

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2017.20.013

# 枳实通降颗粒对结直肠肿瘤患者术后胃肠功能恢复及术后早期炎性肠梗阻防治作用的双中心前瞻性研究

莫黎<sup>1</sup>, 何永恒<sup>2\*</sup>, 康安定<sup>3</sup>, 徐亚琨<sup>3</sup>, 周平兰<sup>2</sup>, 罗敏<sup>2</sup>, 彭雅莉<sup>1</sup>, 陈赛<sup>1</sup>

(1. 湖南中医药大学, 湖南省长沙市含浦科教园区, 410208; 2. 湖南省中医院; 3. 湖南省肿瘤医院)

**摘要** 目的 评价枳实通降颗粒对结直肠肿瘤患者术后胃肠功能恢复及术后早期炎性肠梗阻防治的有效性及安全性。方法 采用多中心前瞻性随机双盲对照方法, 将结直肠肿瘤手术患者 197 例分为试验组 98 例, 对照组 99 例。两组患者围手术期均给予常规治疗, 试验组于术后 6~12 h 开始少量多次口服或经胃管给予枳实通降颗粒 (制成 50 ml 药液), 每日 1 剂。对照组仅口服等量安慰剂。记录患者肠鸣音恢复时间、首次排气时间、首次排便时间、首次进食固体食物时间、住院天数、肠梗阻发生情况, 并记录不良反应及并发症发生情况, 观察安全性指标变化。结果 试验组术后肠鸣音恢复时间、首次排气时间、首次排便时间及首次进食固体食物时间均较对照组明显缩短 ( $P < 0.01$ )。对照组 6 例发生术后早期炎性肠梗阻, 试验组 4 例。试验组平均住院时间 ( $14.00 \pm 0.82$ ) 天, 显著短于对照组的 ( $19.33 \pm 3.98$ ) 天 ( $P < 0.05$ )。两组并发症及肝肾功能异常发生情况比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。术后第 5 天试验组降钙素原下降较对照组明显 ( $P < 0.05$ )。结论 枳实通降颗粒可促进结直肠肿瘤胃肠道手术后患者胃肠功能恢复, 并对术后早期炎性肠梗阻有一定的防治作用, 且安全性好。

**关键词** 结直肠肿瘤; 术后早期炎性肠梗阻; 胃肠功能; 枳实通降颗粒

外科快速康复理念已为国内外学者广泛接受, 并取得了良好的临床疗效, 但仍缺乏一种既能促进胃肠功能恢复又能预防术后早期炎性肠梗阻的有效药物<sup>[1-2]</sup>。枳实通降颗粒是在长期防治便秘基础上总结出来的应用于围手术期快速康复的效方<sup>[3-4]</sup>。本研究观察其对结直肠肿瘤术后患者胃肠功能恢复的影响及术后早期炎性肠梗阻的防治作用, 以评价其疗效及安全性。本研究通过湖南中医药大学第二附属医院医学伦理委员会审批。

## 1 临床资料

### 1.1 诊断标准

结直肠癌诊断和分期标准根据《结直肠癌诊疗规范 (2015 年版)》<sup>[5]</sup> 拟定: 1) 有大便习惯或性状改变、便血等症状; 2) 肛门指诊或肠镜检查发现肿块; 3) 实验室检查有大便隐血试验阳性及肿瘤标志物升高; 4) CT 及 MRI 等影像学检查支持诊断; 5) 术前活检及 (或) 术后病理确诊。

### 1.2 纳入标准

1) 符合上述诊断标准的结直肠癌患者; 2)

有手术指征, 术前临床分期 (Dukes)<sup>[6]</sup> 为 A~B 期, 限期行腹腔镜及开腹结直肠肿瘤手术或择期行关瘘术者; 3) 年龄 20~80 岁; 4) 麻醉方式为全麻, 术后统一采用镇痛泵静脉给药镇痛者; 5) 患者同意配合治疗并签署知情同意书。

### 1.3 排除标准

1) 既往有腹部手术史且术中发现腹腔内广泛黏连者; 2) 伴急性完全性肠梗阻、严重腹腔感染等需急诊手术者; 3) 患者综合情况很差或合并有严重心脑血管疾病及造血系统严重原发疾病; 4) 参加过其他药物临床试验结束尚未满 1 个月者; 5) 术后生命体征不稳定, 入住 ICU 监护治疗超过 12 h 者; 6) 有糖尿病及高血压病等基础疾病, 血糖、血压控制不满意者或肝肾功能异常者; 7) 肥胖指数 (BMI)  $> 30$  或  $< 15$  者。

### 1.4 一般资料

于 2016 年 3 月到 2013 年 10 月纳入患者 200 例, 其中湖南省肿瘤医院结直肠外科 160 例、湖南省中医院肛肠外科 40 例, 包括五类手术方法: A 类: 腹腔镜下结直肠癌根治术加预防性回肠造瘘术; B 类: 腹腔镜下结直肠癌根治术; C 类: 开腹

\* 通讯作者: 13517401858, 2320990685@qq.com

结直肠癌根治术; D 类: 开腹结直肠癌根治术加预防性回肠造瘘术; E 类: 回肠造瘘回纳术。3 例因不符合纳入标准而误纳入者予以剔除, 实际完成 197 例。试验组 98 例, 其中男 62 例, 女 36 例; 直肠癌 53 例, 结肠癌 45 例; 手术分类: A 类 9 例, B 类 29 例, C 类 40, D 类 10, E 类 10 例; 年龄 20 ~ 79 岁, 平均  $(55.37 \pm 10.40)$  岁; 病程 1 ~ 17 个月, 平均  $(7.08 \pm 3.04)$  个月。对照组 99 例, 其中男 61 例, 女 38 例; 直肠癌 55 例, 结肠癌 44 例; 手术分类: A 类 10 例, B 类 30 例, C 类 39, D 类 10, E 类 10 例; 年龄 21 ~ 80 岁, 平均  $(58.26 \pm 11.22)$  岁; 病程 2 ~ 16 个月, 平均  $(6.96 \pm 3.15)$  个月。两组患者一般资料比较, 差异均无统计学意义, 具有可比性 ( $P > 0.05$ )。

## 2 方法

### 2.1 试验设计

用多中心、前瞻性、随机对照、双盲的研究方法, 以 1 : 1 比例进行随机对照研究, 在检验水准  $\alpha = 0.05$ , 检验效能  $\beta = 0.1$  的情况下, 充分考虑到病例脱落的影响<sup>[4]</sup>, 初步确定样本量为 200 例。并根据上一年同期各类型手术的数量确定其占比: A 类、D 类及 E 类手术例数为 20 例, B 类 60 例、C 类为 80 例。入组患者采用中心分层、区组随机化的方法按照随机数字表法分为两组, 随机编码表由统计单位建立, 盲底密封, 交临床试验责任单位湖南省中医院肛肠科指定专人妥善保管。

### 2.2 治疗方法

试验组于手术结束后 6 ~ 12 h 开始少量多次 (10 ml/次) 口服或经胃管给予枳实通降颗粒 (由枳实 6g、乌药 10g、大腹皮 10g、木香 6g、黄柏 6g、三七 3g、西洋参 6g 等药组成, 制成 50 ml, 已申请专利: 201710011006.2), 每日 1 剂, 连用 4 天。对照组仅口服等量安慰剂, 疗程同试验组。治疗药物及安慰剂均由湖南省中医院药剂科提供, 安慰剂的制备方法参考相关文献<sup>[5]</sup>, 以与原药等量焦大米为辅料加矫色剂 (食用焦糖) 及矫味剂 (食品添加剂蔗糖八乙酸酯) 制成, 成品颜色及口味与治疗药物类似, 外包装一致。研究期间禁止使用增强或抑制胃肠动力药物或其他治疗措施。

围手术期均行常规治疗, 包括抗生素预防感染、质子泵抑制剂及补液、胃肠外营养等处理, 鼓励术后早期下床活动; 术后采用统一静脉镇痛方案, 均选择枸橼酸舒芬太尼注射液 (国药准字 H20054171, 宜昌人福药业有限责任公司), 由麻

醉科统一配置的镇痛泵。患者术前均不留置胃管 (右半结肠切除术除外), 待肛门排气后即开始进食流质饮食, 如无不适则于 48 h 后改半流质饮食并停止肠外营养及质子泵抑制剂, 如其后 24 h 内有腹胀等反应, 则重新改流质饮食或予其他处理措施直至恢复半流质饮食。所有发生术后早期炎性肠梗阻的患者均予胃肠减压、静脉营养等常规治疗, 试验组则在常规治疗的基础上加用枳实通降颗粒口服, 用法同前。

### 2.3 观察指标及方法

2.3.1 术后恢复情况 1) 术后肠鸣音恢复的时间: 手术结束至肠鸣音恢复时间。2) 术后首次肛门排气时间: 手术结束至患者肛门排气的时间。3) 术后首次排便时间: 手术结束至患者排便的时间。4) 术后进食固体饮食的时间: 待肛门排气后即开始进食流质饮食, 如无不适则于 48 小时后改半流质饮食并停止肠外营养及质子泵抑制剂, 如其后 24 小时内无腹胀等反应, 首次进食半流质饮食的时间则为首次进食固体食物时间。观察方法: 术前由专人负责对患者及其家属做好培训工作, 采取专人听诊检查与患者报告相结合的方式进行观察并做好记录。从术后第 1 天开始听诊, 记录肠鸣音达到 3 次/3 min 的最早时间点及第一次排气排便时间和恢复进食固体食物时间。

2.3.2 术后住院天数 记录两组患者术后住院天数。

2.3.3 术后早期炎性肠梗阻发生情况 术后早期炎性肠梗阻的诊断标准参考文献<sup>[6]</sup>。

2.3.4 安全性 于术后第 1、3、5 天查血常规、电解质、降钙素原; 第 3、5 天复查尿常规、肝肾功能及心电图, 并记录药物不良事件及并发症。不良事件及并发症观察期限为术后 15 天, 如已出院则采用电话随访观察。以丙氨酸氨基转移酶 (ALT)  $> 40$  U/L 或门冬氨酸氨基转移酶 (AST)  $> 40$  U/L 为肝功能异常, 以血肌酐 (Cr)  $> 7.1$  mmol/L、尿素氮 (BUN)  $> 100$   $\mu$ mol/L 为肾功能异常标准。

### 2.4 统计学方法

采用 SPSS 21.0 统计软件进行分析。计量资料正态分布且方差齐则采用  $t$  检验, 否则采用 Mann-Whitney  $U$  法检验; 计数资料采用 Pearson  $\chi^2$  检验, 当样本量  $< 40$  或理论频数  $< 1$  时采用 Fisher 确切法检验。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 3 结果

### 3.1 两组患者术后恢复情况

试验组患者术后肠鸣音恢复时间、首次排气时

间、首次排便时间及术后首次进食固体食物时间早于对照组 ( $P < 0.01$ )。且各类手术分类后两组患者比较, 试验组均优于对照组 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。详见表 1、表 2。

### 3.2 两组患者术后早期炎性肠梗阻发生情况

对照组术后早期炎性肠梗阻发生 6 例, 试验组发生 4 例。两组在术后早期炎性肠梗阻的发病率比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

### 3.3 两组患者住院时间比较

试验组平均住院时间为 ( $14.00 \pm 0.82$ ) 天, 明显短于对照组的 ( $19.33 \pm 3.98$ ) 天 ( $P < 0.05$ )。

### 3.4 两组安全性指标比较

除术后早期炎性肠梗阻外, 试验组有 2 例肺部感染, 1 例吻合口瘘; 对照组肺部感染 1 例, 吻合口瘘 2 例。试验组肝功能异常 2 例, 肾功能异常 3 例; 对照组肝功能异常 2 例, 肾功能异常 2 例。两组并发症及肝肾功能异常发生情况比较, 差异均无统计学意义。排除术前行放化疗及行升白细胞治疗的患者 (其中试验组 6 例, 对照组 8 例), 两组比较, 术后第 5 天试验组降钙素原下降较对照组明显, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 其余时间点

两组比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 3。

## 4 讨论

1906 年 Finney 首次提出了术后肠梗阻的概念<sup>[9]</sup>。研究证实, 其根本和重要的机制是肠管暴露和手术操作引起的局部无菌性炎症反应<sup>[10]</sup>。国内研究者为从治疗上区别于其他肠梗阻而提出了术后早期炎性肠梗阻的概念, 确定了以保守治疗为主的治疗原则<sup>[11]</sup>, 但因其恢复时间长, 治疗手段较少而一直困扰着临床。近年来, 随着快速康复外科理念的推广应用, 在有效缩短患者术后康复时间的同时, 也面临着部分患者疗效差、术后炎性肠梗阻的发生率也无明显下降的困境<sup>[12]</sup>。

中医学认为, 术后胃肠功能障碍及术后炎性肠梗阻属虚实夹杂之证。手术耗血伤气, 术后禁食, 气血生化不足, 致气血虚弱为本; 术中经脉受损, 瘀血内停, 化湿生热, 阻滞气血, 致腑气不通为标。故病机当属本虚标实、虚实夹杂。枳实通降颗粒是由《医方考》五磨饮子去沉香合《医学正传》三妙散去苍术, 加西洋参、泽泻、三七、甘草而成。全方共奏攻积导滞、行气运下、益气健脾、清热利湿、活血解毒功效, 达到以通为补, 以降为顺

表 1 两组结直肠肿瘤术后患者胃肠功能恢复时间比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | 例数 | 肠鸣音恢复时间             | 首次排气时间              | 首次排便时间              | 首次进食固体食物时间          |
|-----|----|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| 试验组 | 98 | $29.94 \pm 14.11^*$ | $46.86 \pm 19.11^*$ | $48.93 \pm 19.64^*$ | $95.87 \pm 19.86^*$ |
| 对照组 | 99 | $58.36 \pm 22.06$   | $74.60 \pm 23.31$   | $76.48 \pm 23.18$   | $123.03 \pm 22.91$  |

注: 与对照组比较, \*  $P < 0.01$

表 2 两组不同手术方式结直肠肿瘤术后患者胃肠功能恢复时间比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 手术类型 | 组别  | 例数 | 肠鸣音恢复时间                | 首次排气时间                 | 首次排便时间                 | 首次进食固体食物时间              |
|------|-----|----|------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|
| A 类  | 试验组 | 9  | $24.50 \pm 13.72^*$    | $36.10 \pm 28.89^{**}$ | $36.70 \pm 20.91^{**}$ | $82.60 \pm 16.14^{**}$  |
|      | 对照组 | 10 | $38.18 \pm 14.06$      | $54.09 \pm 17.33$      | $56.27 \pm 17.76$      | $104.27 \pm 17.68$      |
| B 类  | 试验组 | 29 | $24.59 \pm 9.65^{**}$  | $41.83 \pm 14.27^{**}$ | $43.34 \pm 14.44^{**}$ | $90.86 \pm 14.46^{**}$  |
|      | 对照组 | 30 | $52.47 \pm 13.86$      | $69.47 \pm 16.87$      | $70.77 \pm 16.89$      | $115.80 \pm 17.25$      |
| C 类  | 试验组 | 40 | $36.05 \pm 14.49^{**}$ | $55.4 \pm 19.24^{**}$  | $58.28 \pm 19.61^{**}$ | $105.00 \pm 21.20^{**}$ |
|      | 对照组 | 39 | $67.48 \pm 28.82$      | $81.30 \pm 30.59$      | $82.63 \pm 30.45$      | $129.80 \pm 29.39$      |
| D 类  | 试验组 | 10 | $26.90 \pm 14.74^{**}$ | $43.00 \pm 18.01^{**}$ | $44.20 \pm 17.86^{**}$ | $91.70 \pm 20.88^{**}$  |
|      | 对照组 | 10 | $54.90 \pm 13.23$      | $74.40 \pm 14.03$      | $77.30 \pm 14.07$      | $121.70 \pm 13.78$      |
| E 类  | 试验组 | 10 | $26.70 \pm 14.46^{**}$ | $40.40 \pm 18.23^{**}$ | $43.00 \pm 18.92^{**}$ | $89.00 \pm 14.54^{**}$  |
|      | 对照组 | 10 | $56.70 \pm 8.31$       | $75.90 \pm 10.49$      | $79.60 \pm 10.53$      | $128.40 \pm 13.23$      |

注: A 类: 腹腔镜下结直肠癌根治术加预防性回肠造瘘术; B 类: 腹腔镜下结直肠癌根治术; C 类: 开腹结直肠癌根治术; D 类: 开腹结直肠癌根治术加预防性回肠造瘘术; E 类: 回肠造瘘回纳术; 与对照组比较, \*  $P < 0.05$ ; \*\*  $P < 0.01$

表 3 两组结直肠肿瘤术后患者不同时间降钙素原水平及白细胞计数比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | 例数 | 降钙素原 ( $\mu\text{g/L}$ ) |                 |                   | 白细胞 ( $\times 10^9/\text{L}$ ) |                  |                 |
|-----|----|--------------------------|-----------------|-------------------|--------------------------------|------------------|-----------------|
|     |    | 术后第 1 天                  | 术后第 3 天         | 术后第 5 天           | 术后第 1 天                        | 术后第 3 天          | 术后第 5 天         |
| 试验组 | 92 | $4.90 \pm 6.78$          | $2.18 \pm 3.62$ | $0.36 \pm 0.51^*$ | $13.19 \pm 4.78$               | $10.23 \pm 2.67$ | $6.70 \pm 1.65$ |
| 对照组 | 91 | $4.78 \pm 6.81$          | $2.33 \pm 3.66$ | $0.56 \pm 0.74$   | $12.34 \pm 3.59$               | $11.33 \pm 8.04$ | $7.00 \pm 2.23$ |

注: 与对照组比较, \*  $P < 0.05$

的目的,适用于术后早期炎性肠梗阻的治疗及围手术期预防用药。

本研究结果显示,试验组在术后恢复的首次排气时间等指标上明显优于对照组,且患者术后的住院天数少于对照组,证实枳实通降颗粒可有效促进结直肠肿瘤患者术后胃肠功能恢复并对术后早期炎性肠梗阻的恢复有促进作用。而试验组术后不良事件及肝肾功能异常等不良反应发生情况与对照组比较差异无统计学意义,也初步证实了其安全性。本试验病例数较少,基础实验研究尚未开展,有待于更大样本的临床研究及相关机理探讨。

## 参考文献

- [1] CONN LG. Successful implementation of an enhanced recovery after surgery programme for elective colorectal surgery: a process evaluation of champions' experiences [J]. Implement Sci, 2015, 10(1): 1-11.
- [2] 江志伟,黎介寿. 我国加速康复外科的研究现状 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2016, 19(3): 246-249.
- [3] 何永恒,林仁敬,李正兴,等. 白术七物颗粒治疗结肠慢传输型便秘的多中心临床研究 [J]. 上海中医药杂志, 2013, 47(2): 45-47.

- [4] 林仁敬,谭蕊. 白术七物颗粒对气阴两虚型结肠慢传输型便秘大鼠结肠组织血管活性肠肽及 P 物质的影响 [J]. 中国全科医学, 2016, 19(3): 336-339.
- [5] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局. 结直肠癌诊疗规范(2015 年版) [J]. 中华外科杂志, 2015, 53(12): 881-894.
- [6] 韩梅,杨国彦,王禹毅,等. 中医药临床试验方案设计思路及报告规范 [J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(8): 907-910.
- [7] 黄庆花,肖静,孙艳梅,等. 中药复方安慰剂的制作方法及其质量评价 [J]. 中医杂志, 2015, 56(15): 1294-1297.
- [8] 任建安,李宁. 深入认识术后炎性肠梗阻 [J]. 中国实用外科杂志, 2009, 29(4): 285-286.
- [9] FINNEY JM. IV. Postoperative Ileus [J]. Ann Surg, 1906, 43(6): 870-904.
- [10] COSYNS SMR, SHIVA S, LEFEBVRE RA. Protective effect of exogenous nitrite in postoperative ileus [J]. Br J Pharmacol, 2015, 172(20): 4864-4874.
- [11] 朱维铭,李宁,黎介寿,等. 术后早期炎性肠梗阻的治疗 [J]. 中国实用外科杂志, 2002, 22(4): 29-30.
- [12] SENAGORE AJ. Pathogenesis and clinical and economic consequences of postoperative ileus [J]. Surg Clin North Am, 2012, 92(2): 259-272.

## Zhishi Tongjiang Granule (枳实通降颗粒) on Postoperative Gastrointestinal Function Restoration and Prevention & Treatment on Early Postoperative Inflammatory Ileus in Patients with Colorectal Carcinoma: A Double Center Prospective Study

MO Li<sup>1</sup>, HE Yongheng<sup>2</sup>, KANG Anding<sup>3</sup>, XU Yakun<sup>3</sup>, ZHOU Pinglan<sup>2</sup>, LUO Min<sup>2</sup>, PENG Yali<sup>1</sup>, CHEN Sai<sup>1</sup>  
(1. Hunan University of Chinese Medicine, Hunan 410208; 2. Chinese Medicine Hospital of Hunan Province; 3. Hunan Cancer Hospital)

**ABSTRACT Objective** To evaluate the efficiency and safety of *Zhishi Tongjiang Granule* on postoperative gastrointestinal function restoration and prevention & treatment of early postoperative inflammatory ileus in patients with colorectal carcinoma. **Methods** Multicentric prospective randomized double-blind control method was adopted. One hundred and ninety-seven patients with colorectal carcinoma for surgery were divided into an experimental group (98 patients), and a control group (99 patients). During the perioperative period, both groups were given routine treatment. At 6 to 12 h after operation, the experimental group began to take *Zhishi Tongjiang Granule* (made into 50 ml liquor) orally or through nasogastric tube with small amount frequently, one dose a day. The control group was only given placebo of equal volume. Recovery time of bowel sounds, the first exhaust time, first defecation time, first solid food time, length of hospital stay, and the incidence of intestinal ileus, as well as the occurrence of adverse reactions and complications were recorded. The safety index changes were also observed. **Results** The postoperative recovery time of bowel sounds, the first exhaust time, first defecation time and the first solid food time in the experimental group were significantly shorter than those in the control group ( $P < 0.01$ ). Six cases in the control group and 4 cases in the experimental group had early postoperative inflammatory ileus. The average length of hospital stay in the experimental group was (14 + 0.82) days, which was significantly shorter than (19.33 + 3.98) days in the control group ( $P < 0.05$ ). There were no significant differences in rate of complications and incidence of abnormal liver function between the two groups ( $P > 0.05$ ). On the fifth day after operation, levels of procalcitonin decreased more significantly in the experimental group compared with that in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** *Zhishi Tongjiang Granule* could promote the recovery of gastrointestinal function in patients with colorectal carcinoma after gastrointestinal surgery, and could prevent and treat early postoperative inflammatory ileus with good safety.

**Keywords** colorectal carcinoma; early postoperative inflammatory ileus; gastrointestinal function; *Zhishi Tongjiang Granule* (枳实通降颗粒)

(收稿日期: 2017-01-26; 修回日期: 2017-04-15)

编辑: 焦爽