

生大黄联合微生态制剂对重症急性胰腺炎 急性肺损伤患者的治疗作用

王伟 陶然 熊盟 詹亚琨 程斌

(南昌大学第二附属医院急诊 ICU, 江西 南昌 330006)

【摘要】 目的 观察生大黄联合微生态制剂对重症急性胰腺炎(SAP)伴急性肺损伤(ALI)患者的治疗作用。**方法** 采用前瞻性随机对照研究方法,将 60 例 SAP 伴 ALI 患者按随机数字表法分为生大黄组和生大黄加微生态组,每组 30 例。两组均给予常规治疗,生大黄组加用生大黄 $3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (开水 200 mL 煎煮 30 min,分 2 次经鼻空肠注入,保留 1 h) 治疗;生大黄加微生态组在上述治疗基础上给予微生态制剂酪酸梭菌(常乐康胶囊,每粒 0.42 g,每次 1 粒,每日 2 次)经鼻空肠管注入;两组疗程均为 14 d。于治疗前及治疗后 7 d、14 d 检测两组患者血浆内毒素水平、氧合指数和急性生理学及慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分,并观察两组治疗 30 d 后肠道功能恢复时间、机械通气时间、器官损害数、感染部位数、胰腺假性囊肿数、重症加强治疗病房(ICU)住院时间和病死率。**结果** 随着治疗时间的延长,两组治疗后 7 d、14 d 血浆内毒素水平和 APACHE II 评分均较治疗前逐渐降低,氧合指数较治疗前逐渐升高,14 d 生大黄加微生态组和生大黄组上述指标比较差异有统计学意义[内毒素($\mu\text{g/L}$): 19.16 ± 1.90 比 21.20 ± 1.05 , 氧合指数(mmHg , $1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$): 369.50 ± 5.45 比 341.50 ± 7.36 , APACHE II 评分(分): 11.84 ± 0.60 比 13.00 ± 0.86 , $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$]。生大黄加微生态组治疗后肠道功能恢复时间较生大黄组延长(d : 5.63 ± 1.75 比 5.02 ± 1.54),器官损害数(个: 2.08 ± 0.74 比 2.70 ± 1.11)、感染部位数(个: 1.93 ± 0.64 比 2.23 ± 0.83)、胰腺假性囊肿数(个: 1.22 ± 0.34 比 1.63 ± 0.11)及病死率[10.0% (3/30)比 13.3% (4/30)]均较生大黄组降低,但两组比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);生大黄加微生态组机械通气时间(d : 13.40 ± 1.76 比 15.60 ± 1.28)及 ICU 住院时间(d : 16.13 ± 1.25 比 17.63 ± 1.30)均较生大黄组明显缩短(均 $P < 0.05$)。**结论** 生大黄联合微生态制剂能够改善 SAP 伴 ALI 患者的肺功能,缩短患者在 ICU 的住院时间。

【关键词】 生大黄; 微生态制剂; 肺损伤,急性; 胰腺炎,急性,重症; 中西医结合疗法

The effects of rhubarb combined with Probiotics in treatment of patients with severe acute pancreatitis and acute lung injury Wang Wei, Tao Ran, Xiong Meng, Zhan Yakun, Cheng Bin. Department of Emergency Intensive Care Unit, Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, 330006, Jiangxi, China

Corresponding author: Cheng Bin, Email: doctorcb@163.com

【Abstract】 Objective To observe the therapeutic effect of rhubarb combined with Probiotics for treatment of patients with severe acute pancreatitis (SAP) accompanied by acute lung injury (ALI). **Methods** A prospective randomized controlled trial was conducted. Sixty patients with SAP and ALI were randomly divided into a rhubarb group and a combination of rhubarb and Probiotics group (combined group), 30 cases in each group. Both groups were treated with conventional therapy. On that therapeutic base, the patients in rhubarb group were treated with rhubarb $3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (Raw rhubarb in boiling water 200 mL was cooked for 30 minutes, then the decoction was divided into two parts to be infused through nasal jejunal tube, retaining for 1 hour); while in the combined group, beside the above rhubarb therapy, the patients were additionally given Probiotics [Clostridium butyric acid: Chang Lekang capsule, once 1 grain (0.42 g), twice a day] through nasal jejunal tube. The therapeutic course was 14 days in the two groups. The plasma endotoxin levels, oxygenation index, and acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score were observed before and after treatment for 7 days and 14 days, respectively. After treatment for 30 days, the time of intestine functional recovery and mechanical ventilation, number of damaged organs, number of infectious sites, number of pancreatic pseudocysts, length of intensive care unit (ICU) stay and 30-day fatality rate were observed in the two groups. **Results** With the prolongation of treatment, the plasma level of endotoxin and APACHE II score in the two groups were gradually reduced, and the oxygenation index was gradually increased after treatment for 7 days and 14 days in the two groups compared with those before treatment, and there were statistically significant differences in above indexes on the 14th day after treatment between combined group and rhubarb group [endotoxin ($\mu\text{g/L}$): 19.16 ± 1.90 vs. 21.20 ± 1.05 , oxygenation index (mmHg , $1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$): 369.50 ± 5.45 vs. 341.50 ± 7.36 , APACHE II score: 11.84 ± 0.60 vs. 13.00 ± 0.86 , $P < 0.05$ or $P < 0.01$]. The length of intestine functional recovery in the combined group was longer than that in the rhubarb group (days: 5.63 ± 1.75 vs. 5.02 ± 1.54), the number of damaged organs

(2.08 ± 0.74 vs. 2.70 ± 1.11), the number of infectious sites (1.93 ± 0.64 vs. 2.23 ± 0.83), the number of pancreatic pseudocysts (1.22 ± 0.34 vs. 1.63 ± 0.11) and the mortality rate [10.0% (3/30) vs. 13.3% (4/30)] in the combined group were lower than those of the rhubarb group, but there were no statistically significant differences between two groups (all $P > 0.05$). The times of mechanical ventilation (days: 13.40 ± 1.76 vs. 15.60 ± 1.28) and the length of ICU stay (days: 16.13 ± 1.25 vs. 17.63 ± 1.30) were significantly shorter in combined group than those in rhubarb group (both $P < 0.05$). **Conclusion** Rhubarb combined with Probiotics for treatment of patients with SAP and ALI can promote their recovery of lung function and shorten their length of ICU stay.

【Key words】 Rhubarb; Probiotics; Acute lung injury; Severe acute pancreatitis; Integrated traditional Chinese and western medicine therapy

急性肺损伤 (ALI) 是重症急性胰腺炎 (SAP) 最常见、也是最早出现的并发症之一, 是 SAP 早期死亡的主要原因。早期预防和治疗 ALI 对降低 SAP 的病死率及改善预后具有重要意义。本研究通过给 SAP 伴 ALI 患者使用生大黄及微生态制剂, 探讨其对患者治疗效果及对预后的影响。

1 资料与方法

1.1 入选标准: ① SAP 诊断参照中国中西医结合学会普通外科专业委员会制定的标准^[1]。ALI 诊断参照中华医学会重症医学分会 2006 年制定的评分标准^[2]。

1.2 排除标准: ① 治疗未超过 14 d 者; ② 胃肠切除术后者; ③ 近期使用过促胃肠动力药物, 且仍在该药物的 5 倍半衰期内者; ④ 严重气道阻塞性疾病; ⑤ 原发性免疫功能低下或免疫抑制剂治疗患者; ⑥ 慢性疾病终末期者。

1.3 病例选择及分组: 采用前瞻性随机对照临床研究 (RCT) 方法, 选择本科 2009 年 10 月至 2014 年 3 月收治的 SAP 合并 ALI 患者 60 例, 其中男性 43 例, 女性 17 例; 年龄 32~71 岁, 平均 (42.8 ± 10.2) 岁。将患者按随机数字表法分为生大黄组和生大黄加微生态组, 每组 30 例。两组患者性别、年龄、发病至入院时间、Balthazar CT 评分、急性生理学及慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$; 表 1), 有可比性。

本研究符合医学伦理学标准, 并经医院伦理委员会批准, 取得患者或家属的知情同意并签订知情同意书。

1.4 治疗方法: 各组均常规进行胃肠减压, 放置鼻空肠管, 使用乌司他丁, 生长抑素抑制胰酶分泌, 质

子泵抑制剂抑制胃酸分泌, 同时维持水、电解质平衡, 进行呼吸、循环等器官功能支持, 防止感染, 营养免疫等治疗。生大黄组早期给予生大黄粉 (由本院中药房提供, 产地甘肃, 过 80 目筛) $3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 加开水 200 mL, 煎煮 30 min, 纱布过滤后, 每日分 2 次经鼻空肠注入, 保留 1 h; 另用生大黄粉 $3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 加热开水 200 mL, 静置变温后每日 2 次行保留灌肠。一旦肠道出现有规律的蠕动、有肠鸣音、排便或排气等肠功能恢复的表现, 早期经鼻空肠管予以肠内营养, 并停止使用生大黄粉。生大黄加微生态组在上述治疗基础上, 通便后使用微生态制剂酪酸梭菌 (常乐康胶囊, 每粒 0.42 g), 每次 1 粒, 每日 2 次, 经鼻空肠管注入, 疗程 14 d。

1.5 观察指标及方法: 于入院当日及治疗后 7 d、14 d 采用鲎试剂基质显色法定量测定血中内毒素水平; 记录氧合指数、APACHE II 评分。观察肠道功能恢复时间、机械通气时间、器官损害数、感染部位数、胰腺假性囊肿数、重症加强治疗病房 (ICU) 住院时间和病死率。

1.6 统计学方法: 使用 SPSS 13.0 软件进行统计学处理, 正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验, 方差不齐时采用 t' 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后血浆内毒素、氧合指数及 APACHE II 评分比较 (表 2): 两组治疗前血浆内毒素、氧合指数及 APACHE II 评分比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$); 两组治疗后 7 d、14 d 血浆内毒素、APACHE II 评分均逐渐降低, 氧合指数升高,

表 1 两组患者一般资料比较

组别	例数 (例)	性别 (例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	发病至入院时间 (h, $\bar{x} \pm s$)	Balthazar CT 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	APACHE II 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)
		男性	女性				
生大黄组	30	22	8	48.96 ± 14.51	14.90 ± 2.93	3.72 ± 0.37	15.33 ± 1.75
生大黄加微生态组	30	21	9	43.95 ± 18.01	16.10 ± 3.78	3.54 ± 0.42	15.01 ± 1.41

表 2 两组患者治疗前后血浆内毒素、氧合指数、APACHE II 评分变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	内毒素(ng/L)			氧合指数(mmHg)			APACHE II 评分(分)		
		治疗前	治疗 7 d	治疗 14 d	治疗前	治疗 7 d	治疗 14 d	治疗前	治疗 7 d	治疗 14 d
生大黄组	30	128.46 ± 10.65	63.20 ± 14.09	21.20 ± 1.05	215.23 ± 7.56	242.52 ± 8.81	341.50 ± 7.36	15.33 ± 1.75	13.00 ± 0.86	13.00 ± 0.86
生大黄加微生态组	30	121.80 ± 8.28	56.08 ± 2.91	19.16 ± 1.90	217.32 ± 9.43	231.00 ± 10.74	369.50 ± 5.45	15.01 ± 1.41	12.83 ± 0.75	11.84 ± 0.60
<i>t</i> 值		0.862	1.119	3.326	2.447	0.047	5.405	0.363	0.349	2.448
<i>P</i> 值		0.923	0.732	0.021	0.578	0.792	0.004	0.828	0.776	0.032

注: 1 mmHg=0.133 kPa

表 3 两组肠道功能恢复时间、机械通气时间、器官损害数、感染部位数、胰腺假性囊肿数、ICU 住院时间及病死率比较

组别	例数 (例)	肠道功能恢复 时间(d, $\bar{x} \pm s$)	机械通气 时间(d, $\bar{x} \pm s$)	器官损害数 (个, $\bar{x} \pm s$)	感染部位数 (个, $\bar{x} \pm s$)	胰腺假性囊肿数 (个, $\bar{x} \pm s$)	ICU 住院时间 (d, $\bar{x} \pm s$)	病死率 [% (例)]
生大黄组	30	5.02 ± 1.54	15.60 ± 1.28	2.70 ± 1.11	2.23 ± 0.83	1.63 ± 0.11	17.63 ± 1.30	13.3 (4)
生大黄加微生态组	30	5.63 ± 1.75	13.40 ± 1.76	2.08 ± 0.74	1.93 ± 0.64	1.22 ± 0.34	16.13 ± 1.25	10.0 (3)
<i>t</i> 值或 χ^2 值		0.699	2.803	1.650	1.057	5.062	2.353	3.280
<i>P</i> 值		0.954	0.024	0.678	0.693	0.713	0.017	0.540

治疗后 14 d 比较差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

2.2 两组肠道功能恢复时间、机械通气时间、器官损害数、感染部位数、胰腺假性囊肿数、ICU 住院时间及病死率比较(表 3): 生大黄加微生态组机械通气时间和 ICU 住院时间均较生大黄组缩短(均 $P < 0.05$); 两组肠道功能恢复时间、器官损害数、感染部位数、胰腺假性囊肿数、病死率比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

3 讨论

SAP 是自身消化基础上微循环障碍和炎症介质释放造成的全身炎症反应综合征(SIRS)及多器官功能障碍。肺脏是最容易受累的胰外器官,除微循环障碍外,炎症介质的过度释放可能是引起肺损伤的又一重要原因^[3]。内毒素及其活性中心(类脂 A)大量释放入血后对机体产生多种毒害作用,引起致热反应,趋化白细胞,激活补体和凝血系统,降低血压,严重感染者会导致休克、微循环障碍、ALI 及弥散性血管内凝血(DIC)等^[4]。

肠功能衰竭是促发全身炎症反应的主要病理环节,胃肠黏膜屏障破坏可导致肠内细菌和毒素移位,引起全身白细胞系统持续激活,引起 SIRS,是多器官功能衰竭(MOF)发生发展的主要病理基础^[5]。多项研究发现,通过早期干预肠道屏障功能损害,可减轻 SAP 本身炎症及全身炎症反应,缩短病程,减少病死率^[6-8]。血浆内毒素水平超过 20 ng/L 即为异常,本研究两组内毒素水平在初始阶段均有明显升高。

生大黄等单味中药被临床实践证明有效。中药

制剂通过降低血管通透性,抑制巨噬细胞和中性粒细胞活化、清除内毒素达到治疗作用^[1]。中药大黄可降低脓毒症大鼠血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-8(IL-8)水平,从而起到减轻肠黏膜损伤,保护肠道屏障的作用^[9]。大黄具有促进胃肠蠕动、保持肠道菌群平衡、防止细菌移位、降低血管通透性、减轻肠源性内毒素血症、改善肠道黏膜血液灌注、缓解肠道缺血状态等作用,有助于降低多器官功能障碍综合征(MODS)的发生^[10]。

生大黄的使用方法较多,为达到最佳泻下效果,我们根据《伤寒论》^[11]及目前生大黄使用的相关研究文献^[12],选择生大黄的用量($3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$),后下法(不可久煎的原则)和用法(日二服);煎煮时间控制在 30 min 来保证药效^[13]。同时严格遵守“得利止后服”的原则,得效后即停止服用生大黄,避免“过剂伤正”,并根据大肠靶向给药理论,使用生大黄进行保留灌肠,以增强导泻效果^[14]。使用生大黄后两组患者肠道功能恢复时间较理想。

早期肠内营养加微生态制剂可降低 SAP 患者血浆炎症介质水平,起到促进胃肠功能恢复,减少感染等并发症的作用,并能缩短住院时间^[15]。益生菌对肠道黏膜屏障有保护作用,对治疗 SAP 可能具有重要的辅助作用^[16-18]。酪酸梭菌二联活菌制剂中酪酸梭菌能在肠道定植 10 d,双歧杆菌也能定植于肠黏膜表面,保护肠上皮细胞,阻止病原体对肠上皮细胞的进一步损害,二者能相互促进增强疗效,可有效恢复肠道正常微生态环境^[19]。

酪酸菌制剂优于双歧杆菌、乳杆菌、地衣芽孢杆

菌、肠球菌等菌种。微生态菌种如双歧杆菌、乳杆菌等分泌乳酸,乳酸必须在肠道产酪酸菌的作用下转变为酪酸才能发挥对肠黏膜的作用;而地衣芽孢杆菌、枯草杆菌等也不能分泌酪酸,其有效机制是通过消耗肠内的氧气,创造有利于益生菌生长的厌氧环境而发挥作用,但也有促进有害厌氧菌生长的作用。欧盟食品安全委员会认为:鉴于肠球菌含有侵袭性的基因编码,推荐避免选用肠球菌作为人用益生菌菌种,其他含有侵袭性基因的产乳酸菌株也避免选用。益生菌可能产生炎症、条件性感染和传递抗生素基因^[20]。特别在有腹腔渗液的患者,使用肠球菌制剂更加慎重。因此我们选择酪酸菌制剂更具有安全性,同时在使用过程中避免在肠道功能恢复之前使用微生态制剂,尽量将微生态制剂对肠道可能产生的不良反应降低到最小。

本研究患者使用生大黄加微生态制剂后,血浆内毒素水平、APACHE II 评分均较单用生大黄组明显下降,氧合指数也明显升高。虽然两组肠道功能恢复时间、器官损害数、感染部位数、胰腺假性囊肿数及病死率比较差异无统计学意义,但生大黄加微生态组机械通气时间及 ICU 住院时间较生大黄组明显缩短,表明生大黄加微生态组患者的呼吸功能恢复时间缩短,微生态制剂对促进肺功能早期恢复起到了积极的作用,对患者及时脱离呼吸机、转出 ICU 有一定帮助,可以减少呼吸机相关性肺损伤(VILI)的发生率,减轻患者的经济负担。

综上,本研究结果表明,酪酸梭菌制剂与生大黄合用,具有协同作用,可减少内毒素释放,保护和重建肠屏障功能,可在预防和治疗 SAP 合并 ALI 中发挥重要作用,是一种重要的治疗措施。

参考文献

- [1] 中国中西医结合学会普通外科专业委员会.重症急性胰腺炎中西医结合诊治常规(草案)[J].中国危重病急救医学,2007,19(8):448-451.
- [2] 中华医学会重症医学分会.急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征诊断和治疗指南(2006)[J].中国危重病急救医学,2006,18(12):706-710.
- [3] Ginis I, Jaiswal R, Klimanis D, et al. TNF- α -induced tolerance to ischemic injury involves differential control of NF- κ B transactivation: the role of NF- κ B association with p300 adaptor[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2002, 22(2): 142-152.
- [4] Shi XY, Hou FF, Niu HX, et al. Advanced oxidation protein products promote inflammation in diabetic kidney through activation of renal nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase[J]. Endocrinology, 2008, 149(4): 1829-1839.
- [5] 陈德昌,杨兴易,景炳文,等.大黄对多器官功能障碍综合征治疗作用的临床研究[J].中国中西医结合急救杂志,2002,9(1): 6-8.
- [6] 汤志刚,王晓亮,黄强,等.肠内生态免疫营养对重症胰腺炎大鼠炎症反应和肠屏障损害的影响[J].实用医学杂志,2010,26(1): 20-23.
- [7] Nakajima T, Ueda T, Takeyama Y, et al. Protective effects of vascular endothelial growth factor on intestinal epithelial apoptosis and bacterial translocation in experimental severe acute pancreatitis[J]. Pancreas, 2007, 34(4): 410-416.
- [8] 余智涛,高鹏.加贝酯联合奥曲肽对重症急性胰腺炎肠道屏障功能的影响[J].中国医药指南,2011,9(16): 243-244.
- [9] 韩磊,任爱民,王红,等.中药复方通腑颗粒及其组分对脓毒症大鼠肠黏膜机械屏障的影响[J].中国危重病急救医学,2011,23(2): 91-94.
- [10] 张英谦,田利远,胡皓夫.大黄对肠道细菌易位预防作用及检测方法的探讨[J].中国中西医结合急救杂志,2001,8(3): 182-184.
- [11] 朱建章.《伤寒论》运用大黄的规律探析[J].中医临床与保健,1991,3(3): 42-43.
- [12] 赵艳梅,营志远,王好,等.不同剂量的生大黄对重症急性胰腺炎肠道功能恢复的影响[J].中国普通外科杂志,2012,21(9): 1158-1160.
- [13] 刘刚彦,叶强,余葱葱,等.煎煮时间对大黄蒽醌类成分的影响研究[J].陕西中医学院学报,2011,34(2): 79-81.
- [14] 武新安.大黄泻下的大肠靶向给药之我见[J].中国中药杂志,2002,27(1): 76-78.
- [15] 崔立红,王晓辉,彭丽华,等.早期肠内营养加微生态制剂对重症急性胰腺炎患者疗效的影响[J].中华危重病急救医学,2013,25(4): 224-228.
- [16] 李咏梅.益生菌辅助治疗重症急性胰腺炎 14 例[J].世界华人消化杂志,2007,15(3): 302-304.
- [17] 杨建军,耿翔,高志光,等.益生菌及肠内外营养对重症急性胰腺炎大鼠肠道黏附分子及免疫屏障的影响[J].世界华人消化杂志,2006,14(10): 953-957.
- [18] 秦环龙,苏振东,范小兵,等.益生菌对急性胰腺炎大鼠肠道微生态及紧密连接的影响[J].中国临床营养杂志,2006,14(2): 82-86.
- [19] 陈青.治疗婴儿继发性乳糖不耐受 72 例临床观察[J].天津医药,2007,35(3): 237.
- [20] 何国庆,孔青,丁立孝.益生菌的功效与潜在危害[J].食品科技,2004,30(1): 12-15.

(收稿日期: 2014-10-11)

(本文编辑: 李银平)

• 读者 • 作者 • 编者 •

本刊对论文中实验动物描述的有关要求

在医学论文的描述中,凡涉及到实验动物应符合以下要求:①品种、品系描述清楚;②强调来源;③遗传背景;④微生物学质量;⑤明确体质量;⑥明确等级;⑦明确饲养环境和实验环境;⑧明确性别;⑨有无质量合格证明;⑩有对饲养的描述(如饲料类型、营养水平、照明方式、温度、湿度要求);⑪所有动物数量准确;⑫详细描述动物的状况;⑬对动物实验的处理方式有单独清楚的交代;⑭全部有对照,部分可采用双因素方差分析;⑮尤其是要注明本实验的动物处置过程是否符合动物伦理学要求。