维普资讯 http://www.cqvip.com

· 论著 ·

大黄联合山莨菪碱对重度创伤患者胃黏膜酸度的影响

徐 杰，邓梦华，张 斌，冯锦昉，潘 永，张兴胜，林 旋
（广东省佛山市中医院 ICU，广东 佛山 528000）

【摘要】 **目的**：观察大黄联合山莨菪碱对重度创伤患者胃肠道黏膜屏障的保护作用。**方法**：选择 40 例重度创伤患者〔创伤严重度评分(ISS)≥25 分〕，按随机原则分为治疗组和对照组，每组 20 例。治疗组在第一次测定胃肠黏膜 pH 值(pHi)后开始给予山莨菪碱(静脉)和生大黄粉(灌胃)，其余治疗与对照组相同。观察入院时及入院后 24、48 和 72 h 的循环指标〔平均动脉压(MAP)、心率(HR)〕、pHi、血乳酸、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)等指标的变化。**结果**：对照组和治疗组的 MAP、HR 和 pHi 均呈升高趋势，且 72 h 治疗组 MAP 和 pHi 较对照组显著升高，差异有显著性(P 均<0.05)；动脉血乳酸值均降低，48 h 开始治疗组较对照组显著降低(P 均<0.05)；两组 IL-6、TNF-α 均升高，而治疗组升高程度较对照组小，72 h 时差异有显著性(P 均<0.05)。**结论**：大黄联合山莨菪碱对重度创伤患者胃肠道黏膜屏障具有保护作用，其机制主要与改善局部微循环、降低乳酸、升高 pHi 以及抑制 IL-6、TNF-α 细胞因子的释放等作用有关。

【关键词】 大黄；山莨菪碱；重度创伤；胃肠道黏膜
中图分类号：R285.6；R641 **文献标识码**：A **文章编号**：1008-9691(2007)05-0278-03

Influence of rhubarb (大黄) combined with scopolamine on gastric mucosal barrier in patients with severe trauma

XU Jie, DENG Meng-hua, ZHANG Bin, FENG Jin-fang, PAN Yong, ZHANG Xing-sheng, LIN Xuan. Intensive Care Unit, Foshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Foshan 528000, Guangdong, China
Corresponding author: ZHANG Bin (Email: mzd193@126.com)

【**Abstract**】 **Objective**: To investigate the protective effect of rhubarb (大黄) combined with scopolamine on gastric and gut mucosal barrier in patients with severe trauma. **Methods**: Forty patients with severe trauma, injury severity score (ISS)≥25, were randomly divided into two groups (each $n=20$), namely common therapy group (CM group) and rhubarb (infused into stomach) combined with scopolamine group (RS group). In RS group, rhubarb combined with scopolamine were given just after the first time measuring gastrointramucosal pH (pHi), the other treatment was the same as CM group. The mean arterial pressure (MAP) and heart rate (HR) were recorded, and pHi, lactic acid, interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor-α (TNF-α) were measured on admission and at 24, 48 and 72 hours after admission. **Results**: The MAP, HR and pHi were uptrend in both groups. There were significant increase in MAP and pHi of RS group at 72 hours compared with those of CM group (both $P<0.05$). The decline of artery lactic acid with significant differences were found between two groups from 48 hours (all $P<0.05$). The levels of IL-6, TNF-α in CM group were significantly higher than those in RS group with significant difference at 72 hours (both $P<0.05$). **Conclusion**: Rhubarb combined with scopolamine can protect the gastric and gut mucosal barrier in patients with severe trauma; the protective effect may be related to the improvement of the local microcirculation, reduction of arterial lactic acid, increase of pHi and the inhibition of the release of inflammatory factors, such as IL-6 and TNF-α, etc.

【**Key words**】 rhubarb; scopolamine; severe trauma; gastric and gut mucosal barrier

目前临床上严重创伤的病死率仍居高不下，其中一半以上死于严重并发症，胃肠道功能衰竭、多器官功能障碍综合征(MODS)等是其常见并发症。严重创伤使机体产生应激反应，胃肠道是应激反应中最易受损的器官之一，胃肠道黏膜屏障受损，肠道内细菌移位、内毒素吸收入血，易发生内源性感染，且持续内毒素刺激可使炎症介质过度释放而造成级联反应，引起全身炎症反应综合征(SIRS)[1]，从而造成更加广泛的组织损害，最终导致 MODS 的发生。因此，在临床工作中，对于重度创伤的患者，如何及

基金项目：广东省中医药管理局立项课题(粤中医〔2002〕74 号)

通讯作者：张 斌，教授，医学博士后，硕士生导师，主任医师(Email：mzd193@126.com)

作者简介：徐 杰(1978-)，男(汉族)，湖北省人，医学硕士，医师(Email：xjie8326@163.com)。

维普资讯 http://www.cqvip.com

时、有效地保护胃肠黏膜屏障功能，对于减少其并发症、降低病死率有积极意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料：选择 2002 年 1 月—2006 月 10 月入住我院重症加强治疗病房(ICU)的重度创伤患者 40 例，创伤严重度评分(ISS)[2]≥25 分，受伤至入住 ICU 均在 6 h 以内。按随机原则均分为两组，每组 20 例。治疗组中男 13 例，女 7 例，年龄(48±11)岁；ISS(32.85±5.66)分。对照组中男 14 例，女 6 例；年龄(51±12)岁；ISS(34.25±6.71)分。两组患者致伤原因、性别、年龄和 ISS 差异均无显著性(P 均>0.05)，具有可比性。

1.2 治疗方法：患者进入 ICU 后即通过鼻将胃张力计置入胃内，通过拍摄床边 X 线正位胸片确定置管位置。用 1.5 ml 盐水排出三通管内空气，2.5 ml 盐水注入张力计液囊内，整个过程避免空气进入。盐水在胃内平衡 60～90 min 后，在无空气条件下抽出盐水，排除开始 1 ml，余下 1.5 ml 用作分析测定胃黏膜二氧化碳张力(PCO_2)。同时抽取动脉血检测血气分析各参数及全血乳酸值，测得动脉血 HCO_3^-(HCO_3^-a)，根据Henderson-Hasselbalch公式计算胃肠黏膜 pH 值(pHi)。

$$pHi = 6.1 + \log \frac{HCO_3^- a}{PCO_2 ss \times 0.03}$$

式中，PCO_2ss 为由胃张力计测得的胃黏膜 PCO_2，0.03 为校正系数。

在入 ICU 时及入后 24、48 和 72 h 重复上述测定。治疗组首次测定后即静脉内持续泵入山莨菪碱 2～5 mg/h，同时口服或胃管注入生大黄粉 3 g，8 h 1 次，余治疗与对照组相同。

1.3 检测指标及方法：两组分别在入 ICU 时及入 ICU 后 24、48 和 72 h 测量平均动脉压(MAP)、心率(HR)；取 5 ml 静脉血，采用微粒子酶免疫发光分析法分别测定白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子-α(TNF-α)。

1.4 统计学处理：所有数据采用 SPSS11.0 统计软件包处理。统计数据均以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，采用 t 检验，$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 MAP、HR 的变化(表 1)：治疗组和对照组 MAP 呈升高趋势，而治疗组上升程度更高，入 ICU 后 72 h 与对照组比较差异有显著性($P<0.05$)。两组 HR 轻度升高，差异均无显著性。

2.2 pHi 的变化(表 2)：与入 ICU 时比较，治疗组 72 h pHi 显著升高($P<0.05$)，对照组则升高不明显，两组比较差异有显著性($P<0.05$)。

表 1 两组 MAP、HR 的变化($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Changes of MAP and HR in two groups($\bar{x}\pm s$)

组别	例数(例)	MAP(mm Hg)			
		入 ICU 时	入 ICU24 h	入 ICU48 h	入 ICU72 h
对照组	20	52.41±6.45	65.24±3.59	71.23±4.17	72.29±3.65
治疗组	20	54.26±4.18	63.15±5.62	74.55±6.03	77.47±5.16*
组别	例数(例)	HR(次/min)			
		入 ICU 时	入 ICU24 h	入 ICU48 h	入 ICU72 h
对照组	20	90.00±18.40	115.00±15.40	110.00±12.50	116.00±15.00
治疗组	20	93.00±20.30	118.00±13.50	114.00±10.57	117.00±14.30

注：与对照组比较：*$P<0.05$；1 mm Hg=0.133 kPa

表 2 两组 pHi 的变化($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Change of pHi in two groups($\bar{x}\pm s$)

组别	例数(例)	入 ICU 时	入 ICU24 h	入 ICU48 h	入 ICU72 h
对照组	20	7.30±0.19	7.31±0.17	7.34±0.16	7.35±0.15
治疗组	20	7.30±0.20	7.33±0.17	7.38±0.14	7.44±0.16△*

注：与入 ICU 时比较：△$P<0.05$；与对照组比较：*$P<0.05$

2.3 动脉血乳酸浓度的变化(表 3)：随入 ICU 后时间的延长，两组血乳酸浓度均呈下降趋势，至 72 h 差异有显著性，且治疗组较对照组下降程度更明显，于入 ICU 后 48 h 和 72 h 两组比较差异有显著性(P 均<0.05)。

表 3 两组动脉血乳酸浓度的变化($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Change of concentration of artery lactic acid in two groups($\bar{x}\pm s$) mmol/L

组别	例数(例)	入 ICU 时	入 ICU24 h	入 ICU48 h	入 ICU72 h
对照组	20	6.88±0.17	6.55±0.06	6.39±0.07	5.60±0.08△
治疗组	20	6.90±0.14	5.41±0.10	3.62±0.05*	2.48±0.05△*

注：与入 ICU 时比较：△$P<0.05$；与对照组比较：*$P<0.05$

2.4 IL-6、TNF-α 的变化(表 4)：与入 ICU 时比较，两组患者 IL-6、TNF-α 均有不同程度的升高，至 72 h 差异均有显著性(P 均<0.05)，且治疗组升高幅度较对照组小；72 h 时两组比较差异有显著性(P 均<0.05)。

表 4 两组血中 IL-6、TNF-α 的变化($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Changes of levels of blood IL-6, TNF-α in two groups($\bar{x}\pm s$) ng/L

组别	例数(例)	IL-6			
		入 ICU 时	入 ICU24 h	入 ICU48 h	入 ICU72 h
对照组	20	29.7±13.5	51.0±12.8	71.6±13.5	80.5±12.7△
治疗组	20	30.8±13.4	55.9±13.1	60.5±13.6	65.4±13.2△*
组别	例数(例)	TNF-α			
		入 ICU 时	入 ICU24 h	入 ICU48 h	入 ICU72 h
对照组	20	28.4±16.7	33.5±15.3	45.7±16.2	50.8±15.1△
治疗组	20	27.9±16.2	32.6±15.5	40.4±16.5	41.4±15.7△*

注：与入 ICU 时比较：△$P<0.05$；与对照组比较：*$P<0.05$

维普资讯 http://www.cqvip.com

3 讨 论

严重创伤后可发生一系列全身并发症，是机体遭受创伤打击致内环境失衡的结果[2]。肠道被认为是机体应激时的中心器官之一，在正常情况下，人体肠道黏膜能有效地阻止肠道内毒素、细菌及有害物质侵入；在病理情况下，可直接造成肠道黏膜屏障损害，缺血后再灌注也会引起胃肠黏膜屏障损伤[3]，表现为肠道黏膜萎缩、破损，肠道黏膜通透性增高，严重时可致毒素和细菌移位，发生肠源性感染，导致多脏器功能衰竭。研究发现：严重多发伤后早期(2 h)即可发生肠道细菌移位，且以大肠杆菌为主；胃肠黏膜缺血、缺氧表现为黏膜酸化，胃黏膜二氧化碳分压($PgCO_2$)升高、pHi 降低[4]。创伤性休克可因灌注不足而引起细胞缺氧，增加无氧糖酵解，使细胞内缺乏 ATP，导致乳酸堆积。因此，对于重度创伤的患者，在治疗原发病时，需要积极防治胃肠道的功能损害。监测胃肠黏膜的功能状态，能及时正确地防治肠源性感染并改善危重症患者的预后。

中药大黄经临床和基础研究证明具有保护肠黏膜屏障、改善胃肠黏膜内血流灌注、促进胃肠蠕动、排出肠道毒素等作用，对胃肠道出血、保护胃肠功能有较好疗效[5]；通过大黄对胃肠黏膜的保护作用，使休克后患者对胃肠内营养的耐受增强[6]。相关研究提示[7]，山莨菪碱对胃肠道的循环灌注有显著意义；在抗再灌注损伤、抗心律失常、稳定溶酶体和保护线粒体、改善微循环以及增加细胞氧代谢等方面也有显著疗效。有动物实验研究提示，大黄联合山莨宕碱对创伤家兔胃黏膜屏障具有保护作用[8]。本研究结果显示，经常规治疗后，两组患者 pHi 较入 ICU 时有不同程度的升高，乳酸值有不同程度的下降，均呈进行性变化；而加用大黄和山莨宕碱后，上述变化趋势明显，提示大黄联合山莨宕碱可以促进重度创伤患者 pHi 升高及乳酸的下降，对创伤患者的胃黏膜屏障有一定保护作用。

炎症细胞因子 IL－6、TNF－α 在细胞损伤中起重要作用，与 SIRS 和 MODS 的关系极为密切[9]。2001 年国际脓毒症定义会议确定 IL－6 为感染炎症反应的标志物[10]。严重创伤可导致内脏器官缺血，通过细菌/内毒素移位，以及其他更为复杂的途径，诱发 TNF－α 和 IL－6 等细胞因子的释放。大量研究提示，SIRS 持续存在可不断刺激巨噬细胞产生促炎症细胞因子，如 IL－6、TNF－α，这些细胞因子又可诱导产生继发的炎症介质，激活中性粒细胞，参与组织损伤。张斌等[11]研究提示：在伤后 24 h 内，TNF－α 及 IL－6 均有一定程度升高，且 pHi 与 TNF－α 呈明显负相关；伤后 72 h，pHi 与TNF－α 和 IL－6 均呈明显负相关，TNF－α 和 IL－6 均与 ISS 呈明显正相关。这种内在的联系提示，在救治重度创伤患者过程中，早期注重改善内脏血供为治疗关键。大黄含有大黄素、大黄酸、芦荟和鞣酸质等成分，现代药理学认为其可改善胃肠黏膜血流灌注，缓解缺血、缺氧状态，有利于胃肠黏膜损伤的修复。有研究表明[12]，大黄能显著降低急性肺损伤(ALI)大鼠血浆和支气管肺泡灌洗液(BALF)中TNF－α、IL－1β和 IL－8 的水平，可能与抑制中性粒细胞的聚集、降低趋向性、使其脱颗粒能力下降等有关。有研究证明，654－2 能降低失血性休克TNF－α及 IL－6的产生[13]。本试验结果提示：大黄联合山莨菪碱具有协同作用，能够明显抑制 TNF－α 及IL－6的释放，减轻组织损伤。

参考文献：

〔1〕Fein A M, Calalang-Colucci M G. Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome in sepsis and septic shock〔J〕. Crit Care Clin, 2000, 16(2): 289－317.

〔2〕陈维庭. 正确掌握和使用创伤评分法(AIS－ISS)〔J〕. 创伤外科杂志, 2001, 3(2): 81－82.

〔3〕Chang J X, Chen S, Ma L P, et al. Functional and morphological changes of the gut barrier during the restitution process after hemorrhagic shock〔J〕. World J Gastroenterol, 2005, 11(35): 5485－5491.

〔4〕乔治，黎沾良，李基业，等. 严重多发伤后肠道细菌移位的临床研究〔J〕. 中国危重病急救医学, 2006, 18(1): 13－15.

〔5〕陈德昌，景炳文，杨兴易，等. 大黄对危重症患者肠道的保护作用〔J〕. 中国危重病急救医学, 2000, 12(2): 87－90.

〔6〕高士杰，刘峰，王继文，等. 大黄对创伤性休克患者胃肠功能障碍及多器官功能不全综合征的治疗作用〔J〕. 中华创伤杂志, 2002, 18(10): 586－588.

〔7〕张斌，段继武，何锦均，等. 山莨菪碱对重度创伤患者胃黏膜酸度的影响〔J〕. 中国危重病急救医学, 2002 14(2): 107－109.

〔8〕潘永，冯锦昉，徐杰，等. 大黄联合山莨菪碱对多发伤家兔胃肠道黏膜屏障的保护作用研究〔J〕. 中国医药, 2006, 1(8): 462－464.

〔9〕Hatherill M, Tibby S M, Turner C, et al. Procalcitonin and cytokine levels: relationship to organ failure and mortality in pediatric septic shock〔J〕. Crit Care Med, 2000, 28(7): 2591－2594.

〔10〕Levy M M, Fink M P, Marshall J C, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definition conference〔J〕. Intensive Care Med, 2003, 29(4): 530－538.

〔11〕张斌，王雨平，段继武，等. 重度创伤病人胃粘膜酸碱度与细胞因子的关系〔J〕. 创伤外科杂志, 2004, 6(5): 328－330.

〔12〕李春盛，何新华，桂培春. 大黄对急性肺损伤大鼠血浆和支气管肺泡灌洗液中炎症细胞因子表达的影响〔J〕. 中国中西医结合急救杂志, 2005, 12(5): 306－308.

〔13〕张永和，赵宁，宋祖军，等. 654－2 对重度失血性休克中 TNF－α 及 IL－6 变化的影响〔J〕. 中国急救医学, 2002, 22(4): 204－205.

(收稿日期：2007－01－20 修回日期：2007－04－03)

(本文编辑：李银平)