

• 论著 •

直肠滴入通腑理肺汤对严重脓毒症 / 多器官功能障碍综合征患者胃肠功能调节作用的临床研究

李兰, 陈立, 黄瑞峰, 邱兴磊, 张龙海, 郭军

(贵阳中医学院第一附属医院急诊与重症医学科, 贵州 贵阳 550001)

【摘要】目的 观察直肠滴入通腑理肺汤对严重脓毒症 / 多器官功能障碍综合征 (MOTS) 患者胃肠功能的调节作用及其可能机制。**方法** 选择本院重症医学科 (ICU) 收治的严重脓毒症 / MOTS 患者 98 例, 按随机数字表法分为对照组 (49 例) 和通腑理肺汤组 (49 例), 两组均给予内科常规治疗, 通腑理肺汤组在常规治疗基础上直肠缓慢滴入通腑理肺汤; 对照组在常规治疗基础上每日给予等量生理盐水直肠滴入, 均每日 2 次。于治疗前、治疗 3 d、7 d 观察两组患者临床症状、中医证候学积分、C-反应蛋白 (CRP) 水平、胃液 pH 值、胃排空试验、腹腔内压力、急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分、MOTS 病情严重程度评分的变化, 并进行胃肠功能障碍疗效评价。**结果** 通腑理肺汤组患者临床症状较对照组明显改善, 两组治疗后中医证候学积分 (分) 均有所降低, 治疗 7 d 与对照组同期比较差异有统计学意义 (6.2 ± 1.3 比 10.9 ± 3.7 , $P < 0.05$) ; 胃肠功能障碍疗效评分显示显效、有效及总有效率均明显高于对照组 (显效率: 55.1% 比 30.6%, 有效率: 20.4% 比 12.2%, 总有效率: 75.50% 比 42.80%, 均 $P < 0.05$) ; 两组血清 CRP 水平 (mg/L)、胃排空试验 (ml)、腹腔内压力 ($\text{cm H}_2\text{O}$, 1 cm H₂O = 0.098 kPa)、APACHE II 评分 (分)、MOTS 病情严重程度评分 (分) 均明显降低, 而胃液 pH 值明显增高, 且通腑理肺汤组上述指标的改善程度明显优于对照组, 以治疗 7 d 变化更显著 (CRP: 12.5 ± 5.3 比 17.3 ± 6.3 , 胃液 pH 值: 6.97 ± 1.59 比 6.27 ± 1.84 , 胃排空试验: 65 ± 49 比 150 ± 58 , 腹腔内压力: 7.3 ± 4.1 比 12.5 ± 5.4 , APACHE II 评分: 11.5 ± 6.1 比 15.9 ± 5.3 , MOTS 病情严重程度评分: 9.5 ± 3.9 比 13.8 ± 4.7 , $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。**结论** 通腑理肺汤直肠滴入能够有效地改善严重脓毒症 / MOTS 患者的临床症状, 显著降低中医证候学积分、血清 CRP 水平、腹腔内压力水平及 APACHE II 评分及 MOTS 病情严重程度评分, 提高胃液 pH 值, 改善及调节胃肠功能, 显著提高治疗严重脓毒症 / MOTS 患者胃肠功能障碍的有效率, 其可能机制与其降低血 CRP 水平、减轻炎症反应及降低腹腔内压力等密切相关。

【关键词】 严重脓毒症 / 多器官功能障碍综合征; 胃肠功能; 直肠滴入; 通腑理肺汤

中图分类号: R285.6; R631.4 文献标识码: A DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2012.04.006

A clinical research on regulation of gastrointestinal function by rectal instillation of Tongfu Lifei soup in patients with severe sepsis or multiple organ dysfunction syndrome LI Lan, CHEN Li, HUANG Rui-feng, QIU Xing-lei, ZHANG Long-hai, GUO Jun. Emergency Department and Intensive Care Unit of the First Hospital of Guiyang Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550001, Guizhou, China
Corresponding author: GUO Jun, Email: guojun1982-2005@163.com

【Abstract】Objective To study the regulation of gastrointestinal function and possible mechanism of rectal instillation of Tongfu Lifei soup in patients with severe sepsis or multiple organ dysfunction syndrome (MOTS). **Methods** Ninety-eight patients with severe sepsis or MOTS in Intensiv Care Unit (ICU) of this Hospital were selected, and they were randomly divided into control group (group A, 49 cases) and Tongfu Lifei soup group (group B, 49 cases). Conventional treatment was given to the two groups, additionally, in group B, Tongfu Lifei soup instillation via rectum was applied, while in group A, the same amount of normal saline was instilled into the rectum, both twice a day. Before the treatment and 3 days and 7 days after treatment, the changes of clinical symptoms, traditional Chinese medicine (TCM) symptom scores, C-reactive protein (CRP) level, gastric juice pH value, gastric emptying test, intra-abdominal pressure, acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score, MOTS severity score were observed, and the therapeutic effect of gastrointestinal dysfunction was evaluated in the two groups. **Results** The improvement of clinical symptoms of group B was significantly better than that of group A, after treatment, the TCM symptom scores of the two groups were lower, on the 7th day, the score in group B compared with that of the same time in group A had statistical significant difference (score: 6.2 ± 1.3 vs. 10.9 ± 3.7 , $P < 0.05$) ; the gastrointestinal dysfunction score showed marked effectiveness and effectiveness, and the total effective rate were obviously higher in group B than those in group A (marked effectiveness: 55.1% vs. 30.6%, effectiveness: 20.4% vs. 12.2%, the total effective rate: 75.50% vs. 42.80%, all $P < 0.05$) ; The CRP level in serum, gastric emptying test, intra-abdominal pressure, APACHE II score and the MOTS severity score of the two groups were markedly decreased, while the gastric juice pH value was significantly increased, and the improvement degree of above indexes in group B were obviously better than those in group A ; the changes of CRP (mg/L), gastric emptying test (ml), intra-abdominal pressure ($\text{cm H}_2\text{O}$, 1 cm H₂O = 0.098 kPa), APACHE II score and the gastric juice pH value after the treatment for 7 days were more significant (CRP: 12.5 ± 5.3 vs. 17.3 ± 6.3 , gastric emptying test: 65 ± 49 vs. 150 ± 58 , intra-abdominal pressure: 7.3 ± 4.1 vs. 12.5 ± 5.4 , APACHE II score: 11.5 ± 6.1 vs. 15.9 ± 5.3 , MOTS severity score: 9.5 ± 3.9 vs. 13.8 ± 4.7 , gastric juice pH value: 6.97 ± 1.59 vs. 6.27 ± 1.84 , $P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusions** Rectal

instillation of Tongfu Lifei soup can effectively improve the clinical symptoms of patients with severe sepsis/MODS, such as fever, abnormal bowel movements and digestive tract bleeding, etc, significantly reduce the TCM symptom scores, blood CRP level, intra-abdominal pressure, APACHE II score and MODS severity score, increase gastric pH value, improve and regulate gastrointestinal function, significantly increase the therapeutic efficacy of patients with severe sepsis/MODS and gastrointestinal dysfunction. The mechanism is possibly related to the reduction of CRP level, inflammatory reaction and intra-abdominal pressure closely.

【Key words】 Severe sepsis/multiple organ dysfunction syndrome; Gastrointestinal function; Rectal instillation; Tongfu Lifei soup

严重脓毒症及多器官功能障碍综合征(MODS)是临床工作中的急危重症,近年来其发病率和病死率呈逐年增加的趋势,据不完全统计每年有数百万人发病,且病死率达25%以上,研究结果显示早期干预及治疗可明显改善其预后^[1]。胃肠功能障碍所致的内毒素释放、肠道菌群移位现认为是严重脓毒症、MODS的始动因素之一,因此,早期、有效的胃肠功能调节在严重脓毒症及MODS患者的治疗过程中越来越受到关注^[2]。本科在验证国家中医药管理局临床协作组脓毒症方案的基础上,于严重脓毒症及MODS患者发病早期即直肠滴入科室协定方通腑理肺汤,结果发现在该类患者胃肠功能调节上起到一定的临床疗效,本研究中通过对严重脓毒症/MODS患者早期辨证运用通腑理肺汤直肠滴入,观察此方法对严重脓毒症/MODS患者胃肠功能的调节作用及可能的机制。

1 研究对象与方法

1.1 一般资料:选择2008年1月至2012年1月本院重症医学科(ICU)收治的符合纳入标准的严重脓毒症/MODS患者98例作为研究对象:①符合严重脓毒症/MODS的诊断标准^[3];②急性生理学与慢性健康状况评分系统II(APACHE II)评分≥10分;③MODS病情评分≥12分;④既往无胃肠功能基础疾病。排除:①治疗未到7 d死亡或出院者;②脑死亡者;③治疗不依从者。98例患者中男性48例,女性50例;年龄53~96岁,平均(61.5±14.3)岁。

1.2 分组及治疗方法:根据研究对象就诊的时间顺序按所分配到的编号段进行编号,按随机数字表的原则,给每一编号一个对应的随机数,按这个随机数将入选患者分为对照组(49例)、通腑理肺汤组(49例)。两组均按照严重脓毒症治疗指南^[1]积极进行早期液体复苏、抗感染、控制血糖、维持内环境平衡、营养支持、机械通气等治疗。通腑理肺汤组在常规

基金项目:贵州省中医药管理局项目(201178);贵阳中医学院项目(ZYYCX11009)

通信作者:郭军,Email:guojun1982-2005@163.com

作者简介:李兰(1964-),女(汉族),贵州省人,硕士生导师,主任医师。

治疗基础上早期辨证运用通腑理肺方:大黄3 g,芒硝10 g,连翘10 g,黄芩10 g,杏仁10 g,白芨5 g,三七1.5 g,厚朴3 g(颗粒剂由广东三九药业股份有限公司生产),伴有虚证者加黄芪10 g,严重腹泻者调整大黄用量,每次用温水200 ml充分溶解,直肠缓慢滴入,保留20 min,每日2次。对照组在常规治疗基础上每日给予生理盐水200 ml直肠滴入,保留20 min,每日2次,7 d为1个疗程。

本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批准,所有治疗取得患者或家属的知情同意。

1.3 观察指标及方法

1.3.1 临床症状:观察两组患者出现排便时间、排便次数、出血控制时间、肠鸣音恢复、体温、退热时间的变化。

1.3.2 其他检测指标:两组均于治疗前以及治疗3 d、7 d静脉采血3 ml,用速率散射比浊法检测C-反应蛋白(CRP)含量,并进行胃液pH值、胃排空试验、腹腔内压力测定,评估APACHE II评分、中医证候学积分^[4]和胃肠功能障碍、MODS病情严重程度评分^[5]的变化。

1.4 疗效评价标准:显效为胃肠功能障碍评分减少≥3分;有效为胃肠功能障碍评分减少≥1分;无效为用药后原胃肠功能障碍无减轻;加重为新出现胃肠功能障碍;总有效=显效+有效。

1.5 统计学处理:使用SPSS 16.0统计软件进行分析,计量资料用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,分类变量用百分数表示。两组间连续变量之间的比较用独立样本t检验;率或构成比的比较用 χ^2 检验;组内前后连续变量之间的比较采用配对t检验;所有分析都采用双侧检验法, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般资料比较:两组患者治疗前性别、年龄、基础疾病、血清CRP、胃液pH值、胃排空试验、腹腔内压力、APACHE II评分、MODS病情严重程度评分、胃肠功能障碍评分等因素比较差异无统计学意义(均 $P>0.05$),有可比性。

2.2 临床症状比较(表1):通腑理肺汤组患者出现

排便时间、出血控制时间、肠鸣音恢复时间、退热时间均较对照组明显缩短,排便次数明显增多(均 $P<0.05$),体温比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者均未出现剧烈腹泻。

2.3 血清CRP、胃液pH值、胃排空试验、腹腔内压力、APACHE II评分、MODS病情严重程度评分

分比较(表2):两组治疗后血清CRP水平、胃排空试验、腹腔内压力、APACHE II评分、MODS病情严重程度评分均较治疗前明显降低,而胃液pH值明显增高,差异均具有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。且通腑理肺汤组上述指标改善程度均明显优于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

2.4 中医证候学积分比较(表2):两组治疗前中医证候学积分比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后有所降低,治疗7d与对照组同期比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.5 胃肠功能疗效比较(表3):通腑理肺汤组显效、有效及总有效率均明显高于对照组(均 $P<0.05$)。

3 讨论

现代医学逐渐认识到胃肠道功能受损而导致的肠道菌群失调、菌群移位及内毒素释放等在严重脓毒症/MODS患者疾病发展过程中扮演着重要的角色,严重影响着患者的临床预后,但目前现代医学在改善危重症患者胃肠功能方面治疗方法有限,医疗费用昂贵,且效果不理想,中医药对内毒素导致机体损伤保护作用的研究日渐增多,且临床疗效良好^[6]。结合王今达教授“三证三法”的经验^[7],本研究从祖

表1 两组临床症状比较

组别	出现排便时间 ($\bar{x}\pm s$, d)	排便次数 ($\bar{x}\pm s$, 次/日)	出血控制时间 ($\bar{x}\pm s$, d)	肠鸣音恢复时间 ($\bar{x}\pm s$, d)	体温 ($^{\circ}$ C)	退热时间 ($\bar{x}\pm s$, d)
对照组	5.2±1.1(44)	1.1±0.3(44)	4.1±1.7(8)	5.3±2.5(49)	39.7(12)	6.1±2.6(12)
通腑理肺汤组	3.8±1.5(49) ^a	2.2±1.4(49) ^a	3.5±1.8(15) ^a	3.5±1.2(49) ^a	39.5(9)	4.3±1.5(9) ^a

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;括号内为病例数

表3 两组胃肠功能疗效比较

组别	例数	显效[例(%)]	有效[例(%)]	无效[例(%)]	加重[例(%)]	总有效率(%)
对照组	49	15(30.6)	6(12.2)	19(38.8)	9(18.4)	42.80
通腑理肺汤组	49	27(55.1) ^a	10(20.4) ^a	9(18.4)	3(6.1)	75.50 ^a

注:与对照组比较,^a $P<0.05$

国医学理论出发,通过直肠滴入通腑理肺汤,观察严重脓毒症/MODS患者治疗前后临床症状改善、中医证候学积分及胃肠功能变化情况,结果发现,通腑理肺汤组能有效改善发热、排便异常及消化道出血等临床症状,显著降低中医证候学积分、APACHE II评分、MODS病情严重程度评分、血清CRP水平及腹腔内压力,提高胃液pH值,改善患者胃肠功能,促进危重病患者疾病恢复。

中医学认为肺主宣发肃降,与大肠相表里,胃肠传导功能是肺肃降功能的延续,这些都为“肺胃功能密切相关性”的理论奠定了基础,因此,胃肠正常生理功能的维持有赖于肺气肃降功能正常,同时肺气肃降功能正常维持有赖于胃肠传导功能正常,两者相互影响。在此理论的指导下,由本科李兰教授指导研制成的通腑理肺汤,全方组方严谨,配伍精当,方中大黄、芒硝消积润下、通腑泻浊;连翘、黄芩、杏仁清上焦邪热、开肺气,有提壶揭盖之意;厚朴健脾消食、理气导滞;白及、三七生肌排毒,化瘀止血,全方具有理气开肺、健胃导滞、通腑排毒之功,临床应用多年,显示出对严重脓毒症/MODS患者有良好的肺、胃功能保护作用,且未见不良反应发生,同时用药途

表2 两组患者血清CRP、胃液pH值、胃排空试验、腹腔内压力、APACHE II评分、MODS病情严重程度评分、中医证候学积分比较($\bar{x}\pm s$)

	时间	例数	CRP (mg/L)	胃液pH值	胃排空试验 (ml)	腹腔内压力 (cm H ₂ O)	APACHE II 评分(分)	MODS病情严重 程度评分(分)	中医证候学 积分(分)
对照组	治疗前	49	30.4±10.3	3.81±0.63	330±145	20.5±10.7	23.3±10.7	16.8±6.9	29.8±9.4
	治疗后3d	49	23.1±8.7	5.28±1.85 ^a	260±120 ^a	16.6±6.5	20.3±8.1	14.1±5.3	18.7±3.1
	治疗后7d	49	17.2±6.3 ^a	6.27±1.84 ^b	150±58 ^b	12.5±5.4 ^b	15.9±5.3 ^b	13.8±4.7 ^a	10.9±3.7 ^b
通腑理肺汤组	治疗前	49	29.7±9.4	3.77±0.75	345±130	19.8±9.8	23.9±9.6	17.5±6.4	28.2±10.1
	治疗后3d	49	18.9±8.7 ^{ac}	5.95±1.71 ^{ac}	170±115 ^{bd}	12.7±6.3 ^{bc}	17.9±6.7 ^{ac}	12.7±4.3 ^b	14.5±6.4
	治疗后7d	49	12.5±5.3 ^{bd}	6.97±1.59 ^{bd}	65±49 ^{bd}	7.3±4.1 ^{bd}	11.5±6.1 ^{bd}	9.5±3.9 ^{bd}	6.2±1.3 ^{bc}

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$,^b $P<0.01$;与对照组同期比较,^c $P<0.05$,^d $P<0.01$;1 cm H₂O=0.098 kPa

径上创新性地选择直肠滴入,直达病所,以达通腑泄浊的目的,使邪气从大肠而走。本研究结果显示,直肠滴入通腑理肺汤能够显著增加排便次数及缩短排便周期,减少消化道出血的发生率及出血时间,提高消化道出血止血率,减轻腹胀情况,降低腹腔内压力,增强胃排空能力,显著降低中医证候学积分,明显改善患者胃肠功能。

中医学认为“腑以通为用”,胃肠道是排出浊邪的主要渠道,其传导作用正常依赖于肺气肃降,若肺气失于肃降,难以推动浊邪自肠道排出,则大量毒邪聚集在肠道之中,损伤肠道,成为毒邪入侵的新途径,这与现代研究认为肠功能衰竭致胃肠道细菌、毒素的移位是脓毒症/MODS 的主要因素的理论相一致^[8]。研究表明肠黏膜上皮细胞坏死,肠黏膜通透性增加,修复能力降低,肠黏膜屏障受损,为致病微生物的入侵打开了大门,进一步导致肠源性内毒素血症,加快了 MODS 的发展^[5]。因此从理论上讲,通腑泄浊对脓毒症/MODS 患者炎症反应控制应具有较好的疗效。有研究认为“肺与大肠相表里,肺热邪甚而移于大肠”,肺为娇脏,大便不通极易导致肺失宣降而致肺脏受伤,因此用中药通理攻下法以釜底抽薪,达到治疗阳明腑实而防治肺损伤的目的^[9]。CRP 是一种急性时相反应蛋白,在急性创伤和感染时其血液中浓度急剧升高,CRP 等炎症介质能促进炎症发展,加剧肠黏膜组织损伤,与脓毒症/MODS 的发生发展密切相关。本研究通过直肠滴入通腑理肺汤,监测治疗前后脓毒症/MODS 患者血清炎症反应因子 CRP 水平,结果显示患者的 CRP 水平明显升高,这与既往的研究结果一致;经治疗后两组 CRP 水平均降低,但通腑理肺汤组血清 CRP 降低水平较对照组显著。因此认为,直肠滴入通腑理肺汤能显著降低血清 CRP 水平,减轻炎症反应,减轻胃肠黏膜组织损伤,改善胃肠功能,而这是其调节胃肠功能作用的可能机制之一,与李志军等^[10]实验研究结果相近。

现代医学研究显示,机体应激后许多攻击因子导致胃黏膜损伤的程度取决于胃液的酸度^[11],并且认为胃液 pH 值、胃排空试验、腹腔内压力值等能较好地反映胃肠道的消化吸收功能、肠黏膜屏障功能、肠道动力;同时因其能较为准确地反映胃肠道黏膜表面的灌注、组织氧供、胃肠动力等而较多地应用于临床,目前膀胱压是反映腹腔内压力的金指标,反映患者腹压情况^[12],本研究结果显示治疗组治疗后腹腔内压力较治疗前及对照组明显降低,提示直肠滴入通腑理肺汤能够显著降低腹腔内压力,改善胃肠

道黏膜表面的血液灌注,改善缺氧,这可能是其调节胃肠功能作用的另一可能机制。此外,现代医学还认为胃肠道菌群失调及移位在脓毒症/MODS 患者疾病发生发展中发挥巨大作用,因此,直肠滴入通腑理肺汤亦可能通过调节胃肠道菌群及抑制菌群移位来调节和保护胃肠道功能,但因为本研究资料有限,有待于今后进一步研究。

总之,本研究显示直肠滴入通腑理肺汤能明显改善患者临床症状,降低中医证候学积分、腹腔内压力水平、APACHE II 评分及 MODS 病情严重程度评分,提高胃液 pH 值,减少腹胀、消化道出血、便秘等消化道症状,改善及调节胃肠功能,显著提高治疗有效率,而这种作用机制可能与其降低腹腔内压力及血清 CRP 水平,减轻炎症反应有关。

参考文献

- [1] 姚咏明,黄立峰,林洪远.《2008 国际严重脓毒症和脓毒性休克治疗指南》概要.中国危重病急救医学,2008,20(3):135-138.
- [2] 黎介寿.肠功能障碍.中国胃肠外科杂志,1998,1(1):1-3.
- [3] Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest, 1992, 101(6):1644-1655.
- [4] 刘清泉,梁腾霄,刘红旭,等.血必净注射液治疗脓毒症的多中心临床研究.北京中医,2007,26(1):15-18.
- [5] 董军,张淑文,王宝恩.肠功能障碍与多器官功能障碍综合征.中国危重病急救医学,2005,17(12):764-767.
- [6] 李志军.菌毒炎并治与多器官功能障碍综合征.中国中西医结合急救杂志,2004,11(6):381-383.
- [7] 王今达,李志军,李银平,等.从“三证三法”辨证论治脓毒症.中国危重病急救医学,2006,18(11):643-644.
- [8] 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.
- [9] 李志军,李银平,王今达.肺与大肠相表里学说与多器官功能障碍综合征.中国中西医结合急救杂志,2004,11(3):131-132.
- [10] 李志军,王东强,胡顺鹏,等.菌毒炎并治对脓毒症大鼠模型影响的肝基因芯片研究.中国危重病急救医学,2009,21(1):44-47.
- [11] 高英丽,朱京慈.颅脑损伤后应激性溃疡的发病机制及预防.中华创伤杂志,2005,21(6):478-479.
- [12] 钱淑清,何茵.腹腔压力监测在外科重症监护病房观察中的应用研究.护理研究,2005,19(7):581-583.

(收稿日期: 2012-04-12)

(本文编辑:李银平)

• 广告目次 •

- | | | |
|------------------------|-------|----|
| ① 广东天普药业: 天普洛安 | | 封二 |
| ② 天津红日药业: 血必净注射液 | | 插页 |
| ③ 珠海健帆: 血液灌流器 | | 插页 |
| ④ 天津生化制药: 胺碘酮 | | 封三 |
| ⑤ 江苏新晨: 艾贝宁®盐酸右美托咪定注射液 | | 封四 |