

半夏泻心汤治疗胃食管反流病的分析

张萍芳

(南京中医药大学 江苏南京 210029)

关键词:胃食管反流;半夏泻心汤;文献分析;理论研究;实验研究;评述

中图分类号 R 573.3·9

文献标识码 A

文献编号: 1671-4040(2005)01- 0069-03

胃内容物(包括十二指肠液)反流入食管产生症状或并发症时,称为胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)。其中酸(碱)反流导致的食管粘膜破损称为反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)。西方国家本病十分常见,约占人群中 7%~22%;我国于 1997 年对北京、上海地区进行流行病学调查,发现本病患病率达 5.77%^[1]。

1 现代医学观点

本病的病因与发病机制十分复杂,通常被认为是一个多因素疾病。可概括为:下食管括约肌(lower esophageal sphincter, LES)的短暂松弛,导致胃食管反流或十二指肠胃食管反流,加之食管的蠕动异常,对反流物的清除能力下降,多

种有害因子(包括胃酸、胃蛋白酶、胆汁酸及胰蛋白酶等)对食管粘膜造成损害。一过性下食管括约肌松弛(transient lower esophageal sphincter relaxations, tLESRs)是指非吞咽情况下 LES 发生自发性松弛,其松弛时间明显长于吞咽时 LES 松弛,可持续 8~10s,并常伴有胃食管反流。目前认为 tLESRs 是正常人生理性胃食管反流的主要原因,也是 LES 静息压力正常的患者主要发病机制。健康人绝大多数反流发生于 tLESR,但为时短暂,且食管体部和 LES 区域的清除能力完好,损伤较小。但患者的食管体部和 LES 区域的清除能力降低,使反流物的暴露时间延长,有害因子对食管粘膜的损伤增强。

3 苯酚浓度与吸收度的关系

精密称取苯酚适量,依本文吸收光谱的测定方法分别稀释成不同浓度的苯酚溶液,以空白溶液作参比,用 1cm 石英池在 278nm 波长处测定苯酚的二阶导数光谱吸收值,并根据数据绘图。结果表明在 10~60μg/mL 之间线性关系良好,符合比尔定律。把数据经回归处理,得回归方程: $C=-0.3826-1912.78D$, $r=-0.9989$ 。

4 间苯二酚浓度与吸收度的关系

精密称取间苯二酚适量,依本文吸收光谱的测定方法分别稀释成不同浓度的间苯二酚溶液,以空白溶液作参比,用 1cm 石英池在 281nm 波长处测定间苯二酚的二阶导数光谱吸收值,并根据数据绘图。结果表明在 10~60μg/mL 之间线性关系良好,符合比尔定律。把数据经回归处理,得回归方程: $C=-0.1774-1310.96D$, $r=0.9998$ 。

5 苯酚精密度测定

取不同浓度的苯酚液各 5 份,在 278nm 处测其吸收度,计算测定误差。结果见表 1。

表 1 精密度测定($n=5$)			
序号	浓度 /μg·mL ⁻¹	吸收度	RSD/%
1	9.8	-0.005	0.46
2	19.6	-0.010	0.35
3	29.4	-0.016	0.26
4	39.2	-0.021	0.63
5	49.0	-0.026	0.33
6	58.8	-0.031	0.58

6 间苯二酚精密度测定

取不同浓度的间苯二酚液各 5 份,在 281nm 处测其吸收度,计算测定误差。结果见表 2。

表 2 精密度测定($n=5$)			
序号	浓度 /μg·mL ⁻¹	吸收度	RSD/%
1	9.6	-0.008	0.36
2	19.2	-0.015	0.28
3	28.8	-0.022	0.32
4	38.4	-0.029	0.53
5	48.0	-0.037	0.38
6	57.6	-0.044	0.48

7 苯酚回收率试验

精密称取苯酚 5 份,准确稀释后于 278nm 波长处测定吸收度,并计算 5 次平均回收率为:99.32%,RSD 为 0.37%。

8 间苯二酚回收率试验

精密称取间苯二酚 5 份,准确稀释后于 281nm 波长处测定吸收度,并计算 5 次平均回收率为:99.67%,RSD 为 0.28%。

9 样品的含量测定

取实验室配制的复方间苯二酚洗剂 6 批,精密量取适量分别用水准确稀释至 6 种不同浓度。依法测定含量,6 批样品测得结果见表 3、表 4($n=5$)。

表 3 苯二酚洗剂中苯酚含量测定				
序号	样品 /μg·mL ⁻¹	吸收值	测得量	标示量
1	20	-0.011	20.66	103.29
2	25	-0.013	24.48	97.93
3	30	-0.016	30.22	100.74
4	35	-0.019	35.96	102.74
5	40	-0.021	39.79	99.46
6	45	-0.024	45.52	101.16

表 4 苯二酚洗剂中间苯二酚含量测定				
序号	样品 /μg·mL ⁻¹	吸收值	测得量	标示量
1	20	-0.015	19.49	97.43
2	25	-0.019	24.73	98.92
3	30	-0.023	29.97	99.92
4	35	-0.027	35.22	100.62
5	40	-0.031	40.46	101.16
6	45	-0.035	45.71	101.56

10 讨论

二阶导数紫外光谱法分别测定复方间苯二酚洗剂中苯酚及间苯二酚的含量比溴量法简便、迅速,结果准确。可做为医院制剂的检测方法的参考。

参考文献

[1]中华人民共和国卫生部药政局.中国医院制剂规范[M].第 2 版.北京:中国医药科技出版社,1996.100
[2]安登魁.药物分析[M].济南:济南出版社,1992.51
(收稿日期: 2004-10-20)

本病是食管动力性疾病,治疗应力求改善动力,胃肠动力药物能增强食管动力和胃的排空,对于粘膜已经破损的粘膜保护及促进修复的药物的应用,从病理生理上来说合理的,但临床缺乏可供选择的有效药物。虽然本病的酸分泌并不增强,却与酸相关,临床上仍主要应用抑酸剂如质子泵抑制剂(PPI)来治疗;但强力制酸将会影响消化,且停药后复发率较高。随着对病理生理和发病机制研究的深入,相信会有更理想的治疗方法,而中医药在促进胃肠动力及粘膜保护与修复上有西药无可比拟之处。

2 中医学观点

中医虽无胃食管反流病病名,但依据发病时的不同主症,大多归属于吐酸、嘈杂、噎膈、胃痞、胃痛、梅核气等病的范畴。食管属于胃,胃为水谷之海,与脾互为表里,一升一降,共司受纳运化和输布功能。而脾胃运化与肝之疏泄有关,故本病病位在食管,与肝脾胃关系密切。情志不畅、饮食失调、劳累过度或久病伤脾均可导致气、瘀互结于食管,胃失和降,胃气上逆,而见恶心、呕吐、反酸、嗳气、胸骨后痛伴烧灼感等症,甚则食入反出。中医认为其病机总属胃失和降、胃气上逆,治疗上多以辛开苦降、和胃降逆,而降逆制酸贯穿治疗始终。

半夏泻心汤出自《伤寒论》,为仲景治疗“痞证”的名方,由半夏、干姜、黄连、黄芩、人参、炙甘草、大枣 7 味中药组成,全方寒热并用,辛开苦降,调补中焦,被历代医家广泛用于脾胃或消化系统疾病的治疗,疗效卓著,本方在治疗胃食管反流病亦有独到之处。

2.1 理论研究 本方见于《伤寒论·辨太阳病脉证并治下》149 条,“伤寒五六日,呕而发热者,柴胡汤证具。而以他药下之,柴胡证仍在者,复与柴胡汤。此虽已下之,不为逆,必蒸蒸而振,却发热汗出而解。若心下满而鞭痛者,此为结胸也,大陷胸汤主之;但满而不痛者,此为痞,柴胡不中与之,宜半夏泻心汤。”又见于《金匱要略·呕吐哕下利病脉证治第十七》:“呕而肠鸣,心下痞者,宜半夏泻心汤。”可见,仲景半夏泻心汤方证为痞证。“痞”通“否”,《周易》六十四卦之一,坤下乾上。坤为地属阴,性降,坤在下,则降而又降,其位愈下;乾为天属阳,性升,乾在上,则升而又升,其位愈上;如此则天气不降,地气不升,天地不交,升降失调,故痞塞不通,此为“否”卦之义。仲景遣药配伍针对性很强:方中半夏为君,散结除痞,降逆止呕如神;臣以干姜以温中散寒,黄芩、黄连以泄热开痞;以上四药寒热平调,辛开苦降。又以人参、大枣甘温补脾,与半夏配合,复脾胃升降之常;使以甘草补脾调和。全方寒热互用以和阴阳,苦辛并进以调升降,补泻兼施以顾虚实,则寒热得解,升降复常,痞满呕利自愈。

2.2 实验研究

2.2.1 调节食管及胃肠道功能 越来越多的研究表明本方能双向调节食管及胃肠道功能。麻春杰用“定点记录大鼠胃肠运动的方法”记录胃收缩幅度变化最大值的方法,研究显示本方能明显增加腹部手术后大鼠的胃运动,且其作用优于吗丁啉^[1]。张胜等研究发现本方对正常小鼠胃排空无明显影响,而对于由药物所致的胃排空抑制或亢进具有明显的拮抗作用,推测本方对消化道功能的双向调节作用的机制与胃内胆碱能、多巴胺能及 5-HT 能神经系统有关^[2]。温武兵也发现本方对正常小鼠胃肠蠕动功能无明显影响,对新斯的明引起

的肠蠕动亢进有显著抑制作用,其肠道推进长度比值与正常组相比无显著性差异;对注射肾上腺素引起的小鼠肠蠕动抑制有增强作用,并能恢复到正常^[4]。神经降压素(NT)是一种含 13 个氨基酸残基的单链多肽,它是一种脑肽,广泛分布于脑和胃肠道中,85%在肠道(主要为回肠),由肠道 N 细胞分泌。其主要生理功能为:降低食管下括约肌的张力,抑制胃肠运动,扩张血管,增加肠血流量,刺激胰胆分泌,是一个促胰腺碳酸氢盐和蛋白分泌的刺激剂,可加强胰泌素及胆囊收缩素(CCK)促碳酸氢盐分泌,并能促进胰多肽释放等。刘晓霓等研究显示本方可明显改善大鼠食管粘膜损伤程度,且大鼠回肠和血浆中的 NT 含量均明显下降,从而推测本方治疗反流性食管炎的机制之一是通过调控体内 NT 的合成与分泌^[5]。

2.2.2 消化道粘膜保护与修复功能 国外学者渡边泰雄通过研究指出,本方对应激性溃疡的修复作用主要是抑制大脑内 NE、5-HT 的减少及 NHPG(甲氧基羟苯乙二醇)和 5-HIAA 的增加,其途径不仅直接作用于消化系统,亦通过介导脑内情感系统的中枢抑制作用而发挥疗效^[6]。刘晓霓等发现本方可明显抑制反流性食管炎大鼠模型的食管粘膜增生,降低食管局部脂质过氧化产物丙二醛(MDA)含量,减轻食管局部炎症细胞的浸润。以半夏泻心汤为主加减而成的和中降逆方,对反流性食管炎大鼠模型,有很好的促胃排空、肠推进作用,且对胃液量、胃液总酸度及胃蛋白酶活性并无明显影响,也能降低 MDA 含量。说明本方不仅能促进胃肠运动,不干扰正常的消化功能,而且可以通过提高食管粘膜局部抗氧化的能力,减轻自由基对食管粘膜的损害^[7-8]。

2.3 临床妙用分析 检索中国医药期刊全文数据库,以半夏泻心汤加减为基本方,治疗胃食管反流病的临床文献,选择其中有具体药物及用量的,共得 14 篇^[9-22],进行统计,结果见表 1:

表 1 半夏泻心汤药物频次及用量范围					
排序	药物	出现频率/次	所占比例/%	用量范围/g	最常用量/g
1	半夏(包括制半夏、姜半夏)	14	100	6~15	10
2	黄连	14	100	3~15	6
3	党参(包括生晒参、太子参)	14	100	6~30	10
4	甘草(包括炙甘草)	14	100	3~10	6
5	黄芩	13	93	9~15	10
6	干姜	10	71	3~10	10
7	大枣	7	50	2~15	15
8	代赭石	3	21	25	25
9	乌贼骨	3	21	10~15	10
10	枳壳(包括枳实)	3	21	10	10

由此可见临床使用半夏泻心汤加减治疗胃食管反流病时,除使用原方药物外,只在 21%的情况下加用其它药,因此说仲景半夏泻心汤组方严谨,临床以原方七味药同用,稍有加减。

3 设想与展望

参照以上对用药频次及最常用量的统计结果,设计 1 张治疗胃食管反流病的基本方(共 10 味药):半夏 10g,黄连 6g,党参 10g,甘草 6g,黄芩 10g,干姜 10g,大枣 15g,代赭石 25g,乌贼骨 10g,枳壳 10g。此方在半夏泻心汤辛开苦降、调和脾胃的基础上,加枳壳以行气除痞,加乌贼骨制酸收涩,加代赭石重镇降逆而成,更加符合胃食管反流病的中医治则,疗效也会得到进一步提高,甚至对新药的开发利用也可能具有某种启发意义。

参考文献

[1]潘国宗,许国铭,郭慧平,等.北京、上海胃食管反流症状的流行病学调查[J].中华消化杂志,1999,19(4):223~226
[2]麻春杰.半夏泻心汤对实验性大白鼠胃运动的影响[J].实用中医药

风湿性关节炎的新药治疗进展

谢建祥¹ 林伟青²

(1 江西省人民医院 南昌 330006; 2 江西医学院研究生部 南昌 330006)

关键词: 风湿性关节炎; 生物疗法; 新药; 综述

中图分类号: R 593.21

文献标识码: A

文献编号: 1671-4040(2005)01- 0071-04

风湿性关节炎是一种多发性常见病,其发病与机体免疫系统的多种细胞功能及其分泌的细胞因子失调密切相关。近年来其药物治疗策略发生了重大变化,其中风湿病的免疫及生物治疗是近年来进展最快的研究领域之一。不少制剂如来氟米特、依坦奈塞及安必丁等已先后应用于临床,并取得了较好的治疗效果,从而为风湿关节炎、系统性红斑狼疮等风湿病提供了新的治疗方法。

1 环氧酶抑制剂

与生成前列腺素有关的环氧酶系至少有 2 种基本异构体:环氧酶 -1 和环氧酶 -2。环氧酶 -1 执行“守护”职责,维持正常胃粘膜和肾的血流量;环氧酶 -2(诱发形式)多见于炎症及脑和结肠癌细胞中。借助人体重组环氧酶 -2 的结构及其与 NSAIDs 相互作用的研究,现已开发出一批高特异性的环氧酶 -2 抑制剂,例如美洛西康(meloxicam)、MK966 及西来可赛(celecoxib)等,这些药物在骨关节炎的临床试用中显现出疗效,并对胃肠道和肾的副作用小^[1]。

2 免疫及生物治疗

2.1 来氟米特 来氟米特是一种异唑衍生新型免疫抑制剂,是美国 FDA 于 1998 年批准用于治疗类风关的 1 种新型免疫抑制剂,1999 年开始在国内应用。它竞争性抑制二氢乳清酸脱氢酶及酪氨酸激酶,从而减少嘧啶的形成^[2],致使 DNA 合成障碍,进而抑制淋巴细胞活化及由此而致的免疫反应。该药口服后在体内迅速转变为在血循环中占 95%的活性形式 A77 1726。这种代谢物有高度蛋白结合力,半衰期长达 15~18d^[3]。因此如无负荷剂量,可能需 2 个月才能达到稳定浓度。另外,由于这种活性代谢物可通过肠肝循环,因此需长达 2 年时间其血药浓度才能降至检测水平以下^[4]。利福平可提高

来氟米特活性代谢物浓度 40%,因此剂量要做调整。来氟米特可通过增加肾排泄而降低患者尿酸浓度^[5],经大样本安慰剂对照试验治疗风湿性关节炎证实来氟米特作用效果与柳氮磺胺吡啶^[6]、氨甲蝶呤^[7]相似;与安慰剂对照,经 6~12 月后放射学检查证实来氟米特延缓了风湿性关节炎病程进展^[8~9]。

来氟米特最主要的副作用是肝损害,因此禁用于有肝功能异常者。临床试验发现约 5%的患者转氨酶升高^[10],通常不超过转氨酶正常值上限的 2 倍而且停药后可逆转。2001 年 5 月产商发布了有关来氟米特肝毒性的详细报道:在 104 000 例接受来氟米特治疗的患者中,296 例患者出现肝功能异常;15 例死于肝衰或并发症;在这 15 例患者中有 10 例肝功能不全考虑与来氟米特有关^[11]。在一大样本研究中,130 例接受来氟米特与氨甲蝶呤联合治疗的患者中 41 例(31.5%)患者出现丙氨酸转氨酶升高至转氨酶正常值上限的 1.2 倍;但仅有 2.3%的患者因有肝功能异常而退出治疗^[12]。然而有报道 1 例患者出现了严重的肝损害^[13]。来氟米特治疗初期可出现体重减轻,有患者体重减轻 20%的报道,其机理尚不清楚^[14],然而很少患者由于体重减轻而终止治疗。在 1 项 ULTRA 试验中有 32 名患者出现腹泻,但无胃肠道症状的患者也可出现体重减轻。在同一试验中,有 18%的患者出现不明原因高血压^[15]。血压升高一般出现于治疗开始的 1~2 月,因此建议定期监测血压^[16],另外还有近 10.5%的患者出现可逆性秃头症^[17]、全血细胞减少症^[18]、周围神经病变^[19]、间质性肺炎^[20]。临床前期研究显示来氟米特可导致胎儿死亡或胎儿畸形。

氨甲蝶呤仍是最常用的改善疾病状态的抗风湿药物^[21],但来氟米特是患者无法耐受氨甲蝶呤时的有效替代药物。每日 100mg 的负荷剂量连用 3d 可快速达到治疗药物浓度,但

杂志,1996,12(4): 31~32

[3]张胜,吴春福,车轶,等.半夏泻心汤对小鼠胃排空的影响[J].中药药理与临床,2000,16(1): 1~3

[4]温武兵.半夏泻心汤调和胃肠作用的动物实验研究[J].中国医药学报,2000,15(2): 66~68

[5]刘晓霓,高艳青,司银楚,等.半夏泻心汤及其类方对反流性食管炎大鼠神经降压素的影响[J].放射免疫学杂志,2003,16(4): 215~217

[6]渡边泰雄.半夏泻心汤对水浸拘束诱发大鼠胃溃疡的抑制作用以及脑和胃单胺的调节[J].汉方の最新治疗,1997,6(2): 167

[7]刘晓霓,高艳青,司银楚,等.半夏泻心汤及类方治疗反流性食管炎作用机理的研究[J].中医药学刊,2004,22(3): 423~432

[8]刘晓霓,高艳青,司银楚,等.和中降逆方对返流性食管炎食管粘膜的保护作用[J].中药新药与临床药理,2004,15(2): 80~82

[9]邓光远.半夏泻心汤临证举隅[J].甘肃中医,1995,8(5): 18~19

[10]金庆构.半夏泻心汤加味治疗反流性食管炎 30 例[J].中医药学刊,2003,21(4): 573

[11]吴林.半夏泻心汤加加减治疗反流性食管炎 59 例[J].陕西中医,2003,24(7): 608~609

[12]温庆华,晏招兰.三花半夏泻心汤治疗反流性食管炎 60 例[J].四川中医,2003,21(4): 43

[13]颜宜坚,刘殿青.半夏泻心汤化裁治疗返流性食管炎 42 例[J].实用中医内科杂志,2002,16(4): 222

[14]王淑贞,井庆泉.半夏泻心汤加味治疗返流性食管炎 46 例[J].黑龙江中医药,1998(3): 30~32

[15]徐光林.半夏泻心汤加加减治疗反流性食管炎 36 例[J].吉林中医药,2001,21(1): 40

[16]高晓昕,刘孟宇.半夏泻心汤治疗返流性食管炎 6 例[J].中国中医药科技,1997,4(4): 244

[17]黄水源.加味半夏泻心汤治疗 50 例返流性食管炎[J].实用中西医结合杂志,1997,10(21): 2098~2099

[18]黄彬.半夏泻心汤加加减治疗返流性食管炎临床观察[J].辽宁中医杂志,1999,26(10): 459

[19]方晓华.颗粒剂半夏泻心汤加味治疗反流性食管炎 79 例[J].吉林中医药,2002,22(3): 15

[20]潘旭东.中西药合用治疗返流性食管炎 46 例[J].实用中医药杂志,2003,19(3): 140

[21]徐光林.半夏泻心汤加加减治疗食管溃疡出血 20 例[J].吉林中医药,2003,23(9): 18

[22]贺丽,陈宏,吴桂芝.黄连在消化系统疾病中的应用[J].中医药信息,2001,18(6): 38

(收稿日期: 2004 -10-14)