

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2024.21.009

临床研究

大承气汤治疗原发性和非原发性急性肠梗阻合理剂量的随机对照、双盲、多中心临床研究

安学冬¹, 张楠², 段丽云³, 于向阳², 周振理², 连凤梅¹, 崔乃强², 仝小林¹✉

1. 中国中医科学院广安门医院, 北京市西城区北线阁5号, 100053; 2. 天津市南开医院; 3. 山东中医药大学

[摘要] **目的** 通过开展随机、双盲、剂量平行对照、多中心临床研究, 明确大承气汤治疗急性肠梗阻的合理剂量, 为临床合理选择大承气汤剂量提供证据支持。**方法** 基于大承气汤的临床基础常用剂量, 设置低剂量(大黄12 g、厚朴9 g、枳实9 g、芒硝4.5 g)、中剂量(大黄36 g、厚朴27 g、枳实27 g、芒硝13.5 g)、高剂量(大黄60 g、厚朴45 g、枳实45 g、芒硝22.5 g) 3个组。将149例急性肠梗阻阳明腑实证患者按照分层区组随机方法以1:1:1的比例分配到3个组中, 对患者和医生均设盲。各组均在西医常规治疗基础上, 将每剂大承气汤生药提取制作成12袋颗粒剂, 每6 h口服或通过胃导管注射1次, 每次3袋, 连续3天。治疗后分别统计原发性急性肠梗阻和非原发性急性肠梗阻患者各自3组的观察指标, 并采用全分析集(FAS)和符合方案集(PPS)进行分析。主要疗效指标为治疗后恢复自主排便及自主排气时间; 次要疗效指标为自主排便理想率、自主排气理想率; 记录研究过程中不良事件的发生情况, 采用安全分析集(SS)分析。**结果** 共有91例原发性急性肠梗阻患者和58例非原发性急性肠梗阻患者进入FAS和SS分析, 80例原发性肠梗阻患者和56例非原发性肠梗阻进入PPS分析。FAS和PPS分析均显示, 原发性急性肠梗阻患者不同剂量组别恢复自主排便及自主排气时间比较, 差异均具有统计学意义($P<0.01$), 其中高剂量组、中剂量组均低于低剂量组($P<0.05$); 3组自主排便理想率、自主排气理想率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。非原发性急性肠梗阻患者的FAS和PPS分析结果与原发性急性肠梗阻结果一致。原发性急性肠梗阻患者发生5例不良事件(低剂量组3例, 中剂量组1例, 高剂量组1例, 主要表现为腹胀、腹痛), 不良事件发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。非原发性急性肠梗阻患者未发生不良事件。**结论** 临床可用大承气汤中剂量作为原发性急性肠梗阻患者的较优剂量, 高剂量作为非原发性急性肠梗阻患者的较优剂量, 疗效优势主要体现在以更短的时间恢复自主排便和自主排气, 改善肠道功能。

[关键词] 急性肠梗阻; 大承气汤; 量效关系; 临床研究

急性肠梗阻是指由于肠道内容物的正常循环中断而引起的一系列异常症状和病理变化^[1], 约占急性腹痛类疾病总数的15%^[2], 具有较高的发病率和死亡率^[3]。大承气汤是中医药治疗急性肠梗阻的有效方剂, 但在临床应用过程中其用药剂量经常变化。大承气汤的用药剂量多来自临床经验的总结, 目前仍缺乏直接、高质量的临床研究证据支持。因此, 本研究采用随机、双盲、多中心临床研究设计

方案, 将大承气汤设为低、中、高3种剂量, 以评估大承气汤治疗急性肠梗阻的合理剂量, 为临床合理选用大承气汤的剂量提供高质量证据支持。本研究已通过中国中医科学院广安门医院伦理委员会审批(审批号: 2010第035号)。

1 临床资料

1.1 诊断标准

急性肠梗阻诊断标准参照《黄家驷外科学》^[4]拟定: 1) 症状包括腹痛, 腹胀, 呕吐, 肛门停止排气排便; 2) 体征可见不同程度腹胀, 或有肠型及肠蠕动, 腹壁多软, 可伴有轻压痛, 腹部叩诊多

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(973计划)(2010CB530600)

✉ 通讯作者: tongxiaolin@vip.163.com

呈鼓音,可有气过水声及高声调的金属音;3)辅助检查:腹部平片示多个肠袢内含有气液面;钡灌肠表现为升结肠异常增粗,横结肠突然变细;腹部CT可见肠管扩张、肠壁增厚的异常改变。

综合考虑临床症状、体格检查、影像学结果和实验室检查区分原发性肠梗阻(即排除既往手术史、肠道疾病等继发因素引起的肠梗阻)和非原发性肠梗阻(即由肿瘤、外伤、感染等继发因素引起的肠梗阻)。

中医辨证标准参照《中医临床诊疗术语 证候部分》^[5]中阳明腑实证的诊断拟定,主症:脘腹痞满或腹胀痛拒按或绕脐痛,大便干结难行或热结旁流;次症:身热或潮热谵语,热厥,高热神昏,汗少或无汗或手足濇然汗出,不恶寒,口干;舌脉:舌红苔黄而干或舌红焦黑起刺,脉沉实有力或沉数或滑数。具备主症1项+次症至少2项,结合舌脉,即可诊断。

1.2 纳入标准

1)符合上述诊断标准和中医辨证标准;2)年龄18~70岁;3)同意参加本研究并签署知情同意书。

1.3 排除标准

1)计划妊娠或妊娠期、哺乳期妇女;2)缺血性、绞窄性或肿瘤导致的肠梗阻;3)过敏体质或对研究所用中药过敏;4)合并精神疾病,滥用、依赖精神活性物质药物和/或酗酒;5)合并严重的心、肺、肝、肾、脑等重要脏器并发症或合并其他原发性疾病,如肝、肾功能受损(血清丙氨酸氨基转移酶、门冬氨酸氨基转移酶>正常值上限的2.5倍,肌酐>正常值)及高血压病控制不良(收缩压>160 mmHg或舒张压>100 mmHg);6)患者处于濒死状态(预估在12 h内死亡);7)正在参加其他临床研究。

1.4 脱落标准

1)研究过程中发生某些合并症、并发症或特殊生理变化,经研究者评估患者需退出本研究;2)患者依从性差,使用药物达不到规定量的80%或超过规定量的120%,或使用研究方案规定的禁用药品;3)研究过程中出现破盲或紧急揭盲;4)治疗未超过24 h即死亡或出院;5)研究过程中患者拒绝接受用药及相关检查,自行退出本研究。

1.5 一般资料

于2010年1月1日至2011年12月31日纳入4家研究中心的急性肠梗阻阳明腑实证患者149例,其中天津市南开医院国家中西医结合胆胰疾病诊治中心33例、天津市南开医院国家中西医融合胃病诊治中心47例、天津市南开医院第四外科中心19例、天津市蓟县人民医院外科中心50例。

将149例患者分为低剂量组50例、中剂量组50例、高剂量组49例,同时考虑纳入人群疾病的异质性,将患者分为原发性急性肠梗阻和非原发性急性肠梗阻两大类分别进行统计比较。其中,原发性急性肠梗阻患者91例,包括低剂量组32例、中剂量组28例、高剂量组31例;非原发性急性肠梗阻患者58例,包括低剂量组18例、中剂量组22例、高剂量组18例。

表1、表2示,原发性急性肠梗阻患者各剂量组一般资料比较差异均无统计学意义,非原发性急性肠梗阻患者各剂量组一般资料比较差异亦均无统计学意义($P>0.05$),均具有可比性。

2 方法

2.1 研究设计方案

本研究采用分层随机、双盲、剂量平行对照、多中心临床研究的设计方案,按1:1:1比例将患

表1 原发性急性肠梗阻阳明腑实证患者大承气汤各剂量组一般资料比较

Table 1 Baseline comparison of primary acute intestinal obstruction patients with yangming bowel excess syndrome in different dose groups of Da Cheng Qi Decoction (大承气汤)

项目	低剂量组 (32例)	中剂量组 (28例)	高剂量组 (31例)	F/χ^2 值	P 值
性别/例,男/女	16/16	17/11	17/14	0.69	0.707
年龄/岁, $\bar{x}\pm s$	51.34±16.66	52.75±15.43	55.71±11.76	0.71	0.493
身高/cm, $\bar{x}\pm s$	166.94±7.34	166.71±7.28	166.29±7.17	0.06	0.938
体重/kg, $\bar{x}\pm s$	64.64±12.73	64.21±11.76	62.23±10.03	0.39	0.682
呼吸/次·min ⁻¹ , $\bar{x}\pm s$	19.22±1.07	19.39±1.13	19.00±1.00	1.01	0.369
心率/次·min ⁻¹ , $\bar{x}\pm s$	80.75±6.85	81.46±9.62	78.68±6.58	1.05	0.353
体温/℃, $\bar{x}\pm s$	36.62±0.38	36.60±0.46	36.55±0.32	0.20	0.819
有既往史/例 (%)	21 (65.63)	17 (60.71)	21 (67.74)	0.33	0.847
有治疗史/例 (%)	16 (50.00)	10 (35.71)	17 (54.84)	2.31	0.315

表2 非原发性急性肠梗阻阳明腑实证患者大承气汤各剂量组一般资料比较

Table 2 Baseline comparison of non-primary acute intestinal obstruction patients with yangming bowel excess syndrome in different dose groups of Da Cheng Qi Decoction (大承气汤)					
项目	低剂量组 (18例)	中剂量组 (22例)	高剂量组 (18例)	F/ χ^2 值	P值
性别/例, 男/女	7/11	12/10	8/10	1.02	0.600
年龄/岁, $\bar{x}\pm s$	53.11 $\pm$ 14.22	59.05 $\pm$ 13.10	58.50 $\pm$ 12.06	1.17	0.318
身高/cm, $\bar{x}\pm s$	166.06 $\pm$ 9.06	165.82 $\pm$ 7.67	165.61 $\pm$ 7.90	0.01	0.987
体重/kg, $\bar{x}\pm s$	70.08 $\pm$ 13.40	66.34 $\pm$ 9.08	63.50 $\pm$ 10.90	1.59	0.214
呼吸/次·min, $\bar{x}\pm s$	19.44 $\pm$ 0.98	19.64 $\pm$ 1.09	19.56 $\pm$ 1.42	0.13	0.877
心率/次·min, $\bar{x}\pm s$	74.72 $\pm$ 8.62	76.82 $\pm$ 9.05	79.56 $\pm$ 14.30	0.90	0.412
体温/ $^{\circ}$ C, $\bar{x}\pm s$	36.80 $\pm$ 0.50	36.65 $\pm$ 0.55	36.72 $\pm$ 0.52	0.40	0.670
有既往史/例 (%)	16 (88.89)	18 (81.82)	16 (88.89)	0.29	0.799
有治疗史/例 (%)	6 (33.33)	6 (27.27)	5 (27.78)	0.21	0.903

者随机分为低剂量组、中剂量组、高剂量组。

鉴于样本量估算无相关可参考的临床依据，我们采用自适应设计，低、中、高剂量组拟各纳入40例患者（共120例），预试验研究中期（即纳入病例数达到计划纳入总病例数50%时，为研究进程的50%）依据主要疗效指标（恢复自主排气时间及自主排便时间），由数据管理员利用已有研究数据（低剂量组24例、中剂量组23例、高剂量组25例）对样本量进行估算。根据中位自主排气时间，低剂量组为48 h，中剂量组为24 h，采用单侧0.025的显著性水平，检验效能为90%，假定至研究中期评估疗效时全部病例入组所需时间为175天，每组需44例则可以得到中剂量组疗效优于低剂量组的结果。运用上述研究方法，得到高剂量组疗效优于低剂量组的结果，每组亦至少需44例；同样方法对恢复自主排便时间的样本量估算结果与恢复自主排气时间结果一致。同时考虑10%的脱落率，最终确定每组至少需纳入49例患者。

随机方法：采用分层区组随机化方法，分别按研究中心进行分层，选取段长为10，借助SAS 9.1.3软件PROC PLAN过程语句，给定种子数，产生患者所接受处理（不同剂量组）的随机安排（即随机编码表）。

盲法实施：1）药物包装与分配：将患者根据高、中、低剂量组1：1：1比例随机入组；观察医生按每位患者就诊先后顺序和药物编号发放外包装相同的药物，不得选择药物，该药物编号将在整个研究过程中保持不变；研究单位将提供给每位患者足够使用3天的同一药品编号的研究药品。2）盲底保存规定：全部处理编码所形成的盲底连同产生随机数的初值、区组的长度等参数，用信封密封后一式两份妥善保存，研究期间盲底不得拆阅；如果

发生任何非规定情况所致的盲底泄露，并影响了该研究结果的客观性，则该研究将被视作无效。3）紧急揭盲规定：在发生紧急情况（如严重不良事件），或患者需要抢救必须知道该患者接受的是何种处理措施时，由主要研究者根据患者病情拆阅相应的应急信件；应急信件一旦被拆阅，该编号患者将被要求退出研究，研究者应将原因记录在病例报告表中；所有应急信件在研究结束后随病例报告表一同收回，以便后期盲态审核。

2.2 药物质量控制及急性毒理研究

本研究正式启动之前，首先对大承气汤的药物质量和急性毒理进行初步研究。明确大承气汤的详细煎煮过程，即加入8倍中药重量的水，浸泡中药30 min，煮沸，然后用小火煎煮40 min，待药液冷却后，用纱布过滤，收集所得液体。根据2005年版《中华人民共和国药典》^[6]和既往研究^[7]对大黄^{[6]17}、芒硝^{[6]84}、枳实^{[6]172}、厚朴^{[6]176}进行活性成分含量的测定，以便对药材质量进行严格控制，结果证明本研究所用药材均满足合格药材的标准。

药物急性毒理研究采用急性毒理实验方法^[8]对大承气汤的半数致死剂量（LD₅₀）或最大耐受剂量（MTD）进行评估。结果显示，小鼠灌胃给药途径的MTD为15.6 g/kg（相当于生药量71.9 g/kg），故可认为成人服用大承气颗粒以高剂量（每次10.5 g，每日4次，共计42 g）是安全的。

2.3 治疗方法

所有患者均接受西医常规治疗，包括胃肠减压，纠正水、电解质、酸碱失衡，抗感染，营养支持等治疗^[4]。在西医常规治疗基础上，服用不同剂量的大承气汤，低剂量组处方由大黄12 g、厚朴9 g、枳实9 g、芒硝4.5 g组成；中剂量组处方由大黄36 g、厚朴27 g、枳实27 g、芒硝13.5 g组成；高

剂量组处方由大黄 60 g、厚朴 45 g、枳实 45 g、芒硝 22.5 g 组成。其中低、中、高剂量的确定标准综合《伤寒论》中不同量值的现代研究结果^[9]，分别设置一两为 3 g、9 g、13.8 g，以确定不同组别剂量。

所有中药均由江阴天江药业有限公司制作成颗粒剂型，药物统一标签格式和外包装，每剂生药均提取制作成 12 袋颗粒剂，密封真空包装。各组将药物溶于 200 ml 温水中，每次 3 袋，每 6 h 口服或通过胃导管注射 1 次，给药后闭管 2 h。

各组均给药 3 天。

2.4 观察指标与方法

2.4.1 主要疗效指标 评价治疗后恢复自主排便及自主排气的时间，该时间以首次给药后出现自主排便及自主排气的时间间隔为准。

2.4.2 次要疗效指标 自主排便理想率及自主排气理想率：参照《肠梗阻诊断治疗学》^[10]并结合临床实践拟定疗效判定标准，恢复自主排便时间或自主排气时间 < 48 h 为疗效理想，恢复自主排便时间或自主排气时间 48 h~72 h 为疗效良好，恢复自主排便时间或自主排气时间 > 72 h 为疗效差。理想率 = 疗效理想例数/总例数 × 100%。

2.4.3 安全性评价 记录研究过程中生命体征、实验室检查、心电图及不良事件发生情况，生命体征包括血压、呼吸、心率、体温；实验室检查包括血常规、电解质、血气分析、尿常规、便常规、肝肾功能指标。

2.5 统计学方法

采用全分析集（FAS）作为疗效评价的主要评价数据集、符合方案集（PPS）作为疗效评价的次要评价数据集，若 PPS 结果与 FAS 不一致，需对不一致结果进行详细分析；以安全性数据集（SS）进行安全性评价分析。

采用 SAS 9.1.3 软件进行统计分析。计量资料符合正态分布以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，方差齐组间比较采用独立样本 *t* 检验，方差不齐采用非参数 Mann-Whitney 检验；不符合正态分布以中位数（四分位数） $[Q_2(Q_1, Q_3)]$ 表示，采用非参数秩和检验。计数资料以例 (%) 表示，采用秩和检验。采用 Log-Rank 检验对不同组别患者自主排便时间及自主排气时间指标进行分析。所有数据检验均采用双侧检验，以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 结果

本研究中，91 例原发性急性肠梗阻患者进入 FAS 分析。其中，有 11 例患者脱落，包括低剂量组 4 例（3 例为研究者评估后决定患者需退出试验；1 例为患者自行退出试验）；中剂量组 2 例（均为患者自行退出试验）；高剂量组 5 例（3 例为研究者评估后决定患者需退出试验；2 例为患者自行退出试验），最终有 80 例患者进入 PPS 分析，即低剂量组 28 例，中剂量组 26 例，高剂量组 26 例。

58 例非原发性急性肠梗阻患者进入 FAS 分析。其中，中剂量组有 2 例患者脱落（均为患者自行退出试验），最终有 56 例患者进入 PPS 分析，即低剂量组 18 例，中剂量组 20 例，高剂量组 18 例。

3.1 各组恢复自主排便及自主排气时间比较

3.1.1 原发性急性肠梗阻 表 3 示，经 FAS 分析，3 组患者恢复自主排便及自主排气时间比较差异具有统计学意义（均 $\chi^2 = 17.82$ ， $P < 0.01$ ），且高剂量组、中剂量组恢复自主排便及自主排气时间均低于低剂量组（ $P < 0.05$ ）。高剂量组和中剂量组各指标比较差异均无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。

表 4 示，经 PPS 分析，3 组患者恢复自主排便及自主排气时间比较差异具有统计学意义（均 $\chi^2 = 13.75$ ， $P < 0.01$ ），且高剂量组、中剂量组恢复自

表 3 3 组原发性急性肠梗阻阳明腑实证患者恢复自主排便及自主排气时间全分析集（FAS）比较

Table 3 Full analysis set (FAS) of time to spontaneous defecation and spontaneous flatus in three groups of patients with primary acute intestinal obstruction and yangming bowel excess syndrome [h, $Q_2(Q_1, Q_3)$]

组别	例数	自主排便时间	自主排气时间
低剂量组	32	46.00(24.00,48.00)	46.00(24.00,48.00)
中剂量组	28	24.00(19.00,26.00) ^{a)}	24.00(19.00,26.00) ^{a)}
高剂量组	31	18.00(14.00,22.00) ^{a)}	18.00(14.00,22.00) ^{a)}

注：a) 与低剂量组比较， $P < 0.05$ 。

表 4 3 组原发性急性肠梗阻阳明腑实证患者恢复自主排便及自主排气时间符合方案集（PPS）比较

Table 4 Per-protocol set (PPS) of time to spontaneous defecation and spontaneous flatus in three groups of patients with primary acute intestinal obstruction and yangming bowel excess syndrome [h, $Q_2(Q_1, Q_3)$]

组别	例数	自主排便时间	自主排气时间
低剂量组	28	40.00(24.00,48.00)	40.00(24.00,48.00)
中剂量组	26	24.00(19.00,28.00) ^{a)}	24.00(19.00,28.00) ^{a)}
高剂量组	26	18.00(14.00,22.00) ^{a)}	18.00(14.00,22.00) ^{a)}

注：a) 与低剂量组比较， $P < 0.05$ 。

主排便及自主排气时间均低于低剂量组 ($P<0.05$)。高剂量组和中剂量组各指标比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

3.1.2 非原发性急性肠梗阻 表 5 示, 经 FAS 分析, 3 组患者恢复自主排便 ($\chi^2=18.47, P<0.01$) 及自主排气时间 ($\chi^2=18.20, P<0.01$) 比较差异具有统计学意义, 且高剂量组、中剂量组恢复自主排便及自主排气时间均低于低剂量组 ($P<0.05$)。高剂量组和中剂量组各指标比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

表 6 示, 经 PPS 分析, 3 组患者恢复自主排便 ($\chi^2=18.10, P<0.01$) 及自主排气时间 ($\chi^2=17.82, P<0.01$) 比较差异具有统计学意义, 且高剂量组、中剂量组恢复自主排便及自主排气时间均低于低剂量组 ($P<0.05$)。高剂量组和中剂量组各指标比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

表 5 3 组非原发性急性肠梗阻阳明腑实证患者恢复自主排便及自主排气时间全分析集 (FAS) 比较

Table 5 Full analysis set (FAS) of time to spontaneous defecation and spontaneous flatus in three groups of patients with non-primary acute intestinal obstruction and yangming bowel excess syndrome [h, $Q_2(Q_1, Q_3)$]				
组别	例数	自主排便时间	自主排气时间	
低剂量组	18	47.50(42.00,48.00)	47.50(40.00,48.00)	
中剂量组	22	24.00(23.00,36.00) ^{a)}	24.00(23.00,34.00) ^{a)}	
高剂量组	18	24.50(18.00,35.00) ^{a)}	24.50(18.00,35.00) ^{a)}	

注: a) 与低剂量组比较, $P<0.05$ 。

表 6 3 组非原发性急性肠梗阻阳明腑实证患者恢复自主排便及自主排气时间符合方案集 (PPS) 比较

Table 6 Per-protocol set (PPS) of time to spontaneous defecation and spontaneous flatus in three groups of patients with non-primary acute intestinal obstruction and yangming bowel excess syndrome [h, $Q_2(Q_1, Q_3)$]				
组别	例数	自主排便时间	自主排气时间	
低剂量组	18	47.50(42.00,48.00)	47.50(40.00,48.00)	
中剂量组	20	24.00(23.00,38.00) ^{a)}	24.00(23.00,36.00) ^{a)}	
高剂量组	18	24.50(18.00,35.00) ^{a)}	24.50(18.00,35.00) ^{a)}	

注: a) 与低剂量组比较, $P<0.05$ 。

3.2 自主排便及自主排气理想率

3.2.1 原发性急性肠梗阻 FAS 结果显示, 低剂量组自主排便理想率为 81.25% (26 例/32 例), 中剂量组为 92.86% (26 例/28 例), 高剂量组为 74.19% (23 例/31 例), 3 组比较差异无统计学意义 ($Z=4.00, P=0.14$); 低剂量组自主排气理想率为 81.25% (26 例/32 例), 中剂量组为 85.71% (24

例/28 例), 高剂量组为 74.19% (23 例/31 例), 3 组比较差异无统计学意义 ($Z=1.38, P=0.50$)。

PPS 结果显示, 低剂量组自主排便理想率为 92.86% (26 例/28 例), 中剂量组为 92.31% (24 例/26 例), 高剂量组为 80.77% (21 例/26 例), 3 组比较差异无统计学意义 ($Z=2.63, P=0.27$); 低剂量组自主排气理想率为 92.86% (26 例/28 例), 中剂量组为 88.46% (23 例/26 例), 高剂量组为 80.77% (21 例/26 例), 3 组比较差异无统计学意义 ($Z=1.89, P=0.39$)。

3.2.2 非原发性急性肠梗阻 FAS 结果显示, 低剂量组自主排便理想率为 77.78% (14 例/18 例), 中剂量组为 90.91% (20 例/22 例), 高剂量组为 88.89% (16 例/18 例), 3 组比较差异无统计学意义 ($Z=1.70, P=0.43$); 低剂量组自主排气理想率为 88.89% (16 例/18 例), 中剂量组为 90.91% (20 例/22 例), 高剂量组为 83.33% (15 例/18 例), 3 组比较差异无统计学意义 ($Z=0.64, P=0.73$)。

PPS 结果显示, 低剂量组自主排便理想率为 77.78% (14 例/18 例), 中剂量组为 95.00% (19 例/20 例), 高剂量组为 88.89% (16 例/18 例), 3 组比较差异无统计学意义 ($Z=2.82, P=0.24$); 低剂量组自主排气理想率为 88.89% (16 例/18 例), 中剂量组为 95.00% (19 例/20 例), 高剂量组为 83.33% (15 例/18 例), 3 组比较差异无统计学意义 ($Z=1.50, P=0.47$)。

3.3 安全性评价

研究期间, 原发性急性肠梗阻患者共发生 5 例不良事件, 其中低剂量组 3 例, 1 例为腹胀、2 例为腹痛, 均停药后缓解; 中剂量组 1 例为腹痛, 停药后缓解; 高剂量组 1 例为腹胀、腹痛, 停药后缓解。3 组不良事件发生率比较差异无统计学意义 ($Z=0.93, P=0.62$)。

非原发性急性肠梗阻患者未发生不良事件。所有患者血压、呼吸、心率、体温等生命体征, 以及血常规、电解质、血气分析、尿常规、便常规、肝肾功能等实验室检查指标均未见明显异常。

4 讨论

急性肠梗阻病因包括结肠癌、炎症性肠病、肠套叠、腹腔手术并发症等, 临床表现包括恶心、呕吐、绞痛性腹痛、腹胀和不能自主排便等^[11]。对于急性肠梗阻患者的治疗策略, 约 20% 患者需要急性手术治疗; 鉴于没有绞痛或肠缺血的临床和/

或放射学证据,或身体素质较差、手术耐受力相对较低,约 80% 患者会选择保守治疗,主要包括禁食、禁水,胃管、胃肠减压,维持电解质、酸碱平衡,必要时予止痛、促进胃肠动力治疗,如存在感染则需使用抗生素治疗^[12]。

急性肠梗阻的延迟治疗可能会导致肠缺血、肠穿孔等并发症的增加,故较快缓解急性肠梗阻患者的临床症状尤为重要。大承气汤是治疗肠梗阻阳明腑实证的常用方剂,已被证明临床疗效较好。一项纳入 60 项随机对照试验(包括 6095 例患者)的系统评价^[13]结果表明,大承气汤结合西医保守疗法,可显著提高肠梗阻治疗的成功率,并可缩短接受肠梗阻腹部手术患者术后回肠梗阻的持续时间。对于常规西药(包括甘油灌肠和磷酸钠直肠溶液)治疗效果不佳,或者被诊断为恶性肠梗阻的患者,应用大承气汤可以显著改善肠梗阻,包括缓解临床症状、缩短恢复正常排便时间^[14],并降低感染并发症的发生率^[15]。

影响中药有效性和安全性的关键因素包括辨证准确、药物选择合理、应用剂量合适^[16]。其中,合理的剂量能够确保中药在患者体内发挥出最佳治疗效果,同时避免潜在的毒副作用,故探索中药的量效关系,对于临床合理应用中药、提升临床疗效和用药安全至关重要^[17]。我们采用随机、双盲、剂量平行对照、多中心临床研究设计方案,初步探索了大承气汤治疗急性肠梗阻的量效关系。同时考虑纳入人群疾病的异质性,将患者分为原发性急性肠梗阻和非原发性急性肠梗阻两类分别进行分析。本研究结果表明,大承气汤可以较快地实现患者的自主排便及自主排气,对于原发性急性肠梗阻和非原发性急性肠梗阻患者而言,中剂量组和高剂量的大承气汤恢复自主排便及自主排气的时间均明显低于大承气汤低剂量,其中中剂量大承气汤对于原发性急性肠梗阻即可发挥较为显著的疗效,非原发性急性肠梗阻则更适用高剂量大承气汤治疗。同时,对于大承气汤的安全性,我们在治疗前先采用小鼠开展急性毒理实验研究,并未发现其有明显的副作用。然而,自主排便及自主排气的理想率结果显示,与低剂量大承气汤比较,中剂量、高剂量大承气汤并没有表现出显著的疗效优势。综合研究结果考虑,患者运用大承气汤的疗效优势多发生在干预 10 h 或者 20 h 之后,并非持续到研究结束,即干预 72 h。

本研究还根据《中华人民共和国药典》^[6]的标

准,对大承气汤的药材质量进行了严格控制,检测出包括大黄素、大黄酚、大黄酸、大黄素甲醚、芦荟大黄素、厚朴酚、和厚朴酚、辛弗林、含水硫酸钠(SO_4^{2-})共 9 种活性成分,均满足合格药材的标准。亦有研究^[18]采用网络药理学方法,初步证明大承气汤治疗肠梗阻的有效成分包括大黄素、芦荟大黄素、大黄酸、大黄酚、没食子酸、厚朴酚、和厚朴酚。

大承气汤有效治疗急性肠梗阻的作用机制主要涉及恢复肠道功能、促进肠道蠕动,以及调节免疫、抗氧化、减少活性氧的产生以保护肠道屏障等方面^[19-20]。有研究^[21]表明,大承气汤可能通过改善细胞膜的去极化,增强细胞电兴奋性,以加强结肠收缩。大承气汤还具有抗炎、降低内毒素水平、抑制细菌生长的作用^[22-23],提示其对肠梗阻引发的感染也会发挥一定的治疗作用。大承气汤的单味药或单味药的相关成分也有改善胃肠功能的作用。如大黄可保护肠道屏障功能,防止肠道细菌移位,促进胃肠蠕动^[24];大黄素可以通过促进莫蒂林分泌、降低生长抑素含量和抑制小肠黏膜钠钾交换 ATP 酶活性的机制来增强小肠蠕动的功能^[25];厚朴的有效活性成分和厚朴酚可显著抑制促炎细胞因子和诱导型一氧化氮合酶的 mRNA 表达,显著恢复胃肠道运动,抑制术后肠梗阻的肠道炎症^[26]。

本研究也存在一定的局限性,根据大承气汤的临床常用剂量设置 3 个剂量组,其中对于原发性急性肠梗阻患者而言中剂量较为合适,对于非原发性急性肠梗阻患者而言高剂量更为合适,但有可能不是最优剂量,因为目前研究尚未评估、比较不同组别大承气汤的最佳血液药物浓度。此外,体质、疾病状态、合并治疗等均为影响量效关系的关键因素,本研究虽然设置了严格的纳入和排除标准,同时低剂量组、中剂量组、高剂量组间的基线特征保持了同质性,但是并未考虑其他种族群体(如白种人、黑种人等)。

综上本研究发现,大承气汤作为急性肠梗阻患者有效的保守治疗措施,中剂量可作为原发性急性肠梗阻患者的较优剂量,高剂量可作为非原发性急性肠梗阻患者的较优剂量,其疗效优势主要体现在以更短的时间恢复肠道功能,包括恢复自主排便和自主排气。本研究为临床合理应用大承气汤治疗急性肠梗阻提供了证据支持和剂量参考。

参考文献

[1] HUCL T. Acute GI obstruction [J]. Best Pract Res Clin

- Gastroenterol, 2013, 27(5):691-707.
- [2] SARANI B, PASPULATI RM, HAMBLEY J, et al. A multidisciplinary approach to diagnosis and management of bowel obstruction[J]. Curr Probl Surg, 2018, 55(10): 394-438.
- [3] MALIK AM, SHAH M, PATHAN R, et al. Pattern of acute intestinal obstruction: is there a change in the underlying etiology? [J]. Saudi J Gastroenterol, 2010, 16(4): 272-274.
- [4] 吴孟超, 吴在德. 黄家驷外科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 1485-1495.
- [5] 全国中医标准化技术委员会. 中医临床诊疗术语 证候部分[S]. 北京: 中国标准出版社, 1997: 53.
- [6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 北京: 化学工业出版社, 2005.
- [7] 魏惠珍, 胡景婷, 饶毅, 等. 大承气汤高效液相色谱指纹图谱研究[J]. 环球中医药, 2012, 5(6): 425-428.
- [8] 周宗灿. 毒理学教程[M]. 3 版. 北京: 北京大学医学出版社, 2006: 137-144.
- [9] 刘起华, 文谨, 陈弘东, 等. 从《伤寒论》煎煮法探讨经方剂量的合理使用[J]. 中医杂志, 2016, 57(13): 1081-1085.
- [10] 吕云福, 邹声泉, 詹文华, 等. 肠梗阻诊断治疗学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 92-98.
- [11] JACKSON P, VIGIOLA CRUZ M. Intestinal obstruction: evaluation and management [J]. Am Fam Physician, 2018, 98(6): 362-367.
- [12] CATENA F, DE SIMONE B, COCCOLINI F, et al. Bowel obstruction: a narrative review for all physicians [J]. World J Emerg Surg, 2019, 14: 20. doi: 10. 1186/s13017-019-0240-7.
- [13] YANG B, XU FY, SUN HJ, et al. Da-cheng-qi decoction, a traditional Chinese herbal formula, for intestinal obstruction: systematic review and meta-analysis[J]. Afr J Tradit Complement Altern Med, 2014, 11(4): 101-119.
- [14] TIAN AP, YIN YK, YU L, et al. Topical delivery of modified Da-Cheng-Qi decoction using low-frequency ultrasound sonophoresis for refractory metastatic malignant bowel obstruction: an open-label single-arm clinical trial [J]. Chin J Integr Med, 2020, 26(5): 382-387.
- [15] TANAKA S, YAMAMOTO T, KUBOTA D, et al. Predictive factors for surgical indication in adhesive small bowel obstruction[J]. Am J Surg, 2008, 196(1): 23-27.
- [16] JIANG M, LU C, ZHANG C, et al. Syndrome differentiation in modern research of traditional Chinese medicine [J]. J Ethnopharmacol, 2012, 140(3): 634-642.
- [17] 何莉莎, 宋攀, 赵林华, 等. 方药量效关系临床研究概况[J]. 中医杂志, 2019, 60(1): 80-84.
- [18] LI D, LV B, WANG D, et al. Network pharmacology and bioactive equivalence assessment integrated strategy driven Q-markers discovery for Da-Cheng-Qi decoction to attenuate intestinal obstruction [J]. Phytomedicine, 2020, 72: 153236. doi: 10. 1016/j. phymed. 2020. 153236.
- [19] QI QH, WANG J, LIANG GG, et al. Da-Cheng-Qi-Tang promotes the recovery of gastrointestinal motility after abdominal surgery in humans[J]. Dig Dis Sci, 2007, 52(6): 1562-1570.
- [20] JIAN W, HENG L, HUI QQ. Effect of Da-Cheng-Qi-Tang on gastrointestinal motility in patients undergoing laparotomy [J]. Hepatogastroenterol, 2011, 58(112): 1887-1892.
- [21] 杨文修, 金正根, 许文胜, 等. 大承气汤和大黄对豚鼠结肠带平滑肌细胞电活动的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 1993, 13(1): 33-35, 6.
- [22] HU X, LIU S, ZHU J, et al. Dachengqi decoction alleviates acute lung injury and inhibits inflammatory cytokines production through TLR4/NF- κ B signaling pathway in vivo and in vitro [J]. J Cell Biochem, 2019, 120(6): 8956-8964.
- [23] WANG J, CHEN G, GONG H, et al. Amelioration of experimental acute pancreatitis with Dachengqi decoction via regulation of necrosis-apoptosis switch in the pancreatic acinar cell[J]. PLoS One, 2012, 7(7): e40160.
- [24] ZHANG X, WANG L, CHEN DC. Effect of Rhubarb on Gastrointestinal Dysfunction in Critically Ill Patients: a retrospective study based on propensity score matching [J]. Chin Med J (Engl), 2018, 131(10): 1142-1150.
- [25] ZHANG HQ, ZHOU CH, WU YQ. Effect of emodin on small intestinal peristalsis of mice and relevant mechanism [J]. World J Gastroenterol, 2005, 11(20): 3147-3150.
- [26] MIHARA T, MIKAWA S, KAJI N, et al. Therapeutic action of honokiol on postoperative ileus via downregulation of iNOS gene expression[J]. Inflammation, 2017, 40(4): 1331-1341.

Rational Dose of *Dachengqi Decoction* (大承气汤) in the Treatment of Primary and Non-primary Acute Intestinal Obstruction: A Randomize-controlled, Double-Blinded, Multicentered Clinical Trial

AN Xuedong¹, ZHANG Nan², DUAN Liyun³, YU Xiangyang², ZHOU Zhenli², LIAN Fengmei¹, CUI Naiqiang², TONG Xiaolin¹

1. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100053; 2. Nankai Hospital, Tianjin; 3. Shandong University of Traditional Chinese Medicine

ABSTRACT **Objective** To determine the optimal dose of *Dachengqi Decoction* (大承气汤, DCQD) for the treatment of acute intestinal obstruction (AIO) through a randomized, double-blind, dosage parallel controlled, multi-center clinical trial, and to provide evidence support for the reasonable dosage of DCQD in clinical practice. **Methods** Based on the commonly used clinical dose of DCQD, three different groups were set up, including low-dose group which used Dahuang (*Radix et Rhizoma Rhei*) 12 g, Houpo (*Cortex Magnoliae Officinalis*) 9 g, Zhishi (*Fructus Aurantii Immaturus*) 9 g, and Mangxiao (*Natrii Sulfas*) 4.5 g, medium-dose group using Dahuang 36 g, Houpo 27 g, Zhishi 27 g, Mangxiao 13.5 g, and high-dose group using Dahuang 60 g, Houpo 45 g, Zhishi 45 g and Mangxiao 22.5 g. Initially, 149 AIO patients with Yangming (阳明) bowel excess syndrome were randomly assigned to three groups using a stratified randomization method, and both the patients and the doctors were blinded. In addition to conventional western medicine treatment, each group was given 12 bags of granules made from the raw herbs of DCQD at different doses, taken orally or injected through a gastric catheter once every 6 hours, 3 bags each time, for 3 consecutive days. After treatment, the indicators of the three groups of patients with primary AIO and non-primary AIO were evaluated respectively, and the full analysis set (FAS) and per-protocol set (PPS) were used for analysis. The primary outcomes were the time to recover voluntary bowel movements and voluntary flatulence. The secondary outcomes were the ideal rate of spontaneous defecation and the ideal rate of spontaneous flatus. The occurrence of adverse events during the study was recorded and analyzed using the safety analysis set (SS). **Results** A total of 91 patients with primary AIO and 58 patients with non-primary AIO were included in the FAS and SS analysis, while 80 primary AIO patients and 56 non-primary AIO patients were included in the PPS analysis. Both FAS and PPS analysis showed significant differences in the time to recover voluntary bowel movements and voluntary flatulence among primary AIO patients in different dose groups of DCQD ($P < 0.01$), and the high- and medium-dose groups assumed less time than the low-dose group ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the ideal rate of spontaneous defecation and spontaneous flatus among the three groups ($P > 0.05$). And consistent results were seen in the non-primary AIO patients among the three groups. Five adverse events occurred in primary AIO patients (3 in the low-dose group, 1 in the medium-dose group, and 1 in the high-dose group), mainly manifested as abdominal distension and abdominal pain, and there was no statistically significant difference in the incidence of adverse events ($P > 0.05$). No adverse events occurred in patients with non-primary AIO. **Conclusion** DCQD, as an effective treatment for patients with AIO, is commonly used at a medium dose for patients with primary AIO and at a high dose for patients with non-primary AIO. The therapeutic advantage is mainly reflected in the shorter time to recover spontaneous defecation and spontaneous flatulence and the improvement of intestinal function.

Keywords acute intestinal obstruction; *Dachengqi Decoction* (大承气汤, DCQD); dose-effect relationship; clinical study

(收稿日期: 2024-01-30; 修回日期: 2024-07-30)

[编辑: 叶晨]