者，观察组涉及柴胡疏肝散、小柴胡汤、左金丸、四逆散 4 种常用经方。(1)传统Meta分析结果显示：与常规西药相比，采用中药经方治疗的观察组临床总有效率、内镜下有效率均明显提高，且具有较低复发率，两组不良反应发生率差异无统计学意义。(2)网状Meta分析结果显示：①临床总有效率：四逆散、四逆散+常规西药、柴胡疏肝散、柴胡疏肝散+常规西药治疗总有效率均高于单纯使用常规西药治疗；SUCRA排名前五者为四逆散、四逆散+常规西药、左金丸+四逆散+常规西药、左金丸+四逆散、柴胡疏肝散。②治愈率：左金丸+四逆散、柴胡疏肝散+常规西药治愈率较高。③内镜下有效率：描述内镜下有效率的研究包括 6 项研究，两两比较提

示：左金丸联合常规西药治疗后内镜下有效率更佳。④治疗后复发率：涉及复发率的研究共包括了6种干预措施，其中柴胡疏肝散、柴胡疏肝散+常规西药、小柴胡汤+常规西药治疗后的复发率明显低于常规西药治疗；SUCRA排序提示柴胡疏肝散联合常规西药治疗复发率最低。

2. 数据挖掘结果：研究共纳入141例病案，年龄主要集中于50-69周岁的中老年阶段；临床症状以反酸占比最大；舌脉多表现为淡红舌，薄白苔或白苔，弦脉；用药频次 ≥ 40 次的药物降序排列为茯苓、陈皮、郁金、海螵蛸、麸炒枳壳、柴胡、法半夏、酒黄芩、厚朴、佛手、蒲公英、木香、麸炒枳壳、黄连、姜半夏、砂仁、紫苏梗；性味归经以温性药物及辛味、苦味药为主，归脾经为多；核心药对为陈皮+茯苓、法半夏+茯苓、麸炒枳壳+陈皮；围绕“反酸”的主要关联药物为海螵蛸、茯苓和陈皮；聚类分析分为两类，共6组；核心处方为陈皮、茯苓、法半夏、麸炒枳壳、柴胡、郁金、厚朴、海螵蛸。

[结论]

1. 网状Meta分析：在保证安全性的同时，中药经方或中西药联合治疗肝胃不和型RE较单纯西药治疗更有效性，并结合网状Meta分析结果考虑四逆散、柴胡疏肝散以及二者组合方剂治疗肝胃不和型RE的近期疗效更佳；而从长远角度来看，柴胡疏肝散及常规西药基础上联用柴胡疏肝散治疗疗效相对最优，但此研究尚需要足够充分且优质的RCT研究和较大样本量提供支持及验证。

2. 数据挖掘：黄鹤教授治疗肝胃不和型RE从整体理论出发，以“肝脾同调，肝胃同治”为总体治疗理念，临床多采用理气降逆、健脾燥湿、补益和解之剂，治疗反酸多运用的关联药物为海螵蛸、茯苓、陈皮，针对本病的核心组方为柴胡疏肝散合二陈汤加减而成。此外，黄鹤教授考虑肝胃不和证常伴脾胃运化失职导致的痰湿阻滞等兼夹症，治疗上以经典方剂为基础，结合临床实际，以制酸止痛治标，疏肝理气、健脾祛湿治本，符合中医标本兼治理念。

[关键词] 反流性食管炎；肝胃不和；经方；网状Meta分析；数据挖掘

A Net Meta-analysis of Classic prescription treatment of Liver-Stomach disharmony Type Reflux Esophagitis and Discussion of Professor Huang He's Experience

Speciality: Internal medicine in Chinese medicine

Author: Guo Ming-xue

Supervisor: Huang He

Abstract

[Objective]

1. To systematically evaluate the efficacy of different traditional Chinese medicine prescriptions in the treatment of reflux esophagitis (RE) of liver and stomach disharmony, so as to provide evidence-based medical basis for clinical treatment of TCM.

2. To analyze Professor Huang He's law of medication in clinical diagnosis and treatment of liver-stomach disharmony type of reflux esophagitis, and to explore the treatment of scriptural formula in specific diagnosis and treatment, so as to provide reference for clinical dialectical medication.

[Methods]

1. Network Meta-analysis: Computerized search of Chinese-English databases such as China Knowledge Net, Wanfang, VIP, China Biomedical Literature Service (CBM) and PubMed was conducted to collect randomized controlled trials (RCTs) on traditional Chinese medicine prescriptions for reflux esophagitis with liver and stomach disharmony. The literatures of studies that met the inclusion criteria were screened and extracted, and risk bias assessment was performed on the

included studies using the Cochrane Risk of Bias tool. RevMan 5.4 and Stata 14.2 software were used for network meta-analysis.

2. Data mining: Collecting and extracting basic information, clinical symptoms, tongue and pulse conditions, gastroscopy reports, and medication prescriptions of patients with liver stomach disharmony reflux esophagitis who visited Professor Huang He's Spleen and Stomach Disease Clinic from December 2022 to December 2023. Based on Microsoft Excel software and the ancient and modern medical case cloud platform, process and analyze the included data to explore Professor Huang He's clinical diagnosis and treatment experience and medication patterns.

[Results]

1. Network Meta-analysis results: 17 RCT articles were ultimately included, with a total of 1504 patients. The observation group involved four commonly used classic formulas: Chaihu Shugan San, Xiaochaihu Tang, Zuojin Wan, and Sini San. (1) The results of traditional meta-analysis showed that: Compared with Conventional Western Medicine, the observation group treated with traditional Chinese medicine via prescription had significantly higher total clinical efficiency and endoscopic efficiency, and had a lower recurrence rate, and the difference in the incidence of adverse reactions between the two groups was not statistically significant. (2) The results of the network meta-analysis showed that: ① Clinical total effective rate: Pairwise comparisons showed: The total effective rate of Sini San, Sini San + Conventional Western Medicine, Chaihu Shugan San, Chaihu Shugan San + Conventional

Western Medicine was higher than that of Conventional Western Medicine alone; The results suggested that the top five SUCRA rankings in terms of total effective rate were Sini San, Sini San + Conventional Western Medicine, Zuojin Pill + Sini San + Conventional Western Medicine, Zuojin Pill + Sini San, Chaihu Shugan San. ② Cure rate: Zuojin Pill + Sini San, Chaihu Shugan San + Conventional Western Medicine had a higher cure rate. ③ Endoscopic effective rate: Here are 6 studies describing the effectiveness of endoscopic treatment, verify by comparing two cases showed: The combination of Zuojin Pill and Conventional Western Medicine treatment has a better efficacy under endoscopy. ④ Recurrence rate after treatment: The relapse rate study included six interventions, of which the recurrence rate of Chaihu Shugan San, Chaihu Shugan San+Conventional Western Medicine, Xiaochaihu Decoction+Conventional Western Medicine treatment is significantly lower than that of Conventional Western Medicine treatment; Comparison results of SUCRA values: Chaihu Shugan San combined with Conventional Western Medicine treatment recurrence rate is the lowest.

2. Data mining results: A total of 141 medical records were included in the study, and the age of onset was mainly concentrated in the middle-aged and elderly aged 50-69. Clinical symptoms are most prevalent in acid reflux; tongue and pulse are mostly characterized by pale red tongue, thin white moss or white moss, and stringy pulse. The descending order of medication frequency ≥ 40 times were Poria, Pericarpium Citri Reticulatae, Uljin, Cuttlebone, Bran-fried Citrus Aurantium, Chai Hu, Fructus Scutellariae, Scutellariae Scutellariae,

Huperziae, Forsythiae, Dandelion, Mullein, Bran-fried Citrus Aurantium, Rhizoma Coptidis, Ginger Semen, Serratiae, Perilla Officinalis. The sex and flavor attributions of drugs are mainly warm, pungent and bitter drugs, of which the spleen meridian is the most common attribution. The core drug pair are Chen Pi + Poria, Fahan Xia + Poria, Bran-fried Citrus Aurantium + Chen Pi. The main drugs associated with "acid reflux" are cuttlebone, poria and tangerine peel. The cluster analysis was divided into two categories and six groups. The core prescription consists of Chen Pi, Poria, Fahanxia, Bran-fried Citrus Aurantium, Chai Hu, Yu Jin, Hou Pu, Cuttlebone.

[Conclusion]

1. Network Meta-analysis: Traditional Chinese medicine or combination of traditional Chinese and western medicine is more effective and safe than western medicine alone in treating RE with liver and stomach disharmony, and the results of reticulated Meta-analysis were combined to consider that the recent efficacy of Sini San, Chaihu Shugan San, and the combination of the two formulas in the treatment of liver-stomach disharmony type RE is better. From a long-term point of view, Chaihu Shugan San and Conventional Western Medicine on the basis of combined Chaihu Shugan San treatment effect is relatively optimal. However, this study still needs sufficient and high-quality RCT studies and large sample sizes to provide support and validation.

2. Data mining: Professor Huang He's treatment of liver stomach disharmony type RE starts from a holistic theory, with the overall treatment philosophy of "liver spleen coordination

and liver stomach treatment". In the clinical practice of the tutor, prescriptions that regulate qi and reduce adverse reactions, invigorate the spleen and dry dampness, tonify and reconcile are often used. The drugs mostly used in the treatment of acid reflux are cuttlebone, poria, and tangerine peel, and the core formula for this disease is Chai Hu Shuo Liver San combined with Er Chen Tang with additions and subtractions. In addition, Professor Huang He considers that liver stomach disharmony often accompanies phlegm and dampness obstruction caused by the failure of spleen and stomach transportation. The treatment is based on classical prescriptions, combined with clinical practice, and treating the root cause by dredging the liver and regulating the qi, strengthening the spleen and dispelling the dampness, which is in line with the concept of treating both the symptoms and the root cause of the disease in traditional Chinese medicine.

[Keywords] Reflux esophagitis; Liver-stomach disharmony syndrome; Classic prescription; Network Meta-analysis; Data mining

中英文缩略词表

缩略词	英文全称	中文全称
GERD	gastroesophageal reflux disease	胃食管反流病
NMA	network meta-analysis	网状meta分析
PPIs	proton pump inhibitors	质子泵抑制剂
RE	reflux esophagitis	反流性食管炎
RCT	randomized controlled trials	随机对照试验
SUCRA	surface under the cumulative ranking curve	优选概率排名曲线

前 言

胃食管反流病（GERD）是临床常见疾病，全球范围内发病率达13.3%，且仍呈上升趋势，临床可分为非糜烂性反流病、反流性食管炎和Barrett食管三种类型^[1]。反流性食管炎（RE）发病率占GERD的48~79%，是GERD中最常见的一种亚型，临床以烧心、反酸为典型症状，并可引发咽痛、咽喉异物感、慢性咳嗽、声音嘶哑、胸痛、哮喘等食管内、外症状，长期反复发作对患者身体、精神及经济均产生巨大压力，严重影响居民生活质量^[2,3]。

GERD病因多样，发病机制复杂，现代医学认为，其主要是由食管抗反流功能异常、食管黏膜受反流物侵袭、胃排空能力延迟、内脏高反应性、精神心理因素以及不良饮食生活习惯等多种因素单独致病或不同因素间相互作用共同致病^[4]。目前，治疗以口服PPIs、胃粘膜保护剂和促动力药为主要方案，难治者可行相关手术治疗，一定程度缓解了患者症状，但仍存在反复发作、机体耐药、术后并发症等局限性^[5]。

祖国传统医学尚无GERD的具体命名，据其主要症状和病位可归为“吐酸病”、“嘈杂”、“食管瘿”等范畴^[6]。中医学认为本病病因包括外邪侵袭、饮食内伤、情志不调、禀赋不足等因素，基本病机为各种因素导致胃气失于和降，气机上逆而发病，病位在食管和胃，与脾、肝、胆关系密切，常见证型有肝胃不和、肝胃郁热、中虚气逆、气郁痰凝、气血瘀滞、寒热错杂等证，RE亦类同于GERD辨证，治疗上以和胃降逆为法，坚持三因制宜原则，依据不同证型进行辨证论治^[7,8]。一则有关中药辨治对比单纯西药治疗GERD的Meta分析显示中医药治疗可有效提高治疗效果，降低复发率和不良反应率^[9]。当然，中医药治疗有效的前提是依法辨证，随证治疗，同一疾病不同证型治法亦有区别。统计学研究表明，GERD证型以肝胃不和证和肝胃郁热证最为多见^[10]。

本研究分为网状Meta分析和数据挖掘两部分，通过统计学分析探讨中药经方治疗肝胃不和型RE的疗效与安全性，并利用网状Meta分析进一

步比较不同经方的治疗效果，结合数据挖掘技术，收集临床RE肝胃不和证病例数据，整理、分析并讨论黄鹤教授治疗本病的辨治经验及用药特色，在既有统计学研究基础上，从具体临床应用中守常达变，进一步总结经验，以期为临床中医药辨治提供客观的参考和支持。

第一部分 网状Meta分析

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型

随机对照试验，无论是否采用盲法。

1.1.2 研究对象

年龄 ≥ 18 岁，经胃镜检查确诊为RE且中医辨证为肝胃不和证的患者，性别不限。

1.1.3 干预措施

对照组采用常规西药如PPIs、促动力药治疗，观察组采用柴胡疏肝散、小柴胡汤、四逆散、左金丸等中医经典方剂中的一种或两种经方合用（中药包括汤剂、颗粒、中成药）或在对照组基础上联用上述中药治疗；服药疗程 ≥ 2 周；服药剂量、时间不限。

1.1.4 结局指标

①治疗总有效率；②内镜下有效率评估；③不良反应发生率，患者治疗过程中出现的腹泻、腹痛、恶心、口干等不适表现为不良反应；④复发率。满足四种指标中一项既可。

1.2 排除标准

①重复发表或无法获取全文的文章；②数据资料不完整；③结局指标不明确；④未明确规定中医证型或证型与纳入标准不符；⑤观察组施加针灸、推拿、穴位贴敷等非药物的干预措施治疗；⑥综述、经验、动物试验、会议论文等文献；⑦未明确排除标准；⑧研究对象为青少年或老年人等特定人群。

1.3 检索策略

计算机检索中国知网、万方、VIP、CBM、Pubmed等中英文数据库，检索时间限定为建库开始至2023年12月，中文检索主题词为“反流性食管炎”、“肝胃不和”、“肝气犯胃”、“中医”、“中西医”、“汤”、“散”、

“丸”、“随机对照试验”，英文检索词为“RE”、“Reflux esophagitis”、“Esophagitis, Peptic”、“Liver-stomach disharmony syndrome”、“Liver qi attacking stomach”、“Traditional Chinese Medicine”、“Chinese and Western Medicine”、“Decoction”、“Powder”、“Pill”、“Randomized controlled trial”、“RCT”。按照上述检索词检索得到的文献导出后利用WPS Office Excel软件筛选出柴胡疏肝散、左金丸、四逆散、小柴胡汤四首常用中医经典方剂。以“反流性食管炎”、“肝胃不和”、“肝气犯胃”、“柴胡疏肝散”、“小柴胡汤”、“四逆散”、“左金丸”、“随机对照试验”为中文主题词，以“RE”、“Reflux esophagitis”、“Esophagitis, Peptic”、“Liver-stomach disharmony syndrome”、“Liver qi attacking stomach”、“Chaihu-Shugan-San”、“Xiaochaihu decoction”、“Sini San”、“Zuojin Pills”、“Randomized controlled trial”、“RCT”为英文主题词，同时手工检索、翻阅其他相关资料纳入研究。

1.4 文献筛选、资料提取及质量评价

1.4.1 研究选择与资料提取

由2名研究员按照制定好的纳排标准独立对文献进行筛选、鉴定与提取，若遇分歧则讨论决定是否纳入。提取资料内容包括：第一作者、发表时间、样本量、干预措施、治疗周期、结局指标。

1.4.2 偏倚风险评价

由2名评价员将纳入文献依据Cochrane系统评价员手册 5.1.0 独立进行偏倚风险评价。评价内容包括：①随机分配方法，若文献中观察组与对照组的产生使用随机数字表法、抛硬币、抽签、掷骰子等随机分配方法，则评为低风险研究；若采用就诊日期、出生日期、先后顺序等假随机方式分配研究对象，则评为高风险研究；若未描述研究的随机分配方法，则记为不清楚。②分配隐蔽性，研究采用掩盖分配情况的方式进行分配属低风险；反之，采用公开、明确的方式分配则属高风险。③对研究对象及工作人员施盲，文献中记录了施盲方法则属低风险，未记录

则记为不清楚。④结果评估盲法，文中记录了对评价研究结果的研究者实施盲法则为低风险，未记录则记为不清楚。⑤数据完整性，根据研究结果的数据是否完整报告划分低风险与高风险，数据完整者为低风险，反之高风险。⑥选择性报告，研究结果存在选择性报告者记为高风险。⑦其他偏倚，研究存在其他可能导致偏倚的因素则为高风险。

1.5 统计学分析

1.5.1 传统Meta分析

应用RevMan 5.4 软件进行质量评价，并绘制风险评价图，进行传统Meta分析。以相对危险度（RR）和 95%可信区间（CI）作为计数资料的效应指标，若 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义，利用I统计量反映各研究间异质性部分所占比重，若 $I^2 = 0\%$ 时，提示研究间无异质性， $0\% < I^2 \leq 50\%$ 且 $P > 0.1$ ，提示研究间异质性较小，以上两种情况可采用固定效应模型开展Meta分析；若 $I^2 > 50\%$ 或 $P \leq 0.1$ ，提示各研究间存在明显异质性，应查找异质性来源，从临床异质性、方法异质性角度分析其原因，若能明确异质性原因，则据此进行亚组分析，若无法发现异质性来源，则可进行Meta回归，使用随机效应模型进行分析。

1.5.2 网状Meta分析

采用Stata 14.0 软件进行网状Meta分析（NMA），以比值比（OR）和 95%可信区间（CI）为计数资料的效应指标，以标准化均数差（SMD）和 95%CI为计量资料的效应指标，当 $P < 0.05$ 时认为差异有统计学意义。绘制网状关系图，以黑点大小代表对应干预措施中样本量多少，线段表示两种干预措施间存在直接比较，以线段粗细代表所纳入的文献数量，线段越粗纳入相应文献越多。当关系网形成闭合环时，认为干预措施之间既存在直接比较又存在间接比较，此时需采用节点割裂法行不一致检验。计算优选概率排名曲线下面积（SUCRA），并绘制排名图。

2 结果

2.1 研究筛选过程及结果

通过数据库检索共获得文献 778 篇，其中 1 篇英文文献，其余均为

中文文献。剔除重复文献 466 篇，浏览文题及摘要后剔除不相关文献、动物实验、系统评价、综述、学术会议、经验、与纳入标准不符的文献 218 篇，经研究者详细阅读全文后剔除无全文、非随机对照试验、干预措施不符、纳入标准不明确、结局指标不符文献 77 篇，最终纳入研究文献 17 篇^{[33][49]}。具体筛选流程见图 1-1。

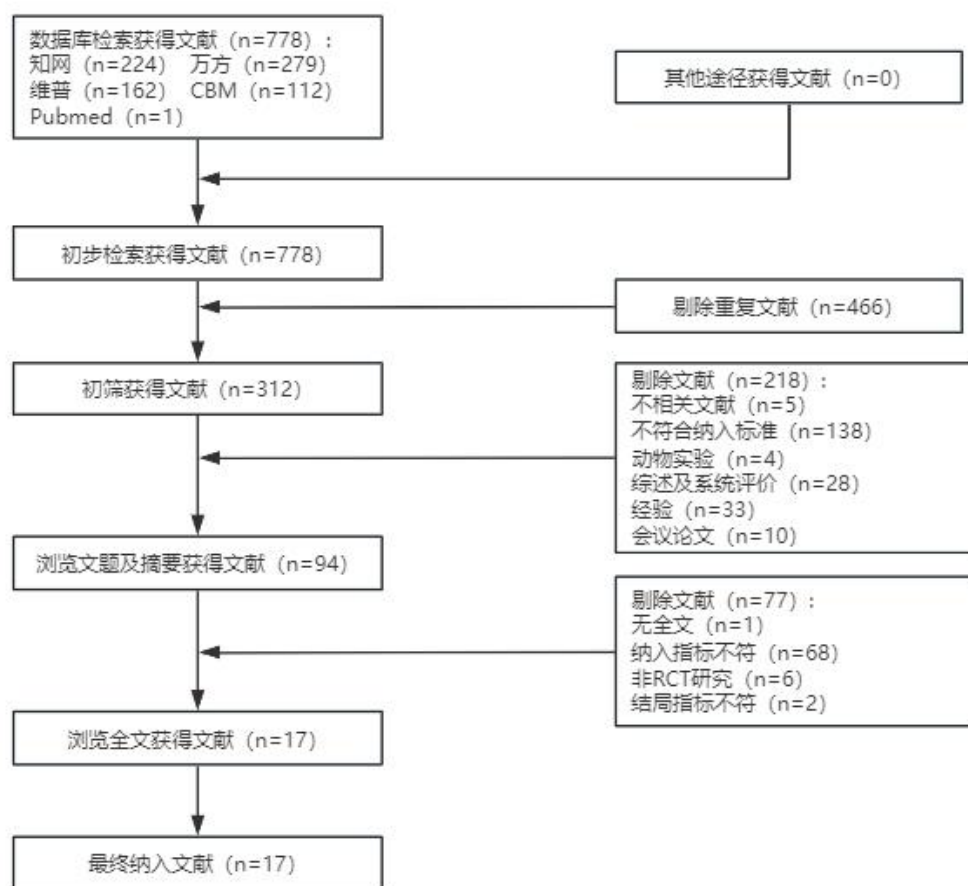


图 1-1 文献筛选流程图

2.2 纳入研究特征

研究累及纳入患者 1504 例，其中观察组 757 例，对照组 747 例，对照组均采用西药治疗，观察组采用经方中药或对照组基础上联用中药治疗，疗程 2-8 周，涉及经典方剂包括：柴胡疏肝散、小柴胡汤、左金丸、四逆散，对照组西药包括：奥美拉唑、雷贝拉唑、麦滋林、多潘立

酮、枸橼酸莫沙必利等药物。详细资料特征见表 1-1。

表 1-1 纳入资料特征

纳入研究	组别	样本量	干预措施及疗程	疗程（周/ 天）	结局指标
张春铭	对照	31	枸橼酸莫沙必利+奥美拉唑	4	①④⑤
2019 ^[33]	观察	35	柴胡疏肝散		
周立刚	对照	40	吗丁啉+奥美拉唑	4	①②④
2012 ^[34]	观察	44	柴胡疏肝散		
王学玲	对照	40	枸橼酸莫沙必利+雷贝拉唑	4	①③⑤
2020 ^[35]	观察	40	柴胡疏肝散		
李影华	对照	49	雷贝拉唑	8	①②③④⑤
2016 ^[36]	观察	49	柴胡疏肝散		
冯书艳	对照	48	奥美拉唑	4	①
2018 ^[37]	观察	50	柴胡疏肝散		
赵瞻远	对照	45	奥美拉唑	8	①②③④⑤
2018 ^[38]	观察	45	对照组+柴胡疏肝散		
王阳 2020 ^[39]	对照	47	枸橼酸莫沙必利+奥美拉唑	4	①④⑤
	观察	47	对照组+柴胡疏肝散		
伍华娟	对照	45	雷贝拉唑	4	①⑤
2023 ^[40]	观察	45	对照组+柴胡疏肝散加味		
李士英	对照	60	奥美拉唑	4	①③
2021 ^[41]	观察	60	对照组+加味四逆散		
李奕升	对照	45	多潘立酮+雷贝拉唑	4	①②⑤
2014 ^[42]	观察	45	对照组+左金丸加味		
程琳 2017 ^[43]	对照	58	奥美拉唑	4	①②⑤
	观察	58	柴胡疏肝散		
龚艳桥	对照	10	奥美拉唑	8	①③⑤

2009 ^[44]	观察	9	奥美拉唑+四逆散+左金丸		
林敏 2012 ^[45]	对照	80	多潘立酮+奥美拉唑	4	①⑤
	观察	80	四逆散		
焦念勇	对照	46	雷贝拉唑	8	①②④⑤
2015 ^[46]	观察	46	雷贝拉唑+小柴胡汤		
许秀芬	对照	40	多潘立酮+奥美拉唑	2	①④⑤
2018 ^[47]	观察	40	半夏泻心汤+小柴胡汤		
郭育慧	对照	33	枸橼酸莫沙必利+奥美拉唑	8	①④⑤
2019 ^[48]	观察	33	对照组+左金丸		
李立强	对照	30	奥美拉唑+麦滋林	30d	①⑤
2016 ^[49]	观察	31	四逆散+左金丸加味		

注：①临床总有效率；②内镜下有效率；③不良反应发生率；④复发率；⑤治愈率

2.3 纳入研究质量评价

纳入 17 篇文献中，均提及随机法分组，其中 11 篇文献^{[35-37][39-42][44][46][48][49]}采用随机数字表法进行分组，1 篇文献^[33]采用抽签方式进行分组，5 篇文献^{[34][38][43][45][47]}未记录具体随机方法；所有文献均未提及是否对患者实施盲法；有 2 篇文献^{[36][38]}记录了病例脱落及失访现象，余文献均未存在病例失访或退出，结果数据完整；各项研究均不存在选择性报道现象，均未提及分配隐匿性及其他偏倚因素。具体风险评价结果见图 1-2。

2.4 发表偏倚

利用 RevMan 5.4 软件以总有效率为指标绘制漏斗图对发表偏倚风险进行评估，见图 1-3。结果显示，漏斗图散点分布不完全对称，提示可能存在部分阴性结果尚未发表的发表偏倚，也可能为样本量过小导致的方法学质量差异。

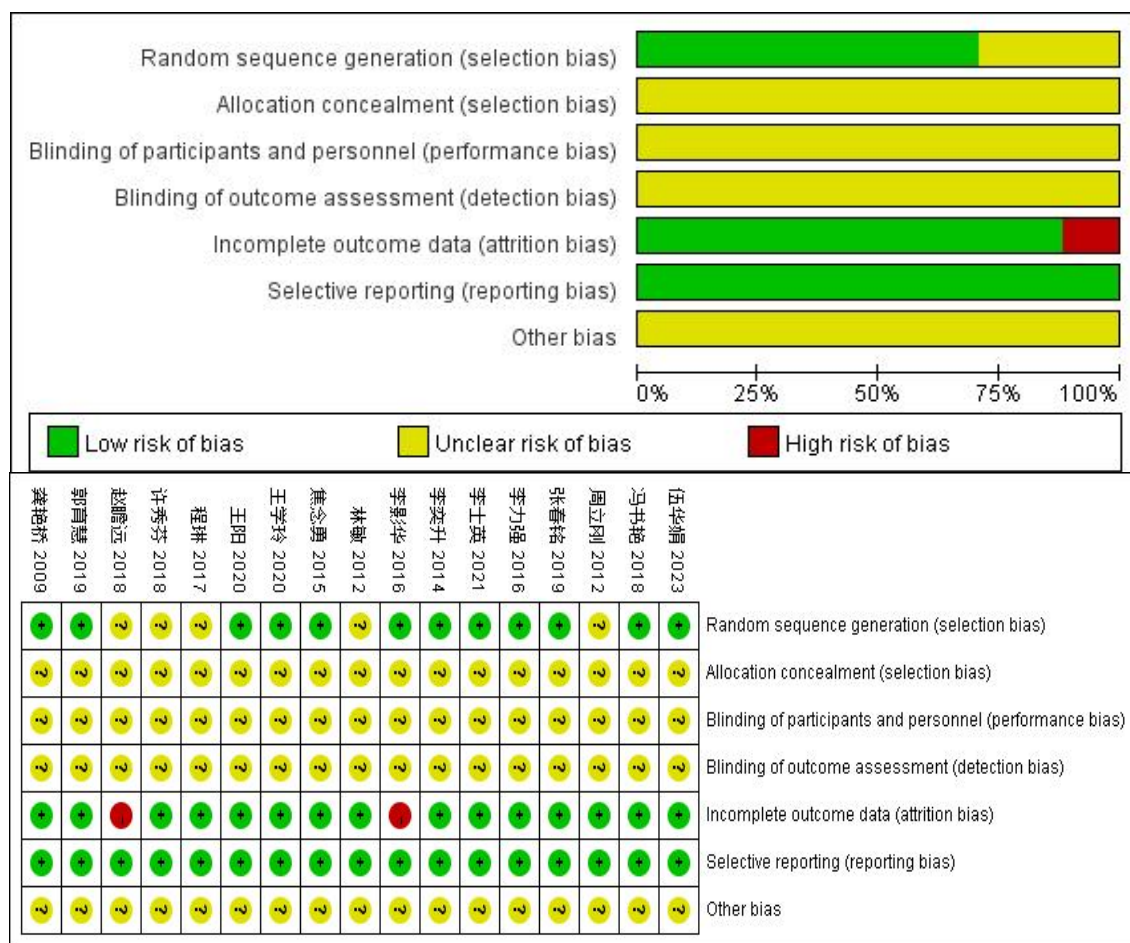


图 1-2 17 项 RCT 研究质量评价

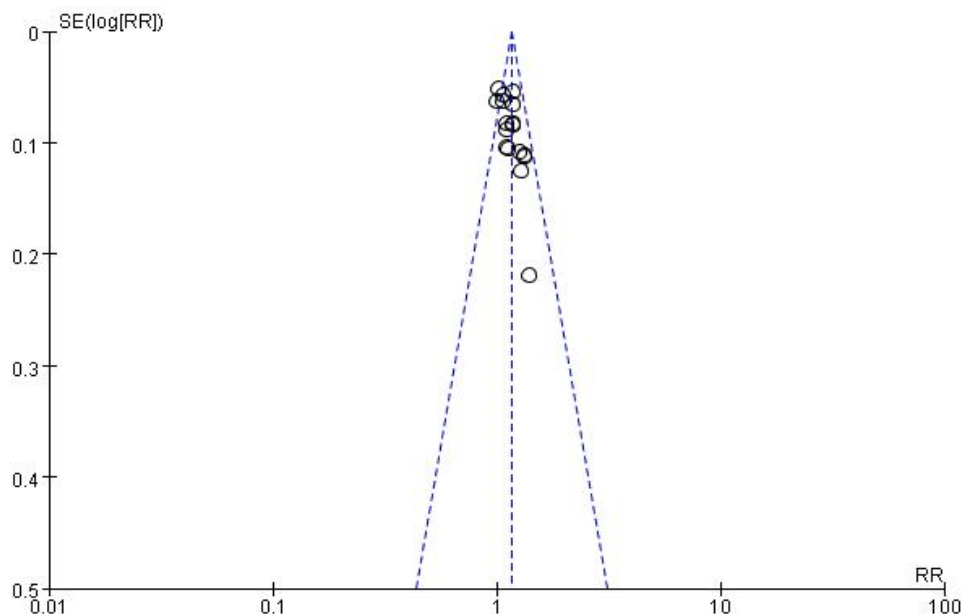


图 1-3 发表偏倚漏斗图

2.5 传统Meta分析结果

2.5.1 临床总有效率

纳入的 17 项研究均记录了经方治疗肝胃不和型RE的临床总有效率，异质性分析结果提示各研究间无统计学异质性 ($P=0.19$, $I^2=23\%$)，使用固定效应模型分析，结果提示经方治疗的观察组临床总有效率高出常规西药治疗的对照组，差异有统计学意义 [$RR=1.16$, $95\%CI(1.11, 1.21)$, $P<0.01$ ，见图 1-4]。

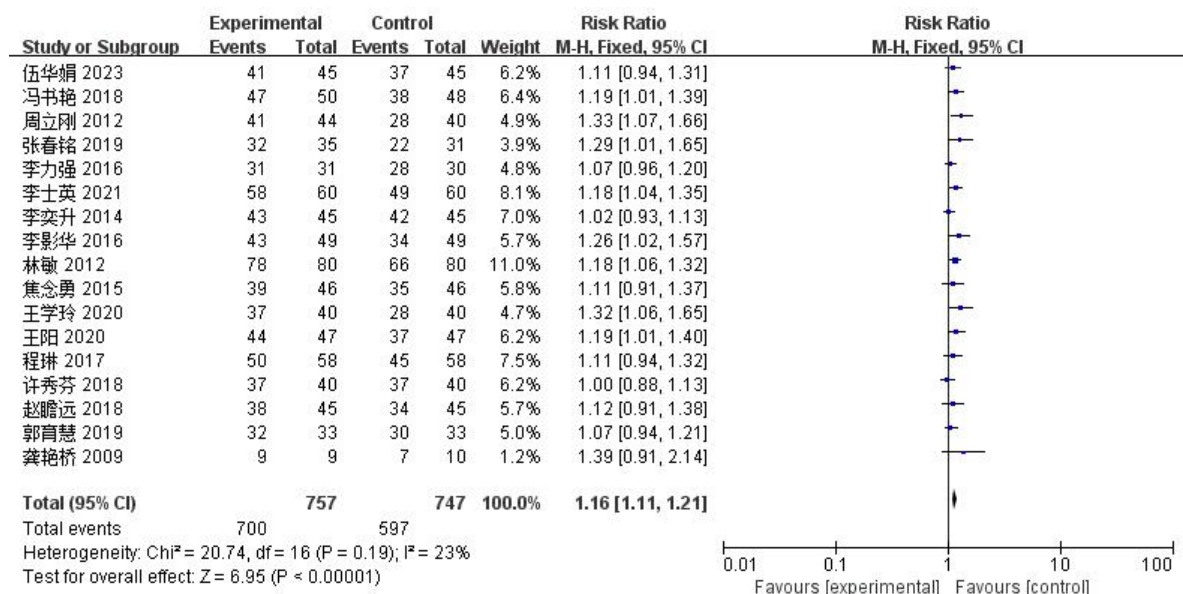


图 1-4 总有效率森林图

2.5.2 内镜下有效率

6 项研究^{[34][36][38][42][43][46]}记录了治疗后内镜下有效率，各研究间无统计学异质性 ($P=0.8$, $I^2=0\%$)，采用固定效应模型进行Meta分析，结果提示观察组经方治疗较对照组常规西药治疗的内镜下效率明显提高，差异有统计学意义 [$RR=1.11$, $95\%CI(1.02—1.20)$, $P<0.05$ ，见图 1-5]。

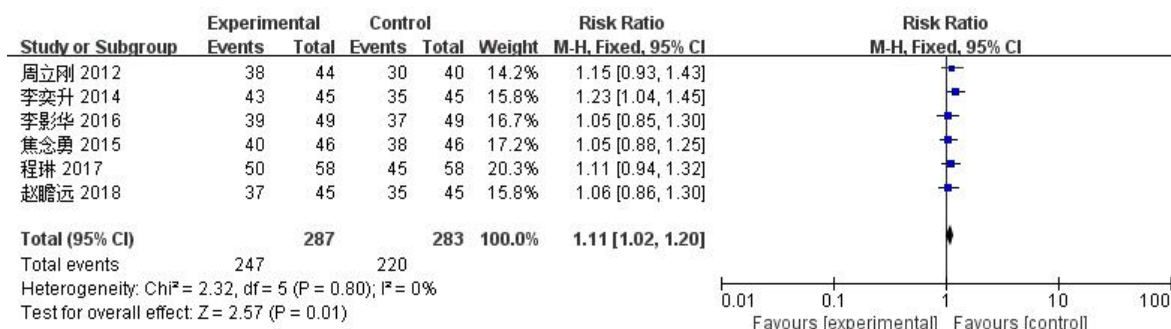


图 1-5 内镜下有效率森林图

2.5.3 不良反应发生率

5 项研究^{[35][36][38][41][44]}报道了不良反应发生情况，其中观察组 9 例，对照组 16 例， $I^2=65\%$ ，认为研究间存在异质性，通过查找异质性来源，对治疗疗程进行亚组分析后可明显降低异质性（ $P=0.26$ ， $I^2=22.1\%$ ），使用固定效应模型分析显示观察组不良反应发生率（4.43%）较对照组（7.84%）有所降低，差异无统计学意义[RR=0.56, 95%CI (0.26—1.24), $P>0.05$ ，见图 1-6]。

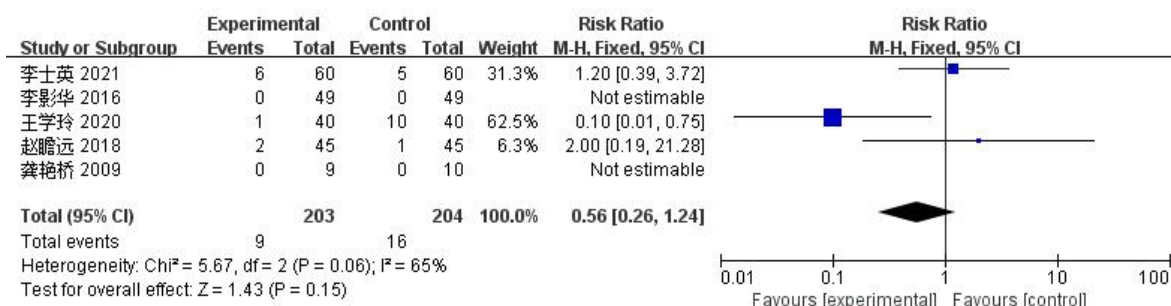


图 1-6 不良反应发生率森林图

2.5.4 复发率

8 项研究^{[33][34][36][38][39][46-48]}记录了治疗后复发情况，异质性检验提示异质性较小（ $P=0.05$ ， $I^2=50\%$ ），采用固定效应模型，结果显示观察组较对照组常规西药治疗后复发率明显降低，差异有统计学意义[RR=0.57, 95%CI (0.43—0.76), $P<0.01$ ，见图 1-7]。

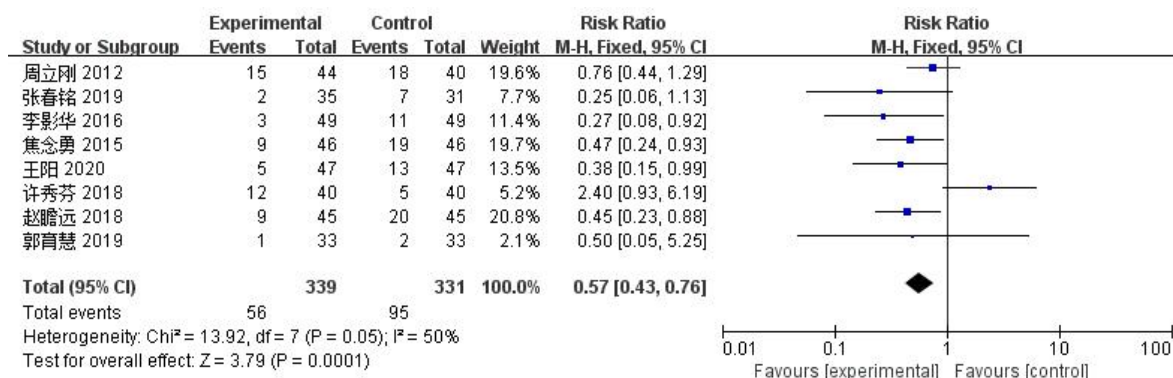


图 1-7 复发率森林图

2.6 网状Meta分析结果

2.6.1 网络关系图

纳入的 17 项研究涉及 10 种干预措施，临床治疗总有效率的网络关系图提示常规西药治疗的样本量最大，其次是柴胡疏肝散，且以柴胡疏肝散治疗为观察组的 RCT 研究最多，总有效率网状关系见图 1-8。纳入研究中有 8 项提及治疗后复发情况，涉及 6 种干预措施，各干预间的复发率网络关系见图 1-9，图中所示常规西药治疗的样本量最大，小柴胡汤联合常规西药、小柴胡汤合半夏泻心汤治疗的样本量最小，柴胡疏肝散治疗肝胃不和型 RE 的临床研究最多。二者网络关系图可见各干预间未形成闭合环，故无需进行不一致性检验。

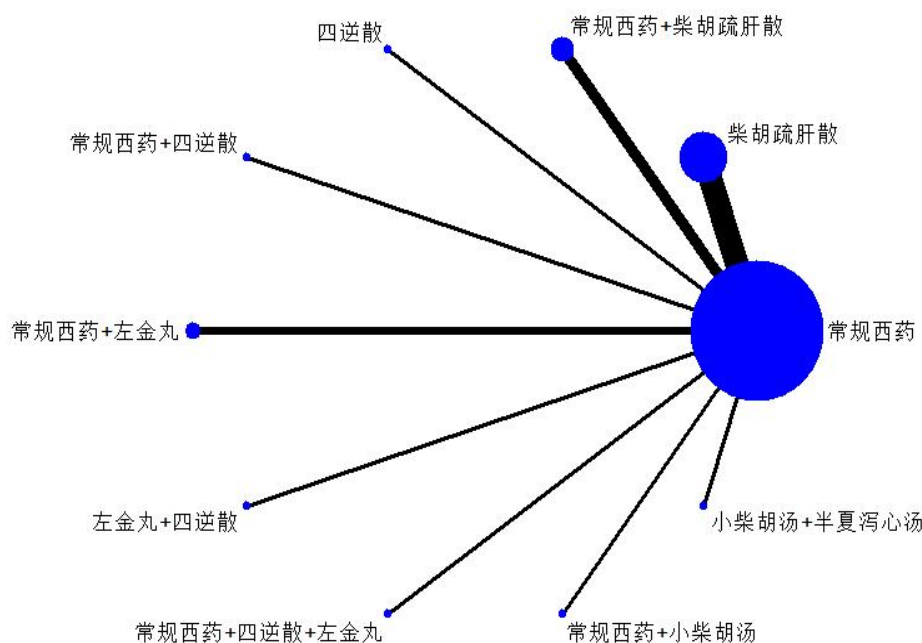


图 1-8 总有效率网状关系图

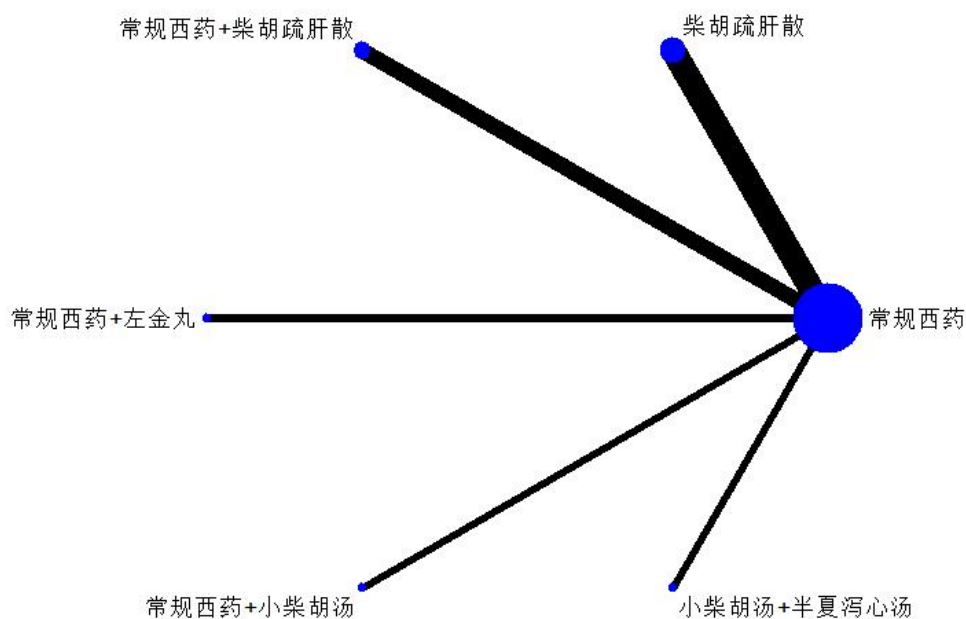


图 1-9 复发率网状关系图

2.6.2 临床总有效率

两两比较结果显示：四逆散、四逆散+常规西药、柴胡疏肝散、柴胡疏肝散+常规西药治疗总有效率均高于单纯使用常规西药，差异有统计学意义，各经方治疗组之间差异无统计学意义（图 1-10）。对各干预措施临床总有效率的SUCRA进行排序，总有效率由大到小排序如下：四逆散（80.6%）>四逆散+常规西药（74.9%）>左金丸+四逆散+常规西药（74.0%）>左金丸+四逆散（64.7%）>柴胡疏肝散（59.1%）>柴胡疏肝散+常规西药（43.7%）>左金丸+常规西药（39.6%）>小柴胡汤+常规西药（32.9%）>小柴胡汤+半夏泻心汤（18.9%）>常规西药（11.6%），详见表 1-3。

2.6.3 治愈率

共 14 项研究^{[33][35][36][38-40][42-49]}详细记录了治愈率，SUCRA值由大到小排序：左金丸+四逆散（93.8%）>柴胡疏肝散+常规西药（69.7%）>四逆散（69.6%）>小柴胡汤+常规西药（51.0%）>左金丸+四逆散+常规西药（50.4%）>柴胡疏肝散（48.6%）>左金丸+常规西药（34.3%）>小柴胡汤+半夏泻心汤（21.3%）>常规西药（11.2%）（表 1-3）。此外，左金

丸+四逆散、四逆散、柴胡疏肝散、柴胡疏肝散+常规西药治疗肝胃不和型RE痊愈率明显优于常规西药，且左金丸联合四逆散治疗痊愈率高于左金丸联合常规西药、小柴胡汤联合半夏泻心汤治疗，差异有统计学意义[OR=4.78,95%CI (1.15,19.83)、OR=6.24,95%CI (1.32,29.51)]，见图 1-11。

2.6.4 内镜下有效率

6 项研究记录了治疗后内镜下疗效，涉及的 5 种干预措施之间SUCRA 值排序如下：左金丸+常规西药（95.3%）>柴胡疏肝散（56.2%）>小柴胡汤+常规西药（42.9%）>柴胡疏肝散+常规西药（40.0%）>常规西药（15.6%），见表 1-3。5 种干预两两比较提示左金丸+常规西药治疗的内镜下恢复效果更佳，见图 1-12。

2.6.5 治疗后复发率

纳入研究中 6 种干预措施治疗后的复发率SUCRA排序，此处认为复发率越小 SUCRA 值越大：柴胡疏肝散+常规西药治疗复发率最低（SUCRA=69.1%），小柴胡汤+半夏泻心汤次之（SUCRA=63.1%），左金丸+常规西药复发率较高（SUCRA=47.5%），仅次于常规西药治疗（SUCRA=6.3%），详见表 1-3。联赛表显示，柴胡疏肝散、柴胡疏肝散+常规西药、小柴胡汤+常规西药治疗后的复发率明显低于常规西药治疗，差异有统计学意义[OR=0.31,95%CI (0.15,0.64)、OR=0.35,95%CI (0.14,0.88)、OR=0.41,95%CI (0.21,0.80)]，见图 1-13。

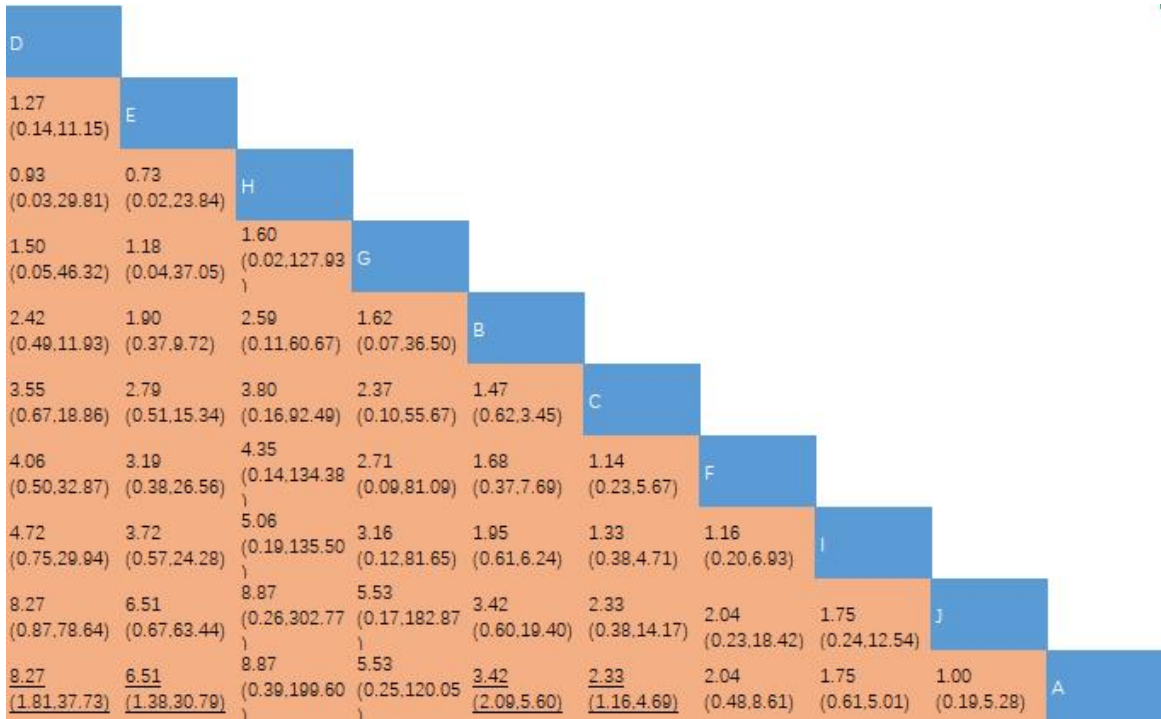


图 1-10 总有效率两两对比结果

注：A：常规西药；B：柴胡疏肝散；C：柴胡疏肝散+常规西药；D：四逆散；E：四逆散+常规西药；F：左金丸+常规西药；G：左金丸+四逆散；H：左金丸+四逆散+常规西药；I：小柴胡汤+常规西药；J：小柴胡汤+半夏泻心汤；1 不在 95%CI 内代表数值有统计学意义，以下划线表示。

表 1-3 SUCAR 值排序

结局指标	总有效率		治愈率		内镜下有效率		复发率	
干预措施	SUCAR	排序	SUCAR	排序	SUCAR	排序	SUCAR	排序
A	11.6	10	11.2	9	15.6	5	93.5	1
B	59.1	5	48.6	6	56.2	2	47.9	3
C	43.7	6	69.7	2	40.0	4	31.6	6
D	80.6	1	69.6	3				
E	74.9	2						
F	39.6	7	34.3	7	95.3	1	52.8	2
G	64.7	4	93.8	1				
H	74.0	3	50.4	5				
I	32.9	8	51.0	4	42.9	3	38.4	4

J	18.9	9	21.3	8	35.8	5
---	------	---	------	---	------	---

注：A：常规西药；B：柴胡疏肝散；C：柴胡疏肝散+常规西药；D：四逆散；E：四逆散+常规西药；F：左金丸+常规西药；G：左金丸+四逆散；H：左金丸+四逆散+常规西药；I：小柴胡汤+常规西药；J：小柴胡汤+半夏泻心汤

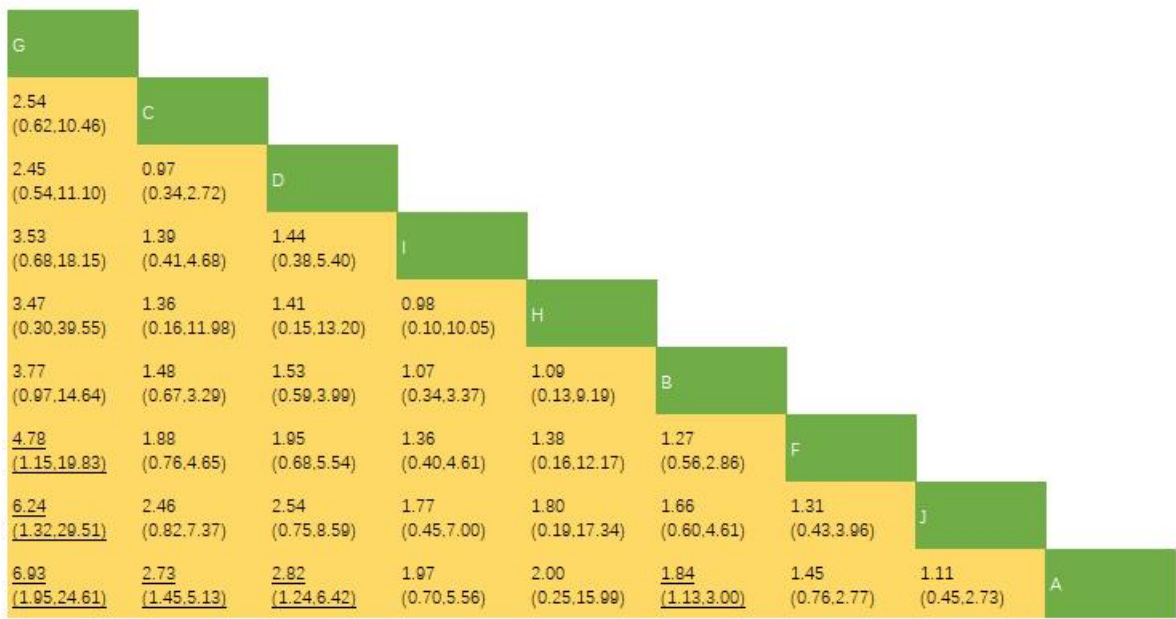


图 1-11 治愈率两两比较结果

注：A：常规西药；B：柴胡疏肝散；C：柴胡疏肝散+常规西药；D：四逆散；E：四逆散+常规西药；F：左金丸+常规西药；G：左金丸+四逆散；H：左金丸+四逆散+常规西药；I：小柴胡汤+常规西药；J：小柴胡汤+半夏泻心汤；以下划线表示数值有统计学意义。

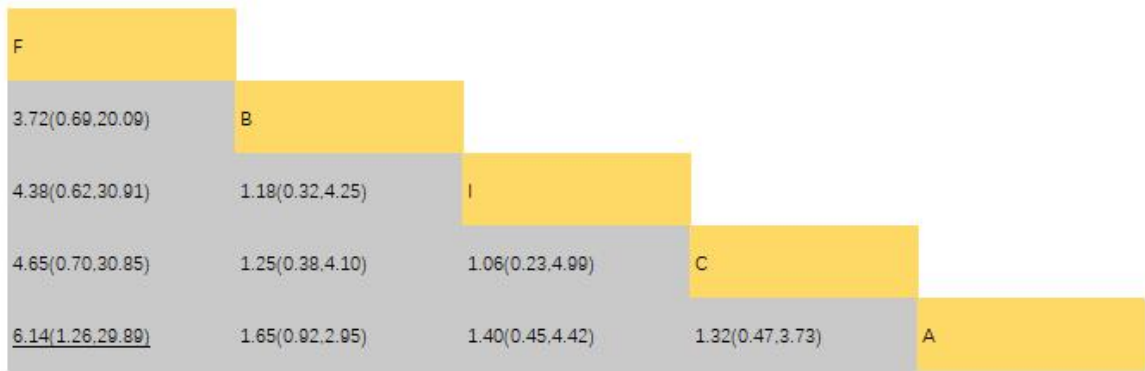


图 1-12 内镜下有效率两两比较结果

注：A：常规西药；B：柴胡疏肝散；C：柴胡疏肝散+常规西药；F：左金丸+常规西药；I：小柴胡汤+常规西药；以下划线表示数值有统计学意义。

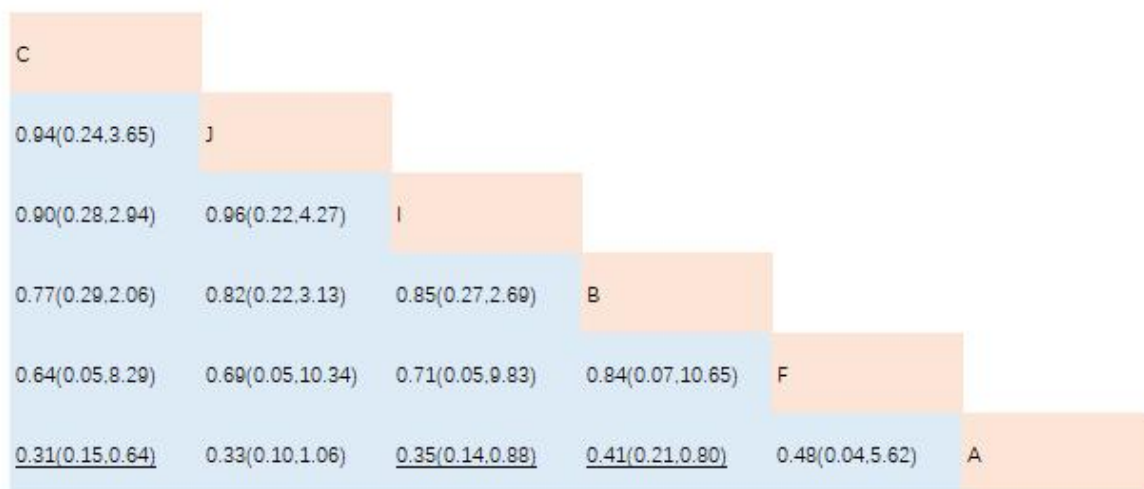


图 1-13 复发率两两比较结果

注：A：常规西药；B：柴胡疏肝散；C：柴胡疏肝散+常规西药；F：左金丸+常规西药；I：小柴胡汤+常规西药；J：小柴胡汤+半夏泻心汤；以下划线表示数值有统计学意义。

3 讨论

本研究通过网状Meta分析对中药经方治疗肝胃不和型RE的临床疗效进行系统评价，并对比不同经方之间的疗效差异，以期发现治疗本病的最佳方案。

首先对纳入的 17 篇文献进行偏倚风险评估，以总有效率为指标绘制漏斗图，发现散点不完全对称，提示部分文献疑似存在发表偏倚，可能与个别研究样本量偏少有关。对总有效率、内镜下有效率、不良反应发生率和复发率四项指标进行传统Meta分析，异质性检验除不良反应发生率外其余无较大异质性，剔除异质性来源后均可使用固定效应模型分析，结果显示柴胡疏肝散、四逆散、左金丸、小柴胡汤等中药经方治疗肝胃不和型RE的临床总有效率和内镜下有效率优于常规西药治疗，并在降低治疗后复发率方面具有优势，但在治疗安全性方面，中药经方与常规西药之间差异无统计学意义。传统Meta分析结果佐证了中药经方治疗

肝胃不和型RE较单纯西药治疗更具优势这一观点，因此，可行网状Meta分析进一步比对经方组方间的优劣性，完成更高等级的统计学分析。

通过两两比对的网状Meta分析发现：1. 纳入文献涵盖了 10 种干预措施，在临床总有效率方面，四逆散和柴胡疏肝散无论单独使用还是与常规西药联合使用，效果均高于常规西药治疗；2. 在提高临床治愈率方面，四逆散、四逆散联合左金丸、柴胡疏肝散、柴胡疏肝散联合常规西药几种经方组合亦优于单纯西药治疗，且分析发现四逆散联合左金丸治疗痊愈率高于左金丸联合常规西药及小柴胡汤联合半夏泻心汤治疗，认为四逆散联合左金丸治疗痊愈率可能最高；3. 在评估内镜下有效性方面，仅有 6 项研究对其进行描述，包含了左金丸、柴胡疏肝散、小柴胡汤三种经方，涉及柴胡疏肝散、柴胡疏肝散联合西药、左金丸联合西药、小柴胡汤联合西药、单纯西药治疗 5 种干预措施，由于分析效果受部分RCT研究数量的限制，仅可对纳入研究的一半干预进行比较，结果显示左金丸联用常规西药治疗的内镜下恢复效果更佳，但未能对其余 5 种未提及的干预进行内镜下有效率评估，因此尚无法得出可靠结论；4. 在治疗复发率方面，同样因纳入研究有限，仅对柴胡疏肝散、柴胡疏肝散+常规西药、左金丸+常规西药、小柴胡汤+常规西药、小柴胡汤+半夏泻心汤、常规西药 6 种干预方案行网状Meta分析，结果提示柴胡疏肝散、柴胡疏肝散合常规西药、小柴胡汤合常规西药治疗后的复发率明显低于常规西药治疗，但有关小柴胡汤联用西药治疗本病的文献仅有一篇被纳入，其治疗效果仍缺乏足够的临床研究，故比较后考虑柴胡疏肝散、柴胡疏肝散联用西药对于降低治疗后复发率在六者居于前位。总结发现，从近期效果来看，四逆散、柴胡疏肝散以及二者组合方剂治疗肝胃不和型RE的总有效率和痊愈率更高，若考虑长期疗效，则认为柴胡疏肝散和常规西药基础上联用柴胡疏肝散治疗可能更有优势。

中医学认为肝胃不和证是由多种原因（尤其是情绪和饮食）影响肝脏疏泄功能，导致气机郁滞或久郁化热，横逆犯胃，或脾胃虚弱，气行无力，失于和降的一类消化系统疾病常见的证型，临床可见胃脘痞满或

胀痛、胸胁不适、反酸、烧心、矢气、暖气、心烦易怒等主要表现^[50]。临床治疗RE肝胃不和证详审疾病证候和病因，治疗以疏肝和胃降逆为根本，针对次症、兼症佐以益气健脾、祛湿化浊、泄热消痞之法^[51]。

柴胡疏肝散一方源于《景岳全书》，具有疏达肝气、调畅气血的功效，该方以柴胡苦辛发散，疏肝解郁，畅达肝木为君药；香附与川芎分别为“气中之血药”“血中之气药”，二者共为臣药，并行气血，畅达气机，调和气血，辅助君药疏解郁结之肝气，解除郁滞之痛；陈皮、枳壳行气和胃，消滞止痛，增强柴胡疏理气机之效，白芍酸苦微寒，入肝脾经，既可敛阴养血，柔肝平肝，又可防止辛散之药耗伤气阴，与柴胡一收一散，养肝体而利肝用，三者同为佐药；甘草甘平，归脾、胃经，补脾益气，缓急止痛，与白芍合用，有酸甘化阴之效，并可作为使药调和诸药之性。现代医学研究表明^[52]，柴胡疏肝散具有降低炎症因子水平、调整胃肠道激素、加快胃排空、促进脂质代谢等作用，在治疗GERD、慢性浅表性胃炎、功能性消化不良等疾病方面具有显著优势。临床研究显示^[40]，柴胡疏肝散可通过降低促炎因子白介素-17水平，减少反流次数，调整食管内酸碱平衡状态，提高血清前列腺素E2水平等途径发挥抑制炎症表达，保护、修复消化道黏膜的作用，可明显缓解RE患者临床症状，提高治疗效果。

四逆散起源于《伤寒论》：“少阴病，四逆，……四逆散主之。”方由柴胡、枳实、甘草、芍药四药组成，柴胡为君，升发少阳，疏肝解郁，与臣药白芍合用，升散而无伤阴之弊，佐以枳实破气消痞，达到升清降浊的目的，最后以使药甘草调和诸药，共奏疏肝解郁、理气调脾、透散病邪之功效^[53]。《临证备要·吞酸》提出泛酸、烧心多与肝气犯胃有关，并有大量研究证明不良情绪与胃食管反流病密切相关，影响食管下括约肌功能，引发内脏高敏感性，且认为焦虑抑郁程度与其症状严重程度成正比^[54]。四逆散可通过调节神经系统神经递质分泌、调控钙离子稳态、控制炎症反应、平衡激素分泌等方式保护神经元、改善抑郁状态，具有抗抑郁、调情绪的作用^[55]。已由研究发现，四逆散可调节反流患者

焦虑抑郁情绪，有效地缓解临床症状^[56]。由此推及四逆散治疗肝胃不和型RE可能发挥了其降低炎性反应，调畅患者情志，改善精神状态的作用达到治疗效果。

本研究结果虽然与预期和临床实际基本一致，但仍存在一定的局限性：①每种干预措施纳入研究数量不足，且样本量较少，研究质量不高，部分阴性结果因尚未发表而未被纳入，可能存在发表偏倚；②部分研究存在随机方式不明确、病例脱落现象，影响结果可靠性；③个别研究观察指标单一，导致可纳入分析的研究不充分，对比结果不完整；④纳入的研究对象服药周期和随访时间不同，可能对最终结果有所影响。鉴于以上不足，认为之后需扩大样本量和检索范围，纳入更加科学、严谨的临床RCT研究，希望有更多研究针对更深层次、更细化的相关疗效指标开展，以进一步为中医药的临床诊疗提供可靠依据。

第二部分 数据挖掘

整体观念是中医学理论的主要特色之一，这种整体性包括了人与外界环境的关联性，以及机体自身脏腑、气血精津、形神之间的统一性，临床疾病辨治需立足整体，详审病机，随证治之^[11]。从机体整体性出发，认为脾胃疾患与肝胆、情志密切相关。前期通过网状Meta分析已发现中药经方在治疗肝胃不和型RE中较单纯西药治疗更具优势，且柴胡疏肝散治疗的综合效果相对较佳，但临床因个体差异原因，同一证型不同患者的症状表现亦会存在差异。因此，为了更好地体悟中医药治疗的疗效及处方规律，将从数据挖掘角度对其进行具体临床辨治分析，守常达变，全面辨证。研究对湖北省中医院医院黄鹤教授脾胃病科门诊符合肝胃不和型反流性食管炎诊断的患者进行资料采集、数据处理，以归纳分析处方经验和用药规律，为临床服务。

1 资料采集

1.1 资料来源

研究所收集的病案资料均来源于2022年11月-2023年10月就诊于黄鹤教授脾胃病科门诊的患者，纳入符合RE肝胃不和型诊断患者的性别、年龄、症状、舌脉情况、胃镜报告及用药处方等资料，并使用Microsoft Excel软件对纳入数据进行初步整理。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断

依据《2020年中国胃食管反流病专家共识》^[12]制定诊断标准如下：

①症状诊断：具有烧心和反流两大典型症状或兼有胸骨后疼痛烧灼感、上腹灼热、上腹胀等常见症状且排除心脏疾患；②确诊：胃镜检查提示食管黏膜破损；③辅助诊断：反流问卷评分8分以上。

1.2.2 中医诊断

参考《胃食管反流病中西医结合诊疗共识意见（2017）》^[13]中医证型肝胃不和证诊断如下：

主症：①反酸；②胸胁胀满；③腹胀；④噯气。

次症：①纳差；②情志不畅时加重；③恶心；④胸闷喜太息。

舌脉：舌质淡红，苔白或薄白，脉弦。

确诊：具备主症 2 项和次症 1 项至 2 项，参验舌脉。

1.3 纳入及排除标准

1.3.1 纳入标准

- ①年龄 ≥ 18 周岁患者，性别不限；
- ②符合肝胃不和型 RE 中西医诊断标准；
- ③病例资料完整；
- ④口服中药（剂型不限）疗程 ≥ 7 天；

1.3.2 排除标准

- ①患有消化道溃疡、恶性肿瘤、严重心脑血管疾患等合并症；
- ②依从性差，无法坚持服药者；
- ③中药过敏者；
- ④病例资料不完整。

2 研究方法

2.1 数据录入及规范化

将纳入患者的性别、年龄、症状、舌脉、胃镜结果及中药处方等资料录入 Excel 表格，对其初步整理后使用《中华人民共和国药典（2020 年版）》和《中华本草》对中药进行规范化处理，将“酒萸肉”规范为“山茱萸”，“酒苁蓉”规范为“肉苁蓉”，“浙贝”规范为“浙贝母”，六神曲”规范为“神曲”，“蚕砂”规范为“蚕沙”，“旱莲草”规范为“墨旱莲”，“全瓜蒌”规范为“瓜蒌”，“白芨”规范为“白及”，“代赭石”规范为“赭石”，“生白芍”规范为“白芍”，“丹皮”规范为“牡丹皮”。

2.2 数据导入分析

所有数据规范化后导入古今医案云平台（V2.3.7）对临床症状等数据进行标准化处理，如“舌暗淡”规范为“舌暗”，“舌淡红，中有裂纹”

规范为“舌淡红，舌有裂纹”，“口干苦”规范为“口干，口苦”，“两胁胀满”规范为“胸胁胀满”等，再通过系统数据分析池进行性别、年龄、症状、药物频次、归经、药性和功效等相关统计学分析，并对高频药物行关联挖掘和聚类分析，以探索常用药物组合。

3 结果

3.1 基本信息统计

3.1.1 性别统计

研究共纳入了 141 例符合标准的病案，男女比例约为 1:2.07，其中男性患者 46 人次，占总人数的 32.63%，女性患者 95 人次，占总人数的 67.38%。详见图 2-1、表 2-1。

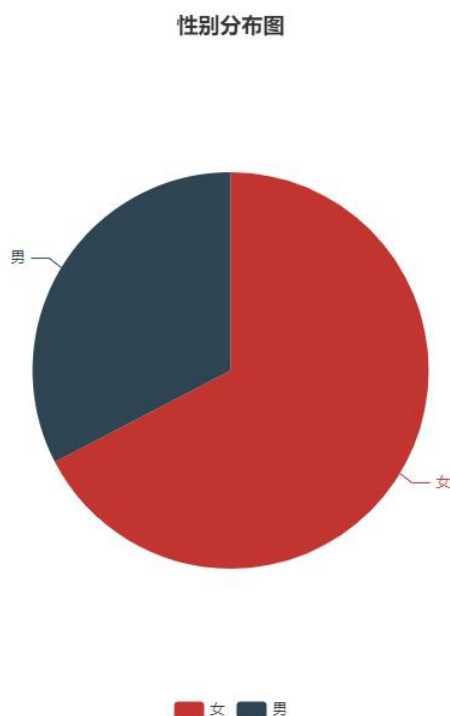


图 2-1 141 例肝胃不和型RE患者性别分布饼图

表 2-1 141 例肝胃不和型RE患者性别统计

性别	人数（例）	占比（%）
男	46	32.63
女	95	67.38

3.1.2 年龄统计

纳入的 141 例患者最小年龄 18 周岁，最大者 88 周岁，平均 52.01 周岁，每 10 年为一个节段，其中 50-59 周岁患者人数最多，共 42 例，占患者总数的 29.79%，其次为 60-69 周岁人群，共 37 例。具体年龄分布见表 2-2。

表 2-2 141 例肝胃不和型RE患者年龄分布

年龄分段	人数（例）	占比（%）
10-19	1	0.71
20-29	7	4.96
30-39	20	14.18
40-49	26	18.44
50-59	42	29.79
60-69	37	26.24
70-79	6	4.26
80-89	2	1.42

3.2 四诊资料统计

3.2.1 临床症状统计

统计分析 141 例肝胃不和型RE患者临床症状分布，共有 62 种症状表现，包括反酸、烧心、口干、口苦、暖气、咽喉异物感、上腹胀、胸胁胀满等肝胃不和常见症状，其中出现 15 次以上的症状有 16 种，反酸出现了 105 次，频率最高，其次为口干，出现了 67 次。出现次数 ≥ 15 次的症状由高到低排序见表 2-3。

表 2-3 141 例肝胃不和型RE患者高频症状分布

症状	频次	占比（%）
反酸	105	74.47
口干	67	47.52
夜寐差	58	41.13

咽喉异物感	57	40.43
上腹胀	53	37.59
烧心	52	36.88
口苦	49	34.75
暖气频	34	24.11
胃脘痛	25	17.73
情志不畅	22	15.60
胸骨后不适	22	15.60
大便干结	18	12.77
矢气频	17	12.06
便溏	17	12.06
胸闷	17	12.06
恶心	16	11.35

3.2.2 舌象统计

统计纳入的 141 例患者的舌象表现,分别对其舌质、舌苔分布进行分析。舌质统计结果:141 例患者表现出 13 种舌质,出现频次排前五者包括舌淡红、舌暗、舌有齿痕、舌淡紫、舌淡白,频次分别为 74 次、38 次、32 次、12 次、9 次,具体见表 2-4。141 例患者舌苔分布情况如下:共出现 8 种舌苔表现,频次 ≥ 10 的有苔薄白(45 次)、苔白(43 次)、苔白腻(34 次)、苔薄黄(10 次),详见表 2-5。

表 2-4 141 例肝胃不和型 RE 患者舌质表现分布

舌质	频次	占比 (%)
舌淡红	74	52.48
舌暗	38	26.95
舌有齿痕	32	22.70
舌淡紫	12	8.51
舌淡白	9	6.38

表 2-5 141 例肝胃不和型RE患者舌苔表现分布

舌苔	频次	占比 (%)
苔薄白	45	31.91
苔白	43	30.50
苔白腻	34	24.11
苔薄黄	10	7.09

3.2.3 脉象统计

纳入研究的 141 例患者存在 5 种脉象，分别为脉弦、脉弦细、脉弦缓、脉弦数、脉滑，脉弦出现频次最多，占总数的 60.99%，其次为脉弦细，出现了 35 次。详见表 2-6。

表 2-6 141 例肝胃不和型RE患者脉象统计

脉象	频次	占比 (%)
脉弦	86	60.99
脉弦细	35	24.82
脉弦缓	11	7.80
脉弦数	5	3.55
脉滑	4	2.84

3.3 用药统计

3.3.1 药物频次

研究采集了 141 个中医处方，规范化后进行药物频数统计，共涉及 162 味中药，总频数 2018 次，统计频数 ≥ 40 次的中药有 17 种，包括茯苓（89 次）、陈皮（84 次）、郁金（74 次）、海螵蛸（74 次）、麸炒枳壳（72 次）、柴胡（72 次）、法半夏（71 次）、酒黄芩（63 次）、厚朴（61 次）、佛手（58 次）、蒲公英（55 次）、木香（49 次）、麸炒枳实（45 次）、黄连（45 次）、姜半夏（43 次）、砂仁（42 次）、紫苏梗（40 次），其中茯苓应用次数最多，占比 63.12%，每剂最小使用剂量为 10g，最大

剂量为 20g。具体药物频次、占比及每剂用量见表 2-7。

表 2-7 141 例肝胃不和型 RE 患者用药频次统计

中药	频次	占比 (%)	最大剂量 (g)	药物功效
茯苓	89	63.12	20	健脾、利水渗湿、宁心安神
陈皮	84	59.57	12	理气健脾，燥湿化痰
郁金	74	52.48	15	活血止痛，行气解郁，凉血清心，利胆退黄
海螵蛸	74	52.48	30	收敛固涩，制酸止痛
麸炒枳壳	72	51.06	15	理气宽中，行滞消胀
柴胡	72	51.06	12	疏散退热，疏肝解郁，升举阳气
法半夏	71	50.35	15	燥湿化痰，降逆止呕，消痞散结
酒黄芩	63	44.68	15	清热燥湿，泻火解毒，止血，安胎
厚朴	61	43.26	15	行气消积，燥湿消痰
佛手	58	41.13	10	疏肝理气，和胃止痛，燥湿化痰
蒲公英	55	39.01	15	清热解毒，消肿散结，利湿通淋
木香	49	34.75	10	行气止痛，健脾消食
麸炒枳实	45	31.91	20	破气消积，化痰散结
黄连	45	31.91	6	清热燥湿，泻火解毒
姜半夏	43	30.50	15	降逆止呕，温中化痰
砂仁	42	29.79	10	化湿开胃，温中止泻，理气安胎
紫苏梗	40	28.37	15	行气宽中，止痛

3.3.2 药性统计

本研究中共采集了 162 味中药，对其气、味进行统计分析，结果如下：四气统计频次由高到低依次为温、寒、平、微寒、凉、微温、热、大热 8 种，主要集中于温性药物，共使用 713 次，占比 35.33%，具体见表 2-8、图 2-2；五味包括辛、苦、甘、淡、咸、酸、涩、微苦、微甘、微酸 10 种，以辛味药物为主，频次为 807 次，占比 39.99%，详见表 2-9

及图 2-3。

表 2-8 162 味中药四气分布统计

四气	频次	占比 (%)
温	713	35.33
寒	325	16.11
平	273	13.53
微寒	222	11.00
凉	52	2.58
微温	38	1.88
热	6	0.30
大热	1	0.05

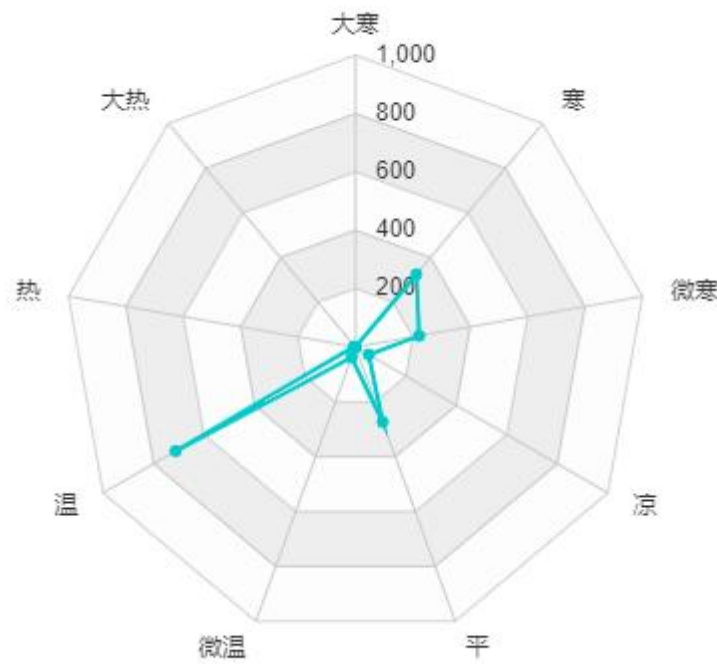


图 2-2 四气雷达图

表 2-9 162 味中药五味分布统计

五味	频次	占比 (%)
辛	807	39.99
苦	753	37.31
甘	681	33.75
淡	172	8.52
咸	113	5.60
酸	101	5.00
涩	83	4.11
微苦	63	3.12
微甘	3	0.15
微酸	1	0.05

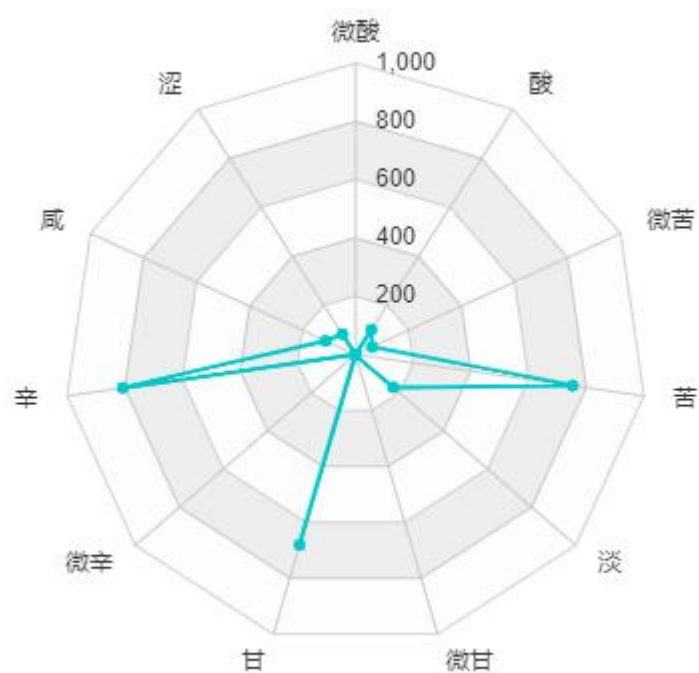


图 2-3 五味雷达图

3.3.3 药物归经统计

对纳入的 162 味中药进行药物归经统计，分析发现：归脾经的药物

出现 910 次，占比最大，排名第二、第三分别为肺经（909 次）、胃经（715 次）。具体分布可见表 2-10，雷达图见图 2-4。

表 2-10 162 味中药归经分布

归经	频次	占比（%）
脾经	910	45.09
肺经	909	45.04
胃经	715	35.43
肝经	507	25.12
心经	448	22.20
肾经	319	15.81
胆经	171	8.47
大肠经	169	8.37
三焦经	60	2.97
膀胱经	43	2.13
小肠经	19	0.94
心包经	7	0.35

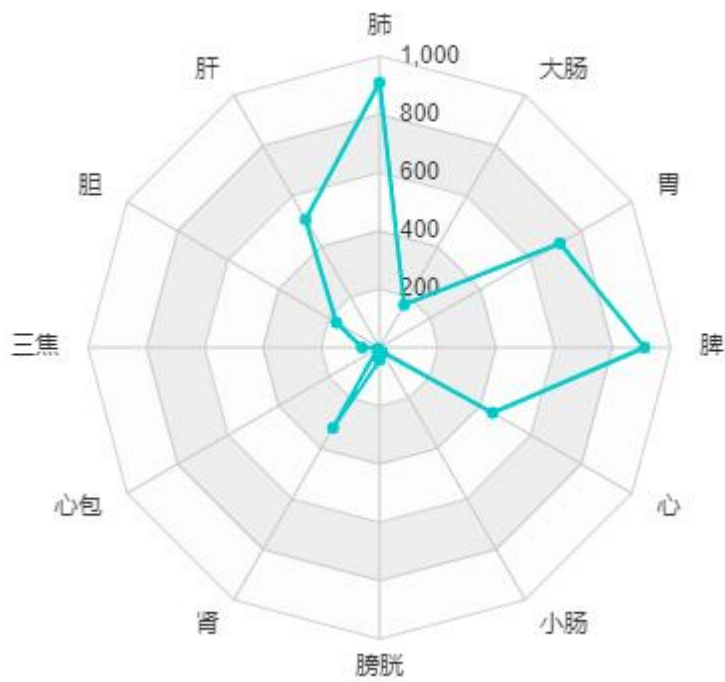


图 2-4 药物归经雷达图

3.4 关联挖掘

3.4.1 中药-中药关联分析

将纳入的 162 味中药置入分析池中进行药物-药物关联分析，支持度设置为 0.2，置信度调整为 0.6，得到 33 组关联药物，共现度最高的一组药物组合为陈皮-茯苓、茯苓-陈皮，共现度均为 64，支持度和置信度分别为 (0.45, 0.76)、(0.45,0.72)，具体关联规则见表 2-12。

表 2-12 中药-中药关联规则

中药	中药	支持度	置信度	提升度	共现度
陈皮	茯苓	0.45	0.76	1.20	64
茯苓	陈皮	0.45	0.72	1.21	64
法半夏	茯苓	0.38	0.76	1.2	54
茯苓	法半夏	0.38	0.61	1.21	54
麸炒枳壳	陈皮	0.38	0.74	1.24	53
陈皮	麸炒枳壳	0.38	0.63	1.23	53

麸炒枳壳	茯苓	0.37	0.72	1.14	52
法半夏	陈皮	0.37	0.73	1.23	52
陈皮	法半夏	0.37	0.62	1.23	52
郁金	柴胡	0.34	0.65	1.27	48
柴胡	郁金	0.34	0.67	1.28	48
郁金	茯苓	0.33	0.62	0.98	46
厚朴	陈皮	0.33	0.75	1.26	46
海螵蛸	茯苓	0.32	0.61	0.97	45
麸炒枳壳	法半夏	0.30	0.60	1.19	43
法半夏	麸炒枳壳	0.30	0.61	1.19	43
酒黄芩	海螵蛸	0.28	0.62	1.18	39
佛手	茯苓	0.27	0.66	1.05	38
厚朴	茯苓	0.27	0.62	0.98	38
佛手	郁金	0.26	0.64	1.22	37
木香	茯苓	0.26	0.73	1.16	36
蒲公英	海螵蛸	0.26	0.65	1.24	36
黄连	酒黄芩	0.25	0.78	1.75	35
蒲公英	茯苓	0.25	0.64	1.01	35
砂仁	茯苓	0.24	0.81	1.28	34
黄连	海螵蛸	0.23	0.71	1.35	32
紫苏梗	陈皮	0.22	0.78	1.31	31
姜半夏	酒黄芩	0.21	0.70	1.57	30
砂仁	陈皮	0.21	0.71	1.19	30
砂仁	麸炒枳壳	0.21	0.69	1.35	29
紫苏梗	法半夏	0.21	0.73	1.45	29
神曲	茯苓	0.2	0.88	1.39	28
麸炒枳实	酒黄芩	0.2	0.62	1.39	28

3.4.2 症状-中药关联分析

141 例病案涉及 62 种临床症状和 162 味中药，将二者进行关联分析，设置支持度 0.3，置信度 0.5，得到了围绕“反酸”这一症状的 6 组关联组合，共现度排前三的组合为反酸-海螵蛸（63）、反酸-茯苓（63）、反酸-陈皮（59），其中反酸-海螵蛸的支持度、置信度和提升度均为六者中最高的一组。详细关联规则见表 2-13、图 2-5。

表 2-13 症状-中药关联分析

临床表现	中药	支持度	置信度	提升度	共现度
反酸	海螵蛸	0.45	0.61	1.16	63
反酸	茯苓	0.45	0.61	0.97	63
反酸	陈皮	0.42	0.57	0.96	59
反酸	郁金	0.38	0.51	0.97	53
反酸	法半夏	0.38	0.51	1.01	53
反酸	麸炒枳壳	0.37	0.5	0.98	52

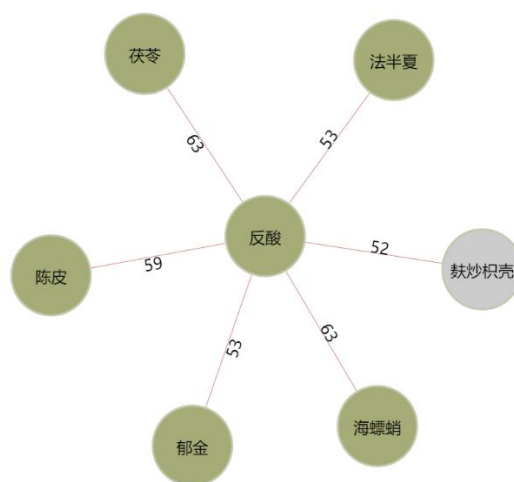


图 2-5 症状-药物关联分析图

3.5 聚类分析

筛选 162 味中药出现频次较多的前 20 味药物，按照“欧氏距离”“最长距离法”对其进行聚类分析，得到聚类结果如下：一类：1 组药物为海螵蛸、蒲公英、酒黄芩、黄连、麸炒枳实、姜半夏、竹茹，2 组为厚朴、紫苏梗、木香、砂仁、神曲、党参、佛手、郁金、柴胡、麸炒枳壳、法半夏、茯苓、陈皮；二类：1 组为海螵蛸、蒲公英，2 组为酒黄芩、黄连、麸炒枳实、姜半夏、竹茹，3 组为厚朴、紫苏梗、木香、砂仁、神曲、党参，4 组为佛手、郁金、柴胡、麸炒枳壳、法半夏、茯苓、陈皮。详参图 2-6。

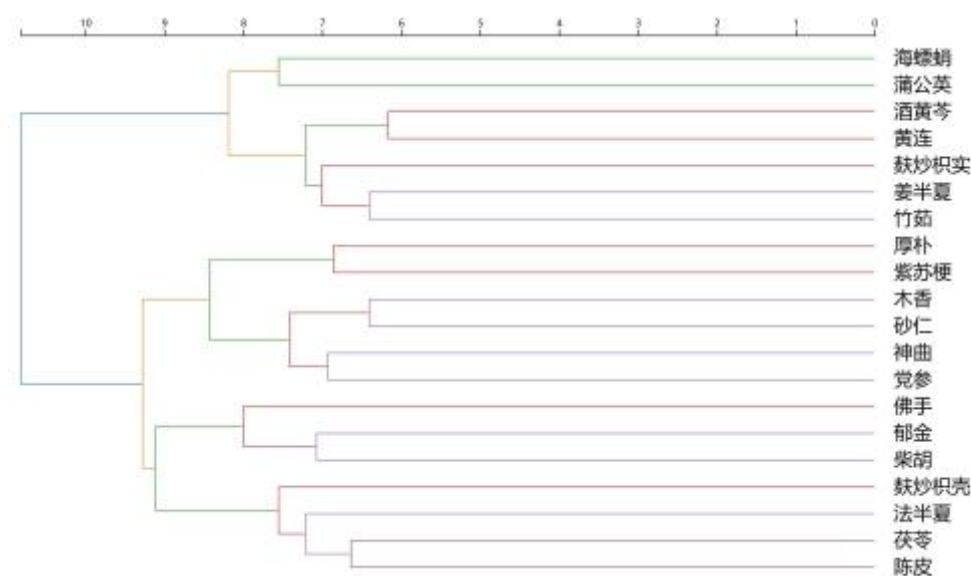


图 2-6 药物聚类分析

3.6 复杂网络分析

对 141 个处方中的 162 味药物行复杂网络分析，设置边权重为 40，显示边数 100，可得到 8 种核心药物构成的核心处方，组方药物包括：陈皮、茯苓、法半夏、麸炒枳壳、柴胡、郁金、厚朴、海螵蛸。详见表 2-14 和图 2-7。

表 2-14 162 味中药复杂网络分析

节点药物	节点药物	权重
陈皮	茯苓	64
法半夏	茯苓	54
陈皮	麸炒枳壳	53
麸炒枳壳	茯苓	52
法半夏	陈皮	52
柴胡	郁金	48
茯苓	郁金	46
厚朴	陈皮	46
茯苓	海螵蛸	45
法半夏	麸炒枳壳	43
法半夏	海螵蛸	41
麸炒枳壳	郁金	40

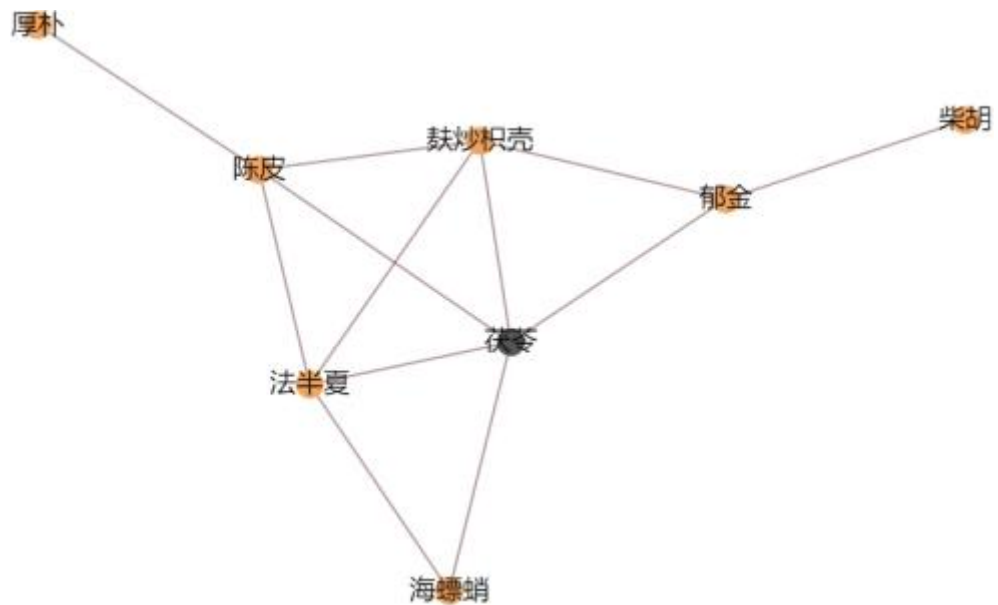


图 2-7 162 味中药复杂网络关系图

4 讨论

4.1 基本信息结果讨论

本研究共纳入肝胃不和型RE患者 141 例，经统计分析发现，纳入的 141 例患者性别分布特点为：男女比例约为 1:2.07，女性患者人数相对多于男性患者。年龄分布特点提示：纳入的 141 例患者年龄最小为 18 周岁，最大者 88 周岁，平均年龄 52.01 周岁，按 10 年一个节段分为 10-19 周岁、20-29 周岁、30-39 周岁、40-49 周岁、50-59 周岁、60-69 周岁、80-89 周岁七个年龄段，据表 2-2 可知，本研究主要患病人群集中在 50-59 周岁，占患者总数的 29.79%，基本符合该疾病的流行病学特点^[14]，可能与此年龄段人群生活工作压力较大及基础疾病有关。

4.2 四诊资料统计结果讨论

4.2.1 症状分析结果

症状分析显示，本研究纳入的患者共表现出 62 种症状，以反酸最为常见，占总数的 74.47%，其次排名前五的症状还包括口干、夜寐差、咽喉异物感、上腹胀 4 种常见临床表现。据有关肝胃不和型RE诊断标准可知，反酸、腹胀、噯气、情志不畅是其常见症状。

反酸属中医学吐酸、吞酸的常见临床表现，最早见于《黄帝内经·素问》74 至真要大论篇“诸呕吐酸，……，皆属于热”，首次提出吐酸可能与热有关。东汉张仲景又提出“胃气有余，噯而吞酸”的观点，认为噯气、吞酸由胃气上逆所致。《景岳全书》再次对主症及病位进行讨论：“凡喉见噯噯，……，是名吞酸，……，此病在上脘最高之处。……，而在中焦胃脘之间，时多呕恶，所吐皆酸，即名吐酸。”指出本病所致反酸、噯噯、呕恶实际病位在胃脘和胃脘上部近食管处。刘完素、叶天士、龚廷贤等医家认为吐（吞）酸除了与胃有关外，与肝、胆、肺等脏腑亦密切相关，如“酸者肝之味也，由火盛制金，……，肝木自甚故为酸也”“肺胃无义肃降，肝胆并力上升，浊不下行”。因此，肝郁、肝火所致肝胃不和，胃气上逆，易引发RE，而反酸亦为肝胃不和型RE的主要症状之一。

口干一症在本研究中出现频率较高，除了要考虑糖尿病、甲亢等消

耗性疾病以及炎热、干燥的季节影响外，还需将其与本病相联系，探讨其内在相关性。《素问·经脉别论篇》对水液运行机制归纳为：“饮入于胃，……，上输于脾，……，上归于肺，……，五经并行。”即水液运行依赖脏腑经气正常运转，达于四肢百骸，若脏腑功能失常，则水液代谢机能受损，输布失常，官窍失于濡润。此外，肝脏的疏泄、调达功能亦会影响水液运行，肝郁气滞、肝郁化热、肝火旺盛致使气滞水停或津液耗伤而见口干。

夜寐差即失眠，不仅指入睡困难，还包括寐而不安、睡而早醒等表现，属中医学不寐范畴。《素问·逆调论》最早提出“卧不安”与阳明胃相关：“阳明逆，不得从其道，故不得卧。”阳明为五脏六腑之海，将受纳之水谷化生为一身所需的气血，化生营卫，充养机体，维持营周不休、阴阳平衡的机体稳态。医家认为不寐虽病位在心，但正常睡眠亦离不开脾、胃、肝、胆等脏腑的相互协调和共同维持^[15]。本研究纳入资料属肝胃不和型RE患者，该人群多数存在脾胃受损、肝失条达的情况，脏腑失于调和而易见不寐。

咽喉异物感是以咽部非疼痛性异物感、阻塞感为主要表现的一种临床症状，常反复发作，时轻时重^[16]。导致该症状的病因复杂多样，胃食管反流相关性咽喉异物感是其常见的一种类型，机制可能与反流物对咽喉局部神经的刺激、兴奋有关，临床除咽喉异物感外，还可伴有反酸、烧心、习惯性清嗓等相关症状，可通过胃镜检查及24h食管pH监测明确诊断^[17]。

上腹胀可归属于祖国医学“胃痞”范畴，意指上腹胃脘胀满不适，按压无痛、无形，病位在胃，与肝、脾关系密切，常因饮食不节、情志不畅、感邪或素体不足导致气机壅滞而发病。本研究中上腹胀可能为肝胃不和、气机郁滞所致，治疗以调畅气机为主，据其病证虚实、病变脏腑辨证施治。

4.2.2 舌象分析结果

中医学认为舌诊是四诊之望诊的重要部分之一，舌象的变化可反映

病变脏腑、病邪性质以及病势进退,《黄帝内经》也强调了舌象与脏腑、气血津液的密切关系。舌质、舌苔分布结果提示,本研究肝胃不和型RE患者以舌淡红、舌暗、舌有齿痕等为主要舌质表现,以淡红舌最为常见,舌苔分布以薄白苔、白苔、白腻苔为常见。《舌苔统志》载:“舌色淡红,平人之常候。”淡红舌、薄白苔为常人之舌象,亦见于外感表证及内伤病轻者;舌质暗为气机郁滞之象;齿痕舌、白腻苔多为脾虚失运,痰湿困阻气机征象。

4.2.3 脉象分析结果

脉象是由心脏搏动提供动力推动气血在脉管内运行所产生的表现于外的脉动形象,可反映机体脏腑功能、气血盈亏以及邪正盛衰,正如《景岳全书》言:“脉者,血气之神,邪正之鉴也。”因此,医者通过脉诊感受脉象生理病理形象,可辅助了解病变部位及性质,判断病情进展。

纳入研究的患者表现出脉弦、脉弦细、脉弦缓、脉弦数、脉滑 5 种脉象,其中弦脉最常见,出现频次 86 次,占比 60.99%,其次为弦细脉。弦脉指下特征为脉形端直而长,如按琴弦,是肝失疏泄,气机阻滞,脉道紧张的表现,可见于健康老年人,亦可见于肝胆疾患、痛证、痰饮致病以及胃气衰败、中虚木乘等病变。弦细脉是临床常见的复合脉象,即弦脉兼有气血不足的表现,多见于肝郁脾虚、血虚肝郁、肝肾阴虚之证。研究结果显示以上两种脉象相对多见,与肝胃不和证所主脉象相符。

4.3 用药讨论

4.3.1 药物性味分析

对 141 个中药处方药物的药性分布进行分析,发现处方四气包含了温、寒、平、微寒、凉、微温、热、大热 8 种,以温性药物(含温、微温共 751 次)及寒性药物(寒与微寒共 547 次)为主,五味以辛味药(807 次)、苦味药(753 次)和甘味药(681 次)居多。

RE中医病机为胃失和降,气机上逆,病在中焦脾胃,肝胃不和主要

由肝气郁滞，或脾胃虚弱，肝气横逆犯胃所致。治疗肝胃不和型RE应以疏泄郁结之肝气、和降上逆之胃气为法，黄鹤教授临床多采用理气降逆、补益和解之剂，在辛开苦降、调畅气机基础上，结合甘温之品补益脾胃助运化、苦燥之药燥化痰湿助气行。《金匱要略》早已提出“见肝之病，当先实脾”的观点，并强调肝之病可以苦味药、甘味药辅助调治。温能温里散寒、补火助阳，寒可清泻火热，辛可发散、调行气血，苦能燥湿坚阴、泄降逆气，辛温合用可升发肝气、温补脾阳，苦寒合用可清脾之湿热、泻心肺之火、坚肾之阴，甘味药物不仅可补虚缓急、调和药性，还能与辛味药合用起到“辛甘化阳、益气升阳”的作用，共同起到调和肝脾的功效。

4.3.2 高频药物归经及功效讨论

本研究纳入处方共计 162 味中药，药物总频数为 2018 次，将频数 ≥ 40 次的药物按频次降序排列，依次为茯苓（89，63.12%）、陈皮（84，59.57%）、郁金（74，52.48%）、海螵蛸（74，52.48%）、麸炒枳壳（72，51.06%）、柴胡（72，51.06%）、法半夏（71，50.35%）、酒黄芩（63，44.68%）、厚朴（61，43.26%）、佛手（58，41.13%）、蒲公英（55，39.01%）、木香（49，34.75%）、麸炒枳实（45，31.91%）、黄连（45，31.91%）、姜半夏（43，30.50%）、砂仁（42，29.79%）、紫苏梗（40，28.37%）。药物归经提示：治疗本病归脾经的药物最常使用，占比 45.09%，其次为归肺经（909 次）和胃经（715 次）的药物。药物功效上，上述高频中药在治疗本病中主要发挥理气宽中、健脾疏肝、行滞消胀、燥湿化痰、止痛、制酸等功效。现对使用频次排名前十的药物进行探讨：

茯苓，归心、肺、脾、肾经，具有健运脾胃、利水渗湿、宁心安神的功效，是本研究中使用频次最高的药物，最大剂量为 20g。肝胃不和证常伴有脾土运化功能为肝木所克制而出现痰湿停滞的症状，茯苓的健脾利水渗湿功能可有效缓解此症状。此外，现代医学研究表明，茯苓不仅具有促进水液代谢的作用，还可较好地修复胃肠道黏膜、调节肠道菌

群、调整胃肠功能，在治疗消化系统疾病方面扮演重要角色^[18]。

陈皮，性味辛苦温燥，归脾、肺二经，为常用理气药，具有理气健脾、化痰燥湿之效，临床常用于治疗气滞、痰阻之证。黄志华^[19]等通过动物实验发现陈皮具有促进胃排空的作用，为陈皮临床治疗气机阻滞之证提供依据。亦有研究者证明陈皮在抗炎、护肝、免疫调节、调节消化功能方面发挥良好的药理作用^[20]。陈皮在本病治疗过程中起到疏理郁滞之气，祛除壅滞之痰湿，并能促进炎症恢复的作用。

郁金，性寒，味辛、苦，归经分属肝、胆、心、肺四经，有行气活血、疏肝解郁、清心利胆之效，最早记载于《药性论》：“治女人宿血气心痛，冷气结聚，……。”研究表明，郁金具有抑菌抗炎的作用，尤其对幽门螺旋杆菌、金黄色酿脓葡萄球菌、痢疾杆菌等菌种具有明显抑制作用^[21]，^[22]。在本研究中，郁金不仅可针对肝胃不和证发挥疏肝理气、活血止痛的作用，还可通过抑制炎症反应缓解病情，并可在幽门螺旋杆菌感染合并RE治疗中发挥其药理作用。

海螵蛸来源于干燥的乌贼骨科动物内壳，出自《神农本草经》，药性咸、涩，微温，归属脾经和肾经，具有收敛止血、制酸止痛、敛疮收湿等功效，常用于治疗胃痛吞酸、精带不固，以及各种原因导致的出血等症状。研究表明，海螵蛸含有的碳酸钙对于中和胃酸具有较好作用，并且多糖提取物CBP-s亦具有抗炎和黏膜保护的作用^[23]。据其功效和药理作用可知，海螵蛸对RE引起的反酸、疼痛以及炎性症状等具有一定疗效。

麸炒枳壳是将枳壳麸炒至深色的一种炮制后药物，归经与枳壳均属脾、胃二经，具有理气宽中、消痞行滞的功效。现代研究通过对比枳壳炒制前后药物成分及药理作用，发现枳壳麸炒后挥发油含量降低，对胃肠蠕动的促进作用也相对缓和^[24]。此次研究多数使用麸炒枳壳，既发挥了枳壳理气消滞的作用，又可削减生枳壳药性之烈，降低胃肠刺激性。《医宗粹言》中有关枳壳麸炒的记载，认为麸炒枳壳可消食、去滞，“不尔气刚，恐伤元气”。

柴胡，性微寒，味辛、苦，归肝、胆、肺经，可疏肝解郁、疏散风

热、升举阳气，如《神农本草经》云：“柴胡，……，治心腹，去肠胃中结气，……。”临床治疗肝气郁结之证常将柴胡醋炙，用于疏散退热、升阳举陷时宜生用。郭旭彤等^[25]在研究柴胡主要成分之一皂苷A对抑郁症大鼠的免疫影响时，发现柴胡皂苷A可降低白细胞介素 17 和肿瘤坏死因子- α 等与炎症反应相关的炎性指标，并可减轻抑郁程度。有研究表明，柴胡不仅可通过减轻神经细胞炎症反应、保护神经细胞、促进海马组织修复等途径改善抑郁症状，也可抑制炎性因子表达、提高前列腺素E2 水平，起到保护胃黏膜的作用^[26]。反流性食管炎亦属于食管的炎症反应，柴胡在治疗本病可较好地减轻机体炎症，保护食管和胃肠粘膜，并可针对因情志不畅所致的肝胃不和型RE患者的焦虑、抑郁状态发挥作用，更好地促进病症恢复。

半夏是临床常用的燥湿化痰药，性味辛温，有毒，归脾、胃、肺经，有燥痰湿、降逆气、消痞满之效。半夏可通过调节胃泌素、胃动素分泌水平，保护并修复胃粘膜^[27]。为了削减生半夏的毒性、减轻对胃粘膜的刺激性，可将生半夏加甘草、生石灰煎煮炮制成法半夏，并增强其化痰功效，使中焦痰湿得化，逆气得降，脾胃健运，方可缓解本病因肝胃不和引起的中焦失运、痰湿阻滞而气逆的症状。

酒黄芩是黄芩以黄酒为辅料炒制而成的炮制饮片，性味苦寒，药物归经属肺、胆、脾、大肠、小肠经，具有清热燥湿、泻火解毒的作用，酒炙后具有更强的清上焦肺热的功效，且缓和了其苦寒之性。肝胃不和，气机郁滞，久而化热，部分患者易出现热证表现，在疏肝和胃的同时以酒黄芩清解郁热，并可与柴胡联用增强升清降浊、调达气机的功效。崔利^[28]通过对黄芩产物黄芩多糖的提取及分析，发现黄芩多糖具有降低炎症因子的水平、调节肠道菌群的效用。在本病中，酒黄芩也可起到缓解炎性病变的作用。

厚朴性味苦辛温燥，归脾、胃、肺及大肠经，临床具有燥湿理气、消滞化痰的功效，是消化科及呼吸科常用药物。厚朴内含厚朴酚、挥发油、厚朴多糖等化学成分，可有效起到抗炎、抗氧化、抗肿瘤、双向调

节胃肠道运动等作用^[29]。这也为临床治疗RE提供了客观依据。

佛手最早记录于《滇南本草》佛手“性温，味甘微辛”“补肝暖胃，止呕吐……，和中行气”。药物归经属肝、脾、胃、肺经，气味清香，可疏肝和胃、理气止痛、燥湿化痰，为常用理气之品。现代研究发现，佛手具有较好的抗炎作用和一定的抗抑郁功效^{[30], [31]}。因此，在治疗肝胃不和型RE中佛手可缓解患者抑郁情绪，降低炎性因子水平，发挥疏肝和胃、理气燥湿的临床价值。

4.3.3 四诊与用药综合分析

四诊分析发现，本病纳入患者除了具有肝胃不和型RE的典型表现外，还存在例如口干、寐差、咽喉异物感、上腹胀、齿痕舌、白腻苔等与肝胃不和所致气血津液运行失常相关的兼夹症状。结合处方用药分析发现，在治疗本病时，黄鹤教授常在疏肝理气、和胃健脾基础上，辅以燥湿化痰、行滞降逆、解郁清热等药物，此治疗思路体现了中医临床守常达变的特色理念，即在遵循病证基本辨治原则基础上，综合主症与兼症，对疾病进行全面把握，四诊合参，灵活变通。

4.4 关联挖掘

4.4.1 中药-中药关联分析

药物之间关联分析，支持度设置为 0.2，置信度调整为 0.6，得到 33 组关联药物，共现度最高的一组药物组合为陈皮-茯苓、茯苓-陈皮，共现度均为 64，支持度和置信度分别为 (0.45, 0.76)、(0.45, 0.72)。

茯苓性味甘淡平和，与陈皮相配伍，均有祛湿健脾之效，同时兼顾调畅气机，体现“治痰先治气”的原则，具有较强的健脾利水、祛湿化痰的作用，常被运用于治疗各种脾虚痰湿之病，代表方剂如二陈汤、六君子汤、温胆汤等。气是气血运行、水液代谢的动力，肝气郁滞，气机运行不畅，水液代谢障碍则生痰湿；或肝郁气结，横逆犯胃，中焦运化失职，水湿停滞，胃失和降而见反酸、嗝气、恶心、腹胀等症，治疗应以茯苓-陈皮合用，辛苦理气燥湿，甘淡健脾渗湿，符合气行则湿化的治疗理念。结合前文中药频次与功效分析结果，认为二者在本病治疗中符

合现代研究中二者抗炎、黏膜修复以及调节胃肠运动的药理作用。

4.4.2 症状-中药关联分析

临床症状与中药关联分析可见，本研究治疗“反酸”最常用的3味药物为海螵蛸、茯苓和陈皮，组合分表为反酸-海螵蛸（63）、反酸-茯苓（63）、反酸-陈皮（59），其中反酸-海螵蛸的支持度（63）、置信度（0.61）和提升度（1.16）均为三者中最高的一组。

反酸主要是指胃内容物上反而引起的系列不适症状，而胃内容物本质为酸性物质，中和胃酸是缓解反酸的重要措施之一。海螵蛸由乌贼骨科动物内壳干燥后制成，含有丰富的碳酸钙、磷酸钙等钙类物质，对于提高胃内pH值、减轻胃酸对胃粘膜的腐蚀发挥重要作用^[32]。茯苓、陈皮作为健脾、祛湿、理气的常用对药，适用于反酸、腹胀、嗝气、肢倦乏力、便溏等症状的肝胃不和、痰湿阻滞型RE。

4.5 聚类分析

将162味中药出现频次排前20的药物按照“欧氏距离”“最长距离法”进行聚类分析，得到六组核心组方如下：

一类1组：海螵蛸、蒲公英、酒黄芩、黄连、麸炒枳实、姜半夏、竹茹。半夏与芩、连相伍，辛开苦降，平调寒热，取仲景半夏泻心汤之妙用。

一类2组：厚朴、紫苏梗、木香、砂仁、神曲、党参、佛手、郁金、柴胡、麸炒枳壳、法半夏、茯苓、陈皮。多为疏肝解郁、理气除满之品，兼有健脾益气、燥湿之药，可视其为柴胡疏肝散合半夏厚朴汤基础上加减而成。

二类1组：海螵蛸、蒲公英；海螵蛸性温，味咸涩，蒲公英性寒，味甘苦，归肝、胃经，螵蛸收敛固涩、制酸止痛，同时配以蒲公英可较好地清解疏散肝经之热，对RE肝胃不和证兼有郁热之候可产生较好的治疗效果。

二类2组：酒黄芩、黄连、麸炒枳实、姜半夏、竹茹。与一类1组药物有较大相似之处，同样有半夏泻心汤辛开苦降、调和肝脾之效。

二类 3 组：厚朴、紫苏梗、木香、砂仁、神曲、党参。本组组方以厚朴、紫苏梗、木香、砂仁等化湿理气类药物为主，佐以神曲健脾消食、党参健脾益气，总以健脾、祛湿、理气为用。

二类 4 组：佛手、郁金、柴胡、麸炒枳壳、法半夏、茯苓、陈皮。法半夏、茯苓、陈皮为二陈汤的关键药物，有燥湿化痰、宽中理气之效；柴胡、麸炒枳壳、法半夏具有柴枳半夏汤疏肝和胃、理气化痰的功效；佐以佛手、郁金，增强疏肝解郁、理气止痛的作用。

4.6 复杂网络分析

对 141 个处方中的 162 味药物行复杂网络分析，边权重为 40，显示边数为 100，得到的核心组方药物包括：陈皮、茯苓、法半夏、麸炒枳壳、柴胡、郁金、厚朴、海螵蛸。陈皮、茯苓、法半夏、麸炒枳壳、厚朴为二陈汤合厚朴枳壳汤化裁而成，燥湿理气以宽中，健运脾胃以消痰；柴胡、郁金疏肝解郁，与枳壳、陈皮联用又有柴胡疏肝散之意，疏肝和胃、化痰理气以治本，合海螵蛸制酸止痛以治标，体现黄鹤教授肝胃同治、标本兼顾的治疗理念。

复杂网络分析得到黄鹤教授临床治疗肝胃不和型 RE 的核心处方，实为柴胡疏肝散合二陈汤加减而成。结合网状 Meta 分析发现，柴胡疏肝散虽为治疗肝胃不和型 RE 的理想经方，但临床实际运用并不拘泥于此，常需综合考量，具体辨证。如肝胃不和证主症伴见烦躁易怒、烧心嘈杂、大便干结、舌红苔黄、脉弦数等热性表现，提示机体出现气机不畅，郁而化热之象，可加用郁金、黄芩、蒲公英、丹皮等清热解郁之药；若伴有胸闷腹胀、咽喉不利、大便粘滞不爽、舌苔白腻、脉（弦）滑等痰湿内蕴表现，考虑为肝胃不和，气滞痰阻或脾虚木乘，运化失职所致，故疏肝理气同时应予以茯苓、半夏、厚朴、砂仁等健脾祛湿、消痞化痰之品；若兼有胸胁胀痛、局部刺痛、月经失调、舌黯、脉弦涩等气滞血瘀之症，可加用郁金、佛手、玫瑰花、延胡索等理气止痛、活血化瘀之药。

结 语

本研究通过数据库中有关经方治疗肝胃不和型RE的RCT研究进行网状Meta分析,并结合数据挖掘的方式,收集、统计、分析黄鹤教授治疗肝胃不和型RE的临床病例,最终得到如下结论:

1. 系统评价结果提示中药经方或中西药联合治疗肝胃不和型RE较单纯西药治疗更具有效性,且未增加不良反应发生率,并发现四逆散、柴胡疏肝散、柴胡疏肝散联合常规西药治疗肝胃不和型RE在提高临床总有效率和治愈率方面更具优势,结合远期疗效认为柴胡疏肝散、柴胡疏肝散+常规西药治疗综合效果更优。

2. 数据挖掘研究纳入的临床肝胃不和型RE患者以女性居多,患病人群多集中于中老年人。

3. 黄鹤教授治疗肝胃不和型RE重视“肝脾同调,肝胃同治”,以疏肝理气,和胃降逆为主要治法,临床治疗本病多选择归脾、肺、胃经的药物,主以温、辛、苦味药,倾向于采用理气降逆、健脾燥湿、补益和解之剂。

4. 黄鹤教授治疗RE肝胃不和证“反酸”症状,运用较多的关联药物为海螵蛸、茯苓、陈皮,通过研究归纳出治疗本病核心处方由陈皮、茯苓、法半夏、麸炒枳壳、柴胡、郁金、厚朴、海螵蛸8种药物组成。

5. 考虑痰、湿、瘀、热等病理产物,黄鹤教授认为肝胃不和证常伴脾胃运化失职导致的痰湿阻滞症状,故治疗上制酸止痛治标,疏肝理气、健脾祛湿治本,符合中医标本兼治理念。

6. 黄鹤教授临床治疗肝胃不和型RE的核心处方为柴胡疏肝散合二陈汤基础上加减而来,其遣方用药与网状Meta分析得到的优势经方相互印证,但又结合不同个体的具体情况随证辨治,既体现经方治疗本病的有效性和适用性,同时也展现出中医治疗疾病重视辨证论治、守常达变的特点。

此外，本次研究临床数据受地域患病特点、辨证的主观性和个体体质差异等潜在影响因素的限制，数据挖掘结果可能存在一定的偏倚性。而网状Meta分析尚需要足够充分且优质的RCT研究和较大样本量提供支持及验证。在日后研究中，应制定完善的研究策略和严谨的纳排标准，重视数据的客观性，加强中医药相关科研水平，及时更新科学实践，以更好地传承祖国医学，促进中医药的发展与运用，为临床诊疗提供新思路。

参考文献

- [1] 汪忠镐, 吴继敏, 胡志伟, 等. 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(09): 30-56.
- [2] 仲朝伟, 郭红梅. 中医治疗反流性食管炎的研究进展[J]. 新疆中医药, 2023, 41(02): 131-134.
- [3] 杨涛, 李天望. 胃食管反流病中西医结合治疗研究现状[J]. 医学新知, 2022, 32(06): 463-472.
- [4] 乔刚, 赵宏志. 反流性食管炎临床研究进展[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2020, 26(04): 787-789.
- [5] 王杰, 丁楚, 孙永顺. 中医治疗胃食管反流病的临床研究进展[J]. 中国中医急诊, 2023, 32(03): 535-539.
- [6] 张声生, 朱生樑, 王宏伟等. 胃食管反流病中医诊疗专家共识意见(2017)[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2017, 25(05): 321-326.
- [7] 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.
- [8] 白兴华. 对《胃食管反流病中医诊疗专家共识意见(2017)》的思考[J]. 上海中医药杂志, 2019, 53(11): 5-10.
- [9] 王洪双. 中药治疗胃食管反流病的系统评价与Meta分析[D]. 河北中医学院, 2021.
- [10] 杨澜. 口服中药治疗胃食管反流病的系统评价[D]. 江苏: 南京中医药大学, 2011.
- [11] 徐萍利, 杨国汉, 杜磊, 等. 杨国汉关于中医学整体观的解析与运用[J]. 中国中医基础医学杂志, 2023, 29(2): 225-228.
- [12] 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(01): 1-12.
- [13] 李军祥, 陈諲, 李岩. 胃食管反流病中西医结合诊疗共识意见(2017 年)[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2018, 26(03): 221-226+232.
- [14] 张玲, 邹多武. 胃食管反流病的流行病学及危险因素[J]. 临床荟萃, 2017, 32(01): 1-4.

- [15] 郑敏,李勇,蒋帅等. 从阴阳及五运六气探析不寐病机[J]. 中国中医药现代远程教育, 2024, 22 (03): 58-61.
- [16] 吴开竹. 咽喉异物感的病因、症状及治疗方法 [J]. 大家健康(学术版), 2013, 7 (06): 89-90.
- [17] 李文燕,孟凡冬,王媛等. 以咽异物感为主诉疑诊胃食管反流病的 46 例患者的临床特点和诊断 [J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20 (16): 1790-1793.
- [18] 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.
- [19] 黄志华,熊小琴,李良东等. 陈皮对鼠胃排空及胃肠推进运动的影响 [J]. 赣南医学院学报, 2002, (05): 472-473.
- [20] 罗春花,莫斯锐,黄杰连等. 陈皮的药理作用及产品开发研究进展 [J]. 亚太传统医药, 2023, 19 (09): 229-234.
- [21] 黄宣,吕宾,赵敏,等. 温郁金二萜类化合物C对幽门螺杆菌诱导人胃GES-1 上皮细胞炎症的抑制作用及其对NF- κ B信号通道的影响[J]. 中国药理学报, 2013, 29 (4) :562-567.
- [22] Sharmin SA, Alam MJ, Sheikh MI, et al. Micropropagation and antimicrobial activity of *Curcuma aromatica* Salisb., a threatend aromatic medicinal plant[J]. Turkish Journal of Biology, 2013, 37 (6) :698-708.
- [23] 沈亚芬,沈金根,朱曙东. 中药海螵蛸药理作用研究进展[J]. 中国药业, 2010, 19(10): 87-88.
- [24] 邵伟,郭静. 枳壳炮制浅识[J]. 中国民间疗法, 2003, (02): 60-61.
- [25] 郭旭彤,安继东,梅建强. 柴胡皂苷a对抑郁症大鼠Treg和Th17 免疫平衡的影响[J]. 海南医学院学报, 2020, 26(22):1686-1690.
- [26] 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.
- [27] 冯毅翀,荆纯祥,赵莹曦等. 半夏生物总碱对运动氧化应激大鼠胃黏膜的保护作用及机制研究[J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(12): 1757-1761.
- [28] 崔莉. 黄芩多糖结构与防治溃疡性结肠炎机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学,

2020.

- [29] 张晓娟,左冬冬,胡妮娜等. 厚朴的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医药信息,2023,40(02):85-89.
- [30] Kim D S, Lee H J, Jeon Y D, et al. Alpha-pinene exhibits antiinflammatory activity through the suppression of MAPKs and the NF- κ B pathway in mouse peritoneal macrophages[J]. Am J Chin Med, 2015, 43(4):731-742.
- [31] 常军,边育红,徐欢等. 佛手治疗抑郁症的研究进展[J]. 时珍国医国药,2021,32(08):1971-1973.
- [32] 郑红. 海螺蛸对胃粘膜损伤保护及其凝血、止血功效研究[D]. 福建:福建农林大学,2015.
- [33] 张春铭,顾树江. 柴胡疏肝散加减在反流性食管炎(肝胃不和证)患者中的应用探讨 [J]. 中国社区医师, 2019,35(12):114+116.
- [34] 周立刚. 柴胡疏肝散加减治疗反流性食管炎 44 例临床观察 [J]. 中国社区医师(医学专业), 2012, 14 (25): 203-204.
- [35] 王学玲,吴庆庆. 柴胡疏肝散加减治疗反流性食管炎临床观察 [J]. 实用中医药杂志, 2020, 36 (07): 836-837.
- [36] 李影华,苏冬梅,白桦. 柴胡疏肝散加减治疗肝胃不和型反流性食管炎 98 例的临床观察 [J]. 世界中医药, 2016, 11 (08): 1437-1439.
- [37] 冯书艳. 柴胡疏肝散加味治疗反流性食管炎肝胃不和证效果分析[J]. 家庭医药,2018(5):101.
- [38] 赵瞻元,关俭. 加减柴胡疏肝散联合奥美拉唑治疗肝胃不和型反流性食管炎的临床观察 [J]. 中医临床研究, 2018, 10 (04): 67-69.
- [39] 王阳. 加减柴胡疏肝散治疗反流性食管炎的应用价值 [J]. 航空航天医学杂志, 2020, 31 (07): 851-852.
- [40] 伍华娟,葛小继. 加味柴胡疏肝散治疗肝胃气滞型反流性食管炎的临床疗效 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2023, 33 (12): 39-41.
- [41] 李士英. 加味四逆散对反流性食管炎患者中医证候改善及胃泌素 胃动素水平的

- 影响 [J]. 中国药物与临床, 2021, 21 (01): 131-133.
- [42] 李奕升, 郭洪波, 罗辉娥等. 加味左金丸治疗肝胃不和型反流性食管炎临床观察 [J]. 中国中医药信息杂志, 2014, 21 (06): 35-37.
- [43] 程琳. 疏肝和胃法治疗肝胃不和型反流性食管炎的临床研究 [D]. 山东中医药大学, 2017.
- [44] 龚艳桥. 四逆散合左金丸治疗反流性食管炎的临床研究 [D]. 湖北中医学院, 2009.
- [45] 林敏. 四逆散加减治疗肝胃不和型反流性食管炎的临床体会 [J]. 临床消化病杂志, 2012, 24 (01): 45-46.
- [46] 焦念勇, 张涵健. 中西医结合治疗反流性食管炎肝胃不和证 46 例临床观察 [J]. 中医药导报, 2015, 21 (09): 88-90.
- [47] 许秀芬, 李桂云, 李金萍等. 中医“和法”在反流性食管炎的临床应用研究 [J]. 中医临床研究, 2018, 10 (14): 44-45.
- [48] 郭育慧. 左金丸加减治疗肝胃不和型反流性食管炎的临床观察 [J]. 云南中医中药杂志, 2019, 40 (03): 45-47.
- [49] 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 (02): 286-290.
- [50] 沈静, 李玉锋, 王垂杰. 肝胃不和证诊断标准及应用现状的文献研究 [J]. 实用中医内科杂志, 2023, 37 (7): 89-92.
- [51] 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.
- [52] 宋博媛, 贾福运, 高望. 柴胡疏肝散临床应用及相关机制的研究概况 [J]. 中国民族民间医药, 2023, 32 (3): 51-54, 57.
- [53] 黄礼勤, 谢华珍, 谢芷苾, 等. 四逆散方证关系与运用规律的数据挖掘 [J]. 广州中医药大学学报, 2023, 40 (8): 2092-2100.
- [54] 陆喜荣, 杨炜, 张昕琰等. 胃食管反流病相关影响因素分析及应对策略 [J]. 世界中医药, 2022, 17 (15): 2108-2111.
- [55] 王慧慧, 张百霞, 叶小彤等. 基于“中药作用机理辅助解析系统”的四逆散抗抑郁

作用机制研究[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(19): 3723-3728.

[56] 程伟慧, 许英铭, 黄晓静. 四逆散加味治疗非糜烂性胃食管反流病（肝胃气滞型）的疗效评价[J]. 中国医药科学, 2021, 11(05): 78-80+105.

附录

附录 1：综述

中西医治疗反流性食管炎研究进展

引言：

反流性食管炎（RE）是临床常见的慢性疾病之一，主要指各种原因引起胃及十二指肠内容物上返至食管，导致食管黏膜受损而出现一系列食管炎性病变，以烧心、反酸为典型症状^[1]。RE作为胃食管反流病（GERD）最常见的一种亚型^[2]，其发病率与GERD一致整体呈上升趋势^[3]。受发病机制尚未明确的限制，现代医学对本病的治疗主要以质子泵抑制剂（PPIs）或H₂受体拮抗剂抑制胃酸及胃蛋白酶分泌、以促动力药加快食管和胃排空、以胃粘膜保护剂保护胃粘膜等对症治疗手段为主，虽可快速缓解症状、一定程度预防并发症的发生，但仍存在方法单一、患者耐药、长期用药的潜在风险等不足之处^{[4]、[5]}。中医学以整体观念和辨证论治为理论体系，并结合上千年的经验积累，在治疗RE方面体现出了独特优势^[6]。因此，将近年来中西医治疗RE的研究现状进行总结，以期指导临床针对性的预防和个体化的治疗，为促进疾病治愈、减少复发提供借鉴。

1 中西医对反流性食管炎的认识

1.1 西医发病机制

现代医学认为RE的发生主要与食管的抗反流功能异常、胃食管低动力状态、反流物中的攻击性因子、内脏高敏感性以及饮食、情志、肥胖等其他危险因素有关，其中食管抗反流功能异常和胃食管动力不足是最常见的致病因素^{[7]、[8]}。

食管是饮食由口入胃的重要肌性通道，其抗反流功能在防止胃内容物反流方面发挥关键作用^[9]。食管下括约肌（LES）压力过低、食管裂孔疝、下食管括约肌一过性松弛均可损坏食管抗反流屏障，削弱抗反流功能^[10]；胃食管的正常动力是维持食管廓清能力的基础，尤丽财^[11]等通过临床研究发现GERD患者更易出现食管蠕动能力不足、LES压力降低等食管

廓清功能障碍表现。胃酸、胆汁、消化酶等反流物对食管黏膜进行直接侵袭或参与食管炎性反应产生间接损害,是引发及加重GERD的损伤性因素^[12]。此外,研究表明,体质指数(BMI)、焦虑抑郁状态、睡眠障碍以及基础疾患是引发GERD食管外症状的独立危险因素^[13]。

1.2 中医病因及辨证

RE临床可见胃脘或胸骨后烧灼感、泛吐酸水、嗝气、咽痛、腹胀、嘈杂等常见症状,病位在食管和胃,中医学据其病位及症状特点,将其归为“吐酸”、“嘈杂”、“食管瘕”等范畴^[14]。

从最早《素问·至真要大论》提出“诸呕吐酸,皆属于热”的观点,后有隋·巢元方《诸病源候论》中提及“噯酸者,由于上焦有停痰”,到元代《丹溪心法·吞酸》载:“吞酸者,湿热郁积于肝而出,伏于肺胃之间”,再到明代龚廷贤认为吞酸与肝木不能平有关……中医学对本病的探讨逐渐深入,归纳总结历代医家对本病的认识,发现其关键病机为胃失和降,气机上逆,病因包括外邪侵袭、七情内伤、脾胃虚弱、饮食不节、劳逸失衡等^[15]。中医学辨证论治、与时俱进是其重要特色,《胃食管反流病中西医结合诊疗共识意见(2017)》^[16]结合最新研究对GERD诊断、辨证以及治疗进行了补充和修正,据其临床症状辨证分为肝胃不和证、肝胃郁热证、中虚气逆证、气郁痰阻证、气滞血瘀证、寒热错杂证六种证型。

2 西医疗法

2.1 生活干预疗法

RE是一种由多因素致病的慢性疾患,与饮食、起居、嗜好等饮食生活习惯密切相关。平衡膳食、禁烟限酒、控制体重、规律起居、抬高床头、调畅情志、适当锻炼等措施是防治RE的重要干预手段,尤其对老年性患者而言,调整饮食及生活方式已成为一线治疗^{[17],[18]}。

彭美玲^[19]等对GERD患者进行低脂、少刺激饮食以及垫高床头、控制体质量等生活干预,发现与常规药物治疗的对照组相比,采用调整生活方式辅助治疗的干预组在缓解临床症状、提高内镜下疗效、减少复发率

等方面具有显著优势。龚潇坤^[20]等在中医“治未病”理论指导下,合理规范GERD患者饮食及生活起居,取得了较好的临床辅助效果。因此,面对丰富的饮食资源和快节奏的生活方式,养成细嚼慢咽、合理饮食、规律作息、劳逸结合等良好生活习惯可一定程度上预防疾病的发生和复发,延缓病情进展,促进健康恢复。

2.2 药物治疗

目前,药物疗法是治疗RE的首选方案,包括以雷贝拉唑、泮托拉唑、奥美拉唑为代表的PPIs,以雷尼替丁、法莫替丁为代表的H₂受体拮抗剂,以及以多潘立酮、莫沙必利为代表的促动力药和枸橼酸铋钾、瑞巴派特等胃粘膜保护剂。

PPIs和H₂受体拮抗剂因直接作用于胃壁细胞,可有效抑制胃酸分泌、快速缓解症状,故临床运用相对最多^[21]。研究发现,泮托拉唑等PPIs可有效缓解临床症状,提高治疗效果,且埃索美拉唑临床疗效优于一代药物奥美拉唑^{[22],[23]}。亦有研究表明,单独使用PPIs治疗RE易受生活方式和情志等因素影响,治疗效果差强人意^[24]。崔维恒^[25]通过对长期应用PPIs治疗疾病引发的不良反应进行归纳,总结发现PPIs治疗短期安全性较高,但长期用药易导致骨质疏松、低镁血症、胃粘膜病变、肝肾损伤等不良反应。面对单独用药存在的疗效不稳定性和安全性问题,不少研究者更推荐联合用药,并通过临床试验证明PPIs联合促动力药治疗GERD可显著改善临床症状、提高治疗效果、降低复发率,且未增加不良反应风险^{[26],[27]}。故为了更有效地治疗RE,应从疗效性和安全性多方面考虑,重视联合用药,充分发挥药物的治疗效果,最大程度地控制不良反应的发生。

2.3 内镜及手术治疗

对于药物治疗效果不佳、迁延难治的RE及患者依从性较差拒绝长期服药者常推荐内镜下治疗或手术疗法。

目前,常用的内镜下治疗包括射频治疗、内镜下胃底折叠术和内镜下抗反流黏膜干预^[28]。临床研究表明,Stretta射频可有效缓解GERD患者

反酸、烧心等症状,提高生活质量和满意度,且具有较优的安全性和长期疗效^[29]。内镜下胃底折叠术是通过无创装置将胃底紧贴食管下段固定的方式重塑更锐利的His角,以达到恢复抗反流功能的作用^[30]。TESTONI^[31]等随访发现内镜下胃底折叠术治疗的GERD患者GERD-HRQL评分明显降低,对抑酸药的依赖性也逐渐减弱。此外,徐琦德^[32]等通过系统评价的方式对比不同内镜下治疗手段治疗GERD的临床疗效,发现内镜下抗反流黏膜切除术(ARMS)在控制酸反流时长、增加LES压力、改善生活质量等方面具有一定优势,认为可推荐其为GERD内镜下治疗的首选方案。

手术疗法是临床治疗GERD的常用外科疗法,可通过手术方式修复食管解剖结构,恢复抗反流屏障,以腹腔镜胃底折叠术为代表方法^[33]。腹腔镜胃底折叠术机制与内镜下胃底折叠术相似,但固定更为牢固,疗效确切,效果相对持久,复发率较低^[34]。但手术仍存在一定创伤性和术后复发可能性,且易出现吞咽困难、腹胀、矢气等并发症^[35]。因此,手术虽有明确疗效,但方案的选择需严格遵循手术适应症,并明确向患者及家属交代手术风险和术后并发症,权衡利弊后方可执行。

3 中医疗法

3.1 中药辨证论治

“辨证论治”作为中医学的精髓和特色之一,始终贯穿于中医诊疗的全过程。医者在辨证论治理论指导下,根据临床获取的患者资料掌握疾病症状、病因病机、病性及病位,对患者进行疾病和证候诊断,并由此制定优质、合理、个性化的治疗方案^[36]。中医治疗RE同样在辨证论治基础上进行遣方用药,根据2017年《胃食管反流病中西医结合诊疗共识意见》^[16]针对不同证型制定的治法,并予以相应经典处方加减治疗,如肝胃不和证行疏肝和胃降逆法,予柴胡疏肝散加减;肝胃郁热证疏肝泻火、和胃降逆,予左金丸合大柴胡汤加减;中虚气逆证补中益气、和胃降逆,予六君子汤合旋覆代赭汤加减;气郁痰阻证予温胆汤合半夏厚朴汤加减、气滞血瘀证予血府逐瘀汤加减、寒热错杂证予半夏泻心汤加

减。其中，肝胃不和证、肝胃郁热证、中虚气逆为RE常见的中医证型^{[37],[38]}。

中药治疗本病除了经典方药外，当代医家又结合现今人类体质特征以及饮食、心理等其他影响因素，重新组合遣方得到一套已被证明有效的经验处方。以三种常见证型为例，对相关自拟经验方进行归纳、探讨。林琦^[39]等通过观察疏肝和胃降逆汤联合PPI治疗肝胃不和型RE的临床疗效、复发情况、胃肠激素水平以及炎症因子水平等指标，发现疏肝和胃降逆汤与PPI合用可提高临床疗效、调整胃肠功能、抑制炎症因子表达，并可降低复发率。向开波^[40]对比疏肝调胃汤与奥美拉唑治疗RE肝胃不和证的治疗效果，结果表明疏肝调胃汤较常规西药治疗的临床有效率和安全性更高。针对肝胃郁热型RE的自拟方治疗，刘宇洋^[41]等将78例肝胃郁热型RE患者随机分为化肝解郁方治疗的研究组和PPI治疗的对照组，治疗8周后观察两组患者的临床症状、内镜下改变以及焦虑抑郁改善情况，结果发现研究组的临床疗效和内镜下黏膜改善效果更佳，焦虑抑郁评分明显降低，可更有效地缓解患者病痛。刘洁^[42]、王金会^[43]等通过随机对照试验（RCT）观察中药自拟方辅治肝胃郁热型RE的疗效，发现清郁和降汤、清胃降逆方联合常规西药治疗可更好地缓解症状，具有较高的临床有效率。此外，研究者^{[44]-[46]}以中虚气逆型RE患者为研究对象，以健脾降逆汤、补中降逆汤、降气健脾汤等具有补中益气、和胃降逆功效的经验方剂或单独使用或与常规西药联合治疗者为研究组，通过观察、对照，发现中药验方的运用可明显提高本病临床治愈率和胃镜下有效率，在改善炎症、促进黏膜恢复、控制复发率等方面体现出显著优势。

3.2 中成药治疗

与传统中药相比，中成药具有疗效确切、便于携带、服用方便等特点，尤其对于拒绝中药或对中药气味、口感接受度差的患者，中成药成为较为推荐的选择。

王昕^[47]等采用手术造模建立肝胃不和型反流动物模型，术后予以舒胃降逆颗粒灌胃治疗，发现舒胃降逆颗粒可通过调节血清胃动素（MTL）

和胃泌素（GAS）水平，降低血管活性肽（VIP）和胃蛋白酶水平等途径改善黏膜破损情况，缓解临床症状。刘颖^[48]通过随机对照试验观察 116 例RE患者临床治疗效果，研究结果表明胃苏颗粒联合PPI治疗可有效调节MTL、GAS、VIP等胃肠激素水平，保证安全性的同时改善临床症状。一则有关气滞胃痛颗粒联合PPIs治疗RE的Meta分析表明与单纯西药治疗相比，气滞胃痛颗粒与PPIs联用具有更佳有效性和安全性^[49]。

3.3 外治疗法

中医外治疗法因具有操作简便、不良反应少、经济安全等优点被广泛应用于临床疾病治疗中，且大量研究证实了外治疗法治疗GERD效果确切，拥有较高安全性^[50]。

中医治疗RE的主要外治方法包括针灸疗法、穴位埋线或贴敷等特色疗法。研究表明，针灸疗法可调整机体神经-内分泌-免疫网络，改善抗反流屏障功能，增强胃肠动力，调节内脏敏感性，进而改善反流相关症状，提高治疗反流性疾病临床疗效^[51]。李淑红^[52]等通过比较常规西药与PPI+活血通降中药+穴位贴敷治疗瘀血阻络型RE的治疗效果，发现联合穴位贴敷的治疗组临床症状积分和内镜下积分较单纯PPI治疗的对照组显著降低。黄海舸^[53]等也在临床研究发现，奥美拉唑基础上联用穴位埋线可明显提高RE患者LES压力，平衡胃肠激素水平，增强治疗临床治疗效果。黎丽群^[54]等搜集有关中医外治法治疗GERD的临床RCT研究，通过Meta分析发现针刺、穴位埋线和贴敷疗法较单纯使用奥美拉唑治疗临床总有效率更高，并利用网状Meta分析研究发现针刺联合整脊疗法治疗GERD在不同外治法中更具优势。

4 总结

RE作为一种临床常见的、多发的慢性疾病，一直被历代医家予以重视，经过学科的进步、现代医学的发展和医学工作者长期的经验积累，中西医治疗本病在缓解症状、提高疗效、促进恢复、降低复发率等方面已取得了一定成就。

同时，受多种因素限制，RE的诊疗仍存在较大上升空间。一方面，

由于RE发病机制的复杂性和症状的反复性，治疗手段亦存在多样性选择，尚未形成规范的、最优的治疗方案。另一方面，西医治疗的高成本、耐药性及不良反应是其目前存在的不足之处；同样，由于证候的多样性，中医辨证缺乏统一化、客观化标准，且治疗效果仍需要一定的研究数据支持。

因此，为了解锁更有效、安全的诊疗方案，中西医结合应用极为重要，后续的动物实验和临床试验等相关研究也应继续加大科研力度及深度。

参考文献

- [1] Yamashita H, Kanamori A, Kano C, et al. The effects of switching to vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, on gastric acidity and reflux patterns in patients with erosive esophagitis refractory to proton pump inhibitors[J]. Digestion, 2017, 96(1): 52-59.
- [2] 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]. 胃肠病学, 2015, 20(3): 155-168.
- [3] Eusebi LH, Ratnakumaran R, Yuan YH, et al. Global prevalence of, and risk factors for, gastroesophageal reflux symptoms: a meta-analysis[J]. Gut, 2018, 67(3): 430-440.
- [4] 赵王磊, 陈欣, 陈凤英. 质子泵抑制剂在治疗反流性食管炎中的疗效: 网状Meta分析 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2017, 26 (06): 697-703.
- [5] 曹志娟, 宋珍珍, 向英歌. 疏肝和中降逆方治疗反流性食管炎中虚气逆证研究进展 [J]. 陕西中医, 2023, 44 (09): 1327-1329.
- [6] 闫丽莎, 汪龙德. 中医药治疗反流性食管炎研究进展 [J]. 甘肃医药, 2022, 41 (03): 202-204+216.
- [7] 刘丹. 慢性间歇低氧对大鼠食管抗反流屏障功能的影响及机制研究[D]. 中国医科大学, 2023.
- [8] 汪忠镐, 吴继敏, 胡志伟等. 中国胃食管反流病多学科诊疗共识 [J]. 中华胃食管反流病电子杂志, 2020, 7 (01): 1-28.
- [9] 丁文龙, 刘学政. 系统解剖学 (9版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- [10] 魏从光, 魏晓艳, 郝润春. 胃食管反流病的临床研究进展 [J]. 武警医学, 2020, 31 (06): 542-545.
- [11] 尤丽财, 肖丽晶. 胃食管反流合并难治性咳嗽患者食管动力及括约肌功能特点分析[J]. 中外医疗, 2020, 39 (03): 58-60.
- [12] 兰菲, 杨杰. 胃食管反流病患者食管功能与肥大细胞的研究进展[J]. 中华胃食管反流病电子杂志, 2019, 6 (01): 34-39.

- [13] 涂颖,陈洁,郑仕诚等. 四川地区胃食管反流食管外症状的患病现状及危险因素分析 [J]. 四川医学, 2023, 44 (06): 630-634.
- [14] 张声生,朱生樑,王宏伟等. 胃食管反流病中医诊疗专家共识意见(2017) [J]. 中国中西医结合消化杂志,2017,25(05):321-326.
- [15] 李亦凡,朱凌云. 中西医治疗反流性食管炎临床研究进展 [J]. 西部中医药, 2022, 35 (08): 153-157.
- [16] 李军祥,陈諲,李岩. 胃食管反流病中西医结合诊疗共识意见(2017年) [J]. 中国中西医结合消化杂志,2018,26(03):221-226+232.
- [17] 王浩,李娟. 反流性食管炎的营养和生活方式干预[J]. 中华胃食管反流病电子杂志, 2019, 6 (04): 219-221.
- [18] 李子俊,林夏怡. 饮食及生活方式干预对老年人胃食管反流病的影响 [J]. 中国临床保健杂志, 2022, 25 (02): 172-175.
- [19] 彭美玲,邝国兵. 生活方式干预对胃食管反流病患者的疗效观察[J]. 中国医药指南, 2011, 9 (31): 371-372.
- [20] 龚潇坤,黎丽群,宋庆增等. 中医“治未病”理念下治疗胃食管反流病的效果分析 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2020, 30 (01): 43-45.
- [21] 侯太源,黄小梅,张冰冰等. 中西医结合药物治疗胃食管反流病的研究进展 [J]. 按摩与康复医学, 2020, 11 (23): 10-13.
- [22] 冯静文,谢少洁. 3种质子泵抑制剂治疗反流性食管炎的效果与药物经济学分析 [J]. 北方药学, 2021, 18 (10): 21-22.
- [23] 顾中华,朱芹汶. 不同质子泵抑制剂治疗反流性食管炎的疗效观察[J]. 航空航天医学杂志, 2020, 31 (01): 30-32.
- [24] 李常伟,罗梅,范文化. 反流性食管炎质子泵抑制剂治疗失败51例分析[J]. 安徽医药, 2022, 26 (10): 2090-2093.
- [25] 崔维恒. 长期使用质子泵抑制剂所致不良反应的研究进展[J]. 河南大学学报(医学版), 2023, 42 (03): 163-166+176.
- [26] 陈创杰,梁银华,郭志勇. 质子泵抑制剂联合伊托必利治疗胃食管反流病的效果观察[J]. 中国医学创新,2019,16(11):59-62.

- [27] 王玉娇,任珍. 质子泵抑制剂联合伊托必利治疗胃食管反流病患者疗效及安全性分析 [J]. 贵州医药, 2023, 47 (02): 269-270.
- [28] 徐磊, 叶国良. 胃食管反流病的内镜治疗现状及展望[J]. 现代实用医学, 2023, 35 (10): 1267-1270.
- [29] Utley DS. The Stretta procedure: device, technique, and pre-clinical study data[J]. Gastrointest Endosc Clin N Am, 2003, 13(1): 135-145.
- [30] 张良, 吴继敏. 胃食管反流病内镜下治疗的方法与评价 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2023, 31 (07): 514-517+522.
- [31] TESTONI P A, TESTONI S, DISTEFANO G, et al. Transoral incisionless fundoplication with Esophy X for gastroesophageal reflux disease: clinical efficacy is maintained up to 10 years[J]. Endosc Int Open, 2019, 7(5): E647-E654.
- [32] 徐琦德, 崔旻, 王海昆等. 内镜下治疗胃食管反流病的网状Meta分析 [J]. 中国内镜杂志, 2022, 28 (12): 51-62.
- [33] 艾克拜尔·艾力, 玉素江·图荪托合提, 克力木·阿不都热依木. 胃食管反流病的微创手术治疗现状 [J]. 外科理论与实践, 2023, 28 (03): 208-214.
- [34] 吴继敏. 胃食管反流病的外科治疗[J]. 中国医刊, 2023, 58 (03): 240-243.
- [35] 王强, 崔海龙, 盛泽涛等. 腹腔镜抗反流手术对胃食管反流病主观症状的影响因素分析 [J]. 中华疝和腹壁外科杂志(电子版), 2022, 16 (01): 26-31.
- [36] 张英, 陈红, 于长禾. 中医辨证论治临床疗效评价阶梯递进式模型的构建[J]. 中医杂志, 2020, 61 (19): 1696-1701.
- [37] 冯小艳, 魏明, 邵明义等. 反流性食管炎患者的中医证型分布规律 [J]. 河南中医, 2017, 37 (08): 1402-1405.
- [38] 廖淑秋. 反流性食管炎中医辨证分型及用药规律的研究[D]. 广州中医药大学, 2018.
- [39] 林琦, 毛文武. 疏肝和胃降逆汤联合雷贝拉唑治疗肝胃不和证反流性食管炎患者的疗效 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2023, 33 (02): 40-43.
- [40] 向开波. 观察疏肝调胃汤治疗反流性食管炎肝胃不和型的临床效果[J]. 智慧健

康, 2018, 4 (04): 179-180.

[41] 刘宇洋, 李亚鼎, 许高凡等. 化肝解郁方治疗肝胃郁热型反流性食管炎的临床研究 [J]. 上海中医药大学学报, 2023, 37 (06): 7-11.

[42] 刘洁, 朱琦, 陈新等. 自拟清郁和降汤治疗肝胃郁热型反流性食管炎患者的临床效果 [J]. 中国医药导报, 2023, 20 (13): 100-103.

[43] 王金会, 翟建丽, 闫喜凤等. 清胃降逆方联合雷贝拉唑钠肠溶胶囊治疗肝胃郁热型反流性食管炎的疗效及对G-17、PG I、PG II水平的影响 [J]. 中医研究, 2023, 36 (02): 26-29.

[44] 刘洋. 健脾降逆法治疗中虚气逆型反流性食管炎的临床疗效评价研究[D]. 北京中医药大学, 2021.

[45] 张华. 补中降逆汤合雷贝拉唑治疗中虚气逆型反流性食管炎的临床疗效观察[D]. 山西中医药大学, 2020.

[46] 王若兰. 降气健脾汤联合雷贝拉唑钠肠溶片治疗中虚气逆型反流性食管炎的临床疗效观察[D]. 云南中医药大学, 2023.

[47] 王昕, 张寅静, 熊登科等. 舒胃降逆颗粒对胃食管反流肝胃不和证的药效学考察 [J]. 中国医院药学杂志, 1-9.

[48] 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.

[49] 魏堰舫, 刘富林, 朱哲琴等. 气滞胃痛颗粒联合质子泵抑制剂治疗反流性食管炎的Meta分析 [J]. 广西中医药大学学报, 2022, 25 (01): 77-82.

[50] 陈峭, 周晓玲, 唐旭东等. 中医外治法在胃食管反流病的应用现状与研究进展 [J]. 世界中医药, 2022, 17 (15): 2138-2142.

[51] 冉桃桃, 张延平. 反流性疾病的针灸治疗及作用机制研究[J]. 西部中医药, 2023, 36 (12): 133-136.

[52] 李淑红, 唐艳萍. 活血通降法联合穴位贴敷治疗瘀血阻络型反流性食管炎临床观察[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2019, 27 (11): 854-857+861.

[53] 黄海舫, 梁琼, 唐乾利等. 中医穴位埋线疗法联合奥美拉唑在反流性食管炎患者中的临床疗效分析 [J]. 名医, 2018, (06): 1-4.

- [54] 黎丽群,谢胜,陈明冰等. 7种中医外治法治疗胃食管反流病临床疗效的网状Meta分析 [J]. 重庆医学, 2019, 48 (24): 4206-4211+4218.