

• 临床研究 •

血必净注射液对老年多器官功能障碍综合征 胃肠功能障碍的治疗作用

周荣斌 张志忠 朱继红 夏鹤 王新华 刘宇 郭凯

【摘要】 目的 观察血必净治疗老年多器官功能障碍综合征胃肠功能障碍的临床疗效。方法 采用前瞻性、多中心、临床随机对照研究方法,将58例老年多器官功能障碍综合征患者随机分为血必净治疗组和对照组,于治疗前以及用药后7 d对患者进行胃肠功能评分、胃肠功能疗效、急性生理学与慢性健康状况评分系统Ⅱ(APACHEⅡ)评分和Marshall评分,28 d的转归情况。结果 两组治疗后胃肠功能评分、APACHEⅡ评分及Marshall评分均有所降低,且治疗组较对照组改善更为明显,差异均有统计学显著性。治疗组胃肠功能疗效较对照组增加,改善更为明显,差异均有统计学显著性。治疗组28 d后APACHEⅡ评分在8~20分间的患者病死率较对照组显著降低。结论 血必净能够改善老年多器官功能障碍综合征患者的胃肠功能和病情严重程度及预后。

【关键词】 老年人;多器官功能衰竭;血必净;预后

Xuebijing in the treatment of gastrointestinal dysfunction among elderly cases with multiple organ dysfunction syndrome

ZHOU Rongbin*, ZHANG Zhizhong, ZHU Jihong, et al

* Department of Emergency, General Hospital of Beijing Military District, Beijing 100070, China

【Abstract】 Objective To observe the clinical effect of Xuebijing in the treatment of gastrointestinal dysfunction among elderly cases with multiple organ dysfunction syndrome (MODS). Methods Multicenter, randomized and control test was applied to 58 elderly patients with MODS who were assigned randomly to administration of Xuebijing group or control group. The intestinal dysfunction score, acute physiology and chronic health evaluation II score (APACHE II) and Marshall score were calculated before and after the test respectively. The prognosis within 28 d was recorded. Results The intestinal dysfunction score, APACHE II score and Marshall score of all patients were decreased in both groups, but they were significantly better in treatment group than those in the control group. The effect on intestinal dysfunction was better in Xuebijing group. There was significant difference on the mortality in treatment group compared with that in the control group when APACHE II was between 8 and 20 scores. Conclusion Xuebijing can improve gut barrier function and the prognosis of the elderly patients with MODS.

【Key words】 elderly; multiple organ dysfunction syndrome; Xuebijing; prognosis

随着对多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)研究的日益深入,人们已认识胃肠道是MODS最易受损的靶器官甚至是MODS的启动器官^[1]。同时,胃肠道作为体内最大的“储菌库”和“内毒素库”以其在体内独特的生理环境参与全身炎症反应综合征(SIRS)和MODS的病理生理过程,因此,通过改善胃肠道功

能有望改善危重患者的病情及预后。老年多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome in the elderly, MODSE)患者作为MODS中特殊人群,往往患病前存在营养不良、机体抵抗力和反应力差、器官功能储备不足等特点。因此,笔者采用前瞻性、多中心、临床随机对照的研究方法,观察中药血必净治疗MODSE时胃肠功能障碍

收稿日期:2008-09-10

基金项目:全国脓毒症研究基金项目(NoZ20040033)

作者单位:100700 北京市,北京军区总医院(周荣斌、张志忠、王新华、刘宇、郭凯);100044 北京市,北京大学人民医院(朱继红);100101 北京市,解放军306医院(夏鹤)。E-mail:Dr_zhourongbin@sina.com

患者的临床疗效,旨在为临床治疗 MODSE 提供新的研究方向。

1 资料与方法

1.1 病例选择 2007年1月至2008年5月北京军区总医院、北京大学人民医院、解放军306医院共收治 MODSE 病例 58 例,其中男 32 例,女 26 例,患者年龄 60~78 岁,平均(69.9±9.5)岁,功能障碍器官 2~5 个,平均受累器官数为(3.17±1.54)个。肺、肝、肾、脑功能障碍参照 Marshall 标准提出的 MODS 分级诊断标准^[2];胃肠功能障碍参照 1995 年庐山会议标准^[3](表 1);原发病:严重肺部感染 35 例,重症急性胰腺炎 9 例,严重创伤后继发感染 5 例,泌尿系感染 3 例,药物中毒 1 例,心肺复苏术后 3 例,重症胆管炎 2 例。

表 1 胃肠功能评分

评分	肠鸣音及排便
0	肠鸣音无减弱,且排便正常
1	肠鸣减弱和消失,且无自主排便
2	肠鸣减弱和消失,且口服泻药后仍无自主排便
3	肠鸣减弱和消失,且灌肠后仍无自主排便
4	肠鸣减弱和消失,且用各种通便方法仍无自主排便

1.2 入选标准 (1)有引起 MODSE 的病因,感染及非感染性因素(如肺部感染、重症胰腺炎、严重创伤、泌尿系感染、心肺复苏术后、药物中毒等);(2)上述因素发生 24h 后出现至少 2 个器官功能障碍,而且胃肠功能评分 ≥ 1 分;(3)Marshall 评分 3~20 分;(4)年龄 60~80 岁;(5)中医证型为腑气不通证(有腹胀、呕吐;无排气、排便;肠鸣音减弱或消失;肠管扩张或有积液;X 线检查腹部有液平。有 1 项以上)。

1.3 排除标准 (1)孕妇或哺乳期的妇女;(2)年龄 <60 岁或 >80 岁;(3)慢性心、肝、肺、肾等疾病引发胃肠功能障碍;(4)恶性肿瘤晚期;(5)人类免疫缺陷病毒(HIV)感染;(6)近期使用过促胃肠动力药物,且仍在该药物的 5 倍半衰期内;(7)胃肠切除术后;(8)治疗未超过 72h 死亡或出院者;(9)格拉斯哥昏迷评分(GCS) ≤ 6 分。

1.4 治疗方法 随机选择 28 例为对照组,30 例为治疗组。两组均常规给予抗感染、对症及呼吸循环功能等器官功能支持治疗。治疗组加载应用血必净

注射液(天津红日药业集团生产)100ml 加入 0.9% 氯化钠注射液 100ml 静滴,每日 2 次,共 7d,并用血必净注射液 100ml 灌肠保留 30min,1 次/d,连续 3d。

1.5 疗效判断 (1)在治疗前和用药后 7d 分别进行 Marshall 评分、急性生理学与慢性健康状态评分系统 II (APACHE II)评分和胃肠功能评分。(2)根据 1995 年庐山会议标准判定肠胃功能疗效:疗效系数(n)=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分 $\times 100\%$ 。显效: $n \geq 70\%$,腹部症状、腹围、肠鸣音等改善恢复。有效: $70\% > n \geq 30\%$ 。无效: $n < 30\%$ 或治疗后病情加重。

1.6 统计学处理 所得计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS13.0 统计软件包进行数据结果分析。计量资料采用 t 检验与方差分析,两两比较采用 q 检验。计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组基线分析 两组患者年龄、性别、Marshall 评分、APACHE II 分值和胃肠评分等基本资料经 t 检验及 χ^2 检验无显著性差异($P > 0.05$)。两组均常规给予抗感染、对症及呼吸循环等器官功能支持治疗,两组基线可比。

2.2 胃肠功能评分(表 2) 治疗前两组胃肠功能评分均升高,提示均存在胃肠功能障碍。用药后 7d 血必净组患者胃肠功能较治疗前明显改善,胃肠功能评分明显低于对照组($P = 0.021$)。

表 2 两组患者胃肠功能评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗 7d
治疗组	30	2.57±0.77	1.07±0.83* [#]
对照组	28	2.64±0.87	1.57±0.79*

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.01$;与对照组治疗后比较,[#] $P < 0.05$

2.3 胃肠功能疗效系数的比较 治疗组显效 9 例,有效 15 例,无效 6 例,总有效率为 85.19% (27/30);对照组显效 0 例,有效 13 例,无效 15 例,总有效率 46.67% (13/28),两者比较,有显著差异($P < 0.01$)。

2.4 Marshall 评分 两组治疗前 Marshall 评分差异无显著性。治疗 7d 后两组的 Marshall 评分均有所下降,且血必净组 Marshall 评分下降更为明显,与对照组比较差异有显著性($P = 0.029$),见表 3。

表 3 两组患者 Marshall 评分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗 7d
治疗组	30	8.53±2.91	5.43±2.16* [△]
对照组	28	8.18±2.89	6.75±2.32*

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,* $P<0.01$;与对照组治疗后比较,[△] $P<0.05$

2.5 APACHE II 评分 两组治疗前 APACHE II 评分差异无显著性。治疗后两组 APACHE II 评分均有所下降,血必净组下降更为明显,与对照组比较有显著差异($P=0.018$),见表 4。

表 4 两组患者 APACHE II 评分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗 7d
治疗组	30	24.10±5.01	18.23±4.92* [#]
对照组	28	22.39±5.39	21.54±5.38

注:与本组治疗前比较,* $P<0.01$;与对照组治疗后比较,* $P<0.05$

2.6 28 d 转归比较 血必净治疗组总病死率较对照组低,但无统计学意义($P>0.05$)。将患者按照治疗前的 APACHE II 评分分为 3 层,APACHE II 评分 ≤ 8 分时,两组患者的预后均较好,生存率达到 100%;评分为 8~20 分时,血必净治疗组病死率较对照组明显下降,差异有显著性($P=0.027$);评分 >20 分时,两组患者的病死率差异无显著性(表 5)。

3 讨论

MODSE 系 MODS 中的一个特殊类型,两者既有许多相似的特点,两者在患病群体、发病基础、致病原因等方面又有着许多不同之处,因此 MODSE 有别于一般 MODS。MODSE 以老年人为患病群体,MODSE 多存在基础疾病,罹患慢性疾病的患者。由于其系统器官原本就存在器官功能障碍或者处于临界状态,一旦受到各种致病因素的打击,可进展为器官功能衰竭,MODSE 的发病诱因多为感染,

MODS 的发病诱因多为创伤、大手术、败血症等。

3.1 MODSE 胃肠道功能障碍的发生及机制 胃肠道参与 SIRS 和 MODS 的病理生理过程,早在 1986 年 Meckins 及 Marshall 首先提出“肠道是发生 MODS 的原动力”。肠道屏障可因各种刺激而改变,使肠免疫功能受到抑制,肠内细菌移位,内毒素、细菌、抗体介质不断进入血液和淋巴液,导致多种炎症介质释放,引发和加重失控性炎症反应综合征,而全身炎症反应综合征的发生更加重了肠道损伤,形成恶性循环,最终导致 MODS^[4]。加之老年人胃肠运动和分泌功能下降,胃肠血管硬化,黏膜血流量减少,在缺血、缺氧、酸中毒的条件下胃肠黏膜屏障作用减弱,形成严重的胃肠黏膜病变,导致胃肠功能衰竭的发生。胃肠道是 MODSE 的枢纽器官,是炎症介质的扩增器,胃肠功能衰竭和死亡率明显相关。因此,胃肠功能障碍在多器官功能衰竭中的作用日益引起人们的关注,探讨通过改善胃肠功能提高抢救 MODSE 成功率是十分重要的。近年来,除积极控制原发病及对重要脏器的对症支持治疗外,对胃肠道的治疗也有很多探索,通过经胃肠道营养,防止胃黏膜屏障破坏,应用微生物巩固肠道生物屏障,恢复肠道菌群生态平衡和抗生素选择性调节等治疗措施,收到了一定的临床效果,但如何改善胃肠功能,提高 MODSE 的生存率,仍是临床上的难点。

3.2 血必净可改善 MODSE 患者的胃肠功能及预后 虽然目前对胃肠功能障碍没有统一的诊断标准和评分系统,1995 年庐山会议通过的重修多器官功能衰竭病情分期诊断及严重程度分期标准中规定的胃肠评分和肠胃功能疗效系数系统简单易行^[3],在国内使用较多。本结果及笔者以往的研究结果均提示,通过静脉注射或静脉注射合并保留灌肠,血必净能改善 MODSE 合并胃肠功能障碍患者胃肠功能评分,明显改善胃肠功能障碍^[5]。而且,本研究结果

表 5 两组患者 28d 预后转归的比较

组别	例数	APACHEⅡ 评分						总病死 例数(%)
		≤8 分		8-20 分		≥20 分		
		例数	病死例数(%)	例数	病死例数(%)	例数	病死例数(%)	
治疗组	30	1	0(0)	18	4(22.22)*	11	7(63.64)	11(36.67)
对照组	28	1	0(0)	17	10(58.82)	10	7(70.00)	17(60.71)

注:与对照组比较,* $P<0.05$

显示,血必净组 Marshall 评分、APACHE II 评分和患者病死率均降低,以 APACHE II 评分 8~20 分者病死率下降明显。

3.3 血必净注射液治疗胃肠功能障碍作用机制探讨 活血化瘀中药能改善微循环,增加血流量,减少血小板的黏附和聚集,防止微循环内广泛凝血形成及微循环障碍;有研究提示血必净有强效拮抗内毒素的作用,也有强效拮抗内毒素诱导单核细胞/巨噬细胞产生的内源性炎症介质失控性释放的作用;同时能够调节过高或过低的免疫反应,保护和修复应激状态下受损的脏器,对内毒素所致的中毒性损伤有治疗作用;同时可提高超氧化物歧化酶活性,对炎性介质血清肿瘤坏死因子- α 水平升高有拮抗作用,能提高血清中抗羊细胞抗体的水平,提高廓清指数 K 值和吞噬指数 α 值,激活、增强网状内皮系统吞噬功能,同时保护血管内皮细胞,促进炎症吸收,使得已受损的组织脏器得到修复,增强体液免疫功能;可以减轻肠道黏膜的再灌注损伤,保护肠黏膜屏障功能,防止肠道内毒素入血^[6~8]。患者全身情况的改善以及病死率的下降,可能是因为血必净改善肠黏膜屏障,改善在 MODSE 中处于扳机地位的胃肠功能,阻止胃肠功能的进一步恶化,降低肠道细菌移位和肠源性内毒素血症的发生,减少由于肠源性内毒素血症而激发的一系列炎症介质和细胞因子的释放,进而抑制了各个脏器的损伤和 MODSE 的恶化。

(上接第 316 页)

收缩力以及心输出量、外周血管阻力的增加,导致夜间及醒后血压升高^[5]。本研究 41 例非杓型血压患者中 30 例为 OSAHS 患者,而且其晨起血压也明显升高。

总之,血压昼夜节律消失,易导致心脑血管急症发生,约 15% 心脏性猝死发生在午夜至早晨 6 时^[6]。本研究结果表明,中、重度睡眠呼吸暂停对血压昼夜节律产生影响,使非杓型高血压比例明显增加,醒后血压升高。提示 OSAHS 并高血压患者夜间和清晨心脑血管事件发生的可能性增加,应引起医务工作者的高度警惕。

参考文献

[1] 李延忠,王廷础,王欣,等. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合

参考文献

- [1] Khinev S, Tsoneva D, Dafinova K, et al. Bacterial translocation from the gastrointestinal tract; catalyst of multiple organ dysfunction syndrome. *Khirurgiya (Sofia)*, 2000, 56: 20-23.
- [2] Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, et al. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med*, 1995, 23: 1638-1652.
- [3] 王今达,王宝恩. 多脏器功能失常综合征病情分期诊断及严重程度评分标准. *中国危重病急救医学*, 1995, 7: 346-347.
- [4] Rotstein OD. Pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome: gut origin, protection, and decontamination. *Surg Infect (Larchmt)*, 2000, 1: 219-223.
- [5] 李志军,孙元莹,吴云良,等. 血必净注射液防治家兔应激性脏器损伤的研究. *中国危重病急救医学*, 2006, 18: 105-108.
- [6] 李银平,乔佑杰,武子霞,等. 血必净注射液对脓毒症大鼠组织肿瘤坏死因子- α 及凝血功能的影响. *中国中西医结合急救杂志*, 2007, 14: 104-107.
- [7] 曹书华. 血必净对感染性多器官功能障碍综合征大鼠组织及内皮损伤保护作用的研究. *中国危重病急救医学*, 2002, 14: 489-491.
- [8] 沈蕾,孙正达,曹同瓦,等. 血必净对小鼠脑微血管内皮细胞株增殖的作用. *中华急诊医学杂志*, 2007, 16: 1264-1267.

征合并高血压患者的睡眠监测分析. *山东大学基础医学院学报*, 2003, 17: 257-260.

- [2] Somers VK, Dyken ME, Mark AL, et al. Sympathetic nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med*, 1993, 328: 303-307.
- [3] 罗新安,孙正良. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的动态血压特征. *山东大学耳鼻喉学报*, 2006, 20: 343-344.
- [4] Fletcher EC. The relationship between systemic hypertension and obstructive sleep apnea: facts and theory. *Am J Med*, 1995, 98: 118-128.
- [5] 黄飞翔. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与高血压的关系. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2007, 5: 718-719.
- [6] 王英鹏,李柱一. 睡眠与心脑血管疾病的关系. *国外医学 脑血管疾病分册*, 2002, 10: 34-36.