

清肺承气颗粒对“大肠腑实证”所致 ALI/ARDS 患者的治疗作用

杜超 傅强 崔乃强 翁欣 余杨梓 闫丽娜 李静 祁蕾

(天津市南开医院, 天津, 300100)

摘要 目的:探讨清肺承气颗粒对“大肠腑实证”所致 ALI/ARDS 患者的治疗作用。方法:本研究采用了全国多中心随机双盲对照研究模式,制定“大肠腑实证”所致 ALI/ARDS 患者的纳入标准和排除,严格参照标准选取研究对象;将满足入组排除标准的患者通过中国中医科学院提供的中央随机系统将患者随机分为治疗组和对照组,分别给予清肺承气颗粒和安慰剂,观察两组患者的血常规、生化检查、尿常规、便常规、L/M 比值、血气分析等,并记录两组患者死亡率、住院时间、住院费用等预后指标。结果:入组时,两组患者的年龄、性别分布以及病情严重程度(APACHE-II 评分)无统计学意义。经清肺承气颗粒治疗后,治疗组患者氧和指数显著高于对照组,而对照组患者 APACHE-II 评分、死亡率、住院时间、住院费用等显著低于对照组。结论:清肺承气颗粒治疗大肠腑实证所致 ALI/ARDS 患者具有较好的临床疗效,不仅对今后的临床工作具有一定的指导作用,还为“肺与大肠相表里”理论提供了实证。

关键词 清肺承气颗粒;大肠腑实证;ALI/ARDS;治疗;预后

Effect of Qingfeichengqi Granules on Bowel Repletion Induced ALI/ARDS

Du Chao, Fu Qiang, Cui Naiqiang, Wen Xin, Yu Yangzi, Yan Lina, Li Jing, Qi Lei

(Nankai Hospital of Tianjin, Tianjin 300100, China)

Abstract Objective: To explore effect of Qingfeichengqi granules on bowel repletion induced ALI/ARD. **Methods:** A random, double blinded and multi-center control study was conducted with strict recruitment criteria. Patients were randomly divided into treatment group and control group, respectively given Qingfeichengqi granules and placebo. The indicators including blood routine examination, biochemical test, routine urine test, stool test, L/M ratio, blood gas analysis were observed, and prognosis index such as mortality, hospitalization time and expenses were recorded. **Results:** The baselines of patients before treatment in terms of age, sex distribution, and APACHE-II score were not significantly different between the two groups. After the treatment, the oxygen index of patients in treatment group was significantly higher than that of the control group. The APACHE-II score, prognosis index such as mortality, hospitalization time and expenses were much lower in the treatment group. **Conclusion:** Qingfeichengqi granules has satisfactory therapeutic effect in treating bowel repletion induced ALI/ARDS, which not only plays an instructive part for future clinical practice, but also provides evidence to support the theory of “exterior-interior relation of lung and large intestine”.

Key Words Qingfeichengqi granules; Bowel repletion; ALI/ARDS; Treatment; Prognosis

中图分类号:R221;R256.1 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2014.04.002

“肺与大肠相表里”是中医学中脏腑学说的重要基本理论之一。脏腑表里相关理论是中医脏象学说从整体功能状态把握和认识人体生命活动的理论。在临床中,严重急腹症与腹部大手术后均可出现大肠腑实证,可影响肺的宣发肃降功能,导致肺功能损害,甚至出现呼吸衰竭。在吴咸中院士的领导下,1995 年崔乃强等^[1]报告了重症急腹症和腹部大手术后出现的多脏器功能障碍综合征(Multiple Organ Dysfunction Syndrome, MODS),采用通里攻下法治疗获得良好疗效;1998 年赵卫川、崔乃强等^[2]观察了肠内压与肠道内毒

素转运的关系及中药大承气汤的影响,认识到了肠腔内压与肠道内毒素入血关系密切,通里攻下具有一定的治疗作用;1998 年赵琪、崔乃强等^[3]报告了通里攻下法对 MODS 状态下的炎性细胞因子水平、线粒体功能与蛋白合成的影响;2000 年以来,崔乃强等^[4]开始观察重症腹内感染所致器官衰竭时炎细胞信号转导和免疫失衡的某些规律,以及通里攻下法对其调整作用,取得了重大研究成果。孙元莹等^[5]认为肠道是人体最大的细菌、内毒素的生产地和储存库。在创伤和感染等应激情况下,肠道的屏障功能受到损害,大量的细菌

基金项目:国家 973 计划““肺与大肠相表里”脏腑相关理论的应用基础研究第三分课题基于大肠腑实证肠黏膜屏障损伤与肺 ALI/ARDS 发生相关性的肺与大肠相表里相关研究”(编号:2009CB522703)

通信作者:傅强,天津市河北区中山路 1 号,天津市第四中心医院, E-mail: fq@medmail.com.cn

和内毒素经过门静脉和肠系膜进入体循环,形成肠源性内毒素经过门静脉和肠系膜进入体循环,形成肠源性内毒素血症和细菌移位,并激发细胞因子和其他炎性介质的连锁反应,诱发急性呼吸窘迫综合征(Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS)。总之,遵循“肺与大肠相表里”理论,我们发现大肠腑实证可导致肺损害。同时,采用通里攻下法治疗此类患者,可获得良好的临床效果。但目前尚未发现采用通里攻下为主,结合清热化痰治疗对“大肠腑实证”所致急性肺损害(Acute Lung Injury, ALI)/ARDS 患者的治疗作用。为此我们以“大肠腑实证”导致了 ALI/ARDS 的患者为研究对象,采用清肺承气颗粒治疗,评估该方剂对此类患者的治疗作用。

1 对象和方法

1.1 病例选择及分组 本课题采用了全国多中心的随机双盲对照研究模式,分设 4 个临床观察分中心(天津市南开医院、天津医科大学静海医院、大连医科大学附属第一医院、江苏省无锡市第三人民医院),参照以下纳入排除标准纳入研究病例。

纳入标准:1)年龄 ≥ 18 岁及 ≤ 70 岁的成年患者;2)具有“大肠腑实证”合并 ALI/ARDS 患者,符合中医大肠腑实及喘证;3)患者的 APACHE II 评分 ≥ 6 分;4)征得患者或家属知情同意。

排除标准:1)孕妇或哺乳期妇女、儿童;2)晚期肿瘤垂危状态;3)患者处于濒死状态(估计在 12 h 内死亡);4)已存在严重慢性脏器功能障碍;5)患者正在进行有可能干扰本研究的其他治疗研究;6)由于某些原因不能坚持本治疗方案。

注:大肠腑实证诊断标准(参照卫生部 1993 年《中药新药临床研究指导原则》^[6]):身热(体温 37.4°C 以上)或潮热,汗少或无汗或手足骤然汗出,不恶寒,口干,大便干结难行或热结旁流,腹胀满或腹痛拒按或绕脐痛,舌红苔黄而干或舌红焦黑起刺,脉沉实有力或沉数或滑数。其病机为阳明燥热与糟粕互结。

急性肺损伤诊断标准(参照 1992 年欧美联席会议推荐的诊断标准):1)急性起病;2)低氧血症, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$;3)胸片显示双肺浸润阴影;4)肺动脉嵌入压(PAWP) $\leq 18 \text{ mmHg}$,或临床除外心源性因素。

符合纳入标准,并不具备排除标准中所列情况的患者进行了入组观察。患者入组后根据中国中医科学院数据管理课题组制定的随机平台对患者进行随机分组。本实验得到了天津市南开医院医学伦理审查委员会的批准。

纳入患者的平均年龄为(50.82 ± 10.44)岁,以中老年患者居多,其中男性 128 例,女性 79 例,男性显著多于女性患者。入组时平均 APACHE - II 评分(10.45 ± 2.37)。具体见表 1。

表 1 入组患者的一般情况

病例数	年龄(岁)	性别 M/F	APACHE - II 评分
207	50.82 ± 10.44	129/78	10.45 ± 2.37

1.2 治疗方案 对于原发病及其引发的脓毒症的抗生素使用、液体治疗、器官功能支持及外科手术等治疗方案参照欧洲危重病医学会(ESICM)、美国危重病医学会(SCCM)和国际感染论坛(ISF)等 2004 年公布的《重症脓毒症和脓毒症休克治疗指南》^[7]。治疗组:以通里攻下为主,兼顾清热化痰,具体用药如下:大黄、枳实、厚朴、黄连、半夏、瓜蒌。对照组:采用性状相似的安慰剂治疗。给药方式:口服、胃管、灌肠;2 次/d。

1.3 观察项目 所有患者于入选后第 1、3、7、14 天观察记录生命体征(体温、呼吸、心率、血压 24 h 内最高值)并于晨起 8:00 抽取外周血测定血常规、生化检查、尿常规、便常规、L/M 比值、血气分析等指标。观察止点为完成观察天数,好转或死亡。

1.4 预后 统计所有患者 APACHE - II 评分、住院天数、住院费用并记录患者转归,计算病死率等终极指标。

1.5 统计学方法 应用 SPSS 16.0 统计软件,计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,正态分布的计量资料两两比较采用配对 t 检验,计数数据采用率或构成比表示,组间比较使用卡方 χ^2 检验,组内比较采用 Wilcoxon 检验,以 $P < 0.05$ 为显著性差异标准。

2 结果

2.1 一般情况 本研究中纳入“大肠腑实证”所致 ALI/ARDS 患者 207 例,其中治疗组 103 例,对照组 104 例。治疗组的平均年龄为(50.32 ± 9.94)岁,对照组平均年龄为(51.31 ± 10.94)岁。入组时治疗组 APACHE - II 评分为(10.71 ± 2.40),对照组为(10.19 ± 2.33),经组间比较两组患者年龄及 APACHE - II 评分无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者男女比例亦无统计学意义。两组患者的一般情况见表 2、图 1 与图 2。

表 2 两组患者的一般情况分析($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	APACHE II 评分	男女比例
对照组	104	51.31 ± 10.94	10.19 ± 2.33	62/42
治疗组	103	50.32 ± 9.94	10.71 ± 2.40	66/37

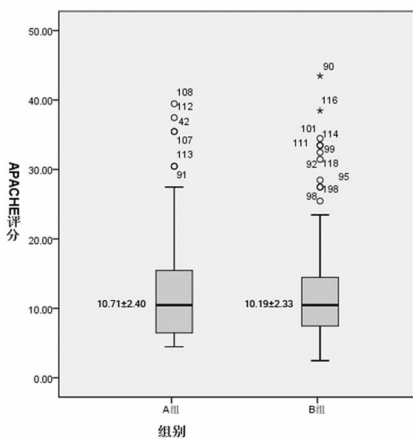


图1 两组患者入组时的年龄比较

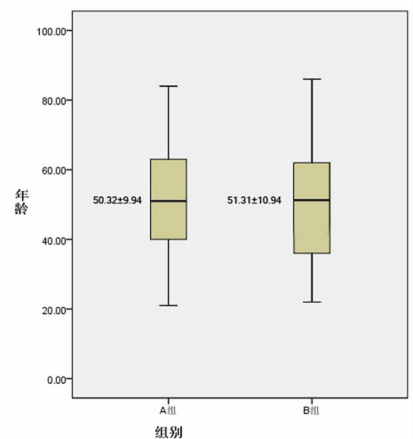


图2 两组患者入组时 APACHE - II 评分比较

2.2 两组患者的 APACHE - II 评分比较 入组时,两组患者 APACHE - II 评分无统计学意义。入组后,经治疗两组患者总体病情严重程度均呈下降趋势,但治疗组患者下降速度显著高于对照组。治疗组患者从第 3 天开始,APACHE - II 评分显著低于对照组。详见表 3 和图 3。

表 3 两组患者 APACHE - II 评分的比较($\bar{x} \pm s$)					
分组	例数	第 1 天	第 3 天	第 7 天	第 14 天
对照组	104	13.95 ± 7.06	13.23 ± 6.55	11.23 ± 7.62	8.16 ± 7.08
治疗组	103	13.70 ± 9.25	9.97 ± 6.26 *	6.70 ± 5.74 **	4.09 ± 6.17 **

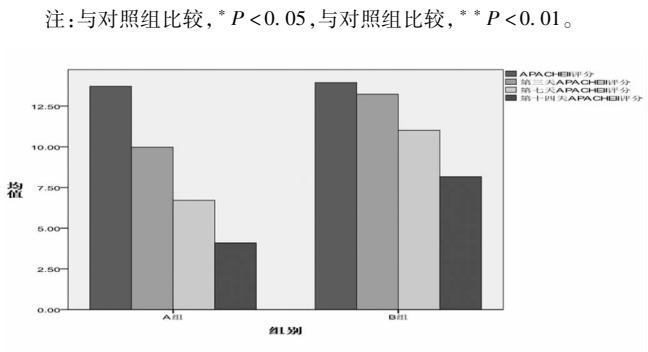


图3 两组患者 APACHE - II 评分的比较

2.3 两组患者的肺功能差异 在肺功能方面,本课题

以血气分析指标进行研究。通过动脉血氧分压与吸氧浓度的比值(氧合指数)综合判断大肠腑实证患者肺功能的受累情况,而且该指标也是诊断 ALI/ARDS 的关键指标,通过分析我们发现,两组患者入组时氧合指数无统计学意义,同时随时间进展,两组患者氧合指数均有恢复趋势,但对照组患者氧合指数的恢复速度远低于治疗组,致使对照组患者第 3 天与第 7 天的氧合指数显著低于治疗组。具体见表 4 与图 4。

表 4 两组患者氧合指数的变化($\bar{x} \pm s$)				
分组	例数	第 1 天	第 3 天	第 7 天
对照组	104	220.00 ± 52.39	236.94 ± 77.69	246.06 ± 82.75
治疗组	103	213.22 ± 50.19	279.94 ± 91.78 *	312.00 ± 102.57 **

注:与对照组比较, * $P < 0.05$,与对照组比较, ** $P < 0.01$ 。

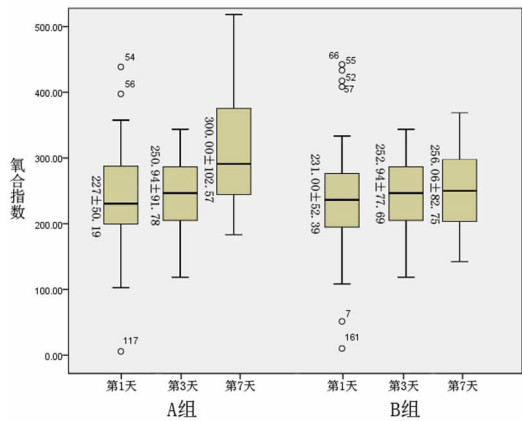


图4 两组患者不同时间点氧合指数的变化

2.4 两组患者的预后比较 患者入组后采用随机双盲法进行研究,统计结果表明,治疗组患者病死率为 5.87%,而对照组为 12.5%,治疗组显著低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。此外,治疗组患者的住院天数和住院费用也显著低于对照组($P < 0.05$)。具体见表 5 与图 5、图 6。

表 5 两组患者的预后分析				
组别	例数	病死率(n,%)	住院天数(d)	住院费用(万元)
对照组	104	13,12.5	26.90 ± 12.01	8.16 ± 3.07
治疗组	103	8,5.78	23.97 ± 10.79 *	6.62 ± 2.12 *

注:与对照组比较, * $P < 0.05$,与对照组比较, ** $P < 0.01$ 。

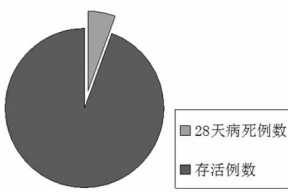


图5 治疗组的病死率

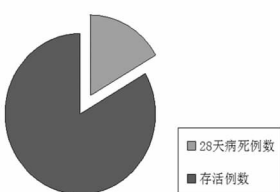


图6 对照组的死亡率

3 讨论

3.1 “肺与大肠相表里”由肠及肺的理论基础 肺与大肠的相互关系,不仅通过经脉的络属得以体现,同时在生理、病理上形成了一种密不可分的依赖关系,而且在长期的临床实践中得到充分证实。目前研究主要集中于肺与大肠的同源性,活性物质的特异性,调控机制如何发挥作用等方面。此外部分研究还阐明了通过通里攻下治疗肺部疾病,进一步证实了肺与大肠的表里相关关系^[8]。在“肺与大肠相表里”的现代研究中,部分专家认为将肺对应于现代解剖之肺,大肠对应于整个肠道,“肺与大肠相表里”实为“肺与肠道相表里”是不准确的。应该着眼于中医学的整体观念,重视脏腑的生理和病理方面,并以此为切入点进行研究,否则将有悖于中医学的基本理念^[9]。

早在上世纪 50 年代,人们开始认识到肠内毒素进入体内,当肝解毒功能降低时,可能是脓毒症不可逆性休克的重要发病机制之一。直至上世纪 80 年代,开始重新审视休克中的肠细菌移位,当时研究焦点主要集中在门静脉,多数学者认为这应该是肠内毒素及细菌的主要运输途径。1991 年,Moore 等^[10]的研究发现在严重创伤、感染的 MOF 患者门静脉血中并未检出细菌或内毒素,据此对这一假说提出了疑问。1998 年,Magotti 等^[11]使用休克大鼠复苏后的肠淋巴液和门静脉血清培养人脐静脉内皮细胞(HUVECs),结果证实肠淋巴液对内皮细胞有毒性作用,相反门静脉血清则未出现此类作用。由此可见,淋巴可能是肠细菌及内毒素的潜在运输途径,从而引发了人们对肠系膜淋巴循环特点的关注。近年来的研究结果也表明肠淋巴作为一种物质的转移途径可能参与了疾病的发生与发展。Deitch 等^[12]在失血性休克大鼠的肠淋巴液中发现了肺泡上皮细胞具有毒性作用的是分子量大于 100 kD 的体液物质,证明了肠淋巴液对肺泡上皮细胞具有显著的毒性作用。Charles 等^[13]人提出肠淋巴液在创伤的早期,可能具有快速转运各种炎性介质与细胞毒性物质的作用。由此肠淋巴途径假说产生:肠道是全身感染或 MODS 的重要根源,在机体遭受到创伤打击时,肠道首先表现的是激发炎症介质和细胞因子的级联反应,即肠道和肠道相关淋巴组织产生细胞因子和其他炎性介质,同时体现为肠屏障的损伤,然后它的进一步传播过程可能并非主要通过传统概念上的门脉系统,而是通过肠淋巴途径,即炎症介质或细菌毒素通过肠道淋巴系统进入肠系膜淋巴管,汇集到乳糜管再经胸导管进入体循环,引起肺损伤和 MODS。

3.2 “肺与大肠相表里”由肠及肺的古代理论研究

通过古文献研究中发现,肺与大肠通过经脉联系,构成脏腑阴阳表里两经的络属关系,一阴一阳表里相对,其相互关系可用如下特点概括:第一,肺主宣发是大肠得以濡润的基础,使大肠不致燥气太过而便秘,犹如“河道不枯,舟能行之”,大便自然畅通无阻,顺利导下。第二,肺主肃降是大肠传道功能的动力,魄门为肺气下通之门户,故可为“肺上窍开于鼻,下施于魄门”。第三,肺主通调,是大肠主燥气之条件,即肺通过促进水液代谢和维持水液平衡之作用,使大肠水分不致过多,以保证大肠的“燥化”功能。第四,发生病变时,肺与大肠可互传,即脏病及腑,腑病亦可及脏。

《黄帝内经·灵枢》云:“肺合大肠,大肠者,传导之腑”,率先提出肺与大肠的表里关系,以及大肠腑的功能^[14]。《素问·咳论》曰:“肺咳不已,则大肠受之。大肠咳状,咳而遗矢”,表明了肺与大肠不仅在生理方面密切相关,而且在病理上也存在相互影响和传变关系,肺病日久可以影响大肠的功能^[8]。《灵枢·四时气》:“腹中常鸣,气上冲胸,喘不能久立,邪在大肠”,首先指出大肠病变可上累及于肺,出现喘不能久立的症状^[14]。在经络循行方面,《灵枢·经脉篇》:“手太阴之脉,起于中焦,下络大肠,上膈属肺”“大肠手阳明之脉,……络肺,下膈属大肠”,从经络循行方面说明了肺与大肠的密切络属关系,手太阴肺经属肺络大肠,手阳明大肠经属大肠络肺,一脏一腑,一阴一阳,有经脉互相络属构成表里关系,主要表现在生理上互相配合,即肺气肃降正常,有助于大肠的传导,大肠传导功能正常,有助于肺气肃降顺畅而呼吸匀调^[9]。《黄帝内经灵枢集注·卷五》:“大肠为肺之腑而主大便,邪痹于大肠,故上则为气喘争。故大肠之病,亦能上逆而反遗于肺。”若大肠实热便秘,腑气不通,可影响肺气肃降而咳嗽胸满^[17]。

总之无论是现代研究,抑或是中医古文献研究均可证实“肺与大肠相表里”是十分客观的。在本研究中,我们以大肠腑实证所致肺损伤患者为研究对象,采用以通里攻下为主,肺肠同治的清肺承气颗粒治疗,可显著减轻此类患者的肺损害与病情严重程度,并可改善此类患者的预后。通过对比发现,本研究较为系统和具体,为进一步阐释“肺与大肠相表里”这一中医理论打下了基础。

4 结论

“肺与大肠相表里”是中医学一个古老和关键的理论,在临床实践中不断指导着中医师的临床诊疗工作,还为中医理论不断发展发挥了重要作用。在我们的研究中,我们发现清肺承气颗粒治疗大肠腑实证

所致急性肺损伤患者,可显著提高患者的氧和指数,减轻患者的病情严重程度,降低患者的病死率,缩短患者的住院时间,降低患者的住院费用。为今后此类患者的进一步治疗具有一定的指导作用。

参考文献

- [1] 崔乃强,赵琪,葛智慧,等. 通里攻下法治疗急腹症所致 MODS 的疗效观察[J]. 中国中西医结合外科杂志,1996,3(5):315-320.
- [2] 赵卫川,赵琪,崔乃强,等. 肠内压与肠道内毒素转运的关系及承气合剂的影响[J]. 世界华人消化杂志,1998,6(7):622-624.
- [3] 赵琪,崔乃强,李继坤,等. 大承气汤对多脏器功能不全综合征急性期蛋白水平影响的临床与实验研究[J]. 中国中西医结合杂志,1998,18(8):453-456.
- [4] 刘竞,崔乃强,赵琪,等. 通里攻下法对腹膜炎大鼠脏器组织中 PGF1 α /TXB2 的影响[J]. 中国中西医结合外科杂志,1998,5(2):15-17.
- [5] 孙元莹,李志军,王今达. 从“肺与大肠相表里”论治多脏器功能障碍综合征[J]. 时珍国医国药,2007,18(5):1220-1221.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:203-214.
- [7] 任建安. 重症脓毒症和脓毒症休克治疗指南[J]. 中国实用外科杂志,2005,25(1):37-41.

- [8] 郭玉琴. “肺与大肠相表里”的理论联系与临床应用[J]. 辽宁中医药大学学报,2008,10(1):17-18.
- [9] 刘文导,向伟能,鲁尧. “肺合大肠”的理论研究及临床应用[J]. 中医研究,2005,18(8):5-6.
- [10] Moore F, Moore E, Poggetti R, et al. Gut bacterial translocation via the portal vein; a clinical perspective with major torso trauma[J]. J Trauma, 1991,31:629-636.
- [11] Pedrotti D, Magotti A, Ricci N, et al. Perception of stress factors among patients admitted to an intensive care unit[J]. Assist Inferm Ric, 2002, 21(3):131-135.
- [12] Adams CA Jr, Magnotti LJ, Deitch EA, et al. Acute lung injury after hemorrhagic shock is dependent on gut injury and sex[J]. Am Surg, 2000,66(10):905-912.
- [13] Abram KM, Teplin LA, Charles DR, et al. Posttraumatic stress disorder and trauma in youth in juvenile detention[J]. Arch Gen Psychiatry, 2004,61(4):403-410.
- [14] 严兴科,王宇,张广全,等. 肺与大肠相表里理论与研究进展[J]. 陕西中医,2003,24(4):378-380.
- [15] 苗裕,杨进. “肺与大肠相表里”理论论述及临床应用浅析[J]. 中医药导报,2009,15(12):7-9.

(2014-03-11 收稿 责任编辑:洪志强)

(上接第 403 页)

按:本例属湿热内蕴,困阻脾胃,又过服凉血之剂,更伤脾气致运化无力、统血无权。故见“痔血,里急后重,饮食入腹,大便即行,昼夜五六度”。脾气不振,故肺阳亦不得宣,则痰蓄于肺,五更阴气又助湿邪,故又见五更痰嗽。而热又伤津,故“口作渴”。脾胃气虚则六部脉软弱无力。脾又主肌肉,故又见肌肉脱。治当健脾益气,清热利湿。故方拟六君子汤健脾益气,加炮姜健运脾阳,脾气旺则湿自化,血自止。又加秦艽以助清热利湿,加荆芥以助止血。此扶正兼祛邪,相得益彰。

4 小结

本文对肺与大肠相表里在古代临床文献中所体现的相关规律加以提炼总结,通过对肺肠合病的不同病位进行探讨。发现在所观察的肺肠合病的医案中,病位在其他脏腑(尤其是脾胃)的医案总数较多,揭示肺与大肠相表里的表现并不局限于两者之间生理病理信息的共享反馈,更多人体内其他脏腑生理病理信息的反馈上存在着同步性。在遣方用药方面,以苇茎汤以及六君子汤的加减应用最为多见,提示湿热病机及脾胃病变在肺肠合病中起到关键的影响作用。研究表明,关联规则方法在挖掘药物之间关联性方面体现出了一定的优势,在

方药规律研究、证候规律研究、专家经验总结等方面有广泛的应用前景。^[9]

参考文献

- [1] 童元元,赵英凯,于静,等. 关联规则在中医药领域的应用研究[J]. 中国中医药信息杂志,2009,16(7):95-96.
- [2] 郜峦,王键,李锋刚,等. 基于关联规则的肺系疾病症药关系研究[J]. 中医杂志,2013,54(8):697-700.
- [3] 秦汉·黄帝内经·素问[M]. 田代华整理. 北京:人民卫生出版社,2005,5:75,22,17,9,76.
- [4] 清·李用粹. 证治汇补[M]. 吴唯校注. 北京:中国中医药出版社,2008,9:58.
- [5] 张燮均. 小议苇茎汤的临床应用[J]. 江西中医药,1992,23(4):9-10.
- [6] 王键,郜峦,张德政,等. 肺肠表里相关疾病证候特征分析[J]. 中国中医基础医学杂志,2011,17(5):478-480.
- [7] 金·李杲. 脾胃论[M]. 靳国印校注. 北京:中国医药科技出版社,2011,1:37.
- [8] 清·叶天士. 临证指南医案[M]. 孙玉信,赵国强主校. 上海:第二军医大学出版社,2006,7:82.
- [9] 唐启盛,孙文军,曲森,等. 基于关联规则的焦虑症中药配伍规律[J]. 中华中医药杂志,2012,27(7):1941-1944.

(2014-03-11 收稿 责任编辑:洪志强)