

祛毒冲剂治疗肠源性内毒素血症的临床研究

韦继政, 廖晓春, 刘应金, 陈日荣, 丁拥军, 张黎辉, 李进才, 邓高峰, 黄建生, 李素珍

(暨南大学医学院第六附属医院江门市五邑中医院, 广东 江门 529031)

【摘要】 目的: 观察祛毒冲剂对危重病肠源性内毒素血症的治疗价值。方法: 61 例肠源性内毒素血症患者随机分为祛毒冲剂组(30 例)和思密达组(31 例), 在治疗前, 治疗后 1、3 和 7 d 分别观测、记录患者一般体征变化, 清晨空腹采外周静脉血测定白细胞计数、血浆内毒素及血清肿瘤坏死因子(TNF)水平。结果: 祛毒冲剂组外周血白细胞计数下降速度明显快于思密达组, 3 d 后差异有显著性($P < 0.01$), 排便次数多于思密达组($P = 0.000$), 并可较快地降低血浆内毒素及血清 TNF 水平(P 均 < 0.01)。结论: 祛毒冲剂可以有效地降低血浆内毒素及血清 TNF 水平, 并改善患者的临床症状, 促进患者康复。

【关键词】 内毒素血症, 肠源性; 肿瘤坏死因子; 祛毒冲剂; 思密达; 临床治疗

中图分类号: R285.6; R242 文献标识码: A 文章编号: 1008-9691(2006)02-0101-03

Clinical research on treatment of enterogenous endotoxemia with Qudu medicinal granules (祛毒冲剂) WEI Ji-zheng, LIAO Xiao-chun, LIU Ying-jin, CHEN Ri-rong, DING Yong-jun, ZHANG Li-hui, LI Jin-cai, DENG Gao-feng, HUANG Jian-sheng, LI Su-zhen. Wuyi Traditional Chinese Medical Hospital, The Sixth Affiliated Hospital of Medical College, Ji'nan University, Jiangmen 529031, Guangdong, China

【Abstract】 **Objective:** To observe the role of Qudu medicinal granules (祛毒冲剂) on enterogenous endotoxemia. **Methods:** Sixty-one cases with enterogenous endotoxemia were randomly divided into two groups; Qudu medicinal granule group ($n=30$) that was treated with Qudu medicinal granules combined with western medicine, and smecta group which was treated with smecta and western medicine ($n=31$). Changes of symptoms and signs were observed before treatment and 1, 3, 7 days after treatment. Blood samples were collected in the morning to measure the white blood cell (WBC), plasma lipopolysaccharide (LPS) and tumor necrosis factor (TNF) levels. **Results:** Recovery speed of WBC count in Qudu medicinal granule group was faster than that of the smecta group, there was significant difference on the third day after treatment ($P < 0.01$); while the defecation frequency was higher ($P = 0.000$), and levels of plasma LPS and TNF were eliminated more rapidly than that of the smecta group (all $P < 0.01$). **Conclusion:** Qudu medicinal granules could effectively reduce the levels of plasma LPS and TNF, and improve clinical outcome.

【Key words】 enterogenous endotoxemia; tumor necrosis factor; Qudu medicinal granules; smecta; clinical study

肠源性内毒素血症(E-ETM)几乎伴随所有临床常见的急危重症^[1],它是感染性多器官衰竭和休克的始动环节及恶化因素^[2],发病率高,治疗棘手,目前尚缺乏有效的西医救治方法^[3]。近年我们选用泻心汤化裁研制成祛毒冲剂颗粒治疗本病,现将临床结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择

1.1.1 诊断标准:依据美国危重病医学会 1991 年提出的毒血症标准制定如下诊断标准:①血浆内毒素定量 ≥ 100 EU/L(EU 为内毒素单位);②体内无

明显感染灶,或仅有消化系不同程度的感染。

1.1.2 纳入标准:①符合上述诊断标准;②伴或不伴创伤、休克、失血等急、重病理过程;③住院患者。

1.1.3 排除标准:①体内革兰阴性(G^-)菌感染灶位于腹部或消化系以外区域;②病情极重及临终前;③年龄 < 17 岁或 > 80 岁;④妊娠及哺乳期的妇女。

1.2 病例资料:选择 2004 年 5 月—2005 年 5 月本院重症监护室(ICU)住院患者 61 例,采用前瞻性同期对照单盲试验方案,按随机数字表法分为祛毒冲剂组(30 例)和思密达对照组(31 例)。祛毒冲剂组男 15 例,女 15 例;年龄 16~73 岁,平均(60.13±14.92)岁。思密达组男 19 例,女 12 例;年龄 21~74 岁,平均(63.55±11.25)岁。比较两组基本情况(表 1),在性别、年龄、病情程度^[4]、治疗前内毒素及

基金项目:广东省江门市科研基金资助项目(20044418)

作者简介:韦继政(1963-),男(壮族),广西河池人,副教授,副主任医师(E-mail:doctwjz@163.com 或 jmbwjz@jmcattv.com.cn)。

表 1 两组基本情况比较

Table 1 Comparison of basic data between two groups

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 ($\bar{x}\pm s$, 岁)	病情程度[例(%)]			治疗前内毒素 ($\bar{x}\pm s$, EU/L)	治疗前 TNF ($\bar{x}\pm s$, ng/L)
		男	女		轻度	中度	重度		
祛毒冲剂组	30	15	15	60.13±14.92	15(50.0)	9(30.0)	6(20.0)	127.9±12.1	152.13±5.27
思密达组	31	19	12	63.55±11.25	14(45.2)	12(38.7)	5(16.1)	125.5±10.5	150.94±4.40
检验值		$\chi^2=0.788$		$t=-1.012$	$\chi^2=0.538$			$t=0.845$	$t=0.965$
P 值		0.375		0.316	0.764			0.402	0.339

肿瘤坏死因子(TNF)水平等方面差异均无显著性(P 均 >0.05)。比较两组西医病种分布情况:祛毒冲剂组脑出血破入脑室 8 例,重症急性胰腺炎 4 例,大面积脑梗死 3 例,病毒性脑炎 3 例,结核性脑膜炎 1 例,隐球菌性脑膜炎 1 例,蛛网膜下腔出血 2 例,重度颅脑外伤 2 例,急性广泛前壁心肌梗死 2 例,慢性支气管炎合并肺源性心脏病 2 例,重度有机磷农药中毒 2 例;思密达组分别为 8、4、4、5、1、1、1、3、1、2 和 1 例。两组病种构成比差异无显著性($\chi^2=1.827, P=0.998$)。说明两组具有可比性。

另选 10 名健康体检者作为正常对照组,其中男 5 名,女 5 名;平均年龄(42.90±10.33)岁。

1.3 治疗方法:在西医综合治疗措施基础上,祛毒冲剂组每次口服(或胃管内注入)祛毒冲剂(无糖颗粒剂)1 包(5 g),每日 3 次,连服 7 d;思密达组每次口服(或胃管内注入)新型胃肠黏膜保护剂思密达 1 包(3 g),每日 3 次,连服 7 d。

1.4 观察指标:每日观察两组患者治疗过程中的体温、心率、呼吸、呕吐、腹痛、腹胀、食欲、大便等变化 1 次。分别在入院时以及治疗后 1、3 和 7 d 清晨空腹采集外周静脉血,检测血常规、血浆内毒素(鲎三肽偶氮显色法,试剂盒购自上海医学化验所)、血清 TNF 检测用人 TNF 酶联免疫试剂盒(军事医学科学院邦定生物医学公司提供),盲法专人固定操作,每份标本行双份平行测定,取平均值。

1.5 统计学方法:数据采用 SPSS 13.0 统计软件包进行处理。计量资料采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,进行 t 检验及方差分析;计数资料采用率表示,进行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组常规指标变化比较:祛毒冲剂组的心率、呼吸改善情况均显著好于思密达组(P 均 <0.05),体温改变则不明显(表 2)。治疗后 3 d,祛毒冲剂组白细胞计数为(9.31±2.05)×10⁹/L,思密达组为(10.83±2.32)×10⁹/L,差异有显著性($P<0.01$)。

2.2 两组排便次数比较(表 3):祛毒冲剂组随治疗时间的延长,每日排便次数增加,到 3 d 后已与思密

达组差异有显著性(P 均=0.000)。

2.3 血浆内毒素水平的变化(表 4):治疗前两组血浆内毒素水平均显著高于正常对照组[(73.0±10.8)EU/L, P 均 <0.01]。治疗后祛毒冲剂组内毒素水平下降较快,与思密达组比较 3 d 后差异均有显著性(P 均 <0.01)。

表 2 两组治疗前后常规指标变化比较($\bar{x}\pm s$)Table 2 Comparison of general indexes before and after treatment between two groups($\bar{x}\pm s$)

指标	组别	例数(例)	治疗前	治疗后 7 d	降低值	P 值
体温(°C)	祛毒冲剂组	30	37.45±1.25	36.60±0.21	0.86±1.17	0.365
	思密达组	31	37.61±1.28	37.03±0.28	0.58±1.22	
心率(次/min)	祛毒冲剂组	30	105.73±16.18	74.13±4.20	31.60±16.04	0.006
	思密达组	31	108.35±15.88	87.03±7.93	21.32±12.10	
呼吸(次/min)	祛毒冲剂组	30	26.83±3.30	19.40±1.33	7.43±2.92	0.020
	思密达组	31	26.68±3.39	21.10±1.33	5.58±3.12	

表 3 两组排便次数比较($\bar{x}\pm s$)Table 3 Comparison of defecation frequency between two groups($\bar{x}\pm s$) 次/d

组别	例数(例)	治疗前	治疗后 1 d	治疗后 3 d	治疗后 7 d
祛毒冲剂组	30	0.67±0.61	0.47±0.57	1.90±0.66	2.07±0.64
思密达组	31	0.48±0.51	0.35±0.49	0.58±0.62	0.55±0.62
t 值		1.278	0.824	8.036	9.385
P 值		0.206	0.413	0.000	0.000

表 4 两组血浆内毒素水平的动态变化($\bar{x}\pm s$)Table 4 Changes of plasma endotoxin levels between two groups($\bar{x}\pm s$) EU/L

组别	例数(例)	治疗前	治疗后 1 d	治疗后 3 d	治疗后 7 d
祛毒冲剂组	30	127.9±12.1	125.9±11.3	116.6±9.8 [△]	111.9±11.9 ^{△*}
思密达组	31	125.5±10.5	125.9±10.3	123.9±10.2	120.6±10.5

注:与思密达组比较;[△] $P<0.01$;与本组治疗前比较;^{*} $P<0.01$

2.4 血清 TNF 水平的变化(表 5):治疗前两组血清 TNF 水平均显著高于正常对照组(86.51±7.80)ng/L(P 均 <0.01)。祛毒冲剂组治疗后血清 TNF 水平下降较快,与思密达组比较 3 d 时降低差异即有显著性($t=-2.852, P<0.01$),7 d 后基本接近正常参考值。

2.5 TNF 与内毒素的相关性:血清 TNF 与血浆内毒素间存在显著正相关($r=0.818, P=0.000$)。

表 5 两组血清 TNF 水平的动态变化($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Changes of serum TNF level

		between two groups($\bar{x} \pm s$)			
组别	例数(例)	治疗前	治疗后 1 d	治疗后 3 d	治疗后 7 d
祛毒冲剂组	30	152.13±5.27	146.56±5.04	123.43±2.91 Δ	89.23±1.65 Δ^*
思密达组	31	150.94±4.40	148.06±6.28	136.77±4.96	122.45±6.34

注:与思密达组比较: $\Delta P < 0.01$;与本组治疗前比较: $* P < 0.01$

2.6 不良反应:祛毒冲剂组 30 例患者在用药期间及用药后均未见明显的不良反应。

3 讨论

E-ETM 几乎伴随所有临床常见的急危重症,本组病例以神经系统疾病为主。已有的研究表明,E-ETM 的病理过程表现为急性脑血管病—应激反应—肠道黏膜屏障损害—内毒素移位—内毒素血症^[5]。内毒素作为“扳机”启动细胞因子的连锁反应,引发全身炎症反应综合征(SIRS)、多器官功能障碍综合征(MODS)甚至多器官功能衰竭(MOF)^[6,7]。与其他原因所致 MODS 比较,脑源性多器官功能障碍综合征(CMODS)器官系统损伤出现时间更迅速,损伤频度更具选择性,损伤机制更复杂,致使救治的难度更大,其病死率高达 41.0%~87.9%^[8]。

TNF 是一个作用强而广泛的细胞因子,在内毒素刺激后合成增加,释放增多,与血中内毒素浓度呈正相关关系。TNF 的主要生物学功能是参与机体的炎症反应,能增强多形核白细胞(PMN)的趋化反应及内皮细胞黏附和呼吸爆发,产生致损伤作用的氧自由基。TNF 还对组织有直接损伤作用,能激活凝血系统,促使脏器内微血栓形成。

祛毒冲剂降低血浆内毒素、血清 TNF 水平及其治疗作用:E-ETM 发病率高、治疗棘手。国外学者用内毒素拮抗剂来中和血中内毒素,虽然实验研究显示能够使某些介质的水平降低,但临床研究仍然没有满意的结果^[9,10]。国内有报道用单味大黄或通里攻下复方制剂治疗,促进内毒素排除^[11,12]。我们依据患者的病情及临床体会,用《金匱要略》中的“泻心汤”化裁研制而成攻补兼施的祛毒冲剂(由大黄、黄连、黄芩、人参、当归组成),用其中生大黄、黄连、黄芩的泻下解毒、化湿泄热作用。生大黄清热解毒为君药;人参补气扶正为臣药;黄连、黄芩助生大黄清热解毒、理气通腑;当归养血活血,兼以化癖。诸药合用,使正气得运,阴血得复,则药力得行,大便可通,邪热可去,毒症可解。《温病条辨·中焦篇》曰:“以人参补正,以大黄逐邪,此邪正合法也。”陈德昌等^[13,14]研究显示,大黄对 MODS 患者胃肠功能障

碍有较好的治疗作用,能使 61.1% 的患者恢复胃肠蠕动。

我们应用祛毒冲剂治疗 E-ETM 患者 30 例,患者血浆内毒素及血清 TNF 水平下降的速度和幅度显著优于思密达治疗组,随着胃肠道功能的较快恢复(如排便次数的增加),患者临床症状(便秘、腹胀、纳差)及体征(心率、呼吸)等也得到改善,外周白细胞计数恢复到正常水平的速度明显快于思密达治疗组,治疗后血中内毒素水平也明显降低,说明祛毒冲剂以攻补兼施之法,通过其通里攻下、清热解毒、益气养血等功效,对内毒素起到排毒、解毒、抗毒等多重作用,从而达到临床上的综合治疗效果。

参考文献:

- [1] 颜亮. 内毒素的人血途径及机体的解毒[J]. 中国病理生理杂志, 1991, 7: 140-141.
- [2] 姚咏明, 施志国. 内毒素在多系统器官功能衰竭中的作用[J]. 国外医学创伤与外科基本问题分册, 1990, 11: 69-72.
- [3] 王今达. 开展中西医结合治疗急性危重病的思路和方法[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2000, 7: 323-325.
- [4] 王今达. 90 年代多脏衰综合征: SIRS 与 MODS[J]. 中国危重病急救医学, 1995, 7: 324-328.
- [5] 梁临平, 屈传强, 郭洪志, 等. 脑源性多器官功能障碍综合征模型血清内毒素及其受体基因表达[J]. 中华老年医学杂志, 2005, 24: 296-299.
- [6] Guirao X. Biologic control of injury and inflammation; much more than too little or too late[J]. World J Surg, 1996, 20: 437.
- [7] 徐晓庆, 齐玉昌, 李强, 等. 严重脑外伤患者血浆内毒素和肿瘤坏死因子水平变化与多器官功能障碍综合征的关系[J]. 中国危重病急救医学, 2000, 12: 362-363.
- [8] 郭洪志, 郭福堂, 朱汉英. 急性脑血管病所致多器官功能衰竭特点[J]. 中风与神经疾病杂志, 1991, 8: 87-88.
- [9] Baue E. Clinical trials of new and novel therapy agents[J]. World J Surg, 1996, 20: 493.
- [10] 王今达. 关于多脏器官功能失常综合征的发病机制及治疗问题[J]. 中国危重病急救医学, 1998, 10: 578.
- [11] 刘亮, 赵琪, 崔乃强. 通里攻下法治疗肠源性内毒素血症的临床观察——附 34 例临床报告[J]. 中国中西医结合外科杂志, 1997, 3: 306-309.
- [12] 张继东, 夏群, 苗军, 等. 通里攻下法对严重创伤导致肠源性内毒素血症的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2005, 12: 286-288.
- [13] 陈德昌, 杨兴易, 景炳文, 等. 大黄对多器官功能障碍综合征治疗作用的临床研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2002, 9: 6-8.
- [14] 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]. 中国危重病急救医学, 2000, 12: 87-90.

(收稿日期: 2005-11-06 修回日期: 2006-03-17)

(本文编辑: 李银平)

• 广告目次 •

①天津红日: 血必净注射液…………… (封底)