

· 临床论著 ·

胃肠复元法治疗脓毒症胃肠功能障碍的临床研究

曹 迎¹ 刘 琳¹ 石嘉恒² 赵 丹³ 彭 伟¹ 张红升¹ 范圣凯¹
裴晓璐¹ 吴彦青¹ 曲志成¹ 姚卫海¹

摘要 **目的** 评价胃肠复元法治疗脓毒症胃肠功能障碍的临床疗效。**方法** 将 60 例脓毒症胃肠功能障碍评分 ≤ 2 分患者随机分为试验组和对照组, 每组 30 例。对照组给予脓毒症常规治疗, 试验组在脓毒症常规治疗方案基础上, 加用胃肠复元法治疗(胃肠复元汤口服或鼻饲, 每次 100 mL, 每日 3 次, 以及中药直肠滴注每日 1 次)。两组疗程均为 14 日。观察两组终点事件(死亡、麻痹性肠梗阻或应激性溃疡出血)发生率及相对危险度(RR); 比较两组治疗前后脓毒症胃肠功能障碍评分、序贯器官衰竭评估评分(SOFA)、急性生理与慢性健康评分 II (APACHE II), 血浆瓜氨酸(CIT)、血清二胺氧化酶(DAO)、D-乳酸(DLA)、和肽素(CPP)、纤维母细胞生长因子-23 (FGF-23)、Toll 样受体 4 (TLR4) 水平变化。**结果** 试验组 11 例(36.7%)患者在试验期间发生终点事件, 对照组 20 例(66.7%)患者在试验期间发生终点事件。终点事件的 RR 为 1.900(95%CI 1.070 ~ 3.375), 死亡的 RR 为 1.042(95%CI 0.819 ~ 1.324), 麻痹性肠梗阻或应激性溃疡出血的 RR 为 1.500(95%CI 1.026 ~ 2.192)。与本组治疗前比较, 试验组治疗后脓毒症胃肠功能障碍评分降低, CIT 水平升高($P < 0.05$), 两组 SOFA 评分、APACHE II 评分、DAO、DLA、CPP、TLR4 水平均降低($P < 0.05$); 治疗后与对照组比较, 试验组脓毒症胃肠功能障碍评分降低($P < 0.05$), CIT 水平升高($P < 0.05$), DAO、DLA、TLR4 水平亦降低($P < 0.05$)。**结论** 胃肠复元法可降低脓症患者胃肠功能障碍评分, 减少患者出现麻痹性肠梗阻或应激性溃疡出血的风险, 其机制可能与升高 CIT, 降低 DAO、DLA、TLR4 水平有关。

关键词 胃肠复元法; 脓毒症; 胃肠功能障碍

Weichang Fuyuan Therapy for the Treatment of Gastrointestinal Dysfunction in Sepsis Patients: a Clinical Study CAO Ying¹, LIU Lin¹, SHI Jia-heng², ZHAO Dan³, PENG Wei¹, ZHANG Hong-sheng¹, FAN Sheng-kai¹, PEI Xiao-lu¹, WU Yan-qing¹, QU Zhi-cheng¹, and YAO Wei-hai¹ 1 Department of Emergency, Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing (100010); 2 Department of ICU, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100053); 3 Department of ICU, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100091)

ABSTRACT **Objective** To evaluate the clinical efficacy of Weichang Fuyuan Therapy (WFT) in the treatment of gastrointestinal dysfunction in sepsis patients. **Methods** Totally 60 sepsis patients with gastrointestinal dysfunction were randomly assigned to experimental group and control group, 30 in each group. The gastrointestinal dysfunction score of the included patients was less than or equal to two. Patients in the control group received routine therapy. Those in the experimental group received routine therapy and WFT, Weichang Fuyuan Decoction was taken through oral or nasal feeding, 100 mL each time and three times a day, and received rectal drip-irrigation of Chinese medicine once a day. All treatment lasted for 14 days. The incidences of endpoint events (including death, paralytic ileus or stress ulcer bleeding) and relative risk (RR) were observed in both groups. Gastrointestinal dysfunction score,

基金项目: 北京市中医药科技项目(No. JJ2014-24)

作者单位: 1. 首都医科大学附属北京中医医院急诊科(北京 100010); 2. 中国中医科学院广安门医院 ICU(北京 100053); 3. 中国中医科学院西苑医院 ICU(北京 100091)

通讯作者: 姚卫海, Tel: 010-52176576, E-mail: lyao@126.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20190408.048

Sepsis Related Organ Failure Assessment (SOFA), acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II), citrulline (CIT), diamine oxidase (DAO), D-lactic acid (DLA), Copeptin (CPP), fibroblast growth factor-23 (FGF-23), and Toll-like receptor 4 (TLR4) were compared before and after treatment. Results Endpoint events occurred in 11 patients of experimental group (36.7%) and 20 patients of control group (66.7%) during the trial. RR of endpoint was 1.900 (95%CI 1.070 - 3.375), RR of death was 1.042 (95%CI 0.819 - 1.324), RR of paralytic ileus or stress ulcer bleeding was 1.500 (95%CI 1.026 - 2.192). Compared with the same group before treatment, the gastrointestinal dysfunction score decreased ($P < 0.05$) and CIT increased ($P < 0.05$) in the experimental group. SOFA score, APACHE II score, and the content of DAO, DLA, CPP and TLR4 all decreased in both groups ($P < 0.05$). Compared with the control group, gastrointestinal dysfunction score decreased ($P < 0.05$), CIT increased ($P < 0.05$), the content of DAO, DLA, TLR4 decreased (all $P < 0.05$) in the experiment group. Conclusions WFT reduces gastrointestinal dysfunction score and decreases risk of paralytic ileus and stress ulcer bleeding in sepsis patients with gastrointestinal dysfunction. The protective mechanism may be related to upregulation of CIT and downregulation of DAO, DLA, and TLR4.

KEYWORDS Weichang Fuyuan therapy; sepsis; gastrointestinal dysfunction

脓毒症是宿主对感染的异常反应引起的危及生命的器官功能障碍^[1],胃肠功能障碍是脓毒症常见并发症之一,患者一旦出现胃肠道应激溃疡,病死率显著增加^[2]。目前国内外学者普遍认为:以肠黏膜屏障功能损害为主,同时伴有肠消化吸收功能的障碍是此型胃肠功能障碍的特点^[3-5]。其发生机制主要包括:(1)肠道有效血循环量不足;(2)各种原始打击使肠摄取和利用氧的能力下降;(3)肠腔细菌过度繁殖产生的大量代谢产物和毒素;(4)肠道内细胞因子的释放^[5]。有学者甚至认为肠道是多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)的枢纽器官,是炎症介质的扩增器^[6]。目前西医对于胃肠功能障碍的治疗尚无明确的方法,保护性抑酸、促进胃肠动力、纠正肠道菌群紊乱、进行早期肠内喂养等方案疗效并不肯定^[7]。北京中医医院危北海教授根据《脾胃论》中“脾胃内伤,百病仍生”理论创造性地提出“胃肠复元”理论,“健脾益气”为其核心理念^[8]。危老认为此时胃气衰败,腑气不通,浊毒内停,治疗当“培补脾胃、通腑泄浊”,使原本衰败的胃气得以恢复^[9]。此前研究发现“胃肠复元法”对胃肠功能具有适当的保护作用^[10,11]。本研究通过前瞻性、多中心、随机、平行对照临床试验,观察“胃肠复元法”对脓毒症胃肠功能障碍及其预后的影响,并对相关机制进行探讨。

资料与方法

1 诊断标准 脓毒症诊断标准以“脓毒症中西医结合诊治专家共识”^[12]定义,确诊或高度疑似的感染,具备下列临床特征中的2项:(1)发热(体温 $> 38.3\text{ }^{\circ}\text{C}$)或低体温(体温 $< 36\text{ }^{\circ}\text{C}$);(2)心率 $>$

90次/min或 $>$ 不同年龄正常心率的2个标准差;(3)呼吸频率 > 30 次/min,以及下列特征中的1项:(1)白细胞计数 $> 12 \times 10^9/\text{L}$ 或 $< 4 \times 10^9/\text{L}$,淋巴细胞计数减少;(2)C反应蛋白(C-reactive protein, CRP) $>$ 正常2个标准差;(3)降钙素原(procalcitonin, PCT) $>$ 正常2个标准差;(4)血糖 $> 7.7\text{ mmol/L}$ 或 6.1 mmol/L (无糖尿病史)即可诊断。脓毒症符合下列2项以上诊断为MODS:(1)收缩压 $< 90\text{ mmHg}$ 或平均动脉压(mean arterial pressure, MAP) $< 70\text{ mmHg}$,或成人收缩压下降值 $> 40\text{ mmHg}$ 或皮肤花斑;(2)氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) $< 300\text{ mmHg}$ 或血清乳酸(lactic acid, LAC) $> 3\text{ mmol/L}$;(3)尿量 $< 0.5\text{ mL}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 持续2h以上;(4)血肌酐增加 $\geq 44.2\text{ }\mu\text{mol/L}$;(5)总胆红素 $> 70\text{ }\mu\text{mol/L}$;(6)血小板 $< 100 \times 10^9/\text{L}$ 或活化部分凝血活酶时间 $> 60\text{ s}$ 或国际标准化比值 > 1.5 ;(7)腹胀(肠鸣音减少)持续时间 $> 24\text{ h}$;(8)格拉斯哥昏迷评分 < 14 分。

胃肠功能障碍评分以“MODS病情分期诊断及严重程度评分标准”^[13]推荐为准:腹部胀气;肠鸣音减弱(1分);高度腹部胀气;肠鸣音近于消失(2分);麻痹性肠梗阻;应激性溃疡出血(3分)。具备2项中1项者即可确诊。

中医辨证分型标准:参照文献[10]脾气虚衰,浊毒内停证辨证标准。症见:腹大胀满,脘闷纳呆,神疲怯寒,肢冷或下肢浮肿。舌淡暗苔白厚,脉沉弦无力。

2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)符合脓毒症诊断标准;(2)中医辨证为脾气虚衰,浊毒内停证;(3)年龄18~85岁;(4)胃肠功能障碍由脓毒症所致,评分 ≤ 2 分,除外由慢性心、肝、肺、肾等疾病所致的胃肠

功能障碍；(5) 自愿参加本研究并签署知情同意书。排除标准：(1) 已被诊断存在 MODS；(2) 既往患有慢性肠系疾病；(3) 对本试验所用药物过敏。

3 一般资料 根据既往研究结果及查阅文献^[10,14]，估计常规治疗联合胃肠复元法治疗脓毒症胃肠功能障碍总体有效率约 80%，1 型错误 $\alpha = 0.25$ ，2 型错误 $\beta = 0.2$ ，双侧检验，按最小样本量计算每组为 24 例，脱落率按照 20% 计算，则最少纳入 60 例患者。于 2017 年 5 月—2018 年 4 月在北京中医医院、广安门医院及西苑医院三所医院的急诊和重症监护病房(intensive care unit, ICU)同时纳入符合条件的患者，北京中医医院急诊科为 24 例(2017 年 5 月—2018 年 4 月)；广安门医院 ICU 为 34 例(2017 年 8 月—2018 年 3 月)；西苑医院 ICU 为 2 例(2017 年 8 月—2017 年 10 月)。采用 SAS 8.0 软件产生 60 例患者随机编码表，将符合入选标准的受试者分为试验组和对照组，每组 30 例。试验组男性 13 例，女性 17 例，年龄 51 ~ 85 岁；对照组男性 14 例，女性 16 例，年龄 40 ~ 85 岁。两组患者性别、年龄、合并症及胃肠功能障碍评分、序贯器官衰竭评估(Sepsis Related Organ Failure Assessment, SOFA)评分、急性生理与慢性健康 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II) 评分比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，见表 1。本试验经北京中医医院医学伦理委员会审核通过 (No. 2015BL-071-02)。

4 治疗方法 两组常规治疗是根据患者病情，按拯救脓毒症运动 (surviving sepsis campaign, SSC) 推荐的脓毒症指南进行：包括液体复苏、抗感染、应用血管活性药物维持血压、肾脏替代治疗、机械通气、控制血糖及预防应激性溃疡等治疗^[15]。对照组采用脓毒症常规治疗；试验组在常规治疗基础上加胃肠复元法治疗，即“胃肠复元汤”口服或鼻饲及中药直肠滴注。胃肠复元汤组成如下：生晒参 30 g 制附片 10 g 五味子 30 g 生大黄 10 g 白头翁 30 g 败酱草 10 g。由北京中医医院煎药室制作，浓煎取汁，每袋 100 mL。能够口服患者每次温服 1 袋，留置胃

管患者鼻饲，每次经胃管注入 1 袋，每日 3 次。中药直肠滴注药物由生大黄粉 10 g 玄明粉 10 g 组成，经温水 200 mL 调匀，由护士进行操作，每日 1 次。两组疗程均为 14 日。

5 观察指标及检测方法

5.1 主要观察指标 终点事件发生率及相对危险度(relative risk, RR)。终点事件指：(1) 试验过程中患者临床死亡；(2) 患者出现麻痹性肠梗阻或应激性溃疡出血。RR 指试验组和对照组未发生发生终点事件率之比，根据公式 $RR = p1/p2$ ($p1$ 为试验组未发生终点事件发生率； $p2$ 为对照组未发生终点事件发生率) 进行计算。RR > 1 表示干预可能会改善结局，反映了胃肠复元法干预与终点事件的关联强度^[16]。

5.2 次要观察指标 (1) 治疗前后胃肠功能障碍、SOFA、APACHE II 评分。(2) 治疗前后血浆瓜氨酸(citrulline, CIT)、血清二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)、D-乳酸(D-lactic acid, DLA)、和肽素(copeptin, CPP)、纤维母细胞生长因子-23(fibroblast growth factor-23, FGF-23)、Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4)。上述指标均由北京中医医院检验科采用酶联免疫法进行检测(酶标仪型号: FlexStation 3, 美国 Molecular Devices)。

5.3 安全性评价 与病情发展不相关联的血常规、肝、肾功能的异常变化。

6 统计学方法 对疾病疗效进行意向性分析。所有符合试验方案、依从性好、完成 CRF 规定填写内容的病例，对其疗效进行符合方案数据分析。对可能存在缺失数据，使用末次截转法填补缺失数据。采用 SPSS 23.0 软件进行数据统计分析。计数资料采用卡方检验；计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示，首先进行正态性检验，符合正态分布采用独立 t 检验，非正态分布采用非参数检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 试验完成情况(图 1) 试验组 30 例患者均完成本试验，5 例患者死亡；对照组 30 例患者均完成本试验，6 例患者死亡。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	例数	男女	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	合并基础疾病[例(%)]				基线病情评估(分, $\bar{x} \pm s$)		
				高血压病	2 型 糖尿病	冠心病	慢性肾 功能不全	胃肠功能 障碍评分	SOFA 评分	APACHE II 评分
试验	30	13/17	74.32 ± 6.63	19(63.33)	14(46.67)	16(53.33)	8(26.67)	1.84 ± 0.80	7.56 ± 1.04	18.88 ± 5.49
对照	30	14/16	76.50 ± 8.15	20(66.67)	13(43.33)	15(50.00)	10(33.33)	1.79 ± 0.77	7.75 ± 0.99	19.17 ± 3.04
P 值		0.522	0.476	0.749	0.586	0.611	0.404	0.122	0.517	0.308

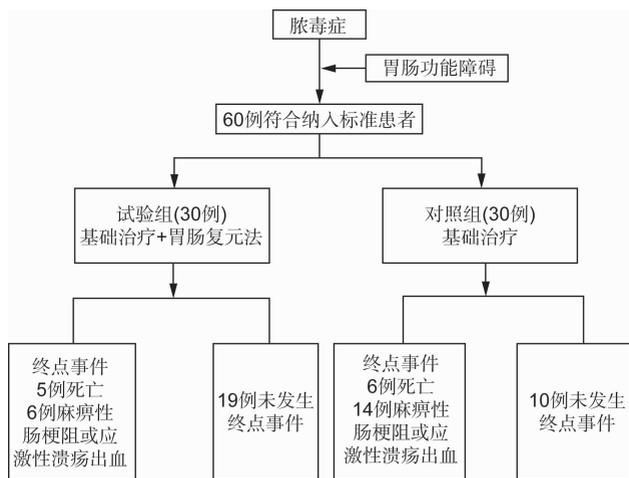


图 1 病例流程图

2 终点指标分析 试验组 11 例(36.7%)患者在试验期间发生终点事件,其中 5 例(16.7%)死亡,6 例(20%)发生麻痹性肠梗阻或应激性溃疡出血。对照组 20 例(66.7%)患者在试验期间发生终点事件,其中 6 例(20%)死亡,14 例(46.7%)发生麻痹性肠梗阻或应激性溃疡出血。终点事件的 RR 为 1.900 (95% CI 1.070 ~ 3.375),死亡的 RR 为 1.042 (95% CI 0.819 ~ 1.324),麻痹性肠梗阻或应激性溃疡出血的 RR 为 1.500 (95% CI 1.026 ~ 2.192)。

3 两组治疗前后胃肠功能障碍评分、SOFA 评分、APACHE II 评分比较(表 2) 与本组治疗前比较,试验组治疗后脓毒症胃肠功能障碍评分降低($P < 0.05$),对照组脓毒症胃肠功能障碍评分升高($P < 0.05$),两组治疗后 SOFA 评分、APACHE II 评分均降低($P < 0.05$)。

表 2 两组治疗前后胃肠功能障碍、SOFA、APACHE II 评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	胃肠功能障碍评分	SOFA 评分	APACHE II 评分
试验	30	治疗前	1.84 ± 0.80	7.56 ± 1.04	18.88 ± 5.49
		治疗后	1.53 ± 0.69* Δ	6.04 ± 0.87*	15.34 ± 4.73*
对照	30	治疗前	1.79 ± 0.77	7.75 ± 0.99	19.17 ± 5.04
		治疗后	2.38 ± 0.82*	6.11 ± 0.77*	15.16 ± 4.91*

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组同期比较, $\Delta P < 0.05$

表 3 两组治疗前后 CIT、DAO、DLA、CPP、FGF-23、TLR4 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	CIT ($\mu\text{mol/L}$)	DAO (kU/L)	DLA (mg/L)	CPP (ng/mL)	FGF-23 (ng/mL)	TLR4 (ng/mL)
试验	30	治疗前	9.93 ± 5.16	3.84 ± 0.71	0.97 ± 0.25	12.76 ± 3.47	1.13 ± 0.33	1.36 ± 1.01
		治疗后	13.23 ± 4.87* Δ	1.18 ± 0.45* Δ	0.31 ± 0.17* Δ	9.44 ± 2.83*	1.02 ± 0.23	0.33 ± 0.12* Δ
对照	30	治疗前	10.01 ± 4.95	3.78 ± 0.68	1.04 ± 0.29	13.56 ± 4.34	1.18 ± 0.40	1.28 ± 0.46
		治疗后	10.95 ± 5.27	2.74 ± 0.34*	0.79 ± 0.23*	9.51 ± 3.01*	0.96 ± 0.33	0.82 ± 0.59*

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组同期比较, $\Delta P < 0.05$

治疗后与对照组比较,试验组脓毒症胃肠功能障碍评分降低($P < 0.05$),SOFA 评分、APACHE II 评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

4 两组治疗前后 CIT、DAO、DLA、CPP、FGF-23、TLR4 比较(表 3) 与本组治疗前比较,试验组治疗后 CIT 升高($P < 0.05$),两组 DAO、DLA、CPP、TLR4 均降低($P < 0.05$),FGF-23 比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后与对照组比较,试验组 CIT 升高($P < 0.05$),DAO、DLA、TLR4 降低($P < 0.05$),CPP、FGF-23 比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

5 安全性评价 试验过程中两组患者均未出现与试验药物相关的不良反应。治疗后两组患者血常规、肝、肾功能均未出现与病情发展不相关联的异常改变。

讨 论

胃肠功能障碍临床上主要表现为喂养不耐受、腹泻、肠梗阻、消化道出血或肠缺血,这些患者往往更容易出现反流、误吸以及发生吸入性肺炎。Reintam BA 等^[17]研究发现 59% 的 ICU 患者至少有一种胃肠功能障碍的症状,这些患者预后较差,出现肠鸣音异常和胃肠道出血患者的死亡率显著升高。使用质子泵抑制剂对有出血风险的患者进行预防性的治疗会增加肺炎及难辨梭菌感染的风险^[18-20],对喂养不耐受患者使用胃肠动力药则增加延长 QT 间期和室性心律失常风险^[21,22],这往往使得医生陷入两难的抉择。

黎介寿院士系统的提出肠功能障碍概念并进行分型^[5,23],目前欧洲仍沿用该分型^[3]。王宝恩教授等首先报导了重症感染患者均存在不同程度的肠道功能障碍并进行了系列研究^[24],于 1995 年制定了 MODS 病情分期及严重程度评分的“95 庐山标准”^[13],其中涉及了胃肠功能障碍部分。目前被国际公认的、临床报道最多的 SOFA、Marshall、APACHE II 等脓毒症评价量表均未涉及胃肠功能的评价部分,故本研究仍采用“95 庐山标准”。2015 年该标准进行了部分修订^[25]。

危北海教授认为脓毒症一方面是机体感受疫病、

瘟毒及四时不正之邪,另一方面是脾气虚损时机体易受外邪侵袭而发病,病邪亦会迅速传变入里,引发脏腑气血阴阳逆乱,最终出现机能衰竭。故脾气虚衰应为本病的始动因素并贯穿发病全过程,扶正固本应作为本病治疗的基本法则^[10]。本试验所采用胃肠复元汤以参附汤回阳救逆、益气固脱为君,臣以生大黄、白头翁、败酱草清热解毒,祛瘀通肠,推陈出新,佐以五味子酸敛益阴。大肠生理有对水分重吸收作用,病理状态下其吸收能力仍然很强,对于胃肠吸收功能出现障碍的患者直肠滴注给药是重要的辅助给药手段,大黄粉、玄明粉合用以“除寒热邪气,逐六腑积聚,涤去蓄结饮食,推陈致新”。

本研究终点事件 RR 为 1.900 (95%CI 1.070 ~ 3.375)、死亡 RR 为 1.042 (95%CI 0.819 ~ 1.324),麻痹性肠梗阻或应激性溃疡出血 RR 为 1.500 (95%CI 1.026 ~ 2.192),提示胃肠复元法干预能够降低患者麻痹性肠梗阻或应激性溃疡出血的风险,从而使患者最终增加 1.9 倍获益机会。但其并未改善死亡的风险,这可能与脓毒症本身性质相关,即机体对于感染反应失调,引起多个器官、系统的障碍,胃肠功能障碍只是其在消化系统的表现。CIT 和急性肠功能衰竭分级呈显著负相关,其可作为预测小肠功能的指标^[26,27]。本研究发现试验组治疗后 CIT 较治疗前明显升高,验证了患者胃肠功能与 CIT 的一致性,这与很多等学者研究结果相一致^[28-30]。DAO 在肠黏膜细胞损伤、坏死和脱落后,易位到血液中,其水平升高表明肠黏膜屏障受到破坏和肠道通透性改变,DAO 可作为早期诊断肠黏膜损伤的敏感标志物^[31]。经过胃肠复元法的治疗,患者血清中 DAO 明显下降,推测其通过保护肠黏膜屏障和调节肠道通透性而发挥作用。当肠黏膜生物屏障受到破坏后,肠道内 DLA 通过受损黏膜入血,故血 DLA 水平能够反映肠黏膜损害程度和通透性变化。本研究发现胃肠复元法能够降低患者 DLA 水平,这与既往研究结果相符^[32]。和肽素是脓毒症休克、感染程度的强预测因子,能够反映出脓毒症的严重程度^[33]。本研究发现治疗后 CPP 水平明显下降,但试验组与对照组比较,差异无统计学意义,提示 CPP 无法反映胃肠功能障碍的严重程度。TLR4 作为参与炎症反应的重要介质,是脓毒症治疗的潜在靶点,也是近期研究的热点,本研究发现试验组治疗后 TLR4 降低,推测胃肠复元法可能抑制脓毒症时炎症反应状态从而改善胃肠功能,这与朱滨、张津等人研究结果相一致^[34,35]。

本研究证实胃肠复元法可减少患者发生应激性溃疡出血及麻痹性肠梗阻的风险并可降低胃肠功能障碍评分,说明其对胃肠功能具有保护作用。但对于改善

SOFA、APACHE II 评分未有显著差异:一方面因为上述评分未涉及胃肠功能障碍内容;另一方面说明其他脏器功能在胃肠功能改善时获益并不明显,这可能与脓毒症本身病情复杂及本试验疗程尚短有关。因此下一步将针对本次结果,设计更加合理的观察疗程,扩大样本量,以明确二者关系。

利益冲突:本研究由相关作者单位联合研究完成,无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315 (8): 801-810.
- [2] Cook DJ, Griffith LE, Walter SD, et al. The attributable mortality and length of intensive care unit stay of clinically important gastrointestinal bleeding in critically ill patients [J]. Crit Care, 2001, 5 (6): 368-375.
- [3] Klek S, Forbes A, Gabe S, et al. Management of acute intestinal failure: A position paper from the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) Special Interest Group [J]. Clin Nutr, 2016, 35(6): 1209-1218.
- [4] 张淑文. 脓毒症与急性肠衰竭 [J]. 继续医学教育, 2008, 22(1): 37-42.
- [5] 任建安, 黎介寿. 肠衰竭的认识与进展 [J]. 中国实用外科杂志, 2003, 23(1): 37-38.
- [6] 董军, 张淑文, 王宝恩. 肠功能障碍与多器官功能障碍综合征 [J]. 中国危重病急救医学, 2005, 17(12): 764-767.
- [7] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016 [J]. Crit Care Med, 2017, 45(3): 486-552.
- [8] 危北海. 胃肠复元 [J]. 中国临床医生, 2008, 36(4): 66-67.
- [9] 范圣凯, 姚卫海, 徐向东, 等. 胃肠复元法理论的形成及临床意义 [J]. 北京中医药, 2016, 35(1): 3-6.
- [10] 范圣凯. 危北海学术思想与临床经验总结及应用胃肠复元法对脓毒症肠功能障碍治疗作用的探讨 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2011.
- [11] 石笋笋, 曹迎, 范圣凯, 等. 中医药治疗脓毒症伴急性胃肠功能损伤的探讨 (附病例报告) [J]. 北京中医药, 2016, 35(1): 18-20.
- [12] 中国中西医结合学会急救医学专业委员会. 脓毒症中西医结合诊治专家共识 [J]. 中华危重病急救杂志,

- 2013, 25(4): 194 - 197.
- [13] 王今达, 王宝恩. 多脏器功能失常综合征(MODS)病情分期诊断及严重程度评分标准[J]. 中国危重病急救医学, 1995, (6): 346 - 347.
- [14] 姜春燕, 徐艳霞, 郝瑞瑞, 等. 中药复方通腑颗粒对老年脓毒症患者肠屏障功能的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(7): 787 - 791.
- [15] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012 [J]. *Intensive Care Med*, 2013, 39(2): 165 - 228.
- [16] 张质钢, 张秋宁, 田金徽, 等. Meta 分析中二分类变量的效应指标选择[J]. 循证医学, 2013, 13(4): 242 - 246.
- [17] Reintam BA, Jakob SM, Starkopf J. Gastrointestinal failure in the ICU [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2016, 22(2): 128 - 141.
- [18] Alshamsi F, Belley-Cote E, Cook D, et al. Efficacy and safety of proton pump inhibitors for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials [J]. *Crit Care*, 2016, 20(1): 120.
- [19] Alhazzani W, Alenezi F, Jaeschke RZ, et al. Proton pump inhibitors versus histamine 2 receptor antagonists for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *Crit Care Med*, 2013, 41(3): 693 - 705.
- [20] MacLaren R, Campbell J. Cost-effectiveness of histamine receptor-2 antagonist versus proton pump inhibitor for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients [J]. *Crit Care Med*, 2014, 42(4): 809 - 815.
- [21] Van Noord C, Dieleman JP, Van Herpen G, et al. Domperidone and ventricular arrhythmia or sudden cardiac death: a population-based case-control study in the Netherlands [J]. *Drug Saf*, 2010, 33(11): 1003 - 1014.
- [22] Ray WA, Murray KT, Meredith S, et al. Oral erythromycin and the risk of sudden death from cardiac causes [J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(11): 1089 - 1096.
- [23] 黎介寿. 肠衰竭—概念、营养支持与肠粘膜屏障维护 [J]. 肠外与场内营养, 2003, 11(2): 65 - 67.
- [24] 赵淑颖, 张淑文, 王宝恩. 通腑法在内科急性感染性疾病的临床应用 [J]. 中西医结合杂志, 1982, 2(2): 90 - 91, 67.
- [25] 中国中西医结合学会急救医学专业委员会. 重修“95 庐山会议”多器官功能障碍综合征病情分期诊断及严重程度评分标准(2015) [J]. *中华危重病急救医学*, 2016(2): 99 - 101.
- [26] Cynober L, Moinard C, De Bandt J P. The 2009 ESPEN Sir David Cuthbertson. Citrulline: a new major signaling molecule or just another player in the pharmacutrition game [J]. *Clin Nutr*, 2010, 29(5): 545 - 551.
- [27] 魏惠平, 王昱, 靳佩, 等. 重症患者血清瓜氨酸水平与胃肠损伤的相关性研究 [J]. *中国医学创新*, 2016, 13(9): 70 - 74.
- [28] Kao C, Hsu J, Bandi V, et al. Alterations in glutamine metabolism and its conversion to citrulline in sepsis [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2013, 304(12): E1359 - 1364.
- [29] Ware LB, Magarik JA, Wickersham N, et al. Low plasma citrulline levels are associated with acute respiratory distress syndrome in patients with severe sepsis [J]. *Crit Care*, 2013, 17(1): R10.
- [30] 刘德红, 徐志伟, 孟新科, 等. 脓毒症患者血浆瓜氨酸水平与胃肠功能障碍及 SOFA 评分的相关性研究 [J]. *中国医药指南*, 2015, 13(10): 1 - 2.
- [31] Meng Y, Zhang Y, Liu M, et al. Evaluating intestinal permeability by measuring plasma endotoxin and diamine oxidase in children with acute lymphoblastic leukemia treated with high-dose methotrexate [J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2016, 16(3): 387 - 392.
- [32] 方雪玲, 方强, 骆建军. 生大黄对脓毒症患者血浆 D-乳酸及前降钙素表达的影响 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2006, 26(2): 128 - 130.
- [33] Battista S, Audisio U, Galluzzo C, et al. Assessment of diagnostic and prognostic role of copeptin in the clinical setting of sepsis [J]. *Biomed Res Int*, 2016: 3624730.
- [34] 朱滨, 吴叶顺. 脓毒症导致 ALI/ARDS 患者外周血 TLR4 及血清 TNF- α 、SP-A 的变化及相关性分析 [J]. *中国医药指南*, 2017, 15(31): 1 - 2.
- [35] 张津, 杨敬平, 徐喜媛, 等. 以 ALI 为表现的脓毒症患者外周血 PBMC TLR4 mRNA 及 IL-34、IL-36 的表达 [J]. *临床肺科杂志*, 2016, 21(7): 1172 - 1176.

(收稿: 2018 - 09 - 05 在线: 2019 - 05 - 27)

责任编辑: 白霞