

· 综 述 ·

胰性脑病的中西医结合治疗进展与展望

蒋莉娅¹ 陈 莉²

Lowell 于 1923 年首次发现急性胰腺炎患者出现原因不明的精神症状。1941 年 Rothemich 与 Von Hann 描述了一些急性胰腺炎患者并发如定向力障碍、意识模糊、精神错乱甚至幻觉或幻听等脑神经症状,并命名为胰性脑病^[1]。

胰性脑病(pancreatic encephalopathy, PE)属急性重症胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)的伴发疾病,发病率虽不高,但存在高病死率、高致残率、高潜在减寿年龄及高伤残调整寿命年,符合现代临床流行病学高疾病负担的要求^[2]。笔者通过简要论述 PE 的西医、中医及针刺治疗概况、未来与展望,对其中西医结合治疗的进展与展望做一综述。

1 PE 的西医治疗概况

近年来胰腺炎发病率呈逐年增加趋势,其中 SAP 所占比例明显上升。SAP 可伴发多种疾病,常见的如急性肺损伤(acute injury of lungs, ALI)、急性肾功能衰竭、肝损害、肠道衰竭、肠麻痹、休克、心脏损伤、高血糖、电解质紊乱、胰性脑病、弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)及多器官功能衰竭(multiple organ failure, MOF)等。胰腺炎患者中有小一部分发生了 PE,表现为胰腺炎时特有的精神、神经症状,病情凶险,病死率高,预后不良^[3]。

目前,对 PE 发生机制普遍观点是胰酶进入血液循环,通过血脑屏障引起脑损害,其中磷脂酶 A₂ (phospholipase₂, PLA₂)的作用不容忽视。典型病理特征是血脑屏障通透性增高、血管源性脑水肿、神经细胞肿胀及脱髓鞘^[4]。而 PE 的诊治还处于初步探讨阶段,尚无特异有效的治疗金标准,这已成为制约提高 SAP 治愈率、降低 SAP 病死率的重要因素。其内科治疗主要包括:(1)禁食、胃肠减压和纠正电解质紊乱;(2)降颅内压治疗;(3)抗生素的选用;(4)胰酶抑制剂的应用;(5)胰岛素治疗;(6)镇静剂的应用;(7)中枢神经系统营养药物;(8)完全静脉营养支持和补充大剂量维生素 B^[5];(9)生长激素合并生长抑素的应用。钱祝银等^[6]报道表明生长激素对早期 PE 有治疗作用,生长激素与生长抑素联合应用有可能降低 PE 的发生。

2 PE 的中医学治疗概况

中医药治疗 PE,尚处于初步探索阶段,观察表明,单一或

联合运用通里攻下、活血化瘀及清热解毒汤剂口服或保留灌肠治疗,均能在 SAP 早期有效地保护胰腺及减轻胰外器官的损伤^[7]。姚莉等^[8]对 1 例确诊为 PE 的患者,除给予持续胃肠减压、抗感染、抑酸、抑酶、降血糖、支持治疗、维持水及电解质平衡、行无创式机械通气等常规治疗外,同时配合清热通腑中药——大黄粉鼻饲、灌肠治疗,患者经巩固治疗后,神志恢复如常出院。

沙建平等^[9]研究益活清胰汤对 SAP 合并 PE 大鼠海马 CAI 区碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)的影响,发现益活清胰汤能显著降低大鼠 SAP 时血清 TNF- α 、IL-6 及 PLA₂ 含量,改善脑组织血供,并增强 SAP 时海马组织 bFGF 的合成、分泌,发挥其抗兴奋性氨基酸及 NO 的神经毒性、阻止细胞钙离子超载,抗胰性脑损伤。

刘金彪等^[10]予七叶皂甙钠干预治疗 SAP 大鼠模型,发现其胰腺组织的损害及全身器官损伤均得到减轻,推断其可以通过阻断不良炎性介质的作用,从而保护胰腺。王强等^[11]发现七叶皂苷可通过抑制 SAP 大鼠模型脑组织 NF- κ B 活化,下调 TNF- α 蛋白的表达,减轻脑组织水肿程度,减少脑组织中白细胞在微血管壁的聚集和附着,从而减轻 SAP 大鼠脑组织损害。

灯盏花素(breviscopine, BRE)是从灯盏花中提取的灯盏甲素、乙素混合物^[12]。王勇飞等^[13]经阴茎背静脉注射 BRE 注射液(T 组)于急性出血坏死性胰腺炎(acute hemorrhagic necrotic pancreatitis, AHNP)大鼠模型,结果证实灯盏花素可以通过抑制蛋白激酶 C(protein kinase C, PKC)活性,减少炎性介质的产生,减轻 AHNP 大鼠脑组织的损伤程度。

本课题组曾将 PE 患者随机分为对照组 24 例(予综合基础治疗)和治疗组 36 例(加清胰醒脑颗粒口服或鼻饲),观察疗效。9 日后,治疗组总有效率 52.8%,对照组 37.5%;两组治疗后 3、6、9 日血清 TNF- α 和 IL-6 含量均低于治疗前,且治疗组低于对照组。分析其机制可能与下调血清 TNF- α 和 IL-6 等炎性因子,进而减轻脑组织水肿和神经细胞脱髓鞘改变有关^[14]。

3 PE 的针刺治疗概况

较之中药,针灸的调节效应应具有即时性和多器官性^[7]。但考虑临床样本量有限,治疗很大程度仍停留在基础研究的萌芽阶段。因此,制备一个既合理有效又简单易行的实验动物模型显得尤为重要。本课题组总结前人造模经验,取清洁级大鼠麻醉,腹壁备皮,消毒,从正中切口入腹,分离出胰腺组织,胰腺被膜下从十二指肠对侧穿过肠壁,由内侧经胰胆管逆行注入 4.0% 牛黄胆酸钠;同时从尾静脉注入精制猪活性 PLA₂,成功复制 PE 模型^[15]。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 81000498);国家重点基础研究发展计划(973 计划)资助项目(No. 2009CB522702)

作者单位:1. 江苏省无锡市第二人民医院中医科(江苏 214002);

2. 南通大学医学院病理学系(江苏 226001)

通讯作者:蒋莉娅, Tel: 15061530537, E-mail: jiangliya.0810@163.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20170712. 216

目前,针刺治疗 PE 有效的临床报道或实验报告不多,但有关针刺治疗脑科疾病的研究甚多。庄明华等^[16]通过每天针刺缺血缺氧性脑病(hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)鼠模型任脉、督脉及膀胱经 1 次,各组动物每天 2 次腹腔注射溴脱氧尿苷(bromo deoxy uridine, BrdU)用于标记脑内神经干细胞增殖情况。结果显示,针刺治疗第 14 日及第 28 日时,针刺组动物皮层及海马的 BrdU 阳性细胞数目明显较对照组增多,差异有统计学意义。表明针刺任脉、督脉及膀胱经能促进 HIE 模型鼠皮层及海马神经干细胞的增殖潜能。

本课题组在通过对照组针刺 PE 大鼠原发病灶胰腺对应的脾经相关穴位及其背腧穴,以及继发病灶脑相对应督脉的相关腧穴,治疗组加刺任脉经行腹部的相关腧穴。结果显示,大鼠的一般情况、脑组织 HE 染色结果,脑组织含水量和 TNF- α 和 IL-6 含量,脑组织 TNF- α 和 IL-6 免疫组化染色,针刺治疗组结果均优于模型组和针刺对照组,差于 sham 组,其作用可能与降低 SAP 时血清 TNF- α 和 IL-6 等炎性因子含量,减轻脑组织水肿和脑组织炎性改变有关^[17]。

4 PE 中西医结合治疗展望

从 PKC 信号传导途径研究发病机制^[13],或者通过动态观察脑组织 NF- κ B 活性来判断疗效等方法^[11],都将有助于深入 PE 的基础研究。在建立 PE 疾病模型取得初步成功的基础上,为了提高中西医结合治疗 PE 的针对性,并将疾病机制、表里经相关针刺与中药药理的研究不断深入,使药效评价更加精确,本课题组将尝试根据其证候分型分别建立证候模型以及病证结合模型。

其中肝郁气滞型可采取加用慢性束缚应激法;痰瘀互结型采用高脂饲料喂养,介入法行胰腺动脉拉伤并缝合,继予高脂饲料喂养的方式;食积湿滞型可予过量高脂、高蛋白、高糖饲料喂养;脾肾阳虚型可采用过度疲劳、饮食失节造成脾阳虚,加注射氢化可的松造成肾阳虚法;气阴两虚型可考虑将实验动物放入低压氧仪缺氧箱中,氧分压调制 7%~8%,持续缺氧 20 min,每日 1 次,连续 42 日的方法等^[18]。

本课题组将会进行清胰醒脑颗粒治疗不同证型胰性脑病模型大鼠的实验研究,通过调整清胰醒脑颗粒的组方比例纵向疗效比对,与七叶皂甙钠、BRE 基因等单体或混合物横向疗效比较,以提高治疗靶器官的针对性,探寻其治疗急性重症胰腺炎不同伴发疾病的疗效差异,不断拓展该成药的治疗范围,及早发现更多使用禁忌症和药物不良反应等。

治疗 SAP 是预防 PE 的基础,中医学“治未病”能积极有效地处理原发病 SAP。PE 发病机制不明,中医学可运用整体观念与综合基础治疗相配合。同时,中医学辨证论治,讲究因人制宜,符合“个体化治疗”原则,在 PE 急性期能及时降低病死率,恢复期能改善预后^[8,14],与西医治疗形成互补;且中药及针灸价格相对低廉,有利于降低医疗成本,降低疾病负担。

参 考 文 献

[1] Yang YL, L JP, Li KZ, et al. Tumor necrosis factor alpha antibody prevents brain damage of rats with acute necrotizing pancreatitis [J]. World J

Gastroenterol, 2004, 10(19): 2898-2900.

- [2] 蒋莉娅,黄继人,张卫东,等.复方丹参滴丸治疗颅脑外伤伴发间脑癫痫的临床研究[J].北京中医药大学学报,2011,34(9):645-648.
- [3] 蒋莉娅,赵弘卿,龚镭,等.基于河图洛书先天八卦图拓展胰性脑病治疗思路之再探[J].时珍国医国药,2014,25(12):2975-2977.
- [4] 刘小丰,钱祝银,苗毅.中枢脱髓鞘病变的免疫机制与胰性脑病[J].中华神经医学杂志,2004,7(3):129-130.
- [5] Shi D, Zhang CW, Jiang JS, et al. Enteral nutrition in treatment of severe acute pancreatitis[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2002, 1(1): 146-149.
- [6] 钱祝银,苗毅,刘训良,等.胰性脑病临床治疗的探讨[J].中国现代普通外科进展,2001,4(2):99-100.
- [7] 蒋莉娅,黄继人,赵弘卿,等.“肺与大肠相表里”在针刺治疗重症急性胰腺炎大鼠早期急性肺损伤中应用的实验研究[J].中国中医基础医学杂志,2011,17(11):1245-1247.
- [8] 姚莉,李春婷.清热通腑法辅助治疗重症急性胰腺炎合并胰性脑病 1 例报告[J].中国中医急症,2009,18(10):1718-1719.
- [9] 沙建平,陈炫,邹全民,等.益活清胰汤对重症急性胰腺炎大鼠海马 CAI 区 bFGF 神经元影响的实验研究[J].成都中医药大学学报,2005,28(4):12-15.
- [10] 刘金彪,张鸿日,刘胜春.七叶皂甙钠治疗重症急性胰腺炎的实验研究[J].河南科技大学学报(医学版),2004,22(1):3-4.
- [11] 王强,吴德全,殷响,等.七叶皂甙对胰腺炎大鼠脑损害保护作用的实验研究[J].肝胆胰外科杂志,2007,19(3):151-154.
- [12] 孟婕.蛋白激酶 C 与肺泡巨噬细胞的功能调节[J].国外医学·生理、病理科学与临床分册,2001,21(3):185-189.
- [13] 王勇飞,霍亮,吴阳,等.灯盏花素对急性出血坏死性胰腺炎大鼠脑组织的保护作用[J].中国普通外科杂志,2008,17(9):857-860.
- [14] 蒋莉娅,唐正利,赵弘卿,等.清胰醒脑颗粒治疗胰性脑病 36 例的临床研究[J].中华中医药杂志,2015,30(4):1329-1331.
- [15] 蒋莉娅,陈莉.重症急性胰腺炎伴发脑损伤实验动物的造模技术改进[J].中华肝胆外科杂志,2015,21(9):633-634.
- [16] 庄明华,骆健明,刘明发,等.针刺任脉、督脉及膀胱经促进新生儿缺血缺氧性脑病鼠模型脑内神经干细胞增殖[J].中华神经医学杂志,2006,5(7):686-688.
- [17] 蒋莉娅,唐正利,江淑秋,等.针刺对胰性脑病大鼠脑组织保护作用的研究[J].中华中医药杂志,2015,30(7):2497-2499.
- [18] 王文萍,柴程芝,寇俊萍,等.基于“方证相应”理论验证慢性间歇性缺氧模型气阴两虚证候属性的初步研究[J].中国中医基础医学杂志,2012,18(1):50-52.

(收稿:2014-04-01 修回:2017-07-01)

责任编辑:汤 静