

中药肠胃舒对脓毒症胃肠功能障碍患者的 抗炎效果及肠道机械屏障保护作用

陈分乔 许文忠 高海运 吴丽娟 张贺 成立 梅建强

(河北省中医院急诊科, 河北 石家庄 050011)

【摘要】目的 研究中药肠胃舒对脓毒症胃肠功能障碍患者的抗炎效果及肠道机械屏障保护作用。**方法** 采用前瞻性研究方法,选择2013年10月至2015年6月河北省中医院急诊重症加强治疗病房(EICU)收治的50例脓毒症胃肠功能障碍患者,按随机数字表法将患者分为西药对照组和中药肠胃舒组,每组25例。两组均给予西药常规治疗,中药肠胃舒组在西药常规治疗基础上给予肠胃舒(川军9g,蒲公英20g,青皮15g,当归15g,赤白芍药各12g,川芎9g,仙鹤草20g,川连6g,清半夏6g,瓜蒌15g,地榆20g,茯苓20g)每日1剂,分早晚2次口服或鼻饲。治疗7d后,观察两组患者炎症因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、高迁移率族蛋白B1(HMGB1)及胃肠功能障碍指标二胺氧化酶(DAO)、D-乳酸的变化。**结果** 西药对照组和中药肠胃舒组患者治疗后TNF- α 、IL-6、HMGB1、DAO、D-乳酸水平均较治疗前明显降低[西药对照组:TNF- α (A值)为 10.89 ± 1.65 比 50.30 ± 1.58 ,IL-6(A值)为 7.35 ± 1.85 比 12.66 ± 1.43 ,HMGB1(A值)为 5.28 ± 1.64 比 6.23 ± 0.95 ,DAO(A值)为 5.87 ± 0.59 比 6.67 ± 0.49 ,D-乳酸(A值)为 2.63 ± 0.17 比 4.58 ± 0.16 ;中药肠胃舒组:TNF- α (A值)为 5.38 ± 1.19 比 51.23 ± 2.34 ,IL-6(A值)为 5.54 ± 1.26 比 13.24 ± 1.78 ,HMGB1(A值)为 3.69 ± 1.09 比 6.14 ± 1.42 ,DAO(A值)为 3.39 ± 0.40 比 6.70 ± 0.34 ,D-乳酸(A值)为 1.95 ± 0.13 比 4.63 ± 0.11 ,均 $P < 0.05$],中药肠胃舒组治疗后的下降程度较西药对照组更加明显[TNF- α (A值): 5.38 ± 1.19 比 10.89 ± 1.65 ,IL-6(A值): 5.54 ± 1.26 比 7.35 ± 1.85 ,HMGB1(A值): 3.69 ± 1.09 比 5.28 ± 1.64 ,DAO(A值): 3.39 ± 0.40 比 5.87 ± 0.59 ,D-乳酸(A值): 1.95 ± 0.13 比 2.63 ± 0.17 ,均 $P < 0.05$]。**结论** 中药肠胃舒可保护脓毒症胃肠功能障碍患者的肠道机械屏障,降低肠道黏膜通透性,抑制炎症因子水平。

【关键词】 肠胃舒; 脓毒症; 胃肠功能障碍; 肠道机械屏障; 炎症因子

A research on anti-inflammatory effect of traditional Chinese medicine Changweishu on sepsis patients with gastrointestinal dysfunction and its protective effect on intestinal mechanical barrier Chen Fenqiao, Xu Wenzhong, Gao Haiyun, Wu Lijun, Zhang He, Cheng Li, Mei Jianqiang. Department of Emergency, Hebei Provincial Traditional Chinese Medicine Hospital, Shijiazhuang 050011, Hebei, China
Corresponding author: Mei Jianqiang, Email: mjq100000@sina.com

【Abstract】Objective To study the anti-inflammatory effect of traditional Chinese medicine (TCM) Changweishu on sepsis patients with gastrointestinal dysfunction and its protective effect on intestinal mechanical barrier. **Methods** A prospective research method was conducted. Fifty sepsis patients with gastrointestinal dysfunction admitted into Department of Emergency Intensive Care Unit (EICU) of Hebei Provincial TCM Hospital from October 2013 to June 2015 were enrolled, and they were divided into a conventional treatment of western medicine control group and a TCM Changweishu group according to the random number table method, 25 cases in each group. The conventional western medicine treatment was given to both groups, and in TCM Changweishu group, additionally Changweishu 1 dose per day, a mixture of following ingredients constituting one dose without decoction, was applied, including: rhubarb 9 g, dandelion 20 g, green tangerine peel 15 g, angelica sinensis radix 15 g, red and white peony each 12 g, rhizome ligusticum 9 g, agrimony 20 g, coptidis rhizoma 6 g, rhizoma pinelliae 6 g, fructus trichosanthis 15 g, garden burnet root 20 g, poria 20 g, and taken once 1/2 dose in the morning and once 1/2 dose in the evening by oral or nasal feeding. After treatment for 7 days, the level changes of inflammatory factors of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), high mobility group protein B1 (HMGB1) and gastrointestinal dysfunction indexes of diamine oxidase (DAO), D-lactic acid in the two groups were observed. **Results** After treatment, the levels of TNF- α , IL-6, HMGB1, DAO, D-lactic acid in the two groups were significantly lower than those before treatment [the western medicine control group: TNF- α (A value) 10.89 ± 1.65 vs. 50.30 ± 1.58 , IL-6 (A value) 7.35 ± 1.85 vs. 12.66 ± 1.43 , HMGB1 (A value) 5.28 ± 1.64 vs. 6.23 ± 0.95 , DAO (A value) 5.87 ± 0.59 vs. 6.67 ± 0.49 , D-lactic acid (A value) was 2.63 ± 0.17 vs. 4.58 ± 0.16 ; TCM changweishu group: TNF- α (A value) 5.38 ± 1.19 vs. 51.23 ± 2.34 , IL-6 (A value) 5.54 ± 1.26 vs. 13.24 ± 1.78 , HMGB1 (A value) 3.69 ± 1.09 vs. 6.14 ± 1.42 , DAO (A value) was 3.39 ± 0.40 vs. 6.70 ± 0.34 , D-lactic acid (A value) 1.95 ± 0.13 vs. 4.63 ± 0.11 , all $P < 0.05$]. After treatment, the degrees of decline in indexes of TCM Changweishu group were more obvious than those in western medicine control group [TNF- α (A value) 5.38 ± 1.19 vs. 10.89 ± 1.65 , IL-6 (A value) 5.54 ± 1.26 vs. 7.35 ± 1.85 , HMGB1 (A value) 3.69 ± 1.09 vs.

5.28 ± 1.64, DAO (A value) 3.93 ± 0.40 vs. 5.87 ± 0.59, D-lactic acid (A value) 1.95 ± 0.13 vs. 2.63 ± 0.17, all $P < 0.05$]. **Conclusions** TCM Changweishu has protective effect on sepsis patients with gastrointestinal dysfunction, and its mechanisms are the amelioration of damage in intestinal tract mechanical barrier, decrease of permeability of intestinal mucosa and inhibition of levels of inflammatory factors.

【Key words】 Changweishu; Sepsis; Gastrointestinal dysfunction; Intestinal mechanical barrier; Inflammatory factor

脓毒症是重症加强治疗病房(ICU)常见危重症。胃肠道是脓毒症最易损害的器官,胃肠道一旦出现损伤,肠道内的细菌、内毒素就会侵袭入血,对机体造成“二次打击”,诱发多器官功能障碍的发生。近年来临床研究发现,中药能有效改善脓毒症胃肠功能障碍患者的胃肠功能状态^[1-2]。本研究观察中药肠胃舒对脓毒症胃肠功能障碍患者肠道机械屏障及炎性因子的影响,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择:采用前瞻性研究方法,选择 2013 年 10 月至 2015 年 6 月河北省中医院急诊 ICU 收治的 50 例脓毒症胃肠功能障碍患者。

1.1.1 诊断标准:① 脓毒症诊断标准参照 2016 年脓毒症和脓毒性休克的国际共识定义^[3];② 胃肠功能障碍诊断标准按照重修“95 庐山会议”多器官功能障碍综合征(MODS)病情分期诊断及严重程度评分标准(2015)^[4]。

1.1.2 纳入标准:① 符合脓毒症诊断标准;② 符合胃肠功能障碍诊断标准;③ 年龄 18~80 岁。

1.1.3 排除标准:① 不符合诊断标准者;② 年龄 < 18 岁或 > 80 岁者;③ 妊娠期或哺乳期妇女;④ 胃肠道手术后及以胃肠道疾病为原发病者;⑤ 对中药过敏或不能耐受者;⑥ 严重肝肾功能不全者。

1.1.4 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,并经本院伦理委员会批准,取得患者或家属知情同意。

1.2 研究分组:将患者按随机数字表法分为西药对照组和中药肠胃舒组,每组 25 例。两组性别、年龄、急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分等一般资料均衡差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$; 表 1),有可比性。

表 1 两组一般资料比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	APACHE II 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)
		男性	女性		
西药对照组	25	12	13	43.17 ± 13.68	16.28 ± 1.93
中药肠胃舒组	25	10	15	41.32 ± 13.57	15.44 ± 2.10

1.3 治疗方法:两组按照 2012 年严重脓毒症和脓毒性休克治疗指南^[5]给予抗感染、早期液体复苏、

血管活性药物、机械通气、保护胃肠道黏膜等常规治疗。中药肠胃舒组在西药常规治疗基础上给予肠胃舒(川军 9 g, 蒲公英 20 g, 青皮 15 g, 当归 15 g, 赤白芍药各 12 g, 川芎 9 g, 仙鹤草 20 g, 黄连 6 g, 清半夏 6 g, 瓜蒌 15 g, 地榆 20 g, 茯苓 20 g)。每日 1 剂,分早晚 2 次口服或鼻饲。两组均连续治疗 7 d。

1.4 观察指标及方法:取外周静脉血 5 mL,离心取上清液 -70 °C 保存备用。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)、高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1)、二胺氧化酶(DAO)、D-乳酸水平,试剂盒购于上海卓康生物科技有限公司,操作按照试剂盒说明书进行。结果以波长 450 nm 处吸光度(A)值表示。

1.5 统计学处理:使用 SPSS 17.0 软件分析,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后炎性因子变化比较(表 2):两组治疗后 TNF- α 、IL-6、HMGB1 均较治疗前明显下降,且以中药肠胃舒组下降更为明显($P < 0.05$)。

表 2 两组患者治疗前后炎性因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数 (例)	TNF- α (A 值)	IL-6 (A 值)	HMGB1 (A 值)
西药对照组	治疗前	25	50.30 ± 1.58	12.66 ± 1.43	6.23 ± 0.95
	治疗后	25	10.89 ± 1.65 ^a	7.35 ± 1.85 ^a	5.28 ± 1.64 ^a
中药肠胃舒组	治疗前	25	51.25 ± 2.34	13.24 ± 1.78	6.14 ± 1.42
	治疗后	25	5.38 ± 1.19 ^{ab}	5.54 ± 1.26 ^{ab}	3.69 ± 1.09 ^{ab}

注:与治疗前比较,^a $P < 0.05$;与西药对照组比较,^b $P < 0.05$

2.2 两组治疗前后 DAO、D-乳酸水平比较(表 3):两组治疗后 DAO、D-乳酸水平均较治疗前明显下降,且以中药肠胃舒组下降更为明显(均 $P < 0.05$)。

表 3 两组患者治疗前后 DAO、D-乳酸水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数(例)	DAO(A 值)	D-乳酸(A 值)
西药对照组	治疗前	25	6.67 ± 0.49	4.58 ± 0.16
	治疗后	25	5.87 ± 0.59 ^a	2.63 ± 0.17 ^a
中药肠胃舒组	治疗前	25	6.70 ± 0.34	4.63 ± 0.11
	治疗后	25	3.93 ± 0.40 ^{ab}	1.95 ± 0.13 ^{ab}

注:与治疗前比较,^a $P < 0.05$;与西药对照组比较,^b $P < 0.05$

3 讨论

胃肠道的屏障功能主要由机械屏障、免疫屏障、生物屏障及化学屏障组成^[6]。其中,肠道机械屏障是避免肠道内细菌及内毒素侵袭机体的重要屏障。脓毒症时,由于人体发生炎症反应、免疫功能障碍、凝血功能失调等一系列生理病理变化,造成肠黏膜萎缩、肠黏膜上皮细胞之间的紧密连接蛋白破坏,肠道黏膜通透性增加,导致肠腔内细菌和细菌裂解产物内毒素穿过肠道黏膜进入血液循环,诱发机体产生大量炎性细胞因子如 TNF- α 、IL-6、HMGB1 等,进一步加重全身炎症反应,发展为多器官功能障碍^[7-9]。因此,采取积极有效措施减轻肠道屏障功能损伤对提高临床疗效和改善预后意义重大。

TNF- α 是脓毒症早期单核/巨噬细胞合成并释放的炎性因子,是炎症级联反应的“启动因子”,可介导其他炎性因子的生成^[10]。研究表明,TNF- α 的表达水平与脓毒症严重程度呈显著正相关^[11]。IL-6 的产生与全身急性炎症反应的发生关系密切,它是预测脓毒症严重程度和预后的重要指标^[12-13]。HMGB1 作为晚期炎性因子参与了脓毒症的发生发展,并能进一步诱导 TNF- α 、IL-6 的产生,促进炎症反应不断扩大,诱发失控性炎症反应^[14-15]。本研究显示,中药肠胃舒组患者血清 TNF- α 、IL-6、HMGB1 水平下降程度较西药对照组更加明显,表明肠胃舒在抑制炎性因子方面优于西药对照组。

研究表明,血清 DAO 和 D-乳酸能较好地反映肠道黏膜损伤程度和通透性的变化^[16-17]。人体内的 DAO 几乎全部存在于小肠黏膜上皮细胞中,当黏膜组织受到损伤时,大量 DAO 就会进入血液循环,使血液中的 DAO 含量升高。D-乳酸主要来源于肠道微生物的酵解,人体自身几乎不产生 D-乳酸,而且也不能代谢 D-乳酸。正常情况下,肠道完整的上皮结构会使肠道内 D-乳酸局限于肠腔内,当肠道黏膜结构受到损伤时,血液中 D-乳酸含量也会升高。本研究显示,中药肠胃舒组血清 DAO、D-乳酸水平下降程度较西药对照组更加明显,表明肠胃舒在减轻肠道机械屏障损伤方面优于西药对照组。

中医学认为,脓毒症胃肠功能障碍的发生机制是外来毒邪乘虚侵袭机体,脏腑功能失调,气血水运行失常,导致热毒、痰浊、瘀血内生,内外之毒相互搏结,留滞胃肠之络,耗伤胃肠津血,使肠道通降功能失常而发生胃肠功能障碍。故治疗上以通腑泄热、活血养阴为原则。肠胃舒方中川军性寒味苦,具有通腑、泄热、逐瘀等功效;瓜蒌清热化痰,清半夏燥

湿化痰,川连清热解毒,3 药合用共奏清毒热,化痰浊之功效;合蒲公英增加清热解毒之力;青皮行散滞气,以达气行湿化痰消的目的;茯苓健脾利水渗湿,增加祛湿化痰之力;当归、白芍补益阴血,滋润胃体;川芎、赤芍活血化瘀通络;仙鹤草、地榆止血。诸药合用共奏毒清、瘀化、正复的目的,从而使邪去正安,恢复机体阴阳平衡状态。

参考文献

- [1] 王仲征,应武江,孟祥娣. 复方丹参注射液联合生长抑素治疗重症急性胰腺炎患者的效果及对胃肠功能和血清 TNF- α 、IL-6 水平的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2016, 24(15): 2394-2399.
- [2] 付晓伶,张彦博,王文海. 健脾清肠法对化疗致肠屏障功能障碍的大肠癌患者细胞因子的影响[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(6): 2171-2175.
- [3] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)[J]. JAMA, 2016, 315(8): 801-810.
- [4] 中国中西医结合学会急救医学专业委员会. 重修“95 庐山会议”多器官功能障碍综合征病情分期诊断及严重程度评分标准(2015)[J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28(2): 99-101.
- [5] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012[J]. Crit Care Med, 2013, 41(2): 580-637.
- [6] 中华医学会消化病学分会. 肠屏障功能障碍临床诊治建议[J]. 中华消化杂志, 2006, 26(9): 620.
- [7] 郝昱芳,耿立霞. 脓毒症中介质的最新研究进展[J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28(2): 188-192.
- [8] 余杨梓,傅强,华鹏. 重症急性胰腺炎血行感染患者肠屏障功能障碍的研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2012, 19(4): 196-199.
- [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]. 中华危重病急救医学, 2011, 23(2): 91-94.
- [10] 梁英健,张晓娟,李鑫,等. 脓毒症患者血中组织因子、血管性血友病因子与肿瘤坏死因子- α 改变的临床意义[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2012, 19(2): 104-106.
- [11] 韩宇,高传玉,秦秉玉,等. 抗凝治疗对脓毒症凝血和炎症指标的影响及其意义[J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27(2): 102-105.
- [12] 杨孟选,可妮,刘保池. 脓毒症患者血清白介素-6 的表达及其意义[J]. 中国全科医学, 2010, 13(32): 3600-3602.
- [13] Yokoi Y, Kikuyama M, Kurokami T, et al. Early dual drainage combining transpapillary endotherapy and percutaneous catheter drainage in patients with pancreatic fistula associated with severe acute pancreatitis [J/OL]. Pancreatology, 2016, 16(4): 497-507. [published online ahead of print March 19, 2016]
- [14] 姚咏明,刘辉. 对高迁移率族蛋白 B1 作用的新认识[J]. 中华危重病急救医学, 2005, 17(7): 385-387.
- [15] 党伟,张宪,姚咏明,等. 早期胰岛素强化治疗对严重创伤后高迁移率族蛋白 B1 水平及患者预后的影响[J]. 中华危重病急救医学, 2011, 23(3): 173-175.
- [16] 黎君友,孙丹,吕艺,等. 脓毒症大鼠小肠功能变化的研究[J]. 中华危重病急救医学, 2004, 16(6): 352-354.
- [17] Sun XQ, Fu XB, Zhang R, et al. Relationship between plasma D-lactate and intestinal damage after severe injuries in rats [J]. World J Gastroenterol, 2001, 7(4): 555-558.

(收稿日期: 2016-07-04)

(本文编辑: 邸美仙 李银平)