

大承气汤防治肠屏障功能障碍的研究进展*

付少丽 综述, 朱京慈 审校[△]

(第三军医大学护理学院, 重庆 400038)

关键词: 肠黏膜屏障; 大承气汤; 肠屏障功能障碍

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.15.045

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)15-1944-03

肠屏障功能障碍(intestine barrier functional disturbance, IBFD)是由创伤、手术、放化疗、严重感染等应激状态或长期肠外营养等原因引起的肠黏膜受损、萎缩,肠黏膜通透性增加,肠道菌群失调,从而导致细菌和(或)内毒素易位,并可诱发和(或)加重全身炎症反应综合征(systemic inflammation response syndrome, SIRS)和多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS),对疾病的发生、发展和转归有重要影响^[1]。故早期防治和改善 IBFD 具有重要意义。近年来,动物实验与临床试验研究均发现大承气汤对肠黏膜屏障具有较好的保护作用,降低肠黏膜通透性,调节肠道菌群失衡和免疫功能,减少炎症因子的产生,从而起到预防和治疗 IBFD 的作用。现将大承气汤防治 IBFD 的相关研究进展作一综述。

1 大承气汤的药理作用

1.1 大承气汤药理作用 “大承气汤”原出自东汉张仲景所著《伤寒论》中,是针对阳明腑有形实热所形成的燥结而设的寒下峻剂,其方剂组成为:大黄、厚朴、枳实、芒硝。四味合用,有通腑气、推陈致新之功^[2]。本方传统用于阳明腑实证所致的大便秘结、热结旁流、下利清水、高热神昏等症的治疗;现用于急性胰腺炎、感染性休克、腹部手术的术前准备或术后腹胀及严重创伤呼吸窘迫综合征等的治疗^[3]。

为进一步开发及合理应用大承气汤这一经典方剂,有学者对其药理作用进行了探讨。近年研究发现,大承气汤有增强胃肠道平滑肌蠕动及推进运动功能,增加肠容积和肠腔血流量,降低血管通透性,减轻组织水肿,修复肠黏膜屏障;促进坏死组织吸收,抗感染,抑制菌群移位,能够有效地降低急性腹膜炎致 SIRS/MODS 患者外周血的肿瘤坏死因子(TNF)、IL-6、氧自由基、NO 的水平而发挥肠道保护作用^[4-6]。此外,还有研究发现,大承气汤具有显著的抗菌、抗炎、解热、抗氧化等作用,能提高机体免疫力,抑制内毒素产生致炎因子,且对脑、肺、肝、胰脏等重要脏器具有明显的保护作用,还可及时清除消化道内有机磷^[7-14]。

1.2 大承气汤防治 IBFD 理论依据 通里攻下法为中医学八大治则之一,常用于疏通腑气,增强肠蠕动,恢复肠功能等。大承气汤为中医通里攻下法中寒下法的代表方剂,它不仅能够改善胃肠道缺血,减少内毒素的吸收,还具有良好的免疫调节功能。IBFD 损伤是阳明腑实证发生的病理生理基础,是通里攻下法治疗的靶点,保护肠道屏障功能,可阻止或有效减少内毒素血症的发生和细菌移位,从不同水平阻断炎症因子的连锁反应^[15]。

2 大承气汤防治 IBFD 的动物实验研究

2.1 保护肠道机械屏障 大承气汤通过维持肠黏膜组织完整

性、降低过高肠黏膜通透性、促进肠蠕动和增加肠黏膜血流量来实现对肠黏膜机械屏障的保护。刘勇等^[16]研究了大承气汤对大面积烧伤大鼠早期肠道组织结构和蠕动功能的影响,发现伤后 24 h,大承气汤组肠道酚红的推进距离明显长于对照组;伤后 72 h,大承气汤组病理改变较伤后 24 h 明显减轻,肠黏膜形态近似正常,肠道黏膜基本愈合,而对照组改善不明显。高悦等^[17]观察了大承气汤对急性肠缺血再灌注损伤大鼠的保护作用,结果发现大承气汤干预组与模型组比较,在肠缺血再灌注 1、2 h 后,大鼠肠黏膜血流量明显增多,全血中性粒细胞数量降低,血浆炎症介质 TNF 和 IL-6 水平也显著降低。上述研究表明,大承气汤能够改善肠道运动功能,保护肠黏膜上皮完整;增加肠黏膜血流量,改善肠道微循环,促进肠黏膜损伤后修复,降低肠道内毒素的吸收,继而防止全身炎症反应的发生。

2.2 保护肠道免疫屏障 肠道黏膜免疫防御系统是抑制性免疫而非激活性免疫,由分泌性免疫球蛋白(SIgA)和肠相关淋巴组织等构成。苏征等^[18]观察大承气汤颗粒药物血清对小鼠肠上皮内淋巴细胞(intestinal intraepithelial lymphocytes, IELs)产生 IL-2 和 IL-6 的作用,发现 IELs 产生了 IL-2 和 IL-6,大承气汤颗粒药物使血清 IELs 生成 IL-2 和 IL-6 的量显著高于对照组,且生成的 IL-2 高于 IL-6 的 100 余倍,提示大承气汤具有增强小鼠 IELs 产生 IL-2 及少量 IL-6 的作用,以维护肠道免疫屏障。吕冠华等^[19]观察了大承气汤对重症急性胰腺炎(SAP)大鼠小肠黏膜 SIgA 及 CD3、 $\gamma\delta$ T 细胞的影响,发现 SAP 模型组与假手术组比较,SIgA 水平降低,CD3、 $\gamma\delta$ T 细胞百分率降低;大承气汤治疗组与对照组比较,SIgA 水平有所增加,CD3、 $\gamma\delta$ T 细胞百分率明显上升,表明大承气汤通过影响肠黏膜 SIgA 的分泌和 CD3、 $\gamma\delta$ T 细胞的表达,对 SAP 大鼠肠黏膜免疫屏障功能具有一定的保护作用。上述研究结果表明,大承气汤对机体的免疫调节作用是防治 IBFD 的重要机理之一。

2.3 保护肠道生物屏障 肠道生物屏障可通过生物拮抗及免疫机构成生物防线,抵御入侵的微生物。陈海龙等^[20]以腹腔注射无菌酵母多糖 A 制备大鼠 MODS 模型,探讨 MODS 大鼠肠道细菌的变化及其与肠源性内毒素血症和细菌易位的关系及大承气汤对其的影响,发现 MODS 大鼠肠道菌群出现明显变化,发生肠源性内毒素血症和细菌易位,大承气汤组周围静脉和门静脉血中的内毒素水平以及肠腔内毒素水平低于对照组,肠球菌、肠杆菌的数量明显减少,而双歧杆菌和乳酸菌下降的程度较对照组慢;对照组细菌易位阳性率是 83.33%,大承气汤组肠道细菌易位的发生率明显减少,为 33.31%。以上结果提示大承气汤可以通过增加有益菌的定植力,促进肠道微生态平衡,从而保护肠道生物屏障,防治细菌易位和内毒素

* 基金项目:重庆市卫生局中医药科技基金资助项目(NO.2012-2-91)。 作者简介:付少丽(1987-),硕士,主要从事创伤护理研究。

[△] 通讯作者, Tel: (023)68772416; E-mail: zhujingci@163.com。

血症。

3 大承气汤防治 IBFD 的临床应用研究

3.1 从肠道自身反映大承气汤防治 IBFD 有学者通过研究大承气汤对肠黏膜机械屏障、免疫屏障及生物屏障的修复作用,进而证明大承气汤对 IBFD 具有防治作用。肠黏膜通透性增高,是机体遭受创伤后肠道屏障功能衰退的重要表现。张锐等^[21]通过观察加味大承气汤灌肠对 MODS 患者肠道黏膜屏障功能障碍的治疗,发现大承气汤能够降低患者尿中尿乳果糖/甘露醇比值(M/L),血液 D-乳酸含量也明显降低,说明大承气汤治疗 MODS 患者可降低患者的肠道黏膜通透性,防治肠黏膜屏障功能的破坏。余丹凤等^[22]通过观察大承气汤对行机械通气严重脓毒症患者炎症反应及免疫调节功能的影响,发现观察组治疗后炎症相关性指标炎性介质 TNF、IL-2、IL-6 和急性时相蛋白 C 反应蛋白和酸性糖蛋白各值较对照组下降明显;观察组免疫相关性指标淋巴细胞亚群 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 与对照组同期比较均有差异,提前恢复到正常值;表明大承气汤用于脓毒症的治疗能减少炎性介质的产生、抑制炎性反应并具有免疫调节功能。杨润华等^[23]研究不同时应用大承气汤对危重症患者肠道复苏的影响,甲组给予常规肠道复苏,乙组于肠道复苏前应用大承气汤,丙组于肠道复苏后应用大承气汤。结果显示,乙组肠功能障碍评分低于甲、丙组,完全肠内营养率高于甲、丙组;肠道细菌全身感染率、腹腔器官感染率低于甲、丙组。提示大承气汤能促进肠道复苏,减轻肠黏膜屏障的破坏,抑制肠道细菌异位,有效改善 IBFD。

3.2 从全身状态反映大承气汤防治 IBFD 大承气汤可降低患者血清内毒素水平,抑制过度炎症反应,保护肠屏障及相应的靶器官,起到对 IBFD 的防治作用。Chen 等^[24]观察大承气汤对重症急性胰腺炎患者肠黏膜通透性的影响,发现对照组和大承气汤组 MODS 发生率分别为 75% 和 40%,胰源性感染率分别为 20% 和 10%;患者血清内毒素、C-反应蛋白、IL-6 和 TNF- α 治疗组下降幅度均显著高于对照组。向世伦等^[25]观察了中药复方大承气汤对全胃切除后消化道重建患者预后恢复的影响。结果显示,对照组与复方大承气汤组手术后并发症发生率分别为 14% 和 2%,病死率为 3% 和 0;复方大承气汤组体质量变化较对照组增加 0.9 kg,总蛋白水平也是对照组的 1.23 倍,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$);复方大承气汤组患者进食量和预后营养指数均高于对照组,且进食次数和 GSRS 评分较对照组下降。

综上所述,大承气汤通过各种不同的作用机制,对肠黏膜的机械屏障、免疫屏障以及生物屏障有很好的保护作用,随着对其研究范围的进一步深入和扩大,运用其保护肠黏膜屏障功能从而防治肠屏障功能障碍的前景将会非常广阔。但由于大承气汤攻下之力颇峻,为“峻下剂”,重症创伤患者在伤后普遍存在肠黏膜应激性损伤,临床应用本方稍有不慎,容易导致严重创伤患者出现泻下不止甚至致阴血亏虚的情况,一定程度上制约了大承气汤在创伤领域中的普遍应用。因此,如何科学的运用大承气汤以提高疗效及安全性,更好的发挥其防治创伤后肠屏障功能障碍的作用值得进一步探讨。

参考文献:

[1] 张再重,王瑜,王烈,等. N-乙酰半胱氨酸对肠屏障功能障碍防治作用的研究现状[J]. 福州总医院学报,2010,17(1):52-55.
[2] 宁志勇.“大承气汤”治结症变通法的体会[J]. 疾病防治,

2012,33(3):47-48.

- [3] 宋治荣,赵璐. 大承气汤的药理机制探讨[J]. 航空航天医学杂志,2013,24(2):218-219.
[4] 谢明征,胡志祥,齐清会. 大承气汤对 MODS 大鼠小肠肌层的保护作用[J]. 中国中西医结合外科杂志,2012,18(4):365-369.
[5] 孙学刚,范钦,王启瑞,等. 大承气汤对内毒素血症小鼠肺与大肠 TLR4 及 TNF- α 表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2011,31(2):244-248.
[6] 高锐,罗燕,陈光远,等. 大承气汤对大鼠重症急性胰腺炎模型肠黏膜血流量的影响[J]. 四川中医,2012,30(4):19-21.
[7] 尹群,薛育政,刘宗良,等. 大承气汤治疗对实验性急性胰腺炎大鼠炎症反应及氧化应激水平的影响[J]. 南通大学学报:医学版,2010,4:266-268.
[8] 严晶晶. 大承气汤保留灌肠对脓毒症患者血清免疫学指标的影响[J]. 中西医结合研究,2013,5(3):113-115.
[9] 马超英,耿耘,唐静雯,等. 大承气汤对内毒素血症大鼠炎症性细胞因子的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(13):130-133.
[10] 王辛坤,黄艳,陈慧铿. 大承气汤联合脑脊液置换治疗蛛网膜下腔出血的疗效观察[J]. 中国当代医药,2013,20(1):117-118.
[11] 余丹凤,汪亚群,郑保健,等. 大承气汤对严重脓毒症患者肺部感染的影响[J]. 山东中医杂志,2011,30(5):301-303.
[12] 耿耘,彭春荣,马超英,等. 大承气汤及其不同部位治疗内毒素血症的药效机理研究[J]. 中华中医药学刊,2013,31(4):748-750.
[13] 田明,丁治国,陈振宙,等. 经空肠注入大承气汤对急性胰腺炎大鼠细胞因子和胰腺细胞凋亡的影响[J]. 中国医药导报,2013,10(6):7-8,11.
[14] 张志斌,安俊岐. 大承气汤不同剂型抢救重度急性有机磷农药中毒 32 例[J]. 中国中医急症,2011,20(7):1139.
[15] 华鹏鹏,傅强,杜超. 阳明腑实证的中西医结合研究进展[J]. 黑龙江中医药,2012,(5):51-52.
[16] 刘勇,岑瑛,卢元刚,等. 大承气汤对严重烧伤大鼠早期肠道组织结构和蠕动功能的影响[J]. 中华烧伤杂志,2012,28(5):384-385.
[17] 高悦,罗燕,陈光远,等. 大承气汤对大鼠肠缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 中药药理与临床,2013,29(2):10-12.
[18] 苏征,方步武,吴咸中,等. 大承气颗粒药物血清增强小鼠肠上皮内淋巴细胞产生 IL-2 及 IL-6 的作用研究[J]. 中医药理与临床,2009,25(1):1-3.
[19] 吕冠华,杨杰,王长洪,等. 大承气汤对重症急性胰腺炎大鼠肠黏膜分泌性 IgA 及 CD3、 $\gamma\delta$ T 细胞的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志,2010,18(5):281-283,287.
[20] 陈海龙,关凤林,吴咸中,等. 大承气汤对 MODS 时肠道细菌微生物生态学影响的实验研究[J]. 中国微生态学杂志,2007,19(2):132-134.
[21] 张锐,林琳,鲁召欣,等. 加味大承气汤灌肠治疗多器官功能障碍综合征患者肠道黏膜屏障功能障碍临床研究[J]. 中国中医急症,2011,20(4):524-525,577.
[22] 余丹凤,翁银燕,徐建,等. 大承气汤对行机械通气严重脓毒症患者炎症反应和免疫调节功能的影响[J]. 中国中医

药科技, 2011, 18(3): 181-182.

[23] 杨润华, 王醒. 不同时机应用大承气汤对危重症患者肠道复苏的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(16): 1953-1954, 1968.

[24] Chen H, Li F, Jia JG, et al. Effects of traditional Chinese medicine on intestinal mucosal permeability in early phase of severe acute pancreatitis[J]. Chin Med J, 2010, 123

(12): 1537-1542.

[25] 向世伦. 复方大承气汤对全胃切除后消化道重建患者预后恢复的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2013, 12(7): 537-539.

(收稿日期: 2013-12-25 修回日期: 2014-02-26)

· 综 述 ·

老年性聋的早期诊断与干预研究进展*

汪国庆¹综述, 李朝军^{2△}审校

(1. 泸州医学院, 四川 泸州 646000; 2. 重庆市第三人民医院/重庆市眼耳鼻喉科医院耳鼻咽喉头颈外科 400014)

关键词: 老年性聋; 诊断; 干预

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2014.15.046

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)15-1946-03

衰老是生命的必然规律, 随着年龄的增长会出现各种不同程度的衰老现象, 如免疫力下降、记忆减退、牙齿和毛发脱落等。当听觉系统因衰老而引起功能障碍并出现听力下降, 人们称为老年性聋, 或年龄相关性聋 (age-related hearing loss, AHL)。

早在 1982 年, Pearlman 就已提出老年性聋的定义: 双耳对称性的感音神经性听力损失, 没有重振或呈不全重振, 无噪声接触史, 言语辨别水平与纯音听阈改变不成比例^[1]。随着对 AHL 了解的深入, 1988 年美国听觉、生物声学以及生物力学委员会根据 AHL 的发病原因及相关因素之间的关系, 对 AHL 的定义又重新加以概括: 老年性聋是由多种生理机能退化总和引起, 除了生理衰老因素之外, 还包括噪声接触, 应用耳毒性药和其他各种疾病, 而这些因素又与遗传所导致的易感性相关^[2]。就目前已知可能的发病机制来看, 后者更全面地概括了老年性聋的发病原因及易感因素, 对老年性聋的预防及干预有重要意义。

张晓东等^[3]进行了一项全国性调查, 结果显示老年性聋是听力残疾致残原因第一位, 约占 51.61%, 60 岁及以上老年人的听力残疾的主要原因是老年性聋, 约 67.02%。国外研究报道, 65 岁及以上老年人中有 25%~40% 伴有不同程度的听力下降, 其发病率随着年龄的增长而上升, 当达到 75 岁或者以上时, 这一比例增加到 40%~66%, 85 岁及以上老年人中有 80% 的人会有明显的听力障碍^[4]。

可以预见未来全世界将会有更多的老年人受老年性聋的影响。由此可见, 由老龄化带来的老年性聋问题应该受到更多的重视。

1 老年性聋的发生机制

如同美国听觉、生物声学及生物力学委员会的定义, AHL 是由环境、药物、疾病、遗传等多种因素相互作用的结果。当前研究证实环境噪声、化学因素的暴露、某些疾病 (如高血压、糖尿病等) 及耳毒性药物的使用, 以及激素、酒精、吸烟、饮食、社会心理等均与 AHL 相关。AHL 病理学表现为耳蜗毛细胞和螺旋神经节细胞的衰退, 耳蜗底周毛细胞最先脱失, 并逐渐向蜗顶发展, 临床上最先表现为高频听力下降。

但是老年性聋的发生机制复杂, 尚不能明确, 对老化衰退的探索也一直没有停止过。遗传基因在 AHL 的发生过程也是一个不容忽视的重要因素。目前确定与之有关的基因主要有线粒体基因和核基因。其中, 线粒体基因表现为缺失或突变, 与人类线粒体基因 DNA 4 977 bp 相对应的大鼠线粒体基因是 DNA 4 834 bp。核基因有 3 种: ahl 为一种隐性基因, 可能与某些遗传性耳聋基因互为等位基因; ahl2 可促进 AHL 的发生; ahl3 对 AHL 有防护作用。进一步研究发现, 还存在一种与 AHL 关系密切的能够编码钙黏蛋白 23 (Cdh23) 的基因, 在内耳毛细胞中表达, 对毛细胞纤毛的早期分化起调节作用, 它与先天性耳聋及老年性聋均有关联, 也可能与其他耳聋基因相互影响^[5]。此外, 细胞色素 C 氧化酶亚基 3 (COX3) 在 AHL 患者的螺旋神经节细胞中表达减少^[6]、线粒体基本切除修复功能的缺陷及线粒体转录因子 A 的高表达使 mtDNA 复制增多与 AHL 的发生也存在某种关联^[7]。研究表明, γ -氨基丁酸 (GABA) 介导的抑制下降或丧失及 K^+ 转运异常与 AHL 的发生也有一定关系。晚期糖基化终产物受体 (RAGE) 可能与老年性聋的发生也有一定相关性^[8]。

2 老年性聋的早期诊断

对听力损失的早期预防、检测、鉴别及处理至关重要, 听力筛查可以鉴别出未经治疗的听力损失, 并可以此为契来干预、改善与听力相关的功能和生活质量。AHL 为双耳不明原因的对称性、缓慢进行性听力下降, 典型表现包括: 高频听阈明显升高; 言语理解能力降低, 尤其是在嘈杂或有回声的环境中表现更加明显; 对言语速度较快理解能力较差; 声源定位能力减弱。随着年龄及体质下降的进展, 听力下降速度和程度都会明显增加, 部分患者会伴有耳鸣。

2.1 老年听力残疾量表筛查 量表的临床应用比较方便, 在疾病的筛查诊断中也有一定价值。目前, 研究报道和使用较多的是来自 1983 年 Ventry 等^[9]研制出具有 10 个选项的筛选型老年听力残疾量表 (HHIE-S), 并应用于老年性聋的初步筛查, 它是老年听力残疾自我问卷调查的简化版 (HHIE), HHIE-S 包含情境和情感两个维度, 并在全世界多国均有研译版本, 通过检验及应用, 取得良好效果^[10-11]。国内也已有该量表的中