

急腹症致大肠腑实证早期器官损害的特征及防治

周静丽¹ 傅强¹ 杜超¹ 崔乃强² 李志刚¹

(1. 天津医科大学第四中心临床学院, 天津 300140; 2. 天津市南开医院, 天津 300100)

【摘要】目的 探讨急腹症致大肠腑实证早期器官损害的特征及防治方法, 总结早期器官功能损害的发展变化规律及防治经验, 为正确判断疾病预后和中西医结合综合治疗提供临床依据。**方法** 回顾性分析 2009 年 8 月至 2013 年 7 月天津市南开医院收治的资料完整的 91 例急腹症致大肠腑实证合并多器官功能障碍综合征(MODS)患者的临床资料, 所有急腹症致大肠腑实证患者在常规西医综合治疗基础上加用通里攻下药物清肺承气颗粒治疗(主要成分为瓜蒌、厚朴、半夏、大黄、枳实、黄连)。患者入科后立即给予相关监测, 依据 MODS 标准诊断程序, 统计患者早期(入科后 1、3、7 和 14 d)各器官功能障碍的发生率, 用 Pearson 相关性分析法分析急腹症致大肠腑实证器官损害数目与急性生理学及慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分、14 d 病死率及 APACHE II 评分与 14 d 病死率的相关性。采用非条件多因素 logistic 回归分析急腹症致大肠腑实证死亡的独立危险因素。**结果** 本组 91 例患者胃肠道普遍受累, 器官功能损害发生率从高到低依次为: 胃肠道、肺、心、代谢、肾、肝、外周循环、凝血、脑, 发生率分别为 96.70% (88/91)、85.71% (78/91)、57.14% (52/91)、56.04% (51/91)、27.47% (25/91)、23.08% (21/91)、20.88% (19/91)、10.10% (10/91)、8.79% (8/91)。严重并发症以急性呼吸窘迫综合征(ARDS)最多见(31 例、34.07%), 其次为休克(19 例、20.88%), 肝功损害(15 例、16.48%), 消化道出血(13 例、14.29%), 肾衰竭(12 例、13.19%), 凝血功能异常(10 例、10.99%), 胰腺脑病(8 例、8.79%), 发生时间无明显差异, 多集中在入院前 7 d 内。急腹症致大肠腑实证患者入院 1、3、7 d 累积器官数目与 APACHE II 评分呈正相关(r 分别为 0.358、0.240、0.283, 均 $P < 0.05$), 与 14 d 病死率呈正相关($r = 0.372$, $P < 0.05$); APACHE II 评分与 14 d 病死率呈正相关($r = 0.384$, $P < 0.05$)。91 例患者 14 d 内死亡 16 例, 病死率 17.58%; 多因素 logistic 回归分析显示, 与死亡密切相关的危险因素为 ARDS [优势比(OR) = 21.619, 95% 可信区间(95% CI) = 2.009 ~ 232.647, $P = 0.011$], 急性肾衰竭($OR = 29.129$, 95% $CI = 1.971 \sim 430.555$, $P = 0.014$)。 **结论** 急腹症致大肠腑实证早期 MODS 器官损害的特征为胃肠道、肺、心、代谢、肾脏、肝脏最常受累, 器官损害数目与患者预后显著相关, ARDS、急性肾衰竭是与死亡密切相关的独立危险因素。中西医结合治疗大肠腑实证所致多器官功能衰竭疗效显著。

【关键词】 大肠腑实证; 多器官功能障碍综合征; 器官损害; 危险因素; 中西医结合

Characteristics of organ damages at early stage of dachang fushi syndrome induced by acute abdomen and their prevention and treatment Zhou Jingli*, Fu Qiang, Du Chao, Cui Naiqiang, Li Zhigang. *The Fourth Central Clinical College of Tianjin Medical University, Tianjin 300140, China
Corresponding author: Fu Qiang, Email: fq@medmail.com.cn

【Abstract】Objective To discuss the characteristics of organ damages at early stage in dachang fushi syndrome induced by acute abdomen and their methods of prevention and treatment, and summarize the pattern of developmental changes of organ functional impairments at early stage and the experiences in their prevention and treatment to provide clinical basis for correctly judging the prognosis and applying integrated Chinese and western medicine treatment. **Methods** Ninety-one patients with complete historical data of dachang fushi syndrome induced by acute abdomen complicated with multiple organ dysfunction syndrome (MODS) and admitted into Tianjin Nankai Hospital from August 2009 to July 2013 were retrospectively analyzed. All the patients with dachang fushi syndrome received conventional western medicine comprehensive therapy and traditional Chinese medicine for freeing the interior and offensive treatment that was qing feichengqi granule [the main components: fruit, magnolia bark, tuber, rhubarb, citrus aurantium, rhizome coptidis]. After admission into the department, the patients were immediately given related monitoring. According to the MODS standard diagnostic procedures, the incidences of various organ dysfunctions at early stage (after admission for 1, 3, 7 and 14 days) were recorded. Correlation between the number of gastrointestinal tract damage and acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score, 14 days mortality, APACHE II score and 14 days mortality were analyzed by Pearson correlation analysis method. The unconditional multivariate logistic regression analysis was used to analyze the independent risk factors of death of dachang fushi syndrome caused by acute abdomen. **Results** In this group, the gastrointestinal tract damage was generally involved in 91 patients; the sequence of rates of organ functional damage from high to low order was as follows: gastrointestinal tract, lung, heart, metabolism, kidney, liver, peripheral blood circulation, blood coagulation and brain, and the incidences

doi: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.03.004

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(973)项目(2009CB522703)

通讯作者: 傅强, Email: fq@medmail.com.cn

were 96.70% (88/91), 85.71% (78/91), 57.14% (52/91), 56.04% (51/91), 27.47% (25/91), 23.08% (21/91), 20.88% (19/91), 10.10% (10/91) and 8.79% (8/91) respectively. In the serious complications, there were acute respiratory distress syndrome (ARDS), the most serious complication commonly seen (31 cases, 34.07%), shock (19 cases, 20.88%), liver damage (15 cases, 16.48%), gastrointestinal bleeding (13 cases, 14.29%), renal failure (12 cases, 13.19%), coagulation abnormalities (10 cases, 10.99%) and pancreatic encephalopathy (8 cases, 8.79%). No significant differences were seen among the times of occurrence, and mostly the complications occurred within 7 days after admission. On 1, 3, 7 days after admission of the patients with dachang fushi syndrome induced by acute abdomen, the correlations between the accumulative numbers of organ involved and APACHE II scores were positive ($r = 0.358, 0.240, 0.283$ respectively, all $P < 0.05$), and between the number of organs involved and mortality on the 14th day was also positive ($r = 0.372, P < 0.05$); APACHE II score was positively correlated with 14 days mortality ($r = 0.384, P < 0.05$). In the 91 patients, 16 cases died within 14 days, and the mortality was 17.58%. Multivariate logistic regression analysis showed that death was closely related to the risk factors: ARDS [odds ratio (OR) = 21.619, 95% confidence interval (95%CI) = 2.009 – 232.647, $P = 0.011$] and acute renal failure (OR = 29.129, 95%CI = 1.971 – 430.555, $P = 0.014$). **Conclusions** The characteristics of MODS organ damages at the early stage of dachang fushi syndrome induced by acute abdomen reveal that the gastrointestinal tract, lung, heart, metabolism, kidney and liver are the most commonly involved. The number of damaged organs is significantly associated with the prognosis of the patients. The multivariate logistic regression analyses show that ARDS and acute renal failure are the independent risk factors closely related to the death of the patients with Dachang Fushi syndrome induced by acute abdomen. The therapeutic effect of integrated Chinese and Western medicine for treatment of multiple organ dysfunction caused by Dachang Fushi syndrome is remarkable.

【Key words】 Dachang Fushi syndrome; Multiple organ dysfunction syndrome; Organ damage; Risk factor; Integrated Chinese and western medicine

大肠腑实证是指在外感热病病程中出现的邪热内炽,又伴有腹部实证症状的一组全身综合证候,其属于《伤寒论》的六经病证,概括为两大类型的实证:一为燥热亢盛,肠胃无燥屎阻结的热证;二为燥热之邪与肠中糟粕相搏结而成燥屎的实证^[1]。急腹症致大肠腑实证时肠黏膜屏障受损^[2],导致肠道屏障功能障碍(IBFD),细菌及内毒素移位,大量细菌及内毒素吸收入血形成肠源性内毒素血症,进而引起全身炎症反应综合征(SIRS),极易进展为多器官功能障碍综合征(MODS),后者病情凶险,病死率高^[3]。因此急腹症致大肠腑实证伴 MODS 的治疗已成为进一步降低病死率的关键,而关于大肠腑实证早期器官功能损害的病变规律的报道不多,本研究拟通过对一组急腹症所致大肠腑实证患者的回顾性研究,总结大肠腑实证早期 MODS 器官损害的特征及防治经验,为正确判断疾病预后及中西医结合综合治疗提供临床依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料: 回顾性分析 2009 年 8 月至 2013 年 7 月天津市南开医院重症加强治疗病房(ICU)收治的病历资料完整的 91 例急腹症致大肠腑实证肠黏膜屏障损伤患者的临床资料。所有患者均按照欧洲危重病医学会(ESICM)、美国危重病医学会(SCCM)和国际感染论坛(ISF)等 2004 年公布的《重症脓毒症和脓毒症休克治疗指南》^[4]系统治疗,并在西医常规综合治疗基础上,加用通里攻下为主、兼顾清热化痰作用的中药清肺承气颗粒,其主要成分为瓜蒌、

厚朴,半夏,大黄,枳实,黄连。

1.2 诊断标准: 所有病例均满足:参照卫生部 1993 年《中药新药临床研究指导原则》^[5]大肠腑实证的诊断标准:身热(体温 37.4℃以上)或潮热,汗少或无汗或手足骤然汗出,不恶寒,口干,大便干结难行或热结旁流,腹胀满或腹痛拒按或绕脐痛,舌红苔黄而干或舌红焦黑起刺,脉沉实有力或沉数或滑数。病机为阳明燥热与糟粕互结;病因为严重急腹症如重症急性胰腺炎(SAP)、严重腹腔感染等导致的具有腹部实证症状的病证。

1.3 数据收集方法: 按照'95 庐山全国危重病急救医学学术会讨论通过的 MODS 病情分期诊断及严重程度评分标准^[6]对患者于入院后 1、3、7、14 d 全身各器官系统进行评分,以 14 d 内各器官系统出现的最高分计算器官损害发生率并记录发生时间。采用 Pearson 相关分析法分析急腹症大肠腑实证器官损害数目与急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II)评分、14 d 病死率及 APACHE II 与 14 d 病死率的相关性,用非条件多因素 logistic 回归分析法分析死亡的危险因素。

1.4 统计学方法: 使用 SPSS 17.0 统计软件处理数据。正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD 检验;计数资料以构成比或率表示,采用 χ^2 检验;指标间的密切程度采用 Pearson 相关分析;采用非条件多因素 logistic 回归分析方法(Enter 法)进行死亡危险因素分析; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征:91 例患者中男性 59 例,女性 32 例;年龄 19~68 岁,平均 (51.72 ± 13.01) 岁。入院 24 h 内 APACHE II 评分:7~30 分,平均 (14.26 ± 6.93) 分。原发病:SAP 53 例,急性梗阻化脓性胆管炎(AOSC) 10 例,弥漫性腹膜炎 9 例,外伤 8 例,急性化脓性阑尾炎 5 例,急性肠梗阻 6 例。

2.2 器官功能损害发生率

2.2.1 按器官分(表 1):大肠腑实证并发 MODS 时,胃肠道普遍受累,发生率为 96.70%,表现为腹胀、肠鸣音减弱或消失等症状,严重者可发展为麻痹性肠梗阻、应激性溃疡出血等。器官功能损害的发生率从高到低依次为:胃肠道、肺、心、代谢、肾、肝、外周循环、凝血、脑。

表 1 急腹症致大肠腑实证早期器官功能损害发生率

项目	例数 (例)	发生率 [% (例)]	项目	例数 (例)	发生率 [% (例)]
胃肠道	91	96.70 (88)	肝	91	23.08 (21)
肺	91	85.71 (78)	外周循环	91	20.88 (19)
心	91	57.14 (52)	死亡	91	17.58 (16)
代谢	91	56.04 (51)	凝血	91	10.10 (10)
肾	91	27.47 (25)	脑	91	8.79 (8)

2.2.2 按疾病分(表 2):在严重并发症中,以急性呼吸窘迫综合征(ARDS)为最多,其次是休克、急性肝衰竭、消化道出血、急性肾衰竭(ARF)、凝血功能异常、胰腺脑病。发生时间无明显差异,多集中于入院前 7 d 内,ARDS、急性肝肾功能衰竭、休克、发生时间较早,凝血功能异常、消化道出血、胰腺脑病发生时间较晚。

表 2 急腹症致大肠腑实证早期严重器官功能衰竭的发生率及发生时间

项目	例数 (例)	发生率 [% (例)]	发生时间 (d, $\bar{x} \pm s$)
ARDS	91	34.07 (31)	2.52 \pm 0.89
休克	91	20.88 (19) ^a	2.26 \pm 0.81
急性肝衰竭	91	16.48 (15) ^a	2.67 \pm 0.90
消化道出血	91	14.29 (13) ^a	4.23 \pm 1.17
急性肾衰竭	91	13.19 (12) ^a	3.25 \pm 1.22
凝血功能异常	91	10.99 (10) ^{abcde}	5.30 \pm 1.50
胰腺脑病	91	8.79 (8) ^{abcde}	5.50 \pm 1.60

注:与 ARDS 比较,^a $P < 0.05$;与休克比较,^b $P < 0.05$;与急性肝衰竭比较,^c $P < 0.05$;与消化道出血比较,^d $P < 0.05$;与急性肾衰竭比较,^e $P < 0.05$

2.3 急腹症致大肠腑实证器官功能损害的相关性分析:大肠腑实证患者入院 1、3、7 d 累积器官数目与 APACHE II 评分呈正相关(r 分别为 0.393、0.207、0.213, $P < 0.05$),与 14 d 病死率呈正相关($r = 0.372$, $P < 0.05$);APACHE II 评分与 14 d 病死率呈正相关($r = 0.384$, $P < 0.05$)。

2.4 急腹症致大肠腑实证死亡危险因素分析(表 3):全组病例 14 d 内死亡 16 例,其中男性 10 例,女性 6 例,病死率为 17.58%,死亡主要原因为多器官功能衰竭(MOF),非条件多因素 logistic 回归分析方法显示,ARDS、ARF 是与急腹症致大肠腑实证患者死亡密切相关的独立危险因素($P < 0.05$)。

表 3 急腹症致大肠腑实证死亡危险因素的非条件多因素 logistic 回归分析

危险因素	β 值	s_e	P 值	OR 值	OR 值的 95%CI
ARDS	3.074	1.212	0.011	21.619	2.009 ~ 232.647
ARF	3.372	1.374	0.014	29.129	1.971 ~ 430.555

注:OR 为优势比,95%CI 为 95% 可信区间

3 讨论

中医观点认为,大肠腑实证是诸多急腹症发病过程中出现的一个共同证候。西医认为大肠腑实证发生的病理生理基础为肠道屏障功能损伤^[1]。肠道作为最早受累器官,肠黏膜屏障功能受损,通透性增加,造成肠腔内大量细菌及内毒素移位,经门静脉途径和肠系膜淋巴途径大量吸收入血而形成肠源性内毒素血症,内毒素激活单核/巨噬细胞等炎性细胞,通过各种分子信号转导途径,启动炎性细胞因子高表达^[7-8],释放大炎症介质引起 SIRS^[9-10]。因此,在大肠腑实证中,肠屏障功能就成为 MODS 的“发动机”,监测肠屏障功能尤为重要。

急腹症致大肠腑实证表现的腹部疾患发病急、病情重、并发症多,且极易进展为 MODS,从而危及生命^[3]。本研究结果发现,在单个器官、系统损害发生率方面,除普遍累及胃肠道外,最常见的器官损害是肺脏,其次为心脏、代谢、肾脏、肝脏和循环系统,血液系统和神经系统器官损害发生率较低。本组 91 例急腹症致大肠腑实证患者中,严重并发症 ARDS 发生率最高;其次是休克、急性肝衰竭、消化道出血、ARF、凝血功能异常、胰腺脑病;发生时间无明显差异,多集中于入院前 7 d 内,ARDS、急性肝肾功能衰竭、休克、发生时间较早,凝血功能异常、消化道出血、胰腺脑病发生时间较晚。大肠腑实证患者各时间点累积器官数目与 APACHE II 评分呈正

相关, APACHE II 评分随着罹患功能损害器官数目的增加显著升高;与 14 d 病死率呈正相关,器官损害数目越多,患者的病死率越高;APACHE II 评分与 14 d 病死率呈正相关,大肠腑实证患者病死率随着 APACHE II 评分的增加显著升高。logistic 回归分析显示,急腹症致大肠腑实证与死亡密切相关的独立危险因素为 ARDS、ARF。

本研究结果表明,在大肠腑实证发展至 MODS 的过程中,肺脏是除胃肠道以外发病率最高的靶器官,ARDS 是其死亡相关的独立危险因素。MODS 发生时移位的细菌及内毒素通过激活机体单核/巨噬细胞系统释放大炎症递质和细胞因子,随血液循环和淋巴循环迁移入肺引起肺组织内大量炎性细胞浸润,肺毛细血管通透性增高,肺泡壁塌陷出现肺大泡形成透明膜,进而出现以进行性呼吸困难和顽固性低氧血症为特征的弥漫性肺组织损伤而引起严重的 ARDS^[10-12]。一旦诱发 ARDS,病死率高达 40%~50%^[13-14]。肾脏是急腹症所致大肠腑实证最常受累的胃肠外器官之一,ARF 是急腹症致大肠腑实证独立的死亡危险因素。有文献报道,合并 ARF 的患者病死率超过 50%,预后较差^[15]。

胃肠道是急腹症致大肠腑实证最常受累的器官,肠黏膜屏障的损伤促进了肠源性内毒素血症的发生,而其伴随的全身、局部炎性介质以及细胞因子的爆炸性增加则进一步加重了肠黏膜损伤,形成恶性循环,促进了 SIRS 及 MODS 的发生发展,致使大肠腑实证器官衰竭病死率居高不下^[16]。本研究结果显示,急腹症所致大肠腑实证时胃肠功能普遍受累,胃肠功能衰竭导致消化道出血的发生率为 14.29%。目前对肠道功能的恢复尚无理想西药^[17],研究发现用中医药治疗肠屏障功能障碍疗效显著^[18-19]。杜超等^[20]研究发现,大肠腑实证合并 ALI/ARDS 患者应用清肺承气颗粒治疗后,病死率明显降低,其作用机制可能为增强胃肠道动力,降低毛细血管通透性改善肠壁微循环,阻断炎性因子的连锁反应,上调机体免疫机制等^[21]。

近年来,中西医结合治疗腹部疾患取得了丰硕的研究成果。“六腑以通为用,不通则痛”,故治疗大肠腑实证,应首选通里攻下法。本研究在西医常规治疗基础上联合通里攻下药物清肺承气颗粒治疗大肠腑实证,病死率降低,疗效显著,为中西医结合综合治疗大肠腑实证肠黏膜屏障功能损伤患者提供了有力临床依据。

参考文献

- [1] 陈海龙,关凤林. 阳明腑实证本质的现代研究[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2007, 13(4): 353-355.
- [2] 陈海龙,冯立民,关凤林. 阳明腑实证患者肠黏膜屏障功能的改变及复方大承气汤干预作用的临床观察[J]. 中医杂志, 2003, 44(9): 672-673.
- [3] 陈海龙,关凤林,闻庆平,等. 肺与大肠相表里的理论和现代研究[J]. 中国医师进修杂志, 2006, 29(27): 71-73.
- [4] 任建安. 重症脓毒症和脓毒症休克治疗指南[J]. 中国实用外科杂志, 2005, 25(1): 37-41.
- [5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 203-210.
- [6] 王今达,王宝恩. 多脏器功能失常综合征(MODS)病情分期诊断及严重程度评分标准(经庐山'95 全国危重病急救医学学术会讨论通过)[J]. 中华危重病急救医学, 1995, 7(6): 346-347.
- [7] 张西波,崔乃强,袁红霞,等. 阳明腑实证患者内毒素及炎症介质的变化与肠源性内毒素血症的相关性研究[J]. 天津中医药, 2007, 24(3): 187-189.
- [8] 方步武,邱奇,吴威中,等. 急腹症并发多器官功能障碍综合征细胞因子及炎症介质与肽类激素的变化[J]. 中华危重病急救医学, 2003, 15(1): 19-22.
- [9] Blobe GC, Schiemann WP, Lodish HF. Role of transforming growth factor beta in human disease[J]. N Engl J Med, 2000, 342(18): 1350-1358.
- [10] 方步武,邱奇,崔乃强,等. 急腹症全身炎症反应综合征阶段细胞因子及炎症介质的变化特点[J]. 中华危重病急救医学, 2001, 13(9): 542-544.
- [11] 陈伟,陈佑江,丁祥飞,等. 腹部创伤手术后急性肺损伤临床分析[J]. 中华急诊医学杂志, 2013, 22(10): 1170-1171.
- [12] Fisher BJ, Kraskauskas D, Martin EJ, et al. Mechanisms of attenuation of abdominal sepsis induced acute lung injury by ascorbic acid[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2012, 303(1): L20-32.
- [13] Phua J, Badia JR, Adhikari NK, et al. Has mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time? A systematic review[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2009, 179(3): 220-227.
- [14] 姚建华,石星星,王芬,等. 外科重症加强治疗病房患者 15 年死亡原因统计及高危因素分析[J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27(11): 880-884.
- [15] 王国品. 重症急性胰腺炎时肾损害的研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2006, 14(25): 2542-2545.
- [16] Liu H, Li W, Wang X, et al. Early gut mucosal dysfunction in patients with acute pancreatitis[J]. Pancreas, 2008, 36(2): 192-196.
- [17] Xia Q, Yuan L, Yang XN, et al. Comparison of integrated Chinese and Western medicine with and without somatostatin supplement in the treatment of severe acute pancreatitis[J]. World J Gastroenterol, 2005, 11(7): 1073-1076.
- [18] 谢晓华,姚睿智,陈铭,等. 中西医结合治疗急腹症并发脓毒症 38 例[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2002, 9(6): 342-343.
- [19] 齐清会,王简,回建峰,等. 大承气汤和针刺治疗胃肠运动功能障碍疾病的研究[J]. 世界华人消化杂志, 2004, 12(1): 129-132.
- [20] 杜超,傅强,崔乃强,等. 清肺承气颗粒对“大肠腑实证”所致 ALI/ARDS 患者的治疗作用[J]. 世界中医药, 2014, 9(4): 404-408.
- [21] 傅强,崔乃强,杜超,等. 严重腹内感染致肠屏障功能障碍与免疫失衡的相关性[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2011, 17(5): 461-464.

(收稿日期: 2015-11-02)

(本文编辑: 邸美仙 李银平)