

# 四逆汤肠道给药对家兔实验性休克的治疗作用

北京医学院病理生理教研室 唐朝枢

长期实践证明,不少中药汤剂对于休克,甚至晚期休克,具有一定的疗效。目前对其作用机理尚不清楚。我们以前的工作表明<sup>(1)</sup>,小肠是导致休克不可逆发展的“枢纽器官”,保护休克小肠对于防治休克和阻止休克的不可逆发展具有重要意义。我们设想治疗休克的有效方剂中,可能有相当部分能通过口服给药直接保护休克时的小肠,从而阻止休克的进展,实现其抗休克效应。本文在具有原发性小肠缺血损伤的肠系膜上动脉闭塞性休克(Superior mesenteric artery occlusion shock,以下简称SMAO休克)和具有继发性小肠缺血损伤的晚期失血性休克的家兔模型上,肠道灌注四逆汤煎剂,观察其抗休克疗效和对休克小肠的保护作用。

## 方法和结果

### 一、四逆汤肠道给药对晚期失血性休克的疗效

(一)材料和方法:选用1.7~2.5公斤健康雄性家兔,在普鲁卡因局麻下完成下列操作:在十二指肠中段和回肠末端各造一瘘并置入橡皮管;颈总动脉、股动脉、股静脉各插入导管。静脉注射肝素以抗凝。水银检压计测颈动脉血压。从股动脉插管迅速放血,使血压降到40毫米汞柱,然后采取由股动脉少量放

血或回输血液,使血压维持在40毫米汞柱2小时,之后从股静脉输回全部放出的血液,再观察2小时结束实验。

16只兔随机分为两组:给药组8只兔,于失代偿(需要少量回输血液才能维持血压于40毫米汞柱)开始时,从十二指肠瘘管灌入40毫升四逆汤煎剂;对照组8只兔,方法同给药组,灌注生理盐水40毫升。

四逆汤煎剂由甘草、干姜、附子组成,比例为3:1:1,水煎,取头、二煎混匀,每40毫升药液含生药5克(浓度为12.5%)。

(二)结果:给药组8只家兔无一死亡,而对照组8只家兔有4只死亡。给药组8只家兔有7只(87.5%)脱离休克(即血压 $\geq$ 原水平血压2/3),而对照组8只家兔仅1只(12.5%)脱离休克。两组脱离休克率有显著性差异( $P<0.05$ )。

表1示,两组最初放血量和最大放血量基本一致,但给药组剩余血量显著多于对照组,提示给药组休克失代偿程度较轻。给药组输血后血压与对照组比较,亦有显著性增高。图1示,给药组灌注四逆汤,其血压一时间曲线显著高于生理盐水对照组。

### 二、四逆汤肠道给药对SMAO休克的疗效

(一)材料和方法:动物选择及肠道造瘘法同实

表1 四逆汤对晚期失血性休克输血后2小时疗效的比较

| 组别  | 动物数 | 最初放血量<br>(毫升/公斤) | 最大放血量<br>(毫升/公斤) | 剩余血量<br>(毫升/公斤)  | 代偿时间<br>(分)    | 输血后2小时血压         |                 |
|-----|-----|------------------|------------------|------------------|----------------|------------------|-----------------|
|     |     |                  |                  |                  |                | 为原血压(%)          | 下降差值<br>(毫米汞柱)  |
| 给药组 | 8   | 15.0 $\pm$ 1.4   | 23.2 $\pm$ 1.9   | 22.4 $\pm$ 2.3** | 40.0 $\pm$ 7.9 | 76.8 $\pm$ 3.3** | 25.5 $\pm$ 4.8* |
| 对照组 | 8   | 17.4 $\pm$ 1.0   | 25.8 $\pm$ 3.2   | 9.6 $\pm$ 2.8    | 44.5 $\pm$ 7.8 | 25.7 $\pm$ 11.5  | 81.8 $\pm$ 15.7 |

注:表内数字为均值 $\pm$ 标准误(表2同)。\* 与对照组比较 $P<0.05$ ; \*\* 与对照组比较 $P<0.01$

验一,四逆汤制剂亦同上。用无创止血钳夹闭肠系膜上动脉1小时,然后开夹恢复肠道血流造成SMAO休克模型,随机将30只兔分成三组。一次给药组:

夹闭肠系膜上动脉后即从十二指肠瘘管灌注四逆汤煎剂40毫升,1小时后开夹恢复血流前,从回肠瘘管排出灌肠液,并用100毫升温盐水灌洗肠腔。持续给药

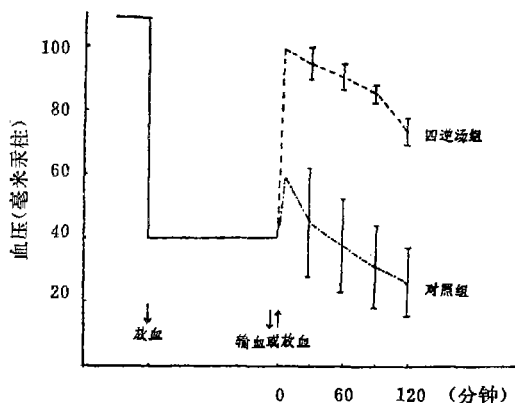


图 1 四逆汤对失血性休克血压—时间曲线的影响

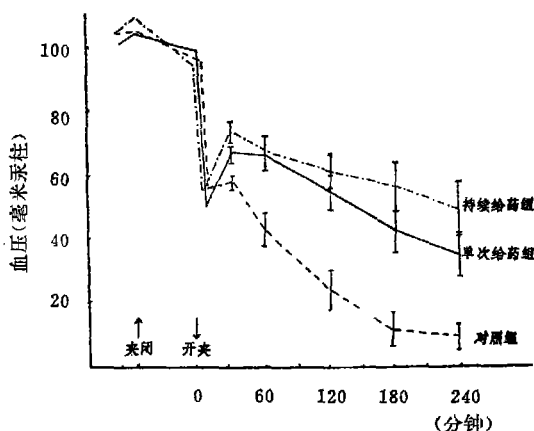


图 2 四逆汤对 SMAO 休克血压—时间曲线的影响

组：夹闭肠系膜上动脉后给药方法同一次给药组，但开夹恢复肠道血流后，再灌四逆汤 40 毫升，保留到实验结束。对照组：方法同一次给药组，以等量盐水灌肠。各组动物均观察至开夹后 4 小时结束实验。

(二) 结果：开夹后 4 小时，一次给药组和持续给药组各 10 只家兔的死亡率分别为 3 只(30%)和 2 只(20%)，而对照组 10 只家兔的死亡率为 7 只(70%)，经统计学处理，持续给药组死亡率较对照组者显著降低( $P < 0.05$ )。一次给药组和持续给药组脱离休克率均为 3 只(30%)，而对照组 10 只家兔中无一兔兔脱离休克。一次给药组和持续给药组腹腔渗出液呈血性者分别为 4 只(40%)和 5 只(50%)，而对照组为 8 只(80%)。表 2 示，不论一次给药组或持续给药组，开夹后 4 小时的血压及血压下降差值均较对照组明显降低，腹腔渗出液亦较对照组明显减少。持续给药组疗效比一次给药组更好一些。图 2 示，将肠系膜上动脉开夹后，两给药组的血压—时间曲线较对照组明显抬高。结束实验后解剖动物，肉眼所见的小肠病变，给药组明显减轻，粘膜色泽仍红润，出血点极少，无一兔有大片坏死；而对照组小肠粘膜色泽发暗、弥漫出血，常常有多发溃疡及大片坏死。

表 2 SMAO 休克各组开夹后 4 小时血压和腹腔渗液的比较

| 组 别  | 动物数 | 血压值为原血压(%) | 血压下降差值(毫米汞柱) | 腹腔渗液(毫升/公斤) |
|------|-----|------------|--------------|-------------|
| 一次给药 | 10  | 34.8±8.3*  | 66.2±9.1**   | 2.9±0.5**   |
| 持续给药 | 10  | 47.5±8.5** | 55.2±9.2**   | 3.0±0.4**   |
| 对 照  | 10  | 8.2±4.5    | 99.6±4.2     | 5.3±0.6     |

\* 方差分析处理，与对照组比较  $P < 0.05$

\*\* 方差分析处理，与对照组比较  $P < 0.01$

## 讨 论

四逆汤是中医经典方剂，汉·张仲景在《伤寒论》、《金匮要略》中阐述了本方适应证。四逆汤证的许多症候与近代所指的“低心输出外周阻力型”休克的临床症状相近似。如各种原因引起的体液丧失，中医称“下之”、“下利清谷”、“大汗出”、“既吐且利”、“吐利汗出”；血容量不足，循环衰竭，中医称“亡阳”；交感—肾上腺系统过度兴奋，外周血管严重收缩，中医称“手足厥冷”、“四肢厥”、“厥逆而恶寒”、“汗出而厥”；血压降低，脉压差变小，中医称“脉弱”、“脉微欲绝”。四逆汤近代临床常用于治疗休克，且有良好效果<sup>(2,3)</sup>。

本实验在两种休克模型上证实了四逆汤有保护休克小肠，阻止休克不可逆发展等抗休克作用。本方保护休克小肠的机制尚不清楚。古人称四逆汤中“甘草为君”<sup>(4)</sup>，现代药理研究，甘草具有广泛效应<sup>(5)</sup>，如解毒抑菌、抑制胃酸分泌、降低蛋白酶活性、保护胃肠粘膜抗消化性溃疡等。尤其是甘草具有糖皮质激素样作用。皮质激素能稳定溶酶体膜，减轻休克时小肠粘膜的损伤<sup>(6)</sup>。本实验中观察到的四逆汤有保护肠粘膜、减少肠道血性渗液的作用，是否与甘草的皮质激素样作用有关，干姜、附子是否促进肠道血循环，尚待进一步研究。

我们在失血性休克失代偿时由肠道给予四逆汤煎剂，可使失代偿程度明显减轻，提高了回输血液的疗效。而休克时肠血循环不良、吸收功能差，提示这种给药方式的抗休克作用，很大程度上是通过休克小肠的直接作用。进一步在 SMAO 休克模型上，阻断肠道血流后灌肠给药，而恢复肠道血流前洗去药液，与盐水灌肠对照组相比较，休克发生程度轻，肠粘膜

损伤也轻,血性腹腔渗液减少,证实了四逆汤煎剂对休克时小肠的直接保护作用。而四逆汤持续灌肠对SM AO休克的疗效有进一步提高,提示小肠血流恢复后吸收四逆汤进入体循环,有进一步改善全身状态的作用。

通过本实验,我们推测四逆汤抗休克机制是:休克时口服四逆汤,主要作用于肠道,保护休克小肠,阻断致休克不可逆发展的肠道因素的形成。当休克逐渐恢复,循环有所改善时,从肠道吸收入循环的四逆汤有效成分,可以进一步发挥改善全身心血管功能的作用。

四逆汤保护休克小肠的机制尚需进一步研究。

本工作在苏静怡副教授指导下完成,特此致谢。

### 参 考 文 献

- (1) 唐朝枢等:北京医学院学报(13):277, 1981。
- (2) 天津南开医院:中草药通讯(4):21, 1972。
- (3) 天津和平区第二防治院:天津医药(2):72, 1977。
- (4) 汪切庵:医方集解。153页,上海科技出版社,1959。
- (5) 江苏新医学院编:中药大辞典。上海人民出版社,567页, 1977。
- (6) Kalz S, et al: Am J Surg 135:791, 1978。

## 地 骷 髅 散 治 疗 慢 性 泄 泻 介 绍

陕西省第二纺织职工医院中医科 傅建华

### 一、临床资料

本组67例为1966~1981年收治者,泄泻病程均超过半年,其中男35例,女32例,年龄23~61岁,病程6个月~31年,平均约5年。按中医辨证属脾胃虚寒型21例,脾肾阳虚型27例,脾胃湿热型12例,肝气乘脾型7例。

### 二、治法和效果

地骷髅散3个,茯苓、白术、芡实、薏仁各100克,补骨脂、党参各70克,枳壳30克,炙甘草20克。脾胃虚寒型加附片50克,干姜、吴茱萸各40克;脾肾阳虚型加肉桂、附片、炮姜各50克,诃子60克;脾胃湿热型去党参、白术、补骨脂,加滑石100克,泽泻60克,藿香30克,砂仁20克;肝气乘脾型加防风、陈皮各30克,白芍、香附各40克。

上药共研细末,空腹每次10克,开水冲服,每天3次,1个月为一疗程,连续服2个月判定疗效。结果症状消失,大便正常,停药半年后不再复发,评为痊愈者32例,其中脾胃虚寒型10例,脾肾阳虚型15例,脾胃湿热型4例,肝气乘脾型3例。症状基本消失,停药半年后偶有复发,评为好转者24例,其中脾胃虚寒型9例,脾肾阳虚型10例,脾胃湿热型3例,肝气乘脾型2例。症状未消失,大便无改变,评为无效者11例,其中脾胃湿热型5例,脾胃虚寒、脾肾阳虚、肝气乘脾型各2例。

### 三、典型病例

例1:韩××,男,30岁,1966年5月21日初诊。因食生冷不洁之物,患慢性泄泻已3年。现每日大便3~4次,肠鸣腹胀,食欲不振,面色萎黄,神疲

懒言,喜热饮,手足不温。舌质淡有齿痕,苔白腻,脉沉缓。证属脾胃虚寒,按脾胃虚寒型用药,服药2月而痊愈,经半年后随访,未见复发。

例2:秦××,女,23岁,1977年7月25日初诊。患者1969年因居住潮湿,经常在水里劳动,遂患鸡鸣泄7年,每日大便4~5次,腹胀肠鸣,食欲不振,脐下作痛,泄后即安,完谷不化,肢冷畏寒,腹部尤甚。舌质淡、苔白润,脉沉细。证属脾肾阳虚,按脾肾阳虚型服药40余天而愈,未见复发。

例3:马××,女,60岁,1978年8月12日初诊。于20多年前因痢疾后致慢性泄泻,大便溏泻,每日3~4次,每到夏季加重时日泄10余次。四肢疲困无力,头重如裹,大便下坠不爽。舌质淡、苔黄腻,脉濡缓。证属脾胃湿热,按脾胃湿热型服药3月而愈,半年后随访,未见复发。

例4:李××,女,28岁,1980年5月3日初诊。患慢性泄泻5年,每遇恼怒或情志不畅则加剧,腹痛而泄,胸胁胀满,嗳气少食,得失气而宽,四肢倦怠。舌质淡、苔白润,脉弦滑。证属肝郁气滞,气机升降失调,克伐脾土。按肝气乘脾型服药1月而愈。

### 四、讨论与体会

泄泻的原因较复杂,外感、内伤均可导致,临床治疗主要分为脾胃虚寒、脾肾阳虚、脾胃湿热、肝气乘脾等型。本方以地骷髅为主药,为了进一步提高疗效,故根据不同症型加入补脾胃、利湿、理气、止泻等药物,使其分别起到健脾益气、温补脾胃、散寒止痛、抑肝扶脾、行气消胀、淡渗利湿、芳香辟浊、化湿悦脾的作用,以助地骷髅之疗效。