

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.07.017

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2017.07.017>

中药四逆散加味治疗胃食管反流性咳嗽的疗效

冯超

(海南省中医院呼吸科, 海口 570203)

[摘要] **目的:** 探讨四逆散加味治疗胃食管反流性咳嗽(gastroesophageal reflux cough, GERC)的临床疗效。**方法:** 选取2014年1月至2015年12月海南省中医院收治的68例GERC患者作为研究对象, 并随机分为对照组和研究组各34例。对照组给予奥美拉唑肠溶片和吗丁啉片常规西医治疗, 而研究组则给予四逆散加味治疗。于治疗前后分别对两组患者进行咳嗽症状评分, 评价两组的临床疗效, 并观察两组不良反应的发生情况。于治疗前后分别检测两组痰上清液中IL-8和P物质(SP)的水平。采用莱塞斯特咳嗽生命质量问卷(Leicester Cough Questionnaire, LCQ)分别对两组患者治疗前后的生活质量进行评估。**结果:** 研究组患者的咳嗽症状积分为 1.08 ± 0.69 , 显著低于对照组的 2.38 ± 0.86 , 而研究组患者的LCQ评分为 18.98 ± 3.24 , 显著高于对照组的 15.42 ± 2.73 , 两组间差异有统计学意义($P < 0.05$); 研究组治疗的总有效率为94.12%, 显著高于对照组的76.43%, 两组间差异有统计学意义($P < 0.05$); 研究组治疗后的痰上清液中IL-8和SP水平分别为 (24.58 ± 8.79) pg/mL和 (4.89 ± 1.64) pg/mL, 显著低于对照组的 (36.19 ± 12.53) pg/mL和 (9.78 ± 3.42) pg/mL, 两组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论:** 四逆散加味治疗胃食管反流性咳嗽, 可有效改善患者的咳嗽症状, 提高患者的生活质量, 同时可降低患者痰上清液中IL-8和SP的水平, 疗效确切, 值得应用于临床。

[关键词] 胃食管反流性咳嗽; 四逆散加味; 临床疗效; 白细胞介素-8; P物质

Effect of Jiawei Sini decoction on gastroesophageal reflux cough

FENG Chao

(Department of Respiration, Hainan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Haikou 570203, China)

Abstract **Objective:** To discuss the effect of gastroesophageal reflux cough (GERC) treated with Jiawei Sini decoction. **Methods:** Sixty-eight patients with GERC from January 2014 to December 2015 were randomly divided into an experiment group and a control group, each with 34 patients. The control group were treated with omeprazole enteric-coated tablets and motilium tablet, while the experiment group were treated with Jiawei Sini decoction. The clinical effects, the cough symptom scores and the adverse effects before and after treatments were observed in the

收稿日期 (Date of reception): 2017-03-31

通信作者 (Corresponding author): 冯超, Email: fengba08735935@163.com

基金项目 (Foundation item): 海南省卫生和计划生育委员会项目 (琼卫 2011-85)。This work was supported by Hainan Provincial Health and Family Planning Commission Project, China (Qiongwei2011-85).

two groups. The levels of IL-8 and SP were detected before and after treatments. Leicester Cough Questionnaire (LCQ) were used to evaluate the quality of life of patients. **Results:** The cough symptom scores was 1.08 ± 0.69 after treatments in the experiment group, which was lower than 2.38 ± 0.86 in the control group; the LCQ scores was 18.98 ± 3.24 after treatments in the experiment group, which was more than 15.42 ± 2.73 in the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The total effective rate in the experiment group was 94.12%, which was more than 76.43% in the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The levels of IL-8 and SP were (24.58 ± 8.79) pg/mL and (4.89 ± 1.64) pg/mL after treatments in the experiment group, which was lower than (36.19 ± 12.53) pg/mL and (9.78 ± 3.42) pg/mL in the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** Patients with GERC treated with Jiawei Sini decoction can improve symptom of cough, enhance quality of life, and decrease the levels of IL-8 and SP, which is worthy of clinical use.

Keywords gastroesophageal reflux cough; Jiawei Sini decoction; clinical effects; IL-8; P substance

胃食管反流性咳嗽(gastroesophageal reflux cough, GERC)是指由于各种原因导致的胃内容物反流进入食管而导致的一组临床综合征,其临床上主要表现为咳嗽、烧心、反酸等症状,其中又以咳嗽表现得更为突出^[1]。GERC是慢性咳嗽常见的病因之一。研究^[2]显示:19%~40%的慢性咳嗽是由于GERC导致的。GERC患者如不给予及早的治疗,可进展为慢性阻塞性肺疾病、肺纤维化等严重肺疾病,严重威胁到患者的生命健康,已引起人们的广泛关注。奥美拉唑和吗丁啉是临床上用于治疗GERC的常用药物。但随着奥美拉唑和吗丁啉的广泛应用,临床医生发现其治疗效果并不那么显著,且治疗后容易复发。本研究通过四逆散加味与奥美拉唑肠溶片和吗丁啉片的对照研究,旨在探讨四逆散加味治疗GERC的临床疗效以及其对患者痰上清液中IL-8和SP的水平的影响,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2014年1月至2015年12月海南省中医院收治的68例GERC患者作为研究对象,并随机分为对照组和研究组各34例。对照组男20例,女14例,年龄22~64(45.29 ± 1.25)岁,病程6~12(7.45 ± 1.2)个月;研究组男22例,女12例,年龄25~68(47.08 ± 1.62)岁。纳入标准为《咳嗽的诊断与治疗指南》(2015版)中GERC的诊断标准^[3]。本研究经医院伦理委员会同意批准,患者自愿参与并签署知情同意书。排除标准:合并严重心、肝、

肺、肾功能不全或慢性疾病的患者;合并消化性溃疡、恶性肿瘤等患者;对所研究药物过敏的患者;排除妊娠期或哺乳期的患者;患有精神意识障碍而不能配合治疗的患者等。两组性别结构、年龄组成、病程时长等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),组间具有可比性。

1.2 方法

对照组均给予奥美拉唑肠溶片和吗丁啉片常规西医治疗,即患者口服奥美拉唑肠溶片(国药准字H10950086,由常州四药制药有限公司生产)20 mg/次,2次/d(早、晚各1次),同时给予吗丁啉(国药准字H10910003,由西安杨森制药有限公司生产)10 mg治疗,3次/d,餐前15~30 min服用。而研究组则给予四逆散加味治疗,四逆散加味是由白芍、枇杷叶各15 g,柴胡、枳实、法半夏、瓜蒌、川贝母、五味子各10 g,陈皮5 g以及砂仁6 g组方而成,用水煎服,1剂/d,分2次服用(早、晚各1次)。可随症加减:嗝气反酸者,可配伍海螵蛸、旋复花;咽干口燥者,可配伍沙参、麦冬;咳黄脓痰者,可配伍清热解毒的黄连、鱼腥草等。两组均连续治疗4周。

1.3 观察指标

于治疗前和治疗4周后分别对两组患者进行咳嗽症状评分和LCQ评分,评价两组的临床疗效,并观察两组不良反应的发生情况。于治疗前后分别检测两组痰上清液中IL-8和SP的水平。痰上清液中IL-8和SP水平采用酶联免疫吸附法测定(试剂盒由美国R&B公司提供),操作方法严格按照试剂盒

说明进行。

1.4 疗效评定

1)咳嗽症状积分评分标准^[4]:咳嗽症状积分包括日间和夜间的咳嗽症状积分(表1)。2)临床疗效评定标准^[5]:以咳嗽症状积分作为临床疗效的评定指标,并通过计算减分率来评定两组的临床疗效。①痊愈,患者的临床症状完全消失,咳嗽症状积分减分率 $\geq 90\%$;②显效,患者的临床症状明显改善,60% \leq 咳嗽症状积分减分率 $< 90\%$;③有效,患者的临床症状有所改善,30% \leq 咳嗽症状积分减分率 $< 60\%$;④无效,患者的临床症状改善不明显,甚至出现病情加重的情况,咳嗽症状积分减分率 $< 30\%$ 。总有效率=(痊愈+显效+有效)/总例数 $\times 100\%$;3)LCQ评估标准^[6]:采用LCQ分别对两组治疗前后的生活质量进行评估,评估内容包括生理问题、心理问题和社会问题共3个方面,得分越高,患者的生活质量越好。

1.5 统计学处理

采用SPSS19.0统计学软件分析数据,两组定

量资料的比较采用t检验,计数资料的比较采用卡方检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后咳嗽症状积分和LCQ评分的比较

研究组治疗后的咳嗽症状积分为 1.08 ± 0.69 ,显著低于对照组的 2.38 ± 0.86 ,而研究组治疗后的LCQ评分为 18.98 ± 3.24 ,显著高于对照组的 15.42 ± 2.73 ,两组间差异有统计学意义($P < 0.05$,表2)。

2.2 两组临床疗效的比较

研究组治疗的总有效率为94.12%,显著高于对照组的76.43%,两组间差异有统计学意义($P < 0.05$,表3)。

2.3 两组治疗前后痰上清液中IL-8和SP水平的比较

研究组治疗后的痰上清液中IL-8和SP水平分别为(24.58 ± 8.79) pg/mL和(4.89 ± 1.64) pg/mL,显著低于对照组的(36.19 ± 12.53) pg/mL和(9.78 ± 3.42) pg/mL,差异有统计学意义($P < 0.05$,表4)。

表1 咳嗽症状积分评分标准

Table 1 Integral criteria of cough symptoms

日间咳嗽症状	夜间咳嗽症状	分值
无咳嗽症状	无咳嗽症状	0
短暂咳嗽1~2次	仅在清晨或入睡时咳嗽	1
短暂咳嗽2次以上	因咳嗽导致惊醒1次或早醒	2
咳嗽频繁,但不影响日常活动	因咳嗽导致夜间惊醒频繁	3
咳嗽频繁,已影响到日常活动	夜间大部分时间咳嗽	4
严重咳嗽,不能进行日常活动	严重咳嗽导致不能入睡	5

表2 两组治疗前后咳嗽症状积分和LCQ评分的比较($n=34, \bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of cough symptoms integral and LCQ scores between the two groups ($n=34, \bar{x} \pm s$)

组别	咳嗽症状积分		LCQ评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	3.54 ± 0.72	1.08 ± 0.69	10.12 ± 2.49	18.98 ± 3.24
对照组	3.46 ± 0.83	2.38 ± 0.86	10.24 ± 2.38	15.42 ± 2.73
t	0.4245	6.8750	0.2031	4.8995
P	> 0.05	< 0.05	> 0.05	< 0.05

与治疗前比较, * $P < 0.05$ 。

Compared with before treatment, * $P < 0.05$.

表3两组患者临床疗效的比较($n=34$)Table 3 Comparison of clinical effects between the two groups ($n=34$)

组别	痊愈/[例(%)]	显效/[例(%)]	有效/[例(%)]	无效/[例(%)]	总有效率/[例(%)]
研究组	10 (29.41)	16 (47.06)	6 (17.65)	2 (5.88)	32 (94.12)
对照组	5 (14.70)	13 (38.24)	8 (23.53)	8 (23.53)	26 (76.43)

$\chi^2=4.2207$; $P<0.05$.

表4两组治疗前后痰上清液中IL-8和SP水平的比较($n=34, \bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of IL-8 and SP levels in sputum supernatant before and after the treatment between the two groups ($n=34, \bar{x} \pm s$)

组别	IL-8/(pg·mL ⁻¹)		SP/(pg·mL ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	46.58 ± 21.76	24.58 ± 8.79*	26.86 ± 7.69	4.89 ± 1.64*
对照组	45.67 ± 22.38	36.19 ± 12.53*	27.43 ± 8.12	9.78 ± 3.42*
<i>t</i>	0.1700	4.4230	0.2972	7.5176
<i>P</i>	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

与治疗前比较, * $P<0.05$ 。

Compared with before treatment, * $P<0.05$.

2.4 两组不良反应发生情况的比较

两组均未出现明显的不良反应。

3 讨论

GERC临床症状主要表现为咳嗽, 而其反流症状较为轻微, 常被误诊为其他慢性支气管疾病, 从而导致患者病情的延误, 严重影响患者的生活质量。对于已确诊的GERC, 如不给予及早的对症治疗, 可进展为慢性阻塞性肺疾病、肺纤维化等严重肺疾病, 严重影响患者的生命健康和生质量^[7]。目前, GERC的发病机制尚未阐述清楚, 近年来有关GERC的发病机制学说主要有气道高敏感性、低位反流、高位反流、食管细菌定植等。并指出GERC的发病原因可能与酸性胃内容物对食管黏膜损伤、胃内容物对食管和支气管咳嗽反射器的刺激等有关^[8]。目前临床上治疗GERC多给予质子泵抑制剂奥美拉唑、促胃动力药物吗丁啉等进行治疗。但随着奥美拉唑和吗丁啉的应用, 人们发现, 其治疗效果并不那么显著, 而且治疗后容易复发。而奥美拉唑的长期使用, 可对患者肌细胞、神经细胞等质子泵功能造成影响, 引起维生素B₁₂缺乏、胃泌素血症等不良反应的发生, 从而影响患者的正常生理机能^[9]。

GERC属于中医学上“胃咳”“久咳”的范

畴。《素问·咳论》有曰: “五脏六腑皆令人咳, 非独肺也”, 指出了GERC的发病与多脏腑的功能失调有关^[10]。传统中医认为: 肝胃不和、脾失健运和肺气上逆是导致GERC发病的主要病机, 因此治疗当以疏肝理脾、降逆和胃和止咳化痰为主^[11]。四逆散出自于张仲景的《伤寒论》, 具有疏肝理脾、和胃降逆的功用, 适用于因肝郁气滞、肝脾不和所导致的病症。本方在四逆散的基础上增加了枇杷叶、法半夏、瓜蒌、川贝母、五味子、陈皮、砂仁等药物, 旨在增强敛肺止咳、燥湿化痰的功效。四逆散配以法半夏、陈皮可燥湿化痰、行气健脾, 而配以枇杷叶、川贝母、五味子则可增加敛肺、化痰、止咳之功, 而诸药并施则可共奏疏肝理脾、降逆和胃、止咳化痰之功。现代药理学研究^[12-14]显示: 柴胡、半夏、白芍、瓜蒌等均可抑制胃酸的分泌, 对胃黏膜都起到保护的作用。而且柴胡还可通过抑制组胺等炎症介质的分泌, 从而发挥抗炎、镇咳的作用。

本研究结果显示: 研究组的咳嗽症状积分显著低于对照组, 且研究组的LCQ评分显著高于对照组, 研究组治疗的总有效率显著高于对照组, 提示四逆散加味可有效改善患者的临床症状, 提高患者的生活质量, 治疗效果优于奥美拉唑和吗丁啉, 与文献^[15]报道结果相符。四逆散加味以多药配伍而成, 共奏疏肝理脾、降逆和胃和止咳化

痰之功,从而有效改善患者的临床症状和体征。有研究^[16]亦显示:四逆散加味治疗GERC疗效,且可有效降低复发率。以往的研究多停留在疗效层面,少有更深入地探讨四逆散加味的作用机制及其对痰上清液炎症细胞因子的影响,为此,本研究在探讨四逆散加味治疗GERC临床疗效的基础上,增设其对痰上清液IL-8和SP的影响,以深入阐述四逆散加味的作用机制。

有学者^[17]认为:当反流胃内容物刺激食管黏膜时,可引起食管-支气管神经的兴奋,从而使得SP等神经肽的释放增加。而SP等神经肽的释放增加可导致神经源性炎症,从而导致咳嗽的发生。有研究^[18]亦指出:IL-8和SP在GERC的起病中发挥着重要的作用,并指出GERC患者痰上清液中IL-8和SP的水平显著高于正常健康人。当GERC患者IL-8和SP的水平升高,则可提示其气道中存在明显的神经源性炎症,这会使得患者咳嗽的反应性增强。本研究结果亦显示:研究组患者治疗后的痰上清液中IL-8和SP水平均显著低于对照组,提示四逆散加味可有效降低患者痰上清液中IL-8和SP的水平。原因可能与其可以抑制胃酸分泌,减少因反流对食管黏膜造成的刺激和损伤,从而抑制IL-8和SP的分泌和释放。同时四逆散加味还有抗炎、免疫调节的作用,均对食管黏膜有一定的保护作用。关于四逆散加味治疗GERC的作用机制,可能与其可降低痰上清液中IL-8和SP的水平有关。由于本研究样本量相对较少,关于四逆散加味治疗GERC的临床疗效和作用机制,有待更大样本量的探讨。

综上所述,四逆散加味治疗胃食管反流性咳嗽,可有效改善患者的咳嗽症状,提高患者的生活质量,同时可降低患者痰上清液中IL-8和SP的水平,疗效确切,值得应用于临床。

参考文献

- 孔灵菲,李芹子.胃食管反流性咳嗽的诊断和治疗[J].国际呼吸杂志,2010,30(7):426-427.
KONG Lingfei, LI Qinzi. Diagnosis and therapy of gastroesophageal reflux cough[J]. International Journal of Respiration, 2010, 30(7): 426-427.
- 郭麦荣.四逆散治疗胃食管反流性咳嗽68例[J].西部中医药,2015,28(8):79-81.
GUO Mairong. Treating 68 cases of gastroesophageal reflux cough by SiNi powder[J]. Western Journal of Traditional Chinese Medicine, 2015, 28(8): 79-81.
- 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组.咳嗽的诊断与治疗指南(2015)[J].中华结核和呼吸杂志,2016,39(5):323-354.
Chinese Medical Association Respiratory Neurology Asthma Group. Guide the diagnosis and treatment of coughing[J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2016, 39(5): 323-354.
- Chang AB, Phelan PD, Robertson CF, et al. Frequency and perception of cough severity[J]. J Paediatr Child Health, 2001, 37(2): 142-145.
- 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,2002:54-58.
ZHENG Xiaoyu. Chinese traditional medicine new medicine clinical research guiding principles (trial implementation)[M]. Beijing: China Medical Science Press, 2002: 54-58.
- Birring SS, Prudon B, Carr AJ, et al. Development of a symptom specific health status measure for patients with chronic cough: Leicester Cough Questionnaire (LCQ)[J]. Thorax, 2003, 58(4): 339-343.
- 王宇,余莉,吕寒静,等.胃食管反流性咳嗽患者诱导痰中肥大细胞相关介质的改变及其意义[J].同济大学学报(医学版),2010,31(4):55-61.
WANG Yu, YU Li, LÜ Hanjing, et al. Evaluation of functional changes of mast cell associated mediators in the induced sputum from patients with gastroesophageal reflux-related chronic cough[J]. Journal of Tongji University. Medical Science, 2010, 31(4): 55-61.
- 叶辉.中西医结合治疗胃食管反流性咳嗽临床观察[J].当代医学,2012,18(30):153-154.
YE Hui. Clinical effects of combination of Chinese traditional and Western medicine in treatments of gastroesophageal reflux related cough[J]. Contemporary Medicine, 2012, 18(30): 153-154.
- 李艳春.铝碳酸镁联合质子泵抑制剂治疗胃食管反流性咳嗽的效果分析[J].中国现代药物应用,2016,10(10):143-144.
LI Yanchun. Effects analysis of hydrotalcite combined proton pump inhibitor in treatments of gastroesophageal reflux related cough[J]. Chinese Journal of Modern Drug Application, 2016, 10(10): 143-144.
- 黄少君,范良,王宝爱,等.半夏泻心汤加减配合拔罐治疗胃食管反流性咳嗽[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(2):305-307.
HUANG Shaojun, FAN Liang, WANG Baoai, et al. Clinical observation on banxia xiexin decoction combined with cupping in treating gastroesophageal reflux-related chronic cough[J]. China Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2013, 19(2): 305-307.
- 王海燕,邓素萍.四逆散加味治疗非糜烂性胃食管反流病肝胃郁热型临床观察[J].新中医,2013,45(11):36-37.
WANG Haiyan, DENG Suping. Clinical observation of Jiaweisinisian decoction in treatments of bile reflux gastritis non-erosive gastroesophageal reflux disease[J]. New Journal of Traditional Chinese Medicine, 2013, 45(11): 36-37.
- 张永文.柴胡果胶多糖的结构与药理活性研究进展[J].国外医

- 学(中医中药分册), 1996, 18(4): 20-23.
- ZHANG Yongwen. Research progress of bupleurum pectic polysaccharides construction and pharmacological activity[J]. Foreign Medical Sciences, 1996, 18(4): 20-23.
13. 郭姝彤, 刘永仙, 艾彩莲, 等. 五倍子有效成分提取分离、药理作用及临床应用研究进展[J]. 陕西中医, 2015, 36(6): 762-764.
- GUO Shutong, LIU Yongxian, AI Cailian, et al. Chinese gall extraction and separation of active ingredients, pharmacological action and clinical application research progress[J]. Shaanxi Journal of Traditional Chinese Medicine, 2015, 36(6): 762-764.
14. 储芸兰. 中西医结合治疗胃食管反流性咳嗽临床观察[J]. 基层医学论坛, 2011, 15(31): 1049-1050.
- CHU Yunlan. Clinical effects of patients with gastroesophageal reflux related cough treated with combination of Chinese traditional and Western medicine[J]. Medical Forums in Basic, 2011, 15(31): 1049-1050.
15. 汪凤仙, 曹明祥, 赵萍. 四逆散加减治疗胃食管反流病引起的慢性咳嗽临床观察[J]. 新中医, 2015, 47(12): 44-46.
- WANG Fengxian, CAO Mingxiang, ZHAO Ping. Observation of modified sini san for cough induced by gastroesophageal reflux disease[J]. New Journal of Traditional Chinese Medicine, 2015, 47(12): 44-46.
16. 何志良. 四逆散加味治疗胃食管反流性咳嗽35例疗效观察[J]. 新中医, 2009, 41(4): 53-54.
- HE Zhiliang. Clinical observation of Jiaweisinis decoction in treatments of 35 patients with gastroesophageal reflux related cough[J]. New Journal of Traditional Chinese Medicine, 2009, 41(4): 53-54.
17. 张天涛, 宋玉勤, 侯宝松, 等. 四逆散加减对胃食管反流性咳嗽患者诱导痰细胞及相关介质水平的影响[J]. 河北中医, 2016, 38(6): 891-895.
- ZHANG Tiantao, SONG Yuqin, HOU Baosong, et al. Effects of modified Sini powder on induced sputum cells and related medium in patients with gastroesophageal reflux cough[J]. Hebei Journal of Traditional Chinese Medicine, 2016, 38(6): 891-895.
18. 刘杰生, 谢宗林. 兰索拉唑合用多潘立酮对胃食管反流性咳嗽患者诱导痰细胞及介质的影响[J]. 实用药物与临床, 2014, 17(9): 1200-1203.
- LIU Jiasheng, XIE Zonglin. Effect of lansoprazole combined with domperidone on airway inflammatory cells and mediators in patients with gastro-esophageal reflux related cough[J]. Practical Pharmacy and Clinical Remedies, 2014, 17(9): 1200-1203.

本文引用: 冯超. 中药四逆散加味治疗胃食管反流性咳嗽的疗效[J]. 临床与病理杂志, 2017, 37(7): 1423-1428. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.07.017

Cite this article as: FENG Chao. Effect of Jiawei Sini decoction on gastroesophageal reflux cough[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2017, 37(7): 1423-1428. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.07.017