

正交设计筛选大黄煎剂保留灌肠治疗 肝性脑病最佳方案的研究

邱 华 黄古叶 毛德文 韦艾凌

(广西中医学院第一附属医院肝病治疗中心, 广西壮族自治区南宁市园湖路 2 号, 530023)

[摘 要] **目的** 筛选大黄煎剂保留灌肠治疗肝性脑病的最佳方案, 形成规范化操作过程, 提高临床疗效及稳定性。 **方法** 选择肝性脑病Ⅲ级患者 54 例为研究对象, 按照插管深度 (15cm、20cm、30cm)、保留时间 (30min、60min、120min)、药液温度 (36℃、40℃、45℃)、灌肠后体位 (左侧卧位、平卧位、右侧卧位) 4 因素 3 水平, 利用 $L_9(3^4)$ 正交表安排试验, 将患者分为 9 组, 以肝性脑病患者的平均苏醒时间 (h) 为观察指标, 筛选出最佳的组合方案。 **结果** 大黄煎剂保留灌肠治疗肝性脑病的最佳方案为大黄煎剂 (醋制大黄 30g, 乌梅 30g) 加温至 40℃, 患者取左侧卧位抬高臀部, 将肛管轻柔插入直肠 30cm 以上, 缓慢注入药液, 拔管后用手掐住臀部向肛门挤压, 压迫肛门括约肌 5min, 操作完毕后患者转为右侧卧位, 使药物在肠内尽量保持 120min 以上。 **结论** 大黄煎剂保留灌肠治疗肝性脑病的最佳条件为: 灌肠液保留时间 120min, 插管深度为 30cm, 保留灌肠药液温度为 40℃, 灌肠后右侧卧位; 其中灌肠药液保留时间为影响临床疗效的最主要因素。

[关键词] 大黄煎剂; 保留灌肠; 肝性脑病; 治疗方案

Orthoplan to Screen the Optimum Scheme of Retention Enema in Treatment of Hepatic Encephalopathy with Rhubarb Decoction

QIU Hua, HUANG Guye, MAO Dewen, WEI Ailin

(The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023)

ABSTRACT **Objective** To screen the optimum scheme of retention enema with Rhubarb decoction for hepatic encephalopathy, to form the standard manipulation process, to strengthen the effect and its stability. **Methods** The subjects were those 54 cases of hepatic encephalopathy in grade Ⅲ. Four factors and three levels in the treatment including inserting depth (15cm, 20cm, 30cm), retention time (30min, 60min, 120min), decoction temperature (36℃, 40℃, 45℃), position after retention enema (left side-lying, supine, right side-lying) were scheduled in accordance with the $L_9(3^4)$ orthogonal table. Patients were randomized into 9 groups. The optimum scheme was screened according to the average recovery time (hour) of patients. **Results** The orthoplan makes the optimum scheme screened out. The retention enema with Rhubarb decoction (vinegar processed Rhubarb 30g, Ebony 30g) for hepatic encephalopathy at the temperature 40℃, left side-lying position with the hips raised, gentle insertion of anal tube to a depth of over 30cm, slow injection of the decoction, pressing the hips to the anal direction after the tube removed to make the sphincter ani pressed for 5min, changing to the right side-lying position, and maintaining the decoction in the intestine for over 120min. **Conclusion** The optimum scheme was: retention time over 120min, insertion depth over 30cm, decoction temperature at 40℃, and right side-lying after retention enema. The retention time was the most important factor affecting the effect.

Key Words Rhubarb decoction; Enema; Hepatic encephalopathy; Treatment plan

肝性脑病 (hepatic encephalopathy, HE) 是严重肝病引起的以代谢紊乱为基础、中枢神经系统功能失调为主的临床综合征, 是重症肝病患者的严重并发症和死亡的重要原因之一。我院肝病治疗中心研究人员提出了从大肠论治的“通腑开窍”理论及采用大黄煎剂保留灌肠^[1]。临床实践证实, 大黄煎剂保留灌肠能有效预防和逆转各种类型的, 并具有保肝护肝、减“毒”增效的作用, 整体临床疗效优于西药和传统中医治疗方法, 并具有显著的卫生经济学优势^[2-5]。为进一步提高该治疗技术的疗效及稳定性, 形成规范化的操作规程, 我们

采用正交设计方法进行筛选研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究纳入的 54 例 HE Ⅲ级患者均为广西中医学院第一附属医院肝病治疗中心 2007 年 1 月~2008 年 12 月住院患者, 符合中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学会分会联合修订的《病毒性肝炎防治方案》^[6] 中的 HE Ⅲ级的诊断标准。其中男性 40 例, 女性 14 例, 平均年龄 (48.6±9.1) 岁; 重型肝炎 30 例, 肝硬化失代偿期 18 例, 原发性肝癌 6 例; 平均血氨 (182.3±38.4) $\mu\text{mol/L}$ 。

1.2 研究方法

1.2.1 试验设计 根据前期研究基础及相关文献资

料,影响灌肠临床疗效的因素主要有 4 个:保留灌肠插管深度、保留灌肠时间、保留灌肠药液温度、患者灌肠后体位^[7]。在确保安全性、疗效性及依从性的基础上,每种因素设计 3 个水平,插管深度分别为 15cm、20cm、30cm,保留时间分别为 30min、60min、120min,保留灌肠药液温度分别为 36℃、40℃、45℃,灌肠后体位分为左侧卧位、平卧位、右侧卧位。按正交设计方法,制定出大黄煎剂保留灌肠治疗 HE 治疗方案正交设计表 L₉(3⁴) 正交表,见表 1。

表 1 大黄煎剂保留灌肠治疗 HE 治疗方案正交设计表				
试验号	列 1 深度(H)	列 2 时间(t)	列 3 温度℃(T)	列 4 体位(W)
1	1(H ₁)	1(t ₁)	1(T ₁)	1(W ₁)
2	1(H ₁)	2(t ₂)	2(T ₂)	2(W ₂)
3	1(H ₁)	3(t ₃)	3(T ₃)	3(W ₃)
4	2(H ₂)	1(t ₁)	2(T ₂)	3(W ₃)
5	2(H ₂)	2(t ₂)	3(T ₃)	1(W ₁)
6	2(H ₂)	3(t ₃)	1(T ₁)	2(W ₂)
7	3(H ₃)	1(t ₁)	3(T ₃)	2(W ₂)
8	3(H ₃)	2(t ₂)	1(T ₁)	3(W ₃)
9	3(H ₃)	3(t ₃)	2(T ₂)	1(W ₁)

根据选定正交表中各因素占有列的水平数列,构成实施方案表,按实验号依次进行,共作 9 次实验,每次实验按表中横行的各水平组合进行,所纳入的 54 例 HE Ⅲ级患者根据随机数字表法分为 9 组,每个方案观察 6 个病例。

1.2.2 治疗方法 在一般支持、护肝治疗的基础上,给予大黄煎剂(由醋制大黄 30g、乌梅 30g 组成),保留灌肠,中药饮片由广西中医学院第一附属医院药剂科购入,采用煎药机煎煮 15min,取药液 200ml,压膜袋装,应用时将灌肠液加温,高位保留灌肠,取卧位,每日 2 次,间隔 10~12h。按照试验安排确定每位患者具体灌肠方案,如试验方案 1 为插管深度 15cm,保留时间 30min,药液温度 36℃,灌肠后左侧卧位。

1.3 观察指标

以患者平均苏醒时间为观察指标,记录实验结果数据。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 13.0 进行数据统计分析,计算 K 值和 R 值,K 值表示各因素的相同水平所对应的各试验之和。R 值表示极差,是最大水平试验的均数与最小水平试验的均数之和,R 值越大,表示该因素所起的作用越大,最终确定中药保留灌肠在治疗时间、插管深度、药液温度、灌肠后体位 4 因素的最佳组合形式。

2 结果

2.1 直观分析法

K 表示各因子相同水平试验值之和,比较 K 值大小可知单因素各水平对试验影响的大小。如表 2 示,KH₁(28.900) > KH₂(22.100) > KH₃(16.333),根据专业知识,HE 患者苏醒时间越短治疗效果越好,可知插管深度越深临床疗效越好。同理,Kt₁(31.667) > Kt₂(20.267) > Kt₃(15.400),可知保留时间越长疗效越佳;KT₃(23.167) > KT₁(22.967) > KT₂(21.200),可知药液温度以 40℃为佳;KW₁(26.600) > KW₂(22.267) > KW₃(18.467),灌肠后体位以右侧卧位为佳。因此,最终确定大黄煎剂保留灌肠治疗 HE 的最佳方案为:插管深度为 30cm,灌肠液保留时间 120min,保留灌肠药液温度为 40℃,灌肠后患者取右侧卧位。R 表示极差,比较各因子差值大小,可以了解该因子在试验中所起的主要作用。由表 2 可知 Rt > RH > RW > RT,说明保留时间是影响疗效的关键,插管深度次之,灌肠后体位再次之,而药液温度是影响疗效的次要因素。

表 2 不同实验设计直观分析结果					
所在列	1	2	3	4	平均苏醒
因素	插管深度	保留时间	药液温度	灌肠后体位	时间(h)
实验 1	1	1	1	1	42.8
实验 2	1	2	2	2	25.3
实验 3	1	3	3	3	18.1
实验 4	2	1	2	3	26.1
实验 5	2	2	3	1	24.8
实验 6	2	3	1	2	15.4
实验 7	3	1	3	2	26.1
实验 8	3	2	1	3	10.7
实验 9	3	3	2	1	12.2
均值 1	28.900	31.667	22.967	26.600	
均值 2	22.100	20.267	21.200	22.267	
均值 3	16.333	15.400	23.167	18.467	
极差	12.567	16.267	1.967	8.133	

2.2 方差分析法

本研究选定的因素及水平数符合正交表饱和试验的情况,故依据直观分析结果,以对结果影响最小的药液温度为误差项。由表 3 可知,不同保留灌肠时间及不同插管深度对患者平均苏醒时间均有显著影响,表明二者是影响疗效的关键因素;灌肠后患者的体位对患者平均苏醒时间的影响无统计学差异,表明灌肠后患者的体位对灌肠疗效的影响较小。

表 3 不同观察指标方差分析结果					
因素	方差	自由度	平均方差	F	显著性
插管深度	231.016	2	115.508	36.311	<0.05
保留时间	425.349	2	212.674	66.855	<0.05
灌肠后体位	103.492	2	51.746	16.253	<0.05
误差	6.362	2	3.181		

3 讨论

HE 是肝病患者常见的并发症和死亡原因。现代医学认识到 HE 的发生与严重肝脏疾病时的物质代谢障碍和肝脏解毒功能障碍有关,其中肠道是最重要的毒素来源地,这些毒素被认为是导致中枢神经功能障碍的物质基础。中医学认为 HE 的核心病机是:因感受湿热外邪或饮食不节,或感受疫毒等,肝体受损,肝失疏泄,导致大肠传化功能异常,热毒、瘀血、痰浊等毒邪壅滞大肠,则腑气不通,浊气上冲,携毒上犯于脑,诱发神志改变等症状,可概括为“发于肝,酿于肠,损于脑”,即大肠为本病发病的核心环节。正是基于以上的认识,无论中医或西医均强调灌肠疗法在 HE 治疗过程中的使用,而大黄煎剂是我院治疗 HE 的临床经验方。前期研究证实,该方保留灌肠对重型肝炎、肝硬化、原发性肝癌等疾病诱发的 HE 患者均具有较满意的临床疗效,具有保肝、减“毒”及显著卫生经济学优势。为进一步提高该技术的临床疗效及稳定性,形成规范化的操作规程,本研究开展了多因素及其交互作用关系的系统研究。

正交试验设计(Orthogonal experimental design)是研究多因素多水平的一种设计方法,具有高效率、快速、经济的等优势,在医药领域主要应用于药理、药效学研究。有学者尝试将该方法应用于针灸临床治疗方案的优化研究中。南京中医药大学戴丽娟^[8]对影响针灸治疗中风后假性延髓麻痹的临床疗效的 4 个因素,即针灸时机、选穴配伍、刺激量、针灸疗程,3 个水平做出正交试验,优选出最佳治疗方案,并从血液流变学角度探讨针灸作用机理。郭俊峰^[9]运用正交法筛选出了针灸治疗带状疱疹的最佳治疗方案。我们根据前期研究,确定保留灌肠插管深度、保留灌肠时间、保留灌肠药液温度、患者灌肠后体位 4 个对疗效有影响的因素,并在确保安全性、疗效性及依从性的基础上,利用 L₉(3⁴) 正交表安排试验。结果表明,大黄煎剂保留灌肠治疗 HE 的最佳条件为:灌肠液保留时间 120min,插管深度为 30cm,保留灌肠药液温度为 40℃,灌肠后右侧卧位;其中灌肠药液保留时间为影响临床疗效的最主要

因素。

基于以上研究结果,我们提出大黄煎剂保留灌肠治疗 HE 的规范化操作规程:由药剂科煎制成 200ml/瓶大黄煎剂药液,应用时加温至 40℃,用 50ml 甘油注射器抽取,连接 14 号肛管,润滑前端,患者首先取左侧卧位,抬高臀部 20cm,将肛管轻柔插入直肠 30cm 以上,缓慢注入药液,注液完毕,拔管后用手捂住臀部向肛门挤压,压迫肛门括约肌 5min,在操作完毕后,患者转为右侧卧位,使药物在肠内尽量保持 120min 以上,每日 1 次,7 天为 1 个疗程。

参考文献

[1] 毛德文,武建华,邱华,等.“通腑开窍”法治疗肝性脑病的理论探讨[J].四川中医,2008,26(10):22-24.
[2] 王振常,毛德文,黄古叶,等.加用大黄煎剂灌肠治疗重型肝炎并发肝性脑病疗效观察[J].广西中医学院学报,2006,3(4):13-14.
[3] 刘茵,毛德文,王振常,等.大黄煎剂与乳果糖灌肠治疗肝硬化并发肝性脑病疗效比较[J].中医药导报,2006,8(12):27-28,41.
[4] 黄古叶,龙富立,石清兰,等.大黄煎剂配合人工肝支持系统治疗慢性重型肝炎临床研究[J].辽宁中医杂志,2008,35(10):1537-1538.
[5] 邱华,毛德文,胡振斌,等.肝性脑病灌肠治疗方案的效果和费用分析[J].江苏中医药,2008,40(11):103-104.
[6] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会,肝病学分会.病毒性肝炎防治方案[J].中华肝脏病杂志,2000,8(6):326.
[7] 牛永杰,石玉玲,付春华,等.中药保留灌肠治疗溃疡性结肠炎的疗效影响因素及其改进对策[J].齐齐哈尔医学院学报,2008,29(15):1894-1895.
[8] 戴丽娟.针灸治疗中风后假性延髓麻痹的临床正交设计研究[OB/OL].北京:中国优秀硕士学位论文全文数据库,2006[2009-12-31].<http://epub.cnki.net/grid2008/detail.aspx?QueryID=4&CurRec=1>
[9] 郭俊峰.运用正交法优选针灸治疗带状疱疹有效方案的临床研究[DB/OL].北京:中国优秀硕士学位论文全文数据库,2008[2009-12-31].<http://epub.cnki.net/grid2008/detail.aspx?QueryID=74&CurRec=1>

(收稿日期:2009-12-31;修回日期:2010-04-19)

[编辑:邓媛]

(上接第 980 页)

化瘀。处方:续断 15g,狗脊 40g,淫羊藿 10g,(炒)杜仲 15g,鹿角霜 10g,制附子 10g,桂枝 10g,骨碎补 15g,生地 15g,熟地黄各 12g,赤芍、白芍各 10g,薏苡仁 30g,伸筋草 30g,土鳖虫 10g,干姜 9g,羌活、独活各 10g,防风 10g,牛膝 18g,红花 10g,酸枣仁、远志各 30g。每日 1 剂。7 月 15 日复诊:患者诉腰骶、脊背疼痛、畏寒肢冷、阳痿等

症状明显改善,头晕、失眠多梦、腹胀、大便干、小便清长等症状缓解。前方去红花、酸枣仁、远志,加知母 15g。患者服用 4 个月后,诸症消失,偶因受凉出现腰部轻微不适。门诊随访 1 年未见发作。

<http://www.cnki.net>
(收稿日期:2010-03-25)

[编辑:洪涛]