

# 山莨菪碱联用地塞米松治疗腹部外科疾病并发 MODS 临床研究的操作方案

岳茂兴

岳茂兴, 中国人民解放军第 306 医院腹部外科中心、特种医学中心  
北京市 100101

岳茂兴, 男, 1944-11-27 生, 江苏省武进人, 汉族, 教授、主任医师。对普通外科、ICU 急救外科及特种医学的紧急救治有专长。已发表论文 289 篇, 获全军科技成果奖二等奖 3 项, 三、四等奖 26 项, 编著《危重病急救与监测》等 6 部著作, 享受政府特殊津贴, 2000-12 被总装备部评为“优秀科技干部标兵”, 2003 年被总装备部评为“后勤科技先进个人”, 荣获“中国航天基金奖”, 现任中国科学院国防战略委员会特种伤病医学委员会主任委员, 中国救援协会理事, 中国中西医结合全国外科病急救学组组长, 总装备部腹部外科中心主任, 载人航天紧急救护专家组组长, 神州号宇宙飞船着陆场区医疗救护队技术队长。目前担任中国工程院重大咨询项目立项研究课题、国家 921 工程航天员医疗救护重大课题、北京市科技计划重大项目、全军“十五”计划指令性科技重大项目等六项重大科研课题的研究工作。

北京科技计划重大项目科研课题资助项目, No. 200202306  
项目负责人: 岳茂兴, 100101, 北京市, 中国人民解放军第 306 医院腹部外科中心、特种医学中心。yuemx@ns.cetin.net.cn  
电话: 010-66354546

收稿日期: 2003-05-14 接受日期: 2003-06-02

## 摘要

目的: 本研究探索山莨菪碱联用地塞米松治疗腹部外科疾病并发 MODS 患者的效果。

方法: 通过多中心、前瞻性、随机对照临床研究。用法: 山莨菪碱: 每次 0.33 mg/kg, 3 次/d; 地塞米松: 每次 0.33 mg/kg, 3 次/d; 静脉滴注或静脉推注, 共 3 d。

结果: 联用山莨菪碱、地塞米松治疗需手术的 MODS 患者的治疗方案, 使 MODS 抢救成功率进一步提高, 死亡率降低。

结论: MODS 及 MOF 病因复杂, 治疗困难, 死亡率高, 山莨菪碱联用地塞米松能遏止住患者的危重状态, 为紧急手术和下一步的治疗赢得时间, 降低了死亡率。而对重要脏器无损伤作用。

岳茂兴. 山莨菪碱联用地塞米松治疗腹部外科疾病并发 MODS 临床研究的操作方案. 世界华人消化杂志 2003;11(10):1566-1568  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/1566.asp>

## 0 引言

多器官功能障碍综合征(MODS)是严重感染、创伤、休克、大手术等原发病发生 24 h 后, 机体同时或序贯发生两个或两个以上器官或系统功能障碍的临床综合征。据美国危重病医学会报道, 美国每年约有 75 万例脓毒症患者, 其中 22.5 万例死于脓毒症相关的器官功能不全, 超过了急性心梗的死亡率, 被认为是良性疾病的第一死因。我国目前尚缺乏详细统计资料。若据此推测, 每年约有 300 万例患者发生脓毒症。MODS 病情凶险,

死亡率高<sup>[1]</sup>, 据国内外报道, 脓毒症及其相关器官功能不全的死亡率为 30-50%, 而 MOF(多器官功能衰竭)患者死亡率高达 56-77.8%。MODS 及 MOF 目前还没有好的治疗手段, 本研究探索降低患者死亡率的中西医结合治疗措施<sup>[2-4]</sup>。研究证实造成 MODS 患者死亡的 3 个主要原因: (1)微循环病变不能及时控制和纠正。因为微循环病变(血管渗出和微血管栓塞)是腹部外科 MOF 的重要发病基础, 当微循环障碍不能及时控制和纠正, 并出现临床称之为微循环衰竭时, 极易导致腹部外科 MODS 及 MOF 患者死亡。(2)严重感染不能控制。当严重感染不能控制, 常导致多种血管活性物质和炎症递质细胞因子等的增加以及内皮细胞损伤, 加剧了 MODS 及 MOF 的进程, 造成患者死亡。(3)高分解代谢始终得不到纠正。高动力型循环状态始终得不到纠正, 致使机体处于一种失控的代谢紊乱, 免疫功能异常状态, 常导致严重并发症的发生, 造成死亡。

遏止过度的炎症反应, 改善组织器官的微循环和代谢状况, 是 MODS 治疗的重要一环。山莨菪碱和地塞米松是临床常用药物。山莨菪碱是传统的 M 胆碱能受体阻滞剂, 其抗内毒素、抗休克、改善微循环、稳定生物膜等作用已普遍被人们接受。地塞米松也是常用的传统药物之一。他有拮抗机体的全身炎症反应、阻断中性粒细胞、激活巨噬细胞, 降低血小板活化因子(PAF)和氧自由基(OFR)的产生、抑制 PLA<sub>2</sub> 及花生四烯酸代谢产物的释放, 保护生物膜、拮抗内毒素等作用。将山莨菪碱和地塞米松短程联合应用, 其保护器官功能、阻断炎症反应、改善微循环、降温、抗休克及对抗内毒素的作用更强。对重要脏器无损伤作用。从我国的国情出发选用疗效确切、价格低廉, 并且适合于大范围抢救的药物山莨菪碱和地塞米松。并且无需特殊设备, 药品广泛, 对社会经济发展有显著意义。

提出并实验验证了山莨菪碱和地塞米松联用为特点的综合治疗方法<sup>[5-10]</sup>: (1)能显著改善心、肝、肺、肾功能, 降低死亡率, 减少药物副作用, 优于单独应用。(2)增加微循环灌注量和微循环内微粒移动的数量;(3)逆转胃黏膜内 pH 值下降, 改善组织氧供;(4)抑制血浆胃泌素、胃动素水平的升高;(5)降低血浆 TNF 和 LPO 的水平;(6)减轻组织细胞变性、坏死, 减少微血栓的形成;使肾脏内皮素 mRNA 表达水平明显降低等。临床救治中证实其具有方便、经济、可靠、疗效显著的特点, 能遏止

住患者的危重状态, 还为紧急手术和下一步的治疗赢得时间, 降低了死亡率. 而对重要脏器无损伤作用.

当前 MODS 的诊断、病情严重度评估尚无统一标准, 在治疗上国内外更无统一方案, 亦无确切降低死亡率的治疗方法, 或缺乏多中心大样本的临床验证. 因此, 探讨 MODS 诊断及更有效的治疗方法, 对提高抢救成功率具有重大意义. 本课题拟在既往工作的基础上, 通过多中心、大样本前瞻性研究, 以卫生经济学观点, 评价联用山莨菪碱和地塞米松治疗需手术 MODS 患者试验结果的科学性、准确性以及实际治疗效果, 以提高 MODS 的抢救成功率.

## 1 研究目的

(1)通过多中心、前瞻性、随机对照临床研究, 评价联用山莨菪碱和地塞米松治疗需手术 MODS 患者的效果;(2)探讨联用山莨菪碱和地塞米松治疗需手术 MODS 患者的治疗机制;(3)降低需手术的MODS患者的死亡率.

## 2 考核指标

(1)试验结果的科学性、准确性;(2)衰竭器官恢复的时间;(3)28 d 死亡率;(4)统计源期刊文章等.

## 3 研究方案

本研究为前瞻性、多中心、随机对照临床研究

3.1 病例选择标准 具备发生MODS的病因并符合MODS的诊断标准, 同时必须要进行手术的患者. (1)需要手术处理的急性坏死性胰腺炎引起的 MODS; (2)需要外科处理的严重感染并发 MODS; (3)多发创伤后并发的 MODS 需要手术者; (4)急性肠梗阻、肠扭转、肠坏死并发 MODS 能手术解除病因者; (5)急性化脓性梗阻性胆管炎并发 MODS 需要手术解除病因者; (6)肝脓肿需要手术引流者. (7)需手术的 MODS 患者. (8)上述因素发生 24 h 后按 Marshall 标准(表 1)单一器官损伤积分 =1 分为系统、器官功能障碍(MODS), 大于等于 3 分为系统、器官功能衰竭(MOF). (9)年龄 18-65 岁.

表 1 MODS 评分标准(Marshall 1995 年)

	0	1	2	3	4
呼吸系统(PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> )	> 300	226-300	151-225	76-150	≤ 75
肾(血清肌酐 μmol/L)	≤ 100	101-200	201-350	351-500	>500
肝(血胆红素 mg/L)	≤ 20	21-60	61-120	121-240	>240
心血管(PAR)	≤ 10.0	10.5-15.0	15.1-20.0	20.1-30.0	≥ 30.0
血液(血小板 × 10 <sup>9</sup> )	> 120	80-120	51-80	21-50	≤ 20
中枢神经系统 (Glasgow 评分)	15	13-14	10-12	7-9	≤ 6

PAR(压力调整后心率)= 心率 × 右心房(中心静脉)压 / 平均血压.

3.2 排除标准 (1)有青光眼病史者;(2)凝血机制障碍患者;

(3)应激性溃疡及胃十二指肠溃疡病患者;(4)长期应用糖皮质激素患者;(5)肿瘤晚期及各种严重消耗性疾病患者;(6)年龄小于 18 岁或大于 65 岁;(7)有精神疾病病史者;(8)心率大于 140 次 / 分者.

3.3 剔除标准 (1)治疗未超过 24 h 死亡或出院者;(2)未能坚持系统治疗者.

3.4 治疗方案 (1)山莨菪碱: 每次 0.33 mg/kg, 3 次 /d. (2)地塞米松: 每次 0.33 mg/kg, 3 次 /d; 静脉滴注或静脉推注, 共 3 d.

3.5 防治可能发生的并发症 (1)为防治可能发生的并发症应同时应用甲氧米呱等药物静脉注入, 一般情况甲氧米呱 0.4g / 次、2 次 /d, 以预防应激性溃疡的发生. (2)为防治使用激素可能发生的感染扩散, 应采用抗需氧菌和抗厌氧菌抗生素联合正确合理应用, 抗生素的应用应该能覆盖引起感染的所有致病菌, 采用对肝、肾功能影响极小的抗生素, 如抗厌氧菌的甲硝唑或替硝唑和抗需氧菌的第三代头孢菌素.

特别应该注意监测肠道菌群变化, 积极防治二重感染的发生, 同时要连续动态监测电解质的变化, 并及时给予纠正.

3.6 观察指标 (1)临床症状和体征. (2)患者 28 d 的死亡率、ICU 死亡率、医院死亡率、住 ICU 的时间、住院时间、各衰竭脏器恢复的时间. (3)实验室: (1)心血管: 动脉血压、心率、CK-MB、EKG. (2)肺: 呼吸频率、节律、PaO<sub>2</sub>、吸入氧浓度、肺 X 光片. (3)肾: Cr、BUN. 肝脏: ALT、AST、TBIL、DBIL、碱性磷酸酶. (4)胃肠: 血浆内毒素、肠鸣音、便潜血. (5)脑: 依据 Glasgow 评分所涉及的项目观察.

3.7 手术有关要求 手术人员应基本固定, 按操作常规进行, 以便尽量减少因手术熟练程度导致的误差. (1)手术记录及围手术期记录更要详尽、仔细. (2)手术中尽可能获取标本, 进行常规病理检查及进一步的细胞、分子生物学检查, 提取脓液、体液、引流液、血液等进行培养、生化检查及细菌学检测. (3)A, B, C 三组治疗上的差别仅仅在于 B 组应用山莨菪碱: 每次 0.33 mg/kg, 3 次 /d; 地塞米松: 每次 0.33 mg/kg, 3 次 /d; 静脉滴注或静脉推注, 共 3 d. C 组应用地塞米松每次 0.33 mg/kg, 3 次 /d; 静脉滴注或静脉推注, 共 3 d. A 组不用, 作对照. 在总的治疗上是一样的, 以便确定山莨菪碱和地塞米松联用及单用地塞米松在需手术的 MODS 患者中的效果. (4) A, B, C 三组应选择同病种、同病情随机对照.

3.8 需病例的数量 根据 WHO 推荐的 EPI6 软件计算, 总数为 300 例, 每组 100 例.

3.9 本项多中心临床试验指定用药 (1)山莨菪碱注射液(杭州民生药厂); (2)地塞米松注射液(天津金耀氨基酸有限公司)

3.10 质控措施 包括制定并严格落实诊断标准、人员培训计划、治疗观察表(包括变量清单, 病例报告表)、

计算机编码表、随机表,对入选病例逐例检查、评估、反馈,资料管理与统计(建立录入界面,双人录入,电子核对),中期评估与终期验收等.成立课题专家指导组,质量控制组,资料数据管理组等.

3.11 研究进度 (1)本课题实施年限为3(2002-11/2005-10);(2)确定各参研单位,通过计算机网络等手段,实行网上招聘及协会协作,组成多中心协作组,参加单位签定协作合同.并进行参加单位人员的培训与考核,启动课题;(3)2002-12/2005-06 临床试验;(4)多中心、随机对照完成300例MODS患者;(5)2005-07/2005-10完成资料统计分析,撰写论文,验收及申报成果.

3.12 不良反应填表说明 (1)应激性溃疡的发生;(2)二重感染的发生;(3)出血严重程度判断:严重或危及生命的出血:指颅内出血;大量咯血(即1次咯血量>100 mL或24 h累积咯血量>400 mL).消化道大出血或腹膜后出血,引起低血压状态或休克或需输血者.轻度出血:指皮肤、黏膜、肉眼及显微镜下血尿、血痰,或小量咯血、呕血等(穿刺或注射部位少量瘀斑不计算在内).中度出血:介于轻度出血与严重出血之间;(4)其他不良反应:败血症;内毒素休克;溶血;低血容量性休克;治疗不充分;不良反应的出现时间;详细记录出现不良反应的年月日时.

#### 4 参考文献

- 1 王宝恩,张淑文,任爱民,张丽霞,王红,杨宇清,次秀丽,毕铭华,王彦,李昂,齐文杰.中西医结合救治感染性MODS/MOF 225例.世界华人消化杂志 1999;7:818-819
- 2 岳茂兴,李学彪,李成林,杨鹤鸣,李新元,赵尔增,李建忠,张诗琳.腹部外科疾病并发MODS的临床救治研究.中华急诊医学杂志 2001;10:17-20
- 3 岳茂兴.腹部外科疾病并发多器官功能障碍综合征代谢特点及阶段营养支持治疗.中国危重病急救医学杂志 2003;15:29-31
- 4 岳茂兴.胃肠道功能障碍及衰竭的诊断和治疗.世界华人消化杂志 2002;6:3-6
- 5 岳茂兴,李成林,赵尔增,李新元,李学彪,冯凯,张诗琳,薛亮,张连春,罗放,王新明,张圭显.山莨菪碱及地塞米松对MODS时微循环及免疫病理学改变的实验研究.中华外科杂志 1997;35:392-396
- 6 岳茂兴,张圭显,李成林,李学彪,张连春,张诗琳,王新明,杨建武.短程大剂量山莨菪碱及地塞米松对多脏器功能失常综合征免微循环变化的影响.中国危重病急救医学 1997;9:718-720
- 7 李新元,郑燕华,岳茂兴,杨鹤鸣,李建中,张建忠.大剂量山莨菪碱、地塞米松对MODS大鼠肾脏.中国临床医学 1999;11:505-507
- 8 岳茂兴,李成林,张连春,李学彪,张圭显,张诗琳.短程大剂量山莨菪碱及地塞米松救治外科危重患者186例.解放军医学 1996;21:401-403
- 9 岳茂兴,李成林,杨鹤鸣,李建忠,李新元,赵尔增.山莨菪碱联用地塞米松治疗多器官功能障碍综合征机制的研究.中国危重病急救医学 2000;12:341-343
- 10 Yue MX. A new combined therapy to 15 patients with multiple organ failure in abdominal-surgery. *China Natl J New Gastroenterol* 1996;2:6-8

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2003年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

## 欢迎订阅 2004 年度世界华人消化杂志®

本刊讯 世界华人消化杂志®被美国《化学文摘》(Chemical Abstracts,CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica .EM)》和俄罗斯《文摘杂志》(Abstract Journal)收录.国内被以下检索系统收录,分别为中国科技论文统计与分析(科技部列为中国科技论文统计源期刊之一),中国学术期刊文摘,中国生物医学文献光盘数据库,中文科技资料目录医药卫生,解放军医学图书馆CMCC系统,中国医学文摘外科学分册(英文版),中国医学文摘内科学分册(英文版),国家级火炬计划项目中国学术期刊综合评价数据库来源期刊.世界华人消化杂志®(原刊名新消化病学杂志)1995年度,1998年度,1999年度,2000年度2001年度,分别被评为山西省一级期刊.中国科技信息研究所信息分析研究中心期刊检索报告:2001年度世界华人消化杂志®总被引频次6468,影响因子3.733,即年指标0.747,他引总引比0.2,海外作者论文比0.012,地区分布数29,基金和资助论文比例0.176,指标综合加权评分76.96.世界华人消化杂志®大16开,200页,月刊,定价24.00元/期,邮发代号82-262.E-mail:wcjd@wjgnet.com <http://www.wjgnet.com>

(世界胃肠病学杂志社 2002-11-08)