

大黄对危重病患者多器官功能障碍综合征的保护作用及机制研究

方凯¹, 王晓玲¹, 顾霞¹, 杨秋林¹, 彭伟¹, 陈华文^{2*} (1.浙江省衢化医院, 浙江 衢州 324004; 2.华中科技大学同济医学院附属同济医院, 武汉 430000)

摘要:目的 探讨大黄对危重病患者多器官功能障碍综合征(MODS)的保护作用及机制。方法 将68例ICU确诊为MODS的患者随机分为两组:常规组和大黄组。常规组在入科后均给予针对性常规治疗,大黄组在常规治疗基础上早期给予生大黄粉5g,3次·d⁻¹,观察两组患者治疗前和治疗后5,8d的APACHE II评分、SOFA评分、胃肠功能障碍评分,抽血检测血清降钙素原(PCT)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素6和10(IL-6和IL-10)水平,观察患者28d病死率。结果 与常规组比较,大黄组各时间段APACHE II评分、SOFA评分、胃肠功能障碍评分、血清PCT、TNF- α 、IL-6和IL-10水平均显著下降($P<0.05$)。大黄组病死率是25.7%,而常规组病死率是39.4%,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 大黄对危重病MODS患者有治疗作用,其机制可能与改善MODS患者的胃肠道功能,抑制炎症反应有关。

关键词:多器官功能障碍综合征;胃肠功能障碍;大黄;炎症反应

中图分类号:R969.4 文献标志码:A 文章编号:1007-7693(2012)10-0953-04

Therapeutical Effects and Mechanism of Rhubarb on Multiple Organ Dysfunction Aynndrome in Critical Illness

FANG Kai¹, WANG Xiaoling¹, GU Xia¹, YANG Qiulin¹, PENG Wei¹, CHEN Huawen^{2*} (1. Quzhou Hospital, Quzhou 324004, China; 2. Tongji Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the therapeutic effect and mechanism of rhubarb in critically ill patients with multiple organ dysfunction syndromes (MODS). **METHODS** All of 68 patients diagnosed as MODS in ICU were randomly divided into two groups: conventional treatment group and rhubarb group. Conventional treatment group were given targeted routine treatment after entering the ICU, while the rhubarb treatment group on the basis of conventional therapy were given early rhubarb powder 5 g and 3 times per day. Two groups of patients were given APACHE II score, SOFA score, gastrointestinal dysfunction score, blood serum procalcitonin (PCT), tumor necrosis factor (TNF- α) and interleukin 6 and 10 (IL-6 and IL-10) before treatment and 5,8 d after treatment, then observed mortality of the patients after 28 days. **RESULTS** Compared with the conventional treatment group, the APACHE II score, SOFA score, gastrointestinal dysfunction score, serum PCT, TNF- α , IL-6 and IL-10 level in rhubarb group decreased significantly. The mortality of the rhubarb group and the conventional treatment group was 25.7% and 39.4%, respective, the difference had statistically significance($P<0.05$). **CONCLUSION** Rhubarb has protective effects on the patients with MODS. The mechanism may be related to the improvement of gastrointestinal function of the patients with MODS and inhibition of the inflammatory reaction.

KEY WORDS: multiple organ dysfunction syndromes (MODS); gastrointestinal dysfunction; rhubarb; inflammatory response

多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)是目前重症医学研究的热点,具有高发病率、高病死率的特点,是危重病患者的死亡主要原因。近年来有大量研究用大黄治疗MODS时能调节炎症反应^[1],明显恢复患者的肠道功能,改善患者的预后^[2]。本研究观察大黄对MODS患者的治疗效果并探讨其可能机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究采用前瞻性随机对照研究。选取2009年2月—2011年9月我院重症医学科(ICU)收治的68例MODS患者,其中男性36例,女性32例,将患者随机分为常规组(33例)和大黄组(35例),两组患者性别、年龄、原发病构成、起病时间(原发

基金项目:浙江省衢州市科技资助项目(20111096)

作者简介:方凯,男,主治医师 Tel: 15924078511
E-mail: ctfhawen@163.com

E-mail: wxlfk@sina.com

*通信作者:陈华文,男,硕士,主治医师 Tel: 13476287234

病起病到发生 MODS 时间)差异无统计学意义(均 $P>0.05$), 具有可比性, 见表 1。

表 1 两组入选患者一般情况比较

Tab 1 The two groups of patients in general comparison

组别	例数	性别/例		年龄/岁	原发病/例			起病时间/d
		男	女		感染	创伤	术后	
大黄组	35	18	17	52.3±13.6	7	18	10	4.3±0.5
常规组	33	18	15	51.4±13.2	10	16	7	4.6±0.6

1.2 入选及排除标准

1.2.1 入选标准 所有入选者均为入科后确诊为 MODS, 诊断均符合 1997 年修正的 Fry-MODS 诊断标准^[3]。

1.2.2 排除标准 排除患有慢性严重心肺功能、慢性肾功衰、恶性肿瘤、风湿免疫性疾病的患者。本研究符合医学伦理学标准, 经医院伦理委员会批准, 治疗均获得患者或家属的知情同意。

1.3 治疗方法

两组患者在入科确诊后均给予针对原发病、抗感染、器官功能保护、免疫调节、改善氧代谢和纠正组织缺氧、营养支持及对症治疗。大黄组患者在常规组治疗的基础上早期给予生大黄粉 5 g(由本院中药房提供)泡水后取汁 30~50 mL 口服或鼻饲, 3 次·d⁻¹。当肠功能恢复时(有规律的蠕动、有肠鸣音、排便或排气), 即早期予以肠内营养, 直到排出稀便约 300 mL, 停止使用生大黄粉。使用大黄组中均未见腹泻、呕吐等情况。

1.4 检测指标和方法

两组确诊入科后监测两组患者治疗前、治疗后 5, 8 d 进行急性生理性与慢性健康状况评分系统 II(APACHE II)评分、序贯器官衰竭估计评分(SOFA)、胃肠功能障碍评分^[4], 评分标准: 0 分, 肠鸣音无减弱, 且排便正常; 1 分, 肠鸣音减弱和消失, 且无自主排便; 2 分, 肠鸣音减弱和消失, 且口服泻药后仍无自主排便; 3 分, 肠鸣音减弱和消失, 且灌肠后仍无自主排便; 4 分, 肠鸣音减弱和消失, 且用各种通便方法仍无自主排便。抽血检测肿瘤坏死因子(TNF- α)、白细胞介素 6 和 10(IL-6 和 IL-10)、降钙素原(PCT), PCT 检测采用双抗体免疫夹心法检测试剂(罗氏公司提供) TNF- α 、IL-6、IL-10 检测含量检测采用双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA), 采用相应试剂盒, 其试剂盒均购自美国 Genzyme 公司, 观察 28 d 病死率。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 11.0 统计软件进行统计学分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 APACHE II、胃肠功能障碍评分、SOFA 评分和 PCT 比较

两组治疗前 3 项评分比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组治疗后 APACHE II 评分、胃肠功能障碍评分、SOFA 评分均明显下降。大黄组治疗 5, 8 d 后 APACHE II 评分、胃肠功能障碍评分、SOFA 评分与常规组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。结果见表 2。

表 2 大黄对 APACHE II 评分、胃肠功能障碍评分、SOFA 评分的影响

Tab 2 Effect of rhubarb on APACHE II score, gastrointestinal dysfunction score and SOFA score

组别	时间	APACHE II 评分	胃肠功能障碍评分	SOFA 评分
大黄组 (n=35)	治疗前	20.3±3.7	2.56±0.80	5.6±3.8
	治疗 5 d	16.4±3.5 ¹⁾²⁾	1.58±0.85 ¹⁾²⁾	4.3±2.7
	治疗 8 d	13.6±2.1 ¹⁾²⁾	1.02±0.79 ¹⁾²⁾	3.0±2.6 ¹⁾²⁾
常规组 (n=33)	治疗前	22.1±4.6	2.67±0.86	5.5±3.7
	治疗 5 d	19.6±4.4 ¹⁾	2.27±0.79	5.0±3.8
	治疗 8 d	17.2±2.5 ¹⁾	1.86±0.80 ¹⁾	4.4±3.2 ¹⁾

注: 与治疗前比较, ¹⁾ $P<0.05$; 与常规组同期比较, ²⁾ $P<0.05$

Note: Compared with before treatment, ¹⁾ $P<0.05$; compared with conventional group over the same period, ²⁾ $P<0.05$

2.2 两组 PCT、TNF- α 、IL-6 和 IL-10 比较

两组治疗前比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。两组治疗后 PCT、TNF- α 、IL-6 和 IL-10 均下降, 但大黄组治疗 5, 8 d 后与常规组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。结果见表 3。

2.3 两组 28 d 病死率比较

治疗组中死亡和治疗效果差放弃治疗死亡 9 例, 病死率 25.7%, 常规组中死亡和治疗效果差放弃治疗死亡 13 例, 病死率 39.4%, 和对照组比较差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。

3 讨论

MODS 是指机体受到严重感染、创伤、烧伤等打击后, 同时或序贯发生两个或两个以上器官功能障碍以致衰竭的临床综合征^[3]。近年来对 MODS 的治疗有所进展, 但是 MODS 的发生率和

表 3 大黄对 PCT、TNF-a、IL-6 和 IL-10 的影响

Tab 3 Effect of rhubarb on PCT, TNF-a, IL-6, and IL-10

组别	时间	PCT/ng·L ⁻¹	TNF-a/ng·L ⁻¹	IL-6/ng·L ⁻¹	IL-10/ng·L ⁻¹
大黄组(n=35)	治疗前	5.91±3.00	48.6±12.1	90.4±19.7	16.0±2.0
	治疗后 5 d	2.32±1.91 ¹⁾²⁾	25.9±11.7 ¹⁾²⁾	66.5±11.2 ¹⁾²⁾	13.1±2.1 ¹⁾²⁾
	治疗后 8 d	0.87±0.72 ¹⁾²⁾	12.8±8.9 ¹⁾²⁾	32.8±10.9 ¹⁾²⁾	9.8±1.6 ¹⁾²⁾
常规组(n=33)	治疗前	5.53±2.30	47.5±11.9	91.5±20.3	16.5±2.1
	治疗后 5 d	4.05±1.35 ¹⁾	35.8±11.9 ¹⁾	76.8±17.4 ¹⁾	15.2±2.2 ¹⁾
	治疗后 8 d	2.76±1.13 ¹⁾	15.9±11.3 ¹⁾	45.4±7.3 ¹⁾	12.5±2.7 ¹⁾

注：与治疗前相比，¹⁾P<0.05；与常规组同期比较，²⁾P<0.05；PCT 正常值<0.5 ng·L⁻¹

Note: Compared with before treatment, ¹⁾P<0.05; compared with conventional group over the same period, ²⁾P<0.05; The normal value of PCT<0.5 ng·L⁻¹

死亡率仍然居高不下，目前中药用于治疗脓毒症和 MODS 受到越来越多学者的重视，本研究发现中西医结合使用大黄对治疗 MODS 的患者组，其 APACHE II 评分、SOFA 评分、胃肠功能障碍评分、PCT、IL-6 和 IL-10 水平较对照组显著下降，提示大黄可以改善患者的预后。

在致病因子打击下，机体释放大量炎症介质和细胞因子如：肿瘤坏死因子-a (TNF-a)、IL-1、IL-6、IL-8 等，这些炎症介质和细胞因子引起连锁及放大反应，呈瀑布效应，引起 SIRS 最终发展至 MODS，因此调控炎症反应，恢复 SIRS/CARS 的动态平衡是 MODS 治疗的关键。本研究 68 例患者 TNF-a、IL-6 均显著升高，这与文献报道相符。IL-10 由 T 淋巴细胞、巨噬细胞产生，具有抗炎和抑制机体免疫功能双重作用。监测代表促炎介质的 IL-6 和代表抗炎介质的 IL-10 水平变化，在一定程度上可反映机体促炎与抗炎反应的平衡状态^[5]，本研究表明：两组的 TNF-a、IL-6 和 IL-10 水平较治疗前均有下降，但大黄组较常规组降低更明显，提示大黄能使机体的促炎反应与抗炎反应均减弱，但 IL-6 较 IL-10 下降更明显，两者趋于平衡，说明失控的炎症反应有所控制，证实大黄有调节炎症反应的作用，这与杨登文、吴伟芳等报道大黄有调节炎症反应的作用^[1,6]相符合。

Meakins 和 Marshall 提出：肠道动力学说，肠道是 MODS 发生的始动器官^[3]，肠道内的内毒素移位也将激活肠道及其相关的免疫炎症细胞，导致大量炎症介质的释放，参与 MODS 的发病。MODS 时肠道供血减少会导致肠黏膜屏障功能破坏，而肠道是体内最大的“贮菌库”和“内毒素库”，当内毒素和细菌等进入血液和淋巴组织，引

发和加重炎症反应，形成恶性循环，进而加重 MODS。因此改善胃肠道功能，是成功救治 MODS 的有效途径之一。

大黄为祖国传统中药，可促进肠蠕动，减少肠道内气体产生，有利于排出积粪、积气、细菌及内毒素，降低 IAP；改善肠黏膜微循环，降低血管通透性，抑制肠道内细菌易位，维持肠道内菌群的生态平衡，减轻肠源性细菌感染，减少炎症介质及氧自由基释放。本研究显示，使用大黄组患者胃肠功能较治疗前和对照组明显改善，治疗组胃肠功能障碍评分下降和对照组比较差异有统计学意义(P<0.05)，和陈德昌等经临床和基础研究证明中药大黄能改善肠道黏膜通透性、减轻炎症反应的作用^[2,7]上述研究相符。适时开放胃肠道，能改善肠黏膜结构和功能的损伤，促进机体恢复^[8]，通过大黄的作用，改善 MODS 患者的胃肠道功能，尽可能早的肠内营养的开放，可以改善肠道黏膜通透性、修复肠黏膜屏障，阻止内毒素和细菌，可有效阻断胃肠功能障碍和 MODS，从而改善预后。

PCT 是一种特异性敏感的炎症标志物，监测 PCT 水平变化趋势在评价危重症患者病情严重程度、判断预后具有更为重要的意义^[9]。APACHE II 及 SOFA 评分是对危重症患者的病情评估的常用评分系统，且与患者预后具有良好的相关性^[10]，而本研究结果大黄组患者 PCT、APACHE II 评分、SOFA 评分、28 d 病死率均明显下降，对照组相比较差异有统计学意义(均 P<0.05)，证实大黄有改善患者的器官功能及预后的作用。

综上所述，大黄对危重病 MODS 患者有治疗作用，提高其机制可能与改善 MODS 患者的胃肠道功能，改善肠道黏膜通透性、修复肠黏膜屏障，

增加肠蠕动,抑制肠道内细菌移位和肠道中内毒素的吸收,抑制炎症反应有关,从而改善患者病情严重程度及降低 MODS 患者死亡率。

REFERENCE

- [1] WU W F, FANG Q, FANG X L. Rhubarb on the regulation of inflammation in critically ill patients [J]. Zhejiang J Prev Med(浙江预防医学), 2007, 19(6): 84-84.
- [2] CHEN D C, YANG X Y, JING B W. Effect of rhubarb on the prevention and treatment of multiple organ dysfunction syndrome in critically ill patients [J]. J Emerg Med (中华急诊医学杂志), 2004, 13(2): 103-106.
- [3] LIU D W, QIU H B. Practical and Critical Care Medicine(实用重症医学) [M]. Beijing: People's Health Publishing House, 2010: 389-398.
- [4] DAN H L, BAI Y, WANG J D. Critically ill patients with gastrointestinal dysfunction and failure of quantitative diagnostic score program [J]. Acad J First Med Coll PLA(第一军医大学学报), 2002, 22(9): 859-860.
- [5] YANG L G, HUANG J B. Children with sepsis caused by impaired liver function of interleukin 6 and interleukin-10 level [J]. Chin Phys(中国医师杂志), 2011, 4(13): 544-545.
- [6] YANG D W, LONG S Y. The rhubarb sepsis, the intestinal mucosal barrier protective effect [J]. J Pract Medicine(实用医学杂志), 2010, 26(5): 882-884.
- [7] CHEN D C, WANG L. Mechanisms of therapeutic effects of rhubarb on gut origin sepsis [J]. Chin J Traumatol(中华创伤杂志), 2009, 12(6): 365-369.
- [8] VENTER M, RODE H, SIVE A, et al. Enteral resuscitation and early enteral feeding in children with major burns-effect on McFarlane response to stress [J]. Burns, 2007, 33(4): 464-471.
- [9] MA J Q, SONG Z J. Blood will be a net injection treatment of sepsis, multiple organ dysfunction syndrome research progress [J]. Chin J Multiple Organ Dis Elder(中华老年多器官疾病杂志), 2009, 8(2): 84-86.
- [10] BECKER K L, SNIDER R, NYLEN E S. Procalcitonin in sepsis and systemic inflammation: a harmful biomarker and a therapeutic target [J]. Br J Pharmacol, 2010, 159(2): 253-264.

收稿日期: 2012-01-19

脊柱手术全麻拔管期 3 种不同用药方法的观察

李仁科, 韩雪萍* (郑州大学第一附属医院麻醉科, 河南省高等学校临床医学重点学科开放实验室, 郑州 450052)

摘要: 目的 观察舒芬太尼、舒芬太尼复合氟比洛芬酯及喷他佐辛在脊柱手术全麻拔管期的应用。方法 选择 ASA I 或 II 级全麻下择期行脊柱手术患者 60 例, 随机分为舒芬太尼组(S 组)、舒芬太尼复合氟比洛芬酯组(SF 组)、喷他佐辛组(P 组), 每组 20 例, 每组采用相同的麻醉方法。各组于手术结束前 25 min 分别静脉注射舒芬太尼、舒芬太尼复合氟比洛芬酯、喷他佐辛。记录患者诱导前 5 min、拔管前 5 min、拔管即刻、拔管后 5 min、10 min 平均动脉压(MAP)、心率(HR)、动脉血氧饱和度(SpO₂)及自主呼吸恢复时间、拔管时间及呼吸抑制、手术后躁动的发生率和疼痛视觉模拟评分(VAS)。结果 3 组患者拔管前后心血管反应稳定、手术后躁动的发生率及拔管后 VAS 比较无显著性差异($P>0.05$)。S 组术毕清醒、拔管时间和呼吸抑制发生率与 P 组和 SF 组相比差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 3 种用药方法均能有效减轻围拔管期心血管反应, 缓解术后疼痛, 降低全麻术后烦躁的发生率, 从而提高全麻术后的苏醒质量, 但舒芬太尼会延长术毕自主呼吸恢复时间及拔管时间。

关键词: 拔管期; 舒芬太尼; 氟比洛芬酯; 喷他佐辛

中图分类号: R969.4 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2012)10-0956-03

Observations of Application of Three Different Medicine during Withdrawal in Patients with Spinal Operation

LI Renke, HAN Xueping* (Department of Anesthesiology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Key-disciplines Laboratory Clinical-medicine of Henan Province, Zhengzhou 450052, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To observe the effects of sufentanil, sufentanil combined with flurbiprofen and pentazocine

作者简介: 李仁科, 男, 硕士 Tel: 15038266448 E-mail: lirenke2012@163.com

*通信作者: 韩雪萍, 女, 博士, 教授 Tel:

13526630125 E-mail: hanxueping66@sina.com