

大黄对胃肠道血流灌注影响的临床与实验研究*

陈德昌 杨兴易 姜兴禄 李红江 景炳文

内容提要 目的:研究大黄对胃肠道血流灌注的影响。方法:采用胃肠粘膜内 pH 值评估危重症患者胃肠粘膜的血流灌注情况,观察大黄的临床疗效并进行实验研究。结果:临床研究结果显示:脓毒症患者胃和直肠粘膜内 pH 值明显低于对照组($P < 0.01$),大黄能显著提高胃肠粘膜内 pH 值($P < 0.01$);大黄对应激性胃肠粘膜病变伴出血的有效率为 73.4%。动物实验结果显示:大黄可提高失血性休克大鼠胃、小肠粘膜和肠系膜的血流量($P < 0.01$),此外大黄尚能提高正常大鼠胃肠粘膜血流量($P < 0.01$)。结论:大黄能提高危重症患者和失血性休克大鼠胃肠粘膜的血流灌注。

关键词 大黄 脓毒症 休克 胃 小肠 血流量

Clinical and Experimental Study on Effect of Rhubarb on Gastrointestinal Blood Flow Perfusion CHEN Dechang, YANG Xingyi, JIANG Xinglu, et al *Department of Emergency Medicine, Affiliated Changzheng Hospital, The Second Military Medical University, Shanghai (200003)*

Objective: To study the effect of rhubarb on gastrointestinal (GI) perfusion in critical illness and hemorrhagic shocked rats. **Methods:** Clinical study: Sixty-four septic patients suffered from stress ulcer were treated with rhubarb at a dose of 25 mg/kg, 25 non-septic patients were taken as control. The GI perfusion was evaluated by intramural pH. Animal study: SD rats were anesthetized with intraperitoneal sodium pentobarbital at a dose of 20 mg/kg. Then the animals were blood-letting, the blood pressure reduced to 5.32kPa and maintained for 120 minutes. They were resuscitated at the end of shock by reperfusion all the shed blood. The rats were divided into four groups: normal control, shock group, treated group (shocked rats were treated with 50 mg/kg rhubarb by the end of shock), and rhubarb group (normal rats were treated with rhubarb). Laser Doppler determination was applied to estimate the GI perfusion. **Results:** Clinical study: The pH in septic patients was much lower than that in the control, whereas rhubarb could obviously elevate GI pH ($P < 0.01$). In addition, rhubarb also had a good effect on gastric hemorrhage caused by stress ulcer, the effectiveness was 73.4%. Animal study: Although the shocked rats were resuscitated completely, their GI perfusion was much lower than that in the control. Rhubarb could significantly improve the mucous membrane of GI and mesenterium perfusion ($P < 0.01$). Furthermore, rhubarb also increased the GI perfusion in normal rats. **Conclusion:** The rhubarb could improve the GI blood perfusion in critical illness and shocked rats.

Key words rhubarb, sepsis, shock, stomach, intestine, volume of blood flow

胃肠功能衰竭是严重创伤、休克和感染后的常见并发症,也是肠源性感染和全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)的重要病理环节。外科应激情况下,胃肠粘膜水肿、糜烂,胃肠道内细菌和毒素吸收入血。研究表明经久不愈的胃肠粘膜损伤导致胃肠道内细菌和毒素不断侵入系统循环,造成体内白细胞系统持续激活,使 SIRS 失控⁽¹⁾,最终引起多器官功能障碍综合征(multiple organ dys-

function syndrome, MODS)。胃肠粘膜缺血、缺氧是导致胃肠功能障碍的主要病理基础⁽²⁾。笔者过去的工作证明大黄对胃肠粘膜有明显的保护作用^(3,4)。本研究观察大黄对胃肠道血流灌注的影响。

临 床 研 究

1 临床资料 治疗组 64 例均为本院急救科 1993 年 6 月~1998 年 10 月重症监护病房患者,男 38 例,女 26 例;年龄 17~85 岁,平均 37 岁;病程 5~26 天,平均 17 天;其中颅脑外伤 8 例,肾移植术后 7 例,严重多发伤 26 例,急性坏死性胰腺炎 6 例,急性梗阻

* 国家自然科学基金资助项目(No. 39570688)

第二军医大学附属长征医院急救科(上海 200003)

性化脓性胆管炎 5 例,有机磷中毒 4 例,心肺脑复苏后 8 例;急性生理和慢性健康评分 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II) 12~18 分,平均 14.7 分;64 例患者中 19 例并发 MODS。对照组 25 例,为本科无脓毒症的康复患者,男 16 例,女 9 例;年龄 20~79 岁,平均 34 岁;测定该组患者的指标作为正常参考值。两组年龄、性别无统计学差异,具有可比性。

2 病例选择 治疗组患者入选标准是各种原因所致的脓毒症合并应激性胃肠粘膜病变伴出血,脓毒症诊断标准参考文献^[5],即表现为发热(体温 $>38.0^{\circ}\text{C}$),呼吸 >20 次/min,脉搏 >90 次/min, WBC $>12 \times 10^9/\text{L}$ 和有细菌感染的依据。应激性胃肠粘膜病变的诊断依据是胃液潜血 +++ 以上,并排除溃疡病出血、消化道机械性擦伤、口咽部出血和咯血等^[6]。

3 治疗方法 治疗组患者给予精黄片(上海中药制药一厂生产,由单味大黄精制而成,每片 0.25g,含生药 1g。批号:930317B, 940525A, 950112B, 960423A, 970815A),每次 25mg/kg,每 8h 1 次,温开水服下;鼻饲患者将精黄片研成粉溶于 50ml 温开水中经胃管饲入,溶液 pH 值接近中性。治疗有效后减量,调整至大便每日 3~4 次。治疗 12~24h 后即给药 1~2 次后观察大黄的止血效果,同时进行胃肠粘膜内 pH 值测定。由于治疗组患者均为危重症患者,大黄除对应激性胃肠粘膜病变有效外,还能缓解中毒性肠麻痹,提高胃肠道对胃肠营养耐受性^[6],故大黄治疗有效后需巩固疗效,总疗效可至 2~3 周。另外,需配合其他治疗手段,如病因治疗、抗生素应用、营养支持、维持酸碱和水、电解质平衡等。观察期间未使用 H_2 受体阻滞剂和离子泵拮抗剂及其他影响胃液 pH 值的药物,也未应用其他止血剂。

4 观察项目及检测方法

4.1 大黄止血效果的判断参照文献^[6],即治疗后 12~24h 胃液潜血持续强阳性或 + 不变为无效,由 ++++ 降到 ++ 以下、由 +++ 降到 + 或潜血试验 $\pm$ 为止血有效。大黄治疗 24h 无效患者,常提示患者病情危重,需加用其他治疗手段,例如口服或鼻饲凝血酶(杭康生物药业有限公司生产)200u,每 4h 1 次;静脉注射立止血(Reptilase, Solv basle Ltd, Switzerland)1ku,每 4h 1 次等,故 24h 后此类患者不计入大黄的疗效。进行潜血试验前 1h 应用温生理盐水洗胃以避免干扰因素。

4.2 以胃肠粘膜内 pH 值评估胃肠粘膜的血流灌注采用二氧化碳张力计(由解放军 304 医院烧伤研

究所赠送,美国 Baxter 公司研制),先测出胃和直肠粘膜组织内二氧化碳的浓度,然后根据张力计所附说明书提供的公式和校正系数计算出胃肠粘膜内 pH 值(血气分析仪为丹麦 RADIOMETER 公司产品)。

5 统计学方法 计量资料多组间比较采用方差分析。

6 结果

6.1 大黄对应激性胃肠粘膜病变伴出血的治疗作用 治疗组 64 例患者经大黄治疗 24h 后 47 例(73.4%)有效,其中有 8 例患者 1 周内发生再出血,3 例 2 周内发生再出血,再出血发生率为 23.4%。17 例大黄治疗无效患者均为 MODS 或脓毒性休克患者。11 例再出血患者为病情反复或病因未控制的患者。

6.2 大黄对胃肠粘膜内 pH 值的影响 见图 1。治疗组 64 例患者,收集数据 64 例次,其中 13 例患者有十二指肠液返流现象,为避免干扰,去除 13 例次,故治疗组有效例次为 51;同样对照组有效例次为 20。脓毒症患者胃肠粘膜内 pH 值较低,亦即脓毒症患者胃肠粘膜处于低灌注状态。大黄治疗后胃肠粘膜内 pH 值均明显提高,但治疗组胃肠粘膜内 pH 值仍稍低于对照组($P < 0.05$),而与治疗前比较有显著性差异($P < 0.01$)。

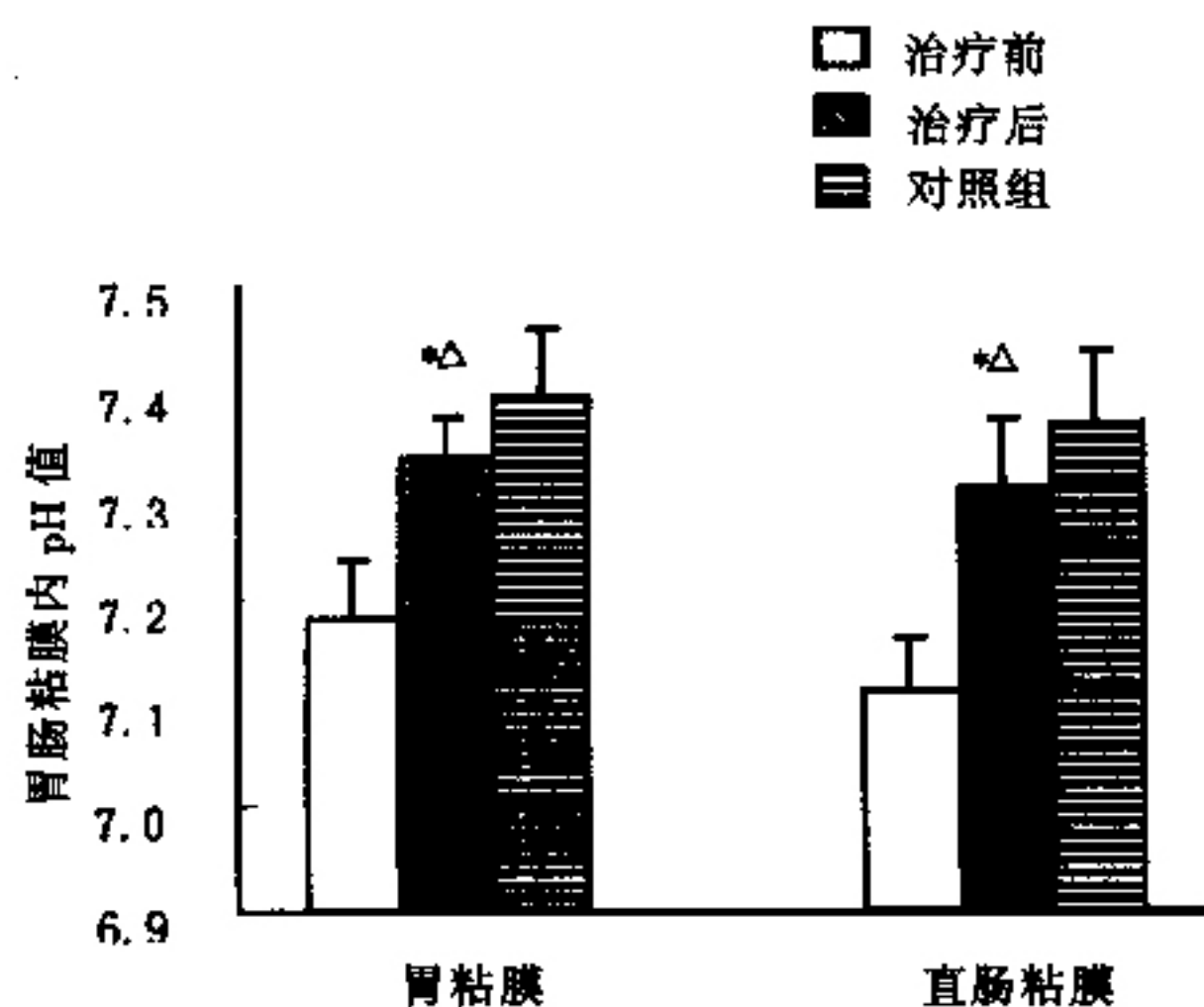


图 1 大黄对胃肠粘膜内 pH 值的影响

注:与治疗前比较,* $P < 0.01$;与对照组比较,^ $P < 0.05$

6.3 大黄对 MODS 患者胃粘膜内 pH 值的影响 MODS 患者 19 例,收集有效数据 15 例次;非 MODS 患者 45 例,收集有效数据 36 例次。MODS 患者胃粘膜内 pH 值为 7.024 ± 0.042 ,非 MODS 组为 7.236 ± 0.057 ,两组比较有显著性差异($P < 0.01$),表明 MODS 患者胃粘膜低灌注较为严重。大黄治疗后 MODS 组胃粘膜内 pH 值为 7.284 ± 0.065 ,与治疗前

比较有所提高($P < 0.01$), 但与非 MODS 组 pH 值(7.369 ± 0.074)比较, MODS 组胃粘膜仍处于较严重缺血、缺氧状态($P < 0.01$)。

实验研究

1 动物及分组 雄性 SD 大鼠 40 只, 体重 250~280g, 由上海西普尔-必凯实验动物中心提供, 随机分为 4 组, 每组 10 只。正常对照组(对照组): 仅给予麻醉和插管, 不予以失血性休克; 休克组: 造成失血性休克; 大黄治疗组: 在失血性休克基础上给予大黄治疗; 大黄组: 给正常大鼠灌胃大黄。

2 方法

2.1 模型制备 大鼠禁食不禁水过夜, 戊巴比妥钠腹腔注射麻醉(20mg/kg)。失血性休克模型根据 Nakayama 方法制作而成⁽⁷⁾。右侧颈动脉和股静脉插管, 平衡 30min 后由右侧颈动脉放血, 血压 5.32kPa 维持 2h, 休克末失血回输, 造成缺血-再灌注损伤, 复苏后 24h 进行胃肠道局部血流量测定。

2.2 给药方法 大黄治疗组大鼠于休克复苏后即刻一次性给予精黄片(50mg/kg)灌胃给药, 于治疗后 24h 监测胃肠粘膜的血流量; 休克组大鼠给予等量生理盐水灌胃; 正常对照组大鼠除不予以失血性休克外, 其他处理同休克组; 大黄组给药剂量和方法同大黄治疗组。

2.3 局部血流量测定 无菌操作下做腹部正中切口, 用无齿镊拉出小肠, 将肠系膜平铺于无菌温生理盐水纱布上, 应用激光多普勒血流测定仪(4Hz, 天津南开大学研制)测定近、中、远三点肠系膜血流量, 取均数作为肠系膜局部血流量。在胃大弯侧避开血管剪一 5mm 长切口, 将探头插入胃腔轻触胃粘膜, 测定胃体

中部胃粘膜局部血流量。取中段小肠, 在系膜缘对侧纵向切一 5mm 切口, 将探头插入肠腔轻触肠粘膜, 用激光多普勒测定小肠粘膜的局部血流量。

3 统计学分析 同临床研究。

4 结果 大黄对失血性休克大鼠胃肠粘膜血流灌注的影响 见图 2。本研究采用休克-复苏动物模型, 其实质是缺血-再灌注损伤。休克-复苏后胃粘膜、小肠粘膜和肠系膜血流量明显下降, 即使休克充分复苏也不能纠正胃肠粘膜的低灌注状态, 与正常对照组比较有显著性差异($P < 0.01$)。大黄能明显改善胃肠粘膜的血流灌注, 大黄治疗组大鼠胃肠粘膜血流量接近正常对照组($P > 0.05$)。大黄组胃肠粘膜血流量大幅提高, 与正常对照组比较有显著性差异($P < 0.01$)。

讨 论

生理情况下胃肠粘膜供血系统由于解剖上的缺陷而粘膜表层供血较差, 但胃肠道可通过提高氧摄取来代偿, 即所谓生理性“氧供非依赖性氧消耗”。而在病理情况下, 例如严重休克、感染和 MODS, 全身血流重分布, 内脏血流量锐减, 肠粘膜氧动力学呈病理性“氧供依赖性氧消耗”⁽⁸⁾。胃肠粘膜因代谢障碍而糜烂、坏死, 肠粘膜屏障破坏, 肠道内细菌和毒素易位。Marshall 等认为肠源性感染是 MODS 的动因⁽⁹⁾。目前临床上尚缺乏有效的手段监测胃肠道功能, 最近研究表明胃肠粘膜内 pH 值能正确反映胃肠粘膜的血流灌注和功能状态, 使用二氧化碳张力计测得的 pH 值与 pH 电极在粘膜内的实测值是一致的⁽¹⁰⁾, 胃肠粘膜内 pH 值越低则胃肠粘膜的血流灌注和胃肠功能越差。本研究显示脓毒症患者胃和直肠粘膜内 pH 值很低, 尤以直肠粘膜为甚, 而 MODS 患者胃粘膜内 pH 值较非 MODS 患者为低, 可见胃肠粘膜缺血、缺氧随患者病情加重而加重。笔者过去的工作证明脓毒症患者尽管全身氧输送远远超出生理范围, 但胃肠道仍处于低灌注状态⁽⁶⁾。

应激性胃肠粘膜病变是危重症患者病情垂危的重要标志, 其病理基础是胃肠粘膜严重的缺血、缺氧。传统观点认为胃内过酸的环境是诱发应激性胃肠粘膜病变的主要病理环节, 而近年来的研究表明危重症患者胃的泌酸能力下降⁽¹¹⁾。应用 H_2 受体阻滞剂和离子泵抑制剂减少胃酸分泌, 使胃内 pH 值更高, 进而抑菌能力下降, 细菌在胃内繁殖并向消化道迁移, 因而采用上述药物治疗应激性胃肠粘膜病变, 有引起和加重脓毒症的可能。有人应用肠肽治疗应激性胃肠粘膜病变取

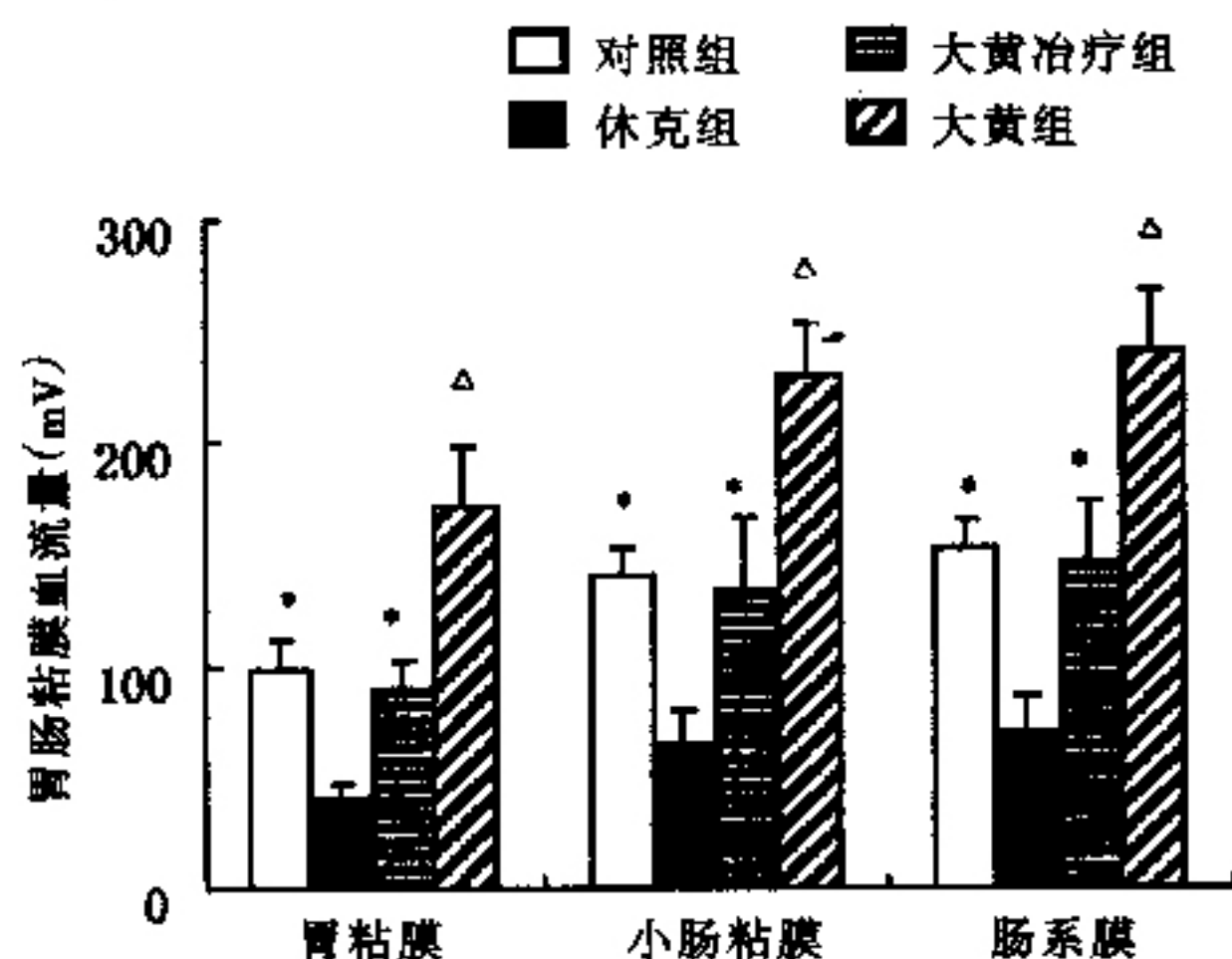


图 2 大黄对失血性休克大鼠胃肠粘膜血流灌注的影响
注: 与休克组比较, * $P < 0.01$; 与对照组比较, ^ $P < 0.01$

得了部分疗效,但其能降低胃肠道的血流灌注,有加重胃肠粘膜缺血、缺氧的可能。大黄是传统的中草药,具有下瘀血,破癥瘕积聚,荡涤胃肠,推陈致新之功效。笔者在焦东海等应用大黄治疗上消化道出血经验的启发下^[12],采用大黄治疗应激性胃肠粘膜病变。本研究显示大黄治疗应激性胃肠粘膜病变合并出血的有效率为 73.4%,再出血发生率为 23.4%。为研究大黄对胃肠粘膜保护作用的机理,本研究监测了大黄对胃肠粘膜内 pH 值的影响。结果表明大黄能显著提高胃肠粘膜内 pH 值,即大黄能改善脓毒症患者胃肠粘膜血流灌注。提示大黄对应激性胃肠粘膜病变的疗效可能通过改善胃肠粘膜血流灌注实现。

实验研究表明大黄能提高失血性休克大鼠胃肠粘膜、肠系膜的血流量,而且还能提高正常大鼠胃肠道的血流灌注。上述研究结果为大黄治疗危重症患者胃肠功能衰竭提供了药理学依据。焦东海等研究表明大黄能显著提高组织内血栓素 A_2 /前列环素比值^[13],降低血液粘稠度^[14],与本研究的结果是一致的。大黄的以上药理作用机理为危重症患者胃肠功能衰竭的防治提供了重要依据。

参 考 文 献

1. Border JR. Multiple system organ failure. *Ann Surg* 1992; 216(2):111—116.
2. Schiessel R, Feil W, Wenzel E. Mechanisms of stress ulceration and implications for treatment. *Gastroenterol Clin North Am* 1990;19(1):101—120.
3. 陈德昌,杨建东,杨兴易,等. 大黄对大鼠肠粘膜及肠血管通透性的影响. *中国危重病急救医学* 1997;9(7):385—387.
4. 陈德昌,景炳文. 大黄对肠粘膜屏障的保护作用. *中国危重病急救医学* 1994;6(6):329—331.

5. American College of Chest Physician/Society of Critical Care medicine Consensus: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20(6):864—874.
6. 陈德昌,景炳文,杨兴易,等. 大黄对胃肠功能衰竭的治疗作用. *解放军医学杂志* 1996;21(1):24—26.
7. Nakayama SE. Infusion of very hypertonic saline to bled rats: membrane potential and fluid shifts. *J Surg Res* 1985;38(2):180—186.
8. Bulkley GB. Relationship of blood flow and oxygen consumption to ischemic injury in the canine small intestine. *Gastroenterology* 1985;89(4):852—857.
9. Marshall JC, Christon NV, Meakins JL, et al. The gastrointestinal tract: The "undrained abscess" of multiple organ failure. *Ann Surg* 1993;218(2):111—119.
10. Fiddiann-Green RG, McGough E, Pittenger G, et al. Predictive value of intramural pH and other risk factors for massive bleeding from stress ulceration. *Gastroenterology* 1983;85(3):613—620.
11. 朱立,杨宗诚,黎 鳌. 严重烧伤休克期大鼠胃酸分泌功能改变及其意义. *中国危重病急救医学* 1997;9(7):398—399.
12. 焦东海,陈瑟希,张国华,等. 大黄对消化性溃疡合并出血的止血作用的临床研究. *中西医结合杂志* 1984;10(10):597—599.
13. 于金德,龚兰生. 单味大黄醇提片对正常人和心肌梗塞患者的循环血栓素 A_2 和前列环素的影响. 见:焦东海主编. *焦东海论文选*. 上海:上海科学技术文献出版社,1999:150—152.
14. 梁子钧,刘训初,焦东海. 健康人口服中药大黄前后的血液流变学观察. *中西医结合杂志* 1984;9(9):560—562.

(收稿:1999-09-09 修回:2000-03-20)

欢迎订阅《中国中西医结合杂志》

中文版《中国中西医结合杂志》 1988~1995 年各年合订本每册 50.00 元;1996 年合订本每册 60.00 元;1997、1998 年合订本每册 70.00 元;1999 年合订本每册 80.00 元。1994~1996 年单行本(无 1995 年第 1、2 期)每本 3.90 元;1997 及 1998 年单行本每本 4.90 元;1999 年每本 5.90 元。各年的基础理论特集:1986 年每本 2.90 元;1988 年特 1 集 3.60 元,特 2 集 4.50 元;1989 年每本 4.90 元;1990 年每本 6.50 元;1991 年每本 15.00 元;1993 年每本 18.00 元;1994 年每本 25.00 元;1995 年每本 36.00 元;1996 年每本 38.00 元;1997 年每本 40.00 元;1998 年每本 40.00 元;1999 及 2000 年每本 20.00 元;以上均另加 10% 邮资。2000 年每本 6.90 元(含邮资)。

英文版《中国中西医结合杂志》 1995 年创刊(季刊,每季度末出刊),1995~1999 年每本 25.00 元,另加邮资 10%;2000 年每本 25.00 元,含邮资。

欲购者请直接向本社邮购部汇款订购。本社地址:北京西苑操场 1 号,中国中西医结合杂志社邮购部(邮政编码:100091)。请在汇款附言内注明所要年、期及册数,并写清购刊者姓名、详细地址及邮政编码。