

• 临床研究 •

中医综合方案治疗抗生素相关性腹泻 46 例临床研究

高培阳 何成诗* 黄晓波 张 川

成都中医药大学附属医院, 四川省成都市十二桥路 39 号, 610072)

基金项目: 四川省科技厅科技支撑项目课题(2010SZ0140)

* 通讯作者: wx8297187@163.com, 18980025566

[摘要] 目的 观察中医综合方案治疗重症监护病房(ICU)内抗生素相关性腹泻(AAD)的临床疗效。方法 收集 ICU 住院期间出现 AAD 的患者 90 例, 随机分为治疗组 46 例, 对照组 44 例。两组均给予内科基础治疗, 治疗组中脾肾阳虚证给予加味胃关煎; 风湿相搏、正虚邪犯证给予加味人参败毒散治疗, 每日 1 剂, 分 4 次鼻饲或口服。对照组给予金双歧 20 000 万 IU、甲硝唑 400 mg 或万古霉素 0.5 g 鼻饲或口服, 每日 3 次。两组均治疗 7 天, 观察两组患者治疗腹泻的起效时间、腹泻程度积分、临床疗效。结果 治疗组患者药物起效时间 $[(2.64 \pm 1.79)d]$ 早于对照组 $[(3.77 \pm 1.45)d]$ ($P < 0.05$)。两组治疗后腹泻程度积分第 3、5、7 天与治疗第 1 天比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 治疗组与对照组治疗后第 3、5、7 天比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。治疗组临床疗效总有效率 91.3%, 对照组总有效率 63.64%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 中医综合方案治疗 ICU 内 AAD 可明显缩短药物起效时间, 降低腹泻程度积分, 提高临床疗效。

[关键词] 重症监护病房; 抗生素相关性腹泻; 中医综合方案; 辨证治疗

Clinical Observation on TCM Comprehensive Treatment for 46 Cases of Antibiotic-Associated Diarrhea

GAO Peiyang, HE Chengshi, HUANG Xiaobo, ZHANG Chuan

(Teaching Hospital of Chengdu University of TCM, Sichuan Province 610072)

ABSTRACT **Objective** To observe the therapeutic effect of TCM comprehensive treatment on antibiotic-associated diarrhea (AAD) in intensive care unit (ICU). **Methods** Ninety cases of AAD in 3 ICUs were randomized into treatment group of 46 cases and control group of 44 cases. Both groups were given basic medical treatment. The treatment group was nasally fed or orally taken corresponding formula according to syndrome pattern 4 times daily. Jiawei Weiguan Brew (Supplemented Stomach Gate Brew) was given to the patients with spleen-kidney yang deficiency pattern. Jiawei Renshen Baidu Powder (Supplemented Ginseng Toxin-Vanquishing Powder) was given to the patients with wind-damp mutual contention and right deficiency evil invading pattern. The control group was nasally fed or orally taken 200 million IU Jinshuangqi (Combined Bifidobacterium, Lactobacillus and Streptococcus Thermophilus Tablet), 400 mg metronidazole or 0.5 g vancomycin three times daily. Both groups were treated for 7 days. The onset time, diarrhea degree integral and comprehensive therapeutic effect was observed. **Results** The effect-initiating time in the treatment group was $(2.64 \pm 1.79)d$, significantly shorter than that in the control group of $(3.77 \pm 1.45)d$, with significant difference ($P < 0.05$). The diarrhea degree integrals on the 3rd, 5th and 7th day after treatment were significantly lower than those on the 1st day after treatment in both groups ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), especially in the treatment group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The total effective rate of the treatment group and control group was 91.3% and 63.64% respectively, with significant difference between groups ($P < 0.05$). **Conclusion** TCM comprehensive treatment for AAD in ICU can obviously shorten the effect-initiating time, decrease the diarrhea integral and improve therapeutic effect.

Keywords intensive care unit; antibiotic-associated diarrhea; TCM comprehensive treatment; administer treatment according to pattern

近年来, 由于广谱抗生素使用不当或疗程过长, 导致对药物敏感的肠道内正常菌群受到不同程度的抑制, 而不敏感的条件致病菌, 如肠杆菌、葡萄球菌、白色念珠菌等或一些外来的机会菌趁机大量繁殖, 导致菌群失调, 从而引起腹泻的症状称为抗生素

相关性腹泻(AAD)^[1]。国外报道 AAD 罹患率为 5%~30%, 老年患者可高达 40%^[2-3]。重症监护病房(ICU)收治的多为重症感染、休克或多脏器功能障碍的危重患者, 因病情需要而必须选用广谱抗生素或联合使用抗生素, 同时住院时间长、侵袭性操

作多、大量抗酸剂应用及灌肠术、长期饮食减少或禁食等因素导致肠黏膜屏障受损,影响肠道的正常菌群,增加了 AAD 的发生^[4]。ICU 患者 AAD 的发生率为 11.7%,AAD 既加重了患者原有的病情,延长了病程,又增加了患者的经济负担^[5]。我们对 ICU 住院期间的 90 例重症并发 AAD 患者使用中医综合方案治疗,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

收集 2010 年 1 月至 2011 年 6 月成都中医药大学附属医院、四川省人民医院、成都市第三人民医院 ICU 收治的 ADD 患者 90 例。按照随机数字表法分为治疗组 46 例,对照组 44 例。治疗组男 24 例,女 22 例;年龄 40~78 岁,平均年龄(62.98±9.21)岁;病程 2~6d,平均病程(4.38±0.36)d;急性生理学与慢性健康状况评分(APACHE II 评分)^[6](20.07±3.24)分;腹泻程度积分^[7](12.26±4.95)分。对照组男 22 例,女 22 例;年龄 42~80 岁,平均年龄(64.17±11.86)岁;病程 1~5d,平均病程(4.22±0.54)d;APACHE II 评分(21.16±4.18)分;腹泻程度积分(11.52±4.13)分。两组患者临床资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准与中医辨证标准

西医诊断标准参照《医院感染诊断标准(试行)》^[1]中的抗菌药物相关性腹泻诊断标准。

中医辨证标准参照《中医内科学》^[8]“泄泻”的诊断标准。脾肾阳虚证:①糊状便或泻下完谷,或腹痛、腹胀;②面色萎黄,神疲倦怠,形寒肢冷,腰酸膝软;③舌淡苔白或滑;④脉沉细。风湿相搏、正虚邪犯证:①腹泻水样便,腹痛,腹胀;②恶寒发热,口渴;③舌质淡红,苔白腻;④脉滑数或濡数。上述各项必须具备第 1 项,兼具其余各项中的 1 项,即可诊断。

1.3 纳入标准

符合上述诊断标准与中医辨证标准;年龄 18~80 岁;签署知情同意书。

1.4 排除标准

妊娠期或哺乳期妇女;对方案中使用的药物过敏者;目前正在参加其他药物研究者;合并有可导致腹泻的肝肾、造血系统、内分泌系统等严重疾病患者;血红蛋白(HGB)<60 g/L;入院时即有昏迷、休克、消化道出血、弥散性血管内凝血、肺性脑病、肺栓塞等严重并发症,预计生存时间少于 24 h 者。

2 方法

2.1 治疗方法

两组均施以内科基础治疗(包括根据病情需要给予抗感染、肠内外营养、维持水盐电解质平衡、维持热卡平衡、尽量维持白蛋白>30 g/L 等)。

治疗组:脾肾阳虚证使用加味胃关煎温肾健脾、固涩止泻。处方:炮附片 30 g,炒白术 20 g,干姜 15 g,白扁豆 15 g,山药 20 g,熟地黄 20 g,茯苓 15 g,五味子 15 g,罂粟壳 10 g,炙甘草 10 g;风湿相搏、正虚邪犯证使用加味人参败毒散胜湿止泄、益气散寒解表。处方:羌活 20 g,独活 15 g,川芎 15 g,柴胡 15 g,升麻 15 g,桔梗 15 g,枳壳 15 g,前胡 15 g,茯苓 15 g,防风 15 g,党参 30 g,甘草 9 g。所有药物均采用免煎颗粒,批号:0912230,由四川绿色药业科技发展股份有限公司提供。服用方法:每日 1 剂,以 200 ml 水将药物稀释,每次 50 ml 鼻饲或口服,每日 4 次,共治疗 7 d。

对照组:根据大便培养结果及药敏选用甲硝唑(由重庆佳辰生物工程有限公司生产,国药准字 H50020252)400 mg 或万古霉素(由 Eli Lilly Japan K. K 日本生产,文号:WMZ1410)0.5 g,双歧杆菌乳杆菌三联活菌片(金双歧,由内蒙古双奇药业股份有限公司生产,国药准字 S19980004)20 000 万 IU 鼻饲或口服,每日 3 次,共治疗 7 d。

2.2 观察指标与方法

采用腹泻程度积分表^[7]观察治疗后第 1、3、5、7 天腹泻情况;治疗后第 1 天起观察药物起效时间,同时记录不良反应。

2.3 疗效判定标准

参照《中药新药临床研究指导原则》^[7]拟定,采用尼莫地平评分法。即疗效指数=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分×100%。①临床痊愈:疗效指数为 90%~100%;②显效:疗效指数为 70%~89%;③有效:疗效指数为 30%~69%;④无效:疗效指数为<30%。

2.4 统计学方法

使用 SPSS 19.0 统计软件进行统计学处理。计数资料采用卡方检验。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,符合正态分布者采用 t 检验,不符合正态分布者采用秩和检验。

3 结果

3.1 两组患者药物起效时间比较

治疗组患者起效时间为(2.64±1.79)d,对照组

患者起效时间(3.77 ± 1.45)d, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$), 治疗组明显短于对照组。

3.2 两组患者治疗前后腹泻程度积分比较

表 2 示, 与治疗前比较, 治疗组治疗后第 1、3、5、7 天腹泻程度积分明显下降($P < 0.01$), 对照组治疗后 3、5、7 天亦下降($P < 0.01$); 两组治疗后第 3、5、7 天与治疗前第 1 天比较差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 治疗组与对照组治疗后第 3、5、7 天比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

表 1 两组患者治疗前后不同时间
腹泻程度积分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

时间	治疗组(46 例)	对照组(44 例)
治疗前	12.26 $\pm$ 4.95	11.52 $\pm$ 4.13
治疗 1 天	9.22 $\pm$ 5.12*	10.66 $\pm$ 4.67
治疗 3 天	4.15 $\pm$ 3.75* $\Delta\Delta\#$	7.89 $\pm$ 4.81* Δ
治疗 5 天	2.60 $\pm$ 2.52* $\Delta\Delta\#$	6.35 $\pm$ 5.13* Δ
治疗 7 天	2.23 $\pm$ 1.92* $\Delta\Delta\#$	4.14 $\pm$ 3.22* $\Delta\Delta$

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.01$; 与本组治疗第 1 天比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$; 与对照组同时间比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$

3.3 两组患者临床疗效比较

治疗组总有效率 91.3%, 对照组总有效率 63.64%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$), 治疗组明显优于对照组。

表 2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	例数	治愈	显效	有效	无效	总有效
治疗组	46	19(41.3)	11(23.91)	12(26.09)	4(8.7)	42(91.3)
对照组	44	9(20.45)	7(15.91)	12(27.27)	16(36.36)	28(63.64)

3.4 不良反应

两组治疗过程中均未见明显不良反应。

4 讨论

重症患者在伴有严重感染、休克、器官功能不全的情况下, 极容易影响到肠道功能, 导致肠道蠕动减慢, 消化液分泌减少, 肠道免疫功能下降从而导致肠黏膜屏障受损, 厌氧菌生长受到抑制, 条件致病菌大量繁殖, 造成菌群移位、释放内毒素导致内源性感染。抗生素的应用更进一步破坏了肠道细菌的固有生态平衡从而更容易导致腹泻的发生。是若春等^[4]报道 AAD 发病率为 25%, AAD 的发生导致水、电解质紊乱, 易发生肠源性内毒素移位, 导致消化道出血的发生, 加重患者病情, 明显延长 ICU 入住时间, 增加了患者的经济负担, 是当前困惑 ICU 医师的一

个难题。

中医学认为, 泄泻系因人体脏腑功能失调导致体内水液代谢失常所致, 泄泻责之于脾、责之于湿。根据大便的性状, 水样便属于风湿相搏, 糊状便属脾肾阳虚。对于 AAD 风湿相搏、正虚邪犯证患者, 我们从湿论治, 选用大剂风药以胜湿止泻, 方用加味人参败毒散治疗。方中羌活、独活为君, 辛温发散, 通治一身上下之风寒湿邪。川芎行气祛风, 柴胡疏散解肌升阳, 升麻升举阳气、清热解毒, 且具发表之功, 三药并为臣药, 助羌活、独活散外邪, 除疼痛。桔梗宣肺, 枳壳降气, 前胡祛痰, 茯苓渗湿, 防风发表散风, 胜湿止痛止泄, 皆为佐助之药。甘草调和诸药, 兼以益气和缓, 为佐使。方中党参扶助正气以驱邪外出, 且散中有补, 以不致耗伤真元, 为佐药。全方胜湿止泄, 益气散寒解表, 有“逆流挽舟”之意。现代药理研究发现, 人参败毒散主要有抗炎、解热、镇痛、护肝等作用。人参败毒散能抑制蛋清所致大鼠足肿胀; 抑制二甲苯所致小鼠耳廓肿胀; 提高大鼠肾上腺胆固醇含量, 对维生素 C 含量也有升高趋势; 使大鼠血浆中醛固酮和皮质醇含量下降; 抑制腹腔毛细血管通透性, 提示本方有较好的抗炎作用^[9]。

而对于脾肾阳虚证患者从肾论治, 治以温肾固涩, 方用加味胃关煎。方中附片味辛、甘、热, 入心、肾、脾经, 具有回阳救逆、助阳、补火散寒之功; 炒白术味苦、甘、温, 入脾、胃经, 能补气健脾、燥湿利水, 两药同用能温肾健脾、燥湿利水, 同为君药; 干姜温中散寒, 回阳通脉, 助制附片以助阳散寒; 白扁豆健脾化湿, 辅助白术健脾燥湿之效; 山药甘、平, 益气养阴, 补脾肺肾, 且性兼收涩; 熟地黄性微温, 滋阴、益精, 取“善补阳者, 必于阴中求阳”之意, 四药同为臣药。茯苓利水渗湿, 健脾安神; 五味子敛肺滋阴, 止泻; 罂粟壳涩肠止泻, 三药同为佐助药。炙甘草益气补中, 调和制附片之辛热为使药。全方温肾健脾, 固涩止泻。现代药理研究发现, 胃关煎中制附片可以抑制胃排空, 兴奋离体空肠自发性收缩活动, 而具有胆碱样、组胺样的作用, 同时还能抑制小鼠水浸应激性和大鼠盐酸损伤性胃溃疡的形成^{[10]106}。干姜能抑制大鼠胃液分泌和胃蛋白酶活性, 增加胃黏膜氨基己糖的含量, 促进胃黏膜血流量, 有助于抑制溃疡的形成。同时干姜还具有抗炎的作用^{[10]111}。五味子具有抗溃疡、抗氧化等作用^{[10]246}。

(下转第 938 页)

参考文献

- [1] Patti G, Pasceri V, Colonna G, et al. Atorvastatin pre-treatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention; results of the ARMYDA-ACS randomized trial[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 49(12): 1272-1278.
- [2] 中西医结合学会心血管分会. 冠心病中医辨证标准[J]. 中西医结合杂志, 1991, 11(5): 257-258.
- [3] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 68-73.
- [4] 柯元南, 陈纪林. 不稳定性心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(4): 295-304.
- [5] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南[J]. 中华心血管病杂志, 2011, 39(7): 579-616.
- [6] 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(5): 169-172.
- [7] 中国糖尿病防治指南制订委员会. 中国糖尿病防治指南[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2010: 5.
- [8] 刘同想, 孔素平, 廖忠友, 等. 西雅图心绞痛调查量表对冠心病患者机体功能及生活质量的评估研究[J]. 中国行为医学科学, 1997, 6(2): 127-129.
- [9] 袁秀荣, 陈琦, 陆裕德, 等. 心达康片治疗冠心病心绞痛(心血瘀阻证)的多中心随机单盲平行对照试验[J]. 上海中医药杂志, 2006, 40(2): 8-11.
- [10] 中西医结合治疗冠心病心绞痛及心律失常座谈会. 冠心病心绞痛及心电图疗效判定标准[J]. 医学研究通讯, 1979, 8(12): 17-19.
- [11] Gu D, Gupta A, Muntner P, et al. Prevalence of cardiovascular disease risk factor clustering among the adult population of China; results from the International Collaborative Study of Cardiovascular Disease in Asia (InterAsia)[J]. Circulation, 2005, 112(5): 658-665.
- [12] Murray CJ, Lopez AD, Jamison DT. The global burden of disease: summary results, sensitivity analysis and future directions[J]. Bull World Health Organ, 1994, 72(3): 495-509.
- [13] Nallamothu BK, Bates ER. Periprocedural myocardial infarction and mortality: causality versus association[J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 42(6): 1412-1414.
- [14] 徐国钧. 生药学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1987: 300.
- [15] 王建新. 速效救心丸抗海拔缺氧作用的实验研究[J]. 青海医学院学报, 2006, 27(2): 107-109.
- [16] 关晶, 曲竹秋, 王莎莎. 速效救心丸对动脉粥样硬化大鼠干预作用的实验研究[J]. 天津中医药, 2009, 26(6): 486-488.
- [17] Wang YN, Che SM, Ma AQ. Clinical significance of serum cytokines IL-1beta, sIL-2R, IL-6, TNF-alpha, and IFN-gamma in acute coronary syndrome[J]. Chin Med Sci J, 2004, 19(2): 120-124.
- [18] 王肖龙, 刘永明, 朱谷晶, 等. 速效救心丸对急性冠脉综合征患者早期经皮冠状动脉介入效果的影响研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 33(11): 1485-1489.
- (收稿日期: 2012-12-31; 修回日期: 2013-02-20)
- [编辑: 叶晨]

(上接第 934 页)

本研究结果显示, 中医药在治疗 AAD 方面具有显著的效果, 治疗组患者起效时间明显早于对照组($P < 0.05$); 治疗组治疗后第 3、5、7 天腹泻程度积分与对照组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。因此, AAD 患者从中医湿和肾论治的方法, 辨证使用中医药治疗值得在 ICU 中推广。

参考文献

- [1] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行)[J]. 中华医学杂志, 2001, 81(5): 314-320.
- [2] McFarland LV. Epidemiology, risk factor and treatments for antibiotic-associated diarrhea [J]. Diagn Dis, 1998, 16(5): 292-307.
- [3] Wistrom J, Norrby SR, Mvle EB, et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study[J]. Antimicrob chemother, 2001, 47(1): 43-50.
- [4] 是若春, 张新征, 方雷, 等. 重症监护室抗生素相关性腹泻临床分析[J]. 中华全科医师杂志, 2006, 5(1): 23-26.
- [5] 吴铁军, 刘志军, 赵玉敏, 等. 综合重症监护治疗病房患者发生腹泻的相关因素分析[J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16(12): 747-749.
- [6] Knaus WA, Draper EA, Wanger DP, et al. APACHE II: a severity of classification system[J]. Crit Care Med, 1985, 13(40): 818-829.
- [7] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 中国医药科技出版社, 2002: 139-143.
- [8] 周仲瑛. 中医内科学[M]. 12 版. 北京: 中国中医药出版社, 2005: 245.
- [9] 曾南. 人参败毒散的抗炎作用及其机理研究[J]. 中药药理与临床, 1992, 8(增刊): 12.
- [10] 侯家玉. 中药药理学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2004.
- (收稿日期: 2012-12-31; 修回日期: 2013-04-02)
- [编辑: 侯建春]