

急性胆源性感染中医“从肠论治”初探

王永奇¹ 张静喆^{1*} 梁晓强² 孙 逊¹

(1. 上海中医药大学附属龙华医院胆道外科, 上海市宛平南路 725 号, 200032;

2. 上海中医药大学附属龙华医院中医外科研究所)

基金项目: 上海市医学领军人才资助课题(LJ06048); 上海市科委自然科学基金资助项目(11ZR1436800);

教育部高等学校博士点基金(200802680005)

* 通讯作者: zjzzq@sina.com, (021)64385700 转 3815

[摘要] 肠黏膜屏障是急性胆源性感染, 进而演变为系统性炎症反应综合征(SIRS)、多器官功能障碍综合征(MODS)、多器官功能衰竭(MOF)。病程中的重要环节, 具有“清”、“下”功能的中药具有保护和修复肠黏膜屏障的作用, 推理中药泻热通腑之功效与保护肠黏膜屏障存在相关性, 认为中医“从肠论治”可能是急性胆源性感染新的治疗切入点。

[关键词] 急性胆源性感染; 从肠论治; 肠黏膜屏障

急性胆源性感染是胆道外科临床常见的一种急腹症, 是以突发右上腹持续性疼痛, 阵发性加剧, 并向右肩背部放射, 伴有恶心呕吐、寒战发热, 或黄疸等为主的危急重症^[1]。尤其是重症感染, 常可导致系统性炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS), 进一步恶化可演变为多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)或多器官功能衰竭(multiple organ failure, MOF), 具有极高的致残致死率^[2]。目前尽管临床上有抗感染、抗休克、外科手术等综合疗

法, 但疗效仍不尽人意。我们依据中、西医基础理论, 名老中医经验及近年相关研究进展, 将急性胆源性感染的临床治疗切入点由胆道转向肠, 恰当运用具有“清”、“下”功能的中药进行干预, 收到了一定的疗效, 现就其理论作一初步探讨。

1 肠黏膜屏障是急性胆源性感染病情演变走势的重要环节

肠黏膜屏障是指肠道能防止肠腔内的有害物质(主要是细菌和毒素)穿过肠黏膜进入体内其他组织器官和血液循环的结构和功能的总称, 由机械、免

好的临床疗效。这也间接证明了通过糅合证候要素得出的病机结论是正确的。

5 结语

便秘是 PD 最为常见的非运动症状之一, 非运动症状随着 PD 病情的进展而逐渐加重, 严重影响了患者的生活质量。按照中医的常规辨病理论, 便秘在 PD 的辨病辨证过程中只是作为附属症状, 辅助 PD 主体的辨证, 因此, 并未引起对 PD 便秘的足够重视。鉴于此, 我们提出了 PD 非运动症状的非单一辨病辨证方法, 并以便秘为突破口展开更进一步的研究。以期提高 PD 非运动症状的研究地位, 引起人们的广泛关注。目前我们开展的 PD 便秘方面的研究工作, 也证实了这一想法。

参考文献

[1] Ternent CA, Bastawrous AL, Morin NA, et al. Practice parameters for the evaluation and management of constipation[J]. Dis Colon Rectum, 2007, 50(12): 2013—2022.

[2] Cadeddu F, Bentivoglio AR, Brandara F, et al. Outlet type constipation in Parkinson's disease: results of botulinum toxin treatment[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2005, 22(10): 997—1003.

[3] 赵国华, 徐春波, 曾惠敏. 帕金森病非运动症状的辨证思路[J]. 中医杂志, 2008, 49(8): 747—748.

[4] 刘垣, 陈彪. 帕金森病患者中医证候调查[J]. 中医杂志, 2009, 50(8): 728—729.

[5] 赵国华. 再论帕金森病的分期治疗 3 法[J]. 中医杂志, 2005, 46(7): 541—543.

[6] Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease[J]. Lancet Neurol, 2003, 2(2): 107—116.

[7] 朱文锋. 创立以证素为核心的辨证新体系[J]. 湖南中医学院学报, 2004, 24(6): 38.

[8] 张志斌, 王永炎. 辨证方法新体系的建立[J]. 北京中医药大学学报, 2005, 28(1): 1—3.

[9] 王天芳, 吴秀艳, 赵燕, 等. 临床常见疾病中医证候要素分布特点的文献研究[J]. 中华中医药杂志, 2007, 22(9): 594—597.

(收稿日期: 2011-04-02; 修回日期: 2011-06-17)

[编辑: 黄 健]

疫、生物和化学 4 部分构成。在正常生理条件下,肠道依靠其屏障作用,可有效地防止肠内细菌及内毒素发生移位。但在创伤、疾病等情况下,机体处于严重应激状态,肠道的缺血、缺氧最早被累及,且肠黏膜最为敏感和脆弱。有研究显示,肠黏膜屏障功能障碍是影响急性胆源性感染预后的重要因素^[3]。

众所周知,胆道梗阻和细菌感染是急性胆源性感染的主要致病原因。一方面,带有细菌的胆汁可直接反流进入血液,引起全身化脓性感染,大量的细菌毒素引起全身炎症反应,甚至 MODS。并且高浓度的胆汁酸盐具有细胞毒性,会引起肠黏膜上皮细胞损害,加重黏膜的炎症、水肿甚至坏死。另一方面,急性胆源性感染可致炎症细胞释放细胞因子,进而通过“扳机样”作用,触发炎症介质瀑布样级联反应,进一步损伤肠黏膜屏障,引发肠源性细菌与毒素移位,同时肠源性细菌和内毒素移位又促进炎症介质的大量释放,加重肠道屏障的损害,从而二次激发炎症级联反应,形成恶性循环,发生 SIRS,最终导致 MODS 甚至 MOF 直至死亡^[4-6]。有临床研究发现,急性胰腺炎时发生的细菌、感染坏死、MODS 及 MOF 和疾病早期肠黏膜屏障功能障碍密切相关^[7-10]。王代宏等^[11]进行的实验研究亦显示,重症急性胰腺炎早期即有肠道屏障功能损害。本学科前期研究亦发现^[12],急性胆源性感染大鼠肠黏膜上皮有细胞充血、水肿及炎性细胞浸润等肠黏膜损害表现。

肠黏膜屏障是急性胆源性感染病情演变走势的重要环节。因此,保护和修复肠黏膜屏障、维系肠黏膜屏障功能,进而防止肠道菌群和毒素的移位,可能在急性胆源性感染的治疗中占据重要地位。

2 具有“清”、“下”功能的中药在急性胆源性感染中应用

根据急性胆源性感染的临床表现,中医学可将其归属于“胁痛”、“黄疸”、“胆胀”等范畴,病因病机主要为肝胆气郁,疏泄失常,邪热内阻,横克脾土,湿热蕴结;或饮食不节,损伤脾胃,致使脾胃运化失常,湿热蕴结中焦,影响胆腑通降功能。“湿热蕴结,胆腑不通”是本病的基本病机。而“邪从热化”、“热壅肠腑”则是本病变证转归的重要环节。该病早、中期表现为里实热证,病变迅速发展,若失治或误治,即可因热腐成脓、热毒炽盛扩入营血而演变为亡阴、亡阳等危重征象。因此,在急性胆源性感染的早、中期,采用清热攻下之法荡涤实结、清泄郁热,使邪有

出路,是控制该病变证转归之关键,符合中医“六腑以通为用”的原则。余德金等^[13]发现,中药煎剂腹膜炎清(通腑攻下、清热解毒)灌肠可以明显促进急性胆囊炎、急性胆管炎、急性胰腺炎合并 SIRS 患者肠功能恢复,促进肠腔毒性物质排出,减轻细菌和内毒素移位。孟繁铭等^[14]发现,大承气汤可以有效缓解感染所致 SIRS 患者的中毒性肠麻痹,减轻肠黏膜的病理性损害,防止肠内细菌易位。谢晓华等^[15]发现,通腑泻热方在治疗腹部外科疾病并发 SIRS 时,能提高与机体免疫功能直接相关的细胞因子,具有免疫调理和遏制全身炎症反应作用。陈秉烈^[16]用柴胡承气汤治疗急性胆道感染 63 例,治愈率为 28.57%,总有效率为 98.41%,均高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。本学科应用清热通下中药锦红汤治疗急性胆源性感染已有 40 余年,前期临床研究显示,锦红片可以改善重症急性胆源性感染患者的症状体征,降低血浆肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 6 (IL-6)、白细胞介素 8 (IL-8) 等炎性细胞因子水平,抑制过度炎症反应,维持机体促炎症与抗炎症之间的平衡,有利于患者平稳渡过剧烈的急性炎症反应阶段^[2,17-18]。动物实验亦证实,锦红片具有调控急性梗阻性胆管炎大鼠炎症介质与细胞因子的作用,同时在一定程度上减轻小肠的病变^[19-20]。

在急性胆源性感染、SIRS、MODS、MOF 的病程中,内毒素的作用可能比细菌更为重要。早期应用通里攻下中药,可减轻肠源性内毒素血症^[21]。许多实验研究阐述了“热毒”的深刻内涵,明确提出了“内毒素”是中医学中“毒”的重要组成部分之一。为此,王今达^[22-23]提出了“菌毒并治”理论,使用西药强有力的杀菌作用迅速控制感染,同时利用中药的解毒作用,消除内毒素引起的中毒,以达到“菌毒并治”的目的,防止机体各系统出现功能衰竭。李军茹^[24]发现,大柴胡汤(和解少阳、内泻热结)可促进 MODS 患者胃肠功能恢复,明显降低血浆的内毒素水平,认为其机理可能与保护肠黏膜屏障和防治肠道细菌易位有关。汤彦等^[25]发现,大黄对 SIRS/MODS 患者有保护胃肠道黏膜的作用,可以防治内毒素的播散。

因此,治疗急性胆源性感染的中药多以“清”“下”作用为主,是通过保护肠黏膜屏障功能,进而防止细菌和内毒素移位入血,避免对机体造成“二次打击”来发挥作用的。

3 中医“从肠论治”是急性胆源性感染新的治疗切入点

中医认为,急性胆源性感染的病因病机为:胆腑不通、邪热横逆脾土、湿热内蕴、热壅肠腑,病位在胆和肠,该病早、中期表现为里实热证,病变迅速发展,若失治或误治,即可因热腐成脓、热毒炽盛扩入营血而演变为亡阴、亡阳等危重征象。这种邪正交争、邪盛正衰的过程,酷似现代医学的急性胆源性感染,进而演变为 SIRS、MODS、MOF 之过程。而肠黏膜屏障是急性胆源性感染病情演变走势的重要环节。因此,本学科在名老中医治疗经验基础上,根据中医“六腑以通为用,以降为顺”的理论,结合现代医学相关研究的最新进展和关注点,将中药泻热通腑之功效与保护肠黏膜屏障相联系。推测后者是前者的主要作用靶点及物质基础,认为中医“从肠论治”是急性胆源性感染新的治疗切入点。应用清热通下中药治疗急性胆源性感染 40 余年,临床疗效满意,但具有“清”、“下”功能的中药在急性胆源性感染治疗中如何保护肠黏膜上皮细胞和维系肠黏膜屏障功能的作用机理尚未阐明,同时该论点也需要进一步开展循证医学支持。

参考文献

- [1] 吴咸中. 腹部外科实践[M]. 天津:天津科学技术出版社, 2004:1164—1175.
- [2] 牛颖,方邦江,周爽. 胆源性感染全身性炎症反应外周血 IL-2、IL-6、IL-8、TNF- α 的水平变化及其意义[J]. 医学理论与实践, 2004, 17(2):140—141.
- [3] 丁凯,李维勤. 重症急性胰腺炎病人的肠黏膜屏障功能障碍[J]. 肠外与肠内营养, 2008, 15(6):373—396.
- [4] O'Hara JR, Buret AG. Mechanisms of intestinal tight junctional disruption during infection[J]. Front Biosci, 2008, 13:7008—7021.
- [5] Alhan E, Turkyilmaz S, Ercin C, et al. Effects of omega-3 fatty acids on acute necrotizing pancreatitis in rats[J]. Eur Surg Res, 2006, 38(3):314—321.
- [6] Samak G, Suzuki T, Bhargava A, et al. c-Jun NH2-terminal kinase-2 mediates osmotic stress-induced tight junction disruption in the intestinal epithelium[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2010, 299(3):572—584.
- [7] Besselink MG, van Santvoort HC, Renooij W, et al. Intestinal barrier dysfunction in a randomized trial of a specific probiotic composition in acute pancreatitis[J]. Ann Surg, 2009, 250(5):712—719.
- [8] Farmer DG, Venick RS. Morbidity and mortality associated with chronic intestinal failure[J]. Transplantation, 2008, 85(10):1385—1386.
- [9] Liu HY, Li WQ, Wang XY, et al. Early gut mucosal dysfunction in patients with acute pancreatitis[J]. Pancreas, 2008, 36(2):192—196.
- [10] Rychter JW, van Minnen LP, Verheem A, et al. Pretreatment but not treatment with probiotics abolishes mouse intestinal barrier dysfunction in acute pancreatitis[J]. Surgery, 2009, 145(2):157—167.
- [11] 王代宏, 张训臣. 重症急性胰腺炎时细胞因子与肠源性细菌和内毒素移位的实验研究[J]. 中国医师杂志, 2004, 6(8):1051.
- [12] 张静喆, 章学林, 高炬. 清热通下中药对胆管炎大鼠肠屏障保护和炎症反应调控的研究[J]. 中西医结合学报, 2005, 3(3):211—215.
- [13] 余德金, 施亦农, 吴丽. “腹炎清”灌肠对急性腹腔感染合并 SIRS 患者肠功能及部分炎症介质的影响[J]. 江苏中医药, 2009, 41(11):13—14.
- [14] 孟繁铭, 吴云霞. SIRS 干预在外科重症感染治疗中的应用进展[J]. 山东医药, 2008, 48(26):116.
- [15] 谢晓华, 程宇星, 周文高. 通腑泻热方治疗腹部外科疾病并发全身炎症反应综合征的临床观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2006, 26(7):594—596.
- [16] 陈秉烈. 柴胡承气汤治疗急性胆道感染 63 例[J]. 上海中医药杂志, 2010, 44(5):65.
- [17] 牛颖, 章学林, 方邦江. 锦红汤对急性胆源性感染全身性炎症反应综合症的调节作用[J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(8):707—708.
- [18] 牛颖, 方邦江, 周爽. 锦红汤对急性胆源性感染中全身性炎症反应免疫调节作用的影响[J]. 湖北中医杂志, 2004, 26(3):12—13.
- [19] 章学林, 张静喆, 顾宏刚. 大鼠梗阻性胆管炎细胞免疫功能降低及中药锦红片的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2007, 15(18):2050—2053.
- [20] 张静喆, 章学林, 高炬. 锦红片对胆管炎大鼠胸腺的影响[J]. 中西医结合学报, 2007, 5(2):174—178.
- [21] 汪晓明, 张福忠, 于庆生, 等. 疏肝利胆汤对急性胆道感染的治疗作用[J]. 中医药临床杂志, 2008, 20(3):266—267.
- [22] 王今达, 崔乃杰, 高天元, 等. “菌毒并治”新理论临床应用价值的验证——“菌毒并治”治疗感染性多系统脏器衰竭 50 例的疗效观察[J]. 中国危重病急救医学, 1989, 1(1):58.
- [23] 王今达, 雪琳. 细菌、内毒素、炎性介质并治——治疗重症脓毒病的新对策[J]. 中国危重病急救医学, 1998, 10(6):323—325.
- [24] 李军茹. 大柴胡汤加味治疗多脏器功能失常综合征及对血浆内毒素影响的观察[J]. 浙江中医杂志, 2005, 40(6):264—265.
- [25] 汤彦, 向小卫, 申国璋, 等. 大黄对全身炎症反应综合征患者凝血功能的影响[J]. 微循环学杂志, 2005, 15(1):72—73.

(收稿日期:2011-04-30;修回日期:2011-06-14)

[编辑:黄 健]