

防治抗生素相关性腹泻不可忽视血瘀证

刘琳 徐国丽 姚卫海 郭玉红 裴晓璐 刘清泉 董子亮

(首都医科大学附属北京中医医院,北京,100010)

摘要 目的:研究血瘀证对抗生素相关性腹泻(Antibiotic-Associated Diarrhea, AAD)发病率的影响及其在AAD证型分布中所占比例。方法:对2012年2月至2013年2月在我院ICU病房接受抗生素治疗的216例病例进行回顾性调查,研究血瘀证、非血瘀证患者接受抗生素治疗后AAD的发病率;血瘀证在AAD证型分布中所占的比例;引发AAD合并血瘀证的病理机制。结果:血瘀证患者接受抗生素治疗后AAD发病率45.26% > 非血瘀证者31.67%, $P < 0.05$;其中,脾气亏虚患者合并血瘀证者发生AAD几率58.33% > 非血瘀证者12.50%, $P < 0.05$;湿浊内阻患者合并血瘀证者发生AAD几率62.50% > 非血瘀证者19.23%, $P < 0.05$;脾虚湿浊患者合并血瘀证者发生AAD几率75.00% > 非血瘀证者27.27%, $P < 0.05$ 。在AAD证型分布中,血瘀证比例为29.63%,仅次于脾虚痰湿证64.20%居第二。在导致AAD合并血瘀证的病理机制中,痰饮瘀血互化占54.17%。结论:血瘀证、特别是脾虚湿阻型患者在合并血瘀证时更易发生AAD;血瘀证是AAD证型分布中的重要组成部分,其地位仅次于脾虚痰湿证;在多数情况下,导致AAD合并血瘀证的病理机制是痰饮瘀血互化。

关键词 血瘀证;抗生素相关性腹泻;瘀血;脾虚湿阻;发病率;证型分布

Attentions to Blood Stasis Syndrome when Preventing and Treating Antibiotic-associated Diarrhea

Liu Lin, Xu Guoli, Yao Weihai, Guo Yuhong, Zhou Aiguo, Xu Guangxun, Fan Shengkai, Pei Xiaolu, Liu Qingquan, Dong Ziliang
(Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100010, China)

Abstract Objective: To study the effect of blood stasis syndrome on the onset rate of AAD. **Methods:** Retrospective study was conducted on the 216 patients admitted to ICU in our hospital from 2012 February to 2013 February and treated with antibiotics, in the aspects of onset rate of AAD on patients with and without blood stasis syndrome, the percentage AAD was taking among the syndrome patterns of AAD, as well as the mechanism of AAD complicated with blood syndrome. **Results:** The onset rate of AAD on blood stasis patients treated by antibiotics was 45.26%, which was higher than that of the non-blood stasis patients ($P < 0.05$). Among all the syndrome patterns of AAD, blood stasis took 29.63%, which was after the spleen deficiency accompanying phlegm. Among the pathological causes of AAD complicated with blood stasis, the phlegm and blood stasis took the percentage of 54.17%. **Conclusion:** Patients with blood stasis especially complicated with spleen deficiency are more easily to get AAD. Blood stasis is the most important syndrome in AAD syndrome patterns. The pathological mechanism of AAD accompanying with blood stasis is phlegm and blood stasis.

Key Words Blood stasis; Antibiotic-associated diarrhea, AAD; Spleen deficiency; Onset rate; Syndrome pattern distribution

中图分类号:R255.7;R256.34 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2014.03.004

抗生素相关性腹泻(Antibiotic-Associated Diarrhea, AAD)属中医泄泻范畴,“脾虚湿胜”被公认为AAD的重要发病机制。通过回顾性调查我们发现,除上述因素外血瘀证对AAD的发病起重要影响作用,是其证型分布的重要组成部分。

1 一般资料及方法

回顾我院ICU病房2012年2月至2013年2月接受抗生素治疗病例216例,男性130例,女性86例;平均年龄(76±12.7)岁;其中肺部感染148例,腹腔内感染15例,泌尿系感染12例,皮肤软组织感染3例,手术后33例,其他5例;发病者平均接受抗生素治疗(7.54±6.87)d。AAD诊断依据《中华人民共和国卫生部·医院感染诊断标准(试行)》^[1],中医辨证参照

《中华人民共和国国家标准·中医临床诊疗术语证候部分》^[2]、《中医诊断学》^[3],血瘀证诊断参照“中药新药研究指导原则(试行)”^[4],回顾性调查血瘀证、非血瘀证患者接受抗生素治疗后AAD的发病率;血瘀证在AAD证型分布中所占比例;导致AAD合并血瘀证的病理机制。采用SPSS 11.5软件进行统计分析,各组数据均以均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计量资料采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

1) 216例患者发生AAD共81例,发病率为37.5%,与以往研究数据1.86%~40%^[16]相符。a. 血瘀证、非血瘀证患者接受抗生素治疗后AAD发病率,

见表 1。b. 血瘀因素对脾气亏虚患者 AAD 发病率的影响, 见表 2。c. 血瘀因素对湿浊内阻患者 AAD 发病率的影响, 见表 3。d. 血瘀因素对脾虚湿阻患者 AAD 发病率的影响, 见表 4。e. 血瘀因素对其他证型患者 AAD 发病率的影响, 见表 5。

表 1 血瘀证、非血瘀证患者接受抗生素治疗后 AAD 发病率

证型	病例数	AAD 例数	发病率(%)
非血瘀证	120	38	38/120(31.67)
血瘀证	95	43	43/95(45.26)
P 值			0.041

表 2 血瘀因素对脾气亏虚患者 AAD 发病率的影响

证型	病例数	AAD 例数	发病率(%)
非血瘀证	8	1	1/8(12.50)
血瘀证	12	7	7/12(58.33)
P 值			0.040

表 3 血瘀因素对湿浊内阻患者 AAD 发病率的影响

证型	病例数	AAD 例数	发病率(%)
非血瘀证	26	5	5/26(19.23)
血瘀证	8	5	5/8(62.50)
P 值			0.019

表 4 血瘀因素对脾虚湿阻患者 AAD 发病率的影响

证型	病例数	AAD 例数	发病率(%)
非血瘀证	11	3	3/11(27.27)
血瘀证	8	6	6/8(75.00)
P 值			0.040

表 5 血瘀因素对其他证型患者 AAD 发病率的影响

证型	病例数	AAD 例数	发病率(%)
非血瘀证	76	29	29/76(38.16)
血瘀证	67	25	25/67(37.31)
P 值			0.917

2) 对 81 例 AAD 进行辨证: 湿热内蕴 15 例(18.52%); 湿浊内阻 6 例(7.41%); 脾气亏虚 3 例(3.70%); 脾虚湿阻 11 例(13.58%); 气阴亏虚 10 例(12.35%); 邪热内陷 6 例(7.41%), 寒热错杂 1 例(1.23%); 寒湿中阻 1 例(1.23%); 肾气亏虚 4 例(4.94%); 痰瘀互结 10 例(12.35%); 痰瘀互结气阴两伤 2 例(2.47%); 脾虚湿阻兼有瘀血 4 例(4.94%); 气虚血瘀 2 例(2.47%); 阴虚血瘀 3 例(3.70%); 气滞血瘀 3 例(3.70%)。

81 例 AAD 病例中, 血瘀证 24 例; 脾虚、痰湿型病例 52 例, 其中合并血瘀证病例 16 例占 30.77%。血瘀证在 AAD 证型分布中的比例为 29.63%, 仅次于脾虚

痰湿证 64.20% 居第二, 为 AAD 证型分布的重要组成部分。

3) 24 例 AAD 合并血瘀证, 按血瘀的成因进行分类, 见表 6。

表 6 24 例 AAD 合并血瘀证按血瘀的成因分类表

	痰饮	气虚	阴虚	气滞	阳虚
例数	13	2	3	3	3
致病率 (%)	13/24 (54.17%)	2/24 (8.33%)	3/24 (12.5%)	3/24 (12.5%)	3/24 (12.5%)

3 结论

血瘀证、特别是脾虚湿阻型患者合并血瘀证时更易发生 AAD; 血瘀证在 AAD 证型分布中所占比例仅次于脾虚痰湿证居第二, 为 AAD 证型分布的重要组成部分; 在多数情况下, 导致 AAD 合并血瘀证的病理机制是痰饮瘀血互化。

4 讨论

AAD 指伴随着抗生素的使用而发生的无法用其他原因解释的腹泻^[5], 属中医“泄泻”范畴。

该病的发生除与抗生素的使用^[6-8]有关, 还受到年龄、基础病、侵袭性干预手段等高危因素的影响^[9-10]。国外报道罹患率为 5%~39%^[11-12], 国内报道为 1.86%~40%^[13], 近年还在呈上升趋势^[14], 这与近些年抗生素的使用率升高、侵袭性干预手段增多, 特别是随着人口老龄化医院收治的患者基础病愈来愈重、越来越复杂有很大关系。现代医学证实: 血瘀证与高龄、肺部感染、糖尿病、心力衰竭、肾衰、肿瘤、手术、MODS、免疫低下等促发 AAD 的危险因素高度相关^[15-23]。

中医将不能及时排出和消散停于体内的离经之血, 或由于血行不畅壅遏于经脉、瘀积于脏腑组织器官的血液, 称为瘀血, 由瘀血内阻引起的病变称为血瘀证。清代著名医学家王清任在谈及血瘀与泄泻的关系时就曾指出: “腹肚作泻, 久不愈者, 必瘀血为本”(《医林改错》)。正常生理状态下, 水谷之精气得脾之健运, 赖胃阳腐熟煦蒸, 或化为血或化为津液。而那些需要大量、长期使用抗生素的患者, 往往暴病、重病、久病在身, 正气亏耗, 脏腑功能失调, 脾胃受损, 体内水湿停聚, 气机壅遏, 以致“湿气不行, 凝血蕴裹而不散, 津液涩渗, 着而不去, 而积皆成矣”(《灵枢·百病始篇》), 津血同源, 痰瘀相关, 痰饮与瘀血由于气机的障碍而互相影响、互患^[24], 相互转化, 共同消长^[25], 最终形成痰饮瘀血相合, 腹泻缠绵不休的局面。瘀血既是病理产物, 也是致病因素, 自古有“瘀血不去, 新血不生, 瘀血愈甚, 气血愈虚”之说, 血瘀证的存在势必会加重腹泻

的程度和复杂性,使病势迁延,临床中危重症患者AAD发病率更高,病情也更重^[26-28]。研究数据显示,在脾虚、湿阻、脾虚湿阻型患者中,合并血瘀证者AAD发病率明显高于非血瘀证者,且具有统计学意义;而在其他证型患者中,血瘀因素对AAD发病率的影响未显示出统计学意义。我们分析,这是由于脾虚、痰湿、血瘀源于相同的病理基础,三方面存在相互协同作用,脾虚湿阻所引发的病理效应在血瘀因素的作用下被不断放大,进而在此类患者中形成更高的腹泻发病趋势。因此,在AAD的防治过程中,对脾虚湿阻合并血瘀证的患者要特别提高警惕,针对病因进行治疗时,在健脾止泻基础上还应做到痰瘀并治。

中医认为“泄泻之本,无不由于脾胃”(《景岳全书·泄泻》),“脾虚湿胜”被公认为AAD发病的重要机制^[29-30]。早在1994年,学者们在一项关于脾虚大鼠血液动力学的研究中发现:脾虚造模后的试验动物其血流动力学处于典型的血瘀状态^[31];随后的一份研究报告则证实:脾虚血瘀状态可以导致试验动物肠道出现菌群失调^[32]。近年虽然也曾经报道过一些成功运用活血化瘀法治疗泄泻的案例,包括“徐氏从痰论治慢性腹泻30例”^[33]、“章氏等以活血化瘀为主治疗腹泻108例”^[34]均取得满意疗效。但是客观地讲,目前关于AAD证型的研究还相对集中在“脾肾亏虚与湿浊内盛”^[29-30]上,针对血瘀证的研究则明显不足。

此次研究使我们认识到AAD的发病与血瘀证有关,在AAD的防治过程中把握血瘀证的治疗或将对疾病的预后产生重要影响。下一步我们计划对“AAD动物模型的血液流变学特征”“药物干预AAD对试验动物血液流变学的影响”以及“中医健脾化痰活血法治疗AAD的临床疗效”展开研究,以期获得血瘀证与AAD有关的更多证据,探求防治AAD的新策略。

参考文献

[1] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行)[S]. 北京: 中华人民共和国卫生部, 2001: 10-12.

[2] 国家技术监督局. GB/T16751.2-1997 中医临床诊疗术语证候部分[S]. 北京: 中国标准出版社, 1997.

[3] 李灿东, 吴承玉. 全国中医药行业高等教育“十二五”规划教材·全国高等中医药院校规划教材(第9版): 中医诊断学[M]. 3版. 北京: 中国中医药出版社, 2012.

[4] 郑筱萸. 中药新药研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 383-385.

[5] Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea[J]. N Engl J Med, 2002, 346(5): 334-339.

[6] Thomas C, Stevenson M, Riley TV. Antibiotics and hospital acquired Clostridium difficile-associated diarrhea: a systematic review[J]. Antimicrob Chemother, 2003, 51(6): 1339-1350.

[7] Ackemann G, thomalla S, Ackemann F, et al. Prevalence and characteris-

tics of bacteria and host factors in an outbreak situation of antibiotic-associated diarrhea[J]. J Med Microbiol, 2005, 54(pt2): 149-153.

[8] 周雪艳. 抗生素相关性腹泻的发病机制[J]. 中国微生物学杂志, 2004, 16(6): 376-377.

[9] Wilcox M, Minton J. Role of antibody response in outcome of antibiotic-associated diarrhea[J]. Lancet, 2001, 357(9251): 158-159.

[10] 李小叶, 郑爱平, 单沙林. 危重症患者抗生素相关性腹泻的临床分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2003, 13(12): 1161-1162.

[11] 杨雪松, 郑芝田, 伪膜性肠炎//郑芝田主编. 胃肠病学[M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 839-843.

[12] Mcfarland LV. Epidemiology, risk factors and treatment for antibiotic associated diarrhea[J]. Dig. Dis, 1998, 16: 292-307.

[13] 时国朝, 邓伟吾. 第4代头孢菌素-头孢匹罗[J]. 中国新药与临床杂志, 1999, 18(2): 106-108.

[14] Valiquette L, Low DE, Pépin J, McGeer A. Clostridium difficile infection in hospitals: a brewing storm[J]. CMAJ, 2004, 171(1): 27-29.

[15] 熊符, 骆卢娟, 汪凡军. 血液流变学在常见几种疾病检测中的临床意义[J]. 中国血液流变学杂志, 2002, 12(1): 62-64.

[16] 吴祎, 朱贵力. 活血化瘀法治疗肺部感染[J]. 黑龙江中医药, 2010, 2: 57-58.

[17] 孙静, 史利卿. 肺部感染兼血瘀证患者的临床观察[J]. 世界中西医结合杂志, 2012, 7(9): 791-793.

[18] 祁棕强. 从痰论治糖尿病[J]. 实用中西医结合杂志, 1996, 9(8): 493.

[19] 李晓娜, 徐厚谦. 心力衰竭病机探讨[J]. 光明中医, 2009, 24(4): 637-638.

[20] 赵文鹏, 刘建. 慢性肾功能衰竭证治浅谈[J]. 河北中医, 2003, 25(4): 282-283.

[21] 刘惠惠. 肿瘤转移与微观血瘀证的临床及实验研究[J]. 现代中医, 1996, 9(4): 224.

[22] 俞兴群, 聂卫群, 李远思. 益气活血法治疗为重症患者60例临床分析[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2006, 7(13): 228-230.

[23] 张书芬, 王雅贤, 张鹏宇. 血府逐瘀汤对小鼠免疫功能的影响[J]. 北京中医药大学学报, 1998, 21(5): 34-35.

[24] 张斯特, 张斯杰. 试探瘀水互患的必然性[J]. 河南中医, 1981, (4): 16-17.

[25] 董汉良. 试谈痰瘀相关[J]. 中医杂志, 1980, 21(9): 7.

[26] 王旭东, 滕立英, 朱立. 老年危重症患者抗生素相关性腹泻109例临床分析[J]. 中国临床医生, 2011, 39(5): 38-40.

[27] 是若春, 张新征, 方雷, 等. 重症监护室抗生素相关性腹泻临床分析[J]. 中华全科医师杂志, 2006, 5(1): 23-25.

[28] Oughton MT, Miller MA. Clinical and epidemiological aspects of Clostridium difficile[J]. Clin Microbiol Newslatter, 2008, 30(12): 87-95.

[29] 王硕, 齐文生. 中西药治疗抗生素相关性腹泻现状分析[J]. 北京中医药, 2012, 29(11): 879-882.

[30] 孙乐, 刘冬梅. 抗生素相关性腹泻中西医结合研究进展[J]. 光明中医, 2012, 27(4): 841-842.

[31] 黄熙, 任平, 文爱东, 等. 脾虚大鼠的川芎嗪药物动力学特征与血液流变学[J]. 中国中西医结合杂志, 1994, 14(3): 159-161.

[32] 任平, 黄熙, 马援, 等. 脾虚血瘀大鼠肠道菌群和川芎嗪的药物动力学特征初探[J]. 中药药理与临床, 1994, 10(2): 40-42.

[33] 徐爱秀. 从痰论治慢性腹泻30例[J]. 湖北中医杂志, 2001, 23(5): 34.

[34] 章剑今, 余逸波, 沈顺琴, 等. 以活血化瘀为主治疗腹泻108例临床观察[J]. 中西医结合杂志, 1991, 11(2): 112-113.