

· 临床论著 ·

参苓白术散联合肠内营养对危重病患者预后的影响：
多中心随机对照研究王春霞¹ 高培阳¹ 韩宽怀² 朱 静³ 余利军⁴ 徐 吕¹

摘要 **目的** 探讨中药参苓白术散联合肠内营养对危重病患者预后的影响。**方法** 采用多中心、随机、对照、双盲的方法,将四家医院纳入的 220 例危重症患者分为治疗组(112 例)和对照组(108 例),两组均给予西医常规治疗,治疗组在此基础上给予参苓白术散颗粒(10 g/袋),每次 1 袋,口服或经胃管鼻饲,每日 4 次,对照组给予等量安慰剂治疗,疗程至转出 ICU。观察两组患者入 ICU 后新发感染率、呼吸机带机时间、ICU 住院时间和治疗前后急性生理与慢性健康(APACHE II)评分、血红蛋白、白蛋白、前白蛋白水平。比较两组胃肠营养耐受情况和病死率。**结果** 与本组治疗前比较,两组治疗后前白蛋白、白蛋白水平差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗组 APACHE II 评分降低($P < 0.05$)。治疗后与对照组比较,治疗组前白蛋白、白蛋白水平升高($P < 0.05$),治疗组呼吸机带机时间、ICU 住院时间、APACHE II 评分、胃肠营养不耐受发生率均明显减少($P < 0.05$)。两组入 ICU 后新发感染的发生率及病死率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 参苓白术散可改善危重病患者肠内营养的耐受性,提高患者血浆白蛋白水平,改善患者营养状态,缩短机械通气时间。

关键词 参苓白术散; 肠内营养; 危重病

Effect of Shenling Baizhu Powder Combined with Enteral Nutrition on Prognosis of Critically Ill Patients: A Multicenter Randomized Controlled Trial WANG Chun-xia¹, GAO Pei-yang¹, HAN Kuan-huai², ZHU Jing³, YU Li-jun⁴, and XU Lyu¹ 1 Intensive Care Unit, Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu (610072); 2 Intensive Care Unit, Xindu Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chengdu (610500); 3 Intensive Care Unit, Suining Hospital of Traditional Chinese Medicine, Sichuan (629000); 4 Intensive Care Unit, Ziyang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Sichuan (641300)

ABSTRACT **Objective** To observe the effect of Shenling Baizhu Powder on the prognosis of critically ill patients with enteral nutrition. **Methods** A multicenter, randomized, controlled, double-blind clinical trial was performed. Totally 220 patients with critically ill in four hospitals were enrolled and assigned to treatment group (112 cases) and control group (108 cases). All patients received routine treatment. Patients in the treatment group received Shenling Baizhu Powder additionally, one package each time, oral or by gastric tube administration, 4 times a day. Those in the control group took equal amount of placebo, the therapeutic course for transferred out of ICU. The new infection rate after ICU admission, duration of mechanical ventilation, ICU period and APACHE II Score, hemoglobin, albumin, and prealbumin levels were observed before and after treatment. The nutritional tolerance and mortality were compared between the two groups. **Results** Compared with before treatment in the same group, there was statistical difference in prealbumin and albumin levels between the two groups after treatment ($P < 0.05$). The APACHE II score was lower after treatment in the treatment group ($P < 0.05$). Compared with the control group, the levels of prealbumin and albumin in the treatment group were increased ($P < 0.05$). The dura-

基金项目: 四川省中医药管理局中医药科学技术研究专项项目(No. CKY2016031)

作者单位: 1. 成都中医药大学附属医院重症医学科(成都 610072); 2. 成都市新都区中医医院重症医学科(成都 610500); 3. 四川省遂宁市中医院重症医学科(四川 629000); 4. 四川省资阳市中医医院重症医学科(四川 641300)

通讯作者: 高培阳, Tel: 028-87766284, E-mail: gaopy930@126.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20191125.230

tion of mechanical ventilation, ICU period, APACHE II score and the incidence of gastrointestinal nutritional intolerance in the treatment group were significantly lower than those in the control group after treatment ($P < 0.05$). There was no significant difference in the new infection rate after ICU admission and mortality between the two groups ($P > 0.05$). Conclusion Shenling Baizhu Powder could improve the tolerance of enteral nutrition in critically ill patients, improve the level of plasma albumin, improve the nutritional status of patients, shorten the time of mechanical ventilation.

KEYWORDS Shenling Baizhu Powder; enteral nutrition; critically ill

危重病患者机体的高应激状态常可引起胃肠道缺血缺氧或再灌注损伤,导致胃肠功能障碍,肠道中的细菌和毒素移位侵入体内,最终导致全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)、脓毒血症,甚至可引起不可逆的器官功能衰竭^[1]。胃肠道功能障碍增加了危重症患者并发症的发生率和病死率,延长患者机械通气时间及重症监护病房(intensive care unit, ICU)的住院时间^[2]。有临床研究显示,危重症患者的早期肠内营养已成为重要的治疗手段,能够显著改善患者的预后^[3]。但是由于机体严重应激后发生的代谢紊乱与内环境稳态失衡,使重症患者营养治疗有效实施的难度与风险大大增加^[4]。据报道,超过 60% 的 ICU 患者容易出现胃肠动力紊乱,胃肠道不耐受的情况,迫使肠内营养暂时中断^[3],从而影响营养支持的治疗效果。如何促使危重症患者安全有效实施肠内营养已成为近几年来重症医学研究的热点及难点。《素问·痿论》说:“脾主身之肌肉”,由脾胃运化的水谷精微用来营养全身的肌肉,才能使肌肉发达丰满,臻于健壮。参苓白术散出自于《太平惠民和剂局方》^[5],除治疗脾虚湿盛之外还具有保肺之功,是“培土生金”的经典方剂。据报道,参苓白术散具有抗炎、改善免疫功能及调节胃肠运动等作用^[6]。本研究对 112 例危重症患者肠内营养中添加参苓白术散,观察其对营养状态改善及预后的影响,现将结果报道如下。

资料与方法

1 诊断标准

1.1 西医诊断标准 参照《现代危重病医学》^[7]中各系统危重病的诊断标准。患者存在感染、创伤、中毒等原因导致的急性器官功能不全或慢性器官功能不全急性失代偿的临床症状。

1.2 中医辨证分型诊断 参照《中药新药临床研究指导原则》^[8]及《中医内科学》^[9]中脾胃虚弱证的诊断标准:主症:(1)食少纳呆;(2)体倦乏力;(3)食后腹胀;(4)大便溏薄。次症:(1)神疲懒言;(2)腹痛

绵绵;(3)面色萎黄;(4)恶心呕吐;(5)舌淡苔白腻,边有齿痕;(6)脉细弱。具备 2 项主症或 1 项主症加 2 项次症,即可诊断。

2 纳入及排除标准 纳入标准:(1)符合诊断标准及中医辨证分型标准;(2)年龄 18 ~ 85 岁;(3)急性生理与慢性健康(acute physiology and chronic health evaluation, APACHE) II^[10] 评分为 15 ~ 25 分;(4)能够实施肠内营养,且给予肠内营养时间 > 72 h;(5)无肠内营养不耐受情况:包括腹胀、腹泻、反流等;(6)受试者授权委托代理人知情同意并签署知情同意书。排除标准:(1)患者存在肠缺血、肠梗阻或肠梗死,不能完成肠内营养的实施;(2)病情极其危重,APACHE II 评分 > 15 分且血流动力学不稳定的患者;(3)在研究开始前 2 周内接受过中药参苓白术散治疗;(4)对方案中使用的药物过敏者。

3 一般资料 查阅相关文献^[11],根据 APACHE II 评分、呼吸机带机时间的临床推广价值,以 $n = (Z_{1-\alpha} + Z_{1-\beta})^2 \times (\sigma_{12} - \sigma_{22}) / (\varepsilon - \delta)^2$ 为样本估算公式,取检验水准为 $\alpha = 0.05$,检验强度为 0.9,失访率为 20%,共纳入 220 例患者。220 例均为 2017 年 6 月—2018 年 12 月成都中医药大学附属医院重症医学科(73 例)、资阳市中医院重症医学科(41 例)、成都市新都区中医医院重症医学科(48 例)、遂宁市中医院重症医学科(58 例)收治的危重症患者,病例无脱落,均符合纳入标准。采用随机数字表法分为治疗组(112 例)和对照组(108 例),两组患者年龄、性别、入住 ICU 前发生感染的情况及入组前机械通气情况比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$,表 1)。本研究通过成都中医药大学附属医院医学伦理委员会的批准(No. 2016KL-028)。

4 治疗方法 试验设计人员根据随机数表进行药物编盲,由参与研究人员将其隐藏在密封不透光的信封里面保存,信封上按顺序编号,并保管盲底,并根据编号依次拆取与编号相同的信封,患者根据所在信封内所需药物标号进行取药,于试验完毕资料回收后统一揭盲。两组患者均予西医常规治疗,如呼吸机辅助

表 1 两组患者一般资料比较

项 目	治疗组 (112 例)	对照组 (108 例)	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	63.81 $\pm$ 13.78	65.00 $\pm$ 13.11	-0.654	0.514
性别(男/女)	72/40	66/42	0.237	0.626
入住 ICU 前发生感染(是/否)	89/23	88/20	0.142	0.706
入组前机械通气(是/否)	84/28	89/19	1.796	0.180
疾病类型(例)				
呼吸衰竭	24	18		
心力衰竭	12	16		
感染性休克	18	19		
脑血管意外	30	25		
外伤	14	17		
其他	14	13		

通气、抗感染、维持电解质平衡和内环境稳定等。同时在入住 ICU 24 ~ 48 h 根据《2016 ASPEN/SCCM 重症患者营养治疗指南》^[12] 进行肠内营养的实施,包括短肽类、整蛋白型、混合型等。由成都中医药大学附属医院、资阳市雁江区中医院、成都市新都区中医医院、遂宁市中医院各医院分中心的药剂科采购。

治疗组在上述常规营养支持的基础上加用参苓白术散颗粒(组成:生晒参 30 g 茯苓 15 g 炒白术 30 g 白扁豆 30 g 陈皮 15 g 山药 30 g 莲子 10 g 砂仁 10 g 薏苡仁 30 g 桔梗 10 g,均由成都中医药大学药剂科从四川新荷花中药饮片股份有限公司采购,已鉴定),由成都中医药大学附属医院药剂科经清洗、筛选,原药材经 80 ℃ 烘干 3 h 后由涡轮粉碎经粉碎过筛(粒径约 178 μ m),制粒(2 号筛整粒,分装至 10 g/袋)溶解于 20 mL 温开水中。对照组在上述常规营养治疗的基础上加安慰剂 10 g[成都中医药大学附属医院药剂科提供糊精经染色,制粒(2 号筛整粒),分装至 10 g/袋]溶解于 20 mL 温开水中。口服或注射器经胃管鼻饲,每日 4 次,疗程至转出 ICU。若出现胃肠营养不耐受。参照 2012 欧洲重症监护医学协会(European Society of Intensive Care Medicine, ESICM)危重症患者胃肠功能障碍推荐意见^[13]给予相应处理。

5 观察指标及检测方法

5.1 两组入住 ICU 后新发感染率 按照《医院感染诊断标准》^[14]。即在患者入住 ICU 时并无显著潜伏期,而在治疗后 2 天出现感染现象,此时可参考临床症状、体征、实验室检查以及病原学检查和影像学检查等综合性判断患者感染情况。

5.2 APACHE II 评分 参照由 Knaus WA 等^[10]医生建立的针对急性病理生理学和慢性健康状况的评分标准。

5.3 血红蛋白、白蛋白及前白蛋白水平检测

采用半导体激光流式细胞原理结合细胞化学荧光染色技术(试剂来自济南希森美康医用电子有限公司)测定血红蛋白,由 Sysmex XE-2100 全自动血液分析仪完成;采用苯甲酚绿法测定白蛋白(试剂盒来自美国西门子医学诊断股份有限公司),免疫比浊法测定前白蛋白(试剂盒来自宁波普瑞柏生物技术股份有限公司),均由西门子全自动生化分析仪 ADVIA2400 完成。参考值一致。

5.4 机械通气时间 均使用西门子 Servo 系列呼吸机,规格型号 Servo-S10 进行机械通气,呼吸机带机时间以小时进行统计。

5.5 胃肠营养不耐受情况 包括呕吐、胃潴留、腹泻、消化道出血、腹胀、异常肠鸣音等,参照 2012 ESICM 危重症患者胃肠功能障碍推荐意见^[13]评判。

5.6 ICU 住院时间及病死率 ICU 住院时间为入住 ICU 起至转出 ICU 的总天数。病死率(%) = (各组死亡例数/总例数) $\times$ 100%。

6 统计学方法 应用 SPSS 22.0 统计学分析软件进行数据分析整理。计数资料及构成比采用 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。符合正态分布的采用 t 检验,不符合正态分布的采用非参数秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 病例流程图(图 1)

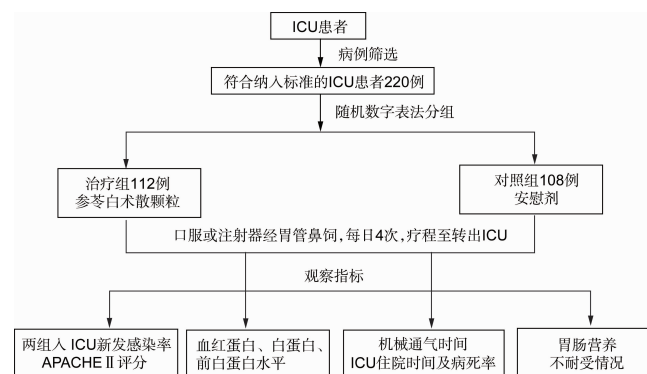


图 1 病例流程图

2 两组治疗后新发感染情况比较 治疗组入住 ICU 后新发感染的发生率为 26.8% (30/112),对照组为 30.6% (33/108),组间比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.53, P > 0.05$)。

3 两组治疗前后血红蛋白、前白蛋白、白蛋白水

平比较(表 2) 两组治疗前血红蛋白、前白蛋白、白蛋白水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);与本组治疗前比较,两组治疗后前白蛋白、白蛋白水平差异有统计学意义($P < 0.05$);与对照组治疗后比较,治疗组前白蛋白、白蛋白水平升高($P < 0.05$)。

表 2 两组治疗前后血红蛋白、前白蛋白及白蛋白水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	血红蛋白(g/L)	前白蛋白(mg/L)	白蛋白(g/L)
治疗	112	治疗前	110.91 ± 26.90	142.31 ± 75.67	34.36 ± 5.67
		治疗后	112.65 ± 25.75	161.35 ± 49.34 [*] △	35.12 ± 3.95 [*] △
对照	108	治疗前	114.60 ± 28.65	137.18 ± 67.64	34.88 ± 5.25
		治疗后	108.43 ± 22.12	138.41 ± 68.71 [*]	33.57 ± 4.26 [*]

注:与本组治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P < 0.05$

3 两组呼吸机带机时间、ICU 住院时间及 APACHE II 评分比较(表 3) 治疗组呼吸机带机时间、ICU 住院时间均明显少于对照组($P < 0.05$);与本组治疗前比较,治疗组治疗后 APACHE II 评分降低($P < 0.05$),且治疗组较对照组下降更明显($P < 0.05$)。

4 两组治疗中胃肠不耐受发生率及病死率比较 治疗组胃肠营养不耐受发生率为 [16.1% (18/112)],较对照组 [27.8% (30/108)] 明显减少 ($\chi^2 = 4.417$, $P < 0.05$);治疗组病死率为 8.0% (9/112),对照组为 9.3% (10/108),两组比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.104$, $P > 0.05$)。

讨 论

危重症患者往往合并感染、器官功能不全等情况,其机体呈高分解高代谢状态,若不能及时补充足够的营养,就会由于蛋白质等营养物质的过度的消耗,导致机体营养不良,免疫力下降,诱发多器官功能衰竭,感染等并发症的发生率上升,病死率升高,住院时间延长^[12],给临床治疗及疾病转归均带来不利影响^[15]。早期实施营养支持尤其是肠内营养,可增加肠道黏膜的血液循环,减轻其缺血缺氧再灌注损伤,保护胃肠道黏膜结构和功能的完整性,可以修复危重症患者营养的迅速丢失而适量补充营养,调节机体的免疫反应,减少与营养支持治疗相关的并发症,从而减少与营养不

良相关并发症的发生率和病死率,促进患者康复,改善患者病情及预后^[16]。西医学治疗主要从治疗原发病、调节内环境稳定、改善血供与氧供、肠内营养、黏膜上皮特殊营养物对症处理等方面着手,虽然对胃肠道功能障碍或其他胃肠道疾病具有一定的预防功效,但作用并不明显^[17],难以取得理想的治疗效果。近年来,在防治危重病患者并发胃肠道功能障碍方面中医药取得了丰富的临床经验及研究成果^[1,6,18-20]。

中医学认为危重症患者的胃肠功能障碍主要责之于脾胃虚弱,无源生化气血,气亏血虚,不能濡养筋脉所致^[6]。脾胃气机升降失常,运化无权,水谷不归正化,水失健运,气逆于上,可见“反胃”;气机下陷,可致“腹泻”。因此,对危重患者的抢救治疗过程中应遵循机体气机之升降出入,勿忘顾护后天之本。中药参苓白术散出自于《太平惠民和剂局方》^[5],是治疗脾虚湿盛泄泻之经典名方。本方是在四君子汤(人参、茯苓、白术、甘草)基础上加薏苡仁、白扁豆、山药、桔梗、莲子、砂仁而成,具有益气健脾、渗湿止泻功效。该方对脾虚所致的消化系统疾病具有良好的作用,可有效改善腹泻、腹痛等消化道症状^[21],改善慢性腹泻脾虚证患者大便性状,减少排便次数^[10]。

现代药理研究发现参苓白术散能够调节胃肠动力,改善机体代谢^[23]。万国靖等^[24]动物实验表明参苓白术散小剂量时能促使肾上腺素对肠管的部分抑制作用减轻,轻微刺激胃肠道蠕动;而较大剂量则可抑制肠管的收缩,同时能增强肠管对水和电解质等物质的重吸收。此外,参苓白术散还可以全面维持肠道的正常菌群,改善肠道黏膜屏障功能,对提高机体免疫力及营养状态有明显作用,且能调节细胞因子的产生与释放,减少有害或过度的炎症反应,同时降低氧化应激损伤^[6]。

本研究主要以 ICU 危重症患者为研究对象,选择 APACHE II 评分在 15 ~ 25 分之间的危重患者,研究结果显示,使用参苓白术散干预措施治疗后,危重症患者前白蛋白、白蛋白水平较对照组明显升高,且 APACHE II 评分明显下降,缩短了危重症患者机械通气时间及入住 ICU 时间。但因危重症患者的疾病种类繁多、病因复杂、并发症较多,可能涉及呼吸、心血管、

表 3 两组呼吸机带机时间、ICU 住院时间及治疗前后 APACHE II 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	呼吸机带机时间(h)	ICU 住院时间(天)	APACHE II 评分(分)	
				治疗前	治疗后
治疗	112	152.41 ± 70.50 [△]	14.08 ± 4.77 [△]	19.95 ± 3.54	15.21 ± 4.73 [*] △
对照	108	199.47 ± 94.42	16.68 ± 4.81	20.25 ± 3.26	16.74 ± 5.15

注:与本组治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P < 0.05$

神经系统、消化等各个系统,可根据各个系统的疾病种类进行分类单独进行研究,以期科学地证实参苓白术散联合肠内营养支持对各个病种类型危重症患者营养状态及预后的影响。同时因本研究收集的病例数量有限,肠内营养中添加参苓白术散对危重病患者入 ICU 后新发感染的发生率及病死率的改善尚未得到全新的发现。故为更好地采用中西医结合治疗危重症患者,并且发挥中医在临床治疗中的优势,仍需要后期从事更多的临床观察和研究。

利益冲突:无。

参 考 文 献

- [1] 陈华琼,郭应军,侯杰,等.健脾和胃法对危重症患者胃肠功能障碍的防治作用及对患者危重程度的影响[J].实用中西医结合临床,2015,15(6):19-20.
- [2] Reintam A, Parm P, Redlich U, et al. Gastrointestinal failure in intensive care: a retrospective clinical study in three different intensive care units in Germany and Estonia[J]. BMC Gastroenterol, 2006, 6: 19.
- [3] 冯丽霞,王漫丽,范凤江.早期肠内营养支持治疗在危重病患者应用的临床研究[J].医学信息(上旬刊),2010,23(8):2918-2919.
- [4] Yin J, Wang J, Zhang S, et al. Early versus delayed enteral feeding in patients with abdominal trauma: a retrospective cohort study[J]. Eur J Trauma Emerg Surg, 2015, 41(1):99-105.
- [5] (宋)太平惠民和剂局编,刘景源点校.太平惠民和剂局方[M].北京:人民卫生出版社,1985:84.
- [6] 季晓亮,高玉林.参苓白术散对危重症患者胃肠功能障碍恢复作用的影响[J].中国中医急症,2012,21(6):983.
- [7] 张世森等主编.现代危重病医学[M].天津:天津科学技术出版社,2008:1-407.
- [8] 郑筱萸主编.中药新药临床研究指导原则[M].中国医药科技出版社,2002:93.
- [9] 吴勉华,王新月主编.中医内科学[M].北京:中国中医药出版社,2012:192-193.
- [10] Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. APACHE II: a severity of disease classification system[J]. Crit Care Med, 1985,13(10):818-829.
- [11] Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, et al. Enteral omega-3 fatty acid, gamma-linolenic acid, and antioxidant supplementation in acute lung injury[J]. JAMA, 2011, 306(14):1574-1581.
- [12] Wang KL, McIlroy K, Plank LD, et al. Prevalence, outcomes, and management of enteral tube feeding intolerance: a retrospective cohort study in a tertiary center[J]. JPEN, 2017, 41(6):959-967.
- [13] 王吉文,张茂.欧洲危重病医学会关于急性胃肠损伤的定义和处理指南[J].中华急诊医学杂志,2012,38(3):384-394.
- [14] 中华人民共和国卫生部.医院感染诊断标准[M].北京:中华人民共和国卫生部,2001:10-12.
- [15] Heidegger CP, Romand JA, Treggiari MM, et al. Is it now time to promote mixed enteral and parenteral nutrition for the critically ill patient[J]. Intensive Care Med, 2007, 33(6):963-969.
- [16] Martindale RG, Warren M, Diamond S, et al. Nutritional therapy for critically ill patients[J]. Nestle Nutrition Institute Workshop Series, 2015, 8(2):103-116.
- [17] 王宏飞,王勇强,李寅,等.中医辨证治疗急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征机械通气患者胃肠功能障碍的临床研究[J].中国中西医结合急救杂志,2014,43(6):416-419.
- [18] 张英谦,郝京霞,闫晓丽,等.清热化痰散联合微生态制剂对重症肺炎患儿合并胃肠功能障碍的疗效观察[J].中华中医药杂志,2019,34(4):1810-1813.
- [19] 邱书瑾,鱼涛.四君子汤联合大承气汤灌肠干预重症胃肠道功能障碍及血清学指标分析[J].山西医药杂志,2018,47(22):2698-2701.
- [20] 陈殿豫,詹鸿越,芮玩珠.益气活血解毒法治疗脓毒症胃肠功能障碍临床观察[J].中国中医急症,2017,26(4):733-734.
- [21] 于莹,张功,黄海量,等.参苓白术散治疗腹泻型肠易激综合征系统评价[J].山东中医药大学学报,2017,41(1):18-23.
- [22] 温俊,刘辉华,何云.参苓白术散合痛泻要方治疗肝郁脾虚型慢性腹泻42例[J].广西中医药,2015,38(4):25-26.
- [23] 张仲林,钟玲.参苓白术散对动物胃肠动力影响的实验研究[J].时珍国医医药,2009,20(12):3151-3152.
- [24] 万国靖,张守堂,车丽萍.参苓白术散对腹泻小鼠胃肠运动功能的影响及机制探讨[J].山东医药,2012,52(48):48-50.

(收稿:2019-06-26 在线:2019-12-31)

责任编辑:白霞