

## 综述

## 老年难治性胃食管反流病的病因及治疗进展\*

王小兵<sup>1</sup> 胡素芹<sup>2</sup> 罗磊<sup>2</sup> 李明彦<sup>2</sup> 陈熠灼<sup>1</sup> 王婧<sup>1</sup> 张勤生<sup>2</sup> \*\*<sup>1</sup>河南中医药大学, 河南 郑州 450053; <sup>2</sup>河南中医药大学第二附属医院, 河南 郑州 450002

**[摘要]** 老年人胃食管反流病具有症状不典型、食管损伤较重、并发症多等特点, 还常伴随其他多种慢性疾病, 诊断和治疗复杂, 病程迁延, 多数进展为难治性胃食管反流病 (rGERD)。其病因复杂, 治疗上中西医都积累了丰富的经验, 形成了较为完善的理论体系, 中西医结合更展现出个体化治疗、整体调节以及副作用小的优势。该文对老年 rGERD 的病因及中西医治疗的当前进展作一综述, 旨在为防治老年 rGERD, 提高老年人生活质量提供参考。

**[关键词]** 老年人; 难治性胃食管反流病; 病因; 治疗

doi: 10.3969/j.issn.1674-7593.2026.03.015

## Etiology and therapeutic advances of refractory gastroesophageal reflux disease in the elderly

Wang Xiaobing<sup>1</sup>, Hu Suqin<sup>2</sup>, Luo Lei<sup>2</sup>, Li Mingyan<sup>2</sup>, Chen Yizhuo<sup>1</sup>, Wang Jing<sup>1</sup>, Zhang Qinsheng<sup>2</sup> \*\*<sup>1</sup>Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450053, China; <sup>2</sup>the Second Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China

\*\* Corresponding author: Zhang Qinsheng, email: zhangQS0725@163.com

**[Abstract]** Gastroesophageal reflux disease in the elderly is marked by unique symptoms, significant esophageal damage, and other consequences. It is frequently associated with numerous other chronic conditions, characterized by intricate diagnosis and therapy, an extended illness trajectory, and in most instances, advances to refractory gastroesophageal reflux disease (rGERD). Numerous factors contribute to this, and both traditional Chinese and Western medicine have amassed much expertise in therapy, establishing a very thorough theoretical framework. The amalgamation of Chinese and Western medicine further illustrates the benefits of personalized treatment, comprehensive regulation, and reduced side effects. This review examines the etiologies of rGERD in the elderly and the advancements in its treatment through traditional Chinese and Western medicine, with the objective of offering a reference for the prevention and management of rGERD in this demographic and enhancing their quality of life.

**[Key words]** Elderly; Refractory gastroesophageal reflux disease; Etiology; Treatment

胃食管反流病 (Gastroesophageal reflux disease, GERD) 是一种以反酸、胃灼热为典型症状的老年常见慢性消化系统疾病, 症状包括胸骨后疼痛、上腹痛、嗝气等非典型症状及慢性咽炎、咳嗽、哮喘等食管外症状<sup>[1]</sup>。调查显示, 老年人中 GERD 的患病率明显高于中青年, 且随年龄增长而升高<sup>[2]</sup>。由于老年人治疗依从性差、存在焦虑抑郁的情绪及脏腑功能失调等原因, 常规口服质子泵抑制剂 (Proton pump inhibitor, PPI) 治疗效果不佳, 往往进展为难治性胃食管反流病 (Refractory gastroesophageal reflux disease, rGERD)。《2020 年中

国胃食管反流病专家共识》将经过双倍标准剂量 PPI 治疗 8 周后, 反流、胃灼热等症状无明显改善的 GERD 定义为 rGERD<sup>[3]</sup>。2016 年亚太共识指出, 约 30%~50% 的 GERD 经 PPI 治疗后症状持续存在而转为 rGERD<sup>[4]</sup>。在老年 GERD 患者中该比例则更高, 为此本文对老年 rGERD 的病因、临床特点及中西医治疗的进展进行综述, 旨在为老年 rGERD 的临床诊疗提供参考依据。

老年 GERD 具有症状不典型、食管损伤较重、并发症多等特点<sup>[5]</sup>。由于老年人食管抗反流屏障受损, 食管廓清能力下降, 导致食管黏膜反流损伤

收稿日期: 2025-08-06 修回日期: 2025-09-02 录用日期: 2025-09-03

\* 国家自然科学基金资助项目 (82305074); 国家中医药管理局中国中医药科技发展中心联合研究项目 (CXZH202304); 河南省中医药传承与创新人才工程 (仲景工程) 中医药学科领军人才项目 (豫卫中医函 [2021] 08 号); 河南省中医药科学研究专项 (2023ZY2074)

\*\* 通信作者: 张勤生, 电子邮箱 zhangQS0725@163.com

相对较重, 严重者伴有食管裂孔疝、巴雷特食管、食管狭窄等并发症<sup>[6]</sup>。此外, 老年人基础疾病多, 老年 GERD 常与帕金森病、2 型糖尿病、冠心病等合病<sup>[7]</sup>。长期慢性疾病会影响胃肠蠕动, 减缓胃排空, 且合并症的治疗药物如抗胆碱类、硝酸酯类、钙通道阻滞剂等, 都会降低食管下括约肌 (Lower esophageal sphincter, LES) 压力, 加重胃酸反流<sup>[5]</sup>。老年 rGERD 患者因病程长、睡眠障碍、社会支持力低等原因普遍存在焦虑抑郁的情绪, 这会通过神经-内分泌途径影响患者胃肠生理功能, 增加食管高敏感性, 从而放大症状感, 并且长期低落的情绪还会降低患者治疗依从性, 使治疗效果大打折扣, 易形成情绪-症状的恶性循环, 让疾病更难控制<sup>[8]</sup>。此外, 老年 GERD 经 PPI 治疗后停药复发率高达 90%<sup>[9]</sup>。基于以上特点, 老年 GERD 病情复杂, 治疗周期长且易于复发, 最终多数患者会进展成 rGERD。

## 1 老年 rGERD 的病因

### 1.1 西医病因

现代医学认为老年 rGERD 与老年人食管结构和功能的退行性改变、PPI 治疗服从性差、弱酸或非酸性反流、夜间酸突破、细胞色素 P450 2C19 酶 (Cytochrome P450 2C19 enzyme, CYP2C19) 基因多态性、反流高敏感、功能性胃灼热及老年人焦虑抑郁的情绪等多因素有关。

老年人由于生理原因导致食管结构和功能改变, 出现 LES 松弛、食管无效收缩比例增加、黏膜修复能力减慢等情况, 更易引起频繁的胃酸反流和严重的食管损伤。老年人唾液分泌不足也与其严重的 GERD 症状直接相关<sup>[10]</sup>。PPI 是目前治疗 GERD 的首选药物, 早餐前 30~60 min 服药抑酸效果最好<sup>[11]</sup>。但调查发现, 有 47.5% 的 GERD 患者未严格遵从 PPI 服药时间与剂量, 这是导致老年患者药物治疗效果不佳及 rGERD 发生的重要原因<sup>[12]</sup>。有研究表明, 约有 36% 的 rGERD 患者存在弱酸或非酸性反流<sup>[13]</sup>。且大剂量抑酸治疗不仅效果不佳, 经 PPI 治疗后的气体反流及气液反流还会因其更大的反流面积而加重反流症状<sup>[14]</sup>。老年人夜间食管蠕动和唾液分泌进一步减少, 夜间质子泵更新, 迷走神经兴奋等引发夜间酸突破会导致反流症状加重<sup>[15]</sup>。CYP2C19 基因多态性的存在能够加速 PPI 经肝脏代谢, 使老年患者的抑酸治疗困难增加<sup>[16]</sup>。食管高敏和功能性胃灼热属食管感觉异常, 最佳抑酸方案一般难以治疗<sup>[17]</sup>。此外, 精神心理状态可影响食管敏感度, 并且情绪的不良程度与反流症状的严重程度显著相关<sup>[18]</sup>。

### 1.2 中医病因病机

rGERD 属中医“吐酸”“食管瘕”范畴, 古籍中有许多关于其病因病机的记载, 《素问玄机原病式》云: “酸者, 肝木之味也”。现代医学研究认为 rGERD 病位在食管和胃, 责之于肝脾<sup>[19]</sup>。肝主

酸味, 肝郁日久犯胃, 疏泄失常, 脾胃升降失司致酸水泛溢, 即木旺乘土; 或脾虚无力运化, 胃失通降, 土虚木乘, 酸味随胃气上逆而发。由于老年人脏腑功能虚衰, 气血虚弱, 加之焦虑抑郁, 情志不畅, 更易导致肝郁脾虚, 胃气上逆而发为本病。现代众多医家对老年 rGERD 的病因病机还有着更加丰富的认识, 五脏相关, 脾虚气滞、肺失肃降、肝失疏泄、肾失固摄、心阴阳失衡皆可引发 rGERD<sup>[20]</sup>。有学者从五脏枢机出发, 强调脏腑气机失和, 枢机不利, 治疗以恢复脾胃气机为主<sup>[21]</sup>。另有中医学者从枢机论治 rGERD, 认为少阳为人体气机之枢纽, 少阳枢机不利, 则三焦不畅, 累及五脏而影响脾胃升降<sup>[22]</sup>。此外, 现代医家对郁引起 GERD 难治的原因也有了新的科学认识, 传化失常则六郁并见, 气、血、痰、火、湿、食的郁结皆可致本病, 其中以气郁为要<sup>[23]</sup>。

总之, 老年人可因肾阳亏虚、脾虚生湿、肝气郁结、气虚血瘀、饮食积滞等病因单独或相互作用而罹患 rGERD, 但其核心病机都不离胃失和降, 胃气上逆。

## 2 老年 rGERD 的治疗

### 2.1 西医治疗

老年 rGERD 西医药物治疗主要以抑酸为主, 对于 PPI 双倍剂量治疗效果不佳的患者可考虑更换 PPI 种类, 或使用药性更优的钾离子竞争性酸阻滞剂 (Potassium-competitive acid blocker, P-CAB)<sup>[24]</sup>。对于经上消化道内镜检查、食管抗阻-pH 检测或食管测压检查进一步明确难治性原因的老年患者, 可予 PPI/P-CAB 联合黏膜保护剂、促动力药等对症治疗<sup>[25]</sup>。如非酸性反流的患者可试用巴氯芬以减少一过性 LES 松弛<sup>[26]</sup>; 若存在持续性酸反流的老年人可在睡前加用夜间抑酸能力较强的 H<sub>2</sub> 受体拮抗剂; 对于伴有食管高敏或情绪障碍的老年人, 使用神经递质类药物 (如黛力新) 早期干预能显著提高临床疗效。但老年患者因肝肾功能下降, 合并有心脑血管疾病等, 对药物不良反应更加显著, 用药期间应根据患者情况动态调整药量。

腹腔镜胃底折叠术是目前国内外统一认证的标准抗反流术式<sup>[3]</sup>。在老年患者中的应用安全有效, 甚至术后可以停用 PPI, 适用于反流明确的重度食管炎 (C 级和 D 级)、伴有食管裂孔疝和 (或) 不愿长期服药的难治性患者<sup>[27]</sup>。近年逐步推广的内镜下微创治疗, 包括射频消融、无切口胃底折叠术、经口内镜下贲门缩窄术和内镜下抗反流黏膜切除术等, 相较于腹腔镜胃底折叠术更加安全。但有关老年患者的内镜下微创治疗临床研究数据较少, 其疗效尚需时间进一步验证, 需综合评估老年患者全身情况和适应证个体化选择治疗方式。LES 电刺激疗法作为一种新兴抗反流手段表现出了巨大潜力, 是通过经皮电刺激增加 LES 静息压力对抗 LES 松弛, 从而减少反流次数与食

管酸暴露时间,且目前未报道任何并发症和不良反应,特别适用于老年群体<sup>[28]</sup>。

## 2.2 中医治疗

食管和胃均属空腔脏器,生理上注重以通为用,以降为顺,治疗也以通降为主。经方旋覆代赭汤为降逆制酸常用方,旋覆花性降,能消痰降胃而止呕。代赭石质重,能重镇降胃之逆气,为通降胃气的要药。现代研究发现,旋覆代赭汤可通过调节胃肠激素水平,促进恢复LES功能,对rGERD有很好的治疗作用<sup>[29]</sup>。半夏厚朴汤辛开苦降,主行气散结、化痰降逆,通过化痰湿、解郁结治疗rGERD,可促进胃肠动力、改善LES压力和止吐<sup>[30]</sup>。左金丸中的黄连泄心清肝,吴茱萸和胃降逆,两者合用可清肝胃郁热,制酸止呕。四逆散合左金丸能调节细胞因子水平,改善食管动力而有效缓解老年rGERD症状<sup>[31]</sup>。

经验方疏肝和胃方肝胃同治,理气降逆,能通过调节肠道菌群治疗肝胃不和型rGERD<sup>[32]</sup>。调肝理脾方舒肝解郁,健脾和胃,能有效改善rGERD患者食管黏膜炎症状态<sup>[19]</sup>。柴芩温胆汤清热利胆,化痰和胃,用于胆热犯胃而致的rGERD<sup>[22]</sup>。心主神志,主宰人的一切精神、意识、思维和情志活动,可通过安养心神的方法调节老年rGERD患者的精神心理状态。解郁通降方由甘麦大枣汤加旋覆花、代赭石等组成,宁心解郁兼有降逆之效,能促进胃肠排空,改善rGERD患者焦虑状态<sup>[33]</sup>。老年rGERD病程长,加之气血虚弱,运行不畅,久病入络,出现胸骨后疼痛不移,夜间加重的情况,治疗可予失笑散、启膈散活血化痰,行气散结。

## 2.3 中西医结合治疗

单纯的西医抑酸治疗效果局限,老年患者长期用药可引发骨质疏松、肠道菌群失调、维生素吸收障碍等一系列不良反应,且停药后复发率高<sup>[34]</sup>。中医则以调理脏腑功能为核心,需长期辨证用药,治疗起效较慢。而中西医结合治疗恰好能够弥补单一疗法的不足,两者合用能快速缓解老年rGERD患者症状,在治疗中还能减少抑酸药的使用,提高治疗的安全性。

疏肝和胃方由柴胡疏肝散合旋覆代赭汤加减而来,疏肝和胃方联合伏诺拉生治疗气郁痰阻型rGERD,较单用伏诺拉生在改善患者临床症状和生活质量方面效果更优<sup>[35]</sup>。降逆益中汤联合泮托拉唑和莫沙必利治疗134例rGERD,其总有效率明显高于常规西药组,且不良反应发生率较常规西药组低<sup>[36]</sup>。除了中西医药物合用外,西药或手术联合中医针刺、穴位贴敷等也可提高rGERD疗效,降低复发率。在口服奥美拉唑和莫沙必利的基础上,加用连翘泄热汤合穴位贴敷治疗瘀热互结证rGERD,可进一步减少胃酸反流次数与持续时间<sup>[37]</sup>。主客原络配穴针刺联合改良内镜下抗反流

黏膜切除术治疗rGERD,可调节患者胃肠激素水平,减少酸反流<sup>[38]</sup>。

## 3 小结

综上所述,老年rGERD病因复杂,常常交互发病,并与老年基础病相重叠,治疗困难。西医主张对症治疗,严重者可手术,但其并发症和复发率仍令人担忧。且老年患者长期服用PPI会影响钙吸收与胃泌素水平,不良反应明显。中医药辨证论治rGERD,形成了独具特色的诊疗策略和方法。经过长期实践,中西医结合治疗优势凸显,能够很好地改善患者临床症状,但其具体作用机制与治疗靶点还需进一步深入研究。此外,老年rGERD患者应注重心理干预,必要时可用药物辅助治疗。

### 参考文献

- [1] Jung H K, Tae C H, Song K H, et al. 2020 Seoul consensus on the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease [J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2021, 27(4): 453-481.
- [2] Eusebi L H, Ratnakumaran R, Yuan Y, et al. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis [J]. *Gut*, 2018, 67(3): 430-440.
- [3] 中华医学会消化病学分会. 2020年中国胃食管反流病专家共识 [J]. *中华消化杂志*, 2020, 40(10): 649-663. Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association. 2020 Chinese consensus on gastroesophageal reflux disease [J]. *Chin J Gastroenterol*, 2020, 40(10): 649-663.
- [4] Fock K M, Talley N, Goh K L, et al. Asia-Pacific consensus on the management of gastro-oesophageal reflux disease: an update focusing on refractory reflux disease and Barrett's oesophagus [J]. *Gut*, 2016, 65(9): 1402-1415.
- [5] 刘方旭, 许乐, 郑松柏, 等. 老年人胃食管反流病中国专家共识(2023) [J]. *中华老年医学杂志*, 2023, 42(8): 883-896. Liu F X, Xu L, Zheng S B, et al. Chinese expert consensus on gastroesophageal reflux disease in the elderly (2023) [J]. *Chin J Geriatr*, 2023, 42(8): 883-896.
- [6] 张宁, 曲璇, 孙晓红. 老年人胃食管反流病的诊疗策略 [J]. *中国临床保健杂志*, 2020, 23(3): 295-298. Zhang N, Qu X, Sun X H. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease in the elderly [J]. *Chin J Clin Healthc*, 2020, 23(3): 295-298.
- [7] 丁国林, 丁欣. 中老年冠心病伴发反流性食管炎对心率变异性的影响 [J]. *国外医学(老年医学分册)*, 2006(3): 143-144. Ding G L, Ding X. Effect of reflux esophagitis on heart rate variability in middle-aged and elderly patients with coronary heart disease [J]. *Foreign Med Sci Geriatr*, 2006(3): 143-144.

- [8] 魏宝琛, 倪维举. 老年难治性胃食管反流病患者精神心理状况[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(18): 3968-3970.  
Wei B C, Ni W J. Psychological status in elderly patients with refractory gastroesophageal reflux disease [J]. *Chin J Gerontol*, 2021, 41(18): 3968-3970.
- [9] Nirwan J S, Hasan S S, Babar Z U D, et al. Global prevalence and risk factors of gastro-oesophageal reflux disease (GORD): systematic review with meta-analysis [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 5814.
- [10] Koshiyama S, Tanimura K, Ito K, et al. Gastroesophageal reflux-like symptoms are associated with hyposalivation and oropharyngeal problems in patients with asthma [J]. *Respir Investig*, 2021, 59(1): 114-119.
- [11] Ganesh Shashi B, Hafsa S N. Current advances in diagnosis, therapeutics, and surgical interventions for the management of refractory gastroesophageal reflux disease (GERD): an update [J]. *Cureus*, 2024, 16(9): e69001.
- [12] Dal-Paz K, Moraes-Filho J P, Navarro-Rodriguez T, et al. Low levels of adherence with proton pump inhibitor therapy contribute to therapeutic failure in gastroesophageal reflux disease [J]. *Dis Esophagus*, 2012, 25(2): 107-113.
- [13] Zerbib F, Bredenoord A J, Fass R, et al. ESNM/ANMS consensus paper: diagnosis and management of refractory gastro-esophageal reflux disease [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2021, 33(4): e14075.
- [14] 杨元明, 梁丹红, 梁民联, 等. 难治性胃食管反流病的原因和中医药诊治策略[J]. 世界中医药, 2024, 19(14): 2171-2174, 2179.  
Yang Y M, Liang D H, Liang M L, et al. Pathogenesis of refractory gastroesophageal reflux disease and treatment strategies of traditional Chinese medicine [J]. *World Chin Med*, 2024, 19(14): 2171-2174, 2179.
- [15] Schuitemaker J M, Kuipers T, Oude Nijhuis R A B, et al. Sleep positional therapy for nocturnal gastroesophageal reflux: a double-blind, randomized, sham-controlled trial [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2022, 20(12): 2753-2762. e2.
- [16] Ichikawa H, Sugimoto M, Sugimoto K, et al. Rapid metabolizer genotype of CYP2C19 is a risk factor of being refractory to proton pump inhibitor therapy for reflux esophagitis [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 31(4): 716-726.
- [17] Sawada A, Sifrim D, Fujiwara Y. Esophageal reflux hypersensitivity: a comprehensive review [J]. *Gut Liver*, 2023, 17(6): 831-842.
- [18] Weijenberg P W, de Schepper H S, Smout A J P M, et al. Effects of antidepressants in patients with functional esophageal disorders or gastroesophageal reflux disease: a systematic review [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13(2): 251-259. e1.
- [19] 李帷, 丁洋, 王志强. 调肝理脾法治疗肝胃郁热型难治性胃食管反流的临床研究[J]. 长春中医药大学学报, 2024, 40(7): 756-760.  
Li W, Ding Y, Wang Z Q. Clinical study on the treatment of refractory gastroesophageal reflux disease of stagnation-heat in liver and stomach type with Tiao-Gan Li-pi method [J]. *J Changchun Univ Chin Med*, 2024, 40(7): 756-760.
- [20] 韩一凡, 周正华, 王威. 基于五脏相关论治难治性胃食管反流病[J]. 湖南中医药大学学报, 2023, 43(10): 1868-1871.  
Han Y F, Zhou Z H, Wang W. Treatment of refractory gastroesophageal reflux disease based on the theory of five Zang organs correlation [J]. *J Hunan Univ Chin Med*, 2023, 43(10): 1868-1871.
- [21] 谢胜, 李建锋, 刘园园, 等. 基于“以枢调枢”探讨五行藏象疗法在胃食管反流病中的应用[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(12): 2826-2828.  
Xie S, Li J F, Liu Y Y, et al. Application of therapy of visceral manifestation of five elements in gastroesophageal reflux disease based on theory of “using Shu to regulate Shu” [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2019, 37(12): 2826-2828.
- [22] 祝捷, 王志斌, 黄灿, 等. 基于“少阳为枢”论治难治性胃食管反流病经验[J]. 北京中医药, 2024, 43(2): 200-203.  
Zhu J, Wang Z B, Huang C, et al. Treatment of refractory gastroesophageal reflux disease based on Shaoyang as the pivot [J]. *Beijing J Tradit Chin Med*, 2024, 43(2): 200-203.
- [23] 赵佳琪, 白光, 何美君, 等. 从“六郁学说”角度论治难治性胃食管反流病[J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(10): 207-210.  
Zhao J Q, Bai G, He M J, et al. Discussion and treatment on refractory gastroesophageal reflux disease based on “six Stagnation Theory” [J]. *J Liaoning Univ Tradit Chin Med*, 2021, 23(10): 207-210.
- [24] Akiyama J, Hosaka H, Kuribayashi S, et al. Efficacy of vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, in patients with proton pump inhibitor-refractory acid reflux [J]. *Digestion*, 2020, 101(2): 174-183.
- [25] 张晓莉, 李晗瑜, 郑松柏. 重视老年人胃食管反流病及其相关疾病的诊治[J]. 国际老年医学杂志, 2023, 44(4): 385-389.  
Zhang X L, Li H Y, Zheng S B. Understanding and managing GERD and its associated conditions in the elderly: a comprehensive approach to diagnosis and treatment [J]. *Int J Geriatr*, 2023, 44(4): 385-389.
- [26] Chapelle N, Ben Ghezala I, Barkun A, et al. The pharmacotherapeutic management of gastroesophageal reflux disease (GERD) [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2021, 22(2): 219-227.
- [27] Banki F, Kaushik C, Roife D, et al. Laparoscopic reoperative antireflux surgery: a safe procedure with high patient satisfaction and low morbidity [J]. *Am J Surg*, 2016, 212(6): 1115-1120.
- [28] Meng L N, Chen S, Chen J D Z, et al. Effects of trans-

- cutaneous electrical acustimulation on refractory gastroesophageal reflux disease[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2016, 2016: 8246171.
- [29] 唐丽明, 宋宁, 熊鹰, 等. 旋覆代赭汤加味治疗肝胃不和型难治性胃食管反流病的临床疗效及对胃肠激素的影响[J]. *辽宁中医杂志*, 2020, 47(11): 109-112.  
Tang L M, Song N, Xiong Y, et al. Effect of modified Xuanfu Daizhe decoction on refractory gastroesophageal reflux disease of disharmony between liver and stomach syndrome and its influence on gastrointestinal hormones [J]. *Liaoning J Tradit Chin Med*, 2020, 47(11): 109-112.
- [30] 余丹纯, 贾林, 余永森, 等. 半夏厚朴汤加减治疗难治性胃食管反流病的临床疗效及机制[J]. *分子影像学杂志*, 2017, 40(1): 48-50.  
Yu D C, Jia L, Yu Y S, et al. Clinical efficacy and mechanism of Banxia Houpu Decoction in the treatment of refractory gastroesophageal reflux disease [J]. *J Mol Imag*, 2017, 40(1): 48-50.
- [31] 翟建宁, 金小晶, 胡胜红. 四逆散合左金丸加减对肝胃不和证老年难治性胃食管反流病患者的临床疗效[J]. *中成药*, 2024, 46(10): 3536-3539.  
Zhai J N, Jin X J, Hu S H. Clinical efficacy of modified Sini Powder combined with Left Golden Pill on elderly patients with refractory gastroesophageal reflux disease of liver-stomach disharmony pattern [J]. *Chin Tradit Pat Med*, 2024, 46(10): 3536-3539.
- [32] 张楠, 程艳梅, 苏师予, 等. 疏肝和胃方治疗肝胃不和型难治性胃食管反流病随机对照研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2024, 44(4): 399-406.  
Zhang N, Cheng Y M, Su S Y, et al. Effect of Shugan hewei formula on intestinal flora in treatment of refractory gastroesophageal reflux disease with Gan-Wei disharmony: a randomized controlled trial[J]. *Chin J Integr Tradit West Med*, 2024, 44(4): 399-406.
- [33] 耿华, 申青霞, 任顺平. 解郁通降方治疗难治性胃食管反流病伴抑郁临床观察[J]. *光明中医*, 2018, 33(4): 532-534.  
Geng H, Shen Q X, Ren S P. Clinical observation on the curative effect of Jieyu Tongjiang decoction in the treatment of refractory gastroesophageal reflux disease with depression[J]. *Guangming J Chin Med*, 2018, 33(4): 532-534.
- [34] 赵丽伟, 刘改芳, 吴婧, 等. 长期服用质子泵抑制剂对老年胃食管反流患者骨密度、骨代谢指标及胃泌素水平的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(14): 3525-3526.  
Zhao L W, Liu G F, Wu J, et al. Effects of long-term proton pump inhibitors on bone mineral density, bone metabolism markers and gastrin levels in elderly patients with gastroesophageal reflux disease [J]. *Chin J Gerontol*, 2017, 37(14): 3525-3526.
- [35] 齐梅, 周悦, 张梦圆, 等. 疏肝和胃方联合伏诺拉生治疗气郁痰阻型难治性胃食管反流病的临床疗效[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(24): 146-154.  
Qi M, Zhou Y, Zhang M Y, et al. Clinical effect of Shugan hewei prescription combined with vonoprazan on refractory gastroesophageal reflux disease due to qi depression and phlegm obstruction[J]. *Chin J Exp Tradit Med Formulae*, 2023, 29(24): 146-154.
- [36] 付凯, 王红霞, 李昆仑. 降逆益中汤联合常规西药治疗难治性胃食管反流[J]. *华夏医学*, 2024, 37(6): 136-141.  
Fu K, Wang H X, Li K L. Jiangni Yizhong decoction combined with conventional Western medicine in the treatment of refractory gastroesophageal reflux disease [J]. *Acta Med Sin*, 2024, 37(6): 136-141.
- [37] 马可迅, 杨梦坤, 姚舜, 等. 连栀泄热汤联合穴位贴敷治疗难治性胃食管反流病痰热互结证的临床研究[J]. *环球中医药*, 2023, 16(8): 1654-1658.  
Ma K X, Yang M K, Yao S, et al. Clinical study of Lianzhi Xiere Decoction combined with acupoint application for refractory gastroesophageal reflux disease with stasis-heat intermingling pattern [J]. *Glob Tradit Chin Med*, 2023, 16(8): 1654-1658.
- [38] 刘佳妮, 张永怡, 钟霖. 主客原络配穴针刺联合手术治疗难治性胃食管反流疗效观察[J]. *上海针灸杂志*, 2023, 42(6): 616-621.  
Liu J N, Zhang Y Y, Zhong L. Efficacy observation of acupuncture with host-guest combination using Yuan-source and Luo-connecting points plus surgery for refractory gastroesophageal reflux disease[J]. *Shanghai J Acupunct Moxibustion*, 2023, 42(6): 616-621.