

## 桃花汤对 ICU 患者抗菌药物相关性腹泻的影响： 一项多中心随机对照研究

刘杰 陈锋 俞芳 徐瑾 王倩倩 陈志炜 王海霞

314001 浙江嘉兴，嘉兴市中医医院（刘杰、陈锋、俞芳、徐瑾）；314001 浙江嘉兴，嘉兴市第一医院（王倩倩）；314000 浙江嘉兴，嘉兴市第二医院（陈志炜）；314400 浙江嘉兴，海宁市中医院（王海霞）

通讯作者：刘杰，Email：36458634@qq.com

DOI：10.3969/j.issn.1008-9691.2018.01.022

**【摘要】** 目的 评价桃花汤治疗抗菌药物相关性腹泻(AAD)的临床疗效。方法 选取2015年4月至2016年11月嘉兴市中医医院、嘉兴市第一医院、嘉兴市第二医院、海宁市中医院等4家医院重症加强治疗病房(ICU)收治的诊断为AAD患者62例。按随机数字表法将患者分为试验组(32例)和对照组(30例)。两组均给予西药常规治疗,试验组在常规治疗基础上同时服用桃花汤(组成:赤石脂30g、干姜15g、粳米30g),对照组仅给予西医常规治疗,两组疗程均为14d。观察两组治疗前后中医证候积分、腹泻持续时间、腹痛缓解时间、抗菌药物使用时间、急性生理学与慢性健康状况评分系统Ⅱ(APACHEⅡ)评分、白蛋白水平、内镜下及光镜下病理改变等情况。结果 两组治疗后中医证候积分和APACHEⅡ评分均较治疗前降低,白蛋白较治疗前升高,且试验组治疗后上述指标的变化较对照组更显著[中医证候积分:(分): $9.32 \pm 8.86$ 比 $13.50 \pm 6.52$ , APACHEⅡ评分(分): $11.08 \pm 4.37$ 比 $14.06 \pm 5.42$ ,白蛋白(g/L): $33.89 \pm 5.02$ 比 $30.85 \pm 6.44$ ,均 $P < 0.05$ ];试验组腹泻持续时间(d): $12.28 \pm 2.28$ 比 $15.36 \pm 8.68$ 、腹痛缓解时间(d): $10.09 \pm 6.41$ 比 $14.27 \pm 7.52$ 、抗菌药物使用时间(d): $11.77 \pm 4.72$ 比 $15.08 \pm 6.98$ )均较对照组明显缩短(均 $P < 0.05$ )。内镜和光镜下显示,试验组治疗后肠黏膜轻度改变患者数均较对照组增加(内镜:18例比8例,光镜:19例比9例),但中度(内镜:14例比20例,光镜:13例比19例)、重度(内镜:0比2例,光镜:0比2例)改变患者数较对照组减少。结论 桃花汤可以提高轻度AAD患者的临床疗效。

**【关键词】** 桃花汤; 抗菌药物相关性腹泻; 重加强治疗病房

基金项目:浙江省中医药科技计划科研基金项目(2016ZA189)

**Effect of Taohua decoction on antibiotic associated diarrhea in intensive care unit: a multi-central randomized controlled study** Liu Jie, Chen Feng, Yu Fang, Xu Jin, Wang Qianqian, Chen Zhiwei, Wang Haixia

Jiaying Hospital of Traditional Chinese Medicine (TCM), Jiaying 314001, Zhejiang, China (Liu J, Chen F, Yu F, Xu J); Jiaying First Hospital, Jiaying 314001, Zhejiang, China (Wang QQ); Jiaying Second Hospital, Jiaying 314000, Zhejiang, China (Chen ZW); Haining Hospital of TCM, Jiaying 314400, Zhejiang, China (Wang HX)

Corresponding author: Liu Jie, Email: 36458634@qq.com

**【Abstract】 Objective** To evaluate the clinical efficacy of Taohua decoction in treating antibiotic-associated diarrhea (AAD). **Methods** Sixty-two patients diagnosed with AAD admitted to the department of intensive care unit (ICU) of Jiaying Hospital of Traditional Chinese Medicine (TCM), Jiaying First Hospital, Jiaying Second Hospital and Haining Hospital of TCM from April 2015 to November 2016 were enrolled, and they were divided into an experimental group (32 cases) and a control group (30 cases) according to the random number table method. The two groups were given routine treatment of western medicine, the patients in experimental group were additionally given Taohua decoction (ingredients: red halloysite 30 g, zingiberis 15 g, japonica rice 30 g), while in the control group, the patients only received the routine treatment of western medicine. The therapeutic course in the two groups was 14 days. The TCM syndrome score, the duration of diarrhea, the time of abdominal pain relief and the time using antibiotics, besides acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ (APACHE Ⅱ) score, albumin level, endoscopic and pathological changes were observed before and after treatment in the two groups. **Results** After treatment, the scores of TCM syndrome and APACHE Ⅱ in the two groups were all lower than those before treatment, the level of albumin was higher than that before treatment, and the changes of above indexes in the experimental group were more significant than those in the control group [the scores of TCM syndrome:  $9.32 \pm 8.86$  vs.  $13.50 \pm 6.52$ , APACHE Ⅱ score:  $11.08 \pm 4.37$  vs.  $14.06 \pm 5.42$ , albumin (g/L):  $33.89 \pm 5.02$  vs.  $30.85 \pm 6.44$ , all  $P < 0.05$ ]; in experimental group, the time of diarrhea duration (days):  $12.28 \pm 2.28$  vs.  $15.36 \pm 8.68$ , time of abdominal pain relief (days):  $10.09 \pm 6.41$  vs.  $14.27 \pm 7.52$ , time of using antibiotics (days):  $11.77 \pm 4.72$  vs.  $15.08 \pm 6.98$ ) were significantly shorter than those of the control group (all  $P < 0.05$ ). The examinations of endoscopy and light microscopy showed that after treatment the numbers of patients with mild intestinal mucosal changes in the experimental group were increased compared with those in the control group (endoscope: 18 cases vs. 8 cases, light microscopy: 19 cases vs. 9 cases), but the numbers of patients with moderate (endoscope: 14 cases vs. 20 cases, light microscopy: 13 cases vs. 19 cases) and severe (endoscope: 0 vs. 2 cases, light microscopy: 0 vs. 2 cases) changes were less than those in the control group. **Conclusions** Taohua decoction can improve the clinical efficacy of mild AAD patients.

**【Key words】** Taohua decoction; Antibiotic-associated diarrhea; Intensive care unit

**Fund program:** Research Fund Project of Zhejiang Province Traditional Chinese Medicine Science and Technology Plan (2016ZA189)

抗菌药物相关性腹泻(AAD)是指伴随着抗菌药物的使用而出现的腹泻。根据文献报道, AAD 可延长患者住院时间, 增加医疗负担和病死率<sup>[1]</sup>。现在多数研究显示, AAD 的发病机制与抗菌药物破坏肠道菌群生态平衡有极大关系, 使用抗菌药物后在人体内形成了有利于致病菌生长的环境, 导致致病菌大量快速繁殖而引起, 其中难辨梭状芽孢杆菌是目前已知 AAD 的最主要原因, 重者可呈暴发性, 甚至导致患者死亡<sup>[2]</sup>。随着抗菌药物的使用, AAD 的发病率明显增多, 尤其在重症加强治疗病房(ICU)已经成为 AAD 发病的“重灾区”<sup>[3]</sup>。目前, 现代医学治疗 AAD 因为疗程长、不良反应较多, 而且复发率高<sup>[4-5]</sup>, 临床疗效欠佳。粪菌灌肠虽然取得了一定效果<sup>[6]</sup>, 但患者和家属难以接受<sup>[7]</sup>。本研究通过多中心、随机、对照的方法, 观察中药桃花汤对 AAD 患者疗效的影响, 现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 诊断、纳入、排除标准

**1.1.1 西医诊断标准:** 参照《医院感染诊断标准(试行)》有关 AAD 诊断标准<sup>[8]</sup>, ① 近期有抗菌药物使用史; ② 有腹泻症状: 大便频率每日  $\geq 3$  次, 连续 2 d 以上; ③ 大便涂片镜检示肠道菌群失调, 或发现有意义的优势菌群(阳性球菌、艰难梭菌、真菌)。

**1.1.2 中医辨证标准:** 参照《中药新药临床研究指导原则》中泄泻的临床研究, 且辨证属于寒湿证<sup>[9]</sup>。

**1.1.3 纳入标准:** 西医诊断明确, 且中医辨证符合寒湿证泄泻者。

**1.1.4 排除标准:** ① 合并心脏、内分泌、肝、肾和造血系统严重原发疾病者; ② 其他原因所致腹泻者; ③ 对研究用药过敏者; ④ 不能按规定用药或不配合治疗者; ⑤ 因食物中毒、细菌性痢疾、脂肪泻、缺血性肠炎及慢性肠炎等其他原因所致的腹泻。

**1.1.5 剔除标准:** ① 入组后发现不符合试验方案者; ② 依从性差, 不按方案服药者。

**1.1.6 伦理学:** 本研究符合医学伦理学标准, 并经本院医学伦理委员会批准, 患者或家属对研究方案知情同意。

**1.2 一般资料及分组:** 选取 2015 年 4 月至 2016 年 11 月在嘉兴市中医医院、海宁市中医院、嘉兴市第一医院、嘉兴市第二医院 4 家医院诊断为 AAD 的患者 62 例, 其中男性 35 例, 女性 27 例; 年龄 44 ~ 80 岁, 平均  $(53.65 \pm 15.56)$  岁。按随机数字表法将患者分为试验组(32 例)和对照组(30 例)。本研究治疗过程中无剔除患者。原发病: 外科术后 36 例, 肺部感染性疾病 15 例, 脑卒中后卧床 11 例。患者发病前使用的抗菌药物有头孢类、喹诺酮类、万古霉素、青霉素类及碳青霉烯类; 其中使用 1 种抗菌药物者 10 例, 2 种以上者 52 例; 腹泻前抗菌药物使用时间为 3 ~ 10 d。两组患者性别、年龄、急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分、腹泻前抗菌药物使用时间等方面比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ ; 表 1), 说明两组资料均衡, 有可比性。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	APACHE II 评分 (分, $\bar{x} \pm s$ )	腹泻前抗菌 药物使用时间 (d, $\bar{x} \pm s$ )
		男性	女性			
对照组	30	18	12	$62.9 \pm 10.4$	$17.6 \pm 6.2$	$6.02 \pm 1.31$
试验组	32	17	15	$60.3 \pm 11.3$	$18.1 \pm 5.5$	$5.77 \pm 1.42$

**1.3 干预方法:** 两组均给予西医常规治疗, 包括积极治疗原发病和合理使用抗菌药物、组胺 H2 受体阻滞剂、益生菌及其他对症支持治疗等。试验组同时服用桃花汤(组成: 赤石脂 30 g、干姜 15 g、粳米 30 g), 由本院中药煎药房统一煎制, 每剂 2 袋, 每袋 50 mL, 分早晚 2 次服用; 对照组仅给予西医常规治疗。两组均治疗 14 d。

**1.4 观察指标:** 观察两组患者治疗前后中医证候积分、腹泻持续时间、腹痛缓解时间、APACHE II 评分、抗菌药物使用时间、白蛋白水平、内镜改变(结果参考王一鸣等<sup>[10]</sup>描述的内镜分型判定)、肠黏膜病理改变等。

**1.5 中医证候积分疗效判定标准(表 2):** 参照《中药新药临床研究指导原则》<sup>[9]</sup>中泄泻的中医证候量表, 结合临床经验制定中医证候积分疗效判定标准。

表 2 中医证候积分疗效判定标准

症状	中医证候积分(分)			
	0	2	4	6
大便	无	大便不成形, 每日 3 ~ 4 次	大便不成形, 每日 5 ~ 10 次	大便不成形, 每日 > 10 次
腹胀腹痛	无	偶有轻度	较重, 能忍受	不能忍受, 需服药
肠鸣	3 ~ 4 次 /min	4 ~ 8 次 /min	8 ~ 12 次 /min	> 12 次 /min
食欲不振	无	食量减少 < 1/3	食量减少 > 1/3	不进食
嗳气	无	每日 < 4 次	每日 4 ~ 10 次	每日 > 10 次

1.6 统计学分析：使用 SPSS 16.0 统计软件处理数据，符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示，采用 *t* 检验，计数资料以例表示，采用  $\chi^2$  检验；*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组中医证候积分比较(表 3)：两组治疗后中医证候积分均较治疗前降低，且以试验组治疗后的降低程度较对照组更显著 (*P* < 0.05)。

表 3 两组中医证候积分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数 (例)	中医证候积分 (分)	
		治疗前	治疗后
对照组	30	19.73 ± 4.75	13.50 ± 6.52 <sup>a</sup>
试验组	32	21.08 ± 5.46	9.32 ± 8.86 <sup>ab</sup>

注：与治疗前比较，<sup>a</sup>*P* < 0.05；与对照组比较，<sup>b</sup>*P* < 0.05

2.2 两组腹泻持续时间、腹痛缓解时间、抗菌药物使用时间比较(表 4)：试验组腹泻持续时间、腹痛缓解时间、抗菌药物使用时间均对照组明显缩短(均 *P* < 0.05)。

表 4 两组腹泻持续时间、腹痛缓解时间、抗菌药物使用时间比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数 (例)	腹泻持续时间 (d)	腹痛缓解时间 (d)	抗菌药物使用时间 (d)
对照组	30	15.36 ± 8.68	14.27 ± 7.52	15.08 ± 6.98
试验组	32	12.28 ± 2.28 <sup>a</sup>	10.09 ± 6.41 <sup>a</sup>	11.77 ± 4.72 <sup>a</sup>

注：与对照组比较，<sup>a</sup>*P* < 0.05

2.3 两组治疗前后 APACHE II 评分、白蛋白变化比较(表 5)：两组治疗后 APACHE II 评分均较治

疗前降低，白蛋白水平较治疗前升高，且试验组治疗后的变化较对照组更显著，差异均有统计学意义(均 *P* < 0.05)。

表 5 两组治疗前后 APACHE II 评分、白蛋白的变化比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	例数 (例)	APACHE II 评分 (分)	白蛋白 (g/L)
对照组	治疗前	30	17.64 ± 6.15	27.76 ± 5.14
	治疗后	30	14.06 ± 5.42 <sup>a</sup>	30.85 ± 6.44 <sup>a</sup>
试验组	治疗前	32	18.08 ± 5.48	28.65 ± 4.94
	治疗后	32	11.08 ± 4.37 <sup>ab</sup>	33.89 ± 5.02 <sup>ab</sup>

注：与治疗前比较，<sup>a</sup>*P* < 0.05；与对照组比较，<sup>b</sup>*P* < 0.05

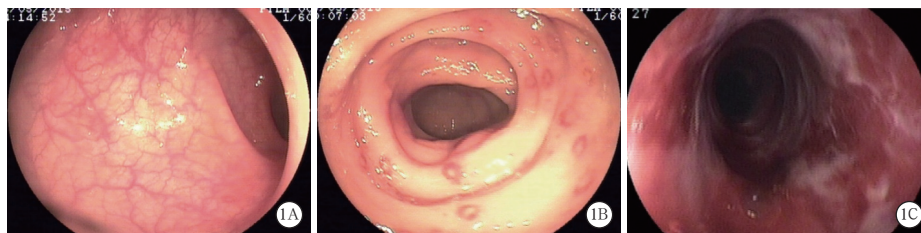
2.4 内镜下观察两组结肠黏膜病变程度(图 1；表 6)：内镜下显示，轻度病变为结肠黏膜充血水肿，可见散在点状糜烂；中度病变为结肠黏膜散在分布较小的黄白色薄斑片，周边有红晕，病灶间黏膜轻度水肿；重度病变为结肠黏膜明显充血、水肿，密集分布大小不一黄白苔样较厚伪膜。

表 6 结果显示，两组治疗后肠道黏膜改变均有所改善，试验组治疗后肠黏膜轻度病变患者数较对照组增加，中重度病变患者数较对照组减少。

表 6 内镜下观察两组治疗前后结肠黏膜病变程度

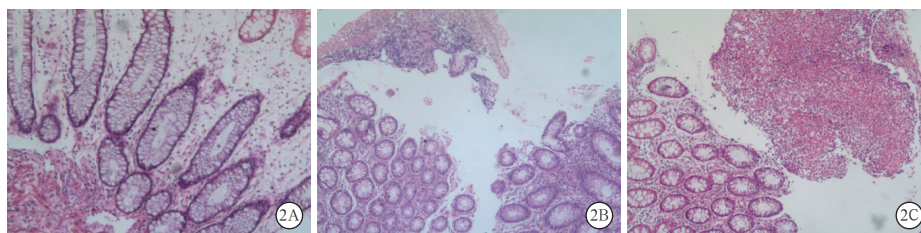
组别	时间	例数 (例)	内镜下结肠黏膜病变程度 (例)		
			轻度	中度	重度
对照组	治疗前	30	0	21	9
	治疗后	30	8 <sup>a</sup>	20	2 <sup>a</sup>
试验组	治疗前	32	0	22	10
	治疗后	32	18 <sup>ab</sup>	14 <sup>a</sup>	0 <sup>ab</sup>

注：与治疗前比较，<sup>a</sup>*P* < 0.05；与对照组比较，<sup>b</sup>*P* < 0.05



注：A 为轻度；B 为中度；C 为重度

图 1 内镜下观察结肠黏膜改变



A 为轻度；B 为中度；C 为重度

图 2 光镜下观察结肠黏膜病理改变 (HE 染色 低倍放大)

2.5 光镜下观察两组结肠黏膜病理学变化(图 2；表 7)：光镜下显示，轻度病变为黏膜结构正常，固有层水肿及少量炎症细胞浸润；中度病变为局灶黏膜上皮及肠隐窝上皮坏死，表面小片伪膜形成，较多炎症细胞浸润固有层；重度病变为黏膜表面上皮坏死脱落，表面大片伪膜形成，固有层大量炎症细胞浸润。

表 7 结果显示，两组治疗后结肠黏膜病理改变均有所改善，试验组治疗后肠黏膜轻度病变患者数较对

照组明显增加,中重度病变患者数较对照组明显减少(均 $P<0.05$ )。

表 7 光镜观察两组结肠黏膜病理变化程度比较

组别	时间	例数 (例)	光镜下结肠黏膜病理变化程度(例)		
			轻度	中度	重度
对照组	治疗前	30	0	21	9
	治疗后	30	9 <sup>a</sup>	19	2 <sup>a</sup>
试验组	治疗前	32	0	22	10
	治疗后	32	19 <sup>ab</sup>	13 <sup>a</sup>	0 <sup>ab</sup>

注:与治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与对照组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$

### 3 讨论

生理状态下,肠道内存在的菌群有乳酸杆菌、大肠埃希菌、类杆菌和肠球菌等厌氧菌为主,此外还有少量的金黄色葡萄球菌、变形杆菌、产气杆菌、白色念珠菌等,这些菌群互相依存,互相制约,保持着数量和比例上的平衡。抗菌药物使用后可导致菌群数量和比例失调,破坏了肠道菌群生态平衡,形成有利于致病菌生长的环境,导致致病菌大量繁殖<sup>[11]</sup>,并释放内毒素,引起肠道黏膜损伤和炎症反应。肠黏膜分泌的黏液由黏液糖蛋白、分泌性免疫球蛋白 A (sIgA)、三叶肽因子家族和抗菌肽等成分组成,这些均可以保护肠上皮细胞免受肠道微生物及其产物的侵袭。黏液层被破坏后,黏膜通透性增加,从而出现腹泻。研究表明,几乎所有的抗菌药物均可导致 AAD 的发生<sup>[12]</sup>。

ICU 患者的主要特点是基础疾病多,免疫力低下,抗菌药物的使用多采用足疗程、广谱、联合等措施,使得 AAD 发病率越来越高。发生 AAD 会引起水和电解质紊乱、肠内营养开通延迟、肠道屏障破坏,最终导致患者住 ICU 时间延长,医疗负担及病死率增加<sup>[13-14]</sup>。目前,现代医学对于 AAD 的治疗并没有取得良好效果。抗菌药物治疗不但药物单一、疗程长、不良反应多,而且有着让人难以接受的高复发率和神经毒性<sup>[4-5]</sup>。益生菌的预防用药也没有降低 AAD 的发生<sup>[15]</sup>,不推荐使用<sup>[16-17]</sup>。粪菌移植治疗虽然对 AAD 的治疗有一定的作用<sup>[6]</sup>,但因患者心理接受程度及伦理方面等问题难以开展<sup>[7]</sup>。中医对于重症胃肠功能障碍性疾病有良好疗效,陈德昌等<sup>[18]</sup>在脓毒症大鼠动物模型研究中发现,大黄可预防脓毒症大鼠肠道菌群移位;临床研究也证实大黄具有胃肠道保护作用,可改善胃肠黏膜的血流灌注,促进胃肠道蠕动,有利于患者康复<sup>[19]</sup>。侯杰等<sup>[20]</sup>研究发现,大黄可以降低 ICU 患者 AAD 的发生率。一项关于 AAD 的 Meta 分析也可肯定了中医

或中西医结合治疗 AAD 的临床效果<sup>[21]</sup>。

按祖国医学所讲,AAD 属中医“泄泻”范畴。主要病因是由于患者免疫功能低下,基础疾病多,有长期服药史,从而导致脾胃功能虚弱,加之苦寒抗菌药物进一步损害了患者的正气,导致脾阳不足。脾属土,坐镇中州,运化水湿,能提升水谷精微之气。脾阳旺则小肠分清泌浊功能正常;脾阳受损后,脾运化水湿的能力减弱,小肠分清泌浊的功能受到极大影响,导致水浊内停,湿毒内生,下迫肠道,而形成泄泻;故 AAD 的治疗应以温阳健脾、涩肠止泻为主。桃花汤出自《伤寒论》,“少阴病,……下利不止,便脓血者,桃花汤主之”,该方由赤石脂、干姜、粳米、组成,具有温阳健脾、涩肠止泻的功效。赤石脂为硅酸盐类矿物多水高岭石族多水高岭石,主要含四水硅酸铝。赤石脂口服进入人体肠道后,可以形成硅酸盐的胶体溶液,这些胶体溶液可以吸附胃肠中的有毒物质和炎性渗出物,从而缓解炎症反应,对胃肠道黏膜有良好的保护作用<sup>[22]</sup>。

本研究表明,桃花汤对 AAD 患者有良好的临床疗效,可改善患者中医证候积分和腹痛腹泻情况,缩短抗菌药物使用时间,有效改善患者的 APACHE II 评分和白蛋白水平。尤其通过肠镜发现,桃花汤不但可以减少 AAD 患者肠道内皮的充血、水肿和糜烂情况。因此可以认为联合桃花汤治疗可以提高 AAD 的临床疗效。

### 参考文献

- [1] He M, Miyajima F, Roberts P, et al. Emergence and global spread of epidemic healthcare-associated *Clostridium difficile* [J]. Nat Genet, 2013, 45 (1): 109-113. DOI: 10.1038/ng.2478.
- [2] Wright K, Wright H, Murray M. Probiotic treatment for the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in geriatric patients: a multicentre randomised controlled pilot study [J]. Australas J Ageing, 2015, 34 (1): 38-42. DOI: 10.1111/ajag.12116.
- [3] 吴铁军,刘志军,赵玉敏,等.综合重症监护治疗病房患者发生腹泻的相关因素分析[J].中华危重病急救医学,2004,16(12): 747-749. DOI: 10.3760/j.issn:1003-0603.2004.12.013. Wu TJ, Liu ZJ, Zhao YM, et al. Clinical analysis of the factors related to diarrhea in intensive care unit [J]. Chin Crit Care Med, 2004, 16 (12): 747-749. DOI: 10.3760/j.issn:1003-0603.2004.12.013.
- [4] Kee VR. *Clostridium difficile* infection in older adults: a review and update on its management [J]. Am J Geriatr Pharmacother, 2012, 10 (1): 14-24. DOI: 10.1016/j.amjopharm.2011.12.004.
- [5] Nelson RL, Kelsey P, Leeman H, et al. Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2011, 2011 (9): CD004610. DOI: 10.1002/14651858.CD004610.pub4.
- [6] 余超,周秀华.粪菌灌肠治疗重症监护病房艰难梭菌感染腹泻 1 例报告并文献复习[J].中国中西医结合急救杂志,2013,20(5): 309-310. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2013.05.020. Yu C, Zhou XH. Treatment of 1 cases of *Clostridium difficile* infection in diarrhea patients with severe diarrhea caused by *Clostridium difficile* [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2013, 20 (5): 309-310. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2013.05.020.
- [7] van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of

- donor feces for recurrent *Clostridium difficile* [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368 (5): 407–415. DOI: 10.1056/NEJMoa1205037.
- [ 8 ] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准 (试行) [J]. *中华医学杂志*, 2001, 81 (5): 314–320. DOI: 10.3760/j.issn:0376-2491.2001.05.027.  
Ministry of Health of the People's Republic of China. Diagnostic criteria for nosocomial infections (proposed) [J]. *Natl Med J China*, 2001, 81 (5): 314–320. DOI: 10.3760/j.issn:0376-2491.2001.05.027.
- [ 9 ] 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: 139–143.  
Zheng XY. Guiding principles for clinical research of traditional Chinese Medicine [M]. Beijing: Chinese Medicine Publishing House, 2002: 139–143.
- [ 10 ] 王一鸣, 熊毅敏, 郑国荣, 等. 伪膜性肠炎的内镜与临床特征研究 [J]. *中国内镜杂志*, 2003, 9 (5): 89–90. DOI: 10.3969/j.issn.1007-1989.2003.05.040.  
Wang YM, Xiong YM, Zheng GR, et al. Clinical characteristics and endoscopic research on pseudomembranous colitis [J]. *China J Endoscopy*, 2003, 9 (5): 89–90. DOI: 10.3969/j.issn.1007-1989.2003.05.040.
- [ 11 ] Wright K, Wright H, Murray M. Probiotic treatment for the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in geriatric patients: a multicentre randomised controlled pilot study [J]. *Australas J Ageing*, 2015, 34 (1): 38–42. DOI: 10.1111/ajag.12116.
- [ 12 ] Dubberke ER, Reske KA, Olsen MA, et al. Evaluation of *Clostridium difficile*-associated disease pressure as a risk factor for *C difficile*-associated disease [J]. *Arch Intern Med*, 2007, 167 (10): 1092–1097. DOI: 10.1001/archinte.167.10.1092.
- [ 13 ] He M, Miyajima F, Roberts P, et al. Emergence and global spread of epidemic healthcare-associated *Clostridium difficile* [J]. *Nat Genet*, 2013, 45 (1): 109–113. DOI: 10.1038/ng.2478.
- [ 14 ] 王丽娜, 詹英, 陈军, 等. 机械通气患者早期肠内营养与胃黏膜 pH 值监测的临床应用 [J]. *中华危重病急救医学*, 2009, 21 (7): 409–411. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2009.07.008.  
Wang LN, Zhan Y, Chen J, et al. Early enteral nutrition and gastric intramucosal pH monitoring in patients with mechanical ventilation [J]. *Chin Crit Care Med*, 2009, 21 (7): 409–411. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2009.07.008.
- [ 15 ] Allen SJ, Wareham K, Wang D, et al. Lactobacilli and bifidobacteria in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* diarrhoea in older inpatients (PLACIDE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial [J]. *Lancet*, 2013, 382 (9900): 1249–1257. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61218-0.
- [ 16 ] Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2014, 20 Suppl 2: 1–26. DOI: 10.1111/1469-0691.12418.
- [ 17 ] Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections [J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108 (4): 478–498; quiz 499. DOI: 10.1038/ajg.2013.4.
- [ 18 ] 陈德昌, 马丽琼, 刘绍泽. 大黄对脓毒症大鼠肠道细菌及其移位的影响 [J]. *中华危重病急救医学*, 2009, 21 (1): 17–20. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2009.01.005.  
Chen DC, Ma LQ, Liu SZ. Effects of rhubarb on intestinal flora and bacterial translocation in rats with sepsis [J]. *Chin Crit Care Med*, 2009, 21 (1): 17–20. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2009.01.005.
- [ 19 ] 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.  
Chen DC, Jing BW, Yang XY, et al. The protective effect of rhubarb on gut in critical illness [J]. *Chin Crit Care Med*, 2000, 12 (2): 87–90.
- [ 20 ] 侯杰, 邓冲, 郭应军, 等. 大黄对重症监护病房危重患者抗生素相关性肠炎预防作用的前瞻性随机对照研究 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2009, 16 (5): 272–274. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2009.05.006.  
Hou J, Deng C, Guo YJ, et al. Prevention of rhubarb from antibiotic-associated colitis in critical patients in intensive care unit: a prospective, randomized controlled clinical study [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2009, 16 (5): 272–274. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2009.05.006.
- [ 21 ] 何成诗, 高培阳. 中医治疗抗生素相关性腹泻的 Meta 分析 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2010, 17 (2): 69–72. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2010.02.002.  
He CS, Gao PY. Meta-analysis of antibiotic-associated diarrhea treated by traditional Chinese medicine [J]. *Chin Crit Care Med*, 2010, 17 (2): 69–72. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2010.02.002.
- [ 22 ] 梅全喜. 现代中药药理与临床应用手册 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 993–994.  
Mei QX. Handbook of modern pharmacology and clinical application of traditional Chinese medicine [M]. Beijing: Chinese Medicine Publishing House of China, 2008: 993–994.  
(收稿日期: 2018-01-05)

(上接第 87 页)

- [ 10 ] Azevedo AC, de Lima I F, Brito V, et al. Cardiac tamponade: a rare complication of central venous catheter: a clinical case report [J]. *Rev Bras Anesthesiol*, 2018, 68 (1): 104–108. DOI: 10.1016/j.bjan.2016.02.003.
- [ 11 ] 凌玲. 思乐扣导管固定装置在深静脉置管中的应用 [J]. *护理实践与研究*, 2014, 11 (5): 144–145. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9676.2014.05.079.  
Ling L. Implications of StatLock catheter holding device in the central venous catheter [J]. *Nurs Pract Res*, 2014, 11 (5): 144–145. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9676.2014.05.079.
- [ 12 ] Papp ZE, Horváth MA, Rat N, et al. The care of central venous catheters in the oncopediatric department [J]. *JIM*, 2016, 15 (2): 159–164.
- [ 13 ] 尹剑. 静脉留置针 U 型固定方法在颅脑外伤患者中的临床应用 [J]. *天津护理*, 2016, 24 (3): 264–265. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9143.2016.03.040.  
Yin J. Clinical application of U type fixation of venous indwelling needle in patients with craniocerebral trauma [J]. *Tianjin J Nurs*, 2016, 24 (3): 264–265. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9143.2016.03.040.
- [ 14 ] 陈淑梅, 师慧娟, 王琳华, 等. 降低门诊化学治疗病人周边置入中心静脉导管照护异常之改善专案 [J]. *台湾癌症医志*, 2014, 1 (2): 113–123. DOI: 10.6323/JCRP.2014.1.2.03.  
Chen SM, Shi HJ, Wang LH, et al. Plan to reduce improper care of peripherally-inserted central venous catheters in outpatient chemotherapy patients [J]. *J Cancer Res Pract*, 2014, 1 (2): 113–123. DOI: 10.6323/JCRP.2014.1.2.03.
- [ 15 ] 胡纨青, 马俊. 两种外周留置针临床应用效果的比较 [J]. *解放军护理杂志*, 2013, 30 (13): 66–68. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9993.2013.13.023.  
Hu ZQ, Ma J. Comparison of clinical effect of two peripheral remaining needles [J]. *Nurs J Chin PLA*, 2013, 30 (13): 66–68. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9993.2013.13.023.
- [ 16 ] Thomas R, Mathew S, Nayana AR, et al. Microbially and phytofabricated AgNPs with different mode of bactericidal action were identified to have comparable potential for surface fabrication of central venous catheters to combat *Staphylococcus aureus* biofilm [J]. *J Photochem Photobiol B*, 2017, 171: 96–103. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2017.04.036.
- [ 17 ] 邵荣华. 改良静脉留置针固定方法在产科的应用分析 [J]. *护士进修杂志*, 2013, 28 (21): 1985–1986.  
Tai RH. Application analysis of modified venous indwelling needle fixation method in obstetrics [J]. *J Nurs Train*, 2013, 28 (21): 1985–1986.  
(收稿日期: 2017-09-30)