

生长抑素联合加味大黄承气汤治疗重症急性胰腺炎

王先坤, 李培武, 晏波, 王秉钧*

(兰州大学第二医院普外七科, 兰州 730030)

[摘要] 目的: 观察生长抑素联合中药加味大黄承气汤、复方丹参注射液治疗重症急性胰腺炎的疗效。方法: 40例重症急性胰腺炎患者, 其中对照组20例, 单纯采用生长抑素治疗; 治疗组20例, 采用生长抑素+加味大黄承气汤+复方丹参注射液。观察两组治疗前后急性生理学和慢性健康状态评分系统II(APACHE II)评分, 血清淀粉酶、血清钙、白介素6(IL-6)、白介素10(IL-10)及白介素18(IL-18)水平的变化, 及治疗后局部并发症的发生率和病死率等。结果: 治疗后治疗组患者腹痛消失、腹胀消失、排气恢复及平均住院天数较对照组明显缩短, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后两组血清淀粉酶、白介素6、白介素18及APACHE II评分均较治疗前下降, 但治疗组下降幅度大于对照组($P < 0.05$)。血清钙浓度逐渐增加, 且治疗组的增加幅度大于对照组($P < 0.05$)。两组血清IL-10随着治疗呈下降趋势, 但治疗组血清IL-10水平在第10天后又有所增高, 高于第5天水平, 也高于同期对照组($P < 0.05$)。治疗组局部并发症发生率低于对照组($P < 0.05$), 两组病死率差异无统计学意义。结论: 生长抑素联合加味大黄承气汤及丹参注射液治疗重症急性胰腺炎, 可提高治疗效果。

[关键词] 重症急性胰腺炎; 加味大承气汤; 复方丹参注射液; 生长抑素; 白介素6; 白介素10; 白介素18

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)13-0224-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014130224

Effect of Modified Dachengqi Decocotion Combined with Stilamir in Treatment of Severe Acute Pancreatitis

[收稿日期] 20131228(003)

[基金项目] 甘肃省自然科学基金项目(20121258)

[通讯作者] *王先坤, 硕士, 主治医师, 从事胃肠道肿瘤的微创治疗及急性胰腺炎的基础与临床的研究, Tel: 13119315590, E-mail: 2108326500@qq.com

[参考文献]

- [1] 赵辨. 中国临床皮肤病学[M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 2010: 733.
- [2] 林颖, 黄楚君, 朱海莉, 等. 陈达灿教授以中医外治法治疗特应性皮炎经验介绍[J]. 新中医, 2011, 43(5): 151.
- [3] 林颖, 梁洁, 陈达灿, 等. 润肤消炎洗剂对特应性皮炎皮损定植金黄色葡萄球菌影响的体内外实验研究[J]. 中国全科医学, 2011, 14(18): 2062.
- [4] 国家中医药管理局编委会. 中华本草[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2005: 2071.
- [5] 胡敏, 王琴, 周晓东, 等. 黄精药理作用研究进展及其临床应用[J]. 广东药学, 2005, 15(5): 68.
- [6] 何显忠, 兰荣德. 金银花的药理作用与临床应用[J]. 时珍国医国药, 2004, 15(12): 865.
- [7] 黄金竹. 甘草对MRSA的抗菌作用及耐药调控[J].

- 国外医药: 抗生素分册, 2009, 30(3): 109.
- [8] 金巧秀, 张洪泉. 甘草新的抗炎作用[J]. 中国药理学通报, 1990, 6(2): 104.
- [9] 杨智荣, 赵文树, 李建民, 等. 外用黄精制剂对小鼠皮肤胶原纤维影响的鼠衰老实验研究[J]. 中医药学报, 2005, 33(4): 42.
- [10] 王敏. 甘草研究综述[J]. 齐鲁药事, 2005, 24(10): 614.
- [11] 方世平, 孙曼春, 王智勇, 等. 月桂氮酮和薄荷脑对姜赤凝胶体外透皮吸收的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2006, 26(3): 280.
- [12] 吴铁, 张志平. 薄荷脑促进扑热息痛透皮吸收作用研究[J]. 中国医院药学杂志, 1992, 12(3): 104.
- [13] 中华中医药学会皮肤科专业委员会. 特应性皮炎中医诊疗方案专家共识[J]. 中国中西医结合皮肤性病学期刊, 2013, 12(1): 60.

[责任编辑 邹晓翠]

WANG Xian-kun, LI Pei-wu, YAN Bo, WANG Bing-jun*

(The Seventh Department of General Surgery, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, China)

[Abstract] Objective: To investigate the effect of therapy with modified Dachengqi decoction combined with stilamir in severe acute pancreatitis (SAP). **Method:** Forty patients with SAP were randomly divided into two groups, the treated group treated with the combined therapy and the control group treated by stilamir alone. Serum amylase, calcium concentration, interleukin-6 (IL-6), IL-10, IL-18 and acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score were determined before and after treatment. And the incidence of complication and mortality were assessed. **Result:** The time of abdominal pain, distention disappearance, air charge recovering, and average hospitalization days in the treated group were significantly shorter than those in the control group respectively ($P < 0.05$). Levels of serum amylase, IL-6, IL-18 and APACHE II scores were lower after treatment in both groups, level of serum calcium concentration were higher after treatment in both groups ($P < 0.05$). Level of serum IL-10 were lowered after treatment in both groups, but it was higher at 10 days in the treated group again ($P < 0.05$). The incidence of local complications in the treated group were significantly lower than those in the control group respectively ($P < 0.05$). But the incidence of mortality between the two groups showed no statistical significance. **Conclusion:** Combined therapy of modified Dachengqi tang and stilamir is a recommended recipe in treatment of SAP, it could obviously improve the efficacy of treatment.

[Key words] severe acute pancreatitis; modified Dachengqi tang; Salviae Miltiorrhiza injection; stilamir; interleukin-6; interleukin-10; interleukin-18

重症急性胰腺炎 (severe acute pancreatitis, SAP) 是一种病情凶险、并发症多、病死率高的急腹症,其病死率可高达 20% ~ 30%^[1]。近年来中西医结合治疗 SAP 取得明显效果,生长抑素对 SAP 的作用已肯定,大承气汤作为通里攻下的代表方,对于重症急性胰腺炎胃肠功能的早期恢复有其独到的作用,胃肠道功能的早期恢复可以早期进行肠内营养,以减少肠源性感染的概率^[2]。本研究应用生长抑素联合加味大承气汤治疗重症急性胰腺炎,通过观察其对胃肠功能恢复及细胞因子的影响,评价加味大承气汤在重症急性胰腺炎患者机体内环境调控中的作用。

1 资料与方法

1.1 SAP 诊断标准 至少满足以下 3 项中的 2 项:

①上腹疼痛、血清淀粉酶水平升高 3 倍以上;②CT 或磁共振 (MR) 有急性胰腺炎的变化,同时有胰周广泛渗出和 (或) 胰腺坏死、和 (或) 胰腺脓肿等改变;③器官功能衰竭。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:①符合 SAP 诊断标准,急性生理和慢性健康评估 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II) 评分 ≥ 8 分;②发病后 72 h 内入院者,院外未经生长抑素和中药等类似药物治疗;排除标准:①入院治疗 1 周内中转手术者;②住院 3 d 内死亡者。

1.3 临床资料 选取 2011 年 1 月至 2013 年 1 月期间本科住院的 SAP 患者 40 例,生长抑素组 (简称对照组) 和生长抑素加中药组 (简称治疗组),每组 20 例。对照组 20 例中,男 12 例,女 8 例,年龄 21 ~ 72 岁,平均 (43.40 ± 14.24) 岁,APACHE II 评分为 (16.8 ± 5.2) 分,病程 8 ~ 45 h,平均 (29.56 ± 11.36) h;治疗组 20 例中,男 13 例,女 7 例,年龄 29 ~ 69 岁,平均 (42.21 ± 11.68) 岁,APACHE II 评分为 (17.3 ± 4.5) 分,病程 7 ~ 42 h,平均 (28.24 ± 12.32) h。上述指标两组比较差异无统计学意义。

1.4 治疗方法 患者入院后立即给予吸氧、禁食、胃肠减压,质子泵抑制剂、抗胆碱能药物、抗生素等治疗,调节血糖水平,纠正酸碱及水、电解质平衡。可根据患者疼痛程度给予止痛药物。并同时给予施他宁 (Stilamir, 批号 H20090929, 瑞士雪兰诺公司), 按 $250 \mu\text{g} \cdot \text{h}^{-1}$ 用输液泵静脉输入。治疗组在使用同剂量施他宁基础上,应用复方丹参注射液 (批号 Z31020451, 上海第一生化药业公司) 20 mL 加入 250 mL 生理盐水静脉滴入,每日 1 次,同时使用加味大黄承气汤 (大黄 12 g, 芒硝 9 g, 厚朴 15 g, 枳实 12 g, 莱菔子 15 g, 桃仁 9 g, 木香 9 g), 灌肠-胃管注入-口服三步骤序贯疗法。

1.5 观察指标及检测方法

1.5.1 一般情况 观察患者腹痛消失、腹胀消失、

排气恢复、平均住院天数。

1.5.2 生化指标检测 治疗前及治疗后 2,5,10 d 检测血清淀粉酶 (amylase, AMY)、血清钙浓度测定。

1.5.3 细胞因子检测 患者于入院后治疗前及治疗后第 2,5,10 天清晨采空腹静脉血,离心后分离血清置于 -70 ℃ 冰箱,采用 ELISA 法检测血清白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-10 (interleukin-10, IL-10) 及白细胞介素-18 (interleukin-18, IL-18) 水平,试剂盒购自深圳晶美生物有限公司,严格按照说明书步骤进行操作。

1.5.4 APACHE II 评分 根据患者入院治疗前及治疗后的第 2,5,10 天的急性生理学与慢性健康状况进行评分。

1.5.5 局部并发症 胰腺假性囊肿和胰腺脓肿发生率,采用 B 超探查,需进一步明确时应用 CT 扫描。随访 2 月,观察病死率。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 11.0 统计软件处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验。计数资料采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗后比较(表 1) 与对照组比较,治疗组治疗后腹痛、腹胀、腹部压痛消失、排气恢复时间及平均住院天数均明显缩短 ($P < 0.05$)。

2.2 两组治疗前后不同时段血清 AMY、血清钙、IL-6、IL-10、IL-18 水平及 APACHE II 评分变化比较(表 2) 治疗 2,5,10 d 后两组血清 AMY,IL-6,IL-18 及 APACHE II 评分均较治疗前下降,且随着治疗时间延长,下降幅度逐渐加大,且治疗组下降幅度高于对照组 ($P < 0.05, P < 0.01$),血清钙浓度逐渐增加,且治疗组的增加幅度高于对照组 ($P < 0.05, P < 0.01$)。两组血清 IL-10 随着治疗呈下降趋势,但治疗组血清 IL-10 水平在第 10 天后又有所增高,高于第 5 天水平,也高于同期对照组 ($P < 0.05$)。

表 1 两组治疗后腹痛、腹胀消失、排气恢复时间及平均住院天数比较 ($\bar{x} \pm s, n = 20$)

组别	腹痛消失	腹胀消失	排气恢复	平均住院
对照	6.81 ± 1.43	7.25 ± 1.53	8.71 ± 1.83	29.14 ± 10.32
治疗	5.04 ± 1.21 ¹⁾	5.82 ± 1.32 ¹⁾	6.65 ± 1.40 ¹⁾	23.25 ± 9.56 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

表 2 两组治疗前后不同时段血清淀粉酶、血清钙离子浓度、血清 IL-6,IL-10,IL-18 水平及 APACHE-II 评分变化情况 ($\bar{x} \pm s, n = 20$)

组别	时间/d	血清淀粉酶 /U·L ⁻¹	血清钙 /mmol·L ⁻¹	血清 IL-6 /ng·L ⁻¹	血清 IL-10 /ng·L ⁻¹	血清 IL-18 /μg·L ⁻¹	APACHE-II 评分/分
对照	治疗前	650.5 ± 72.4 ²⁾	1.49 ± 0.16 ²⁾	93.2 ± 14.1 ²⁾	69.8 ± 20.1 ²⁾	466.8 ± 33.2 ²⁾	16.8 ± 5.2 ¹⁾
	治疗后 2	603.2 ± 68.9 ²⁾	1.56 ± 0.14 ¹⁾	70.3 ± 12.8 ¹⁾	62.6 ± 15.8 ¹⁾	434.2 ± 29.7 ²⁾	16.2 ± 4.8 ¹⁾
	5	205.1 ± 21.6	1.79 ± 0.16	58.4 ± 10.1	55.7 ± 13.6	364.5 ± 30.2	11.5 ± 2.2
	10	152.3 ± 14.7 ¹⁾	2.10 ± 0.15 ¹⁾	33.6 ± 5.4 ¹⁾	44.3 ± 11.2 ¹⁾	220.7 ± 15.4 ¹⁾	10.2 ± 2.3 ¹⁾
治疗	治疗前	682.1 ± 74.6 ²⁾	1.52 ± 0.17 ²⁾	97.6 ± 13.4 ²⁾	74.2 ± 22.5 ²⁾	486.5 ± 38.5 ²⁾	17.3 ± 4.5 ²⁾
	治疗后 2	523.5 ± 59.8 ^{2,4)}	1.83 ± 0.18 ^{1,4)}	54.2 ± 7.5 ^{2,4)}	63.4 ± 18.3 ¹⁾	413.7 ± 40.1 ^{2,3)}	14.2 ± 3.6 ^{2,3)}
	5	172.0 ± 18.7 ³⁾	2.08 ± 0.19 ³⁾	32.7 ± 5.3 ⁴⁾	54.3 ± 14.1	305.6 ± 19.3 ^{1,4)}	9.3 ± 1.7 ³⁾
	10	120.0 ± 13.8 ^{2,3)}	2.20 ± 0.21 ^{1,3)}	14.1 ± 2.9 ^{2,4)}	63.2 ± 11.7 ^{1,4)}	162.5 ± 13.7 ^{2,4)}	7.1 ± 1.4 ^{2,3)}

注:与本组治疗第 5 天比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与对照组同期比较³⁾ $P < 0.05$,⁴⁾ $P < 0.01$ 。

2.3 局部并发症发生率及病死率分析 治疗组发生胰腺假性囊肿 3 例,发生胰腺感染 1 例;对照组发生胰腺假性囊肿 7 例,胰腺感染 3 例。两组比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗开始后 2 月两组共死亡 5 例,治疗组 2 例,对照组 3 例。死亡原因为胰周感染,败血症及多脏器功能衰竭。两组比较,差异无统计学意义。

3 讨论

祖国医学认为急性胰腺炎属于胃脘病,脾脏痛,厥心痛范畴。其病机是外邪侵袭、情绪失畅、饮食不节等导致湿热积滞中焦而气滞血瘀。根据病程进展及病重程度,临床可分为急性期和缓解期。急性期病机为气滞夹积,湿热蕴结肝胆,脾胃实热,腑气不通。缓解期为脾胃失健,这与现代医学中的细胞因

子与炎症介质、微循环障碍、肠源性感染等发病学说相对应。炎症因子的产生及其级联瀑布效应,使胰腺局限性炎症反应发展为威胁生命的SAP,微循环障碍、肠源性感染是SAP的重要病理特征,且与炎症因子的大量释放互为因果^[2]。促炎性细胞因子IL-6,IL-18在急性胰腺炎中的炎症级联反应中有重要的作用,抗炎性细胞因子IL-10则发挥着对抗炎性细胞因子的作用^[3-5]。APACHE-II评分全面、敏感性高,对SAP的预后判断有一定的价值,在临床上被广泛使用^[6-7]。

针对SAP引发的肠道功能障碍导致细菌移位及继发感染的治疗,以大黄为主的各种传统中药方剂扮演了重要的角色^[3],笔者在常规治疗的基础上应用生长抑素联合采用灌肠-胃管注入-口服三步骤的疗法^[8],先行中药灌肠,待症状减轻后经胃管注入中药,逐渐过渡到口服中药,经有效的通里攻下法治疗后,患者肠麻痹得以逐步缓解,腹胀明显减轻,可以有效清除肠源性内毒素,保护肠道的屏障功能,抑制肠道细菌移位,减少继发性感染或脓肿的形成。大承气汤具有抗炎性渗出,松弛平滑肌而发挥解痉、利胆和降低括约肌张力作用,解除胰液和胆汁的瘀滞,改善肠道及胰腺微循环,促使结肠蠕动,增加胃肠动力,有效缓解中毒性肠麻痹等作用,显著改善胃肠道功能,减少并发症的发生^[4,9],具有调控炎症介质的作用,从而减轻炎症反应^[10-11]。复方丹参注射液是由唇形科草本植物经精制提纯制取的中药制剂,内含丹参酮、丹参素等多种物质,具有活血化瘀,降低血黏稠度,促进和改善微循环,并具有钙通道阻断作用,从而有利于炎症的恢复。许多研究资料表明,丹参通过扩张胰腺微血管、改善胰腺血供,从而减轻胰腺损伤,并有保护肺毛细血管内皮细胞及清除氧自由基的作用,提示SAP早期使用丹参有助于防止休克及多器官功能损伤^[12-14]。

本研究表明,应用大承气汤、复方丹参注射液联合生长抑素能下调IL-6,IL-18水平,后期能上调IL-10水平,因此对重建促炎和抗炎细胞因子的平衡有重要作用,能早期改善胃肠功能及微循环,阻止SAP的进一步发展,对SAP具有良好的治疗作用。

[参考文献]

- [1] Apodaca-Torrez F R, Lobo E J, Monteiro L M, et al. Severe acute pancreatitis: results of treatment [J]. Rev Col Bras Cir, 2012, 39(5):385.
- [2] 薛育政,刘宗良,俞宪民,等.大承气汤治疗大鼠实验性急性胰腺炎肠功能障碍的机制研究[J].中华消化杂志,2010,30(4):259.
- [3] 王先坤,詹乐恒,王世文,等.白细胞介素10与白细胞介素18在急性重症胰腺炎中的表达[J].中华急诊医学杂志,2006,15(2):107.
- [4] Chooklin S. Pathogenic aspects of pulmonary complications in acute pancreatitis patients [J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2009, 8(2):186.
- [5] Coelho A M, Kunitake T A, Machado M C, et al. Is there a therapeutic window for pentoxifylline after the onset of acute pancreatitis? [J]. Acta Cir Bras, 2012, 27(7):487.
- [6] 蒲虹,康焰. APACHE-II, Ranson与Balthazar CT评分在重症急性胰腺炎患者预后评估中的应用价值[J].中国循证医学杂志,2009,9(9):946.
- [7] 樊景云,黄宗文,郭佳,等. APACHE II评分系统在重症急性胰腺炎预后评估中的应用[J].世界华人消化杂志,2008,16(7):792.
- [8] 潘杰锋,张剑杰,方剑俊.中药三联疗法治疗重症急性胰腺炎32例[J].中国药业,2010,19(22):86.
- [9] 李航,薛育政,刘宗良.大承气汤治疗重症急性胰腺炎的临床研究[J].现代中西医结合杂志,2012,21(4):374.
- [10] 唐晋,熊朝晖,陈雪梅.大承气汤调控炎症介质在重症急性胰腺炎的表达意义[J].西部医学,2011,13(11):2077.
- [11] 吕冠华,王长洪,王立新,等.大黄及其复方对重症急性胰腺炎大鼠促炎抗炎细胞因子调节作用的实验研究[J].中国中医药科技,2009,16(4):265.
- [12] 陈卫红,王欣,李瀚,等.复方丹参注射液对重症急性胰腺炎大鼠的作用机制[J].长春中医药大学学报,2012,28(2):204.
- [13] 高传长,邹书兵.丹参及其主要成分在冠心病及胰腺炎等疾病中的治病机制[J].中国中西医结合杂志,2010,30(11):1222.
- [14] 牛晓亚,许有慧.加味承气汤治疗急性胰腺炎临床观察[J].中国中药杂志,2011,36(16):2297.

[责任编辑 邹晓翠]