

大柴胡汤治疗胃食管反流病的研究进展

何 磊, 胡雅婷, 闫 萌, 陈晓梅, 刘 派, 钱占红*

内蒙古医科大学中医学院, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2024年12月11日; 录用日期: 2025年1月10日; 发布日期: 2025年1月21日

摘 要

胃食管反流病(GERD)是一种由酸性胃内容物反流进入食管导致食管损伤的消化系统疾病,胃酸和酸性胆汁会加剧食管上皮细胞的氧化应激反应并导致炎症反应的加剧,进而破坏食管黏膜的完整性。中医学认为GERD是多种因素导致胃气上逆而引起。现代中医名家从丰富的物质条件和社会环境变化的角度出发,认为肝胃不和、脾虚湿热和肺胃失和为GERD的病因病机。大柴胡汤具有疏肝解郁、内泻阳明之热,调畅脾胃气机的功效。实验研究发现大柴胡汤具有抗炎和抗氧化应激的作用。本文将GERD的病因病机、大柴胡汤对其治疗机制及临床运用其综述如下,为临床运用大柴胡汤治疗GERD提供治疗依据。

关键词

大柴胡汤, 胃食管反流病, 病因病机, 中医

Research Progress on the Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease with Major Bupleurum Decoction

Lei He, Yating Hu, Meng Yan, Xiaomei Chen, Pai Liu, Zhanhong Qian*

College of Traditional Chinese Medicine, Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

Received: Dec. 11th, 2024; accepted: Jan. 10th, 2025; published: Jan. 21st, 2025

Abstract

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a digestive system disease caused by the reflux of acidic gastric contents into the esophagus, resulting in esophageal damage. Gastric acid and acidic bile salts can exacerbate the oxidative stress response of esophageal epithelial cells and lead to an

*通讯作者。

exacerbation of inflammatory reactions, thereby damaging the integrity of the esophageal mucosa. Traditional Chinese Medicine believes that GERD is caused by multiple factors leading to the reversal of gastric qi. Modern Chinese medicine experts, from the perspective of abundant material conditions and changes in social environment, believe that liver stomach disharmony, spleen deficiency, damp heat, and lung stomach disharmony are the etiology and pathogenesis of GERD. Major Bupleurum Decoction has the effects of soothing the liver, relieving depression, promoting internal diarrhea of Yangming heat, and regulating spleen and stomach qi. Experimental research has found that Major Bupleurum Decoction has anti-inflammatory and antioxidant stress relieving effects. This article provides a review of the etiology and pathogenesis of GERD, as well as the therapeutic mechanism and clinical application of Major Bupleurum Decoction, in order to provide a basis for the clinical use of Major Bupleurum Decoction in the treatment of GERD.

Keywords

Major Bupleurum Decoction, Gastroesophageal Reflux Disease, Etiology and Pathogenesis, Chinese Medicine

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

胃食管反流病(Gastroesophageal reflux disease, GERD)是由于抗反流屏障功能减弱和食管清除功能受损,导致酸性胃内容物反流入食管引起烧心、反酸、胸部疼痛等[1]症状的一种疾病。流行病学研究表明,中国 GERD 患病人数在 1999 年~2019 年呈上升趋势,与超重、饮酒和饮食习惯密切相关[2]。

胃内容物反流入食管后,胃酸和酸性胆盐会加剧食管上皮的氧化应激反应并引发炎症反应,对食管黏膜的完整性造成破坏,出现烧心、胸部疼痛等症状。现代医学治疗 GERD 的主要药物是使用质子泵抑制剂(PPI)抑制胃酸分泌,但长期使用 PPI 会导致胃酸分泌不足,肠道菌群紊乱,细菌过度繁殖[3]。

GERD 在中医古籍文献中没有对应病名,根据其典型症状反酸、烧心等症状表现分析,其核心病机为胃气上逆和胃失和降。临床研究表明肝气犯胃,少阳、阳明不和是导致胃气上逆、胃失和降的重要原因,因此采用大柴胡汤治疗 GERD,疗效较好[4]-[9]。

本文就中医对 GERD 的认识及大柴胡汤治疗 GERD 的中医理论、临床研究进行探索,为临床运用大柴胡汤治疗 GERD 及相关疾病提供思路。

2. GERD 的发病机制

2.1. LES 损伤的病理机制

食管下括约肌(Lower esophageal sphincter, LES)是食管胃交界处抗反流屏障的最重要结构。LES 是位于食管下端的一段长约 3~4 cm 的机械收缩的平滑肌,当 LES 收缩时能阻止胃内容物回流入食管[10]。在胃食管结合部水平存在跨膈压力梯度,因为食管大部分位于胸部,处于负压状态,而胃暴露于腹部正压状态,为了避免胃内容物回流,这种梯度必须通过 LES 来平衡。当胃压高于 LES 的静息压力就会发生反流[11]。试验表明,与健康受试者相比,更高的胃压和平均食管压力更容易促使个体 GERD 的发病[12][13]。其它研究发现胃排空障碍会导致 LES 短暂松弛,进而导致 GERD 的发生[14][15]。食管清除功能主要通过食管蠕动收缩实现,食管体协调有效的蠕动是完成推注转运和及时清除反流的主要机制,而食管

炎症可以影响食管肌肉收缩,导致食管长时间接触胃内容物并加重食管粘膜损伤[16],导致食管慢性炎症,加重 GERD。

2.2. GERD 的微观机制

2.2.1. 炎症反应

当胃内容物接触食管时,食管上皮层细胞受到胃酸的腐蚀而死亡并引发急性粒细胞炎症反应,炎症反应从上皮层开始逐步发展到固有层和粘膜下层,并且食管上皮层表层细胞的丢失会刺上皮层皮基底层细胞增生。但有研究发现,反流性食管炎的标志物 T 淋巴细胞的食管浸润在上皮层表层细胞丧失之前就出现在基底细胞增生中[17],这一发现与反流性食管炎作为化学烧伤的传统观念不一致。临床试验证明,人类急性反流性食管炎始于 T 淋巴细胞为主的炎症,基底细胞增生在上皮层表层细胞丢失之前发生。此外,细胞实验发现了酸性胆盐导致培养物中的食管上皮细胞分泌促炎和促增值细胞因子白介素-1 β (IL-1 β)、IL-8 (IL-8) [18]。

2.2.2. 氧化应激反应

酸性胆盐通过影响食管上皮鳞状细胞中的还原型辅酶 II (NADPH)氧化酶系统产生细胞内活性氧 (ROS),并引起氧化应激标志物丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)的变化,ROS 升高会降低脯氨酰羟化酶(PDH)的活性,导致缺氧诱导因子-2 α (HIF-2 α)含量升高,有助于 NF- κ B 活性的增加,介导促炎因子基因的转录,增加反流性食管炎的促炎细胞因子 IL-1 β 、IL-8、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、环氧化酶-2 (COX-2)的产生[19]。

3. 胃食管反流病的中医病机

胃气上逆、胃失和降是本病的核心病机。本病致病邪气为气、郁、热、湿、瘀,乘及胃气、胃阴亏虚,导致肝胃不和、肝胆失和,形成肝胃郁热、胆热犯胃、中虚气逆、气郁痰阻、瘀血阻络、脾虚湿热证型,最终形成本病的一系列临床症状。

3.1. 肝胃不和

藏象学说认为肝主疏泄,其能调节全身气机和情志,最喜条达而恶抑郁。气机不畅和情志不舒导致的肝郁造成肝的疏泄功能失常,肝胆互为表里,肝失疏泄则胆汁排泄也受影响,影响消化吸收,同时肝胆之气郁久化热,横逆犯胃,肝木乘于胃土,胃腑受热则胃气不顺降而下,造成胃气上逆。朱莹[20]教授认为肝气郁结,不能疏泄脾土,并造成脾升胃降的功能失常;肝胆同属于东方木气,肝气郁结则胆气亦郁,胆气郁久化热横犯胃土,令胃土燥热太过出现胃火上逆,出现反酸,烧心,情绪急躁等症状。

肝郁日久则会影响脾升胃降的正常运转,造成胃腑无法正常腐熟水谷,脾脏无法正常为身体输送精微营养物质,形成中虚气逆的病证。谢晶日[21]教授认为 GERD 的病机为气机失调,气逆于上。情志失调和饮食不节为主要致病因素。饮食不节及其它因素导致的脾虚不运是发病之本,情志失调导致肝郁气逆为致病之标。

3.2. 脾虚湿热

当人体正气虚弱的时候,人体易受到外界邪气的侵袭,导致人体气机无法正常运转,《黄帝内经》中认为任何疾病的发生发展都跟气机失调有关,情志因素、六淫邪气都会对气机运转产生不同影响。其中湿邪最易阻滞气机,而脾土喜燥而恶湿,脾虚加上湿邪侵袭则脾气无法正常运化,脾阳不足导致食滞胃内化腐生酸。湿邪郁阻中焦日久化热,形成寒热错杂。脾胃气虚日久且湿热中阻,身体营养供给不足

和身体新陈代谢减弱,就会因虚致瘀,从而表现瘀的病症。陈梅芳[22]认为湿邪具有重浊黏腻、易伤阳气的特点,易阻滞气机,导致胃主通降的功能失调同时,影响脾的运化功能,水谷精微无法充养全身肌肉经脉,食滞于胃内生酸,胃气不降则逆上腐蚀食管。

3.3. 肺胃失和

六腑具有通降下行的特点,在人体气机运转中,肝主升而肺主降,若肺气肃降不及,则六腑通降之力不足,易出现六腑之气上逆,而最容易表现出症状的就是胃内容物上逆引发的各种症状,称为肺胃不和。孙成[23]则认为肝升肺降如同维持人体气机顺畅的轮环,若肝肺气机不利则影响气机中枢脾胃的正常运转,而 GERD 是肝气升发太过、肺气肃降不及导致脾胃不和、胃气上逆的结果。刘启泉[24]教授从肺主肃降之气,胃腑得肺气肃降则无上逆之气的角度出发,认为 GERD 其基本病机为脾胃虚弱且肺胃气机失和。

4. 大柴胡汤治疗 GERD 肝胃不和证的临床研究

大柴胡汤出自《伤寒论》与《金匱要略》中,其由“柴胡半斤,黄芩三两,芍药三两,半夏半升(洗),枳实四枚(炙),大黄二两,大枣十二枚(擘),生姜五两”8 味药组成。为治疗少阳阳明合病之要方,方中以柴胡黄芩合用得以和解少阳之邪;大黄、枳实合用能泻阳明热结,通腑利气;芍药与柴胡合用能疏调肝气,肝气得以疏泄,则不横克脾土,调理肝脾两脏的气机;大黄、枳实、柴胡和芍药合用,能调理脾胃之气,使其升降有序,《本草经解》中记载大黄能通利水谷、调中气,现代研究发现胃排空障碍是导致 GERD 的重要因素,而大黄能够促进胃平滑肌收缩[25],增加肠蠕动[26],促进肠推进功能,可针对继发于胃肠排空障碍的胃食管反流病进行治疗;生姜合半夏以止呕,再配大枣可补中益气,达到疏肝解郁,调畅脾胃气机的功效。

临床上运用大柴胡汤加减方治疗 GERD,冀秀萍[7]观察大柴胡汤加减治疗胃食管反流病的临床效果,符合纳入标准的患者治疗组 45 例,使用大柴胡汤加减治疗;对照组 41 例给予多潘立酮片加奥美拉唑肠溶片治疗,疗程为 8 周,治疗组总有效率为 91.1%,远高于对照组的 70.7%。

唐茶娣[8]治疗肝胃郁热证的难治性 GERD,采用枸橼酸莫沙必利片和艾司奥美拉唑镁肠溶片作为对照组,以此为基础加上大柴胡汤合左金丸联合针刺作为实验组,与西药对照组相比,实验组的总有效率达到了 77.78%,高于对照组的 55.56%,且治疗后患者的食管黏膜内镜积分和肝胃郁热的中医症状情况比较均低于对照组。

黄文封[9]将符合标准的患者分为对照组与治疗组各 30 人,对照组口服雷贝拉唑肠溶片,治疗组使用大柴胡汤治疗,治疗疗程为 4 周,以治疗前后的胃食管反流病问卷(RDQ)评分相比判断治疗效果,对照组总有效率 66.67%,显著低于治疗组的 86.67%,且治疗后治疗组的复发率为 11.5%,低于对照组的 30%,且治疗组中医单项症状积分、中医症状总积分、抑郁自评量表(SDS)和焦虑自评量表(SAS)显著低于对照组,两组差异均具有统计学意义。

临床试验表明,大柴胡汤加减或联合其它方药对 GERD 患者进行辨证治疗,疗效确切。

5. 大柴胡汤对相关疾病的作用机制

5.1. 抗炎作用

大柴胡汤对高脂血症胰腺炎、梗阻性胆汁淤积性肝损伤和重症中暑的大鼠模型,能通过降低 NF- κ B 的表达量和 NF- κ B 磷酸化作用,能降低其下游通路 IL-1 β 、IL-6、IL-8 等炎症因子的表达[27]-[29],大柴胡汤含药血清能降低大鼠胰腺腺泡细胞上清液中 TNF- α 和 IL-6 的含量[30]。

5.2. 抗氧化应激作用

大柴胡汤对机体的调节氧化应激反应起到一个调节作用,能对急性胰腺炎、2 型糖尿病和胰岛素抵抗肥胖的动物模型具有良好的治疗作用[31]-[33],通过检测氧化应激反应的相关指标,证明其治疗机制可能是通过降低氧化应激反应水平起到的治疗作用。

综上,大柴胡汤能调节氧化应激反应,具有降低通过 NF- κ B 的表达及其磷酸化作用,降低炎症因子的表达。现代研究证明,方中的枳实、半夏、生姜合用在动物实验中具有加强小鼠胃肠运动的功效[34]。针对 GERD 伴有的食管炎症损伤、胃排空障碍等具有良好的治疗作用。

6. 小结

因为日常饮食习惯和社会环境的变化,GERD 在国内外的发病率呈增加的趋势。大柴胡汤具有和解少阳、内泻阳明,调畅脾胃气机的功效,临床上用大柴胡汤治疗 GERD 的疗效是确切的,与质子泵抑制剂类药物相比,使用大柴胡汤加减治疗 GERD,可以明显改善反酸烧心的临床症状,提高患者的生活质量。但有关大柴胡汤治疗 GERD 的实验性研究仍有不足,对于大柴胡汤治疗 GERD 的研究主要围绕临床试验,缺乏动物和细胞实验验证其治疗 GERD 的机制,不具备很强的说服力,应在后续的研究中,增加相关的研究内容。

基金项目

内蒙古医科大学自然科学基金(2024QN08037);内蒙古医科大学自然科学基金(YKD2023MS091)内蒙古科技计划项目(2020GG0128);内蒙古医科大学重点项目(YKD2021ZD005);内蒙古自治区卫生健康委医疗卫生科技计划(202202142)。

参考文献

- [1] El-Serag, H.B., Sweet, S., Winchester, C.C. and Dent, J. (2013) Update on the Epidemiology of Gastro-Oesophageal Reflux Disease: A Systematic Review. *Gut*, **63**, 871-880. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-304269>
- [2] 马学锋, 黄俊, 李娜, 等. 1990-2019 年中国胃食管反流病疾病负担分析及年变化趋势研究[J]. 中国全科医学, 2024, 27(18): 2265-2271.
- [3] 李青, 胡瑞钺. 长期应用质子泵抑制剂对肠道菌群分布的影响[J]. 江西医药, 2019, 54(5): 437-439+446.
- [4] 黄河. 大柴胡汤合左金丸加减治疗胃食管反流病疗效观察[J]. 国医论坛, 2021, 36(5): 34-35.
- [5] 关锡昊. 大柴胡汤加减治疗胃食管反流病的临床分析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(27): 186+194.
- [6] 董坤. 大柴胡汤加减治疗胃食管反流病 102 例临床分析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(38): 162+164.
- [7] 冀秀萍, 马骋宇. 大柴胡汤加减治疗胃食管反流病 45 例临床观察[J]. 江苏中医药, 2013, 45(1): 36-37.
- [8] 唐茶娣. 大柴胡汤合左金丸联合针刺治疗肝胃郁热型难治性胃食管反流病 36 例观察[J]. 浙江中医杂志, 2019, 54(9): 646-647.
- [9] 黄文封. 大柴胡汤治疗肝胃郁热型胃食管反流病的临床观察[D]: [硕士学位论文]. 南宁: 广西中医药大学, 2019.
- [10] Patti, M.G. (2016) An Evidence-Based Approach to the Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *JAMA Surgery*, **151**, 73-78. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2015.4233>
- [11] Babaei, A., Venu, M., Naini, S.R., Gonzaga, J., Lang, I.M., Massey, B.T., et al. (2015) Impaired Upper Esophageal Sphincter Reflexes in Patients with Supraesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*, **149**, 1381-1391. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.07.007>
- [12] Menezes, M.A. and Herbella, F.A.M. (2017) Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *World Journal of Surgery*, **41**, 1666-1671. <https://doi.org/10.1007/s00268-017-3952-4>
- [13] Sharma, P. and Yadlapati, R. (2020) Pathophysiology and Treatment Options for Gastroesophageal Reflux Disease: Looking beyond Acid. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1486**, 3-14. <https://doi.org/10.1111/nyas.14501>

- [14] 于凤海, 李兆申, 许国铭, 等. 反流性食管炎患者胃底压力改变对下食管括约肌运动功能的影响[J]. 中华消化杂志, 2001(5): 47-48.
- [15] Wang, K., Chen, Y., Wang, T., Hsu, W., Wu, I., Yu, F., *et al.* (2019) Predictor of Slower Gastric Emptying in Gastroesophageal Reflux Disease: Survey of an Asian-Pacific Cohort. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **34**, 837-842. <https://doi.org/10.1111/jgh.14572>
- [16] Rieder, F., Cheng, L., Harnett, K.M., Chak, A., Cooper, G.S., Isenberg, G., *et al.* (2007) Gastroesophageal Reflux Disease-Associated Esophagitis Induces Endogenous Cytokine Production Leading to Motor Abnormalities. *Gastroenterology*, **132**, 154-165. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.10.009>
- [17] Dunbar, K.B., Agoston, A.T., Odze, R.D., Huo, X., Pham, T.H., CIPHER, D.J., *et al.* (2016) Association of Acute Gastroesophageal Reflux Disease with Esophageal Histologic Changes. *JAMA*, **315**, 2104-2112. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.5657>
- [18] Souza, R.F., Huo, X., Mittal, V., Schuler, C.M., Carmack, S.W., Zhang, H.Y., *et al.* (2009) Gastroesophageal Reflux Might Cause Esophagitis through a Cytokine-Mediated Mechanism Rather than Caustic Acid Injury. *Gastroenterology*, **137**, 1776-1784. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.07.055>
- [19] Souza, R.F., Bayeh, L., Spechler, S.J., Tambar, U.K. and Bruick, R.K. (2017) A New Paradigm for GERD Pathogenesis. Not Acid Injury, but Cytokine-Mediated Inflammation Driven by Hif-2 α : A Potential Role for Targeting Hif-2 α to Prevent and Treat Reflux Esophagitis. *Current Opinion in Pharmacology*, **37**, 93-99. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2017.10.004>
- [20] 李金儒, 龙丹, 朱莹. 从“土得木而达”辨治胃食管反流病[J]. 南京中医药大学学报, 2024, 40(2): 88-92.
- [21] 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(9): 32-34.
- [22] 陈梅芳, 陈硕. 从湿论治胃食管反流病[J]. 中国民间疗法, 2023, 31(22): 122-125.
- [23] 孙成, 王永森, 曹志群. 基于“龙虎回环”理论论治胃食管反流病[J]. 山东中医杂志, 2023, 42(11): 1167-1170.
- [24] 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.
- [25] 黎明, 徐志立. 大黄素对大鼠离体胃平滑肌条收缩性的影响[J]. 医学信息, 2009, 22(5): 790-791.
- [26] 赵燕玲, 张仲海, 王宗仁, 等. 大黄的泻下作用与肠道 5-HT 及其受体的关系[J]. 云南中医学院学报, 2002(1): 1-3.
- [27] 陈冬杰, 黄永莲, 彭晓洪, 等. 大柴胡汤通过 TLR4/NF- κ B 通路改善重症中暑大鼠炎症的机制研究[J]. 中国中医急症, 2024, 33(6): 973-976.
- [28] 孟宪萌. 基于 NF- κ B/NLRP3 通路探讨大柴胡汤加减调节梗阻性胆汁淤积性肝损伤细胞焦亡机制研究[D]: [博士学位论文]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2023.
- [29] 牛荠薪. 大柴胡汤合苓桂术甘汤对高脂血症性急性胰腺炎大鼠炎症反应蛋白 NF- κ Bp65 表达的影响与机制研究[D]: [硕士学位论文]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2023.
- [30] 赵东颖, 王清华, 于艳, 等. 大柴胡汤含药血清通过 JAK2/STAT3 信号通路抑制 AR42J 细胞炎症反应[J]. 吉林中医药, 2024, 44(8): 960-964.
- [31] 崔艳荣, 周琦, 朱向东. 大柴胡汤对 2 型糖尿病模型大鼠氧化应激致胰岛 β 细胞损伤的影响[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2020, 22(5): 1458-1463.
- [32] 任学明, 朱玉波. 大柴胡汤对肝郁气滞型急性胰腺炎的炎症反应和氧化应激的影响[J]. 贵州医科大学学报, 2017, 42(7): 821-824.
- [33] 张旭. 基于 PINK1/Parkin 信号通路研究加味大柴胡汤调节线粒体自噬改善胰岛素抵抗肥胖的作用机制[D]: [博士学位论文]. 成都: 成都中医药大学, 2020.
- [34] 余林中, 巴坤杰, 凤良元, 等. 枳实消痞丸对小鼠胃排空、肠推进运动的影响[J]. 安徽中医学院学报, 1990(1): 50-53.