

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2014.05.008

临床研究

参黄散贴剂对腹部术后胃肠功能不全患者的促康复作用 ——110 例前瞻性多中心随机对照临床研究

魏 星¹, 裘华森^{1*}, 张 琪¹, 李德川², 孙元水³, 李 刚⁴, 陈德兴⁵, 张 竝⁶

(1. 浙江中医药大学附属第一医院, 浙江省杭州市邮电路 54 号, 310006; 2. 浙江省肿瘤医院; 3. 浙江省人民医院; 4. 杭州市中医院; 5. 浙江金华广福医院; 6. 浙江省立同德医院)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81173425); “十一五”国家科技支撑计划资助项目 (2008BAI53B032)

摘要 **目的** 观察参黄散贴剂敷神阙穴对腹部术后胃肠功能不全气滞血瘀型患者的临床疗效及安全性。
方法 将 220 例胃肠道肿瘤术后胃肠功能不全气滞血瘀型患者随机分为参黄散组和安慰剂组各 110 例。参黄散组在基础治疗同时给予参黄散贴剂, 以肚脐 (神阙穴) 为中心贴于腹部, 每日 1 次, 共治疗 7 日; 安慰剂组在基础治疗同时给予安慰剂贴剂, 给药方法同参黄散组。记录两组患者术后首次排气时间、首次排便时间、肠蠕动恢复情况及肠鸣音恢复时间, 并进行中医证候评分判定中医证候疗效, 测定术前及术后 1、5 天时血清胃动素 (MOT)、生长抑素 (SS) 水平, 记录不良反应。
结果 参黄散组中医证候疗效总有效率为 96.4%, 安慰剂组为 89.1%, 参黄散组总有效率明显高于安慰剂组 ($P < 0.05$)。参黄散组肠鸣音恢复时间、首次排气时间及首次排便时间均较安慰剂组提前 ($P < 0.01$)。参黄散组术后第 2、3、4 天首次排气例数明显多于安慰剂组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。参黄散组术后第 3、4、5 天首次排便例数明显多于安慰剂组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。参黄散组术后第 3 天出现有效肠蠕动患者比例明显高于安慰剂组 ($P < 0.01$)。两组患者术后第 2、3、4、5 天中医证候积分均明显低于术后第 1 天 ($P < 0.05$); 参黄散组患者术后第 2、3、4 天中医证候积分明显低于同时间点的安慰剂组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。两组患者术后第 1 天血清 SS 和 MOT 较术前比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 两组均无严重不良事件发生。
结论 参黄散贴剂可使胃肠肿瘤术后气滞血瘀型患者首次排气、排便时间提前, 促术后肠蠕动及胃肠功能早期康复, 改善患者临床症状, 耐受性良好。

关键词 胃肠道肿瘤; 胃肠功能不全; 气滞血瘀; 参黄散贴剂; 穴位贴敷

术后胃肠功能不全是腹部和其他手术术后常见的并发症, 轻者可引起腹胀、腹痛, 延缓经口进食, 导致肠粘连、吻合口瘘、切口裂开、切口疝、全身炎症反应综合征, 重者可导致多器官功能衰竭、死亡等严重并发症。术后胃肠功能不全目前缺乏有效的治疗方法, 根据国家级名老中医徐志瑛教授多年临证经验, 我们对术后早期最为常见的气滞血瘀型胃肠功能不全患者运用参黄散进行敷脐治疗, 观察其对腹部术后胃肠功能不全患者的疗效和安全性, 现报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断及辨证标准

西医诊断标准参照文献 [1] 制定, 病理证实为胃肠道肿瘤, 行根治手术后存在胃肠功能不全 (肛门停止排气排便, 肠鸣音减弱或消失, 腹部胀气等临床表现者)。

中医辨证标准参照《实用中西医结合诊断治疗学》[2] 制定。气滞血瘀型: 主症: 腹痛, 脘腹痞闷, 肛门矢气停止, 呕恶; 次症: 神疲乏力, 胃纳欠佳, 心悸不宁, 胸胁脘腹胀闷疼痛; 舌象: 舌胖、舌质淡暗有瘀斑、苔白; 脉象: 脉沉迟而涩。主症必备, 次症具其中 2 项及以上, 结合舌象、脉象即可诊断。

* 通讯作者: silly.wei@163.com, (0571) 87070979

1.2 纳入标准

符合上述诊断及辨证标准者; 年龄 40 ~ 75 岁; 全麻下行胃肠道肿瘤根治术者; 2 h ≤ 手术时间 ≤ 6 h; 签署知情同意书。

1.3 排除标准

合并心、肺、肝、肾功能严重异常者; 法律规定的残疾患者; 术后使用了影响胃肠动力的药物者, 如胃复安、红霉素等; 过敏体质者, 或已知对本药成分过敏者; 6 个月内已参加其他药物临床研究者; 围手术期出现严重并发症者。

1.4 一般资料

220 例研究对象来源于 2009 年 12 月至 2012 年 12 月浙江省中医院、浙江省人民医院、浙江省肿瘤医院、浙江省立同德医院、杭州市中医院 6 家医院的术后气滞血瘀型胃肠功能不全的患者, 根据 SPSS 14.0 产生的随机数字分为参黄散组和安慰剂组各 110 例。其中参黄散组男 75 例, 女 35 例, 年龄 40 ~ 75 岁, 平均 (62.40 ± 9.53) 岁; 肿瘤部位: 胃 22 例, 结肠 26 例, 直肠 47 例, 其他 15 例; TNM 分期: I 期 12 例, II 期 20 例, III 期 76 例, IV 期 2 例。安慰剂组男 63 例, 女 47 例; 年龄 41 ~ 75 岁, 平均 (61.78 ± 10.61) 岁; 肿瘤部位: 胃 35 例, 结肠 22 例, 直肠 40 例, 其他 13 例; TNM 分期: I 期 10 例, II 期 19 例, III 期 75 例, IV 期 6 例。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。临床试验方案获得了各试验中心伦理委员会 (编号: 浙中临试验 20094 号) 的批准。

2 方法

2.1 治疗方法

基础治疗: 两组均行心电监护, 补充水、电解质, 维持酸碱平衡, 禁食期间静脉营养, 应用抗生素等治疗。

参黄散组在基础治疗同时给予参黄散贴剂。贴剂由浙江省中医院制剂室制备^[8], 取人参 300 g、大黄 300 g、丹参 300 g、枳实 200 g、厚朴 150 g、吴茱萸 75 g、丁香 75 g 过水快洗, 置烘箱内 50℃ 低温烘干, 混匀后超微粉碎 1.0 h 达 100 000 目, 在洁净区内, 用粉剂包装机包装成 8.0 g/袋的散剂, 将散剂放入贴剂内, 固定散剂的定位点, 再将覆盖面胶布放平, 使其密封, 即成参黄散贴剂。术后即开始使用, 以肚脐 (神厥穴) 为中心贴于腹部, 术后第 1 天开始每日下午 4:00 更换, 每日 1 次,

共 7 天。

安慰剂组在基础治疗同时给予安慰剂贴剂, 安慰剂由浙江省中医院制剂室制备, 外观、颜色、味道、包装、标签与参黄散贴剂基本一致。给药方法同参黄散组。按 SPSS 14.0 统计软件生成的编盲方案编号, 盲底由制剂室保存, 临床研究人员根据患者就诊顺序依次用药。

2.2 观察指标及方法

主要疗效指标: 记录术后首次排气时间、首次排便时间; 术后每 4 h 听诊肠鸣音, 记录肠鸣音恢复时间; 术后第 1、3、5 天用 B 超监测肠蠕动 (以每分钟蠕动达到或超过 3 次为有效); 术后每日进行中医证候评分^[9], 并判定中医证候疗效。

次要疗效指标: 术前及术后第 1、5 天测血清胃动素 (MOT, 试剂购自南京建成生物工程研究所, 批号 20101130)、生长抑素 (SS, 试剂购自南京建成生物工程研究所, 批号 20101205), 采用 ELISA 法检测, 严格按照试剂盒说明操作。

安全性指标: 术后第 3、5 天查血、尿、便常规, 肝、肾功能, 术后第 5 天行心电图检查。记录治疗过程中出现的不良事件。

2.3 疗效判定标准

参照《中药新药临床研究指导原则》^[8] 制定, 痊愈: 证候积分减少 ≥ 95%; 显效: 证候积分减少 ≥ 70%; 有效: 证候积分减少 ≥ 30%; 无效: 证候积分减少 < 30%。

2.4 统计学方法

应用 SPSS 14.0 统计软件处理数据。按照意向性治疗原则, 将至少有 1 次随访资料的患者纳入全分析集。对主要指标缺失的病例, 用末次观察值向前结转。计数资料以例数和百分比表示, 采用校正卡方检验, 等级资料采用参照单位 (Ridit) 分析; 计量资料以均值 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 t 检验、方差分析; 对全局评价指标、主要疗效指标同时进行全分析集和符合方案集分析。

3 结果

3.1 两组患者中医证候疗效比较

表 1 两组腹部术后胃肠功能不全患者中医证候疗效比较 例 (%)

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效
参黄散组	110	1 (0.9)	62 (56.4)	43 (39.1)	4 (3.6)	106 (96.4)
安慰剂组	110	2 (1.8)	34 (30.9)	62 (56.4)	12 (10.9)	98 (89.1)

表 1 示, 参黄散组总有效率明显优于安慰剂

组, 差异有统计学意义 ($U=3.3419, P<0.05$)。

3.2 两组患者治疗后首次排气、排便情况比较

表 2 示, 参黄散组术后第 2、3、4 天首次排气人数明显多于安慰剂组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

表 2 两组腹部术后胃肠功能不全患者术后首次排气情况比较 例 (%)

组别	第 1 天 (110 例)	第 2 天 (110 例)	第 3 天 (110 例)	第 4 天 (110 例)	第 5 天 (110 例)
参黄散组	4(3.6)	75(68.2)	98(89.1)	108(98.2)	110(100)
安慰剂组	4(3.6)	45(40.9)	84(76.4)	97(88.2)	105(95.5)

表 3 示, 参黄散组术后第 3、4、5 天首次排便人数明显多于安慰剂组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

表 3 两组腹部术后胃肠功能不全患者术后首次排便情况比较 例 (%)

组别	第 1 天 (110 例)	第 2 天 (110 例)	第 3 天 (110 例)	第 4 天 (110 例)	第 5 天 (110 例)
参黄散组	2(1.8)	3(2.7)	57(51.8)	86(78.2)	100(90.9)
安慰剂组	1(0.9)	3(2.7)	22(20.0)	50(45.5)	84(76.4)

3.3 两组患者术后肠蠕动情况比较

表 4 示, 参黄散组术后第 3 天出现有效肠蠕动患者比例明显高于安慰剂组, 差异有统计学意义 ($P<0.01$)。

表 4 两组腹部术后胃肠功能不全患者术后肠蠕动情况比较 例 (%)

组别	第 1 天 (110 例)	第 3 天 (110 例)	第 5 天 (110 例)
参黄散组	6(5.5)	88(80.0)	110(100)
安慰剂组	5(4.5)	62(56.4)	110(100)

表 5 两组腹部术后胃肠功能不全患者术后肠鸣音恢复及首次排气、排便时间比较 (min, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	肠鸣音恢复时间	首次排气时间	首次排便时间
参黄散组	110	3029.20 $\pm$ 1538.77*	3134.77 $\pm$ 1180.72*	5093.56 $\pm$ 1549.85*
安慰剂组	110	3308.92 $\pm$ 1521.97	3986.93 $\pm$ 1395.32	6112.78 $\pm$ 1369.69

注: 与安慰剂组比较, * $P<0.01$

表 6 两组腹部术后胃肠功能不全患者术后中医证候积分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 4 天	第 5 天
参黄散组	110	17.18 $\pm$ 2.61	12.75 $\pm$ 2.80* Δ	9.25 $\pm$ 3.02* $\Delta\Delta$	8.55 $\pm$ 3.50* Δ	7.59 $\pm$ 3.74*
安慰剂组	110	17.48 $\pm$ 2.84	13.80 $\pm$ 3.47*	10.90 $\pm$ 3.76*	9.41 $\pm$ 3.72*	8.03 $\pm$ 3.84*

注: 与本组术后第 1 天比较, * $P<0.05$; 与安慰剂组同时间点比较, $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$

3.4 两组患者术后肠鸣音恢复时间、首次排气时间、首次排便时间比较

表 5 示, 参黄散组肠鸣音恢复时间、首次排气时间及首次排便时间均较安慰剂组提前, 差异有统计学意义 ($P<0.01$)。

3.5 两组患者术后中医证候积分比较

表 6 示, 两组患者术后第 2、3、4、5 天中医证候积分均明显低于术后第 1 天 ($P<0.05$); 参黄散组患者术后第 2、3、4 天中医证候积分明显低于安慰剂组 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

3.6 两组患者手术前后血清 SS 和 MOT 水平比较

表 7 示, 参黄散组患者术后第 1 天血清 SS 和 MOT 明显改善 ($P<0.05$), 安慰剂组术后第 1 天血清 SS 和 MOT、术后第 5 天血清 MOT 明显改善 ($P<0.05$); 两组患者 SS 在各时间点差异无统计学意义 ($P>0.05$), 术后第 5 天参黄散组患者 MOT 水平明显高于安慰剂组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

表 7 两组腹部术后胃肠功能不全患者手术前后血清 SS、MOT 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	SS (pg/ml)	MOT (pmol/L)
参黄散组	手术前	110	76.77 $\pm$ 9.45	173.85 $\pm$ 7.45
	术后第 1 天	110	93.99 $\pm$ 7.29*	96.32 $\pm$ 5.49*
	术后第 5 天	110	75.27 $\pm$ 6.70	157.46 $\pm$ 12.83 Δ
安慰剂组	手术前	110	73.61 $\pm$ 8.74	173.82 $\pm$ 7.29
	术后第 1 天	110	92.61 $\pm$ 7.08*	96.46 $\pm$ 10.83*
	术后第 5 天	110	75.72 $\pm$ 7.24	130.71 $\pm$ 17.47*

注: 与本组手术前比较, * $P<0.05$; 与安慰剂组同时间点比较, $\Delta P<0.05$

3.7 不良事件

参黄散组出现 2 例皮肤过敏反应, 表现为接触部位皮肤发红, 不影响药物使用。两组均无严重不良事件发生。

4 讨论

目前促术后胃肠功能恢复的主要治疗是口服促进胃肠动力药物^[9]。而在术后早期,患者胃肠功能尚未完全恢复,口服中西药受到限制。相对于口服促胃肠功能恢复的药物,中医外治法具有适应症广、使用安全、疗效显著等优点,有较高的实用价值,患者乐意接受^[9]。

根据名老中医徐志瑛教授多年临证经验,术后肠功能不全的患者主要分为气滞血瘀型、胃阴不足型、气血两亏型,其中气滞血瘀型最常见,在术后胃肠功能不全患者中比例达 90% 以上^[9]。参黄散由人参、丹参、大黄、枳实、厚朴、丁香、吴茱萸等药组成,具有推陈出新、调畅气机、补虚不碍邪、祛邪不伤正、标本兼治之功效。

神阙穴与全身经脉、五脏六腑、四肢百骸、五官九窍、肌肉筋膜等均有密切联系,有调节脏腑气血生理功能的作用^[9]。参黄散贴剂配制前先将药物进行超微粉碎,同时加用丁香挥发油作为透皮吸收促进剂促进其吸收,用物理和化学两种手段加强药物的经皮吸收,保证了疗效。

肠鸣音及肛门排气、排便是术后胃肠功能康复的最直接指标,而 B 超测定肠蠕动更为客观。本研究结果显示,参黄散贴剂能缩短患者术后肠鸣音恢复时间及肛门排气、排便时间,参黄散组患者排气排便高峰均较对照组提前。参黄散组第 3 天出现有效肠蠕动患者比例高于安慰剂组,且中医证候疗效优于安慰剂组。血清 MOT 和 SS 与术后肠麻痹的发生有一定的关系,近年来研究表明,其含量改变会引起术后肠麻痹患者的小肠动力改变^[10-12]。本研究结果显示,参黄散组术后第 5 天血清 MOT 水平明显高于安慰剂组,提示其可能是促术后胃肠功能恢复机理之一,但其作用机制并不明确,值得进一步研究。

Shenhuang Powder (参黄散) Paste for 110 Patients With Gastrointestinal Dysfunction After Abdominal Surgery: A Prospective Multi-Center Randomized Controlled Clinical Study

WEI Xing¹, QIU Huasen¹, ZHANG Qi¹, LI Dechuan², SUN Yuanshui³, LI Gang⁴, CHEN Dexing⁵, ZHANG Bing⁶

(1. The First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Zhejiang Province 310006; 2. Zhejiang Cancer Hospital; 3. Zhejiang Provincial People's Hospital; 4. TCM Hospital of Hangzhou; 5. Guangfu Hospital of Jinhua, Zhejiang; 6. Tongde Hospital of Zhejiang Province)

ABSTRACT Objective To observe the efficacy and safety of the external application of *Shenhuang Powder (参黄散)* Paste on acupoint Shenque (CV8) for gastrointestinal dysfunction patients with qi stagnation and blood stasis pattern after abdominal surgery. **Methods** Totally 220 gastrointestinal dysfunction patients with qi stagnation and

参考文献

- [1] Artinyan A, Nunoo-Mensah JW, Balasubramaniam S, et al. Prolonged postoperative ileus-definition, risk factors, and predictors after surgery [J]. *World J Surg*, 2008, 32(7): 1495-1500.
- [2] 陈贵廷, 杨思澍. 实用中西医结合诊断治疗学 [M]. 2 版. 北京: 中国医药科技出版社, 1994: 135-137.
- [3] 陈杰, 魏星, 周济春, 等. 参黄散敷脐对肿瘤根治术后气滞血瘀型胃肠功能不全的促康复临床初步研究 [J]. *浙江中医药大学学报*, 2012, 36(4): 372-374.
- [4] 艾晓辉, 黎孝坚, 莫军, 等. 内外合治促进腹部外科术后胃肠功能恢复临床观察 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2003, 23(6): 464-465.
- [5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 252-256.
- [6] 江志伟, 黎介寿, 汪志明, 等. 加速康复外科用于直肠癌前切除病人价值探讨 [J]. *中国实用外科杂志*, 2008, 28(1): 59-61.
- [7] 林鸿国, 陈志强, 黄学阳, 等. 中医外治法对腹部术后胃肠功能恢复的影响 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2009, 16(11): 59.
- [8] 胡秋未. 徐志瑛温通法临床运用经验 [J]. *中医药学刊*, 2006, 24(12): 2188-2189.
- [9] 齐永. 脐针疗法、脐全息与脐诊法 [J]. *中国针灸*, 2004, 24(10): 732-737.
- [10] Feng X, Peeters TL, Tang M. Motilin activates neurons in the rat amygdala and increases gastric motility [J]. *Pep-tides*, 2007, 28(3): 625-631.
- [11] Foxx-Orenstein A, Camilleri M, Stephens D, et al. Effect of a somatostatin analogue on gastric motor and sensory functions in healthy humans [J]. *Gut*, 2003, 52(11): 1555-1561.
- [12] 曹曙光, 夏宣平, 王文星, 等. 心理应激对小鼠小肠运动及血浆、小肠组织中生长抑素和 P 物质的影响 [J]. *世界华人消化杂志*, 2005, 13(8): 967-970.

blood stasis pattern were randomized into the Shenhuang Powder group and placebo group, with 110 in each. Both groups were given basic treatment. The Shenhuang Powder group was added with external application of *Shenhuang Powder* (参黄散) Paste on Shenque (CV8) once daily for 7 days. The placebo group was added with placebo. The first exhaust time, first defecation time, bowel recovery, TCM patterns, recovery time of bowel sounds and adverse reactions were recorded after surgery. The levels of serum motilin (MOT) and somatostatin (SS) were measured before and after surgery. **Results** The total pattern efficacy in the Shenhuang Powder group and placebo group was 96.4% and 89.1% respectively, with a significant difference between groups ($P < 0.05$). Comparing with the placebo group, the recovery time of bowel sounds, first exhaust time and first defecation time in the Shenhuang Powder group was obviously earlier ($P < 0.01$). The case numbers of first exhaust in the Shenhuang Powder group were significantly more than those in the placebo group on the 2nd, 3rd and 4th day after surgery ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The case numbers of first defecation in the Shenhuang Powder group were significantly more than those in the placebo group on the 3rd, 4th and 5th day after surgery ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The proportion of patients with effective intestinal peristalsis in the Shenhuang Powder group was significantly higher than that in the placebo group on the 3rd day after surgery ($P < 0.01$). The TCM pattern score on the 2nd, 3rd, 4th and 5th day was significantly lower than that on the 1st day after surgery in both groups ($P < 0.05$), especially on the 2nd, 3rd and 4th day in the Shenhuang Powder group as compared with the same time point in the placebo group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). There were significant differences between before surgery and the 1st day after surgery in the levels of SS and MOT in both groups ($P < 0.05$). There was no severe adverse reaction in both groups. **Conclusion** *Shenhuang Powder* (参黄散) Paste can shorten the first exhaust and defecation time, promote early rehabilitation of gastrointestinal function and intestinal peristalsis and relieve symptoms of gastrointestinal dysfunction patients with qi stagnation and blood stasis pattern after abdominal surgery.

Keywords gastrointestinal cancer; gastrointestinal dysfunction; qi stagnation and blood stasis; *Shenhuang Powder* (参黄散) Paste; acupoint application

(收稿日期: 2013-09-16; 修回日期: 2013-11-05)

[编辑: 王利芬]

图书邮购

●《李时珍医学全书》包括《本草纲目》《濒湖脉学》《奇经八脉考》和《脉诀考证》4种。现集成一册点校,用简体字横排方式出版。每册 192.00 元。

●《黄元御医学全书》清代黄元御撰,包括《素问悬解》《灵枢悬解》《难经悬解》《伤寒悬解》《金匱悬解》《伤寒说意》《四圣悬枢》《素灵微蕴》《长沙药解》《玉楸药解》11种医著,均系《四库全书总目提要》所著录者。以上11种黄氏医籍均予全书点校,简体横排印刷。每册 103.00 元。

●《中医百年百名中医临床家丛书》收录了过去100年中为中医药事业做出过巨大贡献、在中医临床方面取得卓越成就、在全国享有崇高威望且具有较高学术造诣的中医临床大家。以每位医独立成册,每册按医家小传、专病论治、诊余漫话、年谱四部分编写。本书不仅具有较高的临床参考价值和学术价值,同时还具有前所未有的文献价值。现出版的医家有:余无言、耿鉴庭、马光亚、赵心波、何炎燊、刘云鹏、单健民、张珍玉、李克绍、胡天雄、夏桂成、施今墨、董建华、于己百、李翰卿、郭士魁、叶心清、胡希恕、丁光迪、潘澄濂、颜德馨、徐志华、孟澍江、宋祚民、李斯炽。每套 340.00 元(免收邮资)。

以上书价均已含邮资,欲购者请汇款至北京东直门内南小街16号中医杂志医海林音像书店,邮编:100700。电话:(010) 64035632。