

香砂六君子汤治疗老年脓毒症胃肠功能障碍 脾胃气虚证的临床研究

潘金波

杭州市第三人民医院 ICU, 浙江杭州 310009

通信作者: 潘金波, Email: 157384345@qq.com

【摘要】目的 观察香砂六君子汤治疗老年脓毒症胃肠功能障碍患者的临床有效性和安全性。**方法** 采用前瞻性、随机、单盲、安慰剂对照试验方法。选择 2020 年 9 月至 2021 年 5 月在杭州市第三人民医院就诊的老年脓毒症胃肠功能障碍患者作为研究对象。按随机数字表法将患者分为西医常规治疗对照组(40 例)和中药治疗组(42 例)。两组均给予相同的常规西医治疗,中药治疗组在常规西医治疗基础上加用香砂六君子汤(组成:党参 20 g、炒白术 12 g、茯苓 12 g、炙甘草 4 g、法半夏 6 g、陈皮 5 g、砂仁 5 g、木香 4 g、生姜 3 片),浓煎成 80 mL,每日分 2 次鼻饲;西医常规治疗对照组在常规治疗基础上鼻饲等量温开水。两组疗程均为 7 d。比较两组治疗前及治疗后 7 d 白细胞计数(WBC)、C-反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、序贯器官衰竭评分(SOFA)、急性生理学与慢性健康状况评分 II(APACHE II)、胃肠疾病中医证候评分、胃肠功能障碍评分、胃动素(MTL)、胃泌素(GAS)、免疫球蛋白、T 淋巴细胞亚群、二胺氧化酶(DAO)、D-乳酸水平的差异;并观察两组重症监护病房(ICU)住院时间、28 d 病死率。**结果** 两组患者性别、年龄、治疗前急性胃肠损伤(AGI)分级、胃肠功能障碍评分、APACHE II 评分、营养风险筛查 2002 量表(NRS 2002)评分、WBC、CRP、PCT、SOFA 评分、胃肠疾病中医证候评分、MTL、GAS、IgG、IgM、CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺、DAO、D-乳酸差异均无统计学意义。两组治疗后 WBC、CRP、PCT、SOFA 评分、APACHE II 评分、胃肠疾病中医证候评分、胃肠功能障碍评分、GAS、DAO、D-乳酸均较治疗前明显降低,MTL、IgG、IgM、CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平均较治疗前明显升高(均 $P < 0.05$)。与西医常规治疗对照组比较,中药治疗组治疗后上述指标的变化更显著〔WBC($\times 10^9/L$): 11.56 \pm 3.12 比 13.12 \pm 3.65, CRP(mg/L): 55.47 \pm 13.16 比 75.22 \pm 14.63, PCT(μ g/L): 1.52 \pm 0.28 比 4.35 \pm 1.25, SOFA 评分(分): 4.29 \pm 2.77 比 7.13 \pm 3.06, APACHE II 评分(分): 12.54 \pm 3.21 比 16.21 \pm 3.66, 胃肠疾病中医证候评分(分): 10.46 \pm 1.76 比 13.22 \pm 1.64, 胃肠功能障碍评分(分): 0.82 \pm 0.32 比 1.35 \pm 0.68, MTL(ng/L): 51.58 \pm 7.34 比 37.12 \pm 6.77, GAS(ng/L): 76.16 \pm 17.34 比 103.55 \pm 19.22, IgG(g/L): 19.06 \pm 6.45 比 14.12 \pm 5.75, IgM(g/L): 1.45 \pm 0.69 比 1.12 \pm 0.70, CD3⁺: 0.77 \pm 0.15 比 0.70 \pm 0.15, CD4⁺/CD8⁺: 3.83 \pm 1.30 比 3.04 \pm 1.50, DAO(U/L): 6.49 \pm 0.75 比 8.34 \pm 0.94, D-乳酸(mmol/L): 1.96 \pm 0.14 比 2.63 \pm 0.17, 均 $P < 0.05$ 〕。中药治疗组 ICU 住院时间较西医常规治疗对照组明显缩短(d: 10.65 \pm 4.38 比 16.35 \pm 4.82, $P < 0.01$),入院 28 d 病死率较西医常规治疗对照组明显降低〔11.9%(5/42)比 15.0%(6/40), $P < 0.01$ 〕。**结论** 香砂六君子汤可以通过改善老年脓毒症患者胃肠动力功能、免疫屏障及黏膜屏障功能,从而改善患者的中医证候,且安全有效。

【关键词】 脓毒症; 胃肠功能障碍; 老年人群; 香砂六君子汤

基金项目: 浙江省杭州市医药卫生科技项目(A20200205)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2022.02.003

Clinical study of Xiangsha Liujuanzi Decoction in treating gastrointestinal dysfunction of senile sepsis with deficiency of spleen and stomach qi

Pan Jinbo

Department of Intensive Care Unit, Hangzhou Third People's Hospital, Hangzhou 310009, Zhejiang, China

Corresponding author: Pan Jinbo, Email: 157384345@qq.com

【Abstract】 Objective To observe the clinical efficacy and safety of Xiangsha Liujuanzi Decoction in the treatment of elderly patients with sepsis and gastrointestinal dysfunction. **Methods** A method of prospective, randomized, single-blind and placebo-controlled trial was used. The elderly patients with sepsis and gastrointestinal dysfunction who were treated in Hangzhou Third People's Hospital from September 2020 to May 2021 were selected as the research subjects. According to the random number table method, the patients were divided into a western medicine conventional treatment control group (40 cases) and a traditional Chinese medicine (TCM) treatment group (42 cases). Both groups were given the same conventional western medicine treatment. The TCM treatment group was additionally given Xiangsha Liujuanzi Decoction (composition: Codonopsis pilosula 20 g, fried Atractylodes 12 g, Poria 12 g, Honey-fried licorice root 4 g, Pinellia 6 g, Tangerine peel 5 g, Amomum glutinosa 5 g, Elecampane 4 g, ginger 3 slices), decocted and concentrated to 80 mL, 2 times a day for nasal feeding; western medicine conventional treatment group was given nasal feeding of the same amount of warm boiled water on the basis of conventional treatment. The course of treatment in both groups was 7 days. The differences of white blood cell count (WBC), C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), sequential organ failure assessment (SOFA), acute physiology and chronic health evaluation II

(APACHE II) score, gastrointestinal disease TCM syndrome score, gastrointestinal dysfunction score, motilin (MTL), gastrin (GAS), immunoglobulin, T lymphocyte subsets, diamine oxidase (DAO), D-lactic acid (DLA) before treatment and after treatment for 7 days were observed and compared between the two groups; the length of stay in the intensive care unit (ICU) and the 28-day mortality rate were observed and compared between the two groups. **Results** There were no significant differences before treatment in gender, age, acute gastrointestinal injury (AGI) grade, gastrointestinal dysfunction score, APACHE II score, nutritional risk screening 2002 scale (NRS 2002) score, WBC, CRP, PCT, SOFA score, gastrointestinal disease TCM syndrome scores, MTL, GAS, IgG, IgM, CD3⁺, CD4⁺/CD8⁺, DAO, and DLA between the two groups. After treatment, WBC, CRP, PCT, SOFA scores, APACHE II scores, gastrointestinal diseases TCM syndrome scores, gastrointestinal dysfunction scores, GAS, DAO and DLA were significantly lower in the two groups compared with those before treatment, while the levels of MTL, IgG, IgM, CD3⁺ and CD4⁺/CD8⁺ were significantly higher than those before treatment (all $P < 0.05$). Compared with the western medicine conventional treatment control group, the changes of the above indicators in the TCM treatment group after treatment were more significant [WBC ($\times 10^9/L$): 11.56 ± 3.12 vs. 13.12 ± 3.65 , CRP (mg/L): 55.47 ± 13.16 vs. 75.22 ± 14.63 , PCT ($\mu\text{g/L}$): 1.52 ± 0.28 vs. 4.35 ± 1.25 , SOFA score: 4.29 ± 2.77 vs. 7.13 ± 3.06 , APACHE II score: 12.54 ± 3.21 vs. 16.21 ± 3.66 , gastrointestinal diseases TCM syndromes score: 10.46 ± 1.76 vs. 13.22 ± 1.64 , gastrointestinal dysfunction score: 0.82 ± 0.32 vs. 1.35 ± 0.68 , MTL (ng/L): 51.58 ± 7.34 vs. 37.12 ± 6.77 , GAS (ng/L): 76.16 ± 17.34 vs. 103.55 ± 19.22 , IgG (g/L): 19.06 ± 6.45 vs. 14.12 ± 5.75 , IgM (g/L): 1.45 ± 0.69 vs. 1.12 ± 0.70 , CD3⁺: 0.77 ± 0.15 vs. 0.70 ± 0.15 , CD4⁺/CD8⁺: 3.83 ± 1.30 vs. 3.04 ± 1.50 , DAO (U/L): 6.49 ± 0.75 vs. 8.34 ± 0.94 , DLA (mmol/L): 1.96 ± 0.14 vs. 2.63 ± 0.17 , all $P < 0.05$]. The ICU stay in the TCM treatment group was significantly shorter than that in the western medicine conventional treatment control group (days: 10.65 ± 4.38 vs. 16.35 ± 4.82 , $P < 0.01$), and the 28-day mortality was significantly lower than that in the western medicine conventional treatment control group [11.9% (5/42) vs. 15.0% (6/40), $P < 0.01$]. **Conclusion** Xiangsha Liujunzi Decoction can enhancing the gastrointestinal motility, mucosal barrier and immune functions, and improve the TCM syndromes of elderly patients with sepsis, thus the TCM decoction is safe and effective.

【Key words】 Sepsis; Gastrointestinal dysfunction; Elderly group; Xiangsha Liujunzi Decoction

Fund program: Hangzhou Medical and Health Science and Technology Project of Zhejiang Province of China (A20200205)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2022.02.003

脓毒症是指各种感染引发的严重器官功能障碍,其病理学改变主要是宿主的炎症反应紊乱^[1]。在脓毒症所引起的众多器官功能障碍中,胃肠道功能损伤有重要的作用,被认为是多器官功能衰竭的“启动器官”或“中心环节”^[2]。然而,老年脓毒症患者又合并症多,本身病情危重;胃肠功能退行性改变,肠黏膜萎缩,屏障功能极易损伤,导致出现胃肠功能障碍概率较高,程度重。同时,常规治疗急性胃肠损伤的药物有限。现今社会已步入老龄化时代,老年脓毒症患者在逐年增多。因此,本研究拟采用香砂六君子汤治疗老年脓毒症患者胃肠功能障碍,并观察其临床有效性和安全性,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象:采用前瞻性、随机、单盲、安慰剂对照试验方法。选择 2020 年 9 月至 2021 年 5 月本院重症监护病房(intensive care unit, ICU)收治的老年脓毒症胃肠功能障碍脾胃气虚证患者作为研究对象。

1.1.1 纳入标准:①符合脓毒症合并胃肠功能障碍诊断者;②年龄 > 60 岁者;③临床资料完整,患者及家属对研究内容、方法、目的知情并且同意者。

1.1.2 排除标准:①有胃肠道手术需禁食者;②存在完全性肠梗阻、肠易激综合征者;③中医辨证不符者;④不同意参加试验者。

1.1.3 剔除标准:观察期间转院或自动放弃出院者。

1.1.4 诊断标准:①西医脓毒症诊断参照 2016 年美国重症医学会 / 欧洲重症医学会(Society of Critical Care Medicine/European Society of Intensive Care Medicine, SCCM/ESICM)联合发布的脓毒症 3.0 定义及标准^[1]:有感染依据;序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA) ≥ 2 分。急性胃肠损伤(acute gastrointestinal injury, AGI)分级参照 2012 年欧洲危重病学会提出的标准^[3]。I 级:胃肠功能不全,部分受损或存在衰竭的风险,有胃肠道症状,但病因明确且为暂时表现;II 级:胃肠道功能受损,不能完全满足人体对于营养的需求,但尚未出现因营养因素导致的患者全身状况变化;III 级:胃肠道功能衰竭或丧失,给予积极的治疗后仍无法恢复正常,同时患者全身状况无好转征象;IV 级:胃肠道功能衰竭并影响到其他器官的功能。胃肠功能障碍诊断参照多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)病情分期诊断及严重程度评分标准^[2,4]:应激性溃疡出血、麻痹性肠梗阻(具有 1 项即可视为确诊)为 3 分;明显腹胀,肠鸣音近似消失为 2 分;腹胀、肠鸣音减弱为 1 分;评分 ≥ 1 分即视为胃肠道功能障碍;②中医脾胃气虚证诊断标准参照《中医诊断学》^[5]:

症见胃脘部胀满不适,身倦,纳呆,乏力,四肢不温,少气懒言,大便溏,小便清,舌质淡苔薄白,脉细弱;③ 胃肠疾病中医证候评分参照《临床疾病诊断与疗效判断标准》^[6],每分钟肠鸣音次数,以及患者暖气泛酸,呕吐呃逆,腹部胀满,矢气流转,大便秘结,脉弦等症状,并且按照其轻重程度予以赋分。连续听诊 3 min,肠鸣音 4 次/min 以上为 0 分,肠鸣音 0~3 次/min 为 3 分,无肠鸣音为 6 分;肛门有矢气为 0 分,无矢气为 6 分;无腹胀为 0 分,腹胀明显,但触诊腹软为 3 分,腹胀明显,但触之紧张为 6 分;无呕吐为 0 分,恶心欲吐为 1 分,呕吐胃内容物为 2 分;无暖气为 0 分,偶有暖气为 1 分,时有暖气为 2 分;无舌红、苔黄为 0 分,有 1 分;无脉弦为 0 分,有脉弦为 1 分。中医辨证及评分由高年资副主任中医师负责完成。

1.1.5 伦理学: 本研究符合医学伦理学标准,并经本院科研部门批准(审批号:2020KA013),对患者采取的治疗和检测均获得患者或家属的知情同意。

1.2 一般资料及研究分组: 共纳入 94 例患者,剔除转院或自动放弃出院 12 例,最终入组 82 例。其中男性 52 例,女性 30 例;年龄 61~95 岁,平均(74.65±5.82)岁;AGI 分级 I 级 42 例,II 级 24 例,III 级 10 例,IV 级 6 例;胃肠功能障碍评分(2.25±0.62)分;急性生理学及慢性健康状况评分 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)为(14.05±5.67)分,营养风险筛查 2002 量表(nutritional risk screening 2002 scale, NRS 2002)评分为(4.56±2.37)分。将患者按随机数字表法分为西医常规治疗对照组(40 例)和中药治疗组(42 例)。两组性别、年龄、AGI 分级、胃肠功能障碍评分、APACHE II 评分、NRS 2002 评分等临床资料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。

1.3 治疗方法: 患者入住 ICU 后完善中医辨证分型、AGI 分级、胃肠功能障碍评分、APACHE II 评分、NRS 2002 评分。两组均给予相同的常规西医治疗,主要包括纠正休克、治疗感染及器官功能障碍和营

养支持等。抗菌药物的选择严格按照相关指南。营养治疗参照 NRS 2002 评分,≥3 分视为有营养风险,启动营养治疗,兼顾 AGI 分级、胃肠功能障碍评分,制定营养治疗方案,目标热量 84~105 kJ·kg⁻¹·d⁻¹,目标蛋白质摄入量 1.2~1.5 g·kg⁻¹·d⁻¹^[7]。营养制剂的选择:肠内营养选择短肽类肠内营养制剂;肠外营养以葡萄糖注射液、中长链脂肪乳剂为主,必要时给予氨基酸,配合补充维生素、微量元素等。在西医常规治疗基础上,中药治疗组加用香砂六君子汤(组成:党参 20 g、炒白术 12 g、茯苓 12 g、炙甘草 4 g、法半夏 6 g、陈皮 5 g、砂仁 5 g、木香 4 g、生姜 3 片),浓煎成 80 mL,每日分 2 次鼻饲;西医常规治疗对照组鼻饲等量温开水。两组均治疗 7 d。

1.4 观察指标及方法

1.4.1 炎症指标: 于治疗前和治疗后 7 d 清晨取患者空腹静脉血 3 mL,乙二胺四乙酸二钾(ethylenediaminetetraacetic acid dipotassium salt dihydrate, EDTA-K₂)抗凝,采用 Sysmex XE-5000 全自动血液分析仪检测白细胞计数(white blood cell count, WBC)水平;采用免疫透射比浊法检测 C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平;采用电化学发光法检测降钙素原(procalcitonin, PCT)水平。

1.4.2 胃肠疾病中医证候和胃肠功能障碍评分: 由高年资副主任中医师于治疗前、治疗后 7 d 参照《中药新药临床研究指导原则》制定的胃肠疾病中医证候评分表评定胃肠疾病中医证候和胃肠功能障碍评分。

1.4.3 胃肠动力功能: 于治疗前和治疗后 7 d 清晨取患者空腹肝素抗凝静脉血约 3 mL,采用双抗体夹心 ABC-酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测胃肠动力功能指标胃动素(motilin, MTL)、胃泌素(gastrin, GAS)水平,试剂盒由上海西唐生物科技有限公司提供。

1.4.4 胃肠免疫屏障功能: 于治疗前和治疗后 7 d 清晨取空腹静脉血 3 mL, EDTA-K₂ 抗凝,采用免疫比浊法测定免疫球蛋白(immunoglobulins, IgG、IgM)水平;采用美国 BECKMAN-COULTER 公司生产的

表 1 不同治疗方法两组老年脓毒症胃肠功能障碍脾胃气虚证患者临床资料比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	AGI 分级(例)		胃肠功能障碍 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	APACHE II 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	NRS 2002 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)
		男性	女性		I~II 级	III~IV 级			
西医常规治疗对照组	40	26	14	74.05±5.12	32	8	2.54±0.82	26.88±5.86	4.29±2.56
中药治疗组	42	26	16	73.65±5.23	34	8	2.68±0.95	27.75±6.65	4.52±2.38
χ^2/t 值		1.012		1.138	1.106		1.357	0.996	1.108
P 值		>0.050		>0.050	>0.050		>0.050	>0.050	>0.050

FC500 型流式细胞仪测定 T 淋巴细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺)水平。

1.4.5 胃肠黏膜屏障功能:于治疗前和治疗后 7 d 清晨取患者空腹肝素抗凝静脉血 3 mL,采用酶法测定二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)水平,采用比色法测定 D- 乳酸水平,试剂盒由上海西唐生物科技有限公司提供。

1.5 统计学方法:使用 SPSS 19.0 统计软件进行数据处理。计量资料均符合正态分布以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验;计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后炎症指标 WBC、CRP、PCT 的比较(表 2):两组治疗前 WBC、CRP、PCT 比较差异均无统计学意义(均 *P* > 0.05);治疗后两组患者 WBC、CRP、PCT 均较治疗前明显降低(均 *P* < 0.01);但中药治疗组各项炎症指标的降低程度均较西医常规治疗对照组更显著(均 *P* < 0.01)。

表 2 不同治疗方法两组老年脓毒症胃肠功能障碍脾胃气虚证患者 WBC、CRP、PCT 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数(例)	WBC($\times 10^9/L$)	CRP(mg/L)	PCT($\mu g/L$)
西医常规治疗对照组	治疗前	40	17.80 ± 4.97	108.45 ± 20.29	16.83 ± 4.29
	治疗后	40	13.12 ± 3.65 ^a	75.22 ± 14.63 ^a	4.35 ± 1.25 ^a
中药治疗组	治疗前	42	18.09 ± 5.22	111.28 ± 23.85	17.29 ± 4.50
	治疗后	42	11.56 ± 3.12 ^{ab}	55.47 ± 13.16 ^{ab}	1.52 ± 0.28 ^{ab}

注:与本组治疗前比较,^a*P* < 0.01;与西医常规治疗对照组同期比较,^b*P* < 0.01

2.2 两组患者治疗前后 SOFA、APACHE II、胃肠疾病中医证候评分、胃肠功能障碍评分的比较(表 3):两组治疗前 SOFA、APACHE II、胃肠疾病中医证候评分、胃肠功能障碍评分比较差异均无统计学意义(*P* > 0.05);两组治疗后 SOFA、APACHE II、胃肠疾病中医证候、胃肠功能障碍评分均较治疗前明显降低(*P* < 0.01);但治疗后中药治疗组各项症状评分的降低程度均较西医常规治疗对照组更显著(均 *P* < 0.01)。

2.3 两组患者治疗前后 MTL、GAS 水平比较(表 4):两组治疗前 MTL、GAS 比较差异均无统计学意义(均 *P* > 0.05);两组治疗后 MTL 均较治疗前明显升高,GAS 均较治疗前明显降低(均 *P* < 0.01);但中药治疗组各项胃肠动力功能指标的改善程度较西医常规治疗对照组更显著(均 *P* < 0.01)。

2.4 两组患者治疗前后免疫球蛋白、T 淋巴细胞亚

群水平的比较(表 5):两组治疗前 IgG、IgM、CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平比较差异均无统计学意义(均 *P* > 0.05);两组治疗后上述指标均较治疗前明显升高(均 *P* < 0.01);但中药治疗组治疗后的升高程度较西医常规治疗对照组更显著(均 *P* < 0.05)。

表 3 不同治疗方法两组老年脓毒症胃肠功能障碍脾胃气虚证患者 SOFA、APACHE II、胃肠疾病中医证候、胃肠功能障碍评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数(例)	SOFA 评分(分)	APACHE II 评分(分)
西医常规治疗对照组	治疗前	40	17.15 ± 4.18	26.88 ± 5.86
	治疗后	40	7.13 ± 3.06 ^a	16.21 ± 3.66 ^a
中药治疗组	治疗前	42	17.28 ± 4.58	27.75 ± 6.65
	治疗后	42	4.29 ± 2.77 ^{ab}	12.54 ± 3.21 ^{ab}

组别	时间	例数(例)	胃肠疾病中医证候评分(分)	胃肠功能障碍评分(分)
西医常规治疗对照组	治疗前	40	20.96 ± 3.25	2.54 ± 0.82
	治疗后	40	13.22 ± 1.64 ^a	1.35 ± 0.68 ^a
中药治疗组	治疗前	42	21.12 ± 3.88	2.68 ± 0.95
	治疗后	42	10.46 ± 1.76 ^{ab}	0.82 ± 0.32 ^{ab}

注:与本组治疗前比较,^a*P* < 0.01;与西医常规治疗对照组同期比较,^b*P* < 0.01

表 4 不同治疗方法两组老年脓毒症胃肠功能障碍脾胃气虚证患者 MTL、GAS 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数(例)	MTL(ng/L)	GAS(ng/L)
西医常规治疗对照组	治疗前	40	25.82 ± 6.26	152.69 ± 34.75
	治疗后	40	37.12 ± 6.77 ^a	103.55 ± 19.22 ^a
中药治疗组	治疗前	42	26.39 ± 5.73	150.38 ± 30.96
	治疗后	42	51.58 ± 7.34 ^{ab}	76.16 ± 17.34 ^{ab}

注:与本组治疗前比较,^a*P* < 0.01;与西医常规治疗对照组同期比较,^b*P* < 0.01

表 5 不同治疗方法两组老年脓毒症胃肠功能障碍脾胃气虚证患者免疫球蛋白、T 淋巴细胞亚群情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数(例)	IgG(g/L)	IgM(g/L)
西医常规治疗对照组	治疗前	40	10.02 ± 4.27	0.82 ± 0.48
	治疗后	40	14.12 ± 5.75 ^a	1.12 ± 0.70 ^a
中药治疗组	治疗前	42	10.32 ± 4.78	0.88 ± 0.50
	治疗后	42	19.06 ± 6.45 ^{ab}	1.45 ± 0.69 ^{ab}

组别	时间	例数(例)	CD3 ⁺	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
西医常规治疗对照组	治疗前	40	0.66 ± 0.14	1.48 ± 1.16
	治疗后	40	0.70 ± 0.15 ^a	3.04 ± 1.50 ^a
中药治疗组	治疗前	42	0.65 ± 0.13	1.52 ± 1.20
	治疗后	42	0.77 ± 0.15 ^{ab}	3.83 ± 1.30 ^{ab}

注:与本组治疗前比较,^a*P* < 0.01;与西医常规治疗对照组同期比较,^b*P* < 0.01

2.5 两组患者治疗前后 DAO、D- 乳酸水平的比较(表 6):两组治疗前 DAO、D- 乳酸水平比较差异均无统计学意义(均 *P* > 0.05),治疗后 DAO、D- 乳酸均较治疗前明显降低(均 *P* < 0.01);但中药治疗组

治疗后上述指标的降低程度较西医常规治疗对照组更显著(均 $P < 0.05$)。

表 6 不同治疗方法两组老年脓毒症胃肠功能障碍脾胃气虚证患者 DAO、D-乳酸水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数(例)	DAO(U/L)	D-乳酸(mmol/L)
西医常规治疗对照组	治疗前	40	10.42 ± 1.04	4.63 ± 0.15
	治疗后	40	8.34 ± 0.94 ^a	2.63 ± 0.17 ^a
中药治疗组	治疗前	42	10.36 ± 1.56	4.58 ± 0.16
	治疗后	42	6.49 ± 0.75 ^{ab}	1.96 ± 0.14 ^{ab}

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.01$;与西医常规治疗对照组同期比较,^b $P < 0.01$

2.6 两组患者 ICU 住院时间、入院 28 d 病死率比较(表 7):中药治疗组 ICU 住院时间较西医常规治疗对照组明显缩短,入院 28 d 病死率较西医常规治疗对照组明显降低(均 $P < 0.01$)。

表 7 不同治疗方法两组老年脓毒症胃肠功能障碍脾胃气虚证患者 ICU 住院时间、28 d 病死率比较

组别	例数(例)	ICU 住院时间(d, $\bar{x} \pm s$)	28 d 病死率[% (例)]
西医常规治疗对照组	40	16.35 ± 4.82	15.0 (6)
中药治疗组	42	10.65 ± 4.38	11.9 (5)
t/χ^2 值		3.867	4.552
P 值		<0.010	<0.010

3 讨论

脓毒症是 ICU 面对的最为常见的急危重症之一,通过强调个体化、精准化治疗原则^[8-9],针对性改善患者胃肠功能可降低脓毒症病死率^[10],实现拯救脓毒症患者的最终目的。中医学认为脾胃为后天之本,温病学派在治疗温热疾病时即强调在疾病的任何阶段需要“时时顾护胃气”。由此可见,感染性疾病亦或温病在疾病发生发展过程中往往会损伤胃气。同时,胃气虚损的程度会进一步影响疾病的转归和预后。胃气者,中焦脾胃之气,意指脾胃功能,行运化水谷精微之功,负调度升降出入中枢之责。脾胃气虚,中焦转运失司,内无法濡养诸脏腑,外无法扶助正气驱邪毒,使气机逆乱,累及他脏。所以,专家共识也认为胃肠道功能障碍的治疗应该贯穿脓毒症中西医结合治疗的始终^[11]。

目前研究显示,脓毒症胃肠功能障碍的病理生理机制为发生严重的应激反应,肠黏膜上皮细胞出现缺血/再灌注(ischemia/reperfusion, I/R)损伤,导致肠黏膜屏障功能紊乱^[12];同时,黏膜水肿、自主神经系统和神经节细胞功能失调通过神经体液调节

通路可以影响肠道的动力功能。最终结局是肠道内的细菌和毒素移位进入血液环境,进一步释放炎症因子,引起全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)乃至 MODS^[13-14]。脓毒症还可破坏肠道微环境,使得肠内益生菌减少,菌群多样性下降;而铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌、变形杆菌、肺炎克雷伯杆菌和真菌等肠道内条件致病菌大量增殖,成为优势菌群^[15]。反之,多项研究证实,调整肠道菌群,增加益生菌,可以通过释放抗菌肽,刺激肠道黏膜分泌 IgA,抑制致病菌的生长或侵入肠黏膜上皮细胞;也可以抑制肠道黏膜细胞凋亡,保护肠道黏膜屏障功能;并可诱导产生保护性细胞因子白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β),抑制促炎因子释放,调节肠道免疫功能,酵解可溶性膳食纤维,产生乳酸和短链脂肪酸,降低肠道 pH 值,保持肠壁结构完整性,降低肠道黏膜通透性,增强肠黏膜上皮细胞的修复能力^[16-17]。

目前国内外对于脓毒症胃肠道功能障碍的处理原则是积极治疗原发疾病,改善胃肠道组织的血流灌注,尽早开放肠内营养支持和对症支持治疗^[18-19]。但上述治疗方案临床疗效有限,脓毒症胃肠道功能障碍的发病率及病死率无明显改善^[20],尤其是老年人群^[21]。老年脓毒症胃肠功能障碍患者治疗困难的原因在于合并症多,病情危重,尤其是合并糖尿病,极易出现神经性胃瘫或胃肠功能不全,胃肠功能退行性改变,肠黏膜萎缩,屏障功能极易损伤,导致胃肠功能障碍发生的概率增高;且一旦出现胃肠功能障碍则程度重;治疗急性胃肠损伤的药物有限,不良反应较多,如静脉使用红霉素可见胃肠道反应,引起听力减退,肝功能异常,甚至心律失常;使用甲氧氯普胺可以引起烦躁不安,低血压,长期应用可使胆碱能受体亢进导致锥体外系反应^[22]。所以老年脓毒症患者一旦出现胃肠功能障碍则预后往往不良。然而现今社会步入老龄化,老年脓毒症患者逐年增多。为此,本研究拟采用中医中药防治老年脓毒症患者胃肠功能障碍,以期取得良好的临床疗效,降低不良反应。

传统中医学并无胃肠功能障碍的病名,参考急性胃肠损伤的主要症状,可将其归属为“痞满”“痞证”“反酸”“腹痛”“便秘”“泄泻”“脏竭”等范畴。学界泰斗王今达教授认为,脓毒症胃肠功能障碍的病机不外乎虚实两方面;而老年人群虚者为多,主

要表现为脾胃之气亏虚,虚则出现脘腹胀满不适、纳呆、呕吐呃逆、腹泻或便秘等临床表现^[23]。孔力等^[24]对脓毒症胃肠功能障碍证候分布运用聚类分析也发现:虚证主要为脾胃气虚。故老年脓毒症胃肠功能障碍治以健脾益气之法,方选香砂六君子汤。香砂六君子汤出自《古今名医方论》,由人参、茯苓、白术、陈皮、半夏、木香、砂仁、甘草 8 味药组成,具有益气化痰、行气温中之功效。现代药理学研究显示,香砂六君子汤具有保护胃黏膜,改善胃肠内分泌功能,调节机体细胞免疫和体液免疫,升高血浆 MTL,降低血清 GAS、生长抑素水平及炎症因子的作用^[25-26]。本研究表明,针对老年人群这一特殊群体,采用香砂六君子汤辨证论治脓毒症胃肠功能障碍脾胃气虚证患者也有良好疗效。结果表明,鼻饲香砂六君子汤约 7 d 即可显著降低脓毒症胃肠功能障碍脾胃气虚证患者的 WBC、CRP、PCT 水平,抑制脓毒症的全身炎症反应;通过正向调节 MTL、GAS 水平,促进和改善胃肠动力功能;通过增加免疫球蛋白、T 淋巴细胞水平,改善机体免疫功能;通过降低 DAO、D-乳酸水平,改善胃肠黏膜屏障功能。同时,本研究也表明,香砂六君子汤还可以改善脓症患者胃肠道症状,降低疾病严重程度评分,缩短脓毒症胃肠功能障碍患者 ICU 住院时间,降低 28 d 病死率。此外,在研究期间,未观察到因中药干预而出现的不良反应。可见,在准确辨证论治基础上,香砂六君子汤可全面改善胃肠动力功能、免疫屏障功能、黏膜屏障功能,减轻炎症反应,缓解临床症状和体征,拯救脓毒症胃肠功能障碍。尤其是针对老年人群,本研究证实香砂六君子汤的有效性和安全性。

综上所述,香砂六君子汤可以改善患者的中医证候和临床结局。但目前仍缺乏对于其相关机制的了解,期待能有进一步研究来论证中医药治疗脓症患者胃肠功能障碍的疗效及其机制。

利益冲突 作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [2] Klingensmith NJ, Coopersmith CM. The gut as the motor of multiple organ dysfunction in critical illness [J]. *Crit Care Clin*, 2016, 32 (2): 203-212. DOI: 10.1016/j.ccc.2015.11.004.
- [3] Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 193 (3): 259-272. DOI: 10.1164/rccm.201504-0781OC.
- [4] Reintam Blaser A, 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. DOI: 10.1007/s00134-011-2459-y.
- [5] 朱文锋. 中医诊断学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2002: 148-149.
- [6] 孙明, 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 272-275.
- [7] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.06.017.
- [8] 于湘友, 杜欣欣. 脓毒症: 争议中前行 [J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 31 (10): 1204-1207. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.10.005.
- [9] 李青栋, 荣子琪, 路朋宇, 等. 2021 国际重症医学临床研究进展 [J]. *中华危重病急救医学*, 2022, 34 (1): 5-11. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20211220-01889.
- [10] 辜斐, 杨华, 海映梅, 等. 吴茱萸热敷腹部对改善危重患者胃肠功能障碍的效果研究 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2021, 28 (2): 214-215. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.02.019.
- [11] 中国中西医结合学会急救医学专业委员会, 《中国中西医结合急救杂志》编辑委员会. 脓毒性休克中西医结合诊治专家共识 [J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 31 (11): 1317-1323. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.11.002.
- [12] 古丽菲热·塔依尔, 杨春波, 李祥, 等. 脓毒症肠道损伤模型中 NLRP3 炎症小体活化介导炎症反应及细胞凋亡 [J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33 (7): 855-860. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210323-00725.
- [13] Chelakkot C, Ghim J, Ryu SH. Mechanisms regulating intestinal barrier integrity and its pathological implications [J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50 (8): 1-9. DOI: 10.1038/s12276-018-0126-x.
- [14] 李弘毅, 翟瑞卿, 梁火燕, 等. 基于 16S rDNA 测序分析脓毒症大鼠早期肠道微生态的变化 [J]. *中华危重病急救医学*, 2022, 34 (1): 28-34. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20201215-00754.
- [15] 李雯静, 廖吕钊, 王希, 等. 急性胃肠损伤状态下肠黏膜屏障的受损机制 [J]. *浙江医学*, 2018, 40 (19): 2194-2196, 2200. DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2018.40.19.2018-734.
- [16] Rapozo DC, Bernardazzi C, de Souza HS. Diet and microbiota in inflammatory bowel disease: the gut in disharmony [J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23 (12): 2124-2140. DOI: 10.3748/wjg.v23.i12.2124.
- [17] Manzanares W, Lemieux M, Langlois PL, et al. Probiotic and synbiotic therapy in critical illness: a systematic review and meta-analysis [J]. *Crit Care*, 2016, 19: 262. DOI: 10.1186/s13054-016-1434-y.
- [18] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2015.06.021.
- [19] 于凯江, 管向东, 严静. 中国重症医学专科资质培训教材 [M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 246-248.
- [20] 呼邦传, 孙仁华, 吴爱萍, 等. ICU 内喂养不耐受与重症患者临床预后的相关研究: 一项多中心、前瞻性、观察性研究 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2017, 26 (4): 434-440. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2017.04.016.
- [21] 卢年芳, 郑瑞强, 林华, 等. 红霉素和甲氧氯普胺治疗重症监护病房患者胃排空障碍的研究 [J]. *中国危重病急救医学*, 2010, 22 (1): 36-39. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2010.01.015.
- [22] 王玲玲, 陈蕊, 莫泽珣, 等. 老年脓症患者急性胃肠损伤与疾病严重程度和预后的关系 [J]. *中国急救医学*, 2017, 37 (5): 397-400. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2017.05.003.
- [23] 王今达, 李志军, 李银平. 从“三证三法”辨证论治脓毒症 [J]. *中国危重病急救医学*, 2006, 18 (11): 643-644. DOI: 10.3760/j.issn.1003-0603.2006.11.002.
- [24] 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, 23 (3): 134-137. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2013.03.003.
- [25] 黄海军, 徐华, 方一新, 等. 香砂六君子汤对危重症胃肠功能障碍患者疗效及炎症因子的影响 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2016, 23 (5): 469-471. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.05.006.
- [26] 张哲华. 香砂六君子汤药理研究与临床应用概述 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2013, 15 (5): 245-247. DOI: 10.13194/j.jlunivtcm.2013.05.247.zhangzh.089.

(收稿日期: 2021-06-16)