

# 益气通腑逐瘀方灌肠疗法对脓毒症患者肠道黏膜屏障功能的影响

鲁召欣, 高翠翠, 张明, 张众慧, 姜志明, 杨君, 徐拥庆, 李涛, 解建

## ■背景资料

脓毒症病死率高, 达30%-50%, 已成为临床急危重症患者死亡的主要原因之一。尽管在抗感染、多脏器支持技术等方面有了较大进展, 但其临床死亡率仍然很高。本文就益气通腑逐瘀方灌肠治疗脓毒症的作用机制进行了探讨, 旨在改善目前脓毒症高死亡率的现状。

鲁召欣, 高翠翠, 山东中医药大学临床学院 山东省济南市 250014

张明, 张众慧, 姜志明, 杨君, 徐拥庆, 李涛, 解建, 山东省千佛山医院重症医学科 山东省济南市 250014

作者贡献分布: 解建与鲁召欣对此文所作贡献均等; 此课题由解建与鲁召欣设计; 研究过程由鲁召欣、高翠翠、张明、张众慧、姜志明、杨君、徐拥庆、李涛及解建操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由解建提供; 数据分析由鲁召欣、高翠翠及张明完成; 本论文写作由鲁召欣完成。

通讯作者: 解建, 主任医师, 硕士生导师, 250014, 山东省济南市, 山东省千佛山医院重症医学科。xiejian2509@sina.com  
电话: 0531-89268583

收稿日期: 2009-05-23 修回日期: 2009-07-20

接受日期: 2009-07-27 在线出版日期: 2009-08-28

## Effect of Yiqi Tongfu Zhuyu decoction enema therapy on intestinal mucosal barrier function in patients with sepsis

Zhao-Xin Lu, Cui-Cui Gao, Ming Zhang, Zhong-Hui Zhang, Zhi-Ming Jiang, Jun Yang, Yong-Qing Xu, Tao Li, Jian Xie

Zhao-Xin Lu, Cui-Cui Gao, Clinical College, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, Shandong Province, China

Ming Zhang, Zhong-Hui Zhang, Zhi-Ming Jiang, Jun Yang, Yong-Qing Xu, Tao Li, Jian Xie, Intensive Care Unit, Qianfoshan Hospital of Shandong Province, Jinan 250014, Shandong Province, China

Correspondence to: Jian Xie, Intensive Care Unit, Qianfoshan Hospital of Shandong Province, Jinan 250014, Shandong Province, China. xiejian2509@sina.com

Received: 2009-05-23 Revised: 2009-07-20

Accepted: 2009-07-27 Published online: 2009-08-28

## Abstract

**AIM:** To observe the effect of Yiqi Tongfu Zhuyu decoction enema therapy on the intestinal mucosal barrier function in patients with sepsis.

**METHODS:** Forty cases of sepsis were randomly divided into two groups: the treatment group (20 cases) and the control group (20 cases). Sensitive antibiotics, nutritional support, and mechanical ventilation were administered to both groups if necessary. Combined Yiqi Tongfu Zhuyu enema treatment was given to the treatment group twice a day while normal saline enema was given

to the control group twice a day. Peripheral bacterial DNA fragment was determined before and after treatment with PCR, plasma D-lactic acid level was monitored by spectrophotometry, and the urinary lactulose/mannitol (L/M) values were monitored by HPLC. Occurrence of acute respiratory distress syndrome (ARDS) and multiple organ dysfunction syndrome (MODS) was observed in patients with sepsis.

**RESULTS:** The D-lactate levels were significantly reduced in the treatment group after 7 and 14 d compared with the control group ( $6.04 \pm 1.06 \mu\text{g/L}$  vs  $8.83 \pm 0.73 \mu\text{g/L}$ ;  $3.89 \pm 0.86 \mu\text{g/L}$  vs  $7.18 \pm 0.90 \mu\text{g/L}$ , both  $P < 0.01$ ). Urinary L/M level was significantly lowered 14 d after treatment ( $0.0499$  vs  $0.0709$ ,  $P < 0.05$ ). After treatment, the rate of bacterial DNA negative fragment of treatment group was obviously higher than the control group and ARDS and MODS incidence rate were significantly reduced ( $74.1\%$  vs  $33.3\%$ ;  $17.6\%$  vs  $50\%$ ;  $0\%$  vs  $22.2\%$ , all  $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** Yiqi Tongfu Zhuyu enema therapy can improve the intestinal mucosa barrier function of the patients with sepsis, and reduce intestinal bacteria and endotoxin translocation, and ARDS/MODS incidence in patients with sepsis.

**Key Words:** Yiqi Tongfu Zhuyu decoction; Enema therapy; Sepsis; Intestinal mucosa barrier function

Lu ZX, Gao CC, Zhang M, Zhang ZH, Jiang ZM, Yang J, Xu YQ, Li T, Xie J. Effect of Yiqi Tongfu Zhuyu decoction enema therapy on intestinal mucosal barrier function in patients with sepsis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(24): 2530-2533

## 摘要

**目的:** 观察益气通腑逐瘀方灌肠疗法对脓毒症患者肠道黏膜屏障功能的影响。

**方法:** 将40例脓毒症患者, 随机分为治疗组(20例)与对照组(20例)。2组患者均给予敏感抗生素、营养支持等常规治疗, 必要时给予机械通

## ■同行评议者

汪波, 副主任医师, 北京大学第一医院急诊科

气治疗. 治疗组在此基础上联合益气通腑逐瘀方灌肠治疗, 对照组在此基础上行等量煎药用水灌肠, 均每日2次. PCR法测定患者治疗前后外周血细菌DNA片段, 分光光度法监测其血清D-乳酸水平, 高效液相色谱法监测尿乳果糖/甘露醇(L/M)值, 观察脓毒症患者ARDS、MODS的发生.

**结果:** 治疗7 d与14 d后, 治疗组较对照组D-乳酸水平均有显著降低( $6.04 \pm 1.06 \mu\text{g/L}$  vs  $8.83 \pm 0.73 \mu\text{g/L}$ ;  $3.89 \pm 0.86 \mu\text{g/L}$  vs  $7.18 \pm 0.90 \mu\text{g/L}$ , 均 $P < 0.01$ ); 治疗14 d后, 较对照组尿L/M水平有明显降低( $0.0499$  vs  $0.0709$ ,  $P < 0.05$ ); 治疗结束后, 与对照组相比治疗组细菌DNA片段转阴率增高、ARDS发生率及MODS发生率均有明显降低( $71.4\%$  vs  $33.3\%$ ;  $17.6\%$  vs  $50\%$ ;  $0\%$  vs  $22.2\%$ , 均 $P < 0.05$ ).

**结论:** 益气通腑逐瘀方灌肠治疗能改善脓毒性患者肠道黏膜屏障功能, 降低肠道细菌、内毒素移位, 并能降低脓毒症患者ARDS、MODS的发生率.

**关键词:** 益气通腑逐瘀方; 灌肠疗法; 脓毒症; 肠道黏膜屏障功能

鲁召欣, 高翠翠, 张明, 张众慧, 姜志明, 杨君, 徐拥庆, 李涛, 解建. 益气通腑逐瘀方灌肠疗法对脓毒症患者肠道黏膜屏障功能的影响. 世界华人消化杂志 2009; 17(24): 2530-2533  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/2530.asp>

## 0 引言

脓毒症(sepsis)是指由感染引起的全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS), 是烧伤、严重创伤、休克、大手术后常见的并发症, 可进一步发展为急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)、多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS), 病死率高达30%-50%<sup>[1]</sup>, 已成为是临床急危重病死亡的主要原因之一. 尽管在抗感染、多脏器支持技术等方面有了较大进展, 但其临床死亡率仍然很高. 美国每年有75万脓毒症患者, 超过21万(28%)死亡, 其中约9%的脓毒症患者发展成严重脓毒症(severe sepsis), 甚至发展为脓毒性休克(septic shock)<sup>[2]</sup>. 在各种损伤下, 肠道内微生物和内毒素可以通过肠道侵入肠外组织, 导致肠道菌群/内毒素移位<sup>[3]</sup>, 导致脓毒症患者发展为ARDS甚至MODS. 益气通腑逐瘀方由黄芪、生地、桃仁、大黄、枳实、丹参、当归等药物

表 1 两组脓毒症患者治疗前一般情况比较 ( $n = 20$ )

分组	性别( $n$ )		年龄(岁)	APACHE II 评分(分)
	男	女	(mean $\pm$ SD)	(mean $\pm$ SD)
治疗组	13	7	$55 \pm 14$	$18 \pm 4$
对照组	11	9	$57 \pm 11$	$17 \pm 3$

组成, 具有益气、通腑、活血、化瘀的功效. 目前在治疗脓毒症方面, 中西医结合的治疗方法, 已取得了较好的临床效果, 但使用益气通腑逐瘀方灌肠治疗尚未见报道, 因此我们通过观察益气通腑逐瘀方灌肠治疗对脓毒症患者肠道黏膜屏障功能的影响, 探讨益气通腑逐瘀方在治疗脓毒症及预防ARDS/MODS方面的机制.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 入选山东省千佛山医院2008-06/2009-03入住ICU的脓毒症患者40例, 随机分为2组, 治疗组: 男13例、女7例, 年龄 $55 \pm 14$ 岁, 急性生理学和慢性健康状况评分(APACHE II)( $18 \pm 4$ )分; 对照组: 男11例、女9例, 年龄 $57 \pm 11$ 岁, 急性生理学和慢性健康状况评分(APACHE II)( $17 \pm 3$ )分. 治疗前, 两组患者年龄、APACHE II评分无显著性差异, 具有可比性( $P > 0.05$ , 表1). 益气通腑逐瘀方由山东中医药大学第一附属医院提供, 其药物组成为: 黄芪30 g、生地15 g、桃仁15 g、大黄9 g(后入)、枳实15 g、丹参15 g、当归15 g、赤芍9 g、丹皮9 g、川芎9 g、红花9 g. 水煎浓缩, 每毫升含生药0.5 g.

## 1.2 方法

**1.2.1 诊断标准:** 脓毒症诊断参照2001年由SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS指定的标准<sup>[4]</sup>, ARDS的诊断参照2006年中华医学会重症医学分会制定的诊断标准<sup>[5]</sup>.

**1.2.2 治疗:** 治疗组、对照组均给予敏感抗生素控制感染; 吸氧保证氧供, 病情需要者给予机械通气; 血压降低者应用血管活性药物多巴胺中心静脉持续泵入维持血压; 肠内、外营养支持等常规治疗. 治疗组在此基础上用益气通腑逐瘀方灌肠治疗, 3 mL/kg, 每日2次, 每次保留0.5-1 h, 7 d为一疗程; 对照组在此基础上用煎药用水灌肠, 3 mL/kg, 每日2次, 每次保留0.5-1 h, 7 d为一疗程. 2组均连续应用2疗程.

**1.2.3 外周血细菌DNA片段测定:** 开始治疗前及治疗后第7、14天分别抽取静脉血2 mL, 采用PCR法测定DNA片段<sup>[6]</sup>.

## ■ 研究前沿

肠道屏障功能障碍学说是脓毒症发生ARDS、MODS的重要机制. 由于SIRS的发生导致肠道屏障功能受损, 进一步导致肠道的细菌/内毒素移位, 致使重要脏器的损伤, 导致ARDS、MODS的发生. 目前研究对脓毒症患者肠道屏障功能保护的药物目前报道较少, 因此如何从保护肠道屏障功能入手研究治疗脓毒症的新方法、新药物是目前亟待解决的问题.

## ■ 相关报道

陈海龙 *et al* 认为通腑类中药具有保护肠道屏障功能, 减少细菌/内毒素移位, 抑制TNF- $\alpha$ 、IL-6等促炎因子的过度分泌, 下调抗炎介质IL-10、PGE的产生, 促进免疫平衡. 郭昌星 *et al* 对逐瘀法治疗炎症反应综合征进行了研究, 认为逐瘀法可以提高机体细胞抗氧化酶的活性, 降低脂质过氧化, 从而阻止SIRS的发展.

## ■创新亮点

本研究通过观察中医益气、通腑、逐瘀三法灌肠给药对脓毒症患者肠道黏膜屏障功能及肠道内毒素/细菌移位的影响,探讨了益气通腑逐瘀方灌肠治疗预防脓毒症向ARDS/MODS进展的作用机制。

## ■应用要点

本研究应用益气通腑逐瘀方灌肠给药的方法,探讨了他对脓症患者肠道黏膜屏障功能的影响,研究结果将有助于进一步了解中医药治疗脓毒症的作用机制,将为治疗脓毒症提供新的治疗策略。

表 2 35例患者治疗前后D-乳酸与尿L/M水平 (mean ± SD)

分组	n	治疗前		治疗后7 d		治疗后14 d	
		D-乳酸(μg/L)	尿L/M	D-乳酸(μg/L)	尿L/M	D-乳酸(μg/L)	尿L/M
治疗组	17	10.09 ± 1.14	0.0904	6.04 ± 1.06 <sup>b</sup>	0.0719	3.89 ± 0.86 <sup>b</sup>	0.0499 <sup>a</sup>
对照组	18	10.03 ± 1.12	0.0896	8.83 ± 0.73	0.0738	7.18 ± 0.90	0.0709

<sup>a</sup>P<0.05, <sup>b</sup>P<0.01 vs 对照组。

表 3 35例患者治疗前后细菌DNA片段转阴率及治疗后ARDS/MODS发生率 (mean ± SD)

分组	n	DNA片段阳性n(%)		转阴率(%)	ARDS n(%)	MODS n(%)
		治疗前	治疗后			
治疗组	17	14(82.4)	4(23.5)	71.4 <sup>a</sup>	3(17.6) <sup>a</sup>	0(0.0) <sup>a</sup>
对照组	18	15(83.3)	10(55.6)	33.3	9(50.0)	4(22.2)

<sup>a</sup>P<0.05 vs 对照组。

1.2.4 血浆D-乳酸测定: 开始治疗前及治疗后第7、14天分别抽取静脉血2 mL, 经去蛋白后, 采用酶联紫外分光光度法检测D-乳酸的表达水平<sup>[7]</sup>。

1.2.5 尿乳果糖/甘露醇(L/M)值测定: 开始治疗前及治疗后第7、14天早晨口服10 mL乳果糖/甘露醇溶液(乳果糖2 g、甘露醇1 g), 收集6 h内全部尿液, 取其中20 mL, 加入0.2 mg硫柳贡防腐处理后在-20℃保存。采用酶法分别检测尿果糖和甘露醇浓度<sup>[8]</sup>。

**统计学处理** 采用SPSS13.0软件。数据以mean±SD表示, 组间均数比较用t检验, 率的比较采用χ<sup>2</sup>检验。以P<0.05为有统计学上显著差异, P<0.01为有极显著差异。

## 2 结果

40例患者有5例(治疗组3例, 对照组2例)因经济问题或治疗不到7 d死亡中途剔除, 其余35例均存活至完成治疗2个疗程(14 d), 28 d死亡率因病例数少未作观察。治疗7 d及14 d后, 治疗组较对照组D-乳酸水平均有降低, 统计学差异显著(P<0.01); 治疗14 d后, 治疗组较对照组尿L/M水平明显降低, 统计学差异显著(P<0.05, 表2)。

治疗结束后, 治疗组细菌DNA片段转阴率增高、ARDS发生率及MODS发生率均较对照组降低, 统计学差异显著(P<0.05, 表3)。

## 3 讨论

肠道屏障主要包括肠黏膜机械屏障、化学屏障、生物屏障和免疫屏障。严重损伤后的应激

反应可造成肠黏膜屏障破坏、肠道菌群生态失调及机体免疫功能下降, 从而发生肠道细菌移位/内毒素血症, 触发机体过度的炎症反应以及器官损害。因此, 肠道是脓毒症导致ARDS/MODS的发动机, 肠道因素在脓毒症发生、发展中的作用不容忽视<sup>[9]</sup>。

D-乳酸只有在D-乳酸脱氢酶的催化下才能被代谢, 而哺乳动物体内只有L-乳酸脱氢酶, 血液中的D-乳酸几乎全都来源于肠道, 机体各组织均不产生D-乳酸。当肠道黏膜受损时, 由于肠道黏膜屏障功能被破坏, 大量D-乳酸就会通过受损的肠黏膜进入血液中, 因此, 血液中D-乳酸水平的变化可以显示肠道黏膜屏障功能<sup>[7]</sup>。同时, 肠黏膜有机械性损害时, 尿中乳果糖/甘露醇比值明显升高, 因此, 尿中乳果糖/甘露醇比值在目前监测肠道黏膜屏障功能中最为常用<sup>[10-11]</sup>。

本研究发现, 经益气通腑逐瘀方灌肠治疗后, 治疗组患者肠道黏膜屏障功能好转, 且PCR法测定DNA片段转阴率升高, ARDS发生率、MODS发生率均有明显降低, 这些均提示益气通腑逐瘀方灌肠在治疗脓毒症方面具有积极的作用。其作用机制可能为: 益气养阴类药物有较强的抗内毒素作用, 主要是通过激活网状内皮吞噬系统, 能明显提高机体对内毒素的抵抗能力<sup>[12]</sup>; 通里攻下类方药可以保护肠道屏障功能, 减少MODS肠源性内毒素血症和肠源性细菌移位; 并能有效抑制TNF-α、IL-6等促炎因子的过度分泌, 下调抗炎因子IL-10、PGE的产生, 促进Th1细胞漂移和HLA-DR表达的上升, 有利于免

疫平衡的恢复<sup>[13-16]</sup>; 活血化瘀类药物在一定程度上能提高机体细胞抗氧化酶的活性, 降低脂质过氧化, 从而阻止炎症反应进一步发展, 对SIRS治疗起到积极作用<sup>[17]</sup>.

本研究证实益气通腑逐瘀方灌肠治疗脓毒症能起到预防发生ARDS/MODS的疗效, 也提示其具有很好的临床应用价值, 值得在临床推广, 但由于本研究病例数偏少, 未能观察28 d死亡率等, 这是不足之处, 益气通腑逐瘀方灌肠治疗脓毒症机制的研究将是以后研究的重要课题.

#### 4 参考文献

- 1 姚咏明, 盛志勇. 我国创伤脓毒症基础研究新进展. 中华创伤杂志 2003; 19: 9-12
- 2 Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Struck J, Harbarth S, Bergmann A, Müller B. Mid-regional pro-adrenomedullin as a prognostic marker in sepsis: an observational study. *Crit Care* 2005; 9: R816-R824
- 3 Nieuwenhuijzen GA, Deitch EA, Goris RJ. Infection, the gut and the development of the multiple organ dysfunction syndrome. *Eur J Surg* 1996; 162: 259-273
- 4 Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31: 1250-1256
- 5 马晓春, 王辰, 方强, 刘大为, 邱海波, 秦英智, 席修明, 黎毅敏. 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征诊断和治疗指南(2006). 中国危重病急救医学 2006; 18: 706-710
- 6 Kane TD, Alexander JW, Johannigman JA. The detection of microbial DNA in the blood: a sensitive method for diagnosing bacteremia and/or bacterial translocation in surgical patients. *Ann Surg* 1998; 227: 1-9
- 7 Smith SM, Eng RH, Buccini F. Use of D-lactic acid measurements in the diagnosis of bacterial infections. *J Infect Dis* 1986; 154: 658-664
- 8 Miki K, Butler R, Moore D, Davidson G. Rapid and simultaneous quantification of rhamnose, mannitol, and lactulose in urine by HPLC for estimating intestinal permeability in pediatric practice. *Clin Chem* 1996; 42: 71-75
- 9 姚咏明, 盛志勇. 脓毒症防治学. 北京: 科学技术文献出版社, 2008: 4
- 10 Bjarnason I, MacPherson A, Hollander D. Intestinal permeability: an overview. *Gastroenterology* 1995; 108: 1566-1581
- 11 Juvonen PO, Alhava EM, Takala JA. Gut permeability in patients with acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 1314-1318
- 12 张艺平, 韩鹏. 中药抗内毒素研究新进展. 中国中西医结合急救杂志 2001; 8: 122-124
- 13 陈海龙, 吴咸中, 关凤林, 裴德凯. 中医通里攻下法对多器官功能不全综合征时肠道屏障功能保护作用的实验研究. 中国中西医结合杂志 2000; 20: 12
- 14 万幸, 刘倩嫻, 王培训. 大承气汤对全身性炎症反应干预作用的实验研究. 广州中医药大学学报 2003; 20: 153-156
- 15 于泳浩, 崔乃强, 傅强, 李君, 吴咸中. 大承气颗粒对重型脓毒症促炎-抗炎反应平衡的影响. 中国中西医结合外科杂志 2004; 10: 409-412
- 16 曹书华, 王今达. 大承气汤在多器官功能障碍综合征治疗过程中的免疫调节作用. 中华创伤杂志 2004; 20: 720-723
- 17 郭昌星, 杨兴易, 林兆奋, 赵良, 单红卫, 景炳文. 血府逐瘀汤对全身炎症反应综合征患者氧自由基的影响. 中国中西医结合急救杂志 2002; 9: 228-229

#### ■同行评价

本研究立题较好, 具有一定的临床指导意义.

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2009年版权归世界华人消化杂志

#### • 消息 •

### WJG 成功通过评审被 PMC 收录

本刊讯 PubMed Central(PMC)是由美国国家医学图书馆(NLM)下属国家生物技术信息中心(NCBI)创立的开放存取(Open Access)的生物医学和生命科学全文数据库. 此数据库只收录采取国际同行评审制度评议的期刊, 并对收录期刊有较高的科学、编辑及数据文件质量要求.

截至目前, 我国只有两本期刊被PMC收录. 《浙江大学学报B》(英文版)(*Journal of Zhejiang University Science B*)是我国第一本通过PMC评审并于2006-03-15被收录的期刊. 《世界胃肠病学杂志》(英文版)(*World Journal of Gastroenterology, WJG*)第二本通过PMC评审并于2009-03-26被收录, 全文免费向公众开放, 见: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/tocrender.fcgi?journal=818&action=archive> (WJG编辑部主任: 程剑侠 2009-08-28)