

- [12] 武育菁, 吴宏伟, 李振光. 健脾解毒汤联合西药治疗小儿急性感染性腹泻疗效及对炎症因子的影响 [J]. 中国中医急症, 2019, 28 (3): 516-518.
- [13] 张雪医, 程春郁. 布拉氏酵母菌联合醒脾养儿颗粒治疗小儿功能性再发性腹痛疗效及对血清胃泌素、胃动素及生长抑素的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26 (23): 2582-2584.
- [14] 黄巨霞, 齐晓霞, 李娟, 等. 布拉氏酵母菌散联合酪酸梭菌活菌胶囊治疗慢性腹泻的疗效观察 [J]. 实用临床医药杂志, 2019, 23 (11): 35-38.
- [15] 周秀荣, 苏瑞红, 徐贵芳, 等. 醒脾养儿颗粒治疗小儿功能性消化不良疗效及对血清胃动素、胃泌素、瘦素及神经肽 Y 含量的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26 (20): 2171-2173, 2177.

[文章编号] 1007-0893(2024)05-0053-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2024.05.015

柴胡疏肝散联合奥美拉唑治疗肝胃不和型反流性咽喉炎临床疗效

张蕊 曲莉 曹华琳 时赛 裴明阳 郑佳

(南阳市中心医院, 河南 南阳 473000)

[摘要] 目的: 研究柴胡疏肝散联合奥美拉唑治疗对肝胃不和型反流性咽喉炎患者的应用价值。方法: 选取 2021 年 3 月至 2022 年 10 月期间南阳市中心医院收治的肝胃不和型反流性咽喉炎患者 100 例, 随机平均分为对照组 (50 例, 行奥美拉唑治疗), 观察组 (50 例, 柴胡疏肝散联合奥美拉唑治疗), 比较两组患者临床疗效。结果: 观察组患者治疗总有效率为 96.00%, 较对照组的 84.00% 更高; 观察组患者治疗后反流症状指数量表 (RSI)、咽喉反流体征评分量表 (RSF) 评分均较对照组低; 观察组患者治疗后各项中医证候积分均较对照组低; 观察组患者治疗后血清胃蛋白酶原 I (PGI)、胃动素 (MTL)、胃泌素 (GAS) 水平均较对照组高, 血清 PGII 水平较对照组低, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论: 给予肝胃不和型反流性咽喉炎患者柴胡疏肝散联合奥美拉唑治疗, 能有效减轻炎症和临床症状, 加强疗效。

[关键词] 反流性咽喉炎; 肝胃不和型; 柴胡疏肝散; 奥美拉唑

[中图分类号] R 766; R 767 **[文献标识码]** B

反流性咽喉炎是临床中常见的耳鼻喉疾病, 目前临床针对反流性咽喉炎发病机制研究尚存在诸多争议, 但普遍认为与直接刺激、迷走反射等因素相关^[1]。近年临床多采用质子泵抑制剂 (proton pump inhibitors, PPI) 治疗反流性咽喉炎患者, 其中以奥美拉唑常见, 可改善患者病情, 然而 PPI 作为咽喉反流的一线药物仍有许多不足, 诸多研究也表明单纯抑酸治疗效果不理想。根据我国的共识意见, 咽喉反流性疾病 (laryngopharyngeal reflux disease, LPRD) 的内科治疗药物与典型胃食管反流用药基本一致, 但 LPRD 通常比后者需要更大药物剂量和更长疗程, 但治疗满意率仍较低。同时增加剂量或延长用药时间其不良反应明显的缺陷目前难以克服, 如长期使用 PPI 可能会增加急慢性肾损害、低镁血

症、骨折等风险。增加剂量有诱发胆结石的风险^[2-4]。为提高反流性咽喉炎患者临床疗效, 改善预后, 近年有研究发现, 中医药用于耳鼻喉科治疗中已取得显著成果^[5]。在中医理论学中, 将反流性咽喉炎纳入“梅核气”或者“喉痹”, 肝胃不和型占比较高, 病机主要有痰湿内阻、中焦失运等, 另外情志不调也会导致异常, 中医治疗该分型反流性咽喉炎主张化湿祛痰、疏肝健脾。采取柴胡疏肝散, 该方由来已久, 积累了大量经验, 其中含有多味中草药, 例如党参、柴胡等, 既能疏肝解郁, 也可和胃降逆, 与西药联合用于肝胃不和型反流性咽喉炎治疗中可充分发挥中西医协同作用, 有助于提高患者临床疗效^[6]。基于此, 为给临床治疗肝胃不和型反流性咽喉炎提供可靠理论依据, 本研究探讨柴胡疏肝散联合西药治疗对患者反流症

[收稿日期] 2023-12-25

[作者简介] 张蕊, 女, 主治医师, 主要研究方向是咽喉头颈疾病诊疗。

状及胃肠功能的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年3月至2022年10月期间南阳市中心医院收治的肝胃不和型反流性咽喉炎患者100例,随机平均分为对照组与观察组,各50例。对照组男性26例,女性24例;年龄20~63岁,平均年龄(42.31±3.49)岁;观察组男性25例,女性25例;年龄18~62岁,平均年龄(42.36±3.52)岁。两组患者一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经医学伦理委员会审批通过(2020-087-06)。

1.2 病例标准

1.2.1 诊断标准 (1) 西医诊断标准^[7]: 主要症状有呼吸不畅、胸闷等, 吞咽过程中存在梗阻表现, 咽部存在异物感, 餐后、卧床体位时咳嗽等; 应用反流症状指数量表(reflux symptom index, RSI)^[8], 检查结果为不低于13分, 或采取咽喉反流体征评分量表(reflux finding score, RSF)^[8], 检查结果为不低于7分。

(2) 中医诊断标准: 参照《胃食管反流病中西医结合诊疗共识意见(2017年)》^[9]: 主症有口腻不爽、胃脘部灼热、咽喉部位疼痛等; 次症有食欲不振、体倦乏力、纳少便溏等; 观察舌象, 其舌淡胖, 同时苔黄白腻; 观察脉象, 表现为细弱。标准为存在上述主症, 次症不低于2种。

1.2.2 纳入标准

(1) 符合中西医诊断标准; (2) 近1周内无采取其他疗法; (3) 年龄≥18周岁; (4) 无认知功能障碍且依从性较好者; (5) 患者对本研究知情同意。

1.2.3 排除标准

(1) 呼吸道感染者; (2) 伴茎突过长综合征者; (3) 肺部、支气管存在炎症, 存在化脓性扁桃体炎; (4) 研究用药过敏; (5) 神经、精神疾病; (6) 恶性肿瘤。

1.3 方法

1.3.1 对照组 行奥美拉唑(山东新时代药业, 国药准字H20044871)治疗, 餐前口服, 每次0.5 g, 每日2次。连续治疗60 d。

1.3.2 观察组 在对照组的基础上联合柴胡疏肝散治疗, 组方: 玄参15 g, 山药15 g, 郁金12 g, 陈皮12 g, 茯苓12 g, 白术12 g, 生地黄12 g, 柴胡9 g, 桔梗9 g, 甘草6 g, 党参15 g。每日1剂, 水煎煮至300 mL, 分早晚温服。连续治疗60 d。

1.4 观察指标

1.4.1 临床疗效根据《中药新药临床研究指导原则(试行)》制定评估标准^[10], 无反流表现, 中医证候

积分降低不低于90%为痊愈; 反流现象大体消失, 中医证候积分降低70%~89%为显效; 反流表现明显减轻, 证候积分降低30%~69%为有效; 反流表现未好转, 证候积分下降低于30%为无效, 总有效率=(痊愈+显效+有效)/总例数×100%。

1.4.2 反流症状 (1) 选取RSI量表, 其包含9个项目, 例如发音障碍、痰液过多、烧心、胸痛及胃痛等, 采用0~5分计分法, 5分为严重, 0分为健康, 总分范围0~45分^[8]; (2) RFS量表采用电子鼻咽喉镜评估患者体征, 包括红斑或充血、喉内黏液附着、黏膜增生、肉芽肿、声带沟假声、喉室消失、弥漫性喉及声带水肿8个体征, 共0~26分, ≥7分为阳性, 分数越高, 提示体征越明显^[8]。

1.4.3 中医证候积分 以中医症状临床记录量表进行统计, 于治疗前后对患者常见的主症、次症进行计分, 采取4级计分法, 次症为气短懒言, 分值0~3分, 主症(咽喉疼痛、胃脘部灼热、嗝气呃逆)按0、2、4、6分评价, 总分范围0~21分, 分值越高, 提示症状严重^[10]。

1.4.4 实验室指标 清晨空腹时, 采取静脉血, 含量为5 mL, 设置转速, 为3000 r·min⁻¹, 进行离心, 持续15 min, 将上清液分离, 在-80℃环境中储存。借助酶联免疫吸附法, 检验血清胃蛋白酶原I(pepsinogen I, PGI)、胃蛋白酶原II(pepsinogen II, PGII)、胃动素(motilin, MTL)、胃泌素(gastrin, GAS), 试剂盒均由上海酶联生物提供。

1.5 统计学方法

采用SPSS 22.0软件进行数据处理, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验, 计数资料用百分比表示, 采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者治疗总有效率为96.00%, 较对照组的84.00%更高, 差异具有统计学意义($P < 0.05$), 见表1。

表1 两组患者临床疗效比较 [$n = 50, n(\%)$]

| 组别 | 痊愈 | 显效 | 有效 | 无效 | 总有效 |
|-----|-----------|-----------|-----------|----------|------------------------|
| 对照组 | 17(34.00) | 11(22.00) | 14(28.00) | 8(16.00) | 42(84.00) |
| 观察组 | 22(44.00) | 15(30.00) | 11(22.00) | 2(4.00) | 48(96.00) ^a |

注: 与对照组比较, ^a $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者治疗前后反流症状比较

两组患者治疗后RSI、RSF评分均较治疗前下降, 且观察组患者治疗后RSI、RSF评分均较对照组低, 差异具有统计学意义($P < 0.05$), 见表2。

表 2 两组患者治疗前后反流症状比较 (n = 50, $\bar{x} \pm s$, 分)

| 组别 | 时间 | RSI | RSF |
|-----|-----|---------------------------|---------------------------|
| 对照组 | 治疗前 | 18.05 ± 3.99 | 13.39 ± 3.22 |
| | 治疗后 | 10.32 ± 3.21 ^b | 8.07 ± 2.50 ^b |
| 观察组 | 治疗前 | 18.03 ± 4.02 | 13.42 ± 3.21 |
| | 治疗后 | 6.32 ± 2.17 ^{bc} | 5.14 ± 1.36 ^{bc} |

注: RSI 一反流症状指数量表; RSF 一反流体征评分量表。
与同组治疗前比较, ^bP < 0.05; 与对照组治疗后比较,
^cP < 0.05。

表 3 两组患者治疗前后中医证候积分比较

(n = 50, $\bar{x} \pm s$, 分)

| 组别 | 时间 | 咽喉疼痛 | 胃脘部灼热 | 暖气呃逆 | 气短懒言 | 总分 |
|-----|-----|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 对照组 | 治疗前 | 3.28 ± 0.23 | 3.11 ± 0.18 | 2.05 ± 0.86 | 2.09 ± 0.14 | 12.61 ± 1.85 |
| | 治疗后 | 0.86 ± 0.21 ^d | 1.06 ± 0.13 ^d | 0.91 ± 0.23 ^d | 0.76 ± 0.15 ^d | 5.17 ± 1.87 ^d |
| 观察组 | 治疗前 | 3.21 ± 0.25 | 3.12 ± 0.13 | 2.03 ± 0.82 | 2.03 ± 0.11 | 12.63 ± 1.88 |
| | 治疗后 | 0.53 ± 0.12 ^{de} | 0.63 ± 0.15 ^{de} | 0.36 ± 0.02 ^{de} | 0.36 ± 0.02 ^{de} | 3.02 ± 0.11 ^{de} |

注: 与同组治疗前比较, ^dP < 0.05; 与对照组治疗后比较, ^eP < 0.05。

表 4 两组患者治疗前后实验室指标比较

(n = 50, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 时间 | PGI/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ | PGII/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ | MTL/ $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ | GAS/ $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ |
|-----|-----|--|---|---------------------------------------|--------------------------------------|
| 对照组 | 治疗前 | 60.35 ± 3.76 | 18.02 ± 3.17 | 188.71 ± 12.55 | 70.09 ± 14.22 |
| | 治疗后 | 72.36 ± 5.41 ^f | 13.25 ± 2.36 ^f | 203.78 ± 24.41 ^f | 90.48 ± 8.28 ^f |
| 观察组 | 治疗前 | 60.38 ± 3.71 | 18.03 ± 3.11 | 188.77 ± 12.52 | 70.03 ± 14.21 |
| | 治疗后 | 80.66 ± 4.59 ^{fg} | 10.03 ± 2.41 ^{fg} | 265.28 ± 20.03 ^{fg} | 115.69 ± 7.63 ^{fg} |

注: PG 一胃蛋白酶原; MTL 一胃动素; GAS 一胃泌素。
与同组治疗前比较, ^fP < 0.05; 与对照组治疗后比较, ^gP < 0.05。

3 讨论

就反流性咽喉炎而言, 其当下标准不统一, 存在多种现代化诊断技术, 例如进行常规喉部检验、食管压力测量、胃镜检验等^[11]。KOUFMAN 等^[12]将咽喉部体征、症状作为主要诊断依据, 将 24 h 双探针氢离子浓度指数 (pondus hydrogenii, pH) 监测, 视为金标准。检查疾病时, 应评估咽喉反流风险, 观察其症状, 若疑似有, 可检验胃蛋白酶, 其无创伤, 灵敏度高。既往临床多采用 PPI 治疗, 虽有一定效果, 但部分患者可产生耐药性, 停药后仍有复发风险, 且用药不良反应较高。奥美拉唑属于 PPI, 其为脂溶性弱碱性药物, 可能会在酸性环境内浓缩, 有效阻碍 K⁺-腺苷三磷酸 (adenosine triphosphate, ATP) 酶、H⁺ 等, 针对胃酸分泌, 对其最后步骤产生抑制, 从而降低胃酸水平^[13]。无论是基础胃酸分泌, 还是由刺激导致的胃酸分泌, 其均能有效阻碍, 包括受刺激迷走神经、组胺导致的胃酸分泌, 可以阻碍 H₂ 受体拮抗剂。中医强调整体观念、辨证论治, 可以多靶点、多途径对疾病起治疗作用, 能弥补西医不足的方面, 对改善患者症状, 减少复发, 提高治愈率有一定的优势。

中医将反流性咽喉炎纳入“喉痹”“梅核气”等范畴, 诱因主要有饮食不节、肝郁脾虚等, 进行治疗时应遵循疏肝健脾、和逆降气等原则。选取柴胡疏肝散由柴胡、陈皮、党参、山药、茯苓、白术精制而成, 用于肝胃不

2.3 两组患者治疗前后中医证候积分比较

两组患者治疗后各项中医证候积分均较治疗前下降, 且观察组患者治疗后各项中医证候积分均较对照组低, 差异具有统计学意义 (P < 0.05), 见表 3。

2.4 两组患者治疗前后实验室指标比较

两组患者治疗后血清 PGI、MTL、GAS 水平均提高, 血清 PGII 水平下降, 且观察组患者治疗后血清 PGI、MTL、GAS 水平均较对照组高, 血清 PGII 水平较对照组低, 差异具有统计学意义 (P < 0.05), 见表 4。

和型反流性咽喉炎治疗中, 可和胃降逆、疏肝解郁、健脾安神, 组方中, 柴胡为君药, 有疏肝解郁、升举阳气功效; 白芍、白术等为臣药, 可平抑肝阳、健脾补气、利水燥湿^[14]; 山药、党参等为佐药, 可养阴益气、理气和中; 甘草、郁金等为使药, 可活血止痛、利咽宣肺、排脓祛痰, 诸药配伍, 可共奏解郁疏肝、抗炎解热、舒肝和胃之功效。本研究显示, 较对照组, 观察组患者总有效率更高, 治疗后 RSI、RSF 评分及中医证候积分更低, 差异具有统计学意义 (P < 0.05), 进一步表明在西药治疗基础上, 联合柴胡疏肝散对肝胃不和型反流性咽喉炎患者临床症状改善效果显著, 可提高疗效^[15]。究其原因, 奥美拉唑是常用的 PPI, 其可在胃壁细胞发挥功效, 能抑制胃酸分泌, 降低胃蛋白酶含量, 能缓解咽喉部损伤, 减轻炎症反应, 但部分患者停药后仍有复发风险, 且长期应用 PPI 可增加患者不良反应发生风险; 而柴胡疏肝散为中药制剂, 既可多靶点产生药效, 又能起到多层次作用, 本方采取多味中药, 能加强药理作用, 同时联合奥美拉唑, 二者能够协同, 达到标本兼治的目的。

JONATHAN 等^[16]研究发现胃蛋白酶在不同 pH 环境下造成不同程度黏膜损伤, 有的患者存在一些症状可能是非酸反流引起的, 例如胆汁酸在碱性条件下仍可引起咽喉部损伤, 而 PPI 只能改变反流物酸度, 并不能改变反流机制或减少反流次数, 因此非酸反流反复发作没

有得到有效控制仍然可以出现 LPRD 相关表现, 肝胃不和型是反流性咽喉炎常见证型, 胃失和降导致胃气上逆于咽喉为起病关键, 故肝胃不和型反流性咽喉炎患者普遍存在胃肠功能失衡问题。本研究中, 较对照组, 观察组患者治疗后 MTL、GAS 水平及 PGI 水平更高, PGII 水平更低, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。进一步表明采取中西医结合疗法, 能帮助患者调节胃肠功能。分析原因, 血清 GAS 为常见的胃肠道激素, 可促进消化液内分泌因子释放, 当肝胃不和型反流性咽喉炎患者血清 GAS 水平降低, 表明患者胃肠功能失衡, 胃失和降, 胃黏膜受损程度增加, 胃气上逆于咽喉, 引起反流性咽喉炎; MTL 为消化期间十二指肠中的 M 细胞分泌产生, 能促进胃收缩, 增加食管括约肌压力, 有助于胃排空, 当其水平过低时, 表明患者食管括约肌松弛, 更易造成胃内容物逆流入食管中, 引起反流性咽喉炎; PGI 由胃底腺主系表及颈黏液细胞合成分泌, 其水平过低, 表明患者胃黏膜受损; PGII 由十二指肠幽门腺、主细胞合成分泌, 其血清表达过高, 反映患者胃黏膜受损严重。西药奥美拉唑调节机体代谢, 可在胃壁细胞产生功效, 抑酸作用明显, 可减少胃蛋白酶含量, 从而降低 PGII 水平, 并升高 MTL、GAS 及 PGI 水平, 纠正胃功能失衡, 但药物长期应用可产生耐药性, 患者停药仍有复发风险, 无法达到根治目的, 而联合中药可多层次、多靶点发挥药效, 取长补短, 发挥协同功效, 达到标本兼治的目的。现代药理学研究表明, 柴胡中柴胡皂苷、胡多糖等提取物有抗溃疡、保肝护肝作用; 山药可保护胃黏膜; 党参可改善胃部血液循环; 陈皮能抑制消化性溃疡, 还能促进小肠推进及胃肠排空; 郁金能抑制胃酸形成, 上述药物联合, 可以作用于食管和胃内, 调节其酸碱度, 推动胃黏膜修复, 对食管黏膜提供保护, 对反流机制形成抑制, 调节胃功能, 降低 PGII 水平, 提高 PGI 及 MTL、GAS 水平。

目前关于咽喉反流复杂的发病机制的研究有很大进展, 随着研究的深入, 越来越多的学者也赞同单用西药治疗对于咽喉反流的干预作用显得不足, 因此中医组方的联合应用, 并探索其在咽喉反流病治疗中应用的分子机制, 完善效果评价体系, 为其临床应用提供理论依据, 既是对现有治疗手段的有益补充, 也是对传统中医药应用的积极拓展。反流性咽喉炎是一种发病率逐年升高, 易隐匿、易误诊、易漏诊的疾病, 预后欠佳, 病情易反复。本研究从一定程度上反映了中医药的辨证论治优势, 一定程度上评估了中医药治疗此类疾病的疗效。

综上所述, 给予肝胃不和型反流性咽喉炎患者中西医结合治疗, 能有效减轻炎症和临床表现, 加强疗效。

[参考文献]

- [1] 王刚, 林春兰, 刘蔓林, 等. 咽喉反流性疾病中 SP、NK-1R、IL-8、PGP9.5 的表达及意义 [J]. 听力学及言语疾病杂志, 2022, 30 (6): 582-586.
- [2] REICHEL O, DRESSEL H, WIEDERÄNDERS K, et al. Double-blind, placebo-controlled trial with esomeprazole for symptoms and signs associated with laryngopharyngeal reflux [J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2008, 139 (3): 414-420.
- [3] WILLIAMS R B, SZCZESNIAK M M, MACLEAN J C, et al. Predictors of outcome in an open label, therapeutic trial of high dose omeprazole in laryngitis [J]. Am J Gastroenterol, 2004, 99 (5): 777-785.
- [4] 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 (1): 7-34.
- [5] 孙兆义. 中西医结合治疗反流性咽喉炎的临床体会 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2017, 5 (1): 184.
- [6] 熊晔, 周慧, 胡革. 基于异病同治探讨肝胃百合汤治疗肝胃不和型反流性咽喉炎 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2023, 21 (3): 89-92.
- [7] 马建刚, 段乃超, 贾晓菲. 反流性咽喉炎的诊断与治疗 [J]. 临床荟萃, 2017, 32 (1): 46-49, 53.
- [8] 李进让, BELAFSKY P C, 张立红. 中国喉科医师应用反流体征评分量表的信度研究 [J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2012, 19 (7): 388-390.
- [9] 李军祥, 陈喆, 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 (3): 221-226, 232.
- [10] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 (试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
- [11] 彭莉莉, 李进让, 张立红. 三位不同职称喉科医师对咽喉反流体征评分量表的应用研究 [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2013, 48 (6): 461-464.
- [12] KOUFMAN J A, AVIV J E, CASIANO R R, et al. Laryngopharyngeal reflux: Position statement of the Committee on Speech, Voice, and Swallowing disorders of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery [J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2002, 127 (1): 32-35.
- [13] 张学琼. 奥美拉唑的药理与临床应用 [J]. 现代医药卫生, 2012, 2 (5): 732-733.
- [14] 张娟, 周思平, 张勇辉. 柴胡疏肝散联合穴位贴敷治疗反流性咽喉炎 42 例的疗效 [J]. 江西医药, 2022, 57 (10): 1365-1366, 1383.
- [15] 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.
- [16] JONATHAN M B, MARY K, BRAWLEY M A, et al. Analysis of pepsin in tracheoesophageal puncture sites [J]. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2010, 119 (12): 799-805.