

脓毒症发病的肠 - 肝轴机制及下法的调节作用

王伟荣, 周仙仕, 叶焯

广东省中医院急诊科, 广东 广州 510120

[摘要] 脓毒症是具有较高发病率及死亡率的急危重症, 中医药治疗本病有一定优势。笔者通过理论探索及临床经验总结发现, 脓毒症的发生发展与“肠-肝轴”关系密切; 而中医之“下法”及泻下类方药对脓毒症“肠-肝轴”具有显著的调节作用, 可在一定程度上减轻脓毒症常见的肠道屏障损伤及肝功能损害, 从而达早期干预及治疗的目的。

[关键词] 脓毒症; 肠-肝轴; 下法

[中图分类号] R631+.2 [文献标志码] A [文章编号] 0256-7415 (2017) 03-0159-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2017.03.055

Mechanism of Intestinal-Liver Axis in Sepsis and Regulatory Effect of Purgation Method

WANG Weirong, ZHOU Xianshi, YE Ye

Abstract: Sepsis is an acute critical disease with high incidence and high mortality. Chinese medicine has certain advantages over the treatment of this disease. Through the theoretical exploration and clinical experience summary, the authors discover that the occurrence and development of sepsis is closely related to the intestine-liver axis; and the purgative method as well as purgatives in Chinese medicine have significant regulatory effect on the intestinal-liver axis of sepsis, which, to a certain extent, can reduce the common intestinal barrier damage and liver damage caused by sepsis for the purposes of early intervention and treatment.

Keywords: Sepsis; Intestinal-liver axis; Purgatory method

脓毒症是由严重感染、严重创/烧伤、休克或外科手术等引起的常见并发症, 严重者可导致多器官功能障碍综合征(MODS)和循环衰竭^[1]。流行病学资料显示, 本病的发病率约 0.3%, 且病死率极高^[2]。尽管现代医学在抗感染治疗、液体复苏及脏器功能支持方面有了长足的进步, 但脓毒症总体病死率仍居高不下, 已然成为急危重症领域最难以攻克的棘手疾病之一。中医及中西医结合治疗手段在阻断脓毒症向严重脓毒症发展, 降低脓毒症病死率方面有着不可替代的优势^[3]。笔者通过理论探索和临床实践, 发现“肠-肝轴”与脓毒症的发生发展关系密切, 而中医学的“下法”能较好地调节肠-肝轴, 从而达到较好地干预及治疗脓毒症的目的。

1 肠-肝轴与脓毒症的发生

1.1 肠-肝轴的概念 肠道与肝脏是人体中负责营养吸收与物质代谢的两个关键器官^[3], 两者无论在解剖、生理及病理等各个方面均存在着密切联系^[3-4]。肠道具有屏障功能, 主要包括机械屏障、化学屏障、生物屏障、免疫屏障等, 肠道通过屏障

功能使机体免受肠道毒性物质的损害。而肝脏则是体内最大的实质器官, 同时也是机体重要的免疫器官, 其含有 Kupffer 细胞、淋巴细胞等重要免疫细胞。肝脏与肠道通过门静脉相连, 肝脏有 70%~80% 的血供来自于门静脉, 而门静脉主要收集肠系膜上、下静脉的血液, 这些血液中含有大量的肠道细菌及其产物、还有抗原及毒素等致病物质, 一方面肠黏膜屏障可通过免疫及代谢作用清除这些致病物质, 使机体免受其损害, 因此肠道屏障可作为机体体内防御的第一道防线, 当部分未灭活的肠道毒素通过门静脉回流至肝脏时, 肝脏又可通过免疫及解毒作用进一步将其灭活, 防止其对机体造成的损害, 因此肝脏是机体体内防御的第二道防线^[5]。1998 年, Marshall JC^[6]创造性地提出肠-肝轴的概念, 为揭示两脏的关系提供了重要的理论依据。当外界因素造成肠道屏障功能受损, 细菌容易发生易位, 导致肠道内毒素侵入门脉系统, 进一步激活肝 Kupffer 细胞; 若 Kupffer 细胞对其灭活不足, 则会诱发体内大量炎症因子释放, 从而造成肝脏以及全身的炎症反应。而肝脏与肠道

[收稿日期] 2016-11-05

[基金项目] 广东省科技厅项目 (2015A020210093)

[作者简介] 王伟荣 (1980-), 男, 主治医师, 主要从事中医内科及急危重症研究。

[通讯作者] 叶焯, E-mail: gdyeye@126.com

之间这种复杂的解剖、生理以及病理的联系即是“肠-肝轴”。

1.2 肠-肝轴与脓毒症的发生 肠道是机体中最大的“储菌库”与“内毒素库”，同时也是脓毒症的“发动机”，也是脓毒症发生时机体受损最早及最严重的靶器官之一^[6-7]。肠-肝轴学说认为，肠道内含有大量细菌及内毒素，肠道屏障会隔离大部分这些致病物质，仅允许少量内毒素进入门静脉以维持肝脏网状内皮系统的激活^[3-4, 6]。而当机体遭受严重的创伤、烧伤、感染等重大打击或长期接受肠外营养时，肠道屏障会遭受破坏，肠黏膜通透性增高，肠道细菌及内毒素移位进入肝脏者增加，当肝脏内毒素水平升高时会导致肝脏免疫消除及免疫自稳功能相对不足，同时肝 Kupffer 细胞在吞噬处理内毒素时也会释放大量的细胞因子及炎症因子入血，这些炎症细胞因子通过血液进入相应的靶器官后会破坏相应的脏腑器官功能，造成对机体的“二次打击”，当它们进入肠道后又会导致肠道屏障功能进一步破坏，这又会加剧细菌移位及内毒素产生增多，进而加重全身炎症反应综合征(SIRS)病情，最终导致 MODS 发生及患者最终死亡^[8]。事实上，在脓毒症患者中，最常见器官障碍即胃肠功能损害，主要表现为肠道黏膜机械屏障受损(机械屏障)、肠道动力障碍、肠道微生态紊乱(生物屏障)、肠道内毒素和细菌移位(免疫屏障)等改变^[7]，这也进一步印证了肠-肝轴学说，因此肠-肝轴与脓毒症的发生、发展关系密切。

2 下法对脓毒症肠-肝轴的调节

2.1 下法的含义及在急危重的应用 下法是中医学治病八法之一，根据下法力度的不同，可分为缓下、攻下、峻下等类；根据邪气的性质及类别的不同，又有寒下、温下、导下、润下、逐水之别。下法在临床上应用十分广泛，尤其是急危重症领域其优势更为明显。有临床报道，下法在急性阑尾炎、急性胰腺炎、急性胆囊炎、急性肠梗阻、急性脑血管病、重症肺炎、MODS 等急危重症疗效确切^[9-10]。而腑气不通是脓毒症的重要证型之一^[11]，因此下法更是普遍应用。

2.2 下法对肠-肝轴的调节 肠肝循环是肠-肝轴的解剖生理的重要内容，肠肝循环是指经由肝脏排泌的物质，如药物、内源性代谢产物等，经胆汁进入肠道后，又被门静脉吸收经肝脏再次进入全身循环的代谢过程。而中医学下法可以阻断肠肝循环过程，促进胆红素经胆道排泌、减少及阻断粪胆元的重吸收和再利用，促进尿胆元经尿液排泄，降低血清胆红素浓度，从而可以用来治疗黄疸^[11]。同时下法还能通过减轻肠道炎症、抑制内毒素移位减少内毒素血症产生、泻下神经递质等内源性代谢产物等途径调节肠-肝轴^[12]而治疗多种肝系疾病。

2.3 泻下类方药对脓毒症肠-肝轴的调节 事实上，肠-肝轴是脓毒症的重要发病机制，而各种方药针对脓毒症肠-肝轴也具有各种不同的调节作用。以下仅以大黄和承气汤类方为例简述具体方药对脓毒症肠-肝轴的调节作用。

2.3.1 大黄 大黄是下法的代表中药，大黄具有泻下攻积、

清热泻火、凉血解毒、逐瘀通经等重要功效，同时也是调节脓毒症肠-肝轴的要药。大黄一方面可促进肠道蠕动，加快细菌及毒素等排泄、增加肠道黏膜血流灌注、拮抗炎性介质^[13]，保护生态菌群、抑制肠道细菌移位^[14-15]，抑制肠道黏膜通透性增高^[14]等途径保护脓毒症时的肠道屏障功能；另一方面，它还能提高脓毒症大鼠肝细胞线粒体的过氧化物歧化酶和细胞色素氧化酶活力，降低肝细胞线粒体内单价泄漏^[16]，减少氧自由基的大量生成，保护肝脏细胞线粒体功能，抑制“肝功能损害-能量代谢障碍-抵抗力降低-脓毒症加重-肝功能进一步受损”的恶性循环^[16]，从而保护肝脏的免疫及代谢功能。由此可见，大黄可对脓毒症的肠-肝轴发挥重要的调节作用。

2.3.2 承气汤类 承气汤类方是下法的代表方剂，承气汤类方亦对肠-肝轴具有重要的调节作用。有研究发现，大承气汤可通过促进肠道平滑肌蠕动，增加肠袢血流量，降低肠血管通透性，减轻组织水肿，修复肠黏膜屏障，促进坏死组织吸收，抑制菌群移位，减少白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 、氧自由基、一氧化氮等炎症免疫因子产生，发挥对肠黏膜的机械、生物、免疫等屏障功能的维护而保护肠道屏障功能^[17]。大承气汤还可抑制脓毒症大鼠 TLR4 受体 mRNA 表达以及炎症因子含量，从而减轻脓毒症对肝脏的免疫及炎症损伤^[18]。而桃核承气汤可抑制炎症因子及脂多糖水平而减轻脓毒症对大鼠肝脏的炎性损伤^[19]。因此承气汤类方亦可通过调节肠-肝轴而治疗脓毒症。

3 应用下法调节脓毒症肠-肝轴的临床思考

肠-肝轴与脓毒症的发生发展关系密切，而下法确实对脓毒症患者肠-肝轴具有重要的调节作用，但临床应用时还应注意一些细节，才能取得较好的干预及治疗效果。

3.1 配伍针灸 除了内服中药外，针灸也有显著的调节脓毒症肠-肝轴的效果。事实上，电针刺激脓毒症大鼠的足三里等穴位时，被刺激的大鼠多有“泻下”的表现^[20]，产生类似于中药下法的功效。有研究表明，电针足阳明胃经穴可调节胃肠道神经，促进胃肠激素分泌，改善肠道黏膜循环和肠道通透性，尽快恢复脓毒症患者的肠道功能^[21]。电针刺激大鼠的足三里穴，还可激活胆碱能抗炎通路，改善肝组织缺血，抑制肝细胞内脂质过氧化，减轻肝组织水肿等途径保护肝脏功能^[20]。目前研究提示，电针的作用机制可能与抑制肝组织 NLR2/RIP2 信号转导通路，激活 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体介导的胆碱能抗炎通路有关^[22]。

3.2 多法参合 由于脓毒症的基本病机特点是正虚毒损，毒热、瘀血、痰浊瘀滞脉络，气机逆乱，脏腑功能失调^[1]。因此对脓毒症应用下法的同时，若能配合清热、活血、补虚等治法的应用，往往能取得较好的效果。而众多研究证实这些治法对应的一些方药也具调节脓毒症肠-肝轴的作用。如川芎嗪可通过清除氧自由基、抑制钙超载、抑制炎症反应、促进能量合成、改善微循环障碍、抑制肝细胞凋亡等途径保护肝细胞，减

少脓毒症性肝损伤^[23]。生脉注射液可通过保护肠屏障功能、改善肠功能、增加肠内营养而减轻脓毒症相关肝损伤^[24]。而益气通腑逐瘀方灌肠不仅能保护脓毒症患者肠道黏膜屏障,抑制肠道细菌和内毒素移位,还能降低脓毒症 ARDS、MODS 的发生率^[25]。

3.3 下法应用于脓毒症的宜忌 由于下法可以通过调节肠-肝轴改善机体各器官特别是肠道和肝脏的功能,因此其适应症不仅局限于腑实证。笔者认为,临床上应用下法治疗脓毒症应注意以下几点:①勿用于纯虚证:必须辨证准确,绝不能用于纯虚证,否则会犯“虚虚”之戒;②应用手段可多样:既可采用口服、鼻饲等内服中药方法,也可采用中药灌肠、结肠冲洗等外治手段,还可使用穴位贴敷、穴位注射、耳穴压豆等方式,总之以通下为原则;③把握应用时机:由于脓毒症往往起病急、病情重、变化快,因此掌握应用时机十分重要,适时应用下法有时能取得事半功倍的效果;④以大便微软为度:由于下法药效峻猛,极易耗损人体正气,而脓毒症等急危重病患者往往正气已亏,因此掌握通下的法度十分重要,一般以大便微软为度,勿使患者泻泄不止,徒耗伤其正气。

[参考文献]

- [1] 中国中西医结合学会急救医学专业委员会,《中国中西医结合急救杂志》编辑委员会. 脓毒症中西医结合诊治专家共识[J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25(4): 194-197.
- [2] 商娜. 脓毒症流行病学研究[J]. 中国急救医学, 2013, 33(1): 8-12.
- [3] Zeuzem S. Gut-liver axis [J]. International Journal of Colorectal Disease, 2000, 15(2): 59-82.
- [4] Visschers R G J, Luyer MD, Schaap FG, et al. The gut-liver axis [J]. Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care, 2013, 16(5): 576-581.
- [5] 刘玉兰, 胡莹. “肠-肝轴”带给我们的启示[J]. 中华内科杂志, 2011, 50(5): 361-363.
- [6] Marshall JC. The gut as a potential trigger of exercise-induced inflammatory responses [J]. Canadian Journal of Physiology and Pharmacology, 1998, 76(5): 479-484.
- [7] 张淑文. 脓毒症与急性肠衰竭[J]. 继续医学教育, 2008, 22(1): 37-42.
- [8] 苏磊, 刘志锋. 肠-肝轴与脓毒症[J]. 中华急诊医学杂志, 2010, 19(2): 124-125.
- [9] 张奕奕, 薛一涛. 下法在急重症中的应用[J]. 中国中医急症, 2015, 24(3): 563-564.
- [10] 李欣. 中医“下法”在 ICU 常见病中的临床应用[J]. 中国临床研究, 2015, 28(12): 1662-1664.
- [11] 李荣唐, 牛彦红, 黄玉梅. 从黄疸的治疗谈中医“下法”与肠-肝循环的关系[J]. 中医临床研究, 2010, 2(17): 60.
- [12] 刘铁军, 杨世忠. 肝病治疗中医“下法”与“肠肝循环”作用机理的探讨[A]. 国际传统医药大会论文集[C], 北京: 2000: 122.
- [13] 方雪玲, 方强, 崔巍, 等. 生大黄对脓毒症患者肠道屏障功能的影响[J]. 中华急诊医学杂志, 2006, 15(10): 927-929.
- [14] 杨登文, 龙胜勇, 葛茂星. 大黄对脓毒症肠黏膜屏障保护作用的研究进展[J]. 实用医学杂志, 2010, 26(5): 882-884.
- [15] 陈德昌, 马丽琼, 刘绍泽. 大黄对脓毒症大鼠肠道细菌及其移位的影响[J]. 中国危重病急救医学, 2009, 21(1): 17-20.
- [16] 陈德昌, 李红江, 乔林, 等. 大黄对脓毒症大鼠肝细胞线粒体内氧自由基泄漏的影响[J]. 中华急诊医学杂志, 2002, 11(2): 95-97.
- [17] 付少丽, 朱京慈. 大承气汤防治肠屏障功能障碍的研究进展[J]. 重庆医学, 2014, 43(15): 1944-1946.
- [18] 吴嘉骏, 赵冰, 苏文利, 等. 大承气汤对脓毒症大鼠肝脏 Toll 样受体 4 表达的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2010, 17(5): 285-287.
- [19] 杨荣源, 黄宏强, 刘云涛, 等. 桃核承气汤对脓毒症大鼠肝脏组织的保护作用及机制[J]. 新中医, 2014, 46(6): 210-212.
- [20] 石现, 张立俭, 白慧颖, 等. 电针对脓毒症大鼠肝组织血流量和脂质过氧化的影响[J]. 中国针灸, 2010, 30(5): 397-400.
- [21] 吴建浓, 朱美飞, 雷澍, 等. 电针对脓毒症患者肠道通透性的影响[J]. 中国针灸, 2013, 33(3): 203-206.
- [22] 宋学敏, 乐林莉, 韩毅, 等. 电针足三里穴对烫伤后脓毒症大鼠肝损伤的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 2014, 34(10): 1248-1251.
- [23] 鹿中华, 王锦权. 川芎嗪对脓毒症致肝损伤保护作用的研究进展[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2008, 15(4): 252-253.
- [24] 徐红丰, 王欢, 刘曼曼, 等. 生脉注射液治疗脓毒症相关肝损伤的相关机制探讨[J]. 世界临床医学, 2015, 9(7): 16, 19.
- [25] 鲁召欣, 高翠翠, 张明, 等. 益气通腑逐瘀方灌肠疗法对脓毒症患者肠道黏膜屏障功能的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2009, 17(24): 2530-2533.

(责任编辑:冯天保)