

大承气汤预防全身炎症反应综合症的临床研究

袁 宝

天津市北辰区中医医院 外科, 天津 300400

摘 要: **目的** 探讨大承气汤灌肠治疗外科重症患者, 预防全身炎症反应综合症的临床研究。**方法** 选取 2009 年 7 月—2014 年 12 月天津市北辰区中医医院普外科病房外科重症患者 60 例, 随机分为对照组和治疗组, 每组 30 例。对照组患者给予西医综合治疗, 治疗组患者在对照组治疗的基础上入院 24 h 内开始使用大承气汤, 保留灌肠, 100 mL/次, 每次保留 30 min, 3 次/d。两组均连续治疗 7 d。计算两组全身炎症反应综合症发生率。分别在入院 24 h 内、治疗后第 7 天测定心率、呼吸频率、体温和外周血白细胞计数以及血循环 D-乳酸、二胺氧化酶 (DAO)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组患者全身炎症反应综合症发生率分别为 70%、30%, 两组发生率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组心率、呼吸频率、体温、白细胞均较治疗前明显下降, 同组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.01$); 且治疗组的改善程度优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)。治疗后, 两组 D-乳酸、TNF- α 、DAO 均较治疗前明显下降, 同组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.01$ 、0.05)。治疗组的改善程度优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)。**结论** 早期应用大承气汤能够有效地预防全身炎症反应综合症的发生, 减轻对重要器官的损害, 降低细胞因子水平。

关键词: 大承气汤; 全身炎症反应综合症; 发生率; D-乳酸

中图分类号: R286.7 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2015)10-1259-04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2015.10.018

Clinical study on Dachengqi Decoction to prevent systemic inflammatory response syndrome

YUAN Bao

Department of Surgery, Tianjin Beichen District Traditional Chinese Medicine Hospital, Tianjin 300400, China

Abstract: Objective To investigate the effect of Dachengqi Decoction in treatment of surgical patients, and to prevent systemic inflammatory response syndrome. **Methods** Surgical patients (60 cases) in Department of Surgery of Tianjin Beichen District Traditional Chinese Medicine Hospital from July 2009 to December 2014 were randomly divided into control and treatment groups. Each group had 30 cases. Patients in control group were treated by combined therapy of modern medicine. On the basis of control group, patients in treatment group were given Dachengqi Decoction during 24 h after being admitted to hospital, 100 mL/time, retention enema for 30 min/time, three times daily. Two groups were treated for 7 d. Systemic inflammatory response syndrome incident rates in two groups were calculated. Pulse, respiratory rate, temperature, and WBC were measured, and levels of D-lactic acid, TNF- α , and DAO were also determined during 24 h after being admitted to hospital and treated for 6 d. **Results** After treatment, systemic inflammatory response syndrome incident rates in the control and treatment groups were 70% and 30%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, pulse, respiratory rate, temperature, and WBC in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.01$). The reduced degree in the treatment group was better than that in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.01$). After treatment, levels of D-lactic acid, TNF- α , and DAO in two groups were obviously decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.01$, 0.05). The reduced degree in the treatment group was better than that in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.01$). **Conclusion** Early application of Dachengqi Decoction in treatment of surgical patients can prevent systemic inflammatory response syndrome, alleviate injury to important organs, and decrease cytokine levels.

Key words: Dachengqi Decoction; systemic inflammatory response syndrome; incident rate; D-lactic acid

收稿日期: 2015-05-11

作者简介: 袁 宝 (1979—), 女, 外科专业硕士, 研究方向为中西医结合外科。Tel: 15022790389 E-mail: surgeonbb82@126.com

全身炎症反应综合征是由严重的生理损伤和病理改变引发的全身性炎症反应的一种临床过程。各种刺激和打击包括感染、缺氧、创伤、坏死等可导致机体发生全身炎症反应综合征。如不被尽早纠正,死亡率较高。研究表明,胃肠道是某些炎症介质释放的源泉,各种创伤休克发生是血液重新分布使肠道黏膜处于低灌注状态,黏膜缺血,保护功能受损,增加了细菌移位率。细菌产生的内毒素、多种炎症介质释放以及缺血再灌注进一步加重了肠道黏膜的损伤。研究发现大承气汤不仅可以减少炎性介质释放,调节免疫功能,还可以通过增加胃肠蠕动、改善胃肠分泌、加速黏膜修复等途径对肠道机械屏障、免疫屏障、化学屏障和生物屏障起到不同程度的保护作用。现阶段临床对于这类患者的西医常规综合治疗包括抗炎、补液、各脏器功能支持及手术治疗。其中抗炎常选用第3代头孢菌素加用氨基糖苷类抗生素进行治疗,然后根据药敏结果及感染部位调整抗生素疗法。本研究在西医综合治疗基础上加用大承气汤灌肠对保护外科重症患者肠道屏障,降低全身炎症反应综合征发生率等方面取得了较好的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2009年7月—2014年12月天津市北辰区中医医院普外科病房外科重症患者60例,其中男性33例,女性27例;年龄14~80岁,平均年龄(66.68±12.02)岁,病程3~13个月,平均病程10.4个月。随机分为对照组和治疗组,每组30例。其中对照组男15例,女15例,年龄14~80岁,平均(64.70±13.79)岁,病程3~14个月,平均病程10.6个月。治疗组男18例,女12例,年龄31~80岁,平均(67.10±12.06)岁,病程4~14个月,平均病程11.2个月。

目前判断危重患者病情严重程度及预后最常用的是急性生理及慢性健康评分II(APACHE II)^[1]。根据1991年美国胸科医师协会和美国危重病医学会协作会议制定的诊断标准,对其全身炎症反应综合征和多器官功能障碍进行评分,APACHE-II≥8分为重症^[2]。入选条件:(1)年龄在14~80岁,性别不限;(2)重症急腹症患者以APACHE-II判定,APACHE-II≥8分。其中大手术(胃癌、结肠癌、直肠癌等根治术)29例,急性重症胰腺炎9例,急性化脓性胆管炎8例,急性上消化道穿孔、腹膜炎

7例,其他7例。入院时平均APACHE-II为(9.61±2.80)分,两组间APACHE-II评分差异无显著差异。患者均已签署知情同意书。

1.2 治疗药物及用药方法

方剂配伍比例根据《方剂学》中“大承气汤”^[2],药材由天津市北辰区中医医院中药房提供并鉴定。根据实际情况,我院中药制剂室按以下方法配制“大承气汤”煎剂:生大黄12g、厚朴24g、枳实12g、芒硝6g。生药质量180g,加水1650mL,以上药物除生大黄外煎煮30min,再加入生大黄煮沸15min。滤过,药液浓缩至1.0g/mL,备用。

对照组患者给予西医综合治疗,包括抗炎、补液、各脏器功能支持及手术治疗。治疗组患者在对照组治疗的基础上入院24h内开始使用大承气汤,保留灌肠,100mL/次,每次保留30min,3次/d。两组均连续治疗7d。

1.3 临床疗效判定标准

采用1991年美国胸科医生学会和美国危重急救学会协作会议制定的诊断标准:(1)体温>38℃或<36℃;(2)心率>90次/min;(3)呼吸频率>20次/min或PaCO₂<4.26kPa(32mmHg);(4)白细胞计数>12×10⁹/L或<4×10⁹/L或未成熟嗜中性粒细胞>10%。至少符合两条以上标准。

发生率=每组发生患者例数/每组外科重症急腹症患者例数

1.4 观察指标

1.4.1 心率、呼吸频率、体温和白细胞的测定 分别在入院24h内、治疗后第7天测定心率、呼吸频率、体温和外周血白细胞计数。

1.4.2 D-乳酸、TNF-α和DAO的测定 两组患者在入院后24h内、治疗后第7天清晨空腹采集外周静脉血5mL,血标本在室温下1800r/min离心10min,标本在-30℃冰箱里保存,备用。血循环D-乳酸的测定采用改良的酶学分光光度法;二胺氧化酶(DAO)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)采用双抗体夹心ABC-ELISA法测定。血循环D-乳酸、DAO、TNF-α试剂盒均购自上海达安基因股份有限公司,采用美国Bio-Tek Elx 800 G全自动酶标仪测定。

1.5 统计分析

记录数据输入SPSS 13.0统计软件进行数据处理和统计分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示;计数资料采用率表示,进行 χ^2 检验。两组疗效比较采用方差分析检验;每组治疗前后自身比较用配对 t 检验进

行统计学分析；两组之间全身炎症反应综合征发生率比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组全身炎症反应综合征发生率比较

治疗后，对照组患者全身炎症反应综合征发生21例，发生率为70%；治疗组患者全身炎症反应综合征发生9例，发生率为30%，两组发生率比较差异具有统计学意义（ $P<0.05$ ），见表1。

2.2 两组心率、呼吸频率、体温和白细胞比较

治疗后，两组心率、呼吸频率、体温、白细胞均较治疗前明显下降，同组比较差异具有统计学意义（ $P<0.01$ ）；且治疗组的改善程度优于对照组，两组比较差异具有统计学意义（ $P<0.01$ ）。见表2。

2.3 两组D-乳酸、TNF- α 和DAO的比较

治疗后，两组D-乳酸、TNF- α 、DAO均较治疗前明显下降，同组比较差异具有统计学意义（ $P<0.01$ 、 0.05 ）。治疗组的改善程度优于对照组，两组比较差异具有统计学意义（ $P<0.01$ ）。见表3。

表1 两组间全身炎症反应综合征发生率的比较

Table 1 Compare on rate of systemic inflammatory response syndrome incident rate between two groups

组别	发生例数/例	未发生例数/例	发生率/%
对照	21	9	70
治疗	9	21	30

与对照组比较： $^*P<0.05$

$^*P<0.05$ vs control group

表2 两组脉搏、呼吸频率、体温、白细胞比较（ $\bar{x} \pm s$, $n=30$ ）

Table 2 Comparison on pulse, respiratory rate, temperature, and WBC between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n=30$)

组别	观察时间	心率/(次·min ⁻¹)	呼吸频率/(次·min ⁻¹)	体温/℃	白细胞/(10 ⁹ ·L ⁻¹)
对照	入院 24 h	103.60±16.86	22.80±4.20	38.51±0.93	12.98±3.82
	治疗第 7 天	96.35±16.13 ^{**}	19.85±3.51 ^{**}	37.57±0.67 ^{**}	11.19±3.74 ^{**}
治疗	入院 24 h	97.85±18.20	22.65±3.53	37.97±0.70	13.85±4.99
	治疗第 7 天	78.20±9.79 ^{**▲▲}	16.20±0.52 ^{**▲▲}	36.80±0.54 ^{**▲▲}	6.37±2.09 ^{**▲▲}

与同组治疗前比较： $^{**}P<0.01$ ；与对照组治疗前比较： $^{▲▲}P<0.01$

$^{**}P<0.01$ vs same group before treatment; $^{▲▲}P<0.01$ vs control group after treatment

表3 两组D-乳酸、TNF- α 和DAO的比较

Table 3 Comparison on D-lactic acid, TNF- α , and DAO between two groups

组别	观察时间	D-乳酸/(mmol·L ⁻¹)	DAO/(μg·L ⁻¹)	TNF- α /(ng·L ⁻¹)
对照	入院 24 h	4.96±1.12	342.70±9.30	122.65±3.70
	治疗第 7 天	3.95±1.19 ^{**}	329.25±8.16 ^{**}	117.50±8.52 [*]
治疗	入院 24 h	4.35±0.74	340.65±7.20	122.65±4.71
	治疗第 7 天	2.46±0.82 ^{**▲▲}	316.20±10.78 ^{**▲▲}	104.40±12.82 ^{**▲▲}

与同组治疗前比较： $^*P<0.05$ $^{**}P<0.01$ ；与对照组治疗前比较： $^{▲▲}P<0.01$

$^*P<0.05$ $^{**}P<0.01$ vs same group before treatment; $^{▲▲}P<0.01$ vs control group after treatment

3 讨论

目前研究认为全身炎症反应综合征发生机制包括细菌内毒素；炎症反应失控；神经-内分泌的影响；胃肠道屏障破坏；缺血再灌注损伤；氧自由基作用；细胞凋亡；代谢紊乱等^[3]。临床更多注意的是肠道屏障功能，它是由上皮、分子与免疫等组成的复杂功能，能防止肠道内细菌、细菌产物逸至肠道外进入机体^[4-5]。而肠道含有大量淋巴细胞，能分泌多种细胞因子和炎症介质，以刺激与调控肠的免疫功能，构成了肠道的免疫屏障^[6-7]，其功能受损将严重影响肠道屏障，引起肠道菌群移位，从而导致

肠道菌群异位、系统性炎症反应综合征以及多器官功能衰竭的发生^[8-9]。因此预防全身炎症反应综合征要加强肠道屏障保护。

二胺氧化酶是人类和所有哺乳动物肠黏膜上层绒毛细胞胞浆中具有高度活性的细胞内酶^[10]。肠黏膜和外周血中二胺氧化酶活性反映肠上皮细胞成熟和完整性，其变化可反映肠黏膜屏障的功能状态^[11]。D-乳酸是细菌发酵的代谢产物，研究证实血浆D-乳酸可作为新的血浆标志物应用于急性肠黏膜损害的早期诊断^[12]，血清D-乳酸盐值也有助于诊断急性肠缺血^[13]。TNF- α 是炎症反应过程中最早出现且最

重要的炎症介质之一。

大承气汤是通里攻下的代表方,载于《伤寒论》,方中用大黄苦寒泻热、祛瘀通便、荡涤肠胃邪热积滞,消除致病之因,为君药。芒硝咸寒泄热、软坚润燥通便,为臣药。两者相须为用,则峻下热结之力增强。积滞内阻,致使腑气不行,故用厚朴苦温下气、除满消胀,枳实苦辛破结、导滞消痞,两药行气导滞、消痞除满,助大黄、芒硝推荡积滞、攻下热结。四药相合,泻下行气并重,共奏峻下热结之功。研究表明大承气汤能显著增加肠道的蠕动、容积和推进功能,其作用直接作用于肠道,同时大承气汤能增加肠血流量,改善肠管血运状态,降低毛细血管的通透性,对炎症早期毛细血管通透性的升高有抑制作用,能促进肠管的蠕动,使肠功能受抑制的患者提前恢复肠蠕动功能,防止肠道细菌易位,有效阻止炎症介质的扩增及其生物学效应的发挥,阻止炎症介质介导的严重并发症的发生^[14]。

本研究结果显示,治疗组的疗效优于对照组,治疗组更能有效降低脉搏、呼吸频率、体温和白细胞等一般临床状况,降低D-乳酸、DAO、TNF- α 水平。研究说明在西医治疗基础上,配合中药治疗,可有效的增加胃肠蠕动、改善胃肠分泌、加速黏膜修复等途径对肠道机械屏障、免疫屏障、化学屏障和生物屏障起到不同程度的保护作用。在本研究中发现,治疗组全身炎症反应综合征发生率显著低于对照组,说明通过大承气汤灌肠保护外科重症患者的肠道屏障,可有效预防或降低全身炎症反应综合征的发生。

另外灌肠给药,药物直达病所,清除肠道细菌毒素,阻断肠道毒素的吸收之源,同时危重患者口服药接受困难,灌肠给药简便易行,疗效显著,为中西医结合治疗外科重症的良好措施,值得临床进一步推广应用。

综上所述,早期应用大承气汤可保护外科重症患者肠道屏障,可降低细胞因子水平,有利于尽快恢复机体免疫调节功能,能够有效地预防全身炎症反应综合征的发生,减轻对重要器官的损害,加快患者恢复。临床观察认为,加用大承气汤是一种较单纯西医治疗外科重症患者更经济、安全有效的中西医结合疗法。

参考文献

- [1] Knaus W A, Draper E A, Wagner D P, *et al.* APACHE II: a severity of disease classification system [J]. *Crit Care Med*, 1985, 13(10): 818-829.
- [2] 段富津. 方剂学 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2001: 64-65.
- [3] 杭春华、史继新. 急性脑损伤后的全身炎症反应综合征 [J]. 医学研究生学报, 2003, 16(9): 714-717.
- [4] Ningappa M, Ashokkumar C, Ranganathan S, *et al.* Mucosal plasma cell barrier disruption during intestine transplant rejection [J]. *Transplantation*, 2012, 94(12): 1236-1242.
- [5] Pinton P, Tsybulskyy D, Lucoli J, *et al.* Toxicity of deoxynivalenol and its acetylated derivatives on the intestine: differential effects on morphology, barrier function, tight junction proteins, and mitogen-activated protein kinases [J]. *Toxicol Sci*, 2012, 130(1): 180-190.
- [6] Rendon J L, Li X, Akhtar S, *et al.* Interleukin-22 modulates gut epithelial and immune barrier functions following acute alcohol exposure and burn injury [J]. *Shock*, 2013, 39(1): 11-18.
- [7] Su L, Wang J H, Cong X, *et al.* Intestinal immune barrier integrity in rats with nonalcoholic hepatic steatosis and steatohepatitis [J]. *Chin Med J*, 2012, 125(2): 306-311.
- [8] Davis M M, Engström Y. Immune response in the barrier epithelia: lessons from the fruit fly *Drosophila melanogaster* [J]. *J Innate Immun*, 2012, 4(3): 273-283.
- [9] Zou X P, Chen M, Wei W, *et al.* Effects of enteral immunonutrition on the maintenance of gut barrier function and immune function in pigs with severe acute pancreatitis [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2010, 34(5): 554-566.
- [10] Hassoun H T, Kone B C, Mercer D W, *et al.* Post-injury multiple organ failure: the role of the gut [J]. *Shock*, 2001, 15(1): 1-10.
- [11] Ding L A, Li J S. Gut in diseases: physiological elements and their clinical significance [J]. *World J Gastroenterol*, 2003, 9(11): 2385-2389.
- [12] 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(11): 690-691.
- [13] 李新宇, 景炳文, 陈德昌, 等. 大黄对大鼠肠缺血再灌注所致肺损伤过程肿瘤坏死因子、一氧化氮和磷脂酶A₂的影响 [J]. 中国危重病急救医学, 1999, 11(2): 74-75.
- [14] 王筠默. 中药药理学 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1988: 62-63, 26.