

清肺承气颗粒对大肠腑实证合并 ALI/ARDS 患者肺功能与肠功能的影响

闫丽娜 傅强 杜超 崔乃强 翁欣 余杨梓 李静 祁蕾

(天津市南开医院, 天津, 300100)

摘要 目的:评价清肺承气颗粒对大肠腑实证合并 ALI/ARDS 患者的肺功能和肠功能的影响,以及肠功能与肺功能之间的相关性。方法:采用前瞻性、多中心、随机、双盲、对照的实验设计方法,从 2009 年 8 月至 2013 年 7 月,在 5 个中心入选符合大肠腑实证表现的腹部疾患合并肺损伤的患者 207 例。随机分为西医常规治疗对照组、通里攻下治疗组。对照组给予西医常规综合治疗,通里攻下治疗组在对照组基础上加用通里攻下药物清肺承气颗粒。观察两组患者治疗前、治疗 1 d、3 d、7 d 的氧合指数、L/M,治疗前、治疗后 7 d 的 APACHE II 评分,治疗 7 d 后病死率。结论:清肺承气颗粒治疗大肠腑实证表现的腹部疾患所致肺损害患者,能改善患者的氧合指数、肠屏障功能,降低病死率,并证实肺功能的改善与肠功能的改善密切相关,通过治疗作用证实了“肺与大肠相表里”的密切关系。

关键词 清肺承气颗粒;大肠腑实证;氧合指数;肠屏障功能;预后

Effect of Qingfeichengqi Granules on Lung and Bowel Function of Patients with Bowel Repletion and ALI/ARDS

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

(Nankai Hospital of Tianjin, Tianjin 300100, China)

Abstract Objective: To evaluate the effect of Qingfeichengqi granules on the lung and bowel function of patients with bowel repletion and ALI/ARDS, as well as the relevance between the lung function and bowel function. **Methods:** A prospective, multi-center, random, double minded and controlled trial was conducted. Two hundred and seven patients who had abdominal diseases manifested with yangming bowel repletion and lung damage treated in the 5 centers from August 2009 to July 2013 were include and randomly divided into treatment group and control group. Patients in the treatment group were given conventional western medicine treatment, and treatment group gave patients extra application of Qingfeichengqi granules. The oxygen index, L/M, APACHE II score before treatment and 7 days after treatment, as well as mortality rate after 7days of treatment were observed. **Conclusion:** Qingfeichengqi granules treating patients with abdominal diseases manifested with yangming bowel repletion and lung damage can improve the oxygen rate and bowel function, decrease mortality, and verify the close relevance between lung function and bowel function so that prove the “exterior-interior relation between lung and large intestine”.

Key Words Qingfeichengqi granules; Syndrome of yangming bowel repletion; Oxygen index; Bowel function; Prognosis

中图分类号:R256.1 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2014.04.009

大肠腑实证是指在外感热病病程中所出现的邪热内炽,又伴有腹部实证症状的一组全身性综合证候。具有大肠腑实证表现的腹部疾患发病急、病情重、变化快、并发症多,且极易进展为多脏器功能衰竭(Multiple Organ Dysfunction Syndrome, MODS)危及生命^[1]。在 MODS 的发生、发展过程中,又以急性肺损伤(Acute Lung Injury, ALI)出现最早、发生率最高,并贯穿其全过程。近年来,中西医结合治疗腹部疾患的优势日益显现,取得了丰硕的研究成果。本研究为前瞻性的多中心,临床随机对照试验,研究中药清肺承气颗粒对具有大肠腑实证表现的腹部疾患所致肺损害患者的疗效。

1 对象和方法

1.1 研究对象 本研究选取天津市南开医院、北京中医药大学东直门医院、天津医科大学总医院、大连医科大学附属第一医院、江苏省无锡市第三人民医院 5 家医院中具有“大肠腑实证”的肠黏膜屏障损伤合并急性肺损伤患者患者 207 例。治疗组 103 例,年龄(50.32 ± 9.94)岁,男 66 例,女 70 例。对照组 104 例,年龄(51.31 ± 10.94)岁,男 62 例,女 42 例。两组患者的性别比例,年龄及治疗前急性生理学及慢性健康状况评分 II (APACHE II) 评分等方面比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

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

表 1 两组患者的一般情况分析

组别	例数	性别		年龄(岁)	APACHE II
		男(例)	女(例)		
对照组	104	62	42	51.31 ± 10.94	10.19 ± 2.33
治疗组	103	66	37	50.32 ± 9.94	10.71 ± 2.40

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

1.2 病例纳入标准 1) 年龄 ≥ 18 岁及 70 岁 \leq 的成年患者;2) 具有“大肠腑实证”合并 ALL/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。

1.3 病例排除标准 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》):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 1994 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。

1.4 治疗方案 对照组给予西医常规综合治疗,通里攻下治疗组在对照组基础上加用通里攻下药物清肺承气颗粒。对照药:采用形态相近的无药效作用的颗粒剂;治疗药:清肺承气颗粒,依据《伤寒论》小承气汤合小陷胸汤研制而成。主要成分有瓜蒌,半夏,厚朴,枳实,大黄,黄连。给药方式:口服、胃管、灌肠;2 次/d。

1.5 观察项目 患者入选时计算 APACHE II 评分,观察 1,3,7 d 的生命体征;胃管注入 20 mL 乳果糖,25 mL 甘露醇,留取 6 h 尿,处理标本,用高效液相色谱仪和示差折光检测器检测,用 chemstation(CS) 色谱工作站对色谱图形进行积分处理,测得峰面积,并根据标准品的峰面积,建立 L 和 M 的标准曲线计算公式,计算 L/M 值;记录氧合指数,APACHE II 评分住院天数及费用等相关预后指标。

1.6 统计学方法 全部数据采用 SPSS 18.0 进行统计分析,正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用方差分析,成组 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的肠功能比较 本研究选取尿乳果糖/甘露醇作为肠功能的指标,该指标应用时间长,获得了大量的研究结果,得到了许多专家学者的认可。我们的研究发现,与治疗前比较,治疗组患者治疗 3、7 天后尿 L/M 呈逐渐下降趋势($P < 0.05$),而对照组下降不明显。此外,同时间点比较,治疗前两组患者无统计学意义,随着治疗进展,治疗组患者第 3、7 天尿 L/M 明显低于对照组($P < 0.05$)。具体见表 2。

表 2 两组患者尿 L/M 水平的变化

分组	例数	第 1 天	第 3 天	第 7 天
对照组	104	2.66 ± 0.62	3.82 ± 0.67 *	2.83 ± 0.95 Δ
治疗组	103	2.75 ± 0.72	1.73 ± 0.56 * \blacktriangle	0.12 ± 0.03 $\Delta\blacktriangle$

注:与治疗前相比,* $P < 0.05$,与第 3 天相比, $\Delta P < 0.05$;与对照组同时间点比较, $\blacktriangle P < 0.05$ 。

2.2 两组患者肺功能的比较 本研究选取氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)为肺功能的主要指标,该指标作为 ALL/ARDS 的定义性指标,能在一定程度上反应患者的肺功能变化。我们的研究结果提示,与同组别治疗前相比,治疗组患者治疗 3、7 天后,氧合指数明显下降($P < 0.05$);此外,不同组别同时间点比较发现,治疗前两组患者氧合指数无统计学意义($P > 0.05$),治疗 3、7 天后,治疗组患者氧合指数明显高于对照组($P < 0.05$)。具体见表 3。

表 3 两组患者氧合指数变化

分组	例数	第 1 天	第 3 天	第 7 天
对照组	104	231 ± 52.39	252.94 ± 77.69 *	256.06 ± 82.75 *
治疗组	103	227.22 ± 50.19	250.94 ± 91.78 * \blacktriangle	300 ± 102.57 $\Delta\blacktriangle$

注:与治疗前相比,* $P < 0.05$,与第 3 天相比, $\Delta P < 0.05$;与对照组同时间点比较, $\blacktriangle P < 0.05$ 。

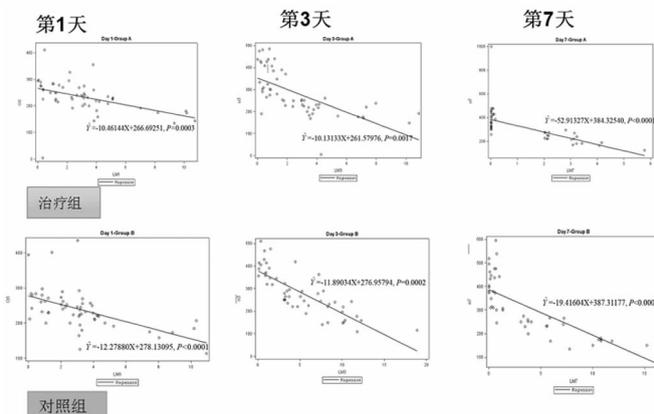


图 1 两组患者尿 L/M 与氧合指数的相关性

2.3 两组患者肠功能与肺功能的相关性 在本研究中,无论治疗组与对照组,具有大肠腑实证表现的腹部疾患所致肺损伤的患者,其 L/M 比值与氧合指数呈显

著负相关,具体见图1。

2.4 两组患者的病情严重程度及预后比较 本研究发现,入组7天后,两组患者APACHE-Ⅱ评分均显著下降($P < 0.05$),但治疗组下降更明显,治疗组患者第7天APACHE-Ⅱ评分显著低于对照组($P < 0.05$)。此外,治疗组患者病死率,住院天数,住院费用均显著低于对照组($P < 0.05$)。具体见表4。

表4 两组患者氧合指数变化

分组	病死率 (n,%)	住院天数 (天)	住院费用 (万元)	APACHE Ⅱ 评分	
				第1天	第7天
对照组	13,12.5	26.90 ± 12.01	8.16 ± 3.07	13.95 ± 7.06	11.23 ± 7.62 [△]
治疗组	8,5.78*	23.97 ± 10.79*	6.62 ± 2.12*	13.70 ± 9.25	6.70 ± 5.74* [△]

注:与对照组比较,* $P < 0.05$,与第1天相比,[△] $P < 0.05$ 。

3 讨论

大肠腑实证是东汉末年著名医家张仲景所著《伤寒论》中的一个重要证型,是因邪热内盛,与肠中糟粕相搏,燥屎内结,以潮热汗出、腹满痛、便秘、脉沉实为主要表现。大肠腑实证存在于某种病或某病的一个病程,常见于外科急腹症如急性胰腺炎、肠梗阻、急性胆道感染以及腹部大手术后^[2]。肠道具有营养吸收、免疫、排毒的功能,肠黏膜屏障是机体屏障系统的重要组成部分,由机械屏障、免疫屏障、化学屏障和生物屏障组成。正常肠黏膜屏障能防止肠腔内的有害物质如毒素或细菌穿越肠黏膜进入血液循环和体内其他组织器官,上述疾病可导致胃肠道内G-菌过度繁殖且菌种比例变动,菌群失调,毒力剧增,破坏肠道屏障功能,细菌内毒素经由门静脉大量吸收入血而形成肠源性内毒素血症,引起全身炎症反应综合征(Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS),释放大量炎症介质如TNF- α 、IL-1、INF- γ 等^[3]。肺脏是人体唯一接收所有回流血液的器官,循环中炎症细胞及炎症介质经血液循环和淋巴循环首先到达肺脏,引起肺泡一毛细血管膜损伤、通透性增加及大量蛋白和炎症因子的渗出,导致肺水肿,肺泡壁塌陷出现肺大泡,形成透明膜,肺顺应性降低、肺通气/血流比例失调,最终诱发ALI^[4-6]。在该连续的病理过程中,会进行性出现呼吸困难和顽固性低氧血症,并发急性呼吸窘迫综合征(Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS)。ARDS后期可诱发或合并MODS,病情凶险,预后差,病死率高达40%~50%^[7]。

近年来,中西医结合治疗腹部疾患的优势日益显现,本研究使用清肺承气颗粒联合常规西医治疗较单纯西医治疗3天,7天的L/M, PaO₂/FiO₂, APACHE Ⅱ评分,病死率均明显改善,住院天数及费用显著降低,表明清肺承气颗粒可改善肠屏障功能,纠正低氧血症,

改善肺脏氧合功能,降低病情的严重度,降低病死率,改善患者的预后。

“六腑以通为用,不通则痛”,治疗大肠腑实证,首选通里攻下法^[8]。肠道屏障是大肠腑实证研究的基础,通里攻下法以肠道屏障为治疗的靶点,能明显地增加肠动力,增强胃肠道的推进功能,降低毛细血管通透性,改善肠壁微循环,保护肠道屏障功能,缓解肠道细菌移位及内毒素所致肠源性感染,从不同水平阻断炎症因子的连锁反应^[9]。控制各种炎症介质和细胞因子对机体的序贯性损害,降低肺外源性ALI/ARDS及MODS的发生率,通过控制全身炎症反应,使得SIRS和代偿性抗炎反应综合征(Compensatory Antiinflammatory Response Syndrome, CARS)重新达到平衡,上调机体的免疫机制,促进机体恢复^[10]。

综上所述,本研究通过大规模的多中心,随机双盲临床试验揭示中药清肺承气颗粒结合常规西医治疗在具有大肠腑实证表现的腹部疾患治疗中的优势,为肺病治肠提供了有力的临床证据,通过治疗作用证实了“肺与大肠相表里”的密切关系。要明确清肺承气颗粒的具体作用机制,还需深入研究其对炎症介质上游的信号传导通路的影响等分子水平的研究。

参考文献

- [1] 陈海龙,关凤林,闻庆平,等.肺与大肠相表里的理论和现代研究[J].中国医师进修杂志,2006,29(9):713.
- [2] 华鹤鹑,傅强,杜超,等.阳明腑实证的中西医结合研究进展[J].黑龙江中医药,2012,41(5):51-52.
- [3] 张西波,崔乃强,袁红霞,等.阳明腑实证患者内毒素及炎症介质的变化与肠源性内毒素血症的相关性研究[J].天津中医药,2007,24(3):187-189.
- [4] 陈伟,陈佑江,丁翔飞,等.腹部创伤手术后急性肺损伤临床分析[J].中华急诊医学杂志,2013,22(10):1170-1171.
- [5] Bernard J. Fisher, Donatas Kraskauskas. Mechanisms of attenuation of abdominal sepsis induced acute lung injury by ascorbic acid[J]. Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2012, 303: L20-L32.
- [6] 中华医学会重症医学分会.急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征诊断和治疗指南[J].中国实用外科杂志,2007,1(27):1-6.
- [7] Phua J, Badia JR, Adhikari NK, et al. Has mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time? A systematic review[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2009, 179(3): 220-227.
- [8] 陈海龙,关凤林,周俊元.从中西医结合角度对阳明腑实证本质的探讨[J].中国中西医结合杂志,1993,13(3):690-691.
- [9] 吕春雨,路小光,战丽彬,等.大黄附子汤治疗重症急性胰腺炎合并急性呼吸窘迫综合征患者的疗效分析[J].中华急诊医学杂志,2013,4(22):404-408.
- [10] 傅强,崔乃强,杜超,等.严重腹内感染致肠屏障功能障碍与免疫失衡的相关性[J].中国中西医结合外科杂志,2011,11(10):461-464.