

加味黄连解毒汤灌肠联合电针干预对重症腹部外科术后患者胃肠功能障碍的影响

王 磊 朱琿莹 何健卓 尹 鑫 郭力恒

摘要 目的 观察通腑解毒法对重症腹部外科术后患者胃肠功能障碍的影响。**方法** 采用随机数字表法将 56 例入住广东省中医院重症医学科的重症腹部外科术后患者分为治疗组和对照组, 每组 28 例, 两组均给予西医常规治疗, 治疗组在常规治疗的基础上给予加味黄连解毒汤灌肠和电针取穴, 治疗 7 天, 观察两组患者术后首次排气、排便时间、胃肠功能障碍评分、机械通气时间、ICU 住院时间及 28 日病死率, 留取两组血清检测二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)及 D-乳酸水平。**结果** 与对照组比较, 术后治疗组首次排气时间和首次排便时间均提前($P < 0.05$); 治疗 7 日后, 治疗组胃肠功能障碍评分、机械通气时间及血清 DAO 水平明显降低($P < 0.05$)。两组 D-乳酸水平、ICU 住院时间、肺部感染发生率及 28 日病死率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。**Logistic** 回归分析结果显示, 术后第 1 日胃肠功能障碍评分与肺部感染发生有相关性($P < 0.05$)。**结论** 加味黄连解毒汤灌肠联合电针干预能促进重症腹部外科术后患者胃肠运动功能恢复, 改善肠屏障功能, 有利于缩短机械通气时间。

关键词 加味黄连解毒汤; 胃肠功能障碍; 肠屏障功能; 灌肠; 电针; 围手术期; 重症腹部外科手术

Effect of Modified Huanglian Jiedu Decoction Purgation Combined Electroacupuncture in Intervening Gastrointestinal Dysfunction of Critically Ill Patients Undergoing Abdominal Surgery WANG Lei, ZHU Hui-ying, HE Jian-zhuo, YIN Xin, and GUO Li-heng *Intensive Care Unit, Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangdong Provincial Hospital of TCM, Guangzhou (510120)*

ABSTRACT Objective To observe the effect of purgation and detoxification therapy on gastrointestinal dysfunction of critically ill patients undergoing abdominal surgery. **Methods** Totally 56 inpatients with severe gastrointestinal dysfunction after abdominal surgery at ICU of Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine were assigned to the treatment group and the control group, 28 in each group. All patients received routine Western medical treatment. Patients in the treatment group additionally took Modified Huanglian Jiedu Decoction (MHJD) and received electroacupuncture (EA) for 7 days. The first exhaust time, defecation time, scores for gastrointestinal dysfunction, mechanical ventilation time, ICU hospitalization time, and 28-day fatality rate were observed. Furthermore, serum levels of diamine oxidase (DAO) and D-lactic acid were detected at day 1, 3, and 7 after treatment. **Results** The first exhaust time and the first defecation time in the treatment group were ahead of schedule, when compared with those of the control group ($P < 0.05$). Scores for gastrointestinal dysfunction, mechanical ventilation time, serum levels of DAO obviously decreased in the treatment group ($P < 0.05$). There was no statistical difference in serum levels of D-lactic acid, ICU stay time, the incidence of pulmonary infection, and 28-day mortality between the two groups ($P > 0.05$). Results of Logistic analysis showed that scores for gastrointestinal dysfunction were related with the incidence of pulmonary infection ($P < 0.05$). **Conclusion** MHJD combined EA could promote the recovery of gastrointestinal function in critically ill patients after abdominal surgery via improving intestinal barrier function, which was benefit for shortening mechanical ventilation time.

基金项目: 广东省财政厅项目“围手术期中西医结合临床研究项目”资助项目(No.粤财工[2007]126号)56)

作者单位: 广州中医药大学第二附属医院(广东省中医院)重症医学科(广州 510120)

通讯作者: 郭力恒, Tel: 020-81887233 转 32801, E-mail: guolh782@163.com

DOI: 10.7661/CJIM.2015.08.0966

KEYWORDS Modified Huanglian Jiedu Decoction; gastrointestinal dysfunction; gut barrier function; clyster; electroacupuncture; peri-operative period; severe abdominal surgery

腹部外科术后患者常由于手术创伤、麻醉、电解质紊乱、腹腔内炎症等原因导致胃肠道功能障碍(gastrointestinal dysfunction and failure, GIDF)的发生。流行病学调查发现,GIDF 是非心脏外科术后首位并发症(发生率 47.4%),高于肺炎(39.4%)及肾脏疾病(33.3%)^[1]。当肠道发生缺血、缺氧,即可出现肠黏膜屏障功能障碍,肠道内毒素、细菌易位可进一步引发全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)、脓毒症,最终导致多器官功能障碍综合征(multiple organs dysfunction syndrome, MODS)的发生,GIDF 能否及时纠正对于患者预后具有重要意义。前期研究发现,加味黄连解毒汤对于 MODS 模型大鼠的 GIDF 具有良好的改善作用^[2],本研究旨在进一步评估该药灌肠与针刺结合的优化治疗方案对重症腹部外科术后 GIDF 患者的有效性和安全性。

资料与方法

1 诊断标准 GIDF 诊断参考《外科学》^[3]标准,开腹手术后的患者出现腹胀、恶心、呕吐、肠鸣音消失、肛门不排气、不排便,出现腹部疼痛和发热、呃逆等反应。GIDF 评分参考《MODS 病情分期诊断及严重程度评分标准》^[4],结合《临床诊断学》^[5]对肠鸣音诊断定义:腹部胀气,肠鸣音减弱(肠鸣音 ≤ 3 次/min)计 1 分;腹部高度胀气,肠鸣音接近消失(持续 3~5 min 未听到肠鸣音)计 2 分;麻痹性肠梗阻,应激性溃疡出血(具有 1 项即可确诊)计 3 分。中医辨证分型参照《实用中医诊断学》^[6]实热证辨证标准。

2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)外科腹部手术后 24 h 内,符合诊断标准。(2)术后初次急性生理学与慢性健康状况评分(Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, APACHE) II 评分^[7] ≥ 10 分;(3)GIDF 评分 ≥ 1 分;(4)中医辨证为实热证;(5)年龄 ≥ 18 岁;(6)无严重肝、肾功能损害者;(7)签署知情同意书。排除标准:(1)存在灌肠或针刺治疗禁忌者;(2)恶性肿瘤等慢性疾病晚期出现恶液质者;(3)目前正在参加或在本研究前 1 个月内参加过其他临床试验的患者;(4)妊娠或哺乳期患者。

3 一般资料 56 例患者均为 2011 年 1—12 月广东省中医院重症医学科住院腹部外科术后 GIDF 患者。采用随机数字表法将 56 例患者分为治疗组和对照

组,每组 28 例。治疗组患者年龄 40~92 岁,对照组年龄 51~80 岁。两组患者一般资料比较(表 1),差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 两组一般资料比较

项目	治疗组 (28 例)	对照组 (28 例)	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	69 \pm 14	71 \pm 11	0.542
男/女(例)	16/12	10/18	0.107
APACHE II 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	23 \pm 7	21 \pm 5	0.306
血清白蛋白(g/L, $\bar{x} \pm s$)	28 \pm 9	25 \pm 8	0.248
血清乳酸(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.5 \pm 1.4	2.8 \pm 2.0	0.587
既往腹部手术史[例(%)]	6(21.4)	8(28.6)	0.537
机械通气[例(%)]	28(100)	28(100)	-
手术方式[例(%)]			
腹腔镜	7(25.0)	13(46.4)	
开腹	21(75.0)	15(53.6)	0.094
手术性质[例(%)]			
急诊	12(42.8)	7(25.0)	
择期	16(57.1)	21(75.0)	0.158

4 治疗方法 对照组术后接受西医常规治疗,包括液体复苏、抗感染、血管活性药物、血液制品、镇静镇痛、预防应激性溃疡、机械通气等,禁用中西药灌肠或中医传统外治法治疗。治疗组在西医常规治疗基础上加用通腑解毒综合疗法。具体如下:(1)加味黄连解毒汤保留灌肠,药物:黄连 10 g 黄芩 10 g 黄柏 10 g 栀子 10 g 大黄 10 g(后下),上方由广东省中医院中药房统一制成水煎剂,每剂 100 mL,每日 1 剂,保留灌肠 20 min,当日大便次数 > 3 次则停灌肠 1 日。(2)电针治疗。取穴:足三里(双)、上巨虚(双)、支沟(双),用疏密波电刺激 30 min,每日 1 次,电针治疗均由广东省中医院针灸科同一名针灸专业医师完成。灌肠、电针疗程均为 7 日。

5 观察指标及评价方法

5.1 胃肠功能恢复时间及 GIDF 评分评价 记录两组患者术后首次排气时间、首次排便时间,记录术后第 1、3、7 日 GIDF 评分^[5]。

5.2 血清二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)及 D-乳酸水平检测 留取术后第 1、3、7 日外周血 5 mL,离心后取血清,按照试剂盒(广州有田生物科技有限公司,批号:201105)说明书,采用双抗体夹心 ELISA 法检测患者血清 DAO 和 D-乳酸水平,以上指标测定均于广东省中医药科学院中医重症医学实验室完成。

5.3 院内获得性肺炎发生情况 观察两组围术期医院获得性肺炎发生率,医院获得性肺炎定义为入院时不存在,入院后 48 h 后发生的肺实质炎症,并随访至术后 28 日。观察两组患者预后情况。

5.4 机械通气时间及 ICU 住院时间 观察两组呼吸机使用时间(有创呼吸机和无创呼吸机使用的总时间)、ICU 住院时间(入住 ICU 至转出 ICU 的时间)。

5.5 相关因素分析 为研究院内获得性肺炎发生的相关影响因素,以肺炎发生与否为因变量,以组别、年龄、性别、APACHE II 评分、GIDF 评分(第 1 日)、血清白蛋白、血清乳酸水平、手术方式等因素为自变量,运用向前逐步回归法(Forward LR),行二值 Logistic 回归分析。

5.6 安全性评价 记录治疗过程中不良反应及不良事件,如出现腹泻、晕针等。

6 统计学方法 采用 SPSS 17.0 软件包建立数据库及进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料符合正态分布且方差齐性采用两独立样本 *t* 检验,不符合正态分布或方差不齐的数据采用秩和检验;计数资料以构成比及率表示,组间比较采用 χ^2 检验(或 Fisher 检验);运用二值 Logistic 回归方法,分析院内获得性肺炎发生的危险因素。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1 试验完成情况 失访 3 例,最终 53 例患者完

成药物干预和随访,治疗组 25 例,对照组 28 例。

2 两组胃肠运动功能恢复时间及 GIDF 评分比较(表 2) 与对照组比较,治疗组术后首次排气时间及排便时间明显缩短,差异有统计学意义(均 *P* < 0.05)。术后 1 日和 3 日,两组患者 GIDF 评分比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05);术后 7 日,治疗组 GIDF 评分明显低于对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。

3 两组血清 DAO 和 D-乳酸水平比较(表 3) 术后 7 日治疗组血清 DAO 水平低于对照组同期(*P* < 0.05)。两组术后各时点 D-乳酸水平比较,差异均无统计学意义(*P* > 0.05)。

4 两组医院获得性肺炎发生率比较及相关因素分析(表 4) 治疗中 19 例患者发生肺炎,其中治疗组 8 例(28.6%),对照组 11 例(39.3%),两组比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05)。

5 两组机械通气时间与 ICU 住院时间比较(表 5) 与对照组比较,治疗组机械通气时间明显降低(*P* < 0.05);两组患者 ICU 住院时间比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05)。

术后第 1 日 GIDF 评分与肺部感染发生相关(*P* < 0.05)。

表 5 两组机械通气时间及 ICU 住院时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	机械通气时间(h)	ICU 住院时间(日)
治疗	25	13 ± 5 *	5 ± 3
对照	28	16 ± 6	6 ± 3

注:与对照组比较, **P* < 0.05

表 2 两组胃肠运动功能恢复时间及 GIDF 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	胃肠运动功能恢复时间(日)		GIDF 评分(分)		
		首次排气时间	首次排便时间	术后 1 日	术后 3 日	术后 7 日
治疗	25	2.8 ± 1.2 *	3.7 ± 1.6 *	1.7 ± 0.8	0.6 ± 0.8	0.1 ± 0.3 *
对照	28	3.5 ± 1.2	4.6 ± 1.3	1.7 ± 0.7	0.9 ± 0.9	0.6 ± 0.8

注:与对照组同期比较, **P* < 0.05

表 3 两组血清 DAO 及 D-乳酸水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	DAO (U/mL)		D-乳酸(μg/mL)	
		术后 1 日	术后 7 日	术后 1 日	术后 7 日
治疗	25	13.1 ± 2.1	12.3 ± 1.9 *	1.3 ± 0.2	1.1 ± 0.2
对照	28	13.9 ± 2.8	13.7 ± 2.7	1.2 ± 0.2	1.2 ± 0.2

注:与对照组同期比较, **P* < 0.05

表 4 医院获得性肺炎与其影响因素的 Logistic 回归分析

自变量	B	SE	Wald	P	OR	OR 的 95% CI
GIDF 评分(第 1 日)	0.993	0.429	5.346	0.021	2.699	1.165~6.255
常数	-2.307	0.820	7.890	0.005	0.100	—

6 预后及安全性评价 两组各有1例患者死亡,死亡原因为感染性 MODS。治疗过程中,治疗组有2例出现腹泻,两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

讨 论

肠源性感染被认为是 MODS 三大发病机制之一,胃肠道不仅是 MODS 的靶器官,并且是诱发 SIRS-MODS-MOF 的一个重要启动者^[8]。手术后机体炎症反应失衡、肠道缺血缺氧,容易导致 GIDF 的发生;同时,胃肠功能恢复时间严重制约重症患者肠内营养的开展。因此,积极预防和治疗重症外科手术术后 GIDF,及时有效阻断肠源性感染,是危重术后患者治疗成功与否的关键环节^[9]。

本研究以血清 DAO、D-乳酸评估术后肠黏膜屏障功能,发现术后第3日,两组患者血清 DAO、D-乳酸水平仍未见下降,提示重症患者术后3日内持续存在肠黏膜屏障功能损害的情况,术后早期应开始对肠黏膜屏障进行保护治疗。肠道是机体最大的细菌和病毒库,当肠道黏膜的超细微结构发生变化时,肠黏膜细胞间的紧密连接增宽、分离,细菌、内毒素通过细胞旁路进入肠系膜淋巴结和血液循环,造成细菌移位而发生远隔器官感染,因此,GIDF 与术后感染性并发症的发生发展相关^[10,11]。本研究中共有19例术后患者并发感染,且感染发生率与术后 GIDF 评分有相关性($P < 0.05$),提示 GIDF 是术后感染性并发症发生的危险因素之一。

《素问·灵兰秘典论》言:“大肠者,传导之官,变化出焉。”术后脏腑气机紊乱,瘀血残留,导致腑气不通,气滞血瘀;同时,术后胃肠运化功能失施,糟粕久积于肠道之中而生内毒,毒邪直中或逆传,出现“热从毒化,变从毒起,瘀从毒结”之象。因而,腑气不通是毒邪内生的重要因素之一,而毒邪无出路又加重腑气郁滞,二者互为因果,形成恶性循环。由此,本课题组提出以通腑解毒法防治重症术后 GIDF 的发生,并在前期研究的基础上,制定出加味黄连解毒汤灌肠联合电针取穴的综合调肠方案。根据“合治内腑”理论,选取胃的下合穴足三里、大肠的下合穴上巨虚、便秘要穴支沟进行电针治疗,以起和胃调肠、顺气导滞、调理脏腑气机之功。

本研究结果显示,治疗组的首次排气和排便时间低于对照组($P < 0.05$),术后第7日,治疗组 GIDF 评分低于对照组($P < 0.05$),提示综合调肠方案可改善重症患者围手术期胃肠运动功能,具有促进其早期恢

复的作用。DAO 为肠黏膜上层绒毛细胞中具有高度活性的细胞内酶,肠黏膜细胞受损、坏死后,该酶可释放入血,导致血清 DAO 活性增高,故可作为肠黏膜屏障功能损伤的血清标志物^[12]。本研究中,治疗组术后第7日的血清 DAO 水平低于对照组,提示中医综合调肠方案在改善胃肠动力的同时,也能改善肠道黏膜屏障功能。肠道黏膜屏障功能障碍可导致急性肺损伤或急性呼吸窘迫综合征的发生^[13],本研究中治疗组的机械通气时间短于对照组,提示通腑解毒疗法可能通过改善胃肠功能后,减少肠源性内毒素血症的发生及炎症因子对肺组织的损害,从而有效减少机械通气时间。

加味黄连解毒汤系由黄连解毒汤加大黄组成,黄连解毒汤是清热解毒代表方,具有抗炎、抗菌、抗内毒素、抗氧化、抑制肝损害等作用,可在炎症的各个环节起抑制作用,从而阻止过度炎症反应发生和发展^[14]。大黄有攻积导泻、泻热通便、活血祛瘀等功效,具有促进胃肠蠕动、保护肠道黏膜、促进内毒素排出、改善微循环、增加缺血脏器血流量等作用,对于肠道功能障碍具有良好的保护作用^[15]。实验研究结果显示,加味黄连解毒汤对于 MODS 模型大鼠的小肠黏膜及黏膜下层具有较好的保护作用,推测其可能通过抑制胃肠道核转录因子 κB 表达,继而下调炎症因子水平,减少肠道组织诱导型一氧化氮合酶的活化,进一步抑制炎症介质释放至外周血循环及远隔器官,起到减轻肠道组织和细胞损伤,保护器官功能的作用^[2,16]。

综上所述,对于重症腹部外科术后患者,运用通腑解毒法治疗可促进术后胃肠运动功能恢复,并可改善肠道黏膜屏障的功能,从而降低机械通气时间。囿于本研究病例有限,其研究结论有待大样本研究进一步的证实。

参 考 文 献

- [1] Grocott MP, Browne JP, Van der Meulen J, et al. The postoperative morbidity survey was validated and used to describe morbidity after major surgery [J]. *J Clin Epidemiol*, 2007, 60(9): 919-928.
- [2] 何健卓,张敏州,郭力恒,等. 加味黄连解毒汤对多器官功能障碍综合征大鼠核转录因子- κB 通路的影响[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2011, 18(5): 303-306.
- [3] 关在德主编. 外科学[M]. 第5版. 北京:人民卫生出版社, 2001:67.
- [4] 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,1995,7(6):346-347.
- [5] 欧阳钦,吕卓人主编. 临床诊断学[M].北京:人民卫生出版社,2005:253.
- [6] 邓铁涛,靳士英主编. 实用中医诊断学[M].北京:人民卫生出版社,2004:220-221.
- [7] Lee H, Lim CW, Hong HP, et al. Efficacy of the APACHE II score at ICU discharge in predicting post-ICU mortality and ICU readmission in critically ill surgical patients[J]. *Anaesth Intens Care*, 2015, 43(2):175-186.
- [8] Chapman MJ, Deane AM. Gastrointestinal dysfunction relating to the provision of nutrition in the critically ill[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2015, 18(2):207-212.
- [9] Kinross J, von Roon AC, Penney N, et al. The gut microbiota as a target for improved surgical outcome and improved patient care[J]. *Curr Pharm Des*, 2009, 15(13):1537-1545.
- [10] Puleo F, Arvanitakis M, Van Gossum A, et al. Gut failure in the ICU[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2011, 32(5):626-638.
- [11] 刘大为主编. 实用重症医学[M].北京:人民卫生出版社,2010:665-666.
- [12] Tian R, Tan JT, Wang RL, et al. The role of intestinal mucosa oxidative stress in gut barrier dysfunction of severe acute pancreatitis[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2013, 17(3):349-355.
- [13] Nakamura N, Morisaki H, Suzuki T, et al. Inhibition of neutrophil elastase attenuates gut mucosal injury evoked by acute alveolar hypoxia in rabbits[J]. *Shock*, 2007, 28(1):101-105.
- [14] 张丽美,李贵海. 黄连解毒汤的药理及临床研究进展[J]. *时珍国医国药*, 2007, 18(7):1635-1637.
- [15] 陈德昌,杨兴易,景炳文,等. 大黄对危重病患者多器官功能衰竭综合症的防治研究[J]. *中华急诊医学杂志*, 2004, 13(2):103-106.
- [16] 何健卓,张敏州,郭力恒,等. 加味黄连解毒汤对 MODS 大鼠一氧化氮系统的影响[J]. *广东医学*, 2010, 31(24):3187-3190.

(收稿:2014-02-12 修回:2015-03-10)

关于举办“2015 中医药科研设计与 SCI 论文写作培训班”的通知

为进一步提高我国中医、中西医结合医疗科研人员的 SCI 论文写作能力,促进科研成果转化,定于 2015 年 9 月 19—20 日在广州举办“2015 中医药科研设计与 SCI 论文写作培训班”。具体安排如下。

培训内容 本次会议主要针对临床研究类文章,内容包括临床问题发现、科研方案设计、临床研究实施、论文报告规范、统计学方法选择、发表经验分享、经典范文解读、英文写作要点、投稿策略分析等,力争使广大培训学员能够在日常临床医疗工作中发现问题并撰写出高水平 SCI 论文。

授课专家 特邀中国科学院院士陈可冀教授、香港浸会大学中医药学院卞兆祥教授、中国中医科学院西苑医院副院长史大卓教授、长青藤编辑中国区编辑主任张科宏博士、广东省中医院卢传坚副院长、张敏州教授、中国中医科学院心血管病研究所副所长徐浩教授、中国中医科学院广安门医院呼吸科李光照教授、温州医科大学第二附属医院郑国庆教授、广东省中医院临床流行病学中心吴大嵘教授、广东省中医院医学统计专家欧爱华教授、*Chinese Journal of Integrative Medicine* 副编审郭艳编辑等介绍科研设计及论文发表经验。会议设提问和专家点评环节,参会者可结合自身科研和论文写作中遇到的问题针对性提问并得到专家点评。

培训对象 (1) 国家临床重点专科、国家中医药管理局重点专科、重点学科骨干成员,承担国家级、省部级中医药、中西医结合项目课题的负责人和学术骨干。(2) 医疗机构、医药院校、科研机构等有志于撰写和发表 SCI 论文的临床及科研人员等。(3) 在校硕士、博士、博士后等。

培训时间 2015 年 9 月 18 日报到,9 月 19—20 日会议。

会议地点 广州市越秀区北京路 374 号广州大厦。

培训费用 培训费 1800 元/人(含会务费、资料费、餐费),提前交费为 1600 元/人(提前交费截止到 9 月 7 日),在校研究生凭学生证培训费 1000 元/人(名额限 30 人)。交通、住宿费用自理。