

• 综述 •

大黄防治胃肠功能衰竭

冯顺友

胃肠功能衰竭是指机体在应激状态下,胃肠粘膜水肿、糜烂,形成溃疡,粘膜屏障功能破坏,细菌、内毒素易位入血,形成肠源性感染,引起全身炎症反应,导致中毒性肠麻痹,最终引发多系统器官功能衰竭(MSOF)。胃肠功能衰竭既是 MSOF 的一种局部表现,又是引发和加重 MSOF 的“扳机因素⁽¹⁾”。临床证实,及时预防和治疗胃肠功能障碍与衰竭对减少和预防 MSOF 发生具有重要意义⁽²⁾。现代研究认为:中药大黄具有改善微循环、拮抗内毒素、改善肠麻痹、降低炎性介质、抑制肠菌和清理肠道等作用⁽²⁻⁷⁾。陈德昌等应用大黄治疗胃肠功能衰竭 76 例,止血有效率为 83%;其中 49 例中毒性肠麻痹患者中有 41 例恢复了肠蠕动⁽²⁾。为更好地指导临床应用,将胃肠功能衰竭发生机制和大黄防治机理简单综述如下。

胃肠功能衰竭的基本发生机制

应激状态下,胃肠道粘膜缺血,再灌注,自由基损伤,细菌、内毒素直接作用,细胞因子影响等因素共同导致粘膜损伤,引发应激性溃疡,粘膜屏障功能破坏,细菌、内毒素易位入血,形成肠源性感染,引起中毒性肠麻痹,肠麻痹又反过来加重粘膜损伤,导致胃肠功能障碍与衰竭,胃肠功能衰竭又进一步激活全身中性粒细胞(PMN)和单核巨噬细胞,导致全身炎症反应,最终导致 MSOF。中药大黄对其发生的多个环节和因素具有抑制作用或拮抗作用。

大黄可保护粘膜屏障,防止应激性溃疡发生

1 改善微循环,增加血流量 应激状态下,为保证心、脑等重要脏器的血液供应,机体启动交感-肾上腺髓质系统,减少胃肠道的血流量,造成粘膜低灌注,粘膜下层微循环障碍,组织缺血缺氧,发生酸中毒,粘膜细胞死亡,粘膜糜烂坏死,形成广泛多发的小溃疡和出血。李志军等研究发现应激性溃疡发生发展过程中均存在粘膜下瘀血,小动脉痉挛和毛细血管微血栓形成⁽⁸⁾。大黄能使血浆渗透压增高,外周组织液体流向血管内,扩充血容量,起到内输液样作用⁽⁹⁾。有实验发现大黄能使正常大鼠胃肠粘膜和肠系膜局部血流量增加,使实验性休克大鼠胃肠道局部血流量恢复正常。

治疗剂量的大黄能引起血液粘稠度降低为主的双相变化,并抑制血栓素 A_2 (TXA_2) 合成,减少 TXA_2 释放,降低循环中 TXA_2 水平,升高血浆前列环素(PGI_2) 含量,减少 TXA_2/PGI_2 的比值,从而防止血小板聚集和血栓形成,抑制血管痉挛,增加小动脉血流量,改善胃肠道的血供,减轻缺血引起的粘膜屏障损伤⁽¹⁰⁻¹²⁾。

2 清除氧自由基 肠粘膜低灌注,氧自由基(OFR)损伤,细胞因子作用是肠粘膜损伤的三大主要因素,其中又以 OFR 损伤最为重要,因为肠粘膜内富含黄嘌呤氧化酶,肠粘膜缺血再灌注则可产生大量 OFR;应激时激活体内 PMN,引发高代谢状态,氧耗量剧增,致 OFR 大量产生和释放。OFR 能攻击粘膜上皮细胞细胞膜膜质中的多价不饱和脂肪酸,使之发生过氧化反应,同时产生脂质过氧化产物(LPO),破坏超氧化物歧化酶(SOD),损害膜结构,使粘膜细胞死亡、脱落,形成应激性溃疡。大黄可以改善微循环,减少缺血再灌注(I-R)产生的 OFR,抑制 PMN 产生 OFR;还可以明显降低休克大鼠各组织 SOD 消耗和 LPO 产生,清除 OFR,明显减轻肠粘膜损伤⁽⁴⁾。大黄还可通过降低一氧化氮(NO)水平,减轻 NO 引起的相关性的 OFR 损伤^(13,14)。

3 降低细胞因子作用 严重创伤、休克等激活 PMN 和单核巨噬细胞,引起释放大量的肿瘤坏死因子(TNF),TNF 又促进磷脂酶 A_2 (PLA_2)、白细胞介素-1(IL-1)、花生四烯酸、环腺苷酸等细胞因子产生和释放。内毒素也能引起 PLA_2 和血小板活化因子(PAF)含量升高。TNF 还可激活 PMN,致 PMN 在组织中聚集,引起一系列的炎性介质扩增,发挥广泛而强烈的生物学作用,造成粘膜损伤,破坏粘膜屏障功能。大黄可以使实验动物各组织的 PLA_2 活性明显下降,病理改变也明显减轻,早期应用大黄能明显抑制实验动物血浆和肺组织中的 TNF 含量升高,从而阻断由于早期 TNF 合成释放增加介导的生物学效应⁽¹⁵⁾。大黄还可降低血清和肠壁组织中 PAF 含量,抑制 PAF 介导的炎性反应,抑制花生四烯酸介导的血小板聚集反应,并抑制环氧化酶途径产生的 TXA_2 和 17-三烯酸生成,使过氧化物酶通路活跃,羟基花生四烯酸生成增加,减小炎症反应引起的粘膜损伤⁽⁶⁾。

4 影响 NO 和神经肽类 NO 是一种具有双重

作用的信使分子和毒性分子,小剂量时舒张血管平滑肌,抑制血细胞粘附和血小板聚集,改善微循环;大剂量时则可致血管持续舒张,血流瘀滞,组织利用氧减少,还可使细胞内 ATP 水平下降,影响细胞能量代谢,造成上皮细胞通透性增强,破坏屏障功能。NO 还可与超氧阴离子结合形成强毒性的过氧亚硝基阴离子,直接引起细胞毒害作用^[15],损伤肠粘膜。有研究证明大黄可以明显降低 IR 造成的 NO 水平升高,减少过量 NO 引起的粘膜损害^[13]。神经降压肽(NT)能促进小肠粘膜代谢生长,提高刷状缘酶类总量,促进肠粘膜细胞的增生和修复。生长抑素(SS)能抗溃疡和保护细胞,预防肠粘膜出血、水肿和溃疡形成。有研究发现应激状态下各组织 NT 及小肠组织 SS 含量均明显下降,而应用大黄治疗后各组织 NT 和小肠组织 SS 含量均显著升高,分析认为是大黄改变了各缺血组织的微循环,促进了 NT 和 SS 合成与分泌^[10]。

5 直接保护作用 粘膜上皮细胞、细胞间紧密连接和菌膜三者共同构成肠道的机械屏障。菌膜以厌氧菌为主具有稳定的构成比,应激反应引起需氧菌大量生长,肠道菌群平衡破坏,损伤菌膜。大黄能维持肠道菌群平衡,并使紊乱的菌群恢复正常,保护菌膜屏障^[16]。有人发现大黄能保护细胞间紧密连接,维持细胞结构的完整性,保护粘膜屏障^[17]。大黄还能促进肠粘膜杯状细胞大量增生,杯状细胞能分泌大量粘液,形成粘膜与肠腔之间的粘液层,阻止肠腔内毒素与上皮细胞接触而损伤上皮,同时抑制肠菌繁殖,加固粘膜屏障^[4]。

大黄能抑菌抗毒,防止菌毒易位

应激状态下,胃肠道粘膜屏障受破坏,肠道内菌群平衡被打破,大肠杆菌等条件致病菌过度繁殖,产生大量内毒素,激活 PMN 和单核巨噬细胞引起炎症反应,又反过来加重粘膜损伤,使细菌和内毒素大量易位入血,形成恶性循环。有研究表明^[6,16,18],大黄能降低内毒素所致的胃肠道微血管的通透性,减轻肠壁水肿,保护粘膜屏障,降低粘膜通透性,抑制肠道细菌易位和内毒素的吸收;大黄还能促进胆汁排泄,胆汁又和内毒素结合,从而抑制内毒素的吸收。大黄又能降低内毒素引起的 PLA₂ 活性升高,拮抗内毒素的生物活性,改善内毒素所致的血流动力学改变,降低血浆内毒素水平。大黄中的大黄酸、大黄素和芦荟大黄素等还通过抑制细菌菌体糖及糖代谢中间产物的氧化、脱氢、脱氨和蛋白质及核酸的合成对多种细菌具有抑制作用,尤其对脆弱类杆菌效果显著^[7]。动物实验证明大黄对内毒素血症和厌氧菌感染有部分治疗作用,同时抑制肠道内

毒素吸收和致病菌过度生长^[19]。大黄还能通过改善微循环障碍,影响炎性介质的释放及效应扩增,清除氧自由基,促进杯状细胞增生等机制保护粘膜屏障,限制细菌和内毒素易位。大黄的导泻作用是促进肠蠕动,还可清除肠道内的细菌和内毒素,限制细菌过度生长、繁殖,进而发生易位。陈德昌等研究发现大黄能明显降低实验动物肝、脾、肠系膜淋巴结的含菌量和血浆内毒素水平,证明了大黄的抑菌抗毒作用^[16]。

促进蠕动,改善肠麻痹、肠梗阻

应激状态下,粘膜屏障受破坏,细菌、内毒素易位,造成肠源性感染,引起全身炎症反应,细菌毒素持续作用,导致中毒性肠麻痹、肠梗阻。肠中毒性麻痹,运动功能减弱,清除细菌毒素的能力下降,使细菌更加大量繁殖,加重毒性损害。大黄的蒽甙等成分具有较强的泻下作用,口服大黄后,这些成分不经吸收直接到达肠腔,在肠菌酶的作用下还原成蒽酮,刺激肠粘膜,并抑制钠离子从肠腔吸收,使肠内水分增加,蠕动亢进而致泻;部分蒽甙经小肠吸收,在体内还原成蒽酮,再经大肠或胆囊分泌到肠腔发挥致泻作用^[7]。有实验发现大黄对大鼠整个离体结肠(包括升、横、降结肠)的电活动有明显的兴奋作用^[9]。进一步研究证明,大黄可提高内毒素性休克大鼠肠跨膜电位和胃肠道平滑肌的兴奋性,保护肠粘膜的完整性,防止和修复粘膜损伤^[2],为临床疗效提供了理论基础。

大黄的其他用途

大量研究表明免疫功能与细菌、内毒素易位,中毒性肠麻痹有着密切关系。马路等研究了大黄对小鼠体液免疫和细菌免疫的影响,发现大黄对牛血清白蛋白诱导迟发超敏反应和刀豆蛋白 A 诱导小鼠脾细胞的增殖反应有明显促进作用,对细菌脂多糖诱导小鼠脾细胞增殖反应亦具有显著促进作用,认为大黄具有显著提高机体细胞免疫和促进淋巴细胞增殖的作用^[19]。还可通过免疫调节作用,减少内毒素对特异性与非特异性免疫功能的影响,也是大黄防治胃肠功能衰竭的一个机制。

有资料表明^[2],临床上 60% 以上的严重脓毒血症患者出现应激性胃肠粘膜病变伴出血,进而发展成中毒性肠麻痹,形成胃肠功能衰竭。而胃肠功能衰竭是 MSOF 的一个始动部分,一旦发生则预后较差,所以明确胃肠功能衰竭的发生和大黄的治疗机制具有重要的临床意义。

参 考 文 献

1. 王宝恩. 消化系统重症感染及多器官衰竭. 中华消化杂志

- 1990;10(4):187.
2. 陈德昌,景炳文,杨建东,等.大黄对胃肠动力学影响的基础和临床研究.中国危重病急救医学 1997;9(2):411—413.
3. 陈德昌,杨兴易,景炳文,等.大黄对危重症患者应激性胃肠粘膜病变的治疗作用及其机制的研究.中国危重病急救医学 1996;8(7):395—398.
4. 陈德昌,景炳文,杨兴易,等.大黄对肠粘膜屏障保护作用的机制探讨.中国危重病急救医学 1996;8(8):449—451.
5. 陈德昌,景炳文,陈基岱.大黄对内毒素所致肠源性感染的治疗作用的实验研究.中国中医急症 1994;3(2):84.
6. 杨建东,陈德昌,景炳文.大黄抗内毒素性休克大鼠炎性介质作用的实验研究.中国危重病急救医学 1998;10(8):470—473.
7. 刘兴祥.大黄的药理作用及其临床应用.中国中西医结合杂志 1992;12(9):571—573.
8. 李志军,王今达,崔乃杰.家兔应激性溃疡发病机制和防治的实验研究.中国危重病急救医学 1996;8(9):516—518.
9. 焦东海,蒋小维,阮宜吾.全国首届大黄学术研讨会文献概述.中医杂志 1988;29(11):866—868.
10. 姜兴禄,陈德昌,景炳文.大黄对低血容量性休克大鼠脑肠肽影响的观察.中国危重病急救医学 1998;10(11):644—646.
11. 焦东海.正常家兔饲喂不同剂量大黄前后的血液流变学观察.中西医结合杂志 1986;6(4):245—257.
12. 王硕仁,郭自强,廖家桢.六类十八种中药对血栓素 A_2 和前列环素合成的影响.中国中西医结合杂志 1993;13(3):167—170.
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 A_2 的影响.中国危重病急救医学 1999;11(2):71—75.
14. 杨自力,白 涛,吴恒义.内毒素损伤内皮细胞过程中一氧化氮和氧自由基的关系.中国危重病急救医学 1998;10(8):504—505.
15. 屈振亮,渠江海,杨春朋,等.重症急性胰腺炎并发多脏器功能失常综合征时内皮素和一氧化氮的变化及药物的治疗作用.中国危重病急救医学 1998;10(10):599—602.
16. 陈德昌,景炳文,张翔宇,等.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.
17. 陈德昌,杨建东,景炳文,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—388.
18. 申冬珠,冯 红.大黄对家兔内毒素性发热及脑脊液 cAMP 含量的影响.中国病理生理杂志 1989;5(2):77.
19. 马 路,侯桂霞,顾 华.大黄免疫调节作用的实验研究.中西医结合杂志 1991;11(7):418—419.

(收稿:1999-04-07)

清开灵注射液辅助治疗一氧化碳中毒意识障碍 30 例

陈立庚 韩秀茹

1994 年 3 月~1999 年 11 月,我们用清开灵注射液辅助治疗一氧化碳中毒伴意识障碍患者 30 例,并与单用西药常规对症治疗的 30 例作对照观察,现报告如下。

临床资料 (1) 病例选择:意识状况按 1978 年修订的昏迷观察表 Glasgow-Pittsburgh(GCS)积分 < 30 分,发病时间 0.5~10h。排除有严重心、脑、肾病患者。(2) 一般资料:60 例患者按区组随机分为两组。治疗组 30 例中,男 12 例,女 18 例;年龄 (30.1 ± 9.1) 岁;GCS 昏迷积分 (22.4 ± 3.9) 分。对照组 30 例中,男 8 例,女 22 例;年龄 (33.2 ± 7.7) 岁;GCS 昏迷积分 (23.8 ± 3.4) 分。两组资料比较差异无显著性,有可比性。

治疗方法 两组均给予吸氧,大剂量维生素 C 静脉滴注,降颅内压,用呼吸兴奋剂、抗感染及对症处理。治疗组同时辅助用清开灵注射液(成分:牛黄、水牛角、珍珠母、黄芩、栀子、板蓝根、金银花等,北京中医药大学实验药厂生产,批号 96062307) 60ml 加入 5% 葡萄糖注射液 500ml 静脉滴注,每天 1 次。

结 果 (1) 疗效判定标准:以 GCS 积分提高至 ≥ 32 分为意识清醒,观察两组患者意识清醒时间。(2) 意识清醒时间:治疗组为 (5.64 ± 3.96) h,对照组为 (8.35 ± 3.72) h,意识清醒时

间治疗组明显短于对照组($P < 0.05$);平均住院时间:治疗组为 (11.7 ± 4.1) 天,对照组为 (13.2 ± 1.0) 天,两组比较差异无显著性。死亡:治疗组 3 例,对照组 6 例;出院时神经系统后遗症:治疗组 5 例,对照组 9 例,因观察例数较少,两组比较差异无显著性。

体 会 一氧化碳中毒时,由于一氧化碳与血红蛋白结合,形成碳氧血红蛋白,造成急性缺氧症。其主要病理改变为脑血管先痉挛后扩张,渗出增多,严重时发生脑水肿,局灶性坏死,形成颅内高压,甚至出现脑疝乃至死亡。临床急救主要采取高压氧仓疗法,但因高压氧仓疗法所需设备及技术条件较高,一般医院大多没有配备,患者往往因此失去了最佳救治时机。中医学认为,本症病机为毒入体内,化痰化热上则蒙蔽清窍,扰乱神明之府;下则阻于三焦,影响气机运行,致气机逆乱,经脉瘀阻,全身脏腑功能失调。而使用清开灵注射液治疗本病,其醒脑开窍,化痰降浊,清热解毒之效正好切中病机,进而从整体上纠正人体气血运行的逆乱,促进神明的恢复。

本资料表明,治疗组患者治疗后意识清醒时间比对照组明显缩短,提示清开灵注射液对一氧化碳中毒伴意识障碍患者有一定的临床应用价值。

(收稿:2000-03-03 修回:2000-06-06)