

● 文献综述 ●

引用:吴佳丽,张倩,陈婉珍,王震凯. 和胃降逆法治疗胃食管反流病的作用机制研究进展[J]. 湖南中医杂志, 2024, 40(5):174-177.

和胃降逆法治疗胃食管反流病的作用机制研究进展

吴佳丽¹, 张倩¹, 陈婉珍², 王震凯²

(1. 南京中医药大学, 江苏 南京, 210023;

2. 南京中医药大学附属南京中医院, 江苏 南京, 210022)

[关键词] 胃食管反流病; 和胃降逆法; 作用机制; 综述; 学术性

[中图分类号] R259.7 [文献标识码] A DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2024.05.039

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是指胃内容物反流入食管、口腔(包括喉部)所致的症状和并发症^[1],其典型症状为烧心、反酸、上腹痛、非心源性胸痛,并可伴发咳嗽、喉炎、哮喘和牙蚀症等食管以外的组织损害。根据内镜及病理可将GERD分为非糜烂性反流病(NERD)、反流性食管炎(RE)和Barrett食管(BE)三种亚型。随着人们生活起居和饮食习惯的变化,GERD发病率正在逐渐增加^[2]。目前,西医治疗多以抑酸药、黏膜保护剂等对症治疗为主,对病情具有一定的控制作用,但药物不良反应较多,停药后易复发,远期疗效不佳。

中医学根据GERD反酸、烧心的症状将其归属于“嘈杂”“吐酸”等范畴,其病位在胃与食道,与肝胆脾肺密切相关。《胃食管反流病中医诊疗专家共识意见(2023)》^[3]将GERD的病理因素分为虚实两端,实责之于痰、湿、热、气、郁;虚责之于气虚、阴虚。《灵枢·四时气》云:“邪在胆,逆在胃,胆液泄则口苦,胃气逆则呕苦”,阐明胃气上逆是胃食管反流病的基本病机,治疗应以和胃降逆为治疗大法。本文采撷各家研究成果,对和胃降逆法治疗GERD

的作用机制进行综述,以期为临床提供参考。

1 提高食管下括约肌静息压,改善抗反流屏障

食管下括约肌(LES)是指食管末端的环形肌束,成年人长约3~4 cm,正常人在休息状态下,LES的静息压力高于腹内压,以防止胃内容物反流入食管^[4]。很多神经递质和激素可以调整LES的张力,包括松弛剂,如一氧化氮(NO)和硝酸盐、血管活性肠肽(VIP)、 β -肾上腺素能激动剂、多巴胺(DA)等;毒蕈碱M2和M3受体激动剂、胃泌素(GAS)、P物质(SP)等则能增加LES张力^[5]。实验表明短暂性食管下括约肌松弛(TLESR)是所有胃食管反流病患者与反流发作最为相关的机制^[6]。胃酸反流发作更多见于患有严重食管炎或巴雷特食管的患者中,餐后运动则会增加TLESR伴胃酸反流。Li Z^[7]采用随机双盲对照试验,将288例GERD患者进行随机分组,治疗组给予加减小柴胡汤治疗,对照组给予奥美拉唑治疗。研究结果显示,2组疗效相当,加减小柴胡汤的作用机制可能与改善LES静息压和减少无效食管吞咽有关。徐致君等^[8]将60例肝胃郁热型GERD患者进行分组,对照组予以雷贝拉唑治疗,治疗组在其基础上加用清肝和胃的

基金项目:国家自然科学基金青年基金项目(82205014);江苏省卫生健康发展研究中心开放课题(JSJD2021025);江苏省研究生科研与实践创新计划项目(SJCX23_0812)

第一作者:吴佳丽,女,2022级硕士研究生,研究方向:中西医结合治疗消化系统疾病

通信作者:王震凯,男,医学博士,主任医师,研究方向:消化道早期癌的中西医结合治疗,E-mail:1334269725@qq.com

左金加味方治疗。结果显示治疗组血浆VIP含量低于对照组,说明左金加味方的作用机制可能与改善血浆VIP,抑制其对食管下括约肌松弛作用有关。

2 调控炎症因子,保护食管黏膜

GERD反流物会刺激食管黏膜,引起食管黏膜屏障的损伤并使局部产生炎症反应,严重者可致食管黏膜发红糜烂,在内镜下相应地能看到食管下段呈条状或片状糜烂区,即可诊断为反流性食管炎,此时体内的炎症信号通路、炎症介质被激活^[9]。Rieder F等^[10]分析得出食道炎症并非仅由免疫细胞驱动,上皮细胞很可能是炎症的引发者。因为上皮细胞暴露于胃内容物,包括胃蛋白酶、胰蛋白酶、酸和胃液,也可能暴露于食道微生物群,并对其反应,积极分泌促炎介质,如促炎细胞因子、活性氧(ROS)和血小板活化因子(PAF),这些会增加上皮细胞炎症反应和上皮细胞损伤,激活间充质细胞和内皮细胞,进而与免疫细胞交联并放大免疫细胞反应。因此,胃食管反流病的炎症反应是非免疫-非免疫、非免疫-免疫和免疫-免疫细胞相互作用的结果。研究证实,中医药可以通过调控炎症因子水平来保护食管黏膜,从而改善反酸、烧心等临床症状。王勋等^[11]将80例GERD患者随机分为2组,对照组给予奥美拉唑肠溶胶囊和枸橼酸莫沙必利片治疗,治疗组在对照组基础上合用降逆益中汤加减治疗。结果显示,治疗组的总有效率、中医证候疗效均高于对照组,2组治疗后炎症因子水平低于治疗前,血清胃蛋白酶原I(PGI)、胃泌素-17(G-17)水平均高于治疗前,且治疗组改善程度高于对照组,表明降逆益中汤可通过减轻患者的炎症反应从而发挥疗效。张峥祥等^[12]将144例中虚气逆型GERD患者进行随机对照试验,对照组予以常规西药治疗,观察组加用健脾和胃剂柴芍六君子汤治疗,结果证实柴芍六君子汤加减治疗能抑制血清炎症因子的表达,缓解临床症状,提高治疗效果,降低疾病的复发率。赵颖丹等^[13]将68例GERD进行分组治疗,对照组给予奥美拉唑联合铝碳酸镁进行治疗,观察组在此基础上给予半夏泻心汤加减治疗,结果表明观察组能有效缓解反流症状,其机制可能与半夏泻心汤能降低血清炎症因子水平,进而抑制炎症反应有关。

3 降低食管的高敏感性

实验研究证实部分GERD患者有反流症状,而酸反流却在生理范围内。目前认为辣椒素受体-1(TRPV-1)是食管内的酸感受器,TRPV-1的表达上调能够增加黏膜对刺激的感受性^[14]。车慧等^[15]通过观察健脾清化颗粒对GERD脾虚湿热证大鼠的作用机制发现,健脾清化颗粒能够减少食管黏膜肥大细胞数量,减轻其活化脱颗粒和类胰蛋白酶的释放,下调蛋白酶激活受体-2、TRPV-1的蛋白表达水平,进而可以抑制神经元的兴奋,降低食管高敏感性。此外,研究表明5-羟色胺(5-HT)、大脑神经元性一氧化氮合酶(ncNOS)、c-Fos蛋白、降钙素基因相关肽(CGRP)、P物质(SP)等神经递质在内脏高敏感的疾病方面可能发挥着重要作用^[16]。戴高中等^[17]通过临床实验证实疏肝宁神降逆护膜方配合目前的常规西药治疗方案能明显改善NERD患者的临床症状,提高治疗效果,其作用机制可能为减少CGRP、SP的表达,从而能够降低食管的高敏感性,保护食管黏膜。李培彩等^[18]研究发现活血通降方可通过改善RE大鼠食管黏膜炎症和内脏高敏感而发挥疗效。

4 调节胃肠激素,增加胃肠动力

食物入胃后,在胃酸和胃蠕动的作用下进行初步溶解,然后经过十二指肠进入小肠,进行下一步的消化,这一过程即为胃排空。如果胃排空延迟则会导致TLESR增加、胃食管压力梯度上升、胃内容量扩大、胃分泌增多。约有1/2的GERD患者具有胃排空延迟现象^[11]。Emerenziani S等^[19]研究发现胃排空的速度可能决定胃酸和反流的近端程度,排空越慢,食管pH值越低、反流的近端程度越高。不同的胃肠激素在人体内具有不同作用,其中胃动素(MTL)、胃饥饿素、5-HT、GAS、SP等胃肠激素主要起到增强胃肠动力、促进胃排空的作用;而胆囊收缩(CCK)、生长抑素(SS)、VIP、CGRP等胃肠激素主要发挥抑制胃肠蠕动、减缓胃排空的作用^[20]。周国亮^[21]将120例GERD合并胃肠道功能障碍者进行随机对照试验,对照组服用奥美拉唑治疗,治疗组加用旋覆代赭汤合半夏厚朴汤治疗。研究结果显示,旋覆代赭汤合半夏厚朴汤可上调MTL水平,下调SS、VIP水平,从而推动胃肠蠕动,加快胃排

空,显著提高临床疗效。唐丽明等^[22]采用旋覆代赭汤加味治疗 80 例肝胃不和型难治性 GERD 患者,治疗后患者血浆 GAS、MTL 含量大幅度上升,CCK、VIP 水平下降,表明其作用机制可能为调节胃肠激素水平,增加胃肠动力。朱淑云等^[23]采用丹栀逍遥散合左金丸加减治疗 GERD,结果表明该方可通过调节胃肠激素水平,促进胃肠蠕动,加快胃排空,从而防治 GERD。

5 改善精神心理状态

调查显示,47.1%的 GERD 患者合并焦虑状态,39.2%的 GERD 患者合并抑郁状态,抑郁和焦虑程度与 GERD 症状的严重程度相关^[24]。王瑞等^[25]通过动物实验发现,应激可以造成并加重 RE 大鼠食管黏膜损伤和缺血性改变的程度,损伤食管黏膜屏障,致使防御因素削弱,并可导致食管下段 PH 值下降。这表明不良的精神情绪不仅会导致 GERD 的发生,还会延长病程。孙叙敏等^[26]通过实验研究发现,柴胡疏肝散合旋覆代赭汤加减与西药奥美拉唑肠溶片联合治疗可明显缓解伴焦虑、抑郁的 GERD 患者的临床症状,保护食管黏膜,并可减轻焦虑、抑郁的精神状态,其作用机制可能与调节神经肽因子和抑制促炎因子的表达有关。范丽丽等^[27]将 100 例肝胃郁热型难治性 GERD 患者进行随机对照试验。对照组予以雷贝拉唑肠溶胶囊、莫沙必利分散片治疗,治疗组在此基础上加用清热降逆剂清胃舒颗粒治疗。研究证实,清胃舒颗粒可有效提高临床疗效,减轻难治性 GERD 患者的焦虑、抑郁状况,提高患者的生活质量,降低复发率。陈君千等^[28]将 60 例 GERD 患者按照随机数字表法分为治疗组和对照组,对照组给予雷贝拉唑钠肠溶胶囊治疗,治疗组在此基础上加用中药通络安神方(桂枝 15 g、合欢花 10 g、素馨花 10 g、夜交藤 15 g)进行足浴,连续治疗 7 d 后,治疗组总有效率、MLT 含量均高于对照组,汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评分、中医证候量表评分均低于对照组,其作用机制与合欢花、素馨花通过刺激中枢神经系统促进多巴胺的分泌,从而改善情绪有关。

6 调节肠道菌群,恢复微生态平衡

人体内的肠道菌群分为 3 种:有益菌(如双歧杆菌、乳杆菌)、条件致病菌(如肠杆菌、肠球菌)、致

病菌(如沙门氏菌)。通常情况下,它们维持平衡状态。肠道菌群改变可通过激活免疫反应和炎症反应,影响胃食管动力等机制参与 GERD 的发生发展过程。此外,肠道菌群还可以通过引起一些代谢疾病间接地调控以及影响 GERD 的发病^[29-30]。高慧霞等^[31]将 115 例肝胃不和型 RE 患者随机分为 2 组。对照组予雷贝拉唑肠溶胶囊,治疗组在此基础上联合疏肝和胃汤加减治疗。治疗后,与对照组比较,治疗组乳酸菌、双歧杆菌数量升高,肠球菌、肠杆菌数量减少,揭示了疏肝和胃汤可以通过调节肠道菌群从而干预 RE 的作用机制。徐珊珊等^[32]运用清热化痰降逆剂加味温胆汤进行临床研究,研究结果显示,2 组治疗后肠杆菌、肠球菌数量低于治疗前,治疗组低于对照组;2 组治疗后乳酸杆菌、双歧杆菌菌群数量增加,治疗组高于对照组。结果表明加味温胆汤用于 RE 具有较强的疗效,可能与增加患者肠道有益菌数量、调控肠道微生态平衡有关。周易等^[33]的研究表明应用清郁和降汤能够提升 RE 大鼠的肠道菌群多样性,提升厚壁菌门及拟杆菌门中拟杆菌属、乳杆菌属、瘤胃球菌属、双歧杆菌属、粪球菌属等益生菌的占比,降低假单胞菌属、链球菌属等有害菌的占比,达到治疗 RE 的作用。尹红等^[34]通过实验证实,活血通降方治疗 RE 有效,其机制可能与改善肠道菌群组成、增加有益菌丰度、降低革兰阴性菌属相对丰度,从而降低体内内毒素水平有关。

7 结 语

综上所述,GRED 发病机制复杂,临床表现异质性大。中医药通过着眼于 GERD 胃失和降、胃气上逆的病机,采用和胃降逆法贯穿于 GRED 治疗的始终,发挥多成分、多靶点的治疗优势。本文从 GERD 病理因素入手,以恢复胃的通降功能为目标,其作用机制可能与提高食管下端括约肌静息压、改善抗反流屏障,调控炎症因子、保护食管黏膜,降低食管的高敏感性,调节胃肠激素、增加胃肠动力,改善精神心理状态,调节肠道菌群、恢复微生态平衡等有关。

参考文献

- [1] 李真,李延青.2013 国际胃食管反流病诊断和管理指南解读[J].中国医学前沿杂志:电子版,2013,5(5):57-63.

- [2] 陈广文,徐洪远,刘礼剑,等.小柴胡汤治疗胃食管反流病作用机制及研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2023,25(7):106-109.
- [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.
- [4] 李欣瑜,刘俊宏,王森蕾,等.胃食管反流病的中西医诊疗进展[J].实用中医内科杂志,2023,37(2):5-8.
- [5] HERSHCOVICI T, MASHIMO H, FASS R. The lower esophageal sphincter[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2011, 23(9):819-30.
- [6] IOVINO P, THERON B, PREW S, et al. The mechanisms associated with reflux episodes in ambulant subjects with gastro-esophageal reflux disease [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2021, 33(4):e14023.
- [7] LI Z, TAO L, ZHANG SS, et al. Modified Xiaochaihu Decoction for gastroesophageal reflux disease: A randomized double-simulation controlled trial[J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 28(27):4710-4721.
- [8] 徐致君,陈莉丽,杨振斌,等.左金加味方治疗肝胃郁热型胃食管反流病的疗效及对脑肠肽的影响[J].实用中医内科杂志,2023,37(3):98-101.
- [9] 李勉力,唐旭东,李海文,等.中药复方治疗胃食管反流病作用机制探讨[J].世界中医药,2022,17(15):2112-2116.
- [10] RIEDER F, BIANCANI P, HARNETT K, et al. Inflammatory mediators in gastroesophageal reflux disease: Impact on esophageal motility, fibrosis, and carcinogenesis[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2010, 298(5):G571-81.
- [11] 王勋,孙晓娜,杨玲玲,等.基于24h食管阻抗-pH监测及血清学指标变化评估降逆益中汤治疗胃食管反流病的疗效[J].吉林中医药,2023,43(2):182-185.
- [12] 张峥祥,姬润美,高龙.柴芍六君子汤加减治疗中虚气逆型胃食管反流病对复发的影响[J].贵州医药,2020,44(1):99-101.
- [13] 赵颖丹,张鹏,徐蕾,等.半夏泻心汤加减治疗胃食管反流病68例临床研究[J].辽宁中医杂志,2023,50(7):98-101.
- [14] 涂蕾,侯晓华.胃食管反流病的病因和发病机制[J].现代消化及介入诊疗,2011,16(1):37-41.
- [15] 车慧,王凤云,张佳琪,等.健脾清化颗粒对胃食管反流病脾虚湿热证病证结合大鼠食管黏膜肥大细胞活化的影响[J].世界科学技术—中医药现代化,2022,24(8):3181-3188.
- [16] 陈静,曹正民,徐蕾,等.中医药治疗反流性食管炎作用机制研究进展[J].中华中医药学刊,2022,40(7):177-181.
- [17] 戴高中,田秋实,范先靖,等.疏肝宁神降逆护膜方对非糜烂性反流病患者 CGRP、SP 含量的影响[J].南京中医药大学学报,2016,32(6):519-523.
- [18] 李培彩,唐艳萍,尹红,等.活血通降方对反流性食管炎大鼠食管内脏高敏感及 LPS/TLR4/MC 通路的影响[J].中国中西医结合消化杂志,2023,31(7):538-544,551.
- [19] EMERENZIANI S, SIFRIM D. Gastroesophageal reflux and gastric emptying, revisited[J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2005, 7(3):190-195.
- [20] 黄茂光,王金鑫,罗峰,等.中医药调节胃肠激素水平防治胃食管反流病研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2023,25(12):90-95.
- [21] 周国亮.旋覆代赭汤合半夏厚朴汤治疗胃食管反流病合并胃肠道功能障碍临床研究[J].河南中医,2022,42(10):1483-1486.
- [22] 唐丽明,宋宁,熊鹰,等.旋覆代赭汤加味治疗肝胃不和型难治性胃食管反流病的临床疗效及对胃肠激素的影响[J].辽宁中医杂志,2020,47(11):109-112.
- [23] 朱淑云,瞿兵,谭远忠.丹栀逍遥散合金丸加减治疗肝胃郁热型胃食管反流病的疗效以及对胃肠激素水平的影响[J].辽宁中医杂志,2021,48(4):92-95.
- [24] 王伟伟,王亚雷,许建明,等.胃食管反流病患者焦虑抑郁状态及其对治疗的影响[J].安徽医科大学学报,2014,49(6):856-859.
- [25] 王瑞,唐艳萍,弓艳霞,等.应激对反流性食管炎模型大鼠食管下段 pH 值及黏膜血流的影响[J].中国中西医结合外科杂志,2016,22(1):42-44.
- [26] 孙叙敏,张雅月,尹璐.柴胡疏肝散合旋覆代赭汤加减治疗伴焦虑、抑郁的胃食管反流病的临床疗效[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(8):88-93.
- [27] 范丽丽,黄彬,谢伟昌,等.清胃舒颗粒治疗肝胃郁热型难治性胃食管反流病的疗效及对复发率的影响[J].光明中医,2022,37(17):3129-3132.
- [28] 陈君千,林晓丰,郑欢,等.中药沐足治疗非糜烂性胃食管反流病伴焦虑状态的临床研究[J].世界中西医结合杂志,2021,16(10):1865-1868.
- [29] 刘晨阳,龚龙岗,李育军,等.反流性疾病与微生物关系的研究进展[J].胃肠病学和肝病学杂志,2023,32(8):919-922,928.
- [30] 艾合麦提·喀斯木,买买提·依斯热依力,克力木·阿布都热依木.肠道菌群在胃食管反流病发病中的作用及相关性研究进展[J].中国医师杂志,2022,24(8):1273-1276.
- [31] 高慧霞,郑晓娜,郭金依,等.疏肝和胃汤联合雷贝拉唑治疗肝胃不和型反流性食管炎临床研究[J].中华中医药学刊,2024,42(1):104-108.
- [32] 徐珊珊,阎玲,张乃卫,等.加味温胆汤对反流性食管炎患者胃肠动力及肠道菌群影响[J].辽宁中医药大学学报,2023,25(7):125-128.
- [33] 周易,黄雨晴,叶松.探讨不同浓度的清郁和降汤对反流性食管炎大鼠肠道菌群的影响[J].微生物学报,2023,63(10):3987-3999.
- [34] 尹红,唐艳萍,杨磊,等.活血通降方对反流性食管炎大鼠肠道菌群及 Caspase-3/GSDME 通路的影响[J].中国中西医结合消化杂志,2022,30(10):701-707,712.

(收稿日期:2024-01-12)

[编辑:徐琦]