

早期应用大黄附子汤改善脓毒症 患者胃肠功能障碍的临床研究

黄丹 张晓震 俞辰斌 倪海滨 黄小菲 赵慧

(南京中医药大学附属中西医结合医院 江苏省中医药研究院, 江苏 南京 210000)

【摘要】目的 探讨早期应用大黄附子汤对脓症患者胃肠功能障碍的影响。**方法** 采用前瞻性随机对照单盲研究方法,选择 2012 年 2 月至 2015 年 3 月江苏省中西医结合医院急诊重症加强治疗病房(EICU)收治的 68 例脓症患者,按随机数字表法分为大黄附子汤组和对照组,每组 34 例。两组均在入住 24 h 内进行急性胃肠功能损伤(AGI)分级评估,均根据病情给予西医基础治疗,且均在 48 h 内实施早期肠内营养;对 3 d 无排便者给予开塞露灌肠治疗。大黄附子汤组在液体复苏后 24 h 经胃管注入大黄附子汤,每日 2 次。比较两组患者入 EICU 72 h AGI 分级情况、EICU 住院时间、总住院时间、EICU 病死率、医院内总病死率、28 d 病死率、使用血管活性药物或正性肌力药物时间、机械通气时间、新发感染、排便效果及不良事件的发生情况。**结果** 与对照组比较,大黄附子汤组第一次排便时间[$h:33.0(6.5, 68.0)$ 比 $73.5(43.5, 104.0)$]和无排便天数($d:1.43 \pm 1.40$ 比 2.64 ± 1.08)均缩短,每日排便次数增多(次: 1.57 ± 0.85 比 1.07 ± 0.27),使用灌肠剂患者数减少[9 例(26.5%)比 17 例(50.0%),均 $P < 0.05$]。两组治疗后患者的主要临床结果 AGI 分级患者数差异有统计学意义[I 级:对照组为 10 例(29.4%),大黄附子汤组为 23 例(67.6%);II 级对照组为 20 例(58.8%),大黄附子汤组为 10 例(29.4%);III 级对照组为 4 例(11.8%),大黄附子汤组为 1 例(2.9%), $P = 0.002$]。次要结果 EICU 住院时间[$d:4.5(3.0, 9.0)$ 比 $4.5(3.2, 11.0)$]、总住院时间[$d:10.5(7.5, 17.2)$ 比 $10.0(9.0, 15.8)$]、新发感染数[例:8(23.5%)比 12(35.3%)],机械通气时间[$d:9.0(7.0, 13.0)$ 比 $11.5(5.0, 16.0)$]及使用血管活性药物或正性肌力药物时间[$d:7.5(5.2, 13.0)$ 比 $7.5(5.8, 9.5)$]比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);大黄附子汤组和对照组 EICU 内、医院内及 28 d 病死率比较差异均无统计学意义(分别为 26.5% 比 20.6%、29.4% 比 29.4%、29.4% 比 29.4%,均 $P > 0.05$),两组患者 28 天存活率比较差异无统计学意义[风险比(HR)=1.006, 95% 可信区间(95% CI)=0.415~2.441, $P = 0.99$]。两组患者不良事件发生率比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。**结论** 早期应用大黄附子汤能改善脓症患者胃肠功能障碍,且未出现严重不良事件。

【关键词】 脓毒症; 大黄附子汤; 胃肠功能障碍

A clinical study on effects of early using Dahuang Fuzi decoction to improve gastrointestinal dysfunction in patients with sepsis Huang Dan*, Zhang Xiaozhen, Yu Chenbin, Ni Haibin, Huang Xiaofei, Zhao Hui. *Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine of Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangsu Province Academy of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210000, Jiangsu, China
Corresponding author: Zhang Xiaozhen, Email: zhangxz7@126.com

【Abstract】Objective To evaluate the influence of early using Dahuang Fuzi decoction for treatment of sepsis patients with gastrointestinal dysfunction. **Methods** A single-blinded prospective randomized controlled trial was conducted. Sixty-eight patients with sepsis admitted to Department of Emergency Intensive Care Unit (EICU) in Jiangsu Provincial Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine from February 2012 to March 2015 were enrolled. They were divided into a Dahuang Fuzi decoction group (treatment group) and a control group by random number tables, each 34 cases. In the first 24 hours after EICU admission, the grade classification of acute gastrointestinal injury (AGI) was evaluated, and they were given basic conventional western medicine according to the disease situation in the two groups. Both groups were given early enteral nutrition (EN) in the first 48 hours. The patients in the two groups would receive enemas with Kaiselu if absence of defecation had persisted for 3 days. The treatment group was additionally given Dahuang Fuzi decoction at 24 hours after fluid resuscitation, twice a day by gastrogavage. The AGI grade assessment in the first 72 hours after EICU admission, length of stay in EICU, the total length of stay in hospital, the mortality in EICU, the total mortality in hospital and 28-day mortality, days using inotropes or vasopressors, days using mechanical ventilation, newly developed infection, effectiveness of defecation and occurrence of adverse events were compared between the two groups. **Results** Compared with control group, the first time of defecation [hours: 33.0 (6.5, 68.0) vs. 73.5 (43.5, 104.0)] and days without defecation (days: 1.43 \pm 1.40 vs. 2.64 \pm 1.08) were shorter, the number of defecation per day was higher (times: 1.57 \pm 0.85 vs. 1.07 \pm 0.27), and the number of patients

using enema agent was less [9 cases (26.5%) vs. 17 cases (50%)] in treatment group (all $P < 0.05$). The difference in AGI grade between the two groups had statistical significance [I grade: 10 cases (29.4%) in control group, 23 cases (37.6%) in treatment group, II grade: 20 cases (58.8%) in control group, 10 cases (29.4%) in treatment group, III grade: 4 cases (11.8%) in control group, 1 case (2.9%) in treatment group, $P = 0.002$]. No statistical significant differences were found in the comparisons between the two groups in all the secondary outcomes, including EICU length of stay [days: 4.5 (3.0, 9.0) vs. 4.5 (3.2, 11.0)], total hospital length of stay [days: 10.5 (7.5, 17.2) vs. 10.0 (9.0, 15.8)], the number of newly developed infection [8 cases (23.5%) vs. 12 cases (35.3%)], days for application of mechanical ventilation [days: 9.0 (7.0, 13.0) vs. 11.5 (5.0, 16.0)], and days using inotropes or vasopressors [days: 7.5 (5.2, 13.0) vs. 7.5 (5.8, 9.5), all $P > 0.05$]. There were no statistically significant differences in mortality between the two groups (EICU mortality was 26.5% vs. 20.6%, hospital mortality was 29.4% vs. 29.4%, 28-day mortality was 29.4% vs. 29.4%, all $P > 0.05$), as well as the comparison of 28-day survival rate between the two groups [relative risk (HR) = 1.006, 95% confidence interval (95% CI) = 0.415–2.441, $P = 0.99$]. The occurrences of serious adverse events were rare in the two groups and no statistically significant differences were found between the two groups (all $P > 0.05$). **Conclusion** Early use of Dahuang Fuzi decoction for treatment of sepsis patients can improve the gastrointestinal dysfunction, and the occurrences of serious adverse events are not seen.

【Key words】 Sepsis; Dahuang Fuzi decoction; Gastrointestinal dysfunction

脓毒症是目前院内重症患者的主要死亡原因,病死率为 25%~50%^[1]。脓毒症早期即可出现包括胃肠道在内的多器官功能障碍综合征(MODS),胃肠道黏膜屏障功能破坏可造成肠道菌群移位入血进而导致内源性感染,序贯启动多器官损伤^[2],促进 MODS 的病理生理改变,形成恶性循环^[3-4]。多项研究表明,胃肠功能障碍是影响危重症患者预后的独立危险因素^[5-10],如果危重症患者便秘能得到改善,其预后同样可进一步提高^[11]。大黄附子汤首载于《金匱要略》,全方由大黄、附子、细辛 3 味药物组成,具有温里散寒、通便止痛的功效,常用于寒湿内结、阳气不运之便秘、腹痛等症。现代临床常用来治疗肾衰竭、尿毒症、阑尾炎、肠梗阻、慢性结肠炎和急性胰腺炎(AP)等疾病^[12-14]。而早期应用大黄附子汤治疗脓毒症胃肠功能障碍,目前尚未见相关文献报道。因此,本课题组提出脓症患者早期给予大黄附子汤可促进胃排空、减少肠道菌群移位,进而改善患者预后的假说,并据此开展了研究,同时评估大黄附子汤的安全性。

1 资料与方法

1.1 病例选择及诊断、纳入、排除标准:采用单中心前瞻性随机对照单盲研究,选择 2012 年 2 月至 2015 年 3 月在江苏省中西医结合医院急诊重症加强治疗病房(EICU)住院的脓症患者。

1.1.1 诊断标准:①脓毒症诊断符合美国危重病医学会(SCCM)联席会议制定的标准^[15]和 2003 年“拯救脓毒症战役(SSC)”会议制定的脓毒症治疗指南^[16];②急性胃肠功能损伤(AGI)诊断符合欧洲危重病学会 2012 年提出的 AGI 分级诊断标准^[17]。

1.1.2 纳入标准:①年龄 ≥ 18 岁;②符合脓毒症诊

断标准;③AGI 分级 I~III 级;④签署知情同意书。

1.1.3 排除标准:①已知对本复方中各中药成分过敏者;②合并严重消化道出血或颅内出血者;③有腹泻相关的基础胃肠疾病者;④妊娠或哺乳期者。

1.2 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,经医院伦理委员会批准,所有患者或家属均知情同意。

1.3 分组及给药方法:将 68 例入选患者按随机数字表法分为大黄附子汤组和对照组,每组 34 例。所有患者入 EICU 后 24 h 内均进行 AGI 分级评估,并在 48 h 内实施早期肠内营养。对 AGI 分级 I~III 级者,大黄附子汤组在液体复苏后 24 h 经胃管注入大黄附子汤(大黄 9 g、附子 12 g、细辛 3 g,每日 2 次)。两组患者若超过 3 d 无排便均给予开塞露灌肠治疗;其他治疗两组相同。

1.4 观察指标

1.4.1 主要临床结果:入 EICU 72 h 患者 AGI 分级情况。

1.4.2 次要临床结果:EICU 住院天数、总住院天数、EICU 病死率、医院内总病死率、停用血管活性药物或正性肌力药物的天数、脱离机械通气的天数、新出现的感染、第一次排便时间、每日排便次数、不排便天数、灌肠剂的使用及不良事件的发生情况。建立 Cox 比例风险回归模型进行多因素分析,评价大黄附子汤能否降低 28 d 全因病死率。

1.5 统计学处理:使用 SPSS 22.0 统计软件分析数据,符合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 t 检验,不符合正态分布的计量资料以中位数(四分位数)[$M(Q_L, Q_U)$]表示,采用非参数 Mann-Whitney U 检验;计数资料以例(率)表示,组间比较采用 χ^2 检验;等级资料采

用 Wilcoxon 秩和检验。建立 Cox 比例风险回归模型进行多因素分析,计算风险比(HR),评价大黄附子汤能否降低患者 28 d 全因病死率。两组 28 d 生存率比较使用 Kaplan-Meier 生存曲线。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较(表 1~2): 两组患者基线特征相似,患者主要来源于急诊室,感染部位主要在肺部;入 EICU 时以 AGI 分级 II 级为主;两组皆有 50%(17/34) 的患者行机械通气;22.1%(15/68) 患者进行镇静治疗。

两组性别、年龄、感染部位、入 EICU 时急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分、序贯器官衰竭评分(SOFA)、乳酸(Lac)、AGI 分级等比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),说明两组资料均衡,有可比性。

2.2 两组治疗前后不同 AGI 分级患者数比较(表 2): 两组患者治疗前不同 AGI 分级患者数比较差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后不同 AGI 分级患者数比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 2 两组患者治疗前后不同 AGI 分级患者数比较

组别	例数 (例)	治疗前[例(%)]			治疗后[例(%)]		
		I 级	II 级	III 级	I 级	II 级	III 级
对照组	34	10(29.4)	17(50.0)	7(20.6)	10(29.4)	20(58.8)	4(11.8)
大黄附子组	34	12(35.3)	16(47.1)	6(17.6)	23(67.6)	10(29.4)	1(2.9)
Z 值		-0.520			-3.169		
P 值		0.600			0.002		

2.3 两组患者治疗后排便效果的比较(表 3): 与对照组比较,大黄附子汤组第一次排便时间缩短,每日排便次数增多,且无排便天数明显缩短,使用灌肠剂患者数明显减少,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

表 1 是否使用大黄附子汤两组脓毒症患者基线特征比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	感染部位[例(%)]						APACHE II 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	SOFA 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	Lac (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)
		男性	女性		肺部	胆	尿路	皮肤及软组织	血流	腹腔			
对照组	34	19	15	74.40 ± 8.70	18(52.9)	7(20.6)	7(20.6)	3(8.8)	1(2.9)	1(2.9)	20.4 ± 5.4	7.7 ± 2.5	2.8 ± 1.5
大黄附子汤组	34	21	13	79.90 ± 9.70	21(61.8)	7(20.6)	7(20.6)	5(14.7)	3(8.8)	2(5.9)	18.9 ± 7.2	7.1 ± 3.5	3.3 ± 2.7

表 4 两组的临床治疗结果比较

组别	例数 (例)	住院时间[d, M(Q _L , Q _U)]		新发生感染[例(%)]					机械通气时间 [d, M(Q _L , Q _U)]	使用血管活性药物或正性 肌力药物时间[d, M(Q _L , Q _U)]
		EICU	总时间	新发感染	肺部	血流	尿路	严重脓毒症		
对照组	34	4.5(3.2, 11.0)	10.0(9.0, 15.8)	12(35.3)	5(14.7)	4(11.8)	2(5.9)	1(2.9)	11.5(5.0, 16.0)	7.5(5.8, 9.5)
大黄附子汤组	34	4.5(3.0, 9.0)	10.5(7.5, 17.2)	8(23.5)	2(5.9)	2(5.9)	3(8.8)	1(2.9)	9.0(7.0, 13.0)	7.5(5.2, 13.0)

表 3 两组患者治疗后排便效果比较

组别	例数 (例)	第一次排便时间 [h, M(Q _L , Q _U)]	每日排便次数 (次, $\bar{x} \pm s$)	无排便天数 (d, $\bar{x} \pm s$)	使用灌肠剂 [例(%)]
对照组	34	73.5(43.5, 104.0)	1.07 ± 0.27	2.64 ± 1.08	17(50.0)
大黄附子汤组	34	33.0(6.5, 68.0) ^a	1.57 ± 0.85 ^a	1.43 ± 1.40 ^a	9(26.5) ^a

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$

2.4 两组患者治疗结果比较(表 4): 两组次要临床结果比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。大黄附子汤组的 EICU 住院天数短于对照组,总住院时间更长,机械通气时间及使用血药血管活性药物或正性肌力药物时间也较对照组缩短,新发生感染的比例也低。两组均有 1 例患者出现严重脓毒症。

2.5 两组病死率比较(表 5~6): 两组 EICU 内、医院内及 28 d 病死率比较均差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。用 Cox 回归模型校正混杂因素入 EICU 方式、年龄、APACHE II 评分、SOFA 评分、血钠、血氯后 28 d 病死率差异仍无统计学意义($P > 0.05$)。表明大黄附子汤并不能改善患者 28 d 全因病死率。

表 5 两组病死率比较

组别	例数 (例)	病死率[% (例)]		
		EICU	医院内	28 d
对照组	34	20.6(7)	29.4(10)	29.4(10)
大黄附子汤组	34	26.5(9)	29.4(10)	29.4(10)

表 6 影响患者死亡的单因素和多因素分析

指标	单因素		多因素	
	HR 值(95%CI)	P 值	HR 值(95%CI)	P 值
EICU 病死率	0.72(0.233 ~ 2.224)	0.57	0.87(0.824 ~ 0.918)	0.57
医院内病死率	1.00(0.352 ~ 2.838)	0.99	0.87(0.824 ~ 0.918)	0.99
28 d 病死率	1.00(0.352 ~ 2.838)	0.99	0.87(0.824 ~ 0.918)	0.99

注:95%CI 为 95% 可信区间

表 7 两组患者不良事件发生情况比较

组别	例数 (例)	恶心/呕吐 [% (例)]	反流 [% (例)]	腹胀 [% (例)]	腹泻 [% (例)]	胃残留量> 500 mL [% (例)]	高钠血症 [% (例)]	高氯血症 [% (例)]	低钾血症 [% (例)]	消化道出血 [% (例)]
对照组	34	20.6 (7)	23.5 (8)	35.3 (12)	5.9 (2)	20.6 (7)	35.3 (12)	20.6 (7)	35.3 (12)	0 (0)
大黄附子汤组	34	14.7 (5)	8.8 (3)	14.7 (5)	8.8 (3)	11.8 (4)	44.1 (15)	35.3 (12)	47.1 (16)	2.9 (1)

注：低钾血症为血钾 < 3.5 mmol/L, 高钠血症为血钠 > 145 mmol/L, 高氯血症为血氯 > 106 mmol/L

2.6 两组患者 28 d 存活率比较 (图 1): 两组患者 28 d 存活率比较差异无统计学意义 ($HR=1.006$, $95\%CI=0.415 \sim 2.441$, $P=0.99$)。

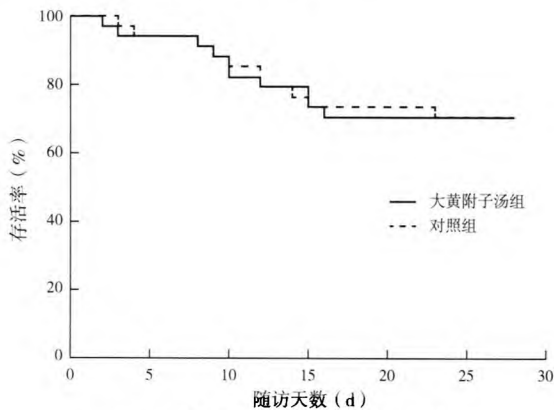


图 1 脓毒症患者 28 d 生存曲线

2.7 两组患者不良事件发生率比较 (表 7): 两组不良事件发生率比较差异无统计学意义 (均 $P>0.05$), 其中大黄附子汤组有 1 例发生严重消化道出血, 对照组未发生; 与对照组比较, 大黄附子汤组胃肠不耐受综合征 (恶心/呕吐、反流、腹胀、腹泻、高胃残留量) 的发生率降低, 高钠血症、高氯血症、低钾血症发生率升高。

3 讨论

冯喆等^[18]通过检测尿乳果糖/甘露醇比值与肠脂肪酸结合蛋白证实, 脓毒症患者存在肠上皮细胞损伤、肠黏膜通透性增高, 进而导致胃肠功能障碍。众所周知, 胃肠功能障碍能导致细菌移位、腹胀、胃排空延迟、呕吐、肠梗阻及穿孔^[19-22]。本研究发现, 大黄附子汤能改善胃肠功能障碍, 且其通导大便具有安全性, 仅有 1 例患者出现消化道出血, 而出现恶心或呕吐、反流、腹胀、胃残留量 > 500 mL 等其他不良反应的患者也少于对照组, 虽然腹泻患者较对照组稍有增多, 但无患者出现严重的高钠血症、高氯血症及低钾血症。

本研究发现, 使用通腑泻下剂大黄附子汤能缩短第一次排便时间, 增加每日排便次数, 且能使无排便的天数及灌肠剂使用数减少, 与 de Azevedo 等^[23]进行的一项前瞻性随机对照非盲研究结果相一致,

在这项研究中, 给需要机械通气的重症加强治疗病房 (ICU) 患者乳果糖或灌肠剂治疗, 结果显示患者的排便时间缩短, 排便次数增加。

本研究结果显示, 大黄附子汤组治疗后 AGI 分级与对照组比较差异有统计学意义, 说明大黄附子汤能改善患者胃肠功能障碍, 这与相关文献报道的结果^[24-27]相符合。传统中医理论认为, 大黄附子汤的通便作用是由大黄苦寒的药性引起泻下所致^[28], 这与目前研究显示大黄附子汤中预防和治疗胃肠功能障碍的主要药物是大黄相符。郭辉等^[29]首次运用高效液相色谱法 (HPLC) 对大黄附子汤的血清药物化学进行研究, 发现大黄附子汤复方中的芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、细辛脂素均以原型形式直接吸收入血; 而现代药理学研究证实, 大黄酸苷等成分具有刺激肠黏膜下神经丛, 使肠蠕动亢进的作用^[28]; 大黄主要成分蒽醌衍生物亦能增加肠蠕动, 并有抗感染作用, 对多种革兰阳性 (G^+) 菌和阴性 (G^-) 菌都有抑制作用, 同时具有保护肠黏膜屏障, 抑制细胞因子分泌和肠道细菌移位, 清除内毒素等作用, 从而促进胃肠功能恢复^[24-25]。陈德昌等^[30]给危重症患者预防性使用大黄治疗能提高胃肠黏膜内 pH 值, 改善胃肠黏膜血流灌注, 明显降低 MODS 患者血浆肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6) 和内毒素含量。路小光等^[31]亦发现, 大黄附子汤通过下调重症急性胰腺炎 (SAP) 大鼠血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-8 等促炎细胞因子水平, 重建促炎/抗炎因子平衡。吴丽等^[26]研究也发现, 大黄附子汤能减少 SAP 大鼠内毒素移位吸收, 显著改善 SAP 大鼠肠道及胰腺的病理改变, 这与其减轻肠黏膜损伤、降低肠黏膜通透性、保护肠黏膜屏障有关。崔旻等^[27]发现, 大黄能减轻小肠黏膜的损伤程度, 这与大黄能降低 SAP 大鼠肠黏膜 Toll 样受体 2/4 (TLR2/4) 的 mRNA 表达有关, TLRs 是先天性免疫的重要跨膜受体和信号转导受体, 可以激活一系列致炎、抗炎细胞因子及趋化因子, 参与肠道不同炎症反应的调节。Zhen 等^[32]研究发现, 大黄可以抑制 SAP 大鼠丝裂素活化蛋白激酶 (MAPK) 信号转导和

转录激活因子的激活,进而降低炎症因子的表达。

大黄附子汤中除了大黄,还有附子和细辛两味中药。附子大辛大热,温阳祛寒为君药,现代药理学研究表明,附子主要含有次乌头碱等多种生物碱,具有强心、升压、抗休克、抗缺氧、扩张外周血管、拮抗炎症反应的作用,尤其对急性渗出性炎症效果显著,还具有抗凝血和抗血栓形成等功效^[33]。附子的这些功效对严重全身炎症反应综合征(SIRS)和毛细血管渗漏征有极强的针对性。故推测大黄附子汤改善胃肠功能的作用可能与附子减轻胃肠道渗漏及水肿相关。但乌头碱有毒,尤其易引起恶性心律失常,徐建东等^[34]采用紫外分光光度法研究大黄附子汤中诸药的不同组合及煎法对乌头碱含量的影响发现,大黄能佐制附子的毒性。佐药细辛辛散温通,既助附子温里散寒而止痛,又可宣通阳气而除郁热,目前认为细辛的主要成分细辛醚具有缓解乌头碱毒性的功效。因此大黄附子汤中三药合用相反相成,共同奏效。

Neyra 等^[35]进行的一项回顾性研究纳入了 615 例伴高氯血症的严重脓毒症或脓毒性休克患者,发现高氯血症与 ICU 脓毒症病死率呈正相关。多项研究表明高钠血症与危重症患者病死率相关^[36-39],本课题组前期的研究表明高钠血症与 ICU 脓毒症病死率亦呈正相关^[40],故本研究在分析病死率时对高氯血症及高钠血症均进行了校正,而以往文献中统计 ICU 患者病死率时未进行相关校正。

本研究的不足之处:第一,未进行脓毒症中医辨证分型。王今达教授对脓毒症的中医诊治提出了著名的“三证三法”,即把脓毒症分为热证、瘀证、虚证三大证,毒热证用清热解毒法,血瘀证用活血化瘀法,急性虚证用扶正固本法^[41]。在实际临床上很难把患者的证型完全区分,往往是瘀热互结或虚实夹杂^[42],但上述证型均导致气血失调、瘀血阻滞脉道,这与西医脓毒症及脓毒性休克因 SIRS、毛细血管内微血栓形成、组织灌注不足导致器官功能受损的病理生理基础一致。第二,设定两组患者若超过 3 d 不排便即给予开塞露灌肠以刺激肠道蠕动,这对排便时间及次数会产生影响,从而影响胃肠功能的恢复,因此可能对临床结局产生影响。但是一项大型回顾性研究表明,早期给予肠内营养能降低重症患者病死率^[43],而早期给予肠内营养的前提就是胃肠功能健全^[44],故从伦理角度考虑,这项偏倚不能避免,但有文献设定 5 d 不排便才给予灌肠干预^[22],具体几天不排便可进行干预还需做进一步研究。第三,

本研究为单中心研究,样本量较小,随访时间较短,对患者病死率及长期结局还需要进行大样本、多中心及更长时间的随访研究。

4 结论

早期应用大黄附子汤能改善脓毒症患者胃肠功能障碍,无严重不良事件出现,但住院时间(EICU 内及总住院时间)、新发感染(包括严重感染)、机械通气时间及使用血管活性药物支持时间和病死率(EICU、医院内及 28 d)差异均无统计学意义。

参考文献

- [1] Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care [J]. *Crit Care Med*, 2001, 29(7): 1303-1310.
- [2] 王今达,高天元,崔乃杰,等.祖国医学“肺与大肠相表里”学说的临床意义及其本质的探讨——临床病例分析与实验研究[J]. *中西医结合杂志*, 1982, 2(2): 77-81.
- [3] 许敏怡,熊秀萍,沈瑜倩.中医药在危重症患者胃肠功能障碍中的应用[J]. *中国中医急症*, 2013, 22(11): 1876-1877.
- [4] 李晶菁,沈雁波.胃肠功能障碍与脓毒症严重程度及预后相关性分析[J]. *交通医学*, 2013, 27(4): 337-338, 341.
- [5] 朱承睿,丁仁斌,孙旖旎,等.肠脂肪酸结合蛋白与严重脓毒症患者肠道损伤的相关性研究[J]. *中华危重病急救医学*, 2014, 26(6): 420-424.
- [6] Mostafa SM, Bhandari S, Ritchie G, et al. Constipation and its implications in the critically ill patient [J]. *Br J Anaesth*, 2003, 91(6): 815-819.
- [7] van der Spoel JI, Schultz MJ, van der Voort PH, et al. Influence of severity of illness, medication and selective decontamination on defecation [J]. *Intensive Care Med*, 2006, 32(6): 875-880.
- [8] Trexler ST, Lundy JB, Chung KK, et al. Prevalence and impact of late defecation in the critically ill, thermally injured adult patient [J]. *J Burn Care Res*, 2014, 35(4): e224-229.
- [9] Gacouin A, Camus C, Gros A, et al. Constipation in long-term ventilated patients: associated factors and impact on intensive care unit outcomes [J]. *Crit Care Med*, 2010, 38(10): 1933-1938.
- [10] Nguyen T, Frenette AJ, Johanson C, et al. Impaired gastrointestinal transit and its associated morbidity in the intensive care unit [J]. *J Crit Care*, 2013, 28(4): 537.e11-17.
- [11] van der Spoel JI, Oudemans-van SHM, Kuiper MA, et al. Laxation of critically ill patients with lactulose or polyethylene glycol: a two-center randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Crit Care Med*, 2007, 35(12): 2726-2731.
- [12] 梁晓夏,张保国,刘庆芳.大黄附子汤现代药理学研究与临床应用[J]. *中成药*, 2008, 30(11): 1670-1673.
- [13] 李燕敏,占永立,连凤梅,等.不同剂量大黄附子细辛汤治疗慢性肾功能衰竭疗效对比观察[J]. *中医杂志*, 2011, 52(24): 2106-2108, 2118.
- [14] 吴丽,刘晓,蔡皓,等.大黄附子汤对重症急性胰腺炎大鼠 stat3 表达的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2012, 27(4): 933-937.
- [15] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference [J]. *Crit Care Med*, 2003, 31(4): 1250-1256.
- [16] 姚咏明,盛志勇,林洪远,等.2003 年“拯救脓毒症战役(SSC)”会议制定的脓毒症治疗指南[J]. *中华危重病急救医学*, 2006, 18(11): 645-646.
- [17] Reintam BA, Malbrain ML, Starkopf J, et al. Gastrointestinal function in intensive care patients: terminology, definitions and management. Recommendations of the ESICM Working Group on Abdominal Problems [J]. *Intensive Care Med*, 2012, 38(3):

384-394.

[18] 冯喆, 张淑文. 尿乳果糖 / 甘露醇比值与肠脂肪酸结合蛋白检测对脓毒症患者肠壁损伤的临床意义[J]. 中华危重病急救医学, 2009, 21(8): 470-473.

[19] Wells CL, Barton RG, Wavatne CS, et al. Intestinal bacterial flora, intestinal pathology, and lipopolysaccharide-induced translocation of intestinal bacteria[J]. Circ Shock, 1992, 37(2): 117-123.

[20] Youle MS, Read NW. Effect of painless rectal distension on gastrointestinal transit of solid meal[J]. Dig Dis Sci, 1984, 29(10): 902-906.

[21] Nieuwenhuijs VB, Verheem A, van Duijvenbode-Beumer H, et al. The role of interdigestive small bowel motility in the regulation of gut microflora, bacterial overgrowth, and bacterial translocation in rats[J]. Ann Surg, 1998, 228(2): 188-193.

[22] Tjeerdma HC, Smout AJ, Akkermans LM. Voluntary suppression of defecation delays gastric emptying[J]. Dig Dis Sci, 1993, 38(5): 832-836.

[23] de Azevedo RP, Freitas FG, Ferreira EM, et al. Daily laxative therapy reduces organ dysfunction in mechanically ventilated patients: a phase II randomized controlled trial[J]. Crit Care, 2015, 19: 329.

[24] 贺旭辉, 胡春梅. 自拟复肝汤治疗慢性乙型肝炎肝纤维化临床研究[J]. 实用临床医药杂志, 2011, 15(9): 96-97, 107.

[25] 刘管理, 李国成, 张俊芳. 大黄附子汤的镇痛作用和对阳虚便秘动物肠运动的影响[J]. 广东药学院学报, 2009, 25(3): 292-294.

[26] 吴丽, 吕高虹, 刘晓, 等. 大黄附子汤对重症急性胰腺炎大鼠肠黏膜屏障的影响[J]. 时珍国医国药, 2012, 23(11): 2679-2681.

[27] 崔旻, 吴浩, 姚萍. 大黄对重症急性胰腺炎大鼠肠黏膜 TLR2、TLR4 的影响[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(12): 4006-4008.

[28] 汪玲羽, 张晔庆. 加味大黄附子汤神阙穴贴敷治疗老年功能性便秘 30 例疗效观察[J]. 辽宁中医杂志, 2014, 41(11): 2372-2373.

[29] 郭辉, 刘晓, 蔡皓, 等. 大黄附子汤血清药物化学初步研究[J]. 中草药, 2013, 44(5): 528-531.

[30] 陈德昌, 景炳文, 杨兴易, 等. 大黄对危重症患者胃肠道的保护作用[J]. 中华危重病急救医学, 2000, 12(2): 87-90.

[31] 路小光, 战丽彬, 曲明阳, 等. 大黄附子汤对重症急性胰腺炎大鼠细胞因子的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2004, 11(6): 352-354.

[32] Zhen F, Jin F, Xiong WJ, et al. Rhubarb attenuates the severity of acute necrotizing pancreatitis by inhibiting MAPKs in rats[J]. Immunotherapy, 2012, 4(12): 1817-1821.

[33] 李文红. 附子的临床药理特点[J]. 中国临床药理学杂志, 2009, 25(4): 352-354.

[34] 徐建东, 姜翠敏. 大黄对附子解毒作用的相关性分析[J]. 上海中医药杂志, 1999, 33(3): 8-10.

[35] Neyra JA, Canepa-Escaro F, Li X, et al. Association of Hyperchloremia With Hospital Mortality in Critically Ill Septic Patients[J]. Crit Care Med, 2015, 43(9): 1938-1944.

[36] Bataille S, Baralla C, Torro D, et al. Undercorrection of hypernatremia is frequent and associated with mortality[J]. BMC Nephrol, 2014, 15: 37.

[37] Lindner G, Funk GC. Hyponatremia in critically ill patients[J]. J Crit Care, 2013, 28(2): 216.e11-20.

[38] Waite MD, Fuhrman SA, Badawi O, et al. Intensive care unit-acquired hypernatremia is an independent predictor of increased mortality and length of stay[J]. J Crit Care, 2013, 28(4): 405-412.

[39] Li M, Hu YH, Chen G. Hyponatremia severity and the risk of death after traumatic brain injury[J]. Injury, 2013, 44(9): 1213-1218.

[40] 黄小菲, 倪海滨, 刘克琴, 等. 脓毒症患者合并高钠血症的危险因素分析及其与预后的关系[J]. 中国急救医学, 2015, 35(3): 203-206.

[41] 王今达. 中西医结合治疗急性危重病的诊治思路与实践历程[J]. 天津中医, 1998, 15(6): 241-242.

[42] 孔立, 郭琪钰, 赵浩. 脓毒症胃肠功能障碍中医证候分布规律探讨[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2013, 20(3): 134-137.

[43] Preiser JC, van Zanten AR, Berger MM, et al. Metabolic and nutritional support of critically ill patients: consensus and controversies[J]. Crit Care, 2015, 19: 35.

[44] Kreymann KG, Berger MM, Deutz NE, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care[J]. Clin Nutr, 2006, 25(2): 210-223.

(收稿日期: 2016-01-25)
(本文编辑: 邱美仙 李银平)

• 书讯 •

《热射病防治技术手册》由人民军医出版社出版发行

中国人民解放军第四〇一医院重症医学科李海玲教授组织主编的《热射病防治技术手册》由人民军医出版社出版发行, 全国各地新华书店均有售, 定价: 25.0 元 / 本。

《热射病防治技术手册》是一部热射病防治方面的工具书, 共 11 章约 17 万字。详细阐述了热射病的流行病学特点、发病原因、病理生理机制、临床表现、辅助检查、诊断、监测技术、现场急救与后送、治疗方案、预防与健康宣教、护理、预后及管理策略等。

本书内容简明实用, 指导性强, 可以作为基层部队卫生预防宣教、急救后送指导教材, 以及供二、三线医院救治热射病参考。

《急诊内科手册》第 2 版由人民卫生出版社出版发行

南方医科大学附属深圳宝安医院急诊医学科张文武教授组织主编的《急诊内科手册》第 2 版由人民卫生出版社出版发行, 全国各地新华书店均有售, 定价: 53.0 元 / 本。

本书是一部急诊内科学方面的工具书, 共 16 章约 83 万字。分别叙述了常见内科急症症状的诊断思路与处理原则, 休克、多器官功能障碍综合征、急性中毒、水电解质与酸碱平衡失调, 内科各系统疾病急诊的诊断与治疗措施等, 并较详细地介绍了内科常用急救诊疗技术。内容丰富, 资料新颖, 实用性强, 是急诊医师、内科医师和社区医师必备的工具书, 并可作为急诊医学教学和进修的参考读物。

