

“通腑泻肺方”对脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征患者肺肠功能的影响

程璐 鲁俊 陈明祺 陈秋华 周海琪 王醒 蒋华

(南京中医药大学附属医院, 江苏南京 210029)

摘要 目的:探讨通腑泻肺方对脓毒症相关的急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者肺氧合、肠黏膜屏障功能及炎症介质水平的影响。方法:将收住入院的常规治疗脓毒症相关的ARDS患者随机分为治疗组和对照组,每组20例,对照组给予脓毒症及ARDS的常规治疗,并予温开水鼻饲,治疗组在对照组常规治疗的基础上,给予鼻饲通腑泻肺方,2组均连续治疗7d。观察2组患者治疗前及治疗后第4天、第7天血气分析、肠黏膜屏障、脂质过氧化相关指标及炎症因子指标的变化。结果:2组患者治疗后第4天氧合指数、丙二醛,第7天氧合指数、二胺氧化酶、白介素-6比较差异有统计学意义($P<0.05$),第7天碱剩余水平比较差异有显著统计学意义($P<0.01$)。结论:通腑泻肺方可改善脓毒症合并ARDS患者氧合功能和肠黏膜屏障功能,抑制炎症因子释放。

关键词 脓毒症 急性呼吸窘迫综合征 通腑泻肺方 肠黏膜屏障 鼻饲 中西医结合疗法 血气分析 炎症因子

中图分类号 R631.05 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2018)12-0030-03

基金项目 江苏省中医药管理局项目(LZ13046)

脓毒症是宿主对感染应答失调所致的威胁生命的器官功能障碍^[1],器官功能障碍是脓毒症的核心。而肺是脓毒症最早及最易受到攻击的

脏器,因而脓毒症常并发急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS),结合胃肠道功能障碍所致的内毒素释放、肠道菌群易位是

改善患者的氧化应激损伤相关。独活寄生汤口服治疗与熏蒸治疗疗效差异不明显,多样化的给药途径可以更好地满足临床需求。有关中药剂量与疗效的相关性及时效性尚有待进一步研究和探讨。

参考文献

- [1] 中华医学会糖尿病分会.中国2型糖尿病防治指南[M].北京:北京大学医学出版社,2014:138.
- [2] 钟玲,吴世和,郭常辉,等.尼莫通治疗糖尿病周围神经病变疗效观察[J].中国糖尿病杂志,1999,7(1):48.
- [3] 刘砾砾,夏宁.糖尿病周围神经病变研究进展[J].广西医科大学学报,2010,27(2):317.
- [4] 杨昕,刘志民.氧化应激和炎症反应与初诊2型糖尿病合并周围神经病变的关系[J].现代中西医结合杂志,2017,26(4):346.
- [5] BROWNLEE M.The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism[J].Diabetes,2005,54(6):1615.
- [6] 周蓓,董萍,李吟,等.加减独活寄生汤熏蒸联合依帕司他治疗糖尿病周围神经病变疗效观察[J].河北中医,2016,38(8):1198.
- [7] 哲剑虹.独活寄生汤化裁联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经

病变临床观察[J].陕西中医,2017,38(1):49.

- [8] 朱禧星.现代糖尿病学[M].上海:复旦大学出版社,2012:333.
- [9] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002.
- [10] 中国中医药学会内科学会消渴病专业委员会.消渴病(糖尿病)中医分期辨证与疗效评定标准[J].中国医药学报,1993,8(3):54.
- [11] 葛红霞.从虚、瘀论治糖尿病周围神经病变[J].河北中医,2009,31(2):209.
- [12] 胡绍文,郭瑞林.实用糖尿病学[M].北京:人民军医出版社,1998:2271.
- [13] 潘晓丽,叶红莲,冯雪梅.电流感觉阈值测试在2型糖尿病小纤维神经病变的早期诊断价值[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2016,23(6):398.

第一作者:崔杰(1970—),女,本科学历,主治医师,研究方向为糖尿病及其并发症的诊疗。
15032766598@qq.com

收稿日期:2018-05-29

编辑:吴宁

脓毒症发展加重的关键。根据中医藏象学说中“肺与大肠相表里”理论,前期研究发现通腑泻肺法治疗脓毒症大鼠能改善低氧血症和代谢性酸中毒,减轻肺水肿和肺组织病理损伤^[2]。本研究自拟中药通腑泻肺方应用于临床,观察其对患者氧合及脏器功能保护作用,并探讨其作用机制如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选择2015年3月至2017年3月南京中医药大学附属医院重症医学科收治的脓毒症合并ARDS,中医辨证符合痰热壅肺证的患者共计40例。按照数字表法随机分为治疗组和对照组。治疗组20例,其中男性16例,女性4例;年龄 (71.95 ± 10.10) 岁;急性生理和慢性健康评分(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II) (22.3 ± 2.6) 分。对照组20例,其中男性13例,女性7例;年龄 (66.90 ± 12.74) 岁;APACHE II评分 (21.7 ± 2.7) 分。2组患者年龄、性别、APACHE II评分比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。所有患者均完成0d和4d的观察指标收集,其中治疗组有3例因死亡或出院等原因未完成7d的观察指标收集,对照组有1例因自动出院未完成7d的观察指标收集。

1.2 诊断标准 脓毒症诊断参照“拯救脓毒症运动”治疗指南制定的诊断标准^[3]。ARDS诊断参照2012年欧洲危重症协会提出的柏林定义及诊断标准^[4]。

1.3 纳入标准 (1)年龄18~80周岁;(2)符合脓毒症及ARDS诊断标准;(3)中医辨证属于痰热壅肺证;(4)接受机械通气。

1.4 排除标准 (1)妊娠期、哺乳期妇女;(2)严重的肝肾功能不全或影响其生存的严重疾病,如恶性肿瘤或艾滋病等;(3)病情危重,不能经鼻饲或灌肠给药者;(4)过敏体质或已知对本药成分过敏者。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予西医常规治疗,包括控制原发病如加强感染灶的引流,合理应用抗生素(如碳青霉烯类、头孢类、糖肽类等),机械通气辅助呼吸,肺保护通气策略,稳定循环,免疫调理和营养支持治疗,连续性床边血液滤过等。100mL温开水鼻饲,2次/d。

2.2 治疗组 在对照组治疗基础上经鼻胃管或鼻肠管鼻饲通腑泻肺方汤剂:生大黄12g,枳实12g,厚朴9g,葶苈子20g,桑白皮20g,青皮12g。中药由南京中医药大学附属医院中药房提供,并由本院中药煎药室统一熬制,每剂200mL,分早晚2次鼻饲。

2组患者均以治疗7d为1个疗程,疗程中第4天及第7天观察疗效。

3 疗效观察

3.1 观察指标

3.1.1 动脉血气分析、氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) 2组均于治疗前(0d)、治疗第4天及第7天测定动脉血气分析,计算氧合指数,测定碱剩余(BE)。

3.1.2 肠屏障功能及脂质过氧化标记物 采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验法,测定2组患者治疗前、治疗第4天及第7天血清二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)、丙二醛(malonaldehyde, MDA)水平,试剂盒由上海朗顿生物科技有限公司生产,严格遵守试剂盒使用说明执行。我院检验科测定相同时间段一氧化氮(nitric oxide, NO)水平。

3.1.3 炎症介质指标 测定2组患者治疗前、治疗第4天及第7天血清肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)水平,检测由我院检验科完成。

3.2 统计学方法 用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示正态分布的连续变量资料,用中位数及四分位数表示非正态分布的连续变量资料,用百分比表示分类变量资料。应用Student's *t*检验或Wilcoxon秩和检验分析计量资料,应用卡方检验或Fisher's精确检验分析分类资料。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,以 $P < 0.01$ 为差异有显著统计学意义。应用STATA 13.0软件分析所有结果。

3.3 治疗结果

3.3.1 2组动脉血气分析比较 见表1。

表1 治疗组与对照组动脉血气分析指标比较

组别	时间	例数	pH	PaCO_2 (mmHg)	氧合指数	BE (mmol/L)
治疗组	0d	20	7.44 ± 0.09	42.37 ± 13.71	186.10 ± 67.50	4.55 ± 6.33
	4d	20	7.42 ± 0.07	$47.55 \pm 5.52^*$	$244.75 \pm 71.86^{***}$	3.98 ± 4.81
	7d	17	7.42 ± 0.05	$42.24 \pm 6.88^*$	$292.88 \pm 67.08^{***}$	$3.48 \pm 2.44^{**}$
对照组	0d	20	7.40 ± 0.09	34.49 ± 7.91	190.35 ± 59.01	0.31 ± 7.19
	4d	20	7.41 ± 0.09	36.42 ± 7.69	$234.60 \pm 64.8^{\Delta}$	-0.06 ± 4.88
	7d	19	7.20 ± 0.35	37.27 ± 5.86	$237.47 \pm 64.93^{\Delta}$	-1.51 ± 3.55

注:与本组治疗前比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$;与对照组同时期比较, $*P < 0.05$,

$**P < 0.01$ 。

3.3.2 2组肠屏障功能、脂质过氧化标记物及炎症因子指标比较 见表2。

4 讨论

脓毒症是机体对于感染的一种“失控自主反应”，最终导致危及生命的器官功能衰竭^[1]。肺脏是脓毒症最易受损伤的靶器官，感染所引起失控的炎症反应导致

大量炎性介质及细菌毒素入血，炎症细胞聚集于肺组织内，导致肺上皮细胞以及血管内皮细胞受损，ARDS的本质正是全身性炎症反应在肺部的表现。胃肠功能障碍在危重症的发展加重进程中起关键作用，肠黏膜屏障受损后，细菌、内毒素侵入血液循环，促进炎症介质介导的瀑布效应，从而引发多器官功能障碍综合征。

作为中医藏象学说的重要组成部分，“肺与大肠相表里”的学术思想源于黄帝内经。《灵枢·经脉》云：“肺手太阴之脉，起于中焦，下络大肠，上膈属肺”，表明肺与大肠在生理功能上联系密切，《素问·咳论》曰：“肺咳不已，则大肠受之。大肠咳状，咳而遗矢”，表明了肺与大肠在病理上存在相互影响和传变关系，肺病日久可以影响大肠的功能。肺气肃降，大肠得以正常传化糟粕；腑气通畅，肺才能更好地调节呼吸和全身气机。

脓症患者多伴有不同程度的腹胀、大便不通等肠功能障碍的表现，其中医治疗原则应坚持肠肺同治的原则。实验研究发现，肺通气功能障碍、肠黏膜屏障功能受损、全身及肺脏局部炎症反应水平明显升高、肺肠组织黏膜免疫的同步反应是ARDS“肺肠同病”的主要病理特征；通腑泻肺中药具有多途径、多靶点的疗效机制，通过改善肺通气和肠屏障功能，减低全身及局部炎症反应水平，调节肺肠黏膜免疫应答等实现患病机体的整体调节^[5]。亦有研究发现中医“肺肠同治”可缓解ARDS模型大鼠肺功能的下降，缓解肠屏障功能损伤情况^[6]。

本研究自拟通腑泻肺方以肺肠同治法治疗脓毒症相关ARDS。方中选用了通腑药中最具代表性的大黄，通腑泻热，平胃下气；枳实破气消积、化痰消痞；厚朴行气导滞，降逆平喘；大黄、枳实、厚朴三药配伍为小承气汤，具“通腑”之功效。葶苈子、桑白皮泻肺平喘、利水消肿；青皮疏肝理气，消积导滞；葶苈子、桑白皮和青皮三药合用，有“泻肺”之效。整个方药组成使用通腑药物促进胃肠蠕动，排出污浊，减少肠道内毒素的吸收。同时考虑脓毒症肠病易及肺的演变

表2 治疗组与对照组肠屏障功能、脂质过氧化标记物及炎症指标比较

组别	时间	例数	DAO (Ku/L)	MDA (μmol/L)	NO (μmol/L)	TNF-α (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)
治疗组	0d	20	4.97±3.03	7.59±2.62	43.97±21.66	30.61±18.62	161.56±72.55
	4d	20	3.44±2.57	5.07±1.96 ^{▲▲}	28.57±14.87 [▲]	20.09±11.68 [▲]	95.88±63.83 ^{▲▲}
	7d	17	2.14±1.05 ^{▲▲}	3.22±1.51 ^{▲▲}	19.97±11.08 ^{▲▲}	11.23±6.40 ^{▲▲}	40.69±31.82 ^{▲▲}
对照组	0d	20	4.46±2.92	7.28±2.91	42.84±20.03	31.04±14.64	175.07±65.08
	4d	20	3.59±2.22	6.98±3.65 [*]	29.22±22.96	22.51±12.05	94.00±48.21 ^{▲▲}
	7d	19	3.37±1.73 [*]	3.65±2.01 ^{▲▲}	21.86±12.64 ^{▲▲}	14.05±8.39 ^{▲▲}	80.50±53.94 ^{▲▲}

注：与本组治疗前比较，[▲] $P<0.05$ ，^{▲▲} $P<0.01$ ；与对照组同时期比较，^{*} $P<0.05$ 。

特点，在脓毒症尚未出现肺病或症状较轻时使用泻肺药物泻肺利水，减轻肺部症状，也可避免肺病及肠。

该临床研究的结果论证了“肺与大肠相表里”理论在脓毒症治疗中的指导意义，为临床上应用通腑泻肺法治疗脓毒症提供了生物学依据。适时使用通腑泻肺法，可使胃肠蠕动增强，促进排便或排气，腹压降低后，胸肌运动幅度增大，直接改善患者的呼吸功能，恢复肺与大肠的正常生理状态，打破毒物滞留引起的恶性循环，保护肠黏膜屏障，减轻炎症反应，减轻氧化应激，从而防止病情进一步发展，其作用机制尚有待于深入研究。

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.
- [2] 蒋华, 周江, 陈明祺, 等. 通腑泻肺法对脓毒症大鼠的肺保护作用研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2015, 5 (22): 248.
- [3] DELLINGER R P, LEVY M M, RHODES A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012[J]. Intensive Care Med, 2013, 39 (2): 165.
- [4] RANIERI VM, RUBENFELD GD, THOMPSON BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition[J]. JAMA, 2012, 307: 2526.
- [5] 刘恩顺, 孙增涛, 苏景深, 等. ARDS“肺肠同病”的病理特征与通腑泻肺中药作用机制的实验研究[J]. 世界中医药, 2014, 9 (4): 415.
- [6] 李建, 杨英伟, 刘恩顺, 等. 通腑泻肺方对ALI/ARDS大鼠肺肠功能的影响[J]. 世界中医药, 2014, 9 (4): 412.

第一作者：程璐（1984—），女，医学硕士，主治医师，从事重症医学临床工作。

通讯作者：蒋华，医学博士，副主任中医师。
weloveyx@126.com

收稿日期：2018-06-27

编辑：吕慰秋