

# 左金丸治疗胃食管反流病的研究进展

曹家琪, 庄田畋\*, 陆廷飞

贵州中医药大学基础医学院, 贵州 贵阳

收稿日期: 2024年1月18日; 录用日期: 2024年3月11日; 发布日期: 2024年3月15日

## 摘要

左金丸是中医的经典名方, 出自朱丹溪《丹溪心法》, 是由黄连和吴茱萸按照6:1的比例配制而成的, 具有清肝泻火、降逆止呕、和胃止痛等功效, 主要用于治疗肝火犯胃所致的胁痛、胃脘、肋肋胀满疼痛, 嗝气, 呕吐, 呃逆, 吞酸嘈杂等症状。近年来, 关于左金丸的现代药理及作用机制的研究有很多, 特别是在治疗胃食管反流病方面取得了一定的研究进展。该文从古今应用及药理机制等方面对其治疗胃食管反流病进行论述。

## 关键词

左金丸, 胃食管反流病, GERD, 临床疗效

# Research Progress of Zuojin Pills in the Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease

Jiaqi Cao, Tiantian Zhuang\*, Tingfei Lu

School of Basic Medicine, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang Guizhou

Received: Jan. 18<sup>th</sup>, 2024; accepted: Mar. 11<sup>th</sup>, 2024; published: Mar. 15<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

Zuojin Pill is a classic Chinese medicine prescription, derived from Zhu Danxi's *Danxixin Method*, which is formulated by Coptis and Wuzhuyu in accordance with the ratio of 6:1. It has the effects of clearing the liver and purging fire, reducing nausea and stopping vomiting, and stomach-relieving pain. It is mainly used for the treatment of hypochondriac pain, stomach distension and pain,

\*通讯作者。

belching, vomiting, hiccup, acid swallowing and noise caused by liver fire attacking the stomach. In recent years, there have been many researches on the modern pharmacology and mechanism of Zuojin pills, especially in the treatment of gastroesophageal reflux disease. This paper discusses its application in ancient and modern times and its pharmacological mechanism in the treatment of gastroesophageal reflux disease.

## Keywords

Zuojin Pills, Gastroesophageal Reflux Disease, GERD, Clinical Effects

Copyright © 2024 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. 研究背景

胃食管反流病(GERD)为临床上常见的消化系统慢性疾病[1],是一种以胃和十二指肠中的内容物反流进入食管及以上部位,如:咽、喉或呼吸道等处[2],可导致食管黏膜破损,出现充血、水肿,甚至糜烂、溃疡等局部炎症病损的病理改变[3],从而引起相应临床表现的疾病。主要包括反流性食管炎(RE)、非糜烂性反流病(NERD)及 Barrett 食管(BE)三个类型[4]。以烧灼痛、反酸、烧心为其典型表现[5],大多伴有嗝气、上腹部胀痛、剑突下或胸骨后烧灼感,甚至疼痛等不适[6],也有少部分患者出现哮喘、声音嘶哑、慢性咽炎、吞咽困难或疼痛,慢性咳嗽等相关症状[7]。随着社会的不断发展,人们的生活节奏加快,生活方式及饮食习惯不断改变,这就促使 GERD 的发生率逐年增高[8],具有一定的癌变风险[9]。且中国的 GERD 患病率总体呈现出南低北高的趋势,研究表明 GERD 与年龄、性别、吸烟、体重指数(BMI)增加、过度饮酒、阿司匹林、非甾体抗炎药、抗胆碱能药物、体力劳动与饮食、生活习惯等存在相关性。GERD 的症状容易与很多其他疾病混淆,患者往往意识不到自己已经患了该病,即使知道也因对该病缺乏了解而没有引起足够的重视。GERD 的危害包括降低患者生活质量,造成各种并发症,甚至癌变、死亡。GERD 的各种症状,都会反复发作,造成患者生活上的长期困扰,而且往往夜间更明显,影响睡眠,让人烦恼,而因疾病而恶化的心理、精神状态又会加重疾病,造成恶性循环。GERD 若不及时治疗,会带来并发症,如哮喘、吸入性肺炎、肺纤维化、中耳炎、食管狭窄等,使患者承受更多痛苦,生活质量更差。GERD 使胃酸和胆汁反复刺激食管黏膜,导致其糜烂、溃疡,久而久之,会导致食管癌的发生。当反流的胃酸进入气管后,会引起严重的呼吸道反应,甚至可能导致患者发生喉痉挛而死亡。GERD 的全球患病人数呈逐年增长趋势,从 1990 年至 2019 年增加了 77.53% [10],全球成人 GERD 平均患病率为 13.3%,亚洲为 10.0%,患病率随年龄的增长而增长[11]。如果未进行及时且有效地治疗,则会严重影响患者的生活质量及身心健康[12] [13],其病程长且极易复发[14]。该病的发病机制复杂,至今尚未阐明,受多种因素的影响[15]。目前西医主要以抑酸药(质子泵抑制剂首选[16])、促胃动力药、胃黏膜保护剂等药物对症治疗为主[17],但临床治疗周期一般较长,治疗效果也不尽相同,仅能暂缓病情,药物敏感性低且存在一定的药物依赖性,不易耐受,不良反应较多且容易复发等弊端[18],长期药物治疗会给患者带来身体的不良反应、生活经济压力和心理负担,患者有出现抑郁的倾向,会加重病情[19],药物治疗虽然能够有效缓解症状,但是也需要搭配其他的治疗方法,如改变饮食习惯,避免食用刺激性食物和过饱等,对于缓解症状和预防症状复发都有很大的帮助。同时,还需要定期检查胃食管反流病情,如胃镜等检查,以便及时调整治疗方案。且反复就诊易耗费大量的卫生资源[20]。中医药对治疗胃食管反流具有特殊优势,特别是在

改善临床症状、减少并发症、降低复发率等方面[21]，近年来，运用左金丸治疗 GERD 的研究不断增多，临床治疗效果更加显著。

## 2. 研究意义

研究表明，左金丸加味治疗 GERD 在总有效率明显优于常规西医治疗方法[22]，在辨证论治基础上，联合其他中药验方可明显改善临床症状、显著提高该病的有效率、降低复发率。但就目前而言，左金丸治疗 GERD 的研究还比较有限，缺乏大规模、双盲、安慰剂对照的临床研究[23]。因此，左金丸治疗 GERD 的研究意义主要在于探索中医药治疗本病的新方法，如果左金丸治疗 GERD 的疗效得到更为证实，将为中医药治疗 GERD 提供一种高效的方法，也将进一步丰富 GERD 的治疗手段，为 GERD 的治疗提供一种新的选择。同时这些研究将有助于推动中医药现代化，提高中医药在国际上的认可度和影响力。

## 3. 研究现状

### 3.1. GERD 的病因病机

#### 3.1.1. 西医病因病机

本病的病因是多方面的，西医认为，食管及胃运动动力障碍是 GERD 的主要病理及生理学基础，主要表现为食管道体的运动功能、LES 抗反流功能及胃的运动功能障碍，其中食管下括约肌功能异常[24]是最主要的病因。引起这些病理的原因除其本身的解剖结构问题(如食道裂孔疝[25]、贲门失弛缓症术后[26]等)之外，一些疾病(如糖尿病)、药物(如平滑肌松弛剂)、不良生活习惯[27] (如长期吸烟、饮酒)、饮食[28] (如高脂饮食、巧克力、咖啡等)也会影响得 LES 功能障碍，从而诱发胃食管反流。此外，食管清除作用降低[29] (食管动力障碍或唾液腺功能等所致)、食管黏膜屏障功能降低、胃酸和胃蛋白酶、腹内压增高及心理因素[30]、肥胖[31]、妊娠[32]等因素也可能导致 GERD 的发生。

#### 3.1.2. 中医病因病机

中医学典籍中并无 GERD 的特指的病种病名，也无相关记录，但其类似病症却是有迹可循。现代依据其临床症状表现及病因病机，可纳入“吐酸”、“吞酸”、“嘈杂”等中医疾病范畴中，2009 年《GERD 中医诊疗共识意见》[33]中，将 GERD 的中医病名定为“吐酸病”“食管瘁”，与酸反流相关，多种因素共同参与。对于本病的病因病机，祖国医学典籍中有许多的论述。《素问·至真要大论篇》云：“诸呕吐酸，暴迫下注，皆属于热”，“诸逆冲上，皆属于火”，是关于该病最早的阐述，提出其病因病机属于“火”和“热”的范畴；《灵枢》曰：“邪在胆，逆在胃，胆液泄则口苦，胃气逆则呕苦”丰富其论述，认为本病病位在食管，与肝胆脾胃密切相关[34]；《黄帝内经》中认为吐酸是由于胃火上逆造成[35]；《丹溪心法》曰：“吞酸者，湿热布积于肝，而出于肺胃之间”，指出本病与肝脾胃相关。以中医学整体观为指导进行辨证论治，认为 GERD 是一种涉及多器官、多脏腑的病变，其发生以脾胃虚损为其主要病因，以气郁痰阻为其关键因素，以正虚邪侵为重要病因[36]。

近些年来，诸多医家也对该病的病因病机进行更深的研究，都有各自的理解，其中有从脾胃升降之枢纽而论，亦有从肝胃不和、胃气上逆及中焦气机升降失常等而论，其次便是从痰湿、淤血等病理产物而论。综上所述，不论是从何角度出发，本病的病位在食管，由胃所主，病因可为情志、饮食、体质等因素[37]，发病机制与肝、胆、胃等脏腑密切相关[38]，主要病机在于胃气上逆、胃酸反流所致。胃气上逆的原因有虚实两端，实证多为肝郁化火、湿热蕴结、痰湿内阻等，虚证多为脾胃虚弱、胃阴不足等。机体或因感受外邪所致脾胃气滞，或因饮食不节所致脾胃受损、酿生痰湿，或因情志失调所致肝气郁结、

横逆于胃，或因脾胃虚弱所致胃失和降、运化失司等，则可出现相关吐酸、胸骨后疼痛、反酸、烧心等症状。现大多数研究认为，GERD 的中医证型主要分为肝胃不和、肝胃郁热、脾胃湿热、痰气郁结、胆热犯胃、脾虚气滞、气虚血瘀等，其中认为 GERD 以肝胃郁热、肝胃不和、脾胃虚寒 3 种证型较为居多 [39] [40]。李亚鼎等 [41] 的研究表明左金丸、柴芍六君汤合左金丸治疗肝胃郁热型 GERD 的有效率更高，疗效更好，杨坤等 [42] 的研究认为柴胡疏肝散合左金丸加减方治疗肝胃郁热型 GERD 的疗效确切，可有效缓解患者反流、腹胀、胃脘灼痛等症状，对病情恢复具有积极意义。

### 3.2. 左金丸的配伍特点

左金丸属泻火剂，方中黄连与吴茱萸为对，黄连作为君药，主要发挥清胃热、泻心火等作用，可以治疗胃火亢盛、心火上炎等病症；吴茱萸则具有疏肝解郁、和胃降逆等作用，可以治疗肝气郁结、胃气上逆等病症。两药以特殊的比例配伍，可以清泻肝火、降逆止呕，对于肝火犯胃型及肝胃郁热型 GERD 患者有很好的治疗效果 [43]。其配伍特点主要体现在以下几个方面：1) 首先，辛开苦降 [44]，即黄连味苦，入肝胃二经，清胃热，抑制火性上炎，使胃气得降配伍为辛的吴茱萸，既能疏肝解郁，又能清胃泻火；2) 其次，肝胃同治 [45]，即两者均可入肝胃二经，同时治疗肝和胃两个脏腑的病变，以达到调和肝胃的作用；3) 最后，寒热并用 [46]，即黄连苦寒，可泻肝火，使肝火得清，而不得横逆于胃，吴茱萸辛温，可制约黄连苦寒之性，使泻火而无凉遏之弊 [47]，一寒一热，既能清泻肝火，又能温中散寒，这种寒热并用的方式使得药物能够平衡阴阳，达到治疗疾病的目的。这些特点使其有泻肝火、行湿、开痞结的功效，能够有效地治疗肝火犯胃、嘈杂吞酸、呕吐胁痛、筋疝痞结、霍乱转筋等证。

但需要注意的是，方中黄连偏于苦寒，用量不宜过大，服药也不宜过长，需根据其症状变化而减量，以免损伤正气，也不必拘泥于黄连与吴茱萸 6:1 的比例 [48]，应根据患者症状辨证论治，依据其火热轻重、寒热之别调整用量，灵活运用。

### 3.3. 左金丸的现代研究

#### 3.3.1. 左金丸的现代药理研究

在现代药理研究发现，左金丸具有以下药理作用：1) 抑酸作用：黄连中提取的小檗碱能够抑制  $H^+K^+-ATP$  酶活性，可抑制胃酸分泌 [49] [50]；2) 抗溃疡作用 [51]：左金丸可以促进实验性大鼠胃小弯溃疡愈合，其疗效明显高于雷尼替丁组和生理盐水组 [52] [53]，左金丸还能提高实验性胃溃疡大鼠的胃黏膜 PGE2 含量 [54]，增强胃黏膜屏障，保护胃黏膜，促进实验性胃溃疡愈合。左金丸中活性成分主要是通过调控多个靶点、多个信号通路来实现发挥抗胃溃疡的作用 [55]；3) 抗炎作用：吴丽红通过动物实验研究证明左金丸可以通过 AKT、EGFR、ESR1、PIK3RI 等关键靶点及参与代谢途径、癌症途径、等信号通路来抑制急性炎症反应 [56]，缓解肠道黏膜炎症，减轻炎症引起的疼痛和肿胀，对炎症早期的毛细血管通透性增加、渗出和水肿有明显的抑制作用，并对炎症晚期的肉芽组织增生也有明显的抑制作用；4) 抗菌作用：左金丸中的黄连和吴茱萸都具有一定的抗菌作用，特别是吴茱萸中的吴茱萸碱成分抗菌作用，可以有效地抑制金黄色葡萄球菌、幽门螺旋杆菌等细菌的生长 [57]；5) 调节胃肠动力作用：左金丸可以促进胃肠道的蠕动 [58]，增强胃肠动力，缓解消化不良等症状；6) 抗肿瘤作用：研究表明，左金丸具有显著的抗肿瘤效果，能够按时间和浓度依赖的方式抑制胃癌耐药细胞 SGC7901/DDP 的增殖，同时降低其葡萄糖摄取率和乳酸含量。这种作用可能与影响糖酵解的过程有关 [59]。左金丸对小鼠移植性实体瘤的生长有一定的抑制作用，能延长荷瘤小鼠的存活时间 [60]。左金丸及其主要成分吴茱萸碱、小檗碱可通过多途径、多靶点抑制肿瘤细胞增殖、诱导细胞凋亡、抑制侵袭转移、逆转肿瘤细胞 MDR [61]；7) 其他作用：此外，左金丸还具有镇痛及缓解平滑肌痉挛等药理作用 [62] [63] [64]。

总的来说,左金丸在消化道方面的药理作用主要是通过调节胃肠功能、抗炎和抗酸来实现的。这些作用使得左金丸成为治疗胃炎、胃溃疡、反流性食管炎等消化道疾病的有效药物。

### 3.3.2. 左金丸治疗胃肠疾病的现代临床研究

近年来,左金丸加味治疗消化系统疾病的临床研究取得了一定的进展。研究表明,左金丸可以抑制胃酸分泌,保护胃黏膜,促进溃疡愈合,治疗消化性溃疡;可以改善慢性胃炎患者的胃痛、胃胀、反酸等症状,用于治疗慢性胃炎[65];可以调节胃肠运动,促进胃肠排空,缓解功能性消化不良患者的餐后不适症状,用于功能性消化不良的治疗,且恢复快,不良反应较少,安全可靠[66];还可以提供抑制胃酸分泌,减轻反流症状,促进食管黏膜的修复,治疗 GERD。

### 3.3.3. 左金丸治疗 GERD 的作用机制

虽然左金丸在中医临床上被广泛应用于治疗胃肠道疾病,但其治疗 GERD 的临床研究相对较少,具体的作用机制也尚不完全清楚[67] [68]。一些研究表明,左金丸可能通过以下机制对 GERD 产生治疗作用:1) 抑制胃酸分泌:左金丸中的黄连和吴茱萸都具有一定的抑制胃酸分泌的作用,可以减少胃酸对食管的刺激,缓解烧心、反酸等症状;2) 抗炎作用:左金丸中的黄连和吴茱萸还具有一定的抗炎作用,可以减轻食管炎症反应,缓解疼痛和不适感;3) 促进胃肠蠕动:左金丸中的黄连和吴茱萸可以促进胃肠蠕动,加快食物的消化和排泄,减少胃内容物反流至食管的机会。4) 调节情志:中医认为,肝火犯胃是 GERD 的重要病因之一,左金丸中的黄连和吴茱萸可以清热泻火、疏肝解郁,调节情志,缓解精神压力,从而对 GERD 产生治疗作用,现代研究发现,左金丸可通过 THPH2/5-HT 途径可以改善小鼠慢性不可预测的应激性抑郁样行为和胃肠功能障碍[69],主要是左金丸能够提高海马中 BDNF、5-HT 和 TPH2 的表达,并恢复肠道肌肉之间多巴胺能和 GABA 能神经元的比例,体外实验表明,通过调节 TPH2 泛素化对神经元具有保护作用,从而抑制 CORT 诱导的 PC12 细胞凋亡。因此,TPH2 可能是治疗伴有胃肠功能障碍的抑郁症的潜在靶点;崔国良[70]、余国华[71]等的研究发现显著下调了 GERD 模型大鼠血清 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  的水平,改善了 GERD 大鼠食管黏膜病理,结果表明左金丸通过其主要药效成分小檗碱和吴茱萸碱发挥抗炎作用治疗 GERD,其作用机制可能是通过靶向 TAS2R38 和 TRPV1 实现。

总的来说,一些小规模的临床研究表明,左金丸可以通过抗酸、抗反流,减轻胃酸对食管的刺激、促进胃肠蠕动等作用来缓解烧心、反酸等胃部不适的临床症状,表明了左金丸对 GERD 有一定的治疗作用。然而,这些研究的样本量较小,缺乏大规模、双盲、安慰剂对照的临床试验。

综上所述,不论是从中医病因病机、辨证论治来探讨左金丸治疗 GERD 的中医理论基础,还是从现代研究中对左金丸的药理研究、治疗 GERD 的作用机制的探讨临床观察,都可以说明左金丸治疗 GERD 具有良好的临床疗效,具有明显改善其症状、减少副作用、降低复发率等独特优势,对未来探索发展中西医治疗 GERD 具有积极的意义。

## 参考文献

- [1] Katz, P.O., et al. (2021) ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *American Journal of Gastroenterology*, **117**, 27-56.
- [2] 金毅. 氟哌噻吨美利曲辛片在难治性 GERD 治疗中的疗效分析[J]. 临床检验杂志(电子版), 2017, 6(2): 213-214.
- [3] Gries, J.J., Chen, B., Virani, S.S., et al. (2023) Heartburn's Hidden Impact: A Narrative Review Exploring Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) as a Cardiovascular Disease Risk Factor. *Journal of Clinical Medicine*, **12**, Article 7400. <https://doi.org/10.3390/jcm12237400>
- [4] 中华医学会消化病学分会. 2020 年中国 GERD 专家共识[J]. 中华消化杂志, 2020, 40(10): 649-663.
- [5] 沈洪, 胡静怡, 朱磊, 等. 提高 GERD 临床疗效的中西医策略[J]. 江苏中医药, 2023, 19(20): 107-110.

- [6] 俞金玲, 黄婉娜, 蔡铭瑶, 等. 柴胡疏肝散合左金丸治疗 GERD 肝胃郁热证的研究进展[J]. 中国民间疗法, 2022, 30(20): 107-110.
- [7] 李妍, 王捷虹. 基于网络药理学与分子对接技术探讨半夏厚朴汤“异病同治” GERD 和慢性咽炎的作用机制[J]. 空军军医大学学报, 2023, 19(20): 107-110.
- [8] 陈玉森. 艾司奥美拉唑镁肠溶胶囊联合康复新液治疗 GERD 患者的临床疗效研究[J]. 中国医药指南, 2023, 21(22): 58-61.
- [9] 夏秋钰, 周静洁, 陈正平, 等. 中西医结合治疗肝胃郁热型 GERD 50 例临床研究[J]. 江苏中医药, 2020, 52(8): 31-32.
- [10] Zhang, D.C., Liu, S.J., Li, Z.Q. and Wang, R. (2022) Global, Regional and National Burden of Gastroesophageal Reflux Disease, 1990-2019: Update from the GBD 2019 Study. *Annals of Medicine*, **54**, 1372-1384. <https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2074535>
- [11] Eusebi, L.H., Ratnakumaran, R., Yuan, Y., *et al.* (2018) Global Prevalence of, and Risk Factors for, Gastro-Oesophageal Reflux Symptoms: A Meta-Analysis. *Gut*, **67**, 430-440. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313589>
- [12] Saleh, M., Bashir, C., *et al.* (2019) Correction: Depression and Anxiety in Patients with Gastroesophageal Reflux Disorder with and without Chest Pain. *Cureus*, **11**, c25.
- [13] 邓江生. GERD 的临床特征分析[J]. 心电图杂志(电子版), 2018, 7(2): 223-224.
- [14] 蔡东兰. 化肝煎加味对肝火犯胃型反流性食管炎患者胃动素及前列腺素水平的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(15): 1670-1673.
- [15] 黄茂光, 王金鑫, 罗峰, 等. 中医药调节胃肠激素水平防治胃食管反流病研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2023, 25(12): 90-95. <https://doi.org/10.13194/j.issn.1673-842x.2023.12.019>
- [16] Katherine, B., Alex, Z., Sang, K.Y., *et al.* (2022) S482 Evaluating Multiple Dosing Regimens for Proton Pump Inhibitors (PPI) for the Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease (GERD): A Systematic Review and Meta-Analysis. *The American Journal of Gastroenterology*, **117**, e342-e343. <https://doi.org/10.14309/01.ajg.0000858568.00399.63>
- [17] 邹佳静, 彭瑶, 喻斌. 18 位名老中医治疗 GERD 用药规律研究[J]. 中医药临床杂志, 2021, 33(11): 2146-2151.
- [18] 王利芳, 楼东东. 加味左金丸联合西药治疗反流性食管炎临床研究[J]. 新中医, 2022, 54(24): 54-58.
- [19] 王昕, 张寅静, 熊登科, 等. 舒胃降逆颗粒对胃食管反流肝胃不和证的药效学考察[J/OL]. 中国医院药学杂志: 1-9. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1204.r.20231114.1610.012.html>, 2023-12-10.
- [20] Francis, D.O., *et al.* (2013) High Economic Burden of Caring for Patients with Suspected Extraesophageal Reflux. *The American Journal of Gastroenterology*, **108**, 905-911. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.69>
- [21] 张靖源, 李吉彦, 沈会, 等. GERD 中医研究进展[J]. 中医药学报, 2021, 49(3): 115-119.
- [22] 李智鹏. 左金丸加味治疗 GERD 的 Meta 分析和相关网络药理学研究[D]: [硕士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
- [23] 丁军威, 李先芝, 陶琳. 四逆散合左金丸治疗 GERD 的 Meta 分析[J]. 中医药导报, 2020, 26(12): 127-132.
- [24] 涂严平. 基于脑肠肽探讨 GERD 的发病机制[J]. 大众科技, 2022, 24(12): 114-118.
- [25] Abadir, A.F., Hefny, A.M.M., Elghandor, A.M. and Kirolos, A.M.A. (2020) Laparoscopic Sleeve Gastrectomy and Its Effect on Gastro Oesophageal Reflux Disease. *QJM: An International Journal of Medicine*, **113**, i101-i102. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcaa050.047>
- [26] Rintaro, H. and Chang, J.K. (2020) Minimizing Reflux after Peroral Endoscopic Myotomy: Navigational Pocket Technique. *Endoscopy*, **52**, E277-E278. <https://doi.org/10.1055/a-1097-4867>
- [27] 刘旭阳. 浅析病证结合治疗 GERD 相关萎缩性舌炎[J]. 中国民间疗法, 2023, 31(4): 17-20.
- [28] 叶斌, 邹秀丽, 刘廉. 金嗓散结丸与泮托拉唑及莫沙必利联合治疗反流性咽喉炎的疗效[J]. 临床合理用药, 2023, 16(18): 75-78.
- [29] 涂颖. 混合超声造影对 GERD 的诊断价值研究[D]: [硕士学位论文]. 泸州: 西南医科大学, 2023.
- [30] 韩士举, 林强, 韩伟, 等. GERD 与精神心理障碍心身共病机制研究的新进展[J]. 医学综述, 2021, 27(23): 4690-4695.
- [31] Jin, Y., Cao, K., Wang, Z.J. and Han, J.G. (2023) [Research Progress of Bariatric and Metabolic Surgery in the Prevention of Gastroesophageal Reflux Disease]. *Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery*, **26**, 1088-1098.
- [32] Raja, A.R.A., Jamiyah, H. and Egan, L.J. (2022) Review of Recent Evidence on the Management of Heartburn in Pregnant and Breastfeeding Women. *BMC Gastroenterology*, **22**, Article No. 219. <https://doi.org/10.1186/s12876-022-02287-w>

- [33] 张声生, 李乾构, 朱生, 等. GERD 中医诊疗共识意见(2009, 深圳) [J]. 中医杂志, 2010, 51(9): 844-847.
- [34] 赵红鱼, 要文, 魏玉霞. 中西医结合诊治 GERD 的临床研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(61): 70-71.
- [35] 谢佳涛, 唐梅文, 陈文隆, 等. GERD 病因病机及治疗研究进展[J]. 陕西中医, 2023, 44(6): 822-825.
- [36] 张競云, 田旭东, 雒佳, 等. 中医药治疗 GERD 的研究现状[J]. 中外医学研究, 2022, 20(31): 177-181.
- [37] 余佳莹, 叶蔚. 叶蔚治疗 GERD 经验介绍[J]. 新中医, 2020, 52(4): 190-191.
- [38] 王杰, 丁楚, 孙永顺. 中医治疗 GERD 的临床研究进展[J]. 中国中医急症, 2023, 32(3): 535-539.
- [39] 王菲, 王宁, 柴宇燕, 等. GERD 中药治疗研究进展[J]. 新疆中医药, 2020, 38(2): 119-121.
- [40] 徐洪远, 朱晨柳, 梁雪. 中医药治疗 GERD 研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(10): 186-189.
- [41] 李亚鼎, 王轶, 周秉舵, 等. 经方治疗肝胃郁热型 GERD 的网状 Meta 分析[J]. 临床消化病杂志, 2023, 35(1): 1-7.
- [42] 杨坤, 肖露露, 李其飞. 中西医结合治疗肝胃郁热型 GERD 的疗效[J]. 菏泽医学专科学校学报, 2022, 34(4): 48-50, 79.
- [43] 李秋桃, 渠雅雯, 张永志, 等. 苏娟萍治疗胃食管反流病经验[J]. 中国民间疗法, 2023, 31(21): 28-31.
- [44] 邱添华, 洪振强. 仲景辛开苦降代表方中的阴阳理论探析[J]. 山西中医, 2023, 39(9): 52-53.
- [45] 豆鹏程, 代禹红, 田利利, 等. 舒劲主任医师治疗胃食管反流病经验[J]. 西部中医药, 2023, 36(1): 36-39.
- [46] 胡佳艳, 吕咪, 张坤漓, 等. 基于调气化滞法论治胃食管反流病[J]. 中国中医急症, 2023, 32(8): 1471-1474.
- [47] 程雨萌, 白光, 王立身. 基于“郁生百病”思想从“气郁”论治 GERD [J]. 西部中医药, 2023, 36(5): 85-89.
- [48] 艾一多, 周雯姣, 王荷兰, 等. 左金丸治疗 GERD 心得体会[J]. 亚太传统医药, 2017, 13(20): 111.
- [49] 潘龙瑞, 明章银, 蓝星莲, 等. 小檗碱对胃溃疡小鼠胃黏膜血管活性物质的影响[J]. 时珍国医国药, 2007, 18(4): 771-772.
- [50] 孙成, 王永森, 曹志群. 基于“龙虎回环”理论论治 GERD [J]. 山东中医杂志, 2023, 42(11): 1167-1170.
- [51] Zhang, J.Y., et al. (2022) Integrated Serum Pharmacochemistry and Investigation of the Anti-Gastric Ulcer Effect of Zuojin Pill in Rats Induced by Ethanol. *Pharmaceutical Biology*, **60**, 1417-1435. <https://doi.org/10.1080/13880209.2022.2098345>
- [52] 汤琳. 黄连提取新工艺和传统制剂的现代化改造[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 西南大学, 2011.
- [53] 廖志成. 黄连吴茱萸不同比例配伍对寒热错杂型功能性消化不良大鼠胆碱能神经系统的影响机制研究[D]: [硕士学位论文]. 成都: 成都中医药大学, 2013.
- [54] 尹抗抗, 梁媛, 李玲, 等. 左金丸对实验性应激性胃溃疡的保护作用及其机制[J]. 中国微生态学杂志, 2015, 27(2): 151-155.
- [55] 王亚男, 麻春杰. 左金丸治疗胃溃疡研究进展[J]. 实用中医内科杂志, 2021, 35(5): 103-106.
- [56] 吴丽红. 基于 PI3K/AKT/mTOR 信号通路研究左金丸治疗溃疡性结肠炎小鼠的机制[D]: [硕士学位论文]. 南昌: 江西中医药大学, 2023.
- [57] 梁靖蓉, 麦凤怡, 李陈广, 等. 吴茱萸碱的药理学研究进展[J]. 中国药理学通报, 2022, 38(10): 1457-1461.
- [58] 陈新怡, 曾梅艳, 宋厚盼, 等. 左金丸抗幽门螺杆菌感染的分子网络调控机制研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2020, 27(5): 90-96.
- [59] 孙梦瑶, 王丹丹, 吴秋雪, 等. 左金丸对胃癌耐药细胞 SGC-7901/DDP 增殖和糖酵解的抑制作用[J]. 上海中医药大学学报, 2019, 33(1): 71-75. <https://doi.org/10.16306/j.1008-861x.2019.01.016>
- [60] 马晓彤. 黄连-吴茱萸配伍抗肿瘤的作用机制研究[D]: [硕士学位论文]. 长春: 长春中医药大学, 2022.
- [61] Wang, X.Y., Tang, G.H., et al. (2023) Research Progress on the Anti-Tumor Mechanism and Reversal of Multidrug Resistance of Zuojin Pill and Its Main Components, Evodiamine and Berberine. *Natural Product Communications*, **18**, 3. <https://doi.org/10.1177/1934578X231161414>
- [62] Wang, J., Zhang, T., Zhu, L., et al. (2015) Anti-Ulcerogenic Effect of Zuojin Pill against Ethanol-Induced Acute Gastric Lesion in Animal Models. *Journal of Ethnopharmacology*, **173**, 459-467. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.04.017>
- [63] 王旭华, 徐顶巧, 黄露, 等. 黄连-吴茱萸药对配伍机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(3): 266-274.
- [64] 潘涛, 顾兴平, 刘芙成, 等. 加味左金丸在幽门螺杆菌根除失败后补救治疗中的疗效评价[J]. 时珍国医国药, 2014, 25(7): 1681-1683.

- [65] 赵志娟, 肖君. 左金丸治疗消化系统疾病的临床研究进展[J]. 中国医学创新, 2022, 19(10): 185-188.
- [66] 王光铭, 黄玉珍, 刘万里. 加味左金丸治疗肝胃郁热型功能性消化不良的临床疗效及相关激素水平影响[J/OL]. 中华中医药学刊: 1-11. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.R.20230915.1157.020.html>, 2023-12-18.
- [67] Li, S.W., Huang, M.F., Wu, G.J., *et al.* (2020) Efficacy of Chinese Herbal Formula Sini Zuojin Decoction in Treating Gastroesophageal Reflux Disease: Clinical Evidence and Potential Mechanisms. *Frontiers in Pharmacology*, **11**, Article 76. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00076>
- [68] Lv, M., Huang, J.K., Hu, J.Y., *et al.* (2022) Pharmacological Mechanism of Zuojin Pill for Gastroesophageal Reflux Disease: A Network Pharmacology Study. *Journal of Food Quality*, **2022**, Article ID: 5933348. <https://doi.org/10.1155/2022/5933348>
- [69] Wang, Y., Huang, Y.Z., Zhao, M., *et al.* (2023) Zuojin Pill Improves Chronic Unpredictable Stress-Induced Depression-Like Behavior and Gastrointestinal Dysfunction in Mice via the theTPH2/5-HT Pathway. *Phytomedicine*, **120**, Article ID: 155067. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2023.155067>
- [70] 崔国良, 王曼莉, 孙志广. 基于苦味受体和热敏受体探讨左金丸对 GERD 模型大鼠炎症因子的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2023, 31(12): 961-967.
- [71] Yu, G.H., Wang, W.B., Wang, X., *et al.* (2018) Network Pharmacology-Based Strategy to Investigate Pharmacological Mechanisms of Zuojinwan for Treatment of Gastritis. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, **18**, Article No. 292. <https://doi.org/10.1186/s12906-018-2356-9>