

• 临床研究论著 •

# 大承气汤对多器官功能障碍综合征防治作用的临床研究

崔克亮, 曹书华, 王今达  
(天津市第一中心医院 ICU, 天津 300192)

**摘要:**目的:比较采用西医常规治疗加安慰剂和中西医结合方法对多器官功能障碍综合征(MODS)的防治效果。方法:选择1999年6月—2000年9月收入我院ICU的51例全身炎症反应综合征(SIRS)患者,随机分为治疗组(25例,采用西医常规治疗加大承气汤)和对照组(26例,采用西医常规治疗加安慰剂),进行前瞻性安慰剂对照研究。观察患者的临床表现及预后,监测血内毒素、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、IL-4、IL-6、IL-10和人白细胞抗原DR(HLA-DR)等7项指标,判断大承气汤的作用效果。结果:大承气汤治疗组患者的体内炎性介质水平普遍改善,治疗组患者的MODS病死率显著降低(28.57%比70.59%,  $P=0.032$ )。结论:大承气汤结合西医治疗能够调节SIRS患者免疫功能,改善MODS病情。

**关键词:**多器官功能障碍综合征;全身炎症反应综合征;大承气汤;内毒素;细胞因子;炎性介质;人白细胞抗原DR

中图分类号:R242;R365      文献标识码:A      文章编号:1008-9691(2003)01-0012-04

Effective study of Dachengqi decoction (大承气汤) on multiple organ dysfunction syndrome    CUI ke-liang, CAO Shu-hua, WANG Chin-ta. ICU of Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China

**Abstract: Objective:** To estimate the effect of traditional Chinese and western medicine on multiple organ dysfunction syndrome (MODS). **Methods:** We conducted a prospective case-control study with 51 systemic inflammatory response syndrome (SIRS) patients in ICU during June 1999 to September 2000. Twenty-five patients in treatment group were treated with western medicine combined Dachengqi decoction, 26 patients in control group were treated with western medicine alone. Patients' clinical situation and outcome were observed, meanwhile the blood levels of endotoxin, tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-4, IL-6, IL-10 and human leukocyte antigen (HLA)-DR (HLA-DR) were monitored. **Results:** The inflammatory mediators of treatment group improved significantly, and mortality of treatment group significant decreased compared to control group (28.57% vs. 70.59%,  $P=0.032$ ). **Conclusion:** Dachengqi decoction combined with western medicine can regulate patient's immune function, improve the outcome of MODS.

**Key words:** multiple organ dysfunction syndrome; Dachengqi decoction; endotoxin; cytokine; inflammatory mediator; human leukocyte antigen-DR

CLC number: R242; R365      Document code: A      Article ID: 1008-9691(2003)01-0012-04

多器官功能障碍综合征(MODS)是严重损伤、感染和病理产科等原发病发生24h后,同时或序贯发生两个或两个以上器官功能失常以致衰竭的临床综合征,具有发病急、进展快、病死率高的特点。近年来人们认识到,MODS是由肿瘤坏死因子(TNF)、白介素-1(IL-1)、IL-6等炎性介质过度释放引发的免疫紊乱状态。本研究旨在探讨采用大承气汤的中西医结合方法对全身炎症反应综合征(SIRS)患者炎性介质的调节作用及对MODS的防治效果。

## 1 资料与方法

### 1.1 病例:选择1999年6月—2000年9月间我院

ICU收治的51例SIRS患者,SIRS诊断采用美国胸科医师协会危重病学会联席会议(ACCP/SCCM)1991年提出的诊断标准<sup>[1]</sup>;MODS采用1995年全国危重病急救医学学术会议通过的诊断标准<sup>[2]</sup>;疾病的严重程度按急性生理学与慢性健康状况评分Ⅲ(APACHEⅢ)标准进行评价。男31例,女20例;年龄19~86岁,平均(48.76±19.01)岁。治疗组的原发病包括:肺感染4例;腹部感染2例;盆腔感染1例;外伤3例;病理产科1例;药物中毒6例;心肺复苏后2例;流行性出血热3例;冠心病1例;贲门糜烂1例;病因不明1例。对照组的原发病包括:肺感染6例;盆腔感染2例;全身感染1例;外伤4例;病理产科3例;药物中毒1例;心肺复苏后2例;腹

基金项目:天津市科委课题科研基金资助项目(983113411)

作者简介:崔克亮(1976-),男(汉族),天津市人,硕士研究生。

部手术后 2 例;中暑 1 例;冠心病 1 例;扩张性心脏病 1 例;糖尿病 1 例;病因不明 1 例。

治疗组与对照组患者年龄、性别、APACHE Ⅲ 评分及 MODS 发生率比较均无显著性差异( $P$  均>0.05);治疗组和对对照组分别有 14 例和 17 例患者发生 MODS,两组之间无统计学差异( $P$ >0.05)。说明两组具有可比性。两组一般情况比较见表 1。

1.2 治疗与检测方法:51 例患者随机分为两组治疗:①治疗组 25 例;在西医常规治疗基础上加用大承气汤颗粒剂(天津南开医院制剂室提供,每次 4 袋,2 次/d,连续 10 d);②对照组 26 例,纯西医治疗加用安慰剂。观察记录两组患者的病情变化,并常规进行实验室检查。于入院当时和入院后 1 d、3 d、7 d、10 d 分别抽取外周静脉血检测下列指标:血内毒素(鲎试剂法),TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-4、IL-6、IL-10(酶联免疫吸附法,ELISA 法),单核细胞表面人白细胞抗原 DR(HLA-DR)的表达(免疫荧光法)。另选择 12 例正常体检者作为正常组,于同期患

者入院后的 3 d 测定值作为正常对照。

1.3 统计学方法:利用 SPSS10.0 统计软件进行数据处理。计量资料采用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,计数资料采用率表示,进行  $\chi^2$  检验和单向方差分析。 $P$ <0.05 为差异有显著的统计学意义。

2 结 果

2.1 两组各器官衰竭发生数比较见表 2。由表 2 可见,肺是 MODS 时最容易出现损伤的器官,其他发生衰竭较多的器官为肾脏、脑、凝血系统、肝脏等。

表 2 两组各器官衰竭发生例数比较

组别	器官衰竭数(例次)								
	循环	心脏	肺	肾脏	肝脏	胃肠道	凝血	脑	代谢
治疗组	2	3	9	9	5	3	7	7	2
对照组	3	8	13	11	8	3	10	12	4
合计	5	11	22	20	13	6	17	19	6
$P$ 值	1.000	0.173	0.400	0.776	0.523	1.000	0.555	0.249	0.668

2.2 大承气汤对体内炎性指标的影响见表 3~5。

表 1 两组患者的一般情况比较

Tab. 1 Epidemiology characteristics of patients in two groups

组别	例数(例)	年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	性别(男/女,例)	MODS 发生[例(%)]	MODS 死亡[例(%)]	APACHE Ⅲ 评分( $\bar{x}\pm s$ ,分)
治疗组	25	49.48 $\pm$ 19.88	18/7	14(56.00)	4(28.57)	66.84 $\pm$ 32.99
对照组	26	48.08 $\pm$ 18.50	13/13	17(65.38)	12(70.59)	64.31 $\pm$ 32.85
$P$ 值		0.795	0.153	0.572	0.032	0.785

表 3 两组促炎细胞因子水平变化( $\bar{x}\pm s$ )

Tab. 3 Change of serum pro-inflammatory cytokine levels in two groups( $\bar{x}\pm s$ )

项目	组别	入院后 0 d	入院后 1 d	入院后 3 d	入院后 7 d	入院后 10 d
TNF- $\alpha$ (ng/L)	正常组			1.08 $\pm$ 0.21		
	治疗组	1.84 $\pm$ 0.16*	2.03 $\pm$ 0.30*	1.76 $\pm$ 0.34**+++	1.50 $\pm$ 0.39*+	1.23 $\pm$ 0.38+
	对照组	1.92 $\pm$ 0.27*	2.16 $\pm$ 0.30*	2.30 $\pm$ 0.39**	2.18 $\pm$ 0.51*	2.05 $\pm$ 0.64*
IL-1 $\beta$ ( $\mu$ g/L)	正常组			3.52 $\pm$ 1.87		
	治疗组	10.23 $\pm$ 3.05*	10.58 $\pm$ 3.47*	8.72 $\pm$ 3.03**+++	6.54 $\pm$ 3.04**+	5.46 $\pm$ 2.61+
	对照组	11.46 $\pm$ 4.11*	11.81 $\pm$ 5.99*	11.09 $\pm$ 4.53*	10.95 $\pm$ 5.06*	8.92 $\pm$ 4.34*
IL-6(ng/L)	正常组			0.19 $\pm$ 0.10		
	治疗组	15.98 $\pm$ 4.74*	14.52 $\pm$ 4.31*	4.59 $\pm$ 2.74*+	0.67 $\pm$ 0.83+	0.33 $\pm$ 0.38+
	对照组	14.28 $\pm$ 4.18*	13.79 $\pm$ 3.69*	7.45 $\pm$ 3.57*	3.10 $\pm$ 2.20*	1.49 $\pm$ 1.98*

注:与正常组比较:\* $P$ <0.05,\*\* $P$ <0.01;与对照组比较: + $P$ <0.05,++ $P$ <0.01。

表 4 两组抗炎细胞因子与 HLA-DR 水平变化( $\bar{x}\pm s$ )

Tab. 4 Change of serum anti-inflammatory cytokine levels and HLA-DR expression on monocytes in two groups( $\bar{x}\pm s$ )

项目	组别	入院后 0 d	入院后 1 d	入院后 3 d	入院后 7 d	入院后 10 d
IL-4(ng/L)	正常组			0.77 $\pm$ 0.21		
	治疗组	1.99 $\pm$ 0.37*	1.93 $\pm$ 0.36*	1.26 $\pm$ 0.39*+	1.00 $\pm$ 0.30	0.90 $\pm$ 0.23
	对照组	1.96 $\pm$ 0.45*	1.92 $\pm$ 0.41*	1.69 $\pm$ 0.51*	1.21 $\pm$ 0.47*	1.06 $\pm$ 0.44
IL-10(ng/L)	正常组			13.95 $\pm$ 2.93		
	治疗组	51.39 $\pm$ 13.36*	71.52 $\pm$ 16.49*	51.13 $\pm$ 38.94**	36.84 $\pm$ 35.59++	25.82 $\pm$ 42.57+
	对照组	52.78 $\pm$ 13.18*	72.41 $\pm$ 19.83*	72.22 $\pm$ 49.83*	76.44 $\pm$ 68.16*	106.95 $\pm$ 113.12*
HLA-DR(mcf)	正常组			27.57 $\pm$ 4.69		
	治疗组	14.46 $\pm$ 2.90*	15.26 $\pm$ 3.43*	21.21 $\pm$ 3.70*	24.28 $\pm$ 4.63*+	26.25 $\pm$ 5.26+
	对照组	14.48 $\pm$ 2.67*	15.29 $\pm$ 2.32*	17.91 $\pm$ 3.76*	22.63 $\pm$ 3.53*	25.64 $\pm$ 5.14*

注:与正常组比较:\* $P$ <0.05,\*\* $P$ <0.01;与对照组比较: + $P$ <0.05,++ $P$ <0.01。

表 5 两组内毒素水平的变化( $\bar{x}\pm s$ )

Tab. 5 Change of blood endotoxin levels in two groups( $\bar{x}\pm s$ )

组别	入院后 0 d	入院后 1 d	入院后 3 d	入院后 7 d	入院后 10 d
正常组			138± 22		
治疗组	435±32 *	452±36 *++	397± 64 *+	200±82 * * +	168± 57+
对照组	449±34 *	471±31 *	507±100 *	369±87 *	301±101 *

注:与正常组比较: \*  $P<0.05$ , \* \*  $P<0.01$ ;与对照组比较: +  $P<0.05$ , ++  $P<0.01$ 。

3 讨 论

现在的观点认为,MODS 一般由 SIRS 和代偿性抗炎反应综合征(CARS)发展而来,大量炎性介质、免疫细胞相互作用,介导细胞、组织和器官的损伤<sup>[3]</sup>。MODS 是一个复杂的过程,不仅发病原因各异,而且过度的炎症反应与免疫功能障碍并存,单纯拮抗炎性介质或阻断炎症反应并不能有效地阻止 MODS;而早期诊断或预测可能发生的 MODS,在抗感染、代谢与器官支持、去除原发病的基础上,维持炎性反应与免疫抑制的相对平衡可能是解决的办法之一<sup>[4]</sup>。近年来,国内学者采用中西医结合方法研究 MODS 的防治,取得了一定成绩,其中以大承气汤为主的通里攻下法是防治 MODS 的重要措施之一。大承气汤由大黄、芒硝、枳实和厚朴 4 味中药组成,具有下瘀血、破坏瘀积聚、荡涤肠胃、推陈致新等功效;它不仅能够改善胃肠道缺血,抑制菌群移位,减少内毒素的吸收,而且具有良好的免疫调理功能,为 MODS 的防治开辟了一条新的途径。严重应激可以损伤胃肠黏膜,抑制肠道的蠕动、分泌、防御等作用,引起细菌与内毒素移位并触发 MODS<sup>[5]</sup>。国内学者发现,大承气汤可增加胃肠蠕动、改善胃肠功能,修复肠道黏膜屏障,从而发挥肠道保护作用<sup>[6,7]</sup>;同时对其他脏器也具有保护作用,如降低肺血管通透性,保护肺泡上皮,减轻急性肺损伤;抑制胰酶,保护胰腺,疏肝利胆,减轻肝细胞损伤并加强肝脏解毒功能;增加肾血流量与肾小球滤过率,改善肾脏代谢功能等<sup>[8]</sup>。大承气汤通过维持肠、肝、肾等脏器的功能,或直接抑制基因表达,达到减少炎性介质、调节机体免疫功能的目的。

3.1 内毒素:内毒素是炎症反应的主要触发因素,可引起一系列细胞因子的产生、造成组织的广泛损伤<sup>[9]</sup>。在严重感染、创伤等情况下,胃肠道屏障功能破坏或持续革兰阴性菌感染都造成大量内毒素释放入血;肝功能障碍使肠道内毒素经侧支直接进入体循环;内皮细胞系统障碍导致免疫功能受抑,解毒能力下降;这些条件都可引起内毒素血症。大承气汤防治内毒素血症的机制可能为:一是直接抑制细菌生长和代谢,减少内毒素的产生;二是通过攻下作用使

大量细菌和内毒素随肠内容物排出体外,减少内毒素的吸收;三是通过改善微循环、降低血管通透性、增强网状内皮细胞功能,抑制内毒素的吸收并使其失活。我们的研究显示,所有患者在入院当时的内毒素含量均明显高于正常数倍,随着治疗和病情发展,治疗组和对照组的内毒素水平出现了差异,对照组的内毒素水平在入院 3 d 内持续上升,随后逐渐下降,但直到 10 d 仍与正常人群有显著的统计学差异;而大承气汤对内毒素水平的下降有促进作用,治疗组患者的内毒素水平在入院后 1 d 也有所上升,但已经和对照组产生差异,至 3 d 开始下降,与对照组的差异也逐渐增大,至 10 d 虽略高于正常,但已无显著差异。我们认为,大承气汤通过降低内毒素水平,抑制了 MODS 发病的始动环节,从而改善了 MODS 病情。

3.2 促炎细胞因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 和 IL-6:参与 MODS 的细胞因子有数十种之多,其中最主要、最早出现变化的是 TNF- $\alpha$  和 IL-1。在严重创伤、感染所引发的全身炎性反应中,内毒素强烈刺激单核细胞、中性粒细胞等产生 TNF- $\alpha$ ,通过调节细胞功能、促进细胞增殖与分化、激活磷脂酶 A<sub>2</sub>(PLA<sub>2</sub>)、促进炎性介质生成等一系列病理生理效应,导致机体组织的严重损伤。姚咏明等<sup>[10]</sup>发现,烫伤后大鼠的肺、肝、肠、肾等组织中 TNF mRNA 水平显著升高,其中以肺组织表达最早。我们的临床观察也显示,患者出现的肺组织损伤最早、最多。同时还发现, TNF- $\alpha$  水平的变化趋势和内毒素相一致,我们推测:SIRS 患者的内毒素水平升高,通过激活体内单核-巨噬细胞系统而影响 TNF- $\alpha$  水平;大承气汤减少内毒素的作用先于降低细胞因子的作用。

IL-1 具有广泛的免疫调节、致热和介导炎症的作用,与相应受体结合后,可促进 IL-2、IL-4、IL-6、TNF- $\alpha$  等多种炎性介质的分泌;增强免疫细胞的活性,直接参与炎症发生过程;刺激造血功能,造成炎性细胞大量产生等等。IL-1 通过其强大的免疫调节作用扩大免疫反应,增强机体对病原的抵抗能力;但过度释放时,则可损伤组织,对机体产生不利的病理改变。多项研究表明,MODS 患者的

血清 IL-1 水平明显升高<sup>[11]</sup>。我们的研究也发现,患者入院时 IL-1 $\beta$  水平显著升高。随治疗两组的 IL-1 $\beta$  均逐渐下降,对照组一直与正常人有显著差异,而治疗组下降速度明显较快。这说明大承气汤能够辅助西医治疗,有效地促进 IL-1 $\beta$  水平的下降。

有研究证实了 MODS 患者的 IL-6 水平升高,并可能与病死率相关<sup>[12]</sup>。本研究发现,SIRS 患者的 IL-6 水平显著升高。随着治疗,IL-6 水平下降,但对照组和正常人群之间一直存在显著差异,治疗组则下降速度较快。IL-1、IL-6 和 TNF- $\alpha$  的同时下降提示,各细胞因子之间具有相互调节的作用。

**3.3 抗炎细胞因子 IL-4 和 IL-10: 临床研究发现,**SIRS 患者的 IL-4 和 IL-10 的水平升高,并与 IL-6 等细胞因子的增多相关,这对控制过度的促炎反应、调节免疫功能具有重要意义<sup>[13]</sup>。但当它们的抗炎作用过强时,机体处于免疫抑制,病死率也可升高。因此,我们治疗 MODS 患者的目的应该是调节免疫功能,恢复抗炎与促炎的平衡。本研究显示,SIRS 患者的 IL-4 和 IL-10 水平随促炎因子水平的升高而上升,提示患者同时具有过度的炎性反应和免疫抑制。随着治疗,促炎与抗炎介质水平均出现显著下降。治疗组的下降速度明显较快,提示大承气汤具有促进其下降的效果。

**3.4 单核细胞表面 HLA-DR 的表达:**研究证实了 MODS 患者单核细胞表面 HLA-DR 表达明显减少,并与预后显著相关<sup>[14]</sup>。目前尚不清楚其确切的机制,众多的实验对此有着不同的推测:①内毒素可能会直接或通过 IL-10 间接抑制 HLA-DR 的表达;②TNF- $\alpha$  可能会降低 HLA-DR mRNA 的转录;③前列腺素 E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) 能够抑制单核细胞和 T 细胞的相互作用,并因此影响 HLA-DR 的表达;④其他的可能原因还包括机体产生自身抗体、抗原内化、单核细胞在外周组织消耗过多等等。本研究还发现,严重创伤、感染等状态使患者血单核细胞中 HLA-DR 的表达明显下降,仅为正常的 52%,说明体内单核细胞的抗原递呈功能受到破坏,机体出现免疫抑制,容易发生严重感染。随着治疗的继续,HLA-DR 的表达也开始逐渐回升,两组患者的恢

复速度都较为缓慢,仅在 3 d 有统计学差异。这提示,大承气汤可能对 HLA-DR 表达的恢复仅具有“催化”作用。

参考文献:

[1] American College of chest physicians/society of critical care medicine consensus conference; definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis[J]. Crit Care Med, 1992, 20(6): 864-874.

[2] 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.

[3] Bone R C, Grodzin C J, Balk R A. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process [J]. Chest, 1997, 112(1): 235-243.

[4] 姚咏明, 盛志勇. MODS 抗炎治疗研究的反思[J]. 中国危重病急救医学, 1999, 11(8): 456-458.

[5] 王今达. 多脏器功能失常综合征与肠道内细菌及内毒素易位[J]. 中国危重病急救医学, 1995, 7(6): 321-323.

[6] 陈海龙, 吴咸中, 关凤林, 等. 中医通里攻下法对多器官功能不全综合征时肠道屏障功能保护作用的实验研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2000, 20(2): 120-122.

[7] 陈德昌, 杨兴易, 景炳文, 等. 大黄对多器官功能障碍综合征治疗作用的临床研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2002, 9(1): 6-8.

[8] 田在善, 李东华, 沉长虹, 等. 大承气汤对肠源性内毒素血症模型大鼠肝、肺、肾保护作用的病理学观察[J]. 天津中医, 1998, 15: 34.

[9] 李春盛, 周景, 桂培春, 等. 大黄对内毒素诱导致急性肺损伤的保护作用[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2000, 7(1): 13-16.

[10] 姚咏明, 盛志勇, 施志国, 等. 杀菌通透性增加蛋白对休克大鼠肺组织细胞因子 mRNA 表达的影响[J]. 中华外科杂志, 1997, 35(7): 389-391.

[11] 曲爱君, 吴铁军, 刘桂清, 等. 大黄对 SIRS 和 MODS 患者肿瘤坏死因子- $\alpha$  及白介素的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2000, 7(1): 43-45.

[12] Partrick D A, Moore F A, Moore E E, *et al.* The inflammatory profile of interleukin-6, interleukin-8, and soluble intercellular adhesion molecule-1 in postinjury multiple organ failure [J]. Am J Surg, 1996, 172(5): 425-429.

[13] Torre D, Tambini R, Aristodemo S, *et al.* Anti-inflammatory response of IL-4, IL-10 and TGF- $\beta$  in patients with systemic inflammatory response syndrome [J]. Mediators Inflamm, 2000, 9(3-4): 193-195.

[14] 刘懿禾, 崔克亮, 曹书华. 单核细胞 HLA-DR 抗原表达在 MODS 早期诊断中的意义[J]. 中国危重病急救医学, 2001, 13(9): 539-541.

(收稿日期: 2002-12-20 修回日期: 2002-12-30)

(本文编辑: 李银平)

欢迎订阅《中国中西医结合急救杂志》 欢迎投稿

邮发代号: 6-93 全国各地邮局均可办理订阅手续

万方数据