

清胰颗粒对重症急性胰腺炎患者并发肺损伤的应用研究

李岩^{1*}, 崔乃强²

(1. 天津医科大学研究生院, 天津 300100; 2. 天津市南开医院外二科, 天津 300070)

[摘要] **目的:**探讨清胰颗粒对重症急性胰腺炎(SAP)肺损伤的防治作用及其机制。**方法:**SAP患者58例分为中西医结合治疗组($n=32$)和常规西医治疗组($n=26$)。分别观察两组患者腹痛缓解时间、肠鸣恢复时间、低氧血症纠正时间,治疗前及治疗后72h后血中内毒素(ET)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-6(IL-6)的水平变化,并再次行上腹部螺旋CT扫描评估胰腺炎症进展情况。**结果:**中西医结合治疗组与常规西医治疗组低氧血症的发生率分别为43.75%,76.92% ($P<0.05$);ARDS发生率分别为9.38%,34.62% ($P<0.05$);治疗72h后中西医结合治疗组血比常规西医治疗组血中ET,TNF- α ,IL-6水平明显下降($P<0.05$);中西医结合治疗组腹痛缓解时间、肠鸣恢复时间、低氧血症纠正时间、CT扫描显示胰腺炎症程度进展的比例明显低于常规西医治疗组($P<0.05$)。**结论:**清胰颗粒通过保护肠屏障,减少了细菌移位,降低血清中内毒素、TNF- α ,IL-6等炎症介质水平,纠正机体致炎和抗炎系统失衡等多方面机制而对肺脏起到全面保护作用。

[关键词] 胰腺炎;肺损伤;清胰颗粒;炎症介质

[中图分类号] R 285.6 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2010)06-250-03

Effect of Qingyi Granule with Lung Injury Caused by Severe Acute Pancreatitis in Clinical Research

LI Yan^{1*}, CUI Nai-qing²

(1. Graduate School of Tianjin Medical University, Tianjin 300100, China;

2. Tianjin Nankai Hospital, Tianjin 300070, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the preventive and therapeutic effects of Qingyi granule on the lung injury induced by severe acute pancreatitis (SAP). **Method:** SAP consists of 58 patients with combination therapy group ($n=32$) and conventional western medicine treatment group ($n=26$). The two groups were observed in patients with abdominal pain and ease the time, peristaltic recovery time, time to correct hypoxemia, treatment before and 72 h after treatment of blood endotoxin (ET), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin -6 (IL-6) levels of change and re-line upper abdominal spiral CT scan assessment of the progress of pancreatitis patients. **Result:** The combination therapy group treated with conventional Western medicine incidence of hypoxemia were 43.75%, 76.92% ($P<0.05$); ARDS incidence rate of 9.38%, respectively, 34.62% ($P<0.05$); treatment 72 h after the combination therapy group of blood ET, TNF- α , IL-6 than conventional western medicine treatment group blood ET, TNF- α , IL-6 levels were significantly decreased ($P<0.05$); in the combination therapy group the time to ease abdominal pain, bowel recovery time, hypoxemia corrected time, CT scan shows the extent of progress of pancreatitis was significantly lower than the proportion of conventional western medicine treatment group ($P<0.05$). **Conclusion:** Qingyi particles through the protection of the intestinal barrier, reducing bacterial translocation, lower serum endotoxin, TNF- α , IL-6 and other inflammatory mediators, and correct the body imbalance between proinflammatory and anti-inflammatory system, and many other mechanisms of play a role in the comprehensive protection of the lungs.

[Key words] severe acute pancreatitis; lung injury; Qingyi granule; Inflammatory mediators

[收稿日期] 20100103(001)

[通讯作者] *李岩, 硕士, 从事肝胆胰外科研究, Tel:13212086102, E-mail:48039319@qq.com

重症急性胰腺炎 (severe acute pancreatitis, SAP) 占急性胰腺炎病例的 10% ~ 25%, 病死率高达 20% ~ 30%^[1], 除导致胰腺病变外, 肺是 SAP 时最常受累的胰外器官, 肺损伤亦是 SAP 最严重的并发症之一。SAP 并发肺损伤高达 40% ~ 70%, 从低氧血症到急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)^[2] 均可出现, 其发生机制是由于胰腺腺泡细胞受损后血管内皮细胞、淋巴细胞、中性粒细胞、巨噬细胞等活化, 释放大量的化学因子和细胞因子, 造成肺毛细血管和肺泡上皮细胞损害^[3], SAP 发病 1 周内死亡者, 约 50% 系并发肺损伤所致。本中心于 2007 年 9 月应用清胰颗粒治疗重症急性胰腺炎并发肺损伤患者取得了良好的临床疗效。

1 材料和方法

1.1 材料 选取 2007 年 09 月至 2009 年 10 月天津市南开医院外二科收治的重症急性胰腺炎并发肺损伤患者 58 例, 其中男/女: 30/42, 年龄: 16 ~ 70 岁, 平均 (53.6 ± 21) 岁。所有患者发病时间距入院时间短于 24 h, 并符合中华医学会外科分会胰腺学组 2006 年制定的 SAP 诊断标准^[4], 符合 Ranson 指标 3 项, APACHE-II 评分 8 分以上, Balthazar CT 评分标准大于 5 分。急性肺损伤的临床诊断: SAP 患者出现胸闷、呼吸频率增快 (> 28 次/min); 血气分析出现低氧血症: 动脉氧分压 (PaO₂) < 80 mmHg, PaO₂/FiO₂ ≤ 300, 当 PaO₂ < 60 mmHg, PaO₂/FiO₂ ≤ 200 时, 临床诊断 ARDS。其中, 吸入氧浓度 (FiO₂) = 21% + 氧流量 × 4%。

1.2 方法 所有患者的内科基本治疗相同, 包括密切的临床监护、补充水及电解质、镇痛、抗生素的应用、抑制胰腺外分泌和胰酶抑制剂应用、血管活性物质的应用等。中西医结合治疗组一旦确诊即予清胰

颗粒, 组方: 柴胡、黄芩、枳实、厚朴、延胡索、大黄、芒硝、甘遂等。每剂煎成 600 mL, 自鼻胃管内注入或口服 200 mL, 保留灌肠 400 mL, 每日 2 ~ 4 次, 直至患者腹痛缓解、腹胀基本消失、肠鸣恢复为止。密切观察患者表现, 有无呼吸频率增快、胸闷、紫绀等, 分别监测与记录两组患者的 PaO₂, SaO₂, 入院后 72 h 均再次行上腹部螺旋 CT 扫描评估胰腺炎症进展情况 (按 Balthazar CT 分级系统)。治疗前及治疗后 72 h 分别检测两组患者血中内毒素 (ET)、肿瘤坏死因子-α (TNF-α)、白介素-6 (IL-6) 等相关指标的变化。

1.3 统计学处理 所有计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 全部数据用 SPSS 11.0 统计软件进行处理, 组间均数比较经方差齐性检验后采用 *t* 检验。

2 结果

2.1 急性肺损伤情况 常规西医治疗组 26 例中 20 例 (76.92%) 出现低氧血症, 其中 PaO₂/FiO₂ ≤ 200, PaO₂ < 60 mmHg 临床诊断为 ARDS 9 例 (34.62%); 中药组 32 例中 14 例 (43.75%) 出现低氧血症, 其中 PaO₂/FiO₂ ≤ 200, PaO₂ < 60 mmHg 3 例 (9.38%) (表 1)。

表 1 两组肺损伤情况的比较 [例 (%)]

组别	例数	低氧血症	ARDS
中西医结合	32	14 ¹⁾	3 ¹⁾
常规西医	26	20	9

注: 与常规西医治疗组比较, ¹⁾ *P* < 0.05。(下同)

2.2 血循环中炎症介质水平的变化 中西医结合治疗组治疗 72 h 后血清中内毒素 (ET)、肿瘤坏死因子-α (TNF-α)、白介素-6 (IL-6) 明显低于常规西医治疗组 (表 2)。

2.3 临床疗效 中西医结合治疗组各项临床指标恢复时间明显优于常规西医治疗组 (表 3)。

表 2 两组患者治疗前后炎症介质水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ET		TNF-α		IL-6	
		入院时	72 h	入院时	72 h	入院时	72 h
中西医结合	32	0.328 ± 0.121	0.352 ± 0.109 ¹⁾	52.53 ± 15.40	54.14 ± 16.12 ¹⁾	107.99 ± 45.83	125.13 ± 25.16 ²⁾
常规西医	26	0.335 ± 0.135	0.436 ± 0.188	54.83 ± 16.37	59.98 ± 18.62	108.07 ± 38.25	142.12 ± 36.56

表 3 两组患者临床疗效的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	腹痛缓解时间/	肠鸣音恢复时间/	低氧血症纠正时间/	CT 显示胰腺炎症进展
中西医结合	32	4.9 ± 2.8 ¹⁾	1.8 ± 1.1 ¹⁾	1.4 ± 1.2 ¹⁾	41 ¹⁾
常规西医	26	7.3 ± 3.1	4.3 ± 2.2	3.2 ± 1.6	76

3 讨论

SAP 并发的全身炎症反应综合征 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) 引起了肺损伤, 在肺损伤尤其是 ARDS 的发病中, 炎症介质起着关键作用^[5]。ET 为内皮细胞分泌释放的一种生物活性肽, 肺是 ET 作用的靶器官, 同时又是 ET 合成、分泌、代谢的重要场所, 胰腺腺泡和肺血管、呼吸道平滑肌含有丰富的 ET 受体, ET 对 SAP 的发病以及伴发的肺损伤起到重要的作用。SAP 时增多的炎症细胞因子、凝血酶、活性胰蛋白酶也可通过旁分泌的形成促进 ET 的表达和释放。ET 的过度生成可造成血液循环障碍, 降低胰血流, 引起胰腺局部缺血坏死, 并可引起肺血管强烈收缩, 导致肺动脉高压和肺水肿。同时, ET 可导致气管、支气管和细支气管的持续收缩, 加重缺氧, 从而导致肺组织进一步损伤。ET 还可通过引起细胞外钙内流及动员细胞内钙库, 导致细胞内钙超载, 进而促发炎症细胞的呼吸爆破、释放氧自由基等, 促进介质损伤胰腺和肺泡细胞。TNF- α 是最重要的炎症和免疫反应调节物, 是 SAP 发病后较早产生的细胞因子, 他促进多种炎症介质的释放, 在 SAP 发病及其全身并发症发生过程中起着重要作用。TNF- α 可以增加肺微循环的通透性、促进中性粒细胞在肺内的黏附和聚集、诱导中性粒细胞释放 NE 等。早期检 TNF 不仅反映 SAP 的严重程度, 同时 TNF- α 作为重要的始发因子在细胞和亚细胞水平上发生一系列的级联反应, 诱导 IL1、IL-6 及其自身的产生^[6]。IL-6 由单核细胞、内皮细胞和成纤维细胞等多种细胞产生, 急性胰腺炎发病早期 IL1 B 和 TNF- α 可刺激单核细胞和内皮细胞产生 IL-6^[7], 特点是调节急性期蛋白的产生, 有研究^[8]提示 IL-6 是 SAP 患者合并肺衰竭的重要指标。因此, IL-6 对 SAP 的早期诊断、病情判断和预后评估具有重要的应用价值。

中医理论认为“肺与大肠相表里”。若肺气被邪毒所遏, 失其宣肃, 则喘促息数。传入阳明, 与肠道糟粕搏结, 肺气不通, 而浊气又不能从下而出, 扰乱了“肺与大肠相表里”的生理状态, 而出现“喘”“满”症情。临床经验表明, 联合应用中医通里攻下法、活血化瘀法、清热解毒法在治疗重症急性胰腺炎时具有较好的疗效。清胰颗粒可泻下热结, 荡涤积滞, 通畅腑气。其通腑利肠泻肺实, 使肺气得以宣发肃降, 在治疗重症急性胰腺炎并发肺损伤中有显著

疗效。

清胰颗粒作用机制可概括如下^[9-10]: ①通里攻下有利于肠麻痹的解除, 能促进腹腔内肠腔内血管活性及毒性物质的排除, 防止毒素及细菌的移位, 本研究表明, 中西医结合治疗组, 肠功能恢复时间明显优于西医治疗组。②通里攻下和活血化瘀药物能改善腹腔内器官的血液灌注, 疏通微循环, 防止过氧化损伤, 并能促进炎症渗出物的吸收。③通里攻下与清热解毒中药对内毒素具有降解作用, 能抑制内毒素介导的细胞因子及其他炎性介质引起的过度炎症反应, 本研究显示, 中西医结合治疗组治疗 72 h 后 ET, TNF- α , IL-6 明显低于常规西医治疗组。这些作用对减少中性粒细胞在肺组织中黏附和聚集, 提高肺的通气 and 换气功能, 降低肺毛细血管通透性有积极作用。因此, 清胰颗粒在 SAP 情况下对机体的肺组织具有较全面的保护作用。

[参考文献]

- [1] Toouli J, Brooke-Smith M, Bassi C, *et al.* Guidelines for the management of acute Pancreatitis [J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2002, 17 (Suppl): 15.
- [2] Rohit M, Andrew N K. Cytokine storm in acute pancreatitis [J]. *Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2002, 9(4): 401.
- [3] Anne D, Jacques D. New frontiers in the pharmacological prevention of post-ERCP pancreatitis: The cytokines JOP [J]. *Pancreas*, 2003, 4(1): 49.
- [4] 中华医学会外科分会胰腺外科学组. 重症急性胰腺炎诊疗指南 [J]. *中华外科杂志*, 2007, 45(11): 727.
- [5] Bhatia M, Mochhala S. Role of inflammatory mediators in the pathophysiology of acute respiratory distress syndrome [J]. *Pathol*, 2004, 202: 145.
- [6] Norman J. The role of cytokines in the pathogenesis of acute pancreatitis [J]. *Am J Surg*, 1998, 175: 76.
- [7] Bentrem D J, Joehl R J. Pancreas: healing response in critical illness [J]. *Crit Care Med*, 2003, 31: 582.
- [8] Mayer J, Rau B, Gansange F, *et al.* Inflammatory mediators in human acute pancreatitis: clinical and pathophysiological implications [J]. *Gut*, 2000, 47: 546.
- [9] 蒋俊明, 张瑞明, 黄宗文. 益活清下法治疗重症胰腺炎 [J]. *中国中西医结合外科杂志*, 1994 (1): 9.
- [10] 么改琦, 吴咸中. 清胰汤治疗重型急性胰腺炎的临床研究 [J]. *中国中西医结合外科杂志*, 1997, 3(4): 244.

[责任编辑 邹晓翠]