

DOI: 10.11656/j.issn.1672-1519.2019.07.08

# 白及合剂联合制霉菌素片治疗念珠菌性食管炎 肝郁脾虚型患者的疗效观察\*

裴强, 吴阳, 郭晓鹤

(新乡医学院第一附属医院, 卫辉 453100)

**摘要:** [目的] 观察白及合剂联合制霉菌素片治疗念珠菌性食管炎肝郁脾虚型患者的临床疗效。 [方法] 70例肝郁脾虚型念珠菌性食管炎患者随机分为两组( $n=35$ ), 对照组患者应用氟康唑胶囊, 观察组应用白及合剂联合制霉菌素片, 疗程2~4周。比较两组患者治疗前后中医证候评分变化、胃镜结果、综合疗效及不良反应等情况。 [结果] 治疗2周后观察组反酸/烧心、胃脘/肋肋痛、胸骨后灼痛、食少纳呆、腹胀、大便异常、舌质、舌苔、急躁易怒/抑郁、善太息、暖气评分及总评分较治疗前显著下降( $P<0.05$ )。治疗2周后对照组反酸/烧心、胃脘/肋肋痛、胸骨后灼痛、食少纳呆、腹胀、大便异常、舌质、舌苔、急躁易怒/抑郁评分及总评分较治疗前显著下降( $P<0.05$ )。观察组在改善胃脘/肋肋痛、胸骨后灼痛、食少纳呆、腹胀、大便异常、舌质、舌苔、急躁易怒/抑郁、善太息等方面优于对照组( $P<0.05$ )。观察组患者的胃镜疗效及综合疗效均显著优于对照组( $P<0.05$ )。 [结论] 白及合剂联合制霉菌素片能显著改善念珠菌性食管炎肝郁脾虚型患者的临床症状, 抗真菌疗效确切, 且无明显毒副作用。

**关键词:** 念珠菌性食管炎; 白及合剂; 制霉菌素片; 肝郁脾虚型

**中图分类号:** R571

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1672-1519(2019)07-0655-04

念珠菌性食管炎是食管感染念珠菌所致的炎症性疾病, 常伴有食管黏膜的充血、水肿、糜烂甚至溃疡等表现。念珠菌为条件致病真菌, 当机体菌群紊乱或免疫力减弱时, 侵袭食管黏膜而致病, 严重者可出现食管狭窄、上消化道出血、食管穿孔、食管-气管瘘、真菌扩散等严重并发症<sup>[1]</sup>。因此, 在临床上需要及时处理。目前多采用氟康唑、伊曲康唑等抗真菌药物治疗本病, 但该类药物价格较贵, 且需通过全身代谢, 可能导致肝肾功能损伤及明显的消化道症状等不良反应。笔者采用中药联合制霉菌素片治疗本病, 取得良好效果, 且不良反应轻微, 现报告如下。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 纳入本研究的70例患者, 均为新乡医学院第一附属医院2015年3月—2018年6月收治的念珠菌性食管炎肝郁脾虚型患者。

**1.2 纳入标准** 1) 所有患者均行胃镜检查, 符合胃镜诊断标准: 胃镜下活检或刷检涂片, 光镜下见到霉菌菌丝或孢子。2) 符合《中药新药临床研究指导原则》<sup>[2]</sup>肝郁脾虚型诊断标准。3) 年龄18~70岁。

4) 自愿参与本次研究, 并签署知情同意书。

**1.3 排除标准** 1) 肝肾功能明显异常者。2) 过敏体质者。3) 备孕、妊娠及哺乳期女性。4) 精神疾病患者。5) 需长期应用非甾体类抗炎药者。

**1.4 中止标准** 1) 不能坚持治疗者。2) 出现严重不良事件或不良反应者。3) 临床试验中出现严重的其他并发症者。4) 病情恶化必须采取紧急处理措施者。

**1.5 临床资料** 全部患者均因消化道症状而行胃镜检查, 见有食管黏膜散在乳白色点状、斑片状物附着, 部分融合成条, 甚至大片状膜状物, 难以冲掉或擦去, 刷掉后可见黏膜糜烂及出血。按Kodsi分级标准<sup>[3]</sup>分: I级(黏膜表面可见少许隆起白斑, 直径 $<2$  mm, 伴充血, 无水肿或溃疡)7例, II级(黏膜表面多个隆起白斑 $>2$  mm, 伴充血, 无水肿或溃疡)40例, III级(融合的线状或结节样隆起斑块, 伴充血和溃疡)23例。由SPSS统计软件产生随机数字, 根据患者就诊的先后顺序, 随机分为两组。观察组35人, 男22例, 女13例, 年龄45~70岁, 平均 $(53.57 \pm 7.93)$ 岁, I期4例, II期18例, III期13例, 合并有反流性食管炎30例(85.71%), 慢性胃炎35例(100.00%), 消化性溃疡5例(14.29%), 十二指肠炎8例(22.86%); 对照组男24例, 女11例, 年龄44~

\* 基金项目: 河南省医学科技攻关计划项目(201702129)。

作者简介: 裴强(1974-), 男, 硕士, 副主任医师, 主要从事中西医结合防治消化系统疾病研究工作。

69岁,平均(52.02±6.60)岁,Ⅰ期3例,Ⅱ期22例,Ⅲ期10例。合并有反流性食管炎28例(80.00%),慢性胃炎35例(100%),消化性溃疡4例(11.43%),十二指肠炎8例(22.86%)。两组患者一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

**1.6 治疗方法** 两组患者均应用胃动力药伊托必利胶囊(每粒50 mg,珠海润都民彤制药有限公司,国药准字H20050721),每次50 mg,每天3次,于早、中、晚三餐前口服;泮托拉唑肠溶胶囊(每粒40 mg,杭州中美华东制药有限公司,国药准字H20010032),每次40 mg,每日2次,于早、晚餐前口服。对照组应用氟康唑胶囊(每粒50 mg,齐鲁制药有限公司,国药准字H20046299),第1天200 mg口服,以后每日100 mg口服;观察组应用白及合剂联合制霉菌素片(50万单位/片,浙江震元制药有限公司,国药准字H33021393)。白及合剂(中药配方颗粒剂,华润三九医药股份有限公司)由白及15 g,柴胡12 g,枳壳15 g,姜半夏10 g,姜厚朴10 g,苍术12 g,陈皮12 g,炒六神曲30 g,白芍12 g,炙甘草6 g组成。将所有药物颗粒混合后开水冲调成约100 mL药汁,取制霉菌素片6片(300万单位)研为细粉,与中药药汁混合摇匀为一日药量。患者取平卧位,每次将约10 mL药汁含于口中,缓慢咽下,并来回缓慢翻转身体数次,平卧15 min,每日频服约10次将药液全部喝完。服药后30 min内避免进食或饮水。如果患者因口腔异味而感觉不适,可用水漱口后吐掉。持续用药2周后复查胃镜并评价临床疗效。治疗期间,所有患者均戒烟、酒,避免饮用浓茶、咖啡,不食用高脂油腻、辛辣刺激食物,用餐规律,饥饱适度,清淡易消化饮食,并保持适量运动。两组共70例患者依从性良好,均严格按试验要求服药并完成胃镜复查。

### 1.7 观察指标

**1.7.1 两组患者治疗前后症状变化** 根据《中药新药临床研究指导原则》进行中医证候评分,主症:胸骨后疼痛/吞咽困难、反酸/烧心、胃脘/肋肋痛、食少纳呆/恶心、腹胀、大便溏薄、舌质、舌苔;次症:急躁易怒/抑郁、善太息、暖气。主症评分0~3分(正常:0分,轻度:1分,中度:2分,重度:3分)和0~1分(舌质、舌苔,正常:0分,异常:1分);次症评分0~1分(无:0分,有:1分)。

**1.7.2 两组患者治疗前后食管病变程度** 通过胃镜检查,按Kodsi分级标准判定。

**1.7.3 其他检查** 治疗前后对患者进行心电图、肝肾功能、血、尿、粪常规检查,并观察用药期间有无不良反应。

### 1.8 疗效评价

**1.8.1 综合疗效评价** 1)显效:治疗后的临床症状、体征完全消失为治愈。2)治疗后的主要临床症状与体征消失,中医证候积分至少减少2/3。3)有效:治疗后的主要临床症状及体征显著减轻,中医证候积分至少减少1/3。4)无效:未达到上述标准者。

**1.8.2 胃镜疗效判定标准** 1)治愈:胃镜复查未见有真菌感染。2)好转:胃镜复查食管黏膜仍见真菌,但数量、范围较治疗前减少,Kodsi分级下降 $\geq 1$ 级。3)无效:胃镜复查食管黏膜仍见真菌,数量、范围较治疗前无明显变化。将治愈和好转评价为有效。总有效例数=总例数-无效例数。

**1.9 统计学处理** 采用SPSS17.0统计软件对资料进行分析,计量资料如符合正态分布,用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用 $t$ 检验进行比较,符合偏态分布用中位数和四分位间距 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,采用秩和检验进行比较;计数资料以率表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验,等级资料组间比较采用秩和检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者治疗前后中医证候评分比较** 见表1。治疗前两组患者各项中医证候评分及总评分差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗2周后观察组患者各项中医证候评分及总评分均低于治疗前( $P<0.05$ );对照组反酸/烧心、胃脘/肋肋痛、胸骨后灼痛、食少纳呆、腹胀、大便异常、舌质、舌苔、脉象、急躁易怒/抑郁等中医证候评分及总评分均低于治疗前( $P<0.05$ ),而善太息、暖气等评分下降较治疗前尚无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗2周后观察组胃脘/肋肋痛、胸骨后灼痛、食少纳呆、腹胀、大便异常、舌质、舌苔、脉象、急躁易怒/抑郁、善太息等中医证候评分及总评分均低于对照组( $P<0.05$ ),而反酸/烧心、暖气等评分两组差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

**2.2 两组患者胃镜疗效比较** 见表2。2周后复查胃镜显示:观察组共35例,治愈29例,好转6例,无效0例,总有效率为100.00%;对照组共35例,治愈21例,好转11例,无效3例,总有效率为91.43%。经秩和检验,观察组胃镜疗效优于对照组( $P<0.05$ )。观察组6例好转患者继续治疗至4周后复查胃镜显示全部治愈;对照组11例好转者继续治疗至

表1 两组患者治疗前后中医证候评分比较[M(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)]

Tab.1 Comparison of TCM syndromes score between two groups before and after treatment [M(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)]

组别	例数	时间	反酸/烧心	胃脘/胁肋痛	胸骨后灼痛	食少纳呆	腹胀	大便异常	舌质/舌苔	急躁易怒/抑郁	善太息	嗝气	总评分
观察组	35	治疗前	2(2,3)	2(2,2)	2(2,2)	2(2,3)	2(2,2)	2(1,2)	2(2,2)	1(0,1)	1(0,1)	1(0,1)	16(14,18)
		治疗后	0(0,1)*	0(0,0)*#	0(0,0)*#	0(0,1)*#	0(0,0)*#	0(0,0)*#	0(0,1)*#	0(0,0)*#	0(0,0)*#	0(0,0)*	1(0,4)*#
对照组	35	治疗前	2(2,2)	2(2,2)	2(2,2)	2(2,3)	2(2,2)	1(0,1)	2(2,2)	1(0,1)	0(0,1)	1(0,1)	16(14,18)
		治疗后	0(0,1)*	0(0,1)*	0(0,1)*	1(0,1)*	1(0,1)*	1(0,1)*	1(1,1)*	0(0,1)*	0(0,1)	0(0,1)	7(1,10)*

注:与本组治疗前比较,\*P<0.05;与对照组比较,#P<0.05。

4周后复查胃镜显示全部治愈,3例无效患者改为白及合剂联合制霉菌素片治疗2周,复查胃镜显示全部治愈。

表2 两组患者治疗前后胃镜疗效比较

Tab.2 Comparison of gastroscopic efficacy of patients between two groups before and after treatment 例(%)

组别	例数	治愈	有效	无效	总有效
观察组	35	29(82.86)	6(17.14)	0(0.00)	35(100.00)*
对照组	35	21(60.00)	11(31.43)	3(8.57)	32(91.43)

注:与对照组比较,\*P<0.05。

2.3 两组患者综合疗效比较 见表3。治疗2周时观察组患者综合疗效明显优于对照组(P<0.05)。

表3 两组患者综合疗效比较

Tab.3 Comparisons of comprehensive efficacy of patients between two groups 例(%)

组别	例数	治愈	显效	有效	无效	总有效
观察组	35	17(48.57)	12(34.29)	6(17.14)	0(0.00)	35(100.00)*
对照组	35	1(2.86)	15(42.86)	12(34.29)	7(20.00)	28(80.00)

注:与对照组比较,\*P<0.05。

2.4 不良反应 观察组9例患者开始服药初期出现轻微恶心,继续坚持服药,症状缓解,未影响治疗;对照组3例出现轻度肝功能异常,经给予保肝药物后恢复正常,5例患者出现恶心,2例患者出现腹痛,4例患者出现轻微头晕,2例患者出现轻微头痛。

### 3 讨论

念珠菌为条件致病菌,导致其感染并引发食管炎的因素多样,如:食管运动功能失调,食管黏膜损伤,免疫功能下降,广谱抗生素、糖皮质激素及免疫抑制剂的长期应用以及吸烟、食品污染等,少部分患者感染原因不明。同时本病多存在其他消化道疾病如食管炎、慢性胃炎、消化性溃疡、十二指肠肠炎等,抑或是继发于此类疾病所致的食管运动功能失调及食管黏膜损伤。患者除胃镜提示真菌感染外常

伴有反酸、烧心、胃脘或胁肋疼痛、胸骨后灼痛、吞咽不适、食少纳呆、腹胀、大便异常、急躁易怒或抑郁、善太息、嗝气等症状,抗真菌药物对此类临床症状无直接改善作用。多数抗真菌西药需经肠道吸收、全身分布、肝肾代谢的过程,仅少部分药物能达病变处,常见不良反应有胃肠道反应如恶心、呕吐、腹痛、腹泻,头痛,肝损伤,心脏毒性等。制霉菌素口服不易吸收,因此适用于胃肠道和黏膜念珠菌,可直接杀灭真菌而不出现内脏损伤等不良反应。但因口服药物通过食道快、作用时间短,对食道运动障碍及黏膜修复无直接作用,故临床上不单独用于真菌性食管炎的治疗。

念珠菌性食管炎病位在食管,中医学上属脾胃病证,当属“吞酸”“嘈杂”“反胃”“胸痞”“胃痛”等范畴<sup>[4]</sup>。饮食劳倦、情志失调等导致肝郁脾虚、胃失和降为其主要病机,而痰、湿、虚、郁、瘀、热相互兼夹产生诸症。临床证型多样,目前尚无统一的辨证分型标准<sup>[5]</sup>。根据笔者长期临床观察,本病最多见证型为肝郁脾虚型,故本次研究所选取的念珠菌性食管炎患者均为肝郁脾虚型患者。针对此型患者,笔者自拟白及合剂,药用白及、柴胡、枳壳、姜半夏、姜厚朴、苍术、陈皮、炒六神曲、白芍、炙甘草。白及味苦,苦能降泄,降逆止呕,味涩,涩能收敛,消肿止血。白及质黏,含有胶体状成分,使受损黏膜表面形成一层保护膜,又有良好吸附作用,使药物直接作用于食管、胃黏膜,从而减少食管、胃黏膜充血、水肿。现代药理研究显示:白及含有挥发油、淀粉、黏液质、甘露聚糖和多种抗菌化合物,能改善局部微循环,促进病变部位黏膜上皮细胞代谢及创面肉芽生长,加快黏膜修复和愈合。对消化道溃疡,局部出血,食道、胃手术后吻合口炎症、糜烂等均良好疗效,同时还有抗菌、抗肿瘤作用<sup>[6-7]</sup>。柴胡疏肝解郁,枳壳宽中行气,柴胡配枳壳一升一降,消滞降浊,使清浊各行其道,以利脾胃之枢机。半夏和生姜既能辛开散结,又能降逆和胃,厚朴和生姜既能温胃除满,又能

燥湿化痰。苍术苦温性燥,除湿醒脾,陈皮能行能降,理气运脾,炒六神曲消食下气,暖胃健脾。白芍柔肝敛阴,既防柴胡耗伤肝气,又防半夏耗伤阴津,炙甘草甘缓和中,调和诸药,白芍配甘草,酸甘相伍,补中养胃,缓急止痛。全方合四逆散、半夏厚朴汤、平胃散、芍药甘草汤等诸方于一体,共奏疏肝健脾、和胃降逆、燥湿化痰、消痞散结之功效。白及合剂作为制霉菌素的载体,使药粉黏附于食管黏膜,直接作用于病变部位,并延长药物在食管黏膜存留的时间,从而起到良好的抗真菌作用。

本次研究结果显示:治疗2周后,观察组在改善胃脘/胁肋痛、胸骨后灼痛、食少纳呆、腹胀、大便异常、舌质、舌苔、急躁易怒/抑郁、善太息等方面以及胃镜疗效及综合疗效方面明显优于对照组,不良反应较对照组轻微。对于两组有效但未治愈病例,继续服药至4周后全部治愈,两组治疗4周时胃镜结果比较,差异尚无统计学意义。说明白及合剂联合制霉菌素片治疗肝郁脾虚型念珠菌性食管炎起效更迅速。同时,对于服用氟康唑胶囊无效病例,改用白及合剂联合制霉菌素片后仍然有良好疗效,提示白

及合剂联合制霉菌素片既能有效抗真菌,又能改善临床症状及生活质量,综合疗效优于氟康唑胶囊,提高疗效的同时尽可能减轻药物的不良反应,在传统西药抗真菌方法外提供了另一种高效、经济、不良反应少的治疗途径。

#### 参考文献:

- [1] 秦咏梅,张超贤,刘竹娥.念珠菌性食管炎76例临床分析[J].中华消化内镜杂志,2008,25(8):437-439.
- [2] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[Z].北京:中国医药科技出版社,2002.
- [3] Kods BE, Wickremesinghe C, Kozinn PJ, et al. Candida esophagitis: a prospective study of 27 cases[J]. Gastroenterology, 1976, 71(5): 715-719.
- [4] 丁炎萍,方悦,刘丽琴,等.柴芍六君汤加减治疗肝郁脾虚型反流性食管炎临床观察[J].新中医,2018,50(9):76-78.
- [5] 郭毅学,朱晓红.真菌性食管炎中西医结合诊疗的相关临床研究[J].中国中西医结合消化杂志,2014,22(7):408-409.
- [6] 邹佳渝,任舒静,段艳冰,等.具有“药辅合一”特性的中药凝胶的研究进展[J].南京中医药大学学报,2018,34(6):639-644.
- [7] 梁宇轩,何晓梅,朱富成,等.白及主要生物活性物质及药理作用研究进展[J].湖南农业科学,2018,48(3):107-109.

(收稿日期:2019-02-06)

(本文编辑:马英,滕晓东)

### Clinical observation of Baiji Mixture combined with nystatin tablets in the treatment of candidal esophagitis with liver depression and spleen deficiency

PEI Qiang, WU Yang, GUO Xiaohe

(The First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Weihui 453100, China)

**Abstract:** [Objective] To observe the clinical efficacy of Baiji Mixture combined with nystatin tablets in the treatment of candidal esophagitis with liver depression and spleen deficiency. [Methods] The 70 patients with candidal esophagitis of liver depression and spleen deficiency were randomly divided into two groups ( $n=35$ ). The control group was treated with fluconazole capsule, while the observation group was treated with Baiji Mixture combined with nystatin tablets for 2-4 weeks. The changes of TCM syndrome scores, gastroscopy results, comprehensive efficacy and adverse reactions were compared between the two groups before and after treatment. [Results] After 2 weeks of treatment, the scores of acid reflux/heartburn, epigastric/hypochondriac pain, post-sternal burning pain, diet deficiency, abdominal distension, abnormal stool, tongue, tongue coating, irritability/depression, frequent sighing, belching and total score in the observation group were significantly lower than those before treatment ( $P<0.05$ ). After 2 weeks of treatment, the scores of acid reflux/heartburn, epigastric/hypochondriac pain, post-sternal burning pain, dietary deficiency, abdominal distension, abnormal stool, tongue, tongue coating, irritability/depression and total score in the control group were significantly lower than those before treatment ( $P<0.05$ ). The observation group was superior to the control group in improving epigastric/hypochondriac pain, post-sternal burning pain, diet deficiency, abdominal distension, abnormal stool, tongue, tongue coating, irritability/depression, and frequent sighing ( $P<0.05$ ). The gastroscopic efficacy and comprehensive efficacy of the observation group were significantly better than those of the control group ( $P<0.05$ ). [Conclusion] Baiji Mixture combined with nystatin tablets can significantly improve the clinical symptoms of patients with candidal esophagitis of liver depression and spleen deficiency, with definite antifungal effect and no obvious toxic and side effects.

**Key words:** candidal esophagitis; Baiji Mixture; nystatin tablet; liver depression and spleen deficiency