

大承气汤治疗机械通气严重脓毒症患者 38 例疗效观察

余丹凤, 胡马洪, 金 东, 翁银燕, 张 庚

(浙江省立同德医院急诊内科, 浙江 杭州 310012)

【摘要】 目的 探索一种有效提高行机械通气严重脓毒症患者抢救成功率的中西医结合方法。方法 将 75 例行机械通气的严重脓毒症患者随机分为对照组(37 例)和观察组(38 例), 对照组采用西医常规治疗(抗感染、液体复苏、激素、机械通气、营养支持等), 观察组在西医常规治疗基础上加中药大承气汤鼻饲; 观察比较两组患者淋巴细胞亚群 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 在入院治疗前及治疗后 1 周、2 周的变化情况; 28 d 终点时评价机械通气时间、住重症监护病房(ICU)时间、气压伤发生率、急性生理学与慢性健康状况评分系统 I (APACHE I) 和多器官功能障碍综合征(MODS)评分改善情况及 28 d 病死率。结果 两组患者入院治疗前淋巴细胞亚群 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$); 在治疗后 1 周时即降至最低值, 2 周后开始回升, 两组同期比较差异有统计学意义(均 $P < 0.01$); 两组患者 28 d 终点时机械通气时间、住 ICU 时间、APACHE I 和 MODS 评分改善情况及 28 d 病死率比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$), 而气压伤发生率无明显差异($P > 0.05$)。结论 大承气汤有免疫调节功能, 可以缩短行机械通气严重脓毒症患者的机械通气及住 ICU 时间, 改善 APACHE I 和 MODS 评分, 提高治愈率; 但不能减少气压伤的发生率。

【关键词】 严重脓毒症; 机械通气; 中药; 大承气汤

中图分类号: R285.6; R631 文献标识码: A DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2010.04.003

Clinical investigation on effect of Dachengqi decoction (大承气汤) in 38 patients with severe sepsis under mechanical ventilation YU Dan-feng, HU Ma-hong, JIN Dong, WENG Yin-yan, ZHANG Geng. Zhejiang Province Tongde Hospital, Hangzhou 300012, Zhejiang, China

【Abstract】 Objective To explore a more effective therapeutic method of integrated traditional Chinese and Western medicine with higher successful rate of saving the patients of severe sepsis under mechanical ventilation (MV). **Methods** Seventy-five MV patients with severe sepsis were randomly divided into two groups. The control group ($n=37$) accepted the routine western therapies, including anti-infection, liquid infusion in resuscitation, glucocorticoid, MV and nutrition support. The treatment group ($n=38$) received similar western routine therapies with addition of traditional Chinese medicine [TCM, nasal feeding with Dachengqi decoction (大承气汤)]. CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ lymphocytes numbers of patients in the two groups were recorded before and after the treatment at 1 week and 2 weeks. At the study endpoint, the time of MV support, time in intensive care unit (ICU), incidence of barotrauma, acute physiology and chronic health evaluation I (APACHE I) score, multiple organ dysfunction syndrome (MODS) score and 28-day mortality were also recorded after the treatment. **Results** CD3⁺, CD4⁺ and CD8⁺ lymphocytes of all patients decreased to the minimum after 1 week of treatment, from 2 weeks they began to elevate. In the comparisons between the two groups in these lymphocyte subgroups at admission before the treatment, there were no statistical significant differences (all $P > 0.05$); after treatment, the differences were statistically significant in the comparisons at corresponding time points (all $P < 0.01$). At the 28-day endpoint, the time of MV support, time in ICU and 28-day mortality were decreased, and the improvement in APACHE I score and MODS score was seen in the treatment group; in the comparisons of the above factors between the two groups, there were statistical significant differences (all $P < 0.05$), but the incidence of barotrauma showed no statistical significance ($P > 0.05$). **Conclusion** Dachengqi decoction has immunological regulatory functions. For severe septic patients under MV, this TCM therapy definitely can shorten the time of MV and ICU stay, improve the APACHE I and MODS scores, and elevate the curative rate as compared with the application of routine western method alone. However, the treatment cannot decrease the incidence of barotrauma.

【Key words】 Severe sepsis; Mechanical ventilation; Traditional Chinese medicine; Dachengqi decoction

脓毒症是目前重症监护病房(ICU)中主要死亡原因之一, 尽管临床上采用了强力的抗感染、早期规范化的液体复苏、皮质激素的适当应用, 以及近年来受关注的免疫调节等治疗, 但其病死率仍居高不下。2006 年 1 月至 2009 年 12 月对本院 ICU 38 例行机械通气的严重脓毒症住院患者在西医常规治疗基础

上联合大承气汤治疗, 根据治疗终点评价患者机械通气时间、住 ICU 时间、气压伤发生率、急性生理学与慢性健康状况评分系统 I (APACHE I) 和多器官功能障碍综合征(MODS)评分改善情况及 28 d 病死率, 以观察其疗效, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料及分组: 将 75 例患者按随机数字表法分为两组, 中西医结合治疗组(观察组)38 例中男 26 例, 女 12 例; 年龄 17~70 岁, 平均(60.16 ±

基金项目: 浙江省中医药管理局课题(2006c150)

作者简介: 余丹凤(1967-), 女(汉族), 浙江省人, 医学硕士, 副主任医师, Email: zjtdydf@yahoo.com.cn.

20.84)岁;西医对照组 37 例中男 23 例,女 14 例;年龄 19~69 岁,平均(62.49±19.83)岁。纳入标准:并发呼吸衰竭(呼衰)而需行机械通气,符合美国胸科医师协会/危重病医学会(ACCP/SCCM)的严重脓毒症诊断标准,年龄≥12 周岁或≤70 周岁,性别不限。排除标准:年龄>70 周岁或<12 周岁;恶性肿瘤;合并各种急慢性传染病。两组患者性别、年龄等临床资料比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),有可比性。

1.2 治疗方法:对照组采用西医常规治疗(包括抗感染、液体复苏、激素、机械通气、营养支持等);观察组在对照组常规治疗基础上加用中药大承气汤鼻饲,疗程视病情而定。大承气汤组方:生大黄(后下)12 g,炒枳实 12 g,厚朴 15 g,芒硝(冲服)9 g。

1.3 观察指标及方法:①观察比较两组患者入院治疗前及治疗后 1 周、2 周淋巴细胞亚群 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 的变化,采用流式细胞术(FCS)进行测定;②评价两组患者 28 d 终点指标,如机械通气时间、住 ICU 时间、气压伤发生率、APACHE I 和 MODS 评分改善情况及 28 d 病死率。

1.4 统计学方法:采用 SPSS 13.0 软件处理,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用方差分析和 t 检验;计数资料以率表示,率的比较采用 χ^2 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者淋巴细胞亚群 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 的变化比较(表 1):两组患者治疗后 1 周淋巴细胞亚群 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 即降至最低值,2 周后开始回升;且两组治疗后同期比较差异均有统计学意义(均 $P<0.01$)。

表 1 两组 28 d 生存患者淋巴细胞亚群 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 变化比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺
观察组	治前	35	0.45±0.10	0.23±0.06	0.10±0.03
	治后 1 周	35	0.35±0.07 ^b	0.19±0.05 ^b	0.08±0.03 ^b
	治后 2 周	35	0.58±0.12 ^b	0.37±0.08 ^b	0.18±0.04 ^b
对照组	治前	27	0.45±0.09	0.23±0.06	0.09±0.03
	治后 1 周	27	0.24±0.06	0.10±0.02	0.05±0.03
	治后 2 周	27	0.43±0.09	0.28±0.07	0.12±0.04

注:与对照组同期比较,^b $P<0.01$

2.2 两组患者 28 d 终点指标比较(表 2):与对照组比较,观察组患者机械通气时间、住 ICU 时间缩短,APACHE I 和 MODS 评分改善,治愈率提高,病死率降低(均 $P<0.05$),但并不能减少气压伤的发生率($P>0.05$)。

表 2 两组患者 28 d 终点指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	机械通气时间 ($\bar{x}\pm s, d$)	住 ICU 时间 ($\bar{x}\pm s, d$)	气压伤发生率 [% (例)]
观察组	38	6.59±4.24 ^a	10.23±3.67 ^a	2.63(1)
对照组	37	9.29±4.68	12.91±4.33	5.41(2)

组别	例数	APACHE I 评分 ($\bar{x}\pm s, 分$)	MODS 评分 ($\bar{x}\pm s, 分$)	28 d 病死率 [% (例)]
观察组	38	7.05±4.26 ^a	2.69±2.24 ^a	7.89(3) ^a
对照组	37	10.40±8.20	5.74±3.97	27.03(10)

注:与对照组比较,^a $P<0.05$

3 讨论

近年来对于脓毒症及感染性休克的认识从原来的组织水平深入到细胞分子水平,由原来的微循环缺血缺氧学说发展为目前的炎症因子失控学说。天然免疫应答在过去的几十年曾一度被认为只是免疫系统应答外界刺激的一种低等形式,但随着对免疫系统的深入了解,天然免疫系统的重要性也逐渐为越来越多的人所接受^[1]。更有学者提出了脓毒症的肠休克学说,认为胃肠道细菌、毒素的移位是严重创伤、感染、休克及外科手术后并发脓毒症及感染性休克,甚至 MODS 的最主要因素^[2]。其机制主要是机体创伤后应激或全身免疫状况低下,全身血流重新分布,加剧胃肠道黏膜缺血缺氧,从而使胃肠道黏膜屏障功能受损,胃肠道内细菌、毒素在全身播散,进一步加重机体炎症反应和器官损害^[3]。临床上时常遇到没有明显感染灶,却全身炎症反应剧烈的患者,通常是由于细菌、毒素移位所致的肠源性感染。采用“菌毒并举、标本兼治”等中西医结合方法治疗脓毒症的新治疗措施,吸取了中西医之长,在现代医学抗感染、维持有效循环、营养代谢支持及重症监测治疗的基础上,积极发挥中药清热解毒、清腑攻下、活血化瘀、扶正祛邪的优势,以提高临床疗效、降低病死率。

动物实验和临床研究都显示,中西医结合治疗脓毒症、感染性休克的效果优于单纯西医疗法,主要表现在改善血流动力学,增加微循环灌注,清除氧自由基,降低炎症因子水平,以及减少病死率等方面^[4-6],这可能与中药具有多作用途径、多作用靶点和多作用环节的治疗特点有关。钟恺立等^[7]认为大承气汤治疗急性呼吸窘迫综合征(ARDS)有效。崔克亮等^[8]认为大承气汤结合西医治疗全身炎症反应综合征(SIRS)能够调节患者的免疫功能,也可改善 MODS 病情。武若君等^[9]观察了大承气汤灌肠对 MODS 的影响,结果两组患者肠鸣音恢复时间、肛门排气时间、腹胀消退时间、MODS 好转及恢复时

间均具有明显差异,说明该方可改善 MODS 患者的器官功能。陈德昌等^[10]认为大黄对 MODS 有较好的治疗作用,其药理作用机制可能通过胃肠道机制实现。更有学者认为大黄具有抑制一氧化氮(NO)及诱导型一氧化氮合酶(iNOS)活性,抑制粒细胞聚集和减轻自由基生成的功效^[11]。万幸等^[12]选用酵母多糖诱导小鼠 SIRS 模型,给予大承气汤后,观察到大承气汤在治疗 SIRS 过程中可以有效抑制内毒素的转移和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)等炎症反应性细胞因子的产生。杨文修等^[13]研究证明,大承气汤对巨噬细胞的免疫功能有双向调节作用,适量的大承气汤可促进正常巨噬细胞释放 TNF- α , TNF- α 可激活 T、B 淋巴细胞,促进其分泌 IL-1、IL-6 和干扰素;此外还能显著抑制 TNF- α 的过量释放,避免或减轻继而造成的对多种组织功能的损伤。李玉梅等^[14]研究大承气汤改善阳明腑实喘满证患者肺通气功能和肺组织病变的机制,认为大承气汤具有改善肺水肿,促进水肿液的吸收,促进肺泡上皮细胞增生、特别是 I 型肺泡上皮细胞增生,改善肺泡通气/血流比例,保护多器官功能及内环境,促进损伤修复的作用。

严重脓毒症属祖国传统医学中的“厥证”、“脱证”范畴,是由于各种原因导致机体气机逆乱、气血运行失常所致的一种急危重症,其中医病机为正虚邪实。急则治其标,故予大承气汤以峻下热结。方中以大黄泻热通便、荡涤肠胃,为君药;芒硝助大黄泻热通便,并能软坚润燥,为臣药;二药相须为用,峻下热结之力甚强。积滞内阻,则腑气不通,以厚朴、枳实行气散结,消痞除满,并助芒硝、大黄推荡积滞以加速热结之排泄,共为佐使。中医认为“肺与大肠相表里”。有研究也证明,大承气汤具有抑制血清内毒素、降低炎症细胞因子、双向免疫调节、抗菌、改善肺水肿、促进肺泡上皮增生、特别是 I 型肺泡上皮细胞增生、保护多器官功能、促进损伤修复等作用,可以治疗机械通气所致胃肠胀气等。分析大承气汤对肺部影响的作用机制可能是:①患者早期排气、排便减轻了腹腔压力,从而减弱了对膈肌的机械刺激;②减少了细菌及毒素移位,从而减轻对肺脏的损害;③减少炎症介质产生,稳定细胞内环境,减轻肺间质水肿、

微血栓形成等病理改变,从而减轻肺损伤。

本研究中分别采用西医常规治疗(抗感染、液体复苏、激素、机械通气、营养支持等)和在西医常规治疗基础上加用中药治疗(大承气汤鼻饲)两种方法,结果观察到两组患者在治疗后 1 周时淋巴细胞亚群 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 即降至最低值,治疗 2 周后开始回升,观察组的改善程度显著优于对照组;并且观察组患者 28 d 终点时机械通气时间、住 ICU 时间、APACHE I 和 MODS 评分情况及 28 d 病死率均较对照组显著改善,而两组气压伤发生率差异无统计学意义。可以认为:大承气汤有免疫调节功能,可以缩短行机械通气严重脓毒症患者的机械通气时间、住 ICU 时间,改善 APACHE I 和 MODS 评分,提高治愈率,降低病死率,但并不能减少气压伤的发生率。

参考文献

- [1] Janeway CA Jr, Medzhitov R. Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol*, 2002, 20:197-216.
- [2] Ackland G, Grocott MP, Mythen MG. Understanding gastrointestinal perfusion in critical care: so near, and yet so far. *Crit Care*, 2000, 4(5):269-281.
- [3] Pastores SM, Katz DP, Kvetan V. Splanchnic ischemia and gut mucosal injury in sepsis and the multiple organ dysfunction syndrome. *Am J Gastroenterol*, 1996, 91(9):1697-1710.
- [4] 江光明, 万兰清, 马超英, 等. 开闭与固脱法抗大鼠肠系膜上动脉结扎所致休克的实验研究. *中国医药学报*, 1994, 9(1):39-40.
- [5] 金妙文, 周仲英, 张世琦, 等. 理气活血开闭固脱法治疗感染性休克的研究. *中国中西医结合杂志*, 1995, 15(10):589-591.
- [6] 余林中, 吴锐, 陈红, 等. 凉膈散对小鼠内毒素血症模型微循环的影响. *中药药理与临床*, 1996, 12(2):1-3.
- [7] 钟恺立, 田丹, 黄莺. 大承气汤联合机械通气治疗急性呼吸窘迫综合征疗效观察. *中国中西医结合急救杂志*, 2006, 13(5):288-290.
- [8] 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. *中国中西医结合急救杂志*, 2003, 10(1):12-15.
- [9] 武者君, 李秦, 刘京涛, 等. 大承气汤灌肠在多器官功能障碍综合征中的临床应用. *中国现代医学杂志*, 2003, 13(2):76-77.
- [10] 陈德昌, 杨兴景, 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. *中国中西医结合急救杂志*, 2002, 9(1):6-8.
- [11] 尹刚, 王志强, 黄美蓉. 肉苁蓉对感染性休克大鼠急性肺损伤的影响. *中医药学报*, 2004, 32(3):62-64.
- [12] 万幸, 刘倩娟, 王培训. 大承气汤对全身性炎症反应干预作用的实验研究. *广州中医药大学学报*, 2003, 20(2):153-156.
- [13] 杨文修, 王辉, 刘曼, 等. 大承气汤和大黄对巨噬细胞免疫活性的双向调节作用. *天津中医药*, 2004, 21(1):53-57.
- [14] 李玉梅, 朱晓梅, 章忱, 等. 大承气汤改善家兔实验性肺水肿及多脏器损害的病理学研究. *药学实践杂志*, 2002, 20(4):215-220.

(收稿日期:2010-03-02)

(本文编辑:李银平)

中文核心期刊 中国科技核心期刊 中国精品科技期刊
 欢迎订阅国家级期刊《中国中西医结合急救杂志》
 全国各地邮局订阅, 邮发代号:6-93, 定价:每期 10 元, 全年 60 元
 2010 年以前的刊物可在本刊社邮购部购买, 电话:022-23197150