

临床研究

“胆脾同治”法调节恶性梗阻性黄疸患者术后肠黏膜屏障功能的临床研究

蔡芸芸 曹铁留 沈 婕 胡南华 喻 丹 孙 杰 何胜利

(复旦大学附属肿瘤医院闵行分院中西医结合科,上海,200240)

摘要 目的:观察“胆脾同治”法方药对恶性梗阻性黄疸患者肠黏膜屏障功能的调节保护作用。方法:选取2011年3月至2015年3月在复旦大学附属肿瘤医院闵行分院住院行PTCD外引流的MOJ患者60例,应用完全随机对照的方法,分为常规对照组和“胆脾同治”治疗观察组,对照组采用常规保肝、预防出血、和抗感染的支持治疗;“胆脾同治”治疗观察组在对照组的基础上加用先贤张锡纯“胆脾同治”方,治疗7d后通过检测治疗前后尿液中LAC/MAN的比例、血清中内毒素水平、D-乳酸和二胺氧化酶(DAO)的变化,观察“胆脾同治”法对患者肠黏膜屏障功能的改善情况。结果:治疗7d后,所有患者的尿液中LAC/MAN含量、静脉血中的内毒素、D-乳酸和DAO含量较治疗前都有所降低($P < 0.05$),与对照组比较,观察组尿液中LAC/MAN比值,静脉血中内毒素以及D-乳酸和DAO水平都有明显下降[对照组分别为(0.176 ± 0.038)、(32.47 ± 11.68)pg/mL、(7.27 ± 2.35)Mm/L、(2.39 ± 0.53)Ku/L];[观察组分别为(0.126 ± 0.029)、(19.79 ± 6.59)pg/mL、(4.31 ± 1.25)Mm/L、(1.68 ± 0.35)Ku/L],差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:“胆脾同治”法对改善恶性梗阻性黄疸患者肠黏膜屏障功能具有明显的保护作用。

关键词 胆脾同治;肠黏膜屏障功能;恶性梗阻性黄疸

Clinical Study of the Protective Effect of “Combination Treatment of Gallbladder and Spleen” on Gastrointestinal Mucosa Barrier Function in Patients with Malignant Obstructive Jaundice

Cai Yunyun, Cao Tieliu, Shen Jie, Hu Nanhua, Yu Dan, Sun Jie, He Shengli

(Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Fudan University of Shanghai Cancer Center Minhang Branch, Shanghai 200240, China)

Abstract Objective: To observe the protective effect of “combination treatment of the gallbladder and spleen” on gastrointestinal mucosa barrier function in patients with malignant obstructive jaundice. **Methods:** A total of 60 patients with malignant obstructive jaundice who underwent PTCD treatment were randomly divided into control group and study group. Control group was provided with the supporting treatment such as protection of the liver, prevention of hemorrhage and anti-infectious methods. The study group received the additional combination treatment of the gallbladder and spleen according to the theories of Zhang Xichun. The effect of such treatment on the gastrointestinal mucosa barrier function in the patients was evaluated by the measurements of some factors. The LAC/MAN in the urine, the levels of endotoxin, D-lactic acid and DAO in the blood were measured. **Results:** Compared with control group, the LAC/MAN in the urine, endotoxin, D-lactic acid and DAO levels in the blood decreased significantly in the study group after 7 days treatment ($P < 0.05$) [the control group was respectively (0.176 ± 0.038), (32.47 ± 11.68)pg/mL, (7.27 ± 2.35)Mm/L, (2.39 ± 0.53)Ku/L]; [the study group was (0.126 ± 0.029), (19.79 ± 6.59)pg/mL, (4.31 ± 1.25)Mm/L, (1.68 ± 0.35)Ku/L]. A statistically significant difference can be seen between the two groups ($P < 0.05$). **Conclusion:** “The combination treatment of the gallbladder and spleen” has pronounced effects in the protection of gastrointestinal mucosa barrier in the patients with malignant obstructive jaundice.

Key Words “Combination treatment of the gallbladder and spleen” method; Gastrointestinal mucosa barrier function; Malignant obstructive jaundice

中图分类号:R256.3;R256.4 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.02.016

基金项目:上海市闵行区卫生局基金项目(2013MH26)

作者简介:蔡芸芸(1984.04—),女,硕士研究生在读,主治医师,研究方向:中西医结合肿瘤临床研究,E-mail: E-mail: chaojibaobeiyun_66@163.com

恶性梗阻性黄疸 (Malignant Obstructive Jaundice, MOJ) 是指由于肝胆或胰腺恶性肿瘤生长、浸润或恶性肿瘤的转移压迫导致胆管机械系梗阻, 使胆汁排泄不畅, 逆流入血导致细菌移位, 引起肠源性的感染, 全身炎症反应和多器官功能损害等一系列不良预后, 增加了患者的感染率和死亡率^[1]。近年来大量研究证实梗阻性黄疸肠黏膜通透性增加是造成肠源性感染及内毒素入血的关键因素^[2], 同时伴随血液中 D-乳酸及 DAO 指标水平异常的增加^[3]。目前手术解除胆道梗阻是治疗 MOJ 的有效方法, 但如何改善术后已受损的肠黏膜屏障功能, 仍是当前治疗 MOJ 的重要措施之一。MOJ 在中医属于“黄疸”病范畴, 其认为是因为感染湿热疫毒, 脾胃失和, 湿热蕴结肝胆, 热毒炽盛弥漫三焦, 瘀热互结, 损伤肝胆, 胆汁不寻常道, 排泄外溢肌肤, 导致身目发黄。先贤张锡纯在《医学衷中参西录》中指出: “黄疸之症, 中说谓脾受湿热, 西说谓胆汁溢行, 究之二说原可通也”^[4], 其认为脾胃主饮食减少运化失常, 而肝胆尤其是胆主发黄相关的症状, 所以治法为从脾胃治运化失常, 清肝胆之热以退黄。由于 MOJ 患者常存在食欲不振、胃脘胀闷、便溏等脾胃虚弱的表现且伴有恶性肿瘤等基础疾病, 单纯应用清热利湿法可能进一步损伤脾胃功能, 因此在本研究我们以先贤张锡纯“胆脾同治”理论为治疗大法, 运用清热湿热茵陈蒿汤加健脾之四君子汤伍消食神曲为主方治疗 MOJ, 与常规的对症治疗作比较, 观察“胆脾同治”法方药对 MOJ 患者肠黏膜屏障功能的调节作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2011 年 3 月至 2015 年 3 月在复旦大学附属肿瘤医院闵行分院住院行 PTCD 外引流的 MOJ 患者 60 例。患者入院后完全随机分为对照组和观察组, 每组 30 例。对照组中男 17 例, 女 13 例; 年龄 42 ~ 74 岁, 平均年龄 52 岁; 其中胰头癌 13 例, 胆管癌 9 例, 胆囊癌 4 例, 壶腹部癌 4 例, 术前黄疸时间为 18 (9 ~ 135) d。观察组中男 16 例, 女 14 例; 年龄 39 ~ 70 岁, 平均年龄 50 岁; 胰头癌 11 例, 胆管癌 13 例, 胆囊癌 3 例, 壶腹部癌 3 例; 术前黄疸时间为 20 (12 ~ 150) d。所有入组患者均同意参加本临床研究, 且经过上海肿瘤医院闵行分院伦理委员会批准。

1.2 诊断标准 临床上明确诊断为恶性肿瘤患者, 所有患者均表现为皮肤巩膜明显黄染, 皮肤瘙痒及上腹痛、消瘦、乏力、厌食、腹胀小便深黄等临床症状, 总胆红素 (TB) > 60 $\mu\text{mol/L}$, 影像学检查 (CT、

MRI) 或病理证实, 及临床明确诊断为 MOJ, 明确存在胆管扩张。

1.3 纳入标准 1) 病理或临床上明确诊断为恶性肿瘤。2) 总胆红素 (TB) > 60 $\mu\text{mol/L}$, 影像学检查及临床明确诊断为 MOJ, 明确存在胆管扩张。3) 无法完成胆管支架植入术和胆道内引流且首次经皮经肝胆外引流术, 并成功完成引流管外引流的患者。4) 卡氏评分 > 60。5) 无碘过敏史或严重的过敏体质。6) 心、肝、肾、骨髓等主要器官功能基本正常。

1.4 排除标准 1) 患者资料不全面、无影像学检查、临床诊断尚不明确的患者。2) 梗阻性黄疸因胆结石或胆道蛔虫等良性疾病引起者。3) 治疗前后 1 周无化验记录者。4) 行胆道支架植入或行内引流的, 或胆道外引流前已行胆道切除术或胆肠吻合术者。5) PTCD 外引流不成功者。6) 术后 2 周内因各种因素导致死亡的患者。7) 依从性差, 不能完成随访者。

1.5 治疗方法 所用患者入组前均成功完成 PTCD 胆管外引流术, 术后对照组行常规保肝、预防出血、抗感染等对症支持治疗。观察组在对照组的基础上, 自术后当天开始加服“胆脾同治”方 (基础方: 茵陈蒿 15 g、生大黄 6 g、生山栀 9 g、党参 12 g、白术 12 g、茯苓 12 g、生甘草 9 g、神曲 12 g) 1 剂/d, 水煎 200 mL, 早晚 2 次口服, 100 mL/次。连续口服药物 7 d 为 1 个疗程。热重于湿加虎杖, 湿重于热加猪苓、滑石, 偏寒者加干姜、附子。观察患者症状、体征的变化, 2 组均于治疗前、治疗后 7 d 检测尿液中大分子糖分子探针乳果糖 (LAC)、甘露醇 (MAN) 在尿液中排泄率比值 (LAC/MAN) 以及血液内毒素以及 D-乳酸、DAO 指标的变化。

1.6 观察指标

1.6.1 糖分子探针检测法 (LC-6A、RID-6A, 日本岛津) 采用口服不被人体代谢的大分子糖分子探针乳果糖和甘露醇在尿液中的排泄率比值 (LAC/MAN), 即 LAC、MAN 吸收试验, 以评估患者肠黏膜的通透性状态。2 组患者均于治疗前、治疗后第 7 天晨起排空尿液后空腹口服实验糖溶液 (100 mL 双蒸水, 5 g MAN, 10 g LAC), 收集 6 h 尿液, 混匀计量; 取 10 mL 加少量防腐剂 (硫柳汞: 0.2 g/L), 置于离心管中封口、-80 $^{\circ}\text{C}$ 保存待测。采用高压液相色谱示差法测定尿液中 LAC、MAN 含量。排泄率计算: 乳果糖 (L%) = 尿量 (mL) \times 浓度 / 10 (g) \times 100%; 甘露醇 (M%) = 尿量 (mL) \times 浓度 / 5 (g) \times 100%; 计算乳果糖、甘露醇排泄比 (LAC/MAN) = L% / M%。

1.6.2 循环血中 D-乳酸(VITROS-5600, 强生, 比色法)、DAO(TGR-16G, (Thermo, 双抗体夹心酶联免疫吸附)、内毒素(IWB-80, 北京金山川, 免疫比浊)检测方法 2 组患者均于治疗前、治疗后 7 d 清晨抽取静脉血, 3 mL 静脉血置于无热原性肝素抗凝管混匀, 分离血浆(3 000 r/min, 离心 10 min), 立即送检待测, 采用改良显色基质法鲎试剂进行定量检测。D-乳酸和 DAO 检测分别采用酶学分光光度法进行检测。

1.7 疗效判定标准 观察组患者口服“胆脾同治”方, 患者皮肤巩膜黄染、皮肤瘙痒、腹胀、纳差等症状较治疗前缓解。

1.8 统计学方法 应用 SPSS 19.0 统计软件对数据进行统计学处理, 组间比较采用 *t* 检验分析, 正态分布结果用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 非正态分布用中位数表示, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者基本资料均衡性检验 2 组患者在性别、平均年龄、平均黄疸持续时间以及黄疸原因上比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 因此具有可比性。见表 1。

2.2 2 组患者治疗前、后尿液 LAC/MAN 比值以及血内毒素、D-乳酸及 DAO 指标的变化 所有患者在治疗过程中均耐受良好, 未出现明显的药物不良反应。治疗 7 d 后, 2 组患者瘙痒、乏力、厌食和腹胀等临床症状明显改善, 小便颜色明显变浅, 并且血内毒素、D-乳酸及 DAO 水平较治疗前均有明显下降($P < 0.05$); 与常规对照组比较, “胆脾同治”法治疗后患者的临床症状以及血内毒素、D-乳酸和 DAO 水平进一步降低, 两者之间存在统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

3 讨论

MOJ 时内毒素血症发生率高, 是诱发 MOJ 患者术后出现各种并发症和死亡的主要原因^[1]。正常情况下, 肠黏膜对许多毒物质吸收极少, 但在胆道梗阻性时, 常出现肠黏膜屏障功能的受损从而导致毒物质通过肠道入血, 因此肠道通透性增高是肠黏膜机械屏障功能受损的间接反映指标^[5]。目前检测肠道通透性的方法较多, 其中以非代谢性低聚糖为探针比如乳果糖、甘露醇双糖分子探针检测肠道通透性方法较为常用^[6], 通过其在尿液中比值的增高表明肠道通透性增高, 反映肠黏膜屏障功能的受损。在我们的研究中发现梗阻性黄疸患者存在尿液 L/M 比值明显的升高, 这与之前的文献报道相吻合^[3], 提示患者存在肠黏膜屏障功能的损害。内毒素是革兰氏阴性菌细胞壁上的内脂 A^[7]。人类在正常情况下仅有少量的内毒素被吸收入血。但是在 MOJ 患者中, 由于胆道的阻塞导致肠黏膜屏障功能的破坏容易引起内毒素的大量入血, 虽然通过有效的胆道引流, 但受损的肠黏膜细胞仍然不能在短时间内恢复, 因此容易出现内毒素血症及感染等严重的并发症, 因此, 密切监测 MOJ 患者胆道引流术后内毒素水平的变化, 对术后患者肠黏膜屏障功能的判断有很好的指示作用^[8]。D-乳酸是细菌裂解的产物, 哺乳动物组织不产生 D-乳酸, 因此在正常情况下血中的含量很低。当肠黏膜通透性升高时, 肠道细菌产生的大量 D-乳酸透过肠黏膜进入血循环, 由于肝脏不能代谢 D-乳酸, 因此检测其外周血水平即可反映肠黏膜通透性的变化^[9]。DAO 是存在于肠黏膜绒毛细胞中的一种酶, 是具有高度活性的细胞内酶, 血浆 DAO 水平的增高也是一种间接提示肠屏障功能破坏的证据^[3]。综合以上的实验结

表 1 2 组患者基本资料

组别	男/女(例)	年龄(岁)	黄疸时间(d)	黄疸原因[例(%)]			
				胰头癌	胆管癌	胆囊癌	壶腹部癌
对照组	17/13	52.6 ± 11.3	18(9 ~ 135)	13(43.4)	9(30.0)	4(13.3)	4(13.3)
观察组	16/14	50.3 ± 12.5	20(12 ~ 150)	11(36.7)	13(43.3)	3(10.0)	3(10.0)

表 2 2 组患者肠黏膜屏障功能相关指标变化

组别	尿 LAC/MAN(比值)	内毒素(pg/mL)	D-乳酸(Mm/L)	DAO(Ku/L)
对照组(n = 30)				
治疗前	0.345 ± 0.072	88.41 ± 32.15	12.64 ± 4.75	4.22 ± 1.07
治疗后	0.176 ± 0.038*	32.47 ± 11.68*	7.27 ± 2.35*	2.39 ± 0.53*
观察组(n = 30)				
治疗前	0.352 ± 0.084	92.74 ± 36.52	13.28 ± 5.26	4.39 ± 0.98
治疗后	0.126 ± 0.029*△	19.79 ± 6.59*△△	4.31 ± 1.25*△	1.68 ± 0.35*△

注: 与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组同时间点比较, △ $P < 0.05$, △△ $P < 0.01$

果,我们确认在临床 MOJ 患者中常伴有肠黏膜功能的损伤。

中医药治疗“黄疸”病在临床上常用清肝利胆法,取得了一定的疗效^[10],但是也有学者认为其病位在中焦脾胃,以“清利中焦湿热、健运脾胃功能”为治疗大法,临床上也取得了很好的效果^[11]。本实验以张锡纯脾胃、肝胆同论黄疸病机为理论基础,从治法上看:病由“勤苦寒凉过度,以致伤其脾胃,是以饮食减少完谷不化;伤其肝胆,是以胆汁凝结于胆管之中,不能输肠以化食,转由胆囊渗出,随血流行于周身而发黄”乃是“脾胃肝胆两伤之病也”,“宜用《金匱要略》硝石矾石散以化其胆管之凝结,而以健脾胃补肝胆之药煎汤送服”^[12],可见张锡纯认为脾胃主饮食减少运化失常等症状,而肝胆尤其是胆主发黄相关之症状,所以治法为从脾胃治运化失常,清肝胆之热以退黄。通过本实验研究结果显示,“胆脾同治”法较常规方法,能明显地降低 MOJ 患者体内内毒素、D-乳酸以及 DAO 中的水平,提示此汤剂能进一步改善患者肠黏膜的屏障功能。此汤药主要成分以茵陈蒿、生大黄、生山栀、党参、白术、茯苓、生甘草、神曲为基本方,具有清热化湿、健脾消食功效。组方中茵陈蒿汤具有促进胆红素排泄,具有保肝利胆退黄作用,同时具有改善肝组织学变化及肝脏纤维增生之功能,因此具有保护肝脏和肠黏膜屏障之功能^[13]。中药四君子汤加大黄能有效减轻肠源性感染的肠黏膜及腹腔其他脏器的炎性反应病理损伤,防止肠道细菌易位,对肠黏膜屏障功能有明显的保护作用^[14]。神曲可调整肠道菌群失调小鼠的自由基的平衡,对双歧杆菌、类毒素杆菌水平的升高有促进作用^[15]。大黄可降低内毒素水平,可促进胃肠动力,保护肠黏膜屏障功能^[16]。党参可增加胃和十二指肠肠黏膜组织中生长抑素含量,改善肠黏膜细胞增殖,促进肠道功能恢复^[17]。栀子具有护肝利胆,抗氧化等功效,对肠黏膜也具有一定保护作用^[18]。结合本研究的实验结果进一步说明,MOJ 患者胆道引流术后,比较于常规的保守治疗,采用“胆脾同治”法清利湿热茵陈蒿汤加健脾之四君子汤伍消食神曲为主方治疗后患者皮肤瘙痒、乏力、腹胀等临床症状得到了明显改善,同时进一步改善了患者的肠黏膜屏障功能,从而减轻了患者痛苦、延长患者生存期、因此此汤剂值得在临床进一步推广。

参考文献

- [1] 杨毅军,谢树民,崔炳生,等. 恶性梗阻性黄疸患者血清内毒素和肿瘤坏死因子的检测[J]. 中国普通外科杂志,2002,11(2):106-108.
- [2] 刘威,郭善敏,占水平,等. 梗阻性黄疸患者围手术期血浆 D-乳酸的变化及其临床意义[J]. 临床外科杂志,2009,17(7):459-461.
- [3] 汤建军,孙权. 乌司他丁对梗阻性黄疸患者围术期肠黏膜屏障功能的影响[J]. 疑难病杂志,2014,13(10):1025-1027,1030.
- [4] 苏国全. 浅论张锡纯在《医学衷中参西录》中运用代赭石的经验[J]. 广西中医药,2002,25(4):40-41.
- [5] 张媛媛,李晶,迟毓婧,等. 肠道黏膜屏障在非酒精性脂肪性肝病发生发展中的作用[J]. 临床肝胆病杂志,2016,32(12):2391-2394.
- [6] 周龙翔,程邦君,谢容,等. 益生菌对梗阻性黄疸患者肠黏膜屏障的影响[J]. 中华临床医师杂志:连续型电子期刊,2012,6(15):4498-4499.
- [7] 崔艳,汪明,乔斌,等. 内毒素检测在上、下尿路革兰氏阴性杆菌感染中的诊断价值[J]. 现代检验医学杂志,2014,29(6):59-62.
- [8] 丁宪群,杨胜波,杨媛媛,等. 中医清泻法治疗高龄梗阻性黄疸患者内毒素血症的临床研究[J]. 养生保健指南,2016,7(13):110-110,105.
- [9] 王庆华,管清海,陈强谱. 早期生态免疫肠内营养对梗阻性黄疸患者术后免疫和肠黏膜屏障的影响[J]. 中国老年学杂志,2014,35(6):1522-1524.
- [10] 杨素琴. 清肝利胆退黄汤治疗急性黄疸型肝炎临床研究[J]. 中医学报,2011,26(6):745-746.
- [11] 徐毅君,朱凤琴,牟慧琴. 浅谈仲景治疗黄疸八法[J]. 甘肃中医,2010,23(3):3-5.
- [12] 谢沛霖,周大平,王宇. 论《金匱要略方论》对黄疸病的论治——从湿、热、寒、食、痰、毒、虚来浅论黄疸病的证治[J]. 中华中医药学会亚健康分会换届选举会议暨第四次“治未病”及亚健康防治论坛,2012.
- [13] 张春英. 茵陈蒿汤治疗黄疸 50 例[J]. 青海医药杂志,2002,32(12):59.
- [14] 张仁岭,张胜华,冯寿全. 四君子汤加大黄对脓毒症大鼠肠黏膜屏障功能的保护作用[J]. 中国中西医结合消化杂志,2006,14(3):160-163.
- [15] 郭丽双,杨旭东,胡静,等. 中药“神曲”对肠道菌群失调小鼠调整和保护作用的观察[J]. 中国微生态学杂志,2005,17(3):174-175,177.
- [16] 孟艳斌,雷晋,郝振明,等. 大黄对严重烧伤患者胃肠动力及肠黏膜屏障的影响[J]. 中华烧伤杂志,2011,27(5):337-340.
- [17] 李永渝. 肠道屏障功能障碍的病理生理机制[J]. 胃肠病学,2006,11(10):629-632.
- [18] 张海燕,郭伟魁,李芳,等. 栀子保肝利胆作用及其肝毒性研究[J]. 中国中药杂志,2011,36(19):2610-2614.

(2017-03-01 收稿 责任编辑:王明)