

大黄类制剂治疗脓毒症急性胃肠功能损伤的疗效： 基于随机对照临床试验的 Meta 分析

刘福生 方晓磊 刘陟 郑香春 王苏妹 李淑芳 潘惠惠

(北京中医药大学东方医院, 北京 100078)

【摘要】 **目的** 评价大黄类制剂(大黄或含有大黄的中药复方)治疗脓毒症急性胃肠功能损伤(AGI)的疗效。**方法** 通过计算机检索美国国立医学图书馆 PubMed、美国医学索引 Medline、Cochrane 临床试验数据库、中国期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方数据库、维普中文期刊数据库建库至 2016 年 3 月发表的关于大黄类制剂治疗脓毒症 AGI 的随机对照临床试验(RCT),同时检索纳入文献的参考文献。由两名研究人员分别独立检索、筛选文献,并独立对纳入文献运用 Jadad 量表进行质量评价和数据提取,采用 Rev Man 5.3 软件进行大黄类制剂对脓毒症 AGI 患者胃肠功能评分、急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II)评分、28 d 病死率影响的 Meta 分析,并绘制漏斗图评价文献发表的偏倚情况。**结果** ① 最终纳入 16 篇文献,共 1 171 例患者,其中大黄类制剂治疗组 610 例,其中对照组 561 例;≥3 分的文献 12 篇,<3 分的文献 4 篇;各研究均是随机入组并明确指出组间基线具有可比性;5 篇文献使用了盲法。② 大黄类制剂治疗组在改善胃肠功能评分[均数差(MD)=-0.52, 95% 可信区间(95%CI)=-0.55~-0.48, $P<0.000\ 01$]、降低 APACHE II 评分(MD=-3.66, 95%CI=-5.00~-2.33, $P<0.000\ 01$)和 28 d 病死率[优势比(OR)=0.46, 95%CI=0.30~0.71, $P<0.000\ 01$]方面明显优于常规治疗对照组,差异有统计学意义。漏斗图显示,16 篇文献不存在发表偏倚。**结论** 大黄类制剂联合常规治疗可显著改善脓毒症 AGI 患者胃肠功能评分、降低 APACHE II 评分和 28 d 病死率,且敏感性分析未能从实质上改变 Meta 分析的结果。

【关键词】 大黄类制剂; 脓毒症; 胃肠功能损伤,急性; 随机对照临床试验; Meta 分析

The effect of Rhubarb associated preparations on sepsis patients with acute gastrointestinal dysfunction: a Meta-analysis of randomized controlled study Liu Fusheng, Fang Xiaolei, Liu Zhi, Zheng Xiangchun, Wang Sumei, Li Shufang, Pan Huihui. Beijing University of Chinese Medicine Dongfang Hospital, Beijing 100078, China
Corresponding author: Fang Xiaolei, Email: fxl586@vip.sina.com

【Abstract】 **Objective** To evaluate the effect of Rhubarb associated preparations (rhubarb or prescriptions of traditional Chinese medicine including rhubarb) on sepsis patients with acute gastrointestinal dysfunction (AGI). **Methods** The retrieval of databases from libraries including PubMed, Medline, Cochrane Central Register of Controlled Trials, CNKI, CBMdisc, Wan Fang Database, VIP database were searched to identify randomized controlled trials (RCTs) about Rhubarb associated preparations for treatment of sepsis patients with AGI from the foundation of the various databases to March 2016. And in the mean time, the references of the studies accepted were also retrieved. The retrieving and screening of literatures were performed independently by two researchers, the methodological quality and data extraction of the enrolled literatures were assessed by Jadad scale, and Cochrane Collaboration 5.3 software was used to perform Meta analyses to observe the effects of rhubarb associated preparations on gastrointestinal function score, acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score and 28-day mortality in sepsis patients with AGI; the bias of published literatures was evaluated by funnel plot. **Results** ① Finally, 16 studies involving 1 171 patients (610 in rhubarb preparation group and 561 in the control group) were identified and enrolled. 12 studies had a Jadad score ≥ 3 and 4 studies < 3 . The random method was used in classification of groups in all the studies in which the intergroup baseline data being comparable was clearly indicated. The blind method was applied in 5 contained RCTs. ② The results of Meta-analyses showed that rhubarb associated preparation could improve gastrointestinal function score [mean difference (MD) = -0.52, 95% confidence interval (95%CI) = -0.55 to -0.48, $P < 0.000\ 01$], reduce the APACHE II score (MD = -3.66, 95%CI = -5.00 to -2.33, $P < 0.000\ 01$) and 28-day mortality [odds ratio (OR) = 0.46, 95%CI = 0.30 to 0.71, $P < 0.000\ 01$] compared with those in the control group, the differences being statistically significant. No publication bias was seen in 16 literatures containing RCTs from the funnel plot. **Conclusions** Compared with the control group, the rhubarb associated preparations combined with conventional theraph can significantly improve the gastrointestinal function score, reduce APACHE II score and 28-day mortality of sepsis patients with AGI, which suggests the rhubarb associated preparations have better efficacy. In addition, the result of sensitivity analysis has not substantially changed the results of Meta-analysis.

【Key words】 Rhubarb associated preparations; Sepsis; Acute gastrointestinal injury; Randomized controlled study; Meta-analysis

doi: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.05.010

基金项目: 国家中医临床研究基地建设科研专项课题(JDZX2015289); 北京中医药大学校级基本科研业务费项目(2016-JYB-JSPY-047, 2016-JYB-JSMS-049)

通讯作者: 方晓磊, Email: fxl586@vip.sina.com

脓毒症是导致急性胃肠功能损伤 (AGI) 的高危因素之一,也是导致多器官功能障碍综合征 (MODS) 的重要因素。AGI 在脓毒症发生发展进程中起着重要作用,有效防治 AGI 是减少脓症患者病死率的关键之一。最新脓毒症定义 (Sepsis 3.0) 更强调器官功能障碍对患者存活率的重要影响^[1]。运用中医理论与现代科学方法相结合用于指导临床是防治脓毒症、提高患者存活率的有效途径之一^[2]。研究表明,运用中医药治疗多器官功能障碍综合征 (MODS)^[3-4] 合并胃肠功能障碍^[5] 可以取得良好的疗效,《中国严重脓毒症 / 脓毒性休克治疗指南 (2014)》^[6] 也加入了中医辨证论治的内容。

近年来,包括大黄类制剂的中医药治疗脓毒症及其导致的 MODS 合并 AGI 临床疗效逐步得到相关研究的证实。为进一步评估大黄类制剂治疗脓毒症 AGI 的疗效,本研究通过系统评价方法对大黄类制剂治疗 MODS / 脓毒症 AGI 的随机对照试验 (RCT),并根据循证医学的评价原则对 RCTs 研究质量进行严格评价,对符合纳入标准的 RCTs 进行资料提取和 Meta 分析,以期评价大黄类制剂治疗脓毒症 AGI 的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略

1.1.1 数据库选择: 系统检索美国国立医学图书馆 PubMed、美国医学索引 Medline、Cochrane 临床试验数据库、中国期刊全文数据库 (CNKI)、中国生物医学文献数据库 (CBM)、万方数据库、维普中文期刊数据库至 2016 年 3 月发表的文章。

1.1.2 检索词: 中文检索词包括脓毒症 / 脓毒性休克 / 多器官功能障碍 / 多器官功能衰竭、急性胃肠功能损伤 / 胃肠功能障碍、中药 / 中医药、大黄 / 大承气汤 / 通腑 / 通下。英文检索词包括: sepsis/sepsis shock/MODS、Acute gastrointestinal injury/gastrointestinal dysfunction、Chinese medicine/Traditional Chinese medicine/Herbal、Rhubarb/dachengqi decoction/bowel-relaxing/purgation。

1.1.3 文献检索步骤: ① 在 Cochrane 临床试验数据库中检索是否存在相关的系统评价和 Meta 分析; ② 在 PubMed、Medline、CNKI、CBMdisc、万方数据库、维普中文期刊数据库中检索相关的原始文献,并对找到文献的文题、摘要、关键词及主题词进行分析; ③ 如果摘要初步符合纳入标准,则进一步查找并阅读全文; ④ 通过检索到文献列出的参考文献进行进一步的检索。

1.2 文献纳入标准

1.2.1 研究对象: 年满 18 岁以上的 MDOS / 脓毒症 AGI 患者。

1.2.2 中医药治疗的临床文献: 大黄类制剂治疗组为大黄类制剂联合西医常规治疗,对照组为西医常规治疗且不包括中医药治疗。

1.2.3 随机方法: 研究方法中出现“随机”和“对照”字样,按 Cochrane 系统评价者手册中的标准进行,仔细阅读研究方法,确定是 RCT。

1.2.4 评价指标: 评价指标中至少含有胃肠功能评分^[7]、急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分和 28 d 病死率 3 项指标中的 1 项。

1.3 文献排除标准: ① 个案报道、治疗体会、动物实验、文献综述、回顾性研究、单纯机制探讨或非 RCT 的文献; ② 病例样本量 < 10 例的文献; ③ 重复发表的文献; ④ 数据不完整并通过邮件无法获得原始数据进行分析的文献。

1.4 文献信息采集: 按照临床流行病学原则,制定“中医药治疗脓毒症 AGI 的临床疗效文献系统性评价及信息采集表”,主要内容包括一般情况、研究的设计、样本量、抽样和分组方法及过程,研究对象基本资料、干预措施、方法及时间,对照措施的内容、方法及时间、结局指标和结论。

1.5 质量控制: 由两名研究者独立对符合标准的文献提取资料并评价文献质量,如遇分歧通过讨论解决,必要时由第三人协助解决。采用 Jadad 量表对 RCT 进行质量评价,1~3 分视为低质量,4~7 分为高质量;并对相关指标进行敏感性分析。

1.6 统计学分析: 用 Excel 2007 建立数据库,进行数据的录入和管理。应用 Cochrane 协作网提供的 Rev Man 5.3 软件对本系统评价关注的结局指标进行分析。连续变量采用均数差 (MD) 表示;率或二分性的结果使用优势比 (OR) 和 95% 可信区间 (CI) 表示, $I^2 < 50%$,提示各研究不存在统计学异质性,采用固定效应模型; $I^2 > 50%$,提示各研究存在统计学异质性,采用随机效应模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入文献基本的情况

2.1.1 文献检索及筛选: 初检相关文献为 897 篇,最终纳入研究文献共 16 篇^[8-23],文献筛选流程图见图 1。

2.1.2 纳入研究的基本资料: 根据检索策略,最终纳入相关文献全部为中文文献,纳入文献的基本资料见表 1。

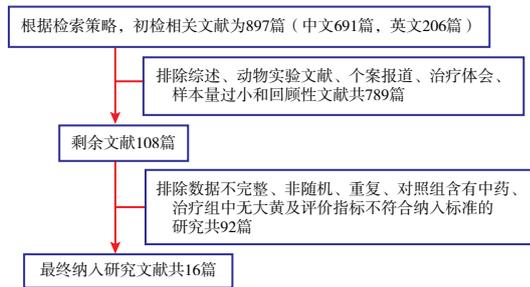


图 1 文献纳入流程图

2.2 纳入研究的质量评价: 根据循证医学方法, 运用 Jadad 量表对纳入文献进行评价, 其中 3 分以上的文献有 7 篇^[8, 10-11, 14, 17-19], 3 分文献 5 篇^[9, 13, 16, 21-22], 2 分文献 4 篇^[12, 15, 20, 23], 具体试验设计和质量评价见表 2。各研究均是随机入组并明确指出组间基线具有可比性; 5 篇文献使用了盲法, 3 篇文献提到了撤出与退出标准。

表 2 大黄类制剂治疗脓毒症 AGI 患者疗效 Meta 分析纳入文献的研究设计及质量评价

作者	设计方法	Jadad 量表				评分 (分)
		随机序产生	随机化隐藏	盲法	撤出与退出	
董军等 ^[8]	多中心 RCT	2	2	0	1	5
姚克宇等 ^[9]	单中心 RCT	2	1	0	0	3
陈曦等 ^[10]	单中心 RCT	2	2	双盲	0	6
谢东平等 ^[11]	单中心 RCT	2	1	0	1	4
周刚等 ^[12]	单中心 RCT	1	1	0	0	2
李文静等 ^[13]	单中心 RCT	1	1	单盲	0	3
张春梅 ^[14]	单中心 RCT	2	1	0	1	4
郑小丹等 ^[15]	单中心 RCT	1	1	0	0	2
田正云等 ^[16]	单中心 RCT	2	1	0	0	3
姜春燕等 ^[17]	单中心 RCT	2	2	双盲	0	6
陈贞羽等 ^[18]	单中心 RCT	2	2	单盲	0	6
罗玉凤 ^[19]	单中心 RCT	2	1	单盲	0	4
陈扬波等 ^[20]	单中心 RCT	1	1	0	0	2
刘秋江等 ^[21]	单中心 RCT	2	1	0	0	3
王倩影等 ^[22]	单中心 RCT	2	1	0	0	3
伏添 ^[23]	单中心 RCT	1	1	0	0	2

表 1 大黄类制剂治疗脓毒症 AGI 患者疗效 Meta 分析纳入研究的基本资料

作者	组别	干预措施	基线特征比较					
			例数 (例)	男性 (例)	女性 (例)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	胃肠功能评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	APACHE II 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)
董军等 ^[8]	大黄类制剂治疗组	通腑颗粒 + 常规治疗	70				1.75 ± 0.78	20.72 ± 8.15
	对照组	常规治疗	70				1.37 ± 0.61	21.18 ± 7.76
姚克宇等 ^[9]	大黄类制剂治疗组	大黄甘草类方灌肠	44				2.38 ± 0.47	
	对照组	生理盐水灌肠	43				2.42 ± 0.76	
陈曦等 ^[10]	大黄类制剂治疗组	通腑颗粒 + 常规治疗	30	20	10	69.93 ± 14.90	1.53 ± 1.04	24.69 ± 7.66
	对照组	常规治疗	30	19	11	66.00 ± 15.75	1.33 ± 1.02	22.96 ± 6.70
谢东平等 ^[11]	大黄类制剂治疗组	集束化 + 常规治疗	21	16	5	70.48 ± 8.80		20.90 ± 6.58
	对照组	常规治疗	21	17	4	74.81 ± 9.26		20.52 ± 6.62
周刚等 ^[12]	大黄类制剂治疗组 1	衡炎方 + 常规治疗	16				1.65 ± 0.64	24.50 ± 5.70
	大黄类制剂治疗组 2	大黄煎液 + 常规治疗	16				1.72 ± 0.83	26.36 ± 11.80
	对照组	普瑞博思	16				1.43 ± 0.94	31.86 ± 18.06
李文静等 ^[13]	大黄类制剂治疗组	半夏泻心汤加大黄	40	22	18	71.98 ± 11.72	1.98 ± 0.66	22.43 ± 1.91
	对照组	常规治疗	40	24	16	72.95 ± 11.07	2.00 ± 0.60	22.48 ± 1.93
张春梅 ^[14]	大黄类制剂治疗组	承气汤加减 + 常规治疗	30	13	17	69.70 ± 8.32	1.43 ± 0.57	20.77 ± 4.61
	对照组	常规治疗	30	16	14	71.87 ± 7.28	1.40 ± 0.56	19.23 ± 3.21
郑小丹等 ^[15]	大黄类制剂治疗组	通解口服液鼻饲 + 常规治疗	26				24.15 ± 5.21	
	对照组	泮托拉唑 / 普瑞博思	26				23.47 ± 5.23	
田正云等 ^[16]	大黄类制剂治疗组	调气通腑泻热方 + 常规治疗	30	17	13	56.77 ± 10.63	1.97 ± 0.76	20.03 ± 4.65
	对照组	常规治疗	30	18	12	57.03 ± 11.51	2.00 ± 0.69	19.83 ± 4.43
姜春燕等 ^[17]	大黄类制剂治疗组	通腑颗粒 + 常规治疗	40	34	6	84.69 ± 3.92		16.33 ± 2.35
	对照组	常规治疗	40	35	5	83.93 ± 4.51		15.52 ± 3.40
陈贞羽等 ^[18]	大黄类制剂治疗组	大承气汤加味 + 常规治疗	34	25	9	73.94 ± 14.88		25.74 ± 6.11
	对照组	开塞露	34	21	13	75.68 ± 14.92		26.41 ± 5.28
罗玉凤 ^[19]	大黄类制剂治疗组	加味大黄附子汤 + 常规治疗	30	17	13	51.51 ± 13.96	2.28 ± 0.43	20.03 ± 7.72
	对照组	莫沙必利	30	16	14	51.28 ± 14.05	2.37 ± 0.62	20.52 ± 6.18
陈扬波等 ^[20]	大黄类制剂治疗组 1	早期通下 + 常规治疗	26	17	9	72.38 ± 8.71	3.23 ± 1.21	23.73 ± 7.44
	大黄类制剂治疗组 2	通下 + 常规治疗	26	15	11	75.77 ± 10.94	3.23 ± 1.56	22.50 ± 7.44
	对照组	常规治疗	22	12	10	75.23 ± 9.72	2.77 ± 1.48	21.14 ± 6.42
刘秋江等 ^[21]	大黄类制剂治疗组	温脾理气通腑 + 常规治疗	53				6.31 ± 4.90	22.16 ± 5.80
	对照组	常规治疗	53				6.97 ± 5.10	23.09 ± 7.50
王倩影等 ^[22]	大黄类制剂治疗组	通里攻下法 + 常规治疗	31	14	17	72.87 ± 10.40		20.03 ± 7.16
	对照组	常规治疗	29	17	12	72.30 ± 12.40		21.00 ± 6.49
伏添 ^[23]	大黄类制剂治疗组	大黄保留灌肠 + 常规	47	29	18	57.63 ± 7.82	2.36 ± 0.38	18.32 ± 3.14
	对照组	常规治疗	47	31	16	58.19 ± 6.74	2.27 ± 0.29	17.74 ± 4.08

注: 空白代表无此项

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 胃肠功能评分(图 2): 10 个研究使用胃肠功能评分^[7]评价了大黄类制剂对脓毒症 AGI 的治疗作用,共纳入 750 例患者,大黄类制剂治疗组 400 例,对照组 350 例。 $I^2=37%$,提示各研究不存在统计学异质性,采用固定效应模型。结果显示:大黄类制剂治疗组胃肠功能评分较对照组明显降低($MD=-0.52, 95\%CI=-0.55 \sim -0.48$),提示大黄类制剂可改善脓毒症 AGI 患者的胃肠功能评分。

2.3.2 APACHE II 评分(图 3): 13 个研究评价了大黄类制剂对脓毒症 AGI 患者 APACHE II 评分的影响,共纳入 931 例患者,大黄类制剂治疗组 490 例,对照组 441 例。 $I^2=75%$,提示各研究存在统计学异质性,采用随机效应模型。结果显示:与对照组相比,大黄类制剂治疗组 APACHE II 评分明显降低($MD=-3.66, 95\%CI=-5.00 \sim -2.33$)。

2.3.3 患者 28 d 病死率(图 4): 11 个研究评价了大黄类制剂对脓毒症 AGI 患者 28 d 病死率的影响,

共纳入 805 例患者,其中大黄类制剂治疗组 419 例,对照组 386 例。 $I^2=0%$,提示各研究不存在统计学异质性,采用固定效应模型。结果显示:与对照组比较,大黄类制剂治疗组 28 d 病死率明显降低($OR=0.44, 95\%CI=0.31 \sim 0.61$),说明大黄类制剂可降低脓毒症胃肠损伤患者 28 d 病死率。

2.4 发表偏倚及敏感性分析

2.4.1 发表的偏倚分析(图 5): 本研究纳入的 RCT 用胃肠功能评分、APACHE II 评分及 28 d 病死率评价大黄类制剂治疗脓毒症 AGI 的疗效,结果显示,胃肠功能评分、APACHE II 评分倒漏斗图大致对称,提示可能存在发表偏倚;28 d 病死率倒漏斗图对称,提示存在发表偏倚的可能性很小,结论整体是可靠的。

2.4.2 敏感性分析(表 3): 胃肠功能评分、APACHE II 评分和 28 d 病死率变换不同统计方式及效应模型的敏感性分析未能从实质上改变 Meta 分析结果,提示 Meta 分析结果相对稳定。

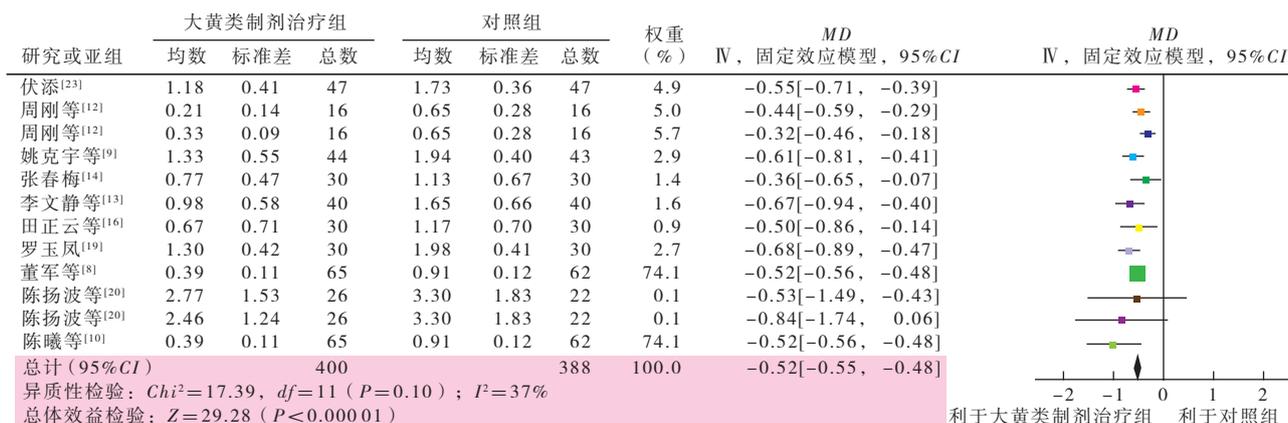


图 2 大黄类制剂对脓毒症 AGI 患者胃肠功能评分的影响

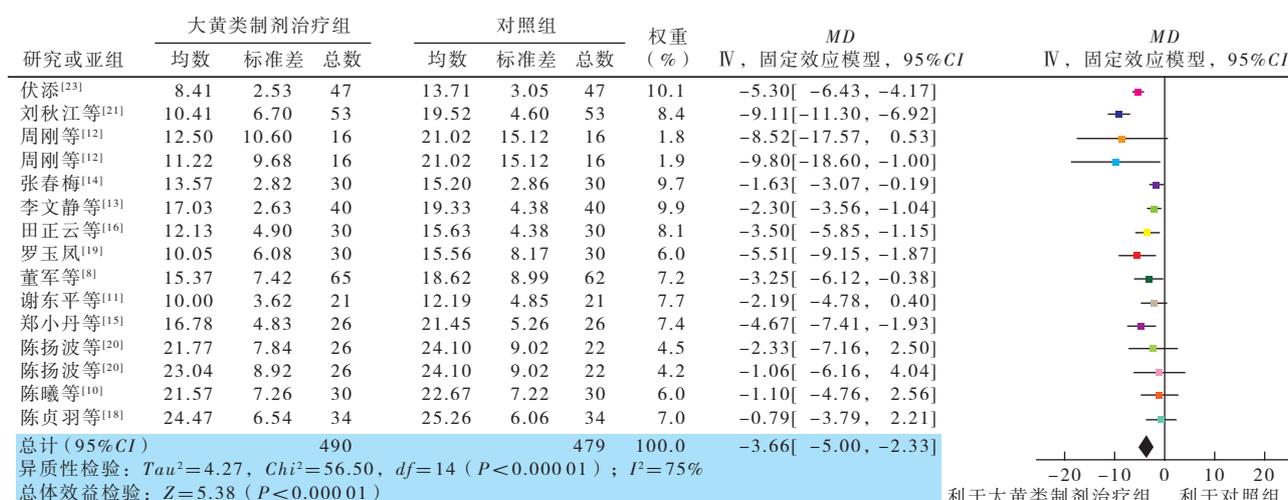


图 3 大黄类制剂对脓毒症 AGI 患者 APACHE II 评分的影响

研究或亚组	大黄类制剂治疗组		对照组		权重 (%)	OR	
	事件	总数	事件	总数		IV, 固定效应模型, 95%CI	IV, 固定效应模型, 95%CI
伏添 ^[23]	4	47	11	47	9.8	0.30[0.09, 1.04]	
姚克宇等 ^[9]	0	21	2	21	2.4	0.08[0.01, 4.02]	
姜春燕等 ^[17]	3	40	4	40	3.6	0.73[0.15, 3.49]	
李文静等 ^[13]	7	40	15	40	12.1	0.35[0.13, 1.00]	
王倩影等 ^[22]	13	31	17	29	10.0	0.51[0.18, 1.42]	
罗玉凤 ^[19]	2	30	3	30	2.7	0.64[0.10, 4.15]	
董军等 ^[8]	27	70	39	70	23.4	0.50[0.25, 0.98]	
谢东平等 ^[11]	2	24	3	23	2.7	0.61[0.09, 4.01]	
陈扬波等 ^[20]	10	26	13	22	8.5	0.43[0.14, 1.38]	
陈扬波等 ^[20]	6	26	13	22	10.6	0.21[0.06, 0.72]	
陈曦等 ^[10]	4	30	9	30	7.6	0.36[0.10, 1.33]	
陈贞羽等 ^[18]	6	34	8	34	6.4	0.70[0.21, 2.28]	
总计 (95%CI)		419		408	100.0	0.44[0.31, 0.61]	
总事件	84		137				
异质性检验: $Chi^2=3.78, df=11 (P=0.98)$; $I^2=0\%$							
总体效益检验: $Z=4.78 (P<0.00001)$							

图 4 大黄类制剂对脓毒症 AGI 患者 28 d 病死率的影响

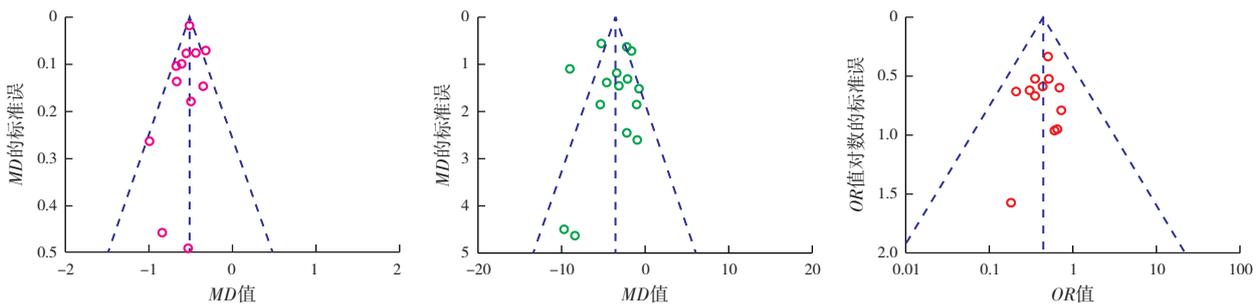


图 5 大黄类制剂对脓毒症 AGI 的胃肠功能评分(左)、APACHE II 评分(中)、28 d 病死率(右)影响的 Meta 分析纳入文献的发表偏倚漏斗图

表 3 大黄类制剂对脓毒症 AGI 影响 Meta 分析纳入文献的敏感性分析

效应量	统计方式		效应模型	
	变换前	变换后	变换前	变换后
胃肠功能评分	FE MD(95%CI) = -0.52(-0.55, -0.48)	FE SMD(95%CI) = -1.23(-1.39, -1.07)	FE MD(95%CI) = -0.52(-0.55, -0.48)	RE MD(95%CI) = -1.35(-1.89, -0.80)
APACHE II 评分	RE MD(95%CI) = -3.66(-5.00, -2.33)	RE SMD(95%CI) = -0.68(-0.96, -0.41)	FE MD(95%CI) = -3.66(-5.00, -2.33)	RE MD(95%CI) = -0.68(-0.96, -0.41)
28 d 病死率	FE OR(95%CI) = 0.44(0.31, 0.61)	FE RR(95%CI) = 0.59(0.47, 0.73)	FE OR(95%CI) = 0.44(0.31, 0.61)	RE OR(95%CI) = 0.44(0.31, 0.62)

注: FE 为固定效应模型; RE 为随机效应模型; MD 为均数差; SMD 为标准均数差; OR 为优势比; RR 为相对危险度

3 讨论

3.1 纳入研究的方法学质量: 为保证纳入研究的质量,本次纳入的 16 项 RCT 研究大部分来自医学院附属医院,文献的通讯作者均是活跃在国内中西医急诊或重症的一线人员。根据循证医学方法,运用 Jadad 量表对纳入的 RCT 进行评价,其中 3 分及 3 分以上文献 12 篇,2 分文献 4 篇,提示文献质量有待提高。存在以下不足:部分研究没有描述随机方法和随机序列的产生方法及随机分配方案的隐藏、没有使用盲法、没有描述退出和失访病例、样本含量过小、客观结局指标(如 28 d 病死率)及国外的研究纳入不足等。为保证研究结果的可靠性,今后的临床研究应严格按照医学科研设计要求进行设计。

3.2 大黄类制剂治疗脓毒症 AGI 的疗效: 大黄是治疗脓毒症 AGI 的最常用药物之一,《神农本草经》

记载:大黄“下瘀血,血闭寒热,破癥瘕积聚,留饮宿食,荡涤肠胃,推陈致新,调中化食,安和五脏”。此后历代医学家多有发挥,临床应用大黄类制剂往往可以获得满意疗效。

本次 Meta 分析纳入的研究均以大黄类制剂联合常规治疗作为干预手段,并与常规治疗对照,以胃肠功能评分、APACHE II 评分和 28 d 病死率作为疗效评价指标。目前国内外对 AGI 或胃肠功能障碍的评价没有统一标准,其中庐山会议制定的胃肠功能评分^[7]在国内研究中运用较多,同时 2012 年欧洲重症监护医学会(ESICM)提出 AGI 的概念和分级也有使用^[24],本研究纳入的 AGI 评价采用前者。从 Meta 分析结果来看,大黄类制剂治疗组患者的胃肠功能评分较对照组降低。

APACHE II 评分被认为是评价危重病患者的

经典的参考标准,常作为病情变化估计、治疗效果评价的指标,其分值越高,预测患者病死率越高^[25];同时 28 d 病死率是反映药物疗效最重要的客观指标。从 Meta 分析结果来看,与对照组比较,大黄类制剂可降低 APACHE II 评分和 28 d 病死率。考虑到降低 28 d 病死率受研究设计盲法影响较小,提示大黄类制剂治疗 MODS/ 脓毒症 AGI 具有可靠疗效。目前关于大黄类制剂治疗脓毒症 AGI 的机制可能与降低促炎因子水平、改善肠道微生态环境、减少肠道淋巴细胞凋亡、改善肠道免疫屏障功能、避免菌群移位和二次感染、改善凝血功能等有关^[26]。

3.3 对今后科研的意义:本研究也存在一些需要进一步明确的问题,尽管所有研究都含有大黄,但不同研究配合大黄使用的具体药物不同,使用方法也不同,可能会导致研究之间的异质性,提示未来研究仍需要进一步探讨适合临床的治疗方法和给药方式。除了胃肠功能评分、APACHE II 评分及患者 28 d 病死率 3 个指标外,大黄类制剂治疗脓毒症 AGI 的评价指标还有腹围、腹内压、肠道通透性、炎症指标、凝血功能和免疫指标等,由于原始研究的数量较少及受篇幅的限制,本研究中暂时未纳入。中医认为脾胃为后天之本,说明胃肠道在人体中具有重要作用,胃肠道与营养关系密切,研究表明重症患者的营养获益评估(NUTRIC 评分)与预后密切相关^[27],大黄类制剂是否能改善营养指标也值得研究。

3.4 本研究的局限性:① 纳入本研究的部分 RCT 研究未采用盲法,可能会对胃肠功能评分及 APACHE II 评分产生影响;② 部分原始研究的具体数据没有呈现,通过邮件沟通仍未能获得,可能会造成本研究纳入数据的不全面;③ 纳入不同 RCT 研究的混杂因素也可能影响本结论的真实性和可靠性。基于本研究存在的局限性,仍需要开展大样本量、多中心、方法科学和规范的高质量 RCT 进一步验证大黄类制剂治疗脓毒症 AGI 的疗效。

参考文献

- [1] Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)[J]. JAMA, 2016, 315(8): 775-787.
- [2] 李志军. 脓毒症的中西医结合治疗对策[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2008, 15(6): 323-325.
- [3] 崔克亮,曹书华,王今达. 大承气汤对多器官功能障碍综合征防治作用的临床研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2003, 10(1): 12-15.
- [4] 张淑文,王宝恩. 中医药配合西医疗法治疗感染性多脏器功能不全患者 225 例临床观察[J]. 中医杂志, 2001, 42(1): 25-27.
- [5] 陈德昌,杨兴易,李红江,等. 大黄对危重病患者胃肠道并发症的治疗研究[J]. 中华急诊医学杂志, 2001, 10(3): 164-167.
- [6] 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)[J]. 中华内科杂志, 2015, 54(6): 557-581.
- [7] 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.
- [8] 董军,张淑文,段美丽,等. 通腑颗粒对多器官功能障碍综合征胃肠功能障碍患者病情严重程度的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2006, 13(6): 327-330.
- [9] 姚克宇. 大黄甘草汤类方辨证灌肠治疗脓毒症胃肠功能障碍疗效观察[D]. 北京:北京中医药大学, 2008.
- [10] 陈曦,李昂,张淑文,等. 通腑颗粒辅助治疗多器官功能障碍综合征患者肠功能障碍的随机对照观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(8): 810-813.
- [11] 谢东平,韩云,李芳,等. 集束化调肠方案对脓毒症肠功能障碍患者肠道功能及炎症反应的影响[J]. 中国中医急症, 2011, 20(7): 1050-1051, 1130.
- [12] 周刚,张朝晖,龚勋,等. 衡炎方对脓毒症患者肠屏障保护作用的观察[J]. 中国中医急症, 2011, 20(3): 360-361.
- [13] 李文静. 调气和胃法治疗脓毒症气机壅滞型胃肠功能障碍的临床研究[D]. 济南:山东中医药大学, 2012.
- [14] 张春梅. 通里攻下中药治疗脓毒症胃肠功能障碍的临床观察[D]. 天津:天津医科大学, 2014.
- [15] 郑小丹,沈宇清,曹云,等. 通瘀解毒法防治 MODS 急性胃肠损伤的临床研究[J]. 中医药临床杂志, 2014, 26(4): 365-366.
- [16] 田正云,赵浩,孔立,等. 调气通腑泄热法治疗脓毒症胃肠功能障碍的临床研究[J]. 中国中医急症, 2015, 24(9): 1528-1529.
- [17] 姜春燕,徐艳霞,郝瑞瑞,等. 中药复方通腑颗粒对老年脓毒症患者肠屏障功能的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(7): 787-791.
- [18] 陈贞羽,张织雯,周杰. 大承气汤灌肠治疗急性胃肠损伤的随机对照研究[J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(6): 1248-1250.
- [19] 罗玉凤. 温里通下法治疗脓毒症胃肠功能障碍阳虚腑实证临床研究[D]. 广东:广州中医药大学, 2015.
- [20] 陈扬波,陈勇毅. 早期通里攻下治疗对危重症患者胃肠激素的影响[J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(3): 645-649.
- [21] 刘秋江,赵丽芸,王同汉. 温脾理气通腑法治疗危重症患者胃肠功能障碍 53 例[J]. 江西中医药, 2015, 46(4): 28-30.
- [22] 王倩影. 通里攻下法治疗急性胃肠损伤的临床研究[D]. 成都:成都中医药大学, 2015.
- [23] 伏添. 大黄联合谷氨酰胺对脓毒症血症患者胃肠功能障碍的影响[J]. 河南中医, 2016, 36(3): 504-506.
- [24] 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.
- [25] Knaus WA. APACHE 1978-2001: the development of a quality assurance system based on prognosis: milestones and personal reflections[J]. Arch Surg, 2002, 137(1): 37-41.
- [26] 苏艳丽,王红,张淑文,等. 中药通腑颗粒治疗脓毒症肠衰竭的疗效及机制探讨[J]. 首都医科大学学报, 2015, 36(3): 497-500.
- [27] 毕红英,唐艳,王迪芬. 重症患者的营养风险评估及其预后分析[J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28(6): 557-562.

(收稿日期:2016-06-03)
(本文编辑:邸美仙 李银平)