

半夏泻心汤加减治疗反流性食管炎疗效的 Meta 分析

郭震浪, 苏振宁, 王正飞*, 罗晓牧
(广州中医药大学, 广州 510405)

[摘要] **目的:**系统评价半夏泻心汤加减治疗反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)的临床效果以及安全性。**方法:**计算机检索 Pubmed, The Cochrane Library, Embase, 中国期刊全文数据库(CNKI), 中国生物医学文献数据库(CBM), 中国科技期刊全文数据库(VIP)和万方数据库, 检索时间限定为建库至 2015 年 6 月 20 日, 检索所有半夏泻心汤加减治疗反流性食管炎的随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs), 并追索纳入研究的参考文献。由两位评价者根据 Cochrane 系统评价员手册 5.1 独立对纳入研究的质量进行严格评价和有效资料提取后, 采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。**结果:**最终纳入 12 个研究, 共 914 例患者。Meta 分析结果显示:与常规西医治疗相比, 半夏泻心汤加减治疗反流性食管炎可显著提高临床综合疗效 [OR = 3.41, 95% CI(2.22, 5.23), $P < 0.000 01$], 提高胃镜下疗效 [OR = 1.58, 95% CI(1.04, 2.41), $P = 0.03$] 以及降低复发率 [OR = 0.23, 95% CI(0.14, 0.40), $P < 0.000 01$], 两组差异均具有统计学意义。不良反应方面, 1 项研究跟踪报道:治疗组未见明显不良反应发生, 对照组有 14 例出现不同程度的不良反应, 其中恶心 4 例、头痛 7 例、腹痛 2 例、腰酸 1 例, 但均能坚持服药至疗程结束, 且继续服药后上述不良反应有所减轻。敏感性分析结果显示, 疗效评价结果较稳定;“漏斗图”分析结果显示不对称, 可能有潜在发表偏倚存在。**结论:**半夏泻心汤加减治疗反流性食管炎疗效优于常规西医组, 且未发现严重不良反应。鉴于纳入研究方法学和报告质量较低、样本量较少, 故半夏泻心汤加减治疗反流性食管炎的疗效以及安全性仍需要多中心、大样本、高质量的随机双盲试验加以验证。

[关键词] 半夏泻心汤; 反流性食管炎; 随机对照试验; Meta 分析

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)24-0219-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015240219

Meta-analysis of Reflux Esophagitis Treated by Modified Banxia Xiexin Tang GUO Zhen-lang, SU Zhen-ning, WANG Zheng-fei*, LUO Xiao-mu (Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China)

[Abstract] **Objective:** To study the safety and efficacy of modified Banxia Xiexin Tang in treating reflux esophagitis (RE). **Method:** We searched Pubmed, The Cochrane Library, Embase, CNKI, CBM, VIP and Wanfang Data through computer for data June 20, 2015. All of Randomized Controlled Trials (RCTs) of modified Banxia Xiexin Tang in treating reflux esophagitis were searched, and research literatures included in the RCTs were also traced. Two researchers independently conducted the strict quality evaluation and data extraction for the included studies on the basis of the Cochrane system assessor handbook 5.1, and made a Meta-analysis by using RevMan 5.3 software. **Result:** Totally 12 RCTs involving 914 patients were included into the study. The Meta-analysis results showed that compared with the pure application of western medicine, modified Banxia Xiexin Tang in treating reflux esophagitis can significantly improve the comprehensive clinical efficacy [OR = 3.41, 95% CI (2.22, 5.23), $P < 0.000 01$], improve the efficacy under gastroscopy [OR = 1.58, 95% CI (1.04, 2.41), $P = 0.03$] and reduce the recurrence rate [OR = 0.23, 95% CI (0.14, 0.40), $P < 0.000 01$], with statistical significant differences. In the Adverse reactions, one study showed follow-up reports that the treatment group showed no obvious adverse reaction, whereas the control group showed 14 different degree of adverse reactions, including 4 cases of nausea, 7 cases of headache, 2 cases of abdominal pain, 1 case of soreness of waist, but all of

[收稿日期] 20150520(005)

[基金项目] 国家自然科学基金青年项目(61301294);国家级大学生创新创业训练项目(201510572007)

[第一作者] 郭震浪, 从事循证中西医结合研究, Tel:13531079902, E-mail:475390798@qq.com

[通讯作者] *王正飞, 硕士生导师, 副教授, 从事循证中西医结合研究, Tel:13512704335, E-mail:13512704335@163.com

them were tolerant to the drug until the end of the treatment, and the above adverse reactions were relieved with the continuous medication. Sensitivity analysis results showed a stable efficacy evaluation, asymmetric 'Funnel Plot' analysis, with the potential publication bias. **Conclusion:** Banxia Xiexin Tang in treating reflux esophagitis shows a superior comprehensive clinical efficacy to conventional western medicine, without any severe adverse effect. Therefore, more multicenter, randomized, double-blind trials with a large sample size are required to further verify the efficacy and safety of Banxia Xiexin Tang in treating reflux esophagitis.

[**Key words**] Banxia Xiexin Tang; reflux esophagitis; randomized controlled trials; Meta-analysis

反流性食管炎 (reflux esophagitis, RE) 是消化系统常见病和多发病,由胃内容物和十二指肠液反流入食管内所致,主要临床表现为烧心、恶心、呕吐、吞咽困难并伴有胸部绞痛等^[1]。该病发病机制为机体抗反流防御机制降低及反流物对食管黏膜的持续攻击^[2]。近年来,RE 的发病率逐渐增高,病程长、病势缠绵,严重影响患者生存质量,已成为世界性攻关项目之一^[3]。目前西医治疗主要以抑酸和促胃动力药为主,现代研究报道称,H₂受体拮抗剂和质子泵抑制剂治疗 RE 愈合率高达 80%~90%,复发率达到 80%,反复发作可导致食管溃疡出血,Barrett 食管,甚至食管腺癌,且该药价格昂贵,患者依从性较差,医生和患者都希望寻求一种提高临床疗效和降低复发率的临床治疗方案^[4]。

根据 RE 的临床症状,可归属于中医“嘈杂”、“胸痛”、“反酸”和“胃痞”等范畴,病因不外乎六淫侵袭、饮食不调、情志失和,病机为湿毒阻滞、气滞血瘀^[5]。半夏泻心汤出自张仲景《伤寒论》,方中半夏为君,消痞散结、降逆和胃;黄芩、黄连、干姜为臣,温中散寒、除痞泄热;人参、大枣为佐,健脾益气、补中培元;炙甘草为使,调和诸药;诸药合用,共奏平调寒热、消痞散结之功,主治寒热错杂之痞证,临床上多用于胃肠功能障碍性疾病,如反流性食管炎、功能性消化不良等^[6]。

目前已有临床试验表明半夏泻心汤加减治疗反流性食管炎能有效提高临床疗效,但由于样本量大小不一,缺乏一定的说服力。本研究旨在通过全面搜集有关半夏泻心汤加减治疗反流性食管炎的随机对照试验(RCTs),运用 Cochrane 系统评价方法,为半夏泻心汤加减治疗反流性食管炎的有效性和安全性提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 采用半夏泻心汤加减治疗反流性食管炎所有的随机对照试验,无论是否实施盲法、分配隐藏及报道失访和退出情况,文种限定为中英文。

1.1.2 研究对象 所有患者临床诊断均符合反流性食管炎的诊断,诊断标准级别不限;患者年龄、性别以及病例来源均不限,组间基线资料具有良好一致性;患者无合并严重的心肝肾功能异常以及其他消化系统疾病。

1.1.3 干预措施 试验组采用半夏泻心汤加减治疗方案,对照组单纯采用常规西医治疗方案。

1.1.4 结局指标 主要结局指标,临床综合疗效(治愈:临床症状和体征均消失,胃镜检查幽门口反流消失,胃黏膜水

肿、糜烂均消失;显效:临床症状和体征均明显好转,胃镜检查幽门口反流减少,胃黏膜水肿、糜烂均明显好转;有效:临床症状和体征均减轻,胃镜检查幽门口反流稍减少,胃黏膜水肿、糜烂均减轻;无效:临床症状、体征、黏膜及组织学无明显改变甚至加重^[7]);次要结局指标,内镜下疗效、随访复发率。

1.2 排除标准 ①非随机对照试验,如临床综述、不良反应报道、动物实验、药理学、药代动力学、基础研究、摘要和病例报告等研究;②非 RE 患者;③未设对照组或采用自身对照的研究;④采用半夏泻心汤加减联合其他药物治疗的研究;⑤排除妊娠、哺乳期患者以及幽门梗阻、贲门切除术后和胃全切术后等患者;⑥疗效评价指标不符合要求的研究;⑦重复发表、资料无法提取或存在其他较混乱标志的文献。

1.3 检索策略 计算机检索 Pubmed, The Cochrane Library, Embase, 中国期刊全文数据库(CNKI), 中国生物医学文献数据库(CBM), 中国科技期刊全文数据库(VIP)和万方数据库等,检索时间限定为建库至 2015 年 6 月 20 日,并追索纳入研究的参考文献。中文检索词:“半夏泻心汤”,“反流性食管炎”,“反流性食道炎”,“食管炎”,“食道炎”;英文检索词:“Banxia Xiexin Tang”,“reflux esophagitis (RE)”,“peptic esophagitis”,“esophagitides, reflux”,“esophagitides, peptic”。检索采用主题词结合自由词的方式进行,检索策略经过多次预检索后确定,辅以灰色文献检索,即与本领域专家以及通信作者联系获得上述检索未能获取的重要信息。中文检索式:(“半夏泻心汤”)AND(“反流性食管炎”OR“反流性食道炎”OR“食管炎”OR“食道炎”);英文检索式:(“Banxia Xiexin Tang”)AND(“reflux esophagitis”OR“RE”OR“peptic esophagitis”OR“esophagitides, reflux”OR“esophagitides, peptic”)。

1.4 文献质量评价与资料提取 由两名评价员独立根据纳入与排除标准筛选文献,排除明显不相关的文献并交叉核对结果,如遇分歧,由第三方参与讨论决定。纳入研究的方法学质量按 Cochrane 协作网的风险偏倚评估工具进行评价,主要条目包括:①随机分配方法的应用;②盲法的实施;③分配隐藏的实施;④结果数据的完整性,如有失访或退出,是否采用意向治疗分析(ITT 分析);⑤选择性报告;⑥其他偏倚。提取资料项目包括患者各种信息、随机分配的病例数、研究方法学质量信息、干预和对照措施的方法、疗程、疗效测量指标的变化、治疗有效率与副作用发生情况等。

1.5 统计分析 统计软件用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.3 版软件。二分类变量使用比值比 (OR) 作为疗效指标分析的统计量,连续性变量使用加权均数差 (WMD),并给出 95% 可信区间 (CI)。采用卡方检验对试验结果进行检验,若异质性检验结果无统计学意义 ($P > 0.05, I^2 < 50%$),则采用固定效应模型进行疗效合并分析,若异质性检验结果具有统计学意义 ($P \leq 0.05, I^2 \geq 50%$),则采用随机效应模型进行疗效合并分析,同时谨慎解释分析结果。由于其他原因造成数据无法进行合并分析时则应采用描述性分析。

表 1 纳入研究基本特征

Table 1 Characteristics of included studies

纳入研究	样本量 (T/C)/例	年龄/岁	性别 (男/女)/例	对照组干预措施	结局指标	疗程
曹卫跃 2013 ^[19]	32/32	31 ~ 68	48/16	多潘立酮 10 mg, <i>tid</i> ; 雷尼替丁胶囊 150 mg, <i>bid</i>	①	8 周
金虎兵 2012 ^[15]	36/32	21 ~ 60	39/29	奥美拉唑 20 mg, <i>bid</i> ; 吗丁啉 10 mg, <i>tid</i>	①	8 周
洗木森 2006 ^[13]	31/30	17 ~ 64	34/27	吗丁啉 10 mg, <i>tid</i> ; 法莫替丁 20 mg, <i>bid</i>	①	6 周
侯静霞 2012 ^[14]	48/20	28 ~ 70	32/36	奥美拉唑 20 mg, <i>qd</i> ; 莫沙必利 5 mg, <i>qd</i>	①③	30 d
陈康远 2009 ^[9]	90/60	18 ~ 69	95/55	奥美拉唑 20 mg, <i>bid</i>	①③	8 周
刘怀跃 2010 ^[11]	30/30	30 ~ 53	26/34	多潘立酮 10 mg, <i>tid</i> ; 雷尼替丁胶囊 150 mg, <i>bid</i>	①	1 月
康新奇 2014 ^[12]	31/31	41 ~ 67	未提	多潘立酮 10 mg, <i>tid</i> ; 雷尼替丁胶囊 150 mg, <i>bid</i>	①	1 月
郭凤翔 2014 ^[10]	40/40	23 ~ 69	44/36	雷贝拉唑 10 mg, <i>qd</i> ; 莫沙必利 5 mg, <i>tid</i>	①	8 周
芦蔚 2010 ^[16]	39/39	20 ~ 65	39/39	奥美拉唑 20 mg, <i>qd</i> ; 莫沙必利 5 mg, <i>tid</i>	①	4 周
刘玉萍 2006 ^[18]	40/40	19 ~ 63	40/40	吗丁啉 10 mg, <i>tid</i> ; 奥克 20 mg, <i>qd</i>	①	4 周
沈艳莉 2012 ^[8]	43/40	26 ~ 70	43/40	奥美拉唑 20 mg, <i>bid</i> ; 多潘立酮 10 mg, <i>tid</i>	①②	56 d
杨增文 2010 ^[17]	30/30	61 ~ 82	45/15	埃索美拉唑 20 mg, <i>bid</i> ; 多潘立酮 10 mg, <i>tid</i>	①②	8 周

注: T/C. 试验组/对照组; 试验组干预措施均为“半夏泻心汤加减”; ①. 临床综合疗效; ②. 胃镜下疗效; ③. 复发率。

2.2 纳入研究方法学质量评价 所纳入的 12 项研究^[8-19]均提及随机分配,其中仅有 2 项研究^[8,10]采用“随机数字表法”,其余 10 项研究^[9,11-19]随机方法均未进行详细描述;所有研究均未说明是否实施盲法(包括实施者、受试者与结果评价者均施盲);5 项研究^[9,13-15,18]报道未有病例失访和退出情况;所有研究均未说明是否采用分配隐藏;所有研究均不清楚是否有选择性报道结果,均不清楚是否有其他偏倚;所有研究均提及患者年龄、性别、病程分级等基线资料具有可比性。采用 Cochrane 协作网的风险偏倚评估工具进行纳入研究的方法学质量评价。见图 2。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 半夏泻心汤加减治疗反流性食管炎临床综合疗效的 Meta 分析 所纳入的 12 个 RCTs^[8-19]均报道了临床综合疗效,共有 914 例患者,其中试验组 490 例,对照组 424 例。异质性检验分析显示 12 个研究间存在统计学同质性 ($P = 0.90, I^2 = 0%$),因此可采用固定效应模型合并分析。Meta 分析结果显示,半夏泻心汤加减组与常规西医治疗组差异具有统计学意义 ($P < 0.000 01$),临床综合疗效的合并效应量以及 95% CI 为 [OR = 3.41, 95% CI (2.22, 5.23)],说明相比于常规西医治疗,半夏泻心汤加减治疗对提高反流性食管炎

敏感性分析:对纳入研究合并效应量的影响程度和结果的可靠性进行分析。发表偏倚分析:绘制漏斗图,观察其分布形态,判断上是否有潜在发表偏倚存在。

2 结果

2.1 检索结果及纳入研究基本特征 电子数据库检出 297 篇文献,经过 Note Express 软件查重剔除文献 112 篇,阅读题目和摘要排除 150 篇,后阅读全文排除 23 篇,必要时打电话或发邮件咨询作者后,最终纳入 12 个随机对照试验,共 914 例患者。见表 1,图 1。

的临床综合疗效更具优势。见图 3。

2.3.2 半夏泻心汤加减治疗反流性食管炎胃镜下疗效的 Meta 分析 所纳入的 8 个 RCTs^[8-12,16-17,19]均报道了胃镜下疗效,共有 637 例患者,其中试验组 275 例,对照组 226 例。异质性检验分析显示 8 个研究间存在统计学同质性 ($P = 0.53, I^2 = 0%$),因此可采用固定效应模型合并分析。Meta 分析结果显示,半夏泻心汤加减组与常规西医治疗组差异具有统计学意义 ($P = 0.03$),胃镜下疗效的合并效应量以及 95% CI 为 [OR = 1.58, 95% CI (1.04, 2.41)],说明相比于常规西医治疗,半夏泻心汤加减治疗对提高反流性食管炎的胃镜下疗效更具优势。见图 4。

2.3.3 半夏泻心汤加减治疗反流性食管炎复发率的 Meta 分析 所纳入的 5 个 RCTs^[9,13-15,18]均报道了复发率,共有 427 例患者,其中试验组 245 例,对照组 182 例。异质性检验分析显示 5 个研究间存在统计学同质性 ($P = 0.71, I^2 = 0%$),因此可采用固定效应模型合并分析。Meta 分析结果显示,半夏泻心汤加减组与常规西医治疗组差异具有统计学意义 ($P < 0.000 01$),临床综合疗效的合并效应量以及 95% CI 为 [OR = 0.23, 95% CI (0.14, 0.40)],说明相比于常规西医治疗,半夏泻心汤加减治疗对降低反流性食管炎的复发率

更具优势。见图 5。

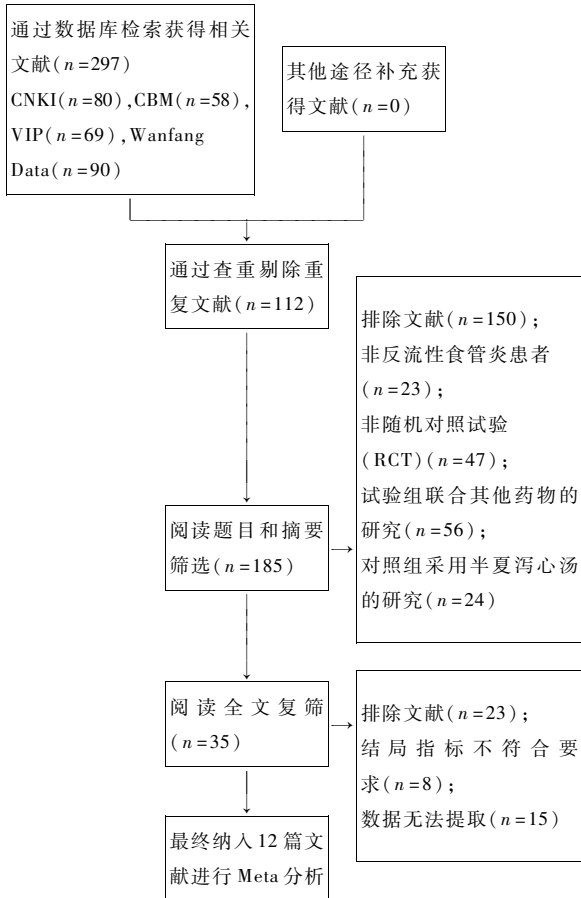


图 1 文献检索流程

Fig.1 Literature retrieval process

2.4 敏感性分析 基于半夏泻心汤加减治疗反流性食管炎临床综合疗效比较的 Meta 分析结果,逐一排除某个研究重新进行统计分析并得出结果与未排除之前的结果比较,无显著性差异,说明半夏泻心汤加减治疗反流性食管炎临床综合疗效的 Meta 分析结果较为稳定可靠。

2.5 安全性评价 纳入 12 项研究中仅有 1 项研究^[9]跟踪报道了不良反应情况:治疗组未见明显不良反应发生,对照

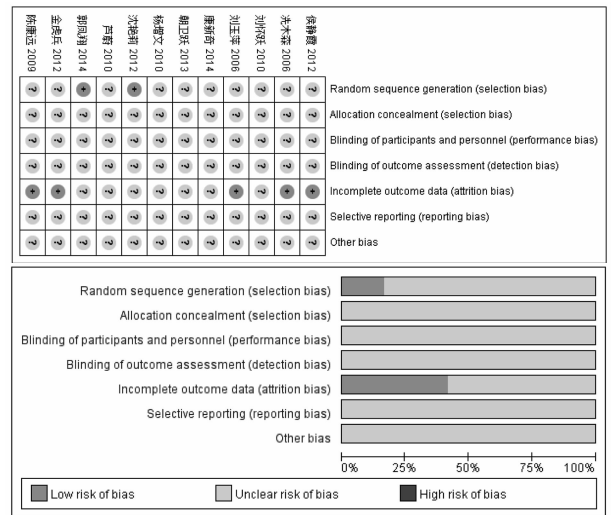


图 2 纳入研究的方法学质量评价

Fig.2 Quality assessment of methodology of included studies

组有 14 例出现不同程度的不良反应,其中恶心 4 例、头痛 7 例、腹痛 2 例、腰酸 1 例,但均能坚持服药至疗程结束,且继续服药后上述不良反应有所减轻。

2.6 发表偏倚 以纳入各项研究的 OR 值为横坐标,OR 值对数标准误 $SE(\log[OR])$ 的倒数为纵坐标,对半夏泻心汤加减治疗反流性食管炎的临床综合疗效进行“漏斗图”分析。“漏斗图”显示不对称,提示可能存在发表偏倚或者试验方法学质量低下,阴性结果的试验可能未发表。见图 6。

3 讨论

3.1 疗效分析 共纳入 12 个随机对照试验,共 914 例患者。Meta 分析结果表明:半夏泻心汤加减治疗反流性食管炎比西医常规方案治疗更具优势,能显著提高临床综合疗效、内镜下疗效及降低复发率。但鉴于本系统评价纳入的所有研究方法学和报告质量均不高,且样本量较少,故本研究结论为临床提供依据的可靠性尚有所欠缺,半夏泻心汤加减治疗反流性食管炎的有效性以及安全性仍需要严格的、大样本、多中心的随机对照试验加以验证。

3.2 本研究的局限性 ①纳入研究方法学质量总体较差。

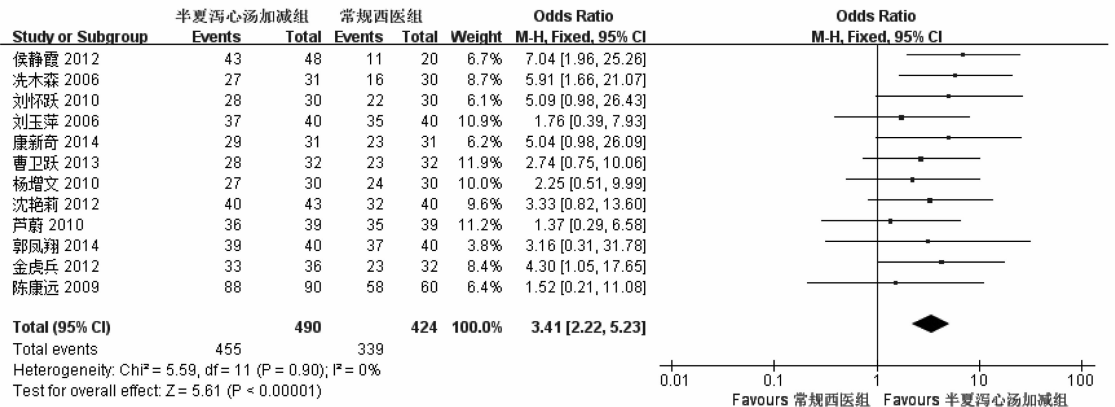


图 3 临床综合疗效的 Meta 分析

Fig.3 Meta-analysis of comprehensive clinical efficacy

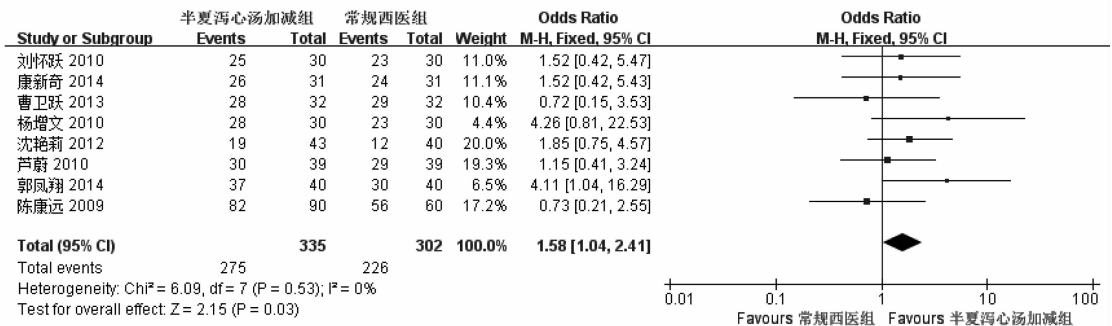


图 4 胃镜下疗效的 Meta 分析

Fig. 4 Meta-analysis of efficacy under gastroscopy

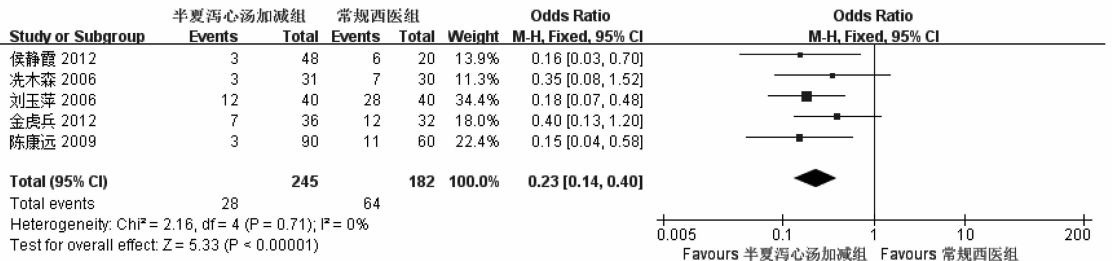


图 5 复发率的 Meta 分析

Fig. 5 Meta-analysis of recurrence rate

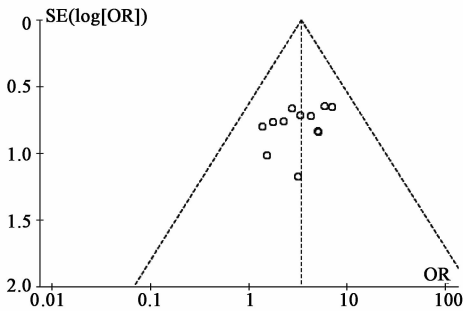


图 6 临床综合疗效的漏斗分析

Fig. 6 Funnel plot of comprehensive clinical efficacy

所纳入的 12 项研究均提及随机分配,但仅有 2 项研究采用“随机数字表法”;所有研究均未说明是否采用分配隐藏方案,如若不实施分配隐藏容易导致选择性偏倚;所有研究均未说明是否实施盲法,如若受试者和实施者皆不设盲,则可能导致实施偏倚;如若结果测量者不设盲,则可能导致测量偏倚;仅有 5 项研究报道病例无退出和失访情况,如若存在退出和失访,有可能影响结果真实性。②所纳入研究的样本量较小,且没有说明样本量估算依据,可能导致检验效能降低。③干预措施的选择:对照组采用的常规西医治疗基本一致,包括抑酸护胃药等常规对症处理;试验组均采用口服半夏泻心汤加减治疗,然而加减方多根据作者经验组方,加减依据均未注明出处,造成了干预措施的多样化,因此本研究将半夏泻心汤加减疗法总体合并分析,只能看出半夏泻心汤加减疗法的总体趋势,并不能得出具体的结论。④由于本研究纳入文献数量有限,试验设计不规范,降低了系统评价的

推荐等级和证据强度。⑤“漏斗图”分析提示可能有发表偏倚存在,因此需加强灰色文献的检索,并期待更多高质量临床随机对照试验的开展和发表。

3.3 对今后研究的启示 由于近年来国内开展中医药治疗效果临床研究较多,但研究的方法学质量普遍较低,推荐预先进行流行病学调查,了解本病中医证候分布规律,采用国际公认的诊断和疗效标准,最后形成客观依据。因此,今后的临床研究报告应该注意以下几点:①临床研究应详细描述随机化的具体方案(包括随机序列产生的方法等);②随机方案的隐藏方案;③研究期间病例的退出和失访情况均应详细记录并采用意向治疗分析(ITT 分析)报告;④尽可能使用盲法以保持组间可比性减少偏倚产生;⑤诊断标准和疗效评价标准应采用国际公认的标准进行,并尽量避免使用主观的结局指标,减少人为因素对结果真实性的影响;⑥临床研究应事先进行样本量估算,并说明依据,提高检验效能。同时应注重不良反应结果报道的规范化,注重阴性结果的报道。

3.4 研究意义 反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)是由抗反流机制降低(食管括约肌松弛)和反流物对食管黏膜持续攻击(胃酸和胃蛋白酶)造成的消化道动力障碍性疾病。临床表现主要以反酸、烧心和胸骨后疼痛为主。目前西医治疗方案主要以抑酸和促胃肠动力药为主,但毒副作用大且复发率较高,患者耐受性较差^[20]。RE 属于中医“反酸”、“嘈杂”、“胸痛”和“胃痞”等范畴,中医学认为,食管属胃,脾胃相表里,共主水谷精微的运化和输步,又脾胃与肝密切相关,故 RE 病位在胃,与肝、脾、胃相关^[21]。半夏泻心汤具有平调寒热、消痞散结之功,方由半夏、黄芩、黄连、干姜、人参、大枣、炙甘草组成,主治寒热错杂之痞证,临床上多用于胃肠功

能障碍性疾病,如反流性食管炎、功能性消化不良等。近年来,有研究报道半夏泻心汤加减治疗 RE 取得了较好的临床疗效,且毒副作用少,复发率低,价格低廉,易于被患者接受^[22]。

综上所述,本研究从目前的临床随机对照试验中提取有效数据,进行系统评价和 Meta 分析,评估半夏泻心汤加减治疗反流性食管炎的临床效果,以期治为临床用药提供参考,改善反流性食管炎患者的生存质量,同时也减轻社会关于治疗反流性食管炎所造成的经济和家庭负担。

[参考文献]

[1] 张彦,靳锦,张林. 失笑散加味治疗反流性食管炎 67 例[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(16):328-330.

[2] Kassim S K, Touny E M, Guinaidy E M, et al. Serum nitrates and vasoactive peptide in patients with gastroesophageal reflux disease[J]. Clin Biochem, 2002, 35(8):641-647.

[3] 于强. 反流性食管炎基础研究进展[J]. 医学综述, 2009,4(15):1202-1204.

[4] 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组. 胃食管反流病治疗共识意见[J]. 现代消化及介入诊疗,2008, 13(1):71-72.

[5] 李焱,郑玉. 加减黄连汤治疗反流性食管炎 38 例临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(6):262-263.

[6] 童荣生,肖开春,李晋奇. 半夏泻心汤调节胃肠动力的物质基础研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(3):160-163.

[7] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京:中国医药科技出版社,1996.

[8] 沈艳莉. 半夏泻心汤治疗反流性食管炎疗效观察[J]. 辽宁中医药大学学报,2012,14(8):180-181.

[9] 陈康远,刘晖,曾韵萍. 半夏泻心汤加味治疗反流性食管炎 90 例临床观察[J]. 新中医,2009,41(5):24-26.

[10] 郭凤翔. 半夏泻心汤加味治疗肝胃郁热型反流性食

管炎的疗效观察[J]. 中国医药指南,2014,12(32):276-277.

[11] 刘怀跃,赵智龙,杨立国. 半夏泻心汤加味治疗反流性食管炎肝胃郁热证的临床观察[J]. 疑难病杂志, 2010,9(10):764-766.

[12] 康新奇,康正,刘琳. 半夏泻心汤加味治疗反流性食管炎肝胃郁热证的临床表现[J]. 中国医药指南, 2014,12(4):183-184.

[13] 冼木森,胡惠珍. 半夏泻心汤加味治疗反流性食管炎 31 例疗效观察[J]. 中国实用乡村医生杂志, 2006,13(8):44-45.

[14] 侯静霞. 半夏泻心汤加味治疗反流性食管炎 48 例[J]. 河南中医,2012,32(8):971-972.

[15] 金虎兵. 半夏泻心汤加减治疗反流性食管炎 36 例[J]. 中国社区医师:医学专业,2012,14(36):182-183.

[16] 卢蔚,刘新文,李勇. 半夏泻心汤治疗反流性食管炎[J]. 中国中医药现代远程教育,2010,8(13):96-97.

[17] 杨增文. 半夏泻心汤治疗老年反流性食管炎[J]. 中国中医药咨讯,2010,2(15):246-250.

[18] 刘玉萍. 半夏泻心汤治疗反流性食管炎 40 例[J]. 山西中医,2006,22(4):20-21.

[19] 曹卫跃. 半夏泻心汤加减治疗反流性食管炎 32 例[J]. 中国中西医结合消化杂志,2013,21(3):155-156.

[20] Schenk B E, Kuipers E J, Klinkenberg-Knol E C, et al. Omeprazole as a diagnostic tool in gastroesophageal reflux disease[J]. Am J Gastroenterol, 1997, 92(11):1997-2000.

[21] 冯云霞,时昭红,张介眉. 调中颗粒对反流性食管炎大鼠食管黏膜脑肠肽和一氧化氮合酶的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(15):154-157.

[22] 李德科,唐荣伟,赵淑芹. 半夏泻心汤加味配伍吗丁啉辅助治疗功能性消化不良[J]. 中国实验方剂学杂志,2014,20(22):203-206.

[责任编辑 邹晓翠]