

· 临床研究 ·

柴芪承气汤对肝硬化肠屏障功能障碍的影响*

范才波, 罗云[△], 谢志翔, 陈海琼, 黄光明, 李静
(四川省达州市第二人民医院消化内科 635000)

摘要:目的 观察柴芪承气汤对肝硬化患者肠屏障功能障碍的影响。方法 按随机数字表法将 64 例肝硬化患者分为柴芪承气汤组(治疗组)和对照组各 32 例。测定治疗前、治疗后 3 d 及 7 d 的尿乳果糖/甘露醇(LAC/MAN)比值、血浆内毒素水平和血浆二胺氧化酶(DAO)活性。结果 治疗后 3 d 和 7 d 与治疗前相比较,两组 LAC/MAN 比值和内毒素水平逐渐下降,差异有统计学意义($P < 0.001$);治疗组较对照组下降更明显($P < 0.01$)。治疗组治疗前、后 DAO 活性无明显变化($P > 0.05$),对照组治疗后 3 d 及 7 d 升高($P < 0.005$);治疗后 7 d 治疗组 DAO 活性明显低于对照组($P < 0.05$)。结论 柴芪承气汤能明显改善肝硬化患者的肠屏障功能。

关键词:柴芪承气汤;肝硬化;肠屏障功能障碍;中药

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.23.004

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)23-2355-03

Influence of "chaiqichengqi decoction" on intestinal barrier dysfunction of cirrhosis patients*

Fan Caibo, Luo Yun[△], Xie Zhixiang, Chen Haiqiong, Huang Guangming, Li Jing

(Digestive Department, the Second People's Hospital of Dazhou, Dazhou, Sichuan 635000, China)

Abstract: Objective To observe the influence of "chaiqichengqi decoction" on intestinal barrier dysfunction of cirrhosis patients. **Methods** Sixty-four cirrhosis patients were randomly divided into "chaiqichengqi decoction" treatment group ($n=32$) and control group ($n=32$). The ratio of urine lactulose to mannitol (LAC/MAN), the levels of endotoxin and the plasma activity of diamine oxidase (DAO) were detected on admission, on the day 3 and 7 after treatment. **Results** The ratio of cirrhosis patients was not significantly different between the two groups ($P > 0.05$). From day 3 to day 7 after having been treated, the ratio of LAC/MAN and the levels of endotoxin were decreased in the two groups and the differences were significant ($P < 0.01$). The ratio of LAC/MAN and the levels of endotoxin in the treatment group were significantly decreased than those in the control group in day 3 and day 7 ($P < 0.01$). The activity of DAO was increased in the control groups but didn't change in the treatment after day 3 and day 7. After day 7, the activity of DAO of the treatment group was lower than that of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The "chaiqichengqi decoction" may ameliorate the intestinal barrier dysfunction of cirrhosis patients.

Key words: Chaiqichengqi decoction; cirrhosis; intestinal barrier dysfunction; traditional Chinese drug

中医药治疗肝硬化历史悠久,减轻肠壁水肿及促进肠蠕动疗效肯定。目前,没有检索到关于柴芪承气汤治疗肝硬化肠屏障功能障碍的文献报道。因此,本研究旨在前瞻性地观察柴芪承气汤治疗肝硬化时肠屏障功能障碍的疗效,为其临床应用提供一定的依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2010 年 10 月至 2011 年 11 月本院消化内科住院的 64 例肝硬化患者,所有患者均符合 2000 年《病毒性肝炎防治方案》肝硬化诊断标准及 2006 年《肠屏障功能障碍临床诊治建议》的诊断标准^[1]:(1)存在可能导致肠屏障功能障碍的危重疾病(如肝硬化);(2)在原发病基础上出现腹痛、腹胀、腹泻或便秘等症状及肠鸣音减弱或消失等体征;(3)ELISA 法血浆 ET >55.34 EU/L;(4)高效液相色谱分析尿乳果糖/甘露醇(LAC/MAN) >0.178 ;(5)血、腹水培养细菌阳性而无其他明确的感染病灶。其中前 2 项为诊断必须条件,同时满足前 4 项可基本确诊。排除标准:(1)合并肿瘤、糖尿病、炎症性肠病、并发活动性消化道出血及近期应用抗生素、肠道微生态制剂、乳果糖治疗的患者;(2)孕产妇、哺乳期或其他不宜施加中医药治疗的患者。本研究已通过本院伦理委员会批准,患者入选后与其签订知情同意书。按随机数字表法将 64 例患者分为

两组,治疗组 32 例,其中男 19 例,女 13 例,年龄 32~73 岁,平均(55.2±16.4)岁;对照组 32 例,男 21 例,女 11 例,年龄 28~71 岁,平均(54.1±13.9)岁。两组患者在性别、年龄及病情程度方面比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 治疗 两组患者均给予常规临床治疗,即限盐、限水、利尿、放腹水加输清蛋白,保肝降酶,预防出血及自发性腹膜炎(头孢噻肟、氧氟沙星、甲硝唑)、防治肝性脑病,维持水、电解质平衡等治疗。治疗组在此基础上加用柴芪承气汤(柴胡 15 g、黄芪 30 g、当归 12 g、党参 15 g、白术 15 g、丹参 30 g、大黄 12 g、枳实 12 g、厚朴 12 g。辨证加减:脾胃气虚加用茯苓、陈皮;湿热明显加用茵陈、藿香;气滞血瘀加用川芎、木香;肝肾阴虚加用女贞子、旱莲草;脾肾阳虚加用附片、桂枝),每日 1 剂,煎水分 3 次服用,连续治疗 6 d 及以上。

1.3 观察指标 检测患者治疗前、治疗后 3 d 及 7 d 下列指标:(1)LAC/MAN 比值:患者于试验前晚禁食 8 h,次日清晨排空尿液后空腹口服乳果糖、甘露醇混合液 40 mL(内含乳果糖 10 g、甘露醇 5 g,标准品购于 Sigma 公司),收集服药后 6 h 尿液,混匀计总量,并取 20 mL 加入少量防腐剂(硫柳汞 0.2 mg/mL),置于离心管中封口,置 -20 °C 冰箱冷冻保存待测。采用高效液相色谱示差法测定尿 LAC/MAN 比值^[2](在重庆

表 1 两组患者不同时间 LAC/MAN 比值的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	LAC/MAN			<i>t</i>		
	治疗前	3 d	7 d	3 d vs 治疗前	7 d vs 3 d	7 d vs 治疗前
治疗组	0.197±0.015	0.173±0.012	0.112±0.014	-7.26	-18.88	-23.66
对照组	0.203±0.013	0.186±0.009	0.150±0.020	-9.66	-9.08	-14.33
<i>t</i>	1.47	4.96	8.83			

表 2 两组患者不同时间血浆 ET 水平的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	ET(EU/mL)			<i>t</i>		
	治疗前	3 d	7 d	3 d vs 治疗前	7 d vs 3 d	7 d vs 治疗前
治疗组	0.416±0.024	0.335±0.023	0.153±0.033	-18.10	-25.44	-35.03
对照组	0.406±0.031	0.373±0.018	0.215±0.038	-5.41	-21.06	-22.08
<i>t</i>	1.28	8.67	7.06			

表 3 两组患者不同时间血浆 DAO 活性的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	DAO(U/mL)			<i>t</i>		
	治疗前	3 d	7 d	3 d vs 治疗前	7 d vs 3 d	7 d vs 治疗前
治疗组	4.829±0.539	4.952±0.535	4.771±0.503	0.92	-1.39	-0.45
对照组	4.734±0.507	5.110±0.415	5.097±0.600	3.24	-0.11	5.83
<i>t</i>	-0.725	1.32	2.36			

医科大学生命科学院完成)。(2)血浆内毒素(ET)水平和二胺氧化酶(DAO)活性:鲎试剂基质偶氮显色法测定血浆 ET 水平(试剂盒购于上海伊华公司),参照试剂盒说明进行检测;分光光度法测定血浆 DAO 活性(试剂盒购于 Sigma 公司),按照参考文献[3]测试方法进行。

1.4 统计学处理 应用 SPSS13.0 统计软件进行分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用两组独立样本的 *t* 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 两组患者尿 LAC/MAN 比值检测结果 两组患者治疗前尿 LAC/MAN 比值明显高于健康对照值(0.021)^[4-5]及诊断参考值(0.178)^[1],两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗前、后比较,两组治疗后 3 d 及 7 d LAC/MAN 比值呈逐渐下降趋势,差异有统计学意义($P<0.01$)。两组比较,治疗组治疗后 3 d 及 7 d LAC/MAN 比值明显低于对照组($P<0.01$)。见表 1。

2.2 两组患者血浆 ET 水平检测结果 两组患者治疗前血浆 ET 水平明显高于参考值(0.055 EU/mL)^[1,6]。两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后 3 d 及 7 d 治疗组血浆 ET 水平与对照组比较,差异有统计学意义($P<0.01$)。两组患者治疗后 3 d 及 7 d 血浆 ET 水平较治疗前呈逐渐下降趋势($P<0.01$)。见表 2。

2.3 两组患者血浆 DAO 活性检测结果 两组患者治疗前血浆 DAO 活性明显高于诊断参考值(1.93)^[7],两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗前、后比较,治疗组 DAO 水平无明显变化($P>0.05$),而对照组治疗后 3 d 及 7 d 升高($P<0.05$, $P<0.01$)。两组比较,治疗后 3 d 治疗组 DAO 水平略低于对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后 7 d 治疗组 DAO 水平明显低于对照组($P<0.05$)。见表 3。

3 讨 论

肠屏障功能障碍是各种原因引起的肠黏膜损伤、萎缩、通透性增加、菌群失调,从而导致细菌和(或)内毒素易位,并可诱

发和(或)加重全身炎症反应和多器官功能障碍^[8]。肝硬化患者由于门静脉高压使肠黏膜瘀血,发生缺血缺氧、水肿、糜烂,小肠细菌过度生长,从而导致肠黏膜屏障破坏、通透性增加^[9-10]。研究证实肝硬化自发性腹膜炎患者(SBP)肠黏膜通透性显著增加,而肠黏膜通透性的改变是肝硬化发生肠源性内毒素血症、并发 SBP 的基础^[4,11]。

脾胃位居中焦,脾主升清,胃主降浊,二者协调为气机枢纽。六腑以通为用、以降为顺。《素问·灵兰秘典论》说“小肠者,受盛之官,化物出焉”;“大肠者,传导之官,变化出焉”。小肠泌别清浊和大肠传化糟粕,二者一升一降,正是脾升胃降的作用表现。肠屏障功能障碍多因外感病邪、情志刺激、饮食不节等,致使脾胃运化功能失调,气机升降不利所致。脾胃运化失调则湿浊内生,气机升降不利则肠腑通降失常,秽浊糟粕停聚,湿从热化,湿热互结,久之瘀结血络。其中以脾胃虚弱为本虚,湿热瘀毒为标实,而脾气虚弱、气滞血瘀则贯穿于整个发病过程中。作者根据多年临床经验,在《伤寒论》之小承气汤基础上加柴胡、黄芪、当归、党参、白术、丹参组成柴芪承气汤,方中黄芪、党参、白术健运脾气,柴胡助脾气升清,大黄、枳实、厚朴通腑降浊,丹参、当归活血祛瘀。主方中每味中药对肠道屏障功能均有不同程度的多靶位、多靶点、综合调节作用。大黄可以降低血清 CRP 及 ICAM-1,抑制系统炎症反应,降低内毒素并减轻内毒素对肠黏膜上皮细胞的直接损伤和破坏作用,维持肠内细菌微生态平衡^[12]。黄芪能显著提高血浆及小肠组织超氧化物歧化酶(SOD)活性及减轻肠黏膜形态损伤,对肠黏膜屏障损伤有明显的保护作用^[13]。由于肝硬化患者的肝功能障碍和门静脉高压等因素导致肠道屏障功能障碍贯穿整个病程,目前西医只是对症支持治疗为主,且作用有限,中医在这方面可能具有独特的优势。

本研究显示,两组患者入院时尿 LAC/MAN 比值、血 ET 和 DAO 水平均显著高于正常者,表明发生肠屏障功能障碍。治疗后 3 d 尿 LAC/MAN 比值和血 ET 水平下降,两组比较差异有统计学意义,治疗后 7 d 时尿 LAC/MAN 比值和血 ET 水

平明显下降,两组比较差异有统计学意义。提示柴芪承气汤能改善肠黏膜血供,缓解缺血缺氧状态,降低肠黏膜通透性,改善肠屏障功能,从而减少细菌移位的发生,表明中西医结合治疗的确优于单纯西医疗。DAO 是哺乳动物肠黏膜上绒毛细胞中具有高度活性的细胞内酶,以空、回肠活性最高,肠屏障破坏后 DAO 释放入血出现升高^[1]。DAO 作为肠黏膜通透性的指标,在一定程度上反应肠屏障功能的破坏情况,目前应用广泛^[7,14-15]。本研究显示,治疗组 DAO 水平无明显变化而对照组治疗后升高,与尿 LAC/MAN 比值和血 ET 水平变化趋势不一致,其原因可能是 DAO 释放速度超过肠黏膜的修复速度,导致对照组患者肠屏障功能虽有好转,但短期内 DAO 水平出现升高的趋势。对照组治疗后 3~7 d 没有出现升高趋势,提示拐点可能已经出现,延长观察时间可能出现与尿 LAC/MAN 比值和血 ET 水平变化相似的下降趋势;治疗组治疗前、后 DAO 水平无明显变化,但治疗后 7 d DAO 水平明显低于对照组,表明柴芪承气汤能够促进肠黏膜的迅速修复,超过 DAO 释放速度,从而导致治疗组 DAO 水平相对于对照组出现明显下降,这与 Ruan 等^[7]的报道一致。

参考文献:

[1] 中华医学会消化病学分会. 肠屏障功能障碍临床诊治建议[J]. 中华消化杂志, 2006, 26(9): 620-620.

[2] 储建坤, 茹秀丽, 杨涛, 等. 乳果糖联合培菲康对肝硬化自发性细菌性腹膜炎患者肠黏膜屏障功能及炎性细胞因子的影响[J]. 疑难病杂志, 2011, 10(4): 270-272.

[3] Mercado MA, Orozco H, Chan C, et al. Surgical treatment of non-cirrhotic presinusoidal portal hypertension [J]. Hepatogastroenterology, 2004, 51(60): 1757-1760.

[4] 黄宏春, 王秀敏, 王永亮, 等. 乳果糖对肝硬化自发性腹膜炎患者肠黏膜屏障功能的影响[J]. 中国临床医学, 2009, 16(3): 372-373.

[5] 宋怀宇, 姜春华, 杨建荣, 等. 重度慢性乙型病毒性肝炎患者肠黏膜通透性的变化及其机制[J]. 世界华人消化杂志, 2008, 16(31): 3561-3565.

[6] 黄晓曦, 王兴鹏, 吴恺, 等. 肠屏障功能障碍临床评估指标建立的初步研究[J]. 中华消化杂志, 2006, 28(8): 519-522.

[7] Ruan P, Gong ZJ, Zhang QR. Changes of plasma D(-)-lactate, diamine oxidase and endotoxin in patients with liver cirrhosis[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2004, 3(1): 58-61.

[8] Assimakopoulos SF, Tsamandas AC, Tsiaoussis GI, et al. Altered intestinal tight junctions' expression in patients with liver cirrhosis: a pathogenetic mechanism of intestinal hyperpermeability[J]. Eur J Clin Invest, 2012, 42(4): 439-446.

[9] Choi Y, Jeon WK, Hwang SJ, et al. The role of the gut barrier function in the pathophysiology of viral liver cirrhosis[J]. Hepatogastroenterology, 2011, 58(109): 1244-1247.

[10] Cesaro C, Tiso A, Del Prete A, et al. Gut microbiota and probiotics in chronic liver diseases [J]. Dig Liver Dis, 2011, 43(6): 431-438.

[11] Palma P, Mihaljevic N, Hasenberg T, et al. Intestinal barrier dysfunction in developing liver cirrhosis: An in vivo analysis of bacterial translocation[J]. Hepatol Res, 2007, 37(1): 6-12.

[12] 李清. 大黄对重症急性胰腺炎患者血清 C 反应蛋白和细胞间黏附分子-1 的影响[J]. 实用临床医学, 2010, 11(8): 18-22.

[13] 刘远梅, 胡月光, 孙有成. 黄芪对幼兔肠缺血-再灌注肠黏膜屏障的保护作用[J]. 实用儿科临床杂志, 2006, 21(23): 1617-1618.

[14] Zhang J, Yuan C, Hua G, et al. Early gut barrier dysfunction in patients with severe acute pancreatitis: attenuated by continuous blood purification treatment[J]. Int J Artif Organs, 2010, 33(10): 706-715.

[15] Song HY, Jiang CH, Yang JR, et al. The change of intestinal mucosa barrier in chronic severe hepatitis B patients and clinical intervention[J]. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi, 2009, 17(10): 754-758.

(收稿日期: 2011-11-29 修回日期: 2012-01-06)

(上接第 2354 页)

and mechanisms of action[J]. Clin Cancer Res, 2008, 14: 5519-5530.

[6] 杜幼芹, 肖长义. 青蒿琥酯对小鼠宫颈癌实体瘤和腹水瘤抑制作用的研究[J]. 中国现代医药杂志, 2009, 11(6): 64-66.

[7] Sertel S, Eichhorn T, Simon CH, et al. Pharmacogenomic identification of c-Myc/Max-regulated genes associated with cytotoxicity of artesunate towards human colon, ovarian and lung cancer cell lines[J]. Molecules, 2010, 15(4): 2886-2910.

[8] 周天贵, 周承贵, 袁红纲, 等. 青蒿琥酯和 TRAIL 对前列腺癌细胞凋亡诱导作用的实验研究[J]. 重庆医学, 2010, 39(6): 663-665.

[9] 孙根林. 基质金属蛋白酶与肿瘤关系研究进展[J]. 重庆医学, 2010, 39(21): 2982-2985.

[10] Takahashi C, Sheng Z, Horan TP, et al. Regulation of ma-

trix metalloproteinase-9 and inhibition of tumor invasion by the membrane-anchored glycoprotein RECK[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1998, 95(22): 13221-13226.

[11] Miki T, Takegami Y, Okawa K, et al. The reversion-inducing cysteine-rich protein with Kazal motifs (RECK) interacts with membrane type 1 matrix metalloproteinase and CD13/aminopeptidase N and modulates their endocytic pathways[J]. J Biol Chem, 2007, 282(16): 12341-12352.

[12] Dong Q, Yu D, Yang CM, et al. Expression of the reversion-inducing cysteine-rich protein with Kazal motifs and matrix metalloproteinase-14 in neuroblastoma and the role in tumour metastasis[J]. Int J Exp Pathol, 2010, 91(4): 368-373.

(收稿日期: 2011-10-09 修回日期: 2012-01-06)