

卡巴胆碱治疗创伤和感染后胃肠功能障碍78例

邱方, 李志强, 安媛

邱方, 李志强, 安媛, 华北煤炭医学院附属医院 河北省唐山市 063000

作者贡献分布: 此课题由邱方设计与指导; 研究过程由邱方、李志强及安媛共同完成; 数据分析由李志强完成; 论文写作由邱方与李志强完成。

通讯作者: 李志强, 主治医师, 063000, 河北省唐山市建设南路73号, 华北煤炭医学院附属医院ICU. lqz671@sina.com
电话: 0315-2763043

收稿日期: 2009-04-07 修回日期: 2009-05-18

接受日期: 2009-05-25 在线出版日期: 2009-07-18

Treatment of severe trauma- or infection-induced gastrointestinal dysfunction with carbachol: an analysis of 78 cases

Fang Qiu, Zhi-Qiang Li, Yuan An

Fang Qiu, Zhi-Qiang Li, Yuan An, Department of Intensive Care, the Affiliated Hospital of North China Coal Medical University, Tangshan 063000, Hebei Province, China
Correspondence to: Dr. Zhi-Qiang Li, Department of Intensive Care, the Affiliated Hospital of North China Coal Medical University, Tangshan 063000, Hebei Province, China. lqz671@sina.com

Received: 2009-04-07 Revised: 2009-05-18

Accepted: 2009-05-25 Published online: 2009-07-18

Abstract

AIM: To investigate the efficacy of carbachol in the treatment of gastrointestinal dysfunction induced by severe trauma or infection.

METHODS: One hundred and forty intensive care unit (ICU) patients selecting from three hospitals in Tangshan City were randomly divided into two groups: carbachol treatment group ($n = 78$) and mosapride citrate treatment group ($n = 62$). Intestinal pneumatosis and hydrops, gastrointestinal dysfunction scores and overall response rate were observed. The activity of plasma diamine oxidase (DAO) and the content of serum *D*-lactic acid were determined at 0, 24, 48 and 72 hours and on day 7 after treatment, respectively.

RESULTS: Compared to the mosapride citrate treatment group, patients in the carbachol treatment group showed a significant improve-

ment in intestinal pneumatosis and hydrops ($P < 0.05$), a significant decrease in gastrointestinal dysfunction scores ($P < 0.05$), an obvious increase in overall response rate (43.6% vs 62.8%, $P < 0.05$), as well as a significant decline in the activity of DAO and the contents of serum *D*-lactic acid and endotoxin on day 7 after treatment ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Carbachol can decrease the activity of plasma DAO and the levels of serum *D*-lactic acid and endotoxin, and improve intestinal function in patients with severe trauma- or infection-induced gastrointestinal dysfunction.

Key Words: Carbachol; Critical care; Multiple organ dysfunction syndrome; Randomized controlled trial

Qiu F, Li ZQ, An Y. Treatment of severe trauma- or infection-induced gastrointestinal dysfunction with carbachol: an analysis of 78 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(20): 2091-2095

摘要

目的: 研究卡巴胆碱治疗创伤和感染后胃肠功能障碍的有效性和安全性。

方法: 选取2007-02/2008-02唐山市3家三级医院ICU重症患者140例, 随机分为卡巴胆碱组($n = 78$)和莫沙比利组($n = 62$)。观察患者治疗前(0 h)、治疗后24, 48, 72 h及7 d的肠管积气、积液、胃肠功能评分、临床总有效率和血清二胺氧化酶(DAO)、*D*-乳酸和内毒素水平变化。

结果: 与莫沙比利组比较, 治疗后卡巴胆碱组患者肠管积气/积液明显改善($P < 0.05$), 第7天胃肠功能评分明显降低($P < 0.05$), 临床总有效率显著提高(62.8% vs 43.6%, $P < 0.05$)。血清DAO、*D*-乳酸和内毒素水平第7天均明显低于莫沙比利组($P < 0.05$)。

结论: 卡巴胆碱可以降低创伤和感染重症患者血清DAO、*D*-乳酸和内毒素水平, 改善肠积气, 降低胃肠功能评分, 具有胃肠功能保护作用。

■背景资料

肠道既是“细菌库”, 又是创伤和感染后的“炎症介质库”, 肠黏膜损伤后, 大量细菌、内毒素和炎症因子进入体内, 容易导致MODS的发生。“胆碱能抗炎通路”是近年来发现治疗脓毒症和MODS的新途径。动物实验研究表明, 卡巴胆碱不但能促进胃肠运动, 还具有强大的抗炎和减轻肠道缺血再灌注损伤的作用。本研究拟探讨卡巴胆碱治疗创伤或感染重症患者胃肠功能障碍的有效性和安全性。

■同行评议者

彭曦, 副研究员, 重庆市西南医院烧伤研究所

■相关报道

国内外大量动物实验研究报道了卡巴胆碱能够抑制组织和血清细胞因子和炎症介质的释放,减少肠上皮细胞和淋巴细胞的凋亡,增加胃肠血流,促进胃肠蠕动,保护肠屏障功能。但卡巴胆碱在重症患者中的应用尚未见报道。

关键词: 卡巴胆碱; 危重患者医疗; 多器官功能障碍综合征; 随机对照试验

邱方, 李志强, 安媛. 卡巴胆碱治疗创伤和感染后胃肠功能障碍78例. 世界华人消化杂志 2009; 17(20): 2091-2095
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/2091.asp>

0 引言

胃肠功能障碍是严重创伤或感染后常见的并发症,也是导致ICU患者发生多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)和死亡的重要诱因之一,但临床对严重创伤或感染后胃肠功能障碍尚缺乏有效的药物和治疗手段^[1]. 卡巴胆碱作为一种强力拟胆碱药,具有促进胃肠动力、扩张血管、增加腺体分泌等功能. 近年研究表明,卡巴胆碱能抑制休克及肠缺血动物中TNF- α 产生,减轻肠黏膜炎症反应和病理损害^[2-3]. 本研究拟通过随机临床对照试验,探讨卡巴胆碱治疗创伤或感染重症患者胃肠功能障碍的有效性和安全性.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2007-02/2008-02唐山市3家三级医院ICU患者140例. 卡巴胆碱注射液由山东博士伦福瑞达制药有限公司生产,规格为0.1 g/L. 莫沙比利片,规格每片5 mg. 血清DAO、D-乳酸分别采用黎君友 *et al*^[6]和Brandt *et al*^[7]建立的分光光度法测定. 内毒素采用姚咏明 *et al*^[8]建立的鲎试剂显色法进行定量检测.

1.2 方法

1.2.1 患者纳入及排除标准: (1)纳入标准: 有引起胃肠缺血及/或胃肠功能障碍的急性诱因; 符合全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)的诊断标准^[4]; 胃肠功能损伤评分^[5] ≥ 1 分; 年龄18-80岁. (2)排除标准: 近1 wk使用过促胃肠动力和抗胆碱药物; 胃肠切除术后或胃肠道有原发性损伤; 有明确或可疑肠梗阻; 胃肠化学毒性损伤; 慢性疾病引发的胃肠功能障碍; 恶性肿瘤晚期; 人类免疫缺陷病毒感染; 系统性红斑狼疮; Glasgow评分 ≤ 6 分; 严重心血管疾病包括心律不齐、心动过缓、低血压等; 迷走神经兴奋、癫痫、甲亢、帕金森病; 支气管哮喘、消化系溃疡或尿路梗阻; 孕妇或哺乳期妇女等.

1.2.2 治疗方案: 研究对象按统一随机信封分为卡巴胆碱组($n = 78$)和莫沙比利组($n = 62$). 莫沙比利每次5 mg, 每日3次, 疗程7 d. 卡巴胆碱每次

表 1 患者临床特征

	卡巴胆碱组	莫沙比利组
性别(男/女)	49/29	40/22
年龄(岁)	51.2 \pm 11.9	49.6 \pm 12.7
APACHE II 评分	19.8 \pm 6.7	21.2 \pm 8.1
Marshall评分	13.5 \pm 5.1	14.1 \pm 4.8
临床诊断(n)		
严重感染	35	38
严重胸腹部创伤	6	7
重症胰腺炎	4	4
心肺复苏	3	6
胸部及心血管大手术	4	5
严重单纯颅脑损伤	5	7
颅脑创伤合并严重四肢损伤	1	2
外伤后合并脓毒性休克	3	4
并发症(n)		
MODS	3	4
ARDS	6	4
DIC	2	2
ARF	3	2
心脏功能损伤	3	4
肝损伤	8	6

ARDS: 急性呼吸窘迫综合征; DIC: 弥散性血管内凝血; ARF: 急性肾衰竭.

0.2 mg/kg, 每日2次, 疗程7 d, 经胃管给药; 若用药第3天仍无排气排便, 药物用量加倍.

1.2.3 疗效指标观察: 于治疗前(0 h), 治疗后24、48、72 h及7 d或患者死亡前进行疗效判定. 临床指标包括治疗前、后患者腹部B超肠管积气、积液, 胃肠功能评分, 临床总有效率(有排便且肠鸣音恢复正常为显效; 有排便但肠鸣音未完全恢复为有效; 无排便为无效). 生化指标包括不同观察时间血清DAO、D-乳酸和内毒素水平变化. 不良反应包括严重腹泻、胃肠痉挛或疼痛、呕吐、面色潮红、心律不齐或心动过缓、新出现的哮喘、流涎等. 观察期间出现药物不良反应时立即停止用药并将该病例从研究中剔除.

统计学处理 应用SPSS13.0软件进行统计学处理. 定量数据以mean \pm SD表示. 患者年龄、APACHE II评分、Marshall评分和同一时间点血清DAO、D-乳酸、内毒素水平变化采用成组设计定量资料的 t 检验. 患者性别、临床诊断及并发症、肠积气和总有效率比较采用 χ^2 检验. 胃肠功能评分变化采用单向有序分类变量的Wilcoxon秩和检验. 血清DAO、D-乳酸和内毒素水平与治疗前(0 h)的两两比较采用Donnett

表 2 两组患者不同观察时间胃肠功能评分的变化 (*n*)

分组	0 h(分)				24 h(分)				48 h(分)				72 h(分)				7 d(分)			
	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
卡巴胆碱组	0	6	18	54	2	3	35	38	3	4	41	30	9	23	33	13	19 ^a	34 ^a	24 ^a	1 ^a
莫沙比利组	1	3	23	35	1	5	21	35	1	11	33	17	9	17	31	5	14	22	23	3

^a*P*<0.05 vs 莫沙比利组。

表 3 不同观察时间患者血清DAO活性的变化 (mean ± SD, kU/L)

分组	<i>n</i>	0 h	24 h	48 h	72 h	7 d
卡巴胆碱组	78	5.10 ± 1.28	4.89 ± 1.13	4.37 ± 1.21	3.05 ± 1.42 ^{ac}	3.39 ± 1.37 ^{ac}
莫沙比利组	62	5.13 ± 1.20	4.86 ± 1.20	4.71 ± 1.24	4.38 ± 1.33	4.59 ± 1.21

^a*P*<0.05 vs 莫沙比利组; ^c*P*<0.05 vs 0 h。

表 4 不同观察时间患者血清D-乳酸的变化 (mean ± SD, mg/L)

分组	<i>n</i>	0 h	24 h	48 h	72 h	7 d
卡巴胆碱组	78	17.38 ± 4.06	15.66 ± 6.80	12.67 ± 3.08 ^c	11.37 ± 2.71 ^c	8.65 ± 3.10 ^{ac}
莫沙比利组	62	14.84 ± 3.12	12.88 ± 4.13	12.65 ± 4.03	13.75 ± 4.27	17.09 ± 4.56 ^c

^a*P*<0.05 vs 莫沙比利组; ^c*P*<0.05 vs 0 h。

*t*检验。 *P*<0.05认为差异有统计学意义。对剔除或脱落病例, 采用意向性分析(intention-to-treat, ITT)。

2 结果

2.1 患者基本特征 2组患者性别、年龄、APACHE II评分、Marshall评分及致伤因素无显著性差异 (*P*>0.05)。无退出、剔除和脱落病例(表1)。

2.2 肠积气变化 卡巴胆碱组治疗后肠积气消失16例, 莫沙比利组5例, 差异有统计学意义 (*P*<0.05)。

2.3 胃肠功能评分 胃肠功能评分治疗前2组患者均较高, 差异无统计意义; 治疗72 h后均下降, 但无统计学差异; 第7天卡巴胆碱组较莫沙比利组胃肠功能评分明显下降, 差异有统计学意义 (*P*<0.05, 表2)。

2.4 总有效率 卡巴胆碱组显效19例, 有效30例, 无效29例, 总有效率62.8%; 莫沙比利组显效共10例, 有效17例判定为, 无效35例, 总有效率43.6%。2组间总有效率比较差异有统计学意义 (*P*<0.05)。

2.5 不良反应 研究期间无不良反应病例发生。

2.6 血清DAO变化 2组患者治疗前血清DAO水平无差异, 治疗72 h后卡巴胆碱组血清DAO水平下降明显, 差异有统计学意义 (*P*<0.05), 而莫沙比利组血清DAO水平第7天下降仍不明显(表3)。

2.7 血清D-乳酸变化 2组患者治疗前血清D-乳酸水平无明显差异, 治疗后莫沙比利组血清D-乳酸水平经过短暂的下降后又升高, 卡巴胆碱组血清D-乳酸水平持续下降(表4)。

2.8 血清内毒素变化 治疗前2组患者血清内毒素水平无统计学差异。治疗后2组患者血清内毒素水平均下降, 但卡巴胆碱组下降较莫沙比利组明显, 差别具有统计学意义 (*P*<0.05, 表5)。

3 讨论

卡巴胆碱是一种强力拟胆碱药, 能同时兴奋M样和N样受体, 兴奋M样受体具有促进胃肠动力、扩张血管的作用, 以往临床用于胃肠胀气及尿滞留等。根据“胆碱能抗炎通路理论(cholinergic anti-inflammatory pathway)”^[9], 近年我们对卡巴胆碱兴奋N样受体的作用作了深入研究, 证明卡巴胆碱能结合细胞膜上的胆碱能受体α7亚单位, 发挥着有效的抗炎作用^[10], 抑制肠缺血-再灌注

■创新盘点

本文采用前瞻性随机对照的研究设计, 观察了卡巴胆碱治疗创伤或感染后胃肠功能障碍患者的临床有效性和安全性。

■应用要点

本研究显示卡巴胆碱胃肠内给药治疗严重创伤和感染后重症患者的胃肠功能障碍安全有效,值得临床推广。进一步的研究应延长观察时间,纳入更多如死亡率、住院时间等客观观察指标。

表 5 不同观察时间患者血清内毒素的变化 (mean \pm SD, EU/mL)

分组	n	0 h	24 h	48 h	72 h	7 d
卡巴胆碱组	78	0.281 \pm 0.065	0.264 \pm 0.087	0.229 \pm 0.083 ^{ac}	0.182 \pm 0.066 ^{ac}	0.111 \pm 0.059 ^{ac}
莫沙比利组	62	0.260 \pm 0.054	0.300 \pm 0.073 ^c	0.279 \pm 0.091	0.271 \pm 0.091	0.196 \pm 0.055 ^c

^aP<0.05 vs 莫沙比利组; ^cP<0.05 vs 0 h.

大鼠肠组织和血清TNF- α 含量及IL-6等促炎症因子的释放,减轻休克和肠缺血时肠道局部和全身脏器功能损害^[11-12]。

在严重创伤、休克和感染等疾病危重状态下,胃肠道作为应激反应的中心器官,常处于严重缺血和麻痹状态,患者表现为肠管积气、积液,胃肠功能评分增加。由于肠黏膜屏障受损,DAO、D-乳酸和内毒素等肠道中固有物质大量释放,使血清中DAO、D-乳酸和内毒素含量明显升高。肠内细菌和内毒素等发生移位,进一步激活循环及组织中炎症细胞,放大全身炎症反应,诱发脓毒症和MODS的发生。本研究中ICU重症患者均出现不同程度的肠管积气、积液,胃肠功能评分增加及血清DAO、D-乳酸和内毒素含量明显升高。

本研究结果显示,卡巴胆碱在改善严重创伤和感染重症患者肠管积气、积液,降低胃肠功能评分和提高临床总有效率等方面明显均优于莫沙比利组,卡巴胆碱组血清DAO、D-乳酸和内毒素的含量也显著低于莫沙比利组。卡巴胆碱改善创伤和感染后胃肠功能障碍的机制可能包括以下方面: (1)增加胃肠黏膜血流,改善休克或缺血引起的胃肠功能障碍^[13]; (2)促进胃肠道蠕动,改善肠缺血引起的肠麻痹^[14]; (3)抑制白细胞活化和促炎细胞因子的产生和释放,减轻胃肠道局部及全身失控炎症反应^[15-16]; (4)抑制肠缺血时肠上皮细胞和淋巴细胞的凋亡,保护肠黏膜屏障^[17]; (5)抑制胃肠道局部及全身过氧化反应和氧自由基损伤^[18]。卡巴胆碱的治疗效果可能是以上综合作用的结果。

根据药物使用说明,卡巴胆碱静脉大剂量应用时可对呼吸、心率、血压等产生一定的抑制。而本研究中,肠道给予卡巴胆碱后患者并未出现不良反应现象,提示用该剂量鼻饲安全可靠。

本研究亦存在不足,如观察时间偏短,应延长到肠道屏障功能完全恢复;未将死亡率、住院时间等纳入观察指标;评价胃肠功能恢复状态时可能存在测量偏倚的影响等。

总之,本研究显示卡巴胆碱胃肠内给药对改善严重创伤和感染后重症患者的胃肠功能障碍、保护胃肠黏膜的完整性和减轻炎症损害,具有积极的作用。

致谢: 感谢中国人民解放军304医院全军烧伤研究所胡森教授对本研究的悉心指导。

4 参考文献

- Hassoun HT, Kone BC, Mercer DW, Moody FG, Weisbrodt NW, Moore FA. Post-injury multiple organ failure: the role of the gut. *Shock* 2001; 15: 1-10
- 邹晓防, 周国勇, 胡森, 吕艺, 黎君友, 盛志勇. 卡巴胆碱对缺血再灌注大鼠肠黏膜组织炎症反应和血流量的影响. 第八届全国烧伤外科学年会论文汇编 2007: 99-101
- 吕艺, 姜小国, 曹卫红, 白玉梅, 孙丹, 胡森, 盛志勇. 卡巴胆碱对肠缺血-再灌注动物脏器功能的保护作用. 中华急诊医学杂志 2006; 15: 228-231
- American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 864-874
- 王今达, 王宝恩. 多脏器功能失常综合征(MODS)病情分期诊断及严重程度评分标准(经庐山'95全国危重病急救医学学术会讨论通过). 中国危重病急救医学 1995; 7: 346-347
- 黎君友, 于燕, 郝军, 晋桦, 许惠君. 分光光度法测定血和小肠组织二胺氧化酶活性. 氨基酸和生物资源 1996; 18: 28-30
- Brandt RB, Siegel SA, Waters MG, Bloch MH. Spectrophotometric assay for D-(-)-lactate in plasma. *Anal Biochem* 1980; 102: 39-46
- 姚咏明, 田惠民, 王亚平, 于燕, 施志国, 盛志勇. 过氧酸新法预处理血浆定量检测微量内毒素的鲎试验方法及其应用. 检验医学 1993; 8: 31-33
- Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, Yang H, Botchkina GI, Watkins LR, Wang H, Abumrad N, Eaton JW, Tracey KJ. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature* 2000; 405: 458-462
- 胡森, 周国勇, 吕艺, 宋琪, 邹晓防, 盛志勇. 卡巴胆碱对脂多糖刺激巨噬细胞释放炎症细胞因子的影响及其受体研究. 中国药理学通报 2007; 23: 1575-1579
- 白玉梅, 胡森, 刘秀华, 曹卫红, 黎君友, 孙丹, 吕艺. 卡巴胆碱对肠部分缺血-再灌注损伤家兔血浆促炎细胞因子含量的影响及对烧伤后防治的意义. 中国临床康复 2004; 8: 2684-2685
- 邹晓防, 林凯, 吕艺, 黎君友, 陆江阳, 胡森, 盛志勇. 缺血-再灌注时卡巴胆碱对大鼠肠上皮细胞的保护作用

- 用.世界华人消化杂志 2007; 15: 625-628
- 13 周洁平,刘欣茹,王海滨,于勇,邱方,吴静,牛梅梅,胡森.卡巴胆碱对烫伤休克大鼠脏器血流量的影响.创伤外科杂志 2008; 10: 64-66
- 14 胡森,郝波,车晋伟,耿世佳,吴静,杜颖,盛志勇.卡巴胆碱对大鼠烫伤休克早期口服补液时胃排空和胃血流量的影响.解放军医学杂志 2007; 32: 1142-1144
- 15 吕艺,牛梅梅,周洁萍,胡森.卡巴胆碱减轻肠缺血/再灌注大鼠中性粒细胞活化和多器官损伤.中国药物与临床 2008; 8: 770-773
- 16 胡森,姜小国,石德光,吕艺,黎君友,孙丹,盛志勇.卡巴胆碱对缺血再灌注损伤时肠道局部炎症反应的影响.中国危重病急救医学 2003; 15: 748-750
- 17 胡森,邹晓防,吕艺,陆江阳,盛志勇.肠缺血/再灌注时卡巴胆碱对肠上皮细胞凋亡的影响.中国危重病急救医学 2007; 19: 463-466
- 18 邹晓防,胡森,吕艺,孙娜,石新慧,李泽峰,盛志勇.卡巴胆碱对肠上皮细胞氧化损伤的保护作用.世界华人消化杂志 2007; 15: 1273-1275

■同行评价

本研究紧密结合临床实际,课题设计合理,指标选择较恰当,学术价值较好.

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2009年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

世界华人消化杂志修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表,同时保护作者与世界华人消化杂志的合法权益,本刊对修回稿要求如下.

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函.内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表,所有作者均符合作者条件,所有作者均同意该文代表其真实研究成果,保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系,修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信,保证无泄密,如果是几个单位合作的论文,则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版版权转让给本刊编辑部.

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后,认为内容需要修改、补充或删除时,本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见寄回给作者修改,而作者必须于15 d内将修改后的稿件及光盘寄回编辑部,同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统;逾期寄回的,作重新投稿处理.

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权,文责由作者自负.作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流,但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年;卷(期);起止页码.如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动,须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意,其编辑版权属本刊所有.编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布;作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》、《中国生物学文摘》等国内外相关文摘与检索系统收录.(常务副总编辑:张海宁 2009-07-18)