

大黄承气汤联合乌司他丁对重症急性胰腺炎患者肠黏膜功能及免疫功能的影响

李 辉 戚正涛 宋文集 陈凯达 蔡建彬

(广州中医药大学第三附属医院重症医学科, 广州, 510360)

摘要 目的:探讨大黄承气汤联合乌司他丁对重症急性胰腺炎(SAP)的治疗效果及对患者肠道黏膜功能、免疫功能的影响。方法:选取2014年1月至2017年6月广州中医药大学第三附属医院收治的SAP患者128例,按照乱数表法分为观察组与对照组,每组64例。2组均给予SAP常规治疗及乌司他丁治疗,观察组同时给予大黄承气汤胃管注入治疗,对照组则给予生理盐水胃管注入治疗,疗程均为2周。观察2组治疗后急性生理与慢性健康评分(APACHE-II)、全身炎症反应综合征(SIRS)改善时间、肠功能恢复时间、住院时间、多器官功能衰竭(MODS)发生率、死亡率。比较2组治疗前、后腹内压、血浆二胺氧化酶(DAO)、血浆D-乳酸、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)以及免疫球蛋白IgM、IgA、IgG水平。结果:治疗后观察组APACHE-II、SIRS改善时间、肠功能恢复时间及住院时间均明显低于对照组,MODS发生率和死亡率明显低于对照组($P < 0.05$)。治疗后,观察组腹内压、DAO及血浆D-乳酸明显低于对照组($P < 0.05$)。治疗后2组患者血清IL-6、IL-8及TNF- α 水平均明显降低,且观察组明显低于对照组($P < 0.05$)。治疗后观察组患者血清IgM、IgA、IgG水平均明显升高,对照组IgM、IgA、IgG水平明显降低($P < 0.05$),观察组患者血清IgM、IgA、IgG水平明显高于对照组($P < 0.05$)。结论:大黄承气汤联合乌司他丁治疗SAP时临床疗效较好,可有效降低炎症反应因子水平,增强免疫功能,值得临床应用。

关键词 重症急性胰腺炎;大黄承气汤;乌司他丁;炎症反应因子;肠黏膜功能

Effect of Rhubarb Chengqi Decoction Combine With Ulinastatin on Intestinal Mucosal Function and Immune Function in Patients With Severe Acute Pancreatitis

Li Hui, Qi Zhengtao, Song Wenji, Chen Kaida, Cai Jianbin

(Department of ICU, the Third Affiliated Hospital, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510360, China)

Abstract Objective: To investigate the therapeutic effect of rhubarb chengqi decoction combine with ulinastatin on severe acute pancreatitis (SAP) and its influence on intestinal mucosal function and immune function of patients. **Methods:** A total of 128 patients with SAP who were treated in our hospital from January 2014 to June 2017 were selected, they were divided into observation group ($n = 64$) and control group ($n = 64$) according to random number table. The two groups were given conventional treatment of SAP and ulinastatin treatment, the observation group was given rhubarb chengqi decoction gastric tube injection, the control group was given physiological saline gastric tube injection treatment, the course of treatment was 2 weeks. The acute physiology and chronic health evaluation (APACHE-II), improvement time of systemic inflammatory response syndrome (SIRS), recovery time of intestinal function, Length of hospital stay, incidence of multiple organ failure (MODS) and mortality were observed. The intra-abdominal pressure, plasma two amine oxidase (DAO), plasma D-lactic acid, interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), tumor necrosis factor- α (TNF- α), immunoglobulin IgM, IgA and IgG levels were compared between the two groups before and after treatment. **Results:** The improvement time of APACHE-II, SIRS, the recovery time of intestinal function and the length of stay in the observation group after treatment were significantly lower than those in the control group, the incidence of mortality and MODS were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the intra-abdominal pressure, DAO and plasma lactic acid in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of IL-6, IL-8 and TNF- α in the two groups were significantly decreased, and the observation group was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of IgM, IgA and IgG in the observation group were significantly increased, and the levels of IgM, IgA and IgG in the control group were significantly decreased ($P < 0.05$). The serum levels of IgM, IgA and IgG in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Rhubarb chengqi decoction combine with ulinastatin in the treatment of SAP have good clinical curative effect, can effectively

基金项目:广东省中医药管理局立项资助课题(20171144)

作者简介:李辉(1969.02—),男,本科,主治医师,研究方向:重症医学, E-mail: puzsgh@163.com

通信作者:戚正涛(1988.03—),男,硕士,主治医师,研究方向:重症医学, E-mail: 799025261@qq.com

reduce the level of inflammatory factors, and enhancing immune function, which is worthy of clinical application.

Key Words Severe acute pancreatitis; Rhubarb chengqi decoction; Ulinastatin; Inflammatory factors; Intestinal mucosal function

中图分类号: R256.33 文献标识码: A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.06.025

重症急性胰腺炎 (Severe Acute Pancreatitis, SAP) 是临床上最为凶险的急腹症, 具有发病急骤、病情变化迅速、并发症多等特点, 病死率高达 30% 以上^[1]。有报道显示, SAP 在早期可激活体内多种炎症反应因子, 并能引发多器官功能障碍 (Multiple Organ Dysfunction Syndrome, MODS) 或全身炎症反应综合征 (Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS), 最终导致患者死亡^[2]。相关研究表明, 胃肠道黏膜功能损伤和免疫功能激活在 SAP 发生发展中起到重要作用^[3]。因此如何降低胃肠道黏膜功能损伤, 稳定机体免疫功能是提高 SAP 救治率的关键。目前临床上对于 SAP 主要采用抗炎、胃肠减压、抑制胰酶分泌等疗法, 效果十分有限。近年来, 中西医结合在治疗急腹症中的作用逐渐得到了临床的重视。其中大黄承气汤是通里攻下的经典方剂, 具有峻下热结之功效, 对多种消化系统炎症反应有很好的治疗效果, 而乌司他丁是临床常用的蛋白水解酶抑制剂, 两者联合对 SAP 可能发挥很好的治疗效果。本研究旨在探讨大黄承气汤联合乌司他丁对 SAP 的治疗效果及对患者肠道黏膜功能、免疫功能的影响, 现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 1 月至 2017 年 6 月广州中医药大学第三附属医院收治的 SAP 患者 128 例。按照乱数表法分为观察组与对照组, 每组 64 例。观察组中男 40 例, 女 24 例, 年龄 24~62 岁, 平均年龄 (40.48 ± 8.26) 岁; 病程 3~72 h, 平均病程 (38.23 ± 3.56) h; APACHE-II 为 9~16 分, 平均 (12.67 ± 2.12) 分; 疾病类型: 胆源性 35 例, 酒精性 12 例, 暴饮暴食 17 例。对照组中男 39 例, 女 25 例, 年龄 25~64 岁, 平均年龄 (40.85 ± 9.21) 岁; 病程 3~72 h, 平均病程 (37.84 ± 3.83) h; APACHE-II 为 8~16 分, 平均 (12.55 ± 2.18) 分; 疾病类型: 胆源性 33 例, 酒精性 13 例, 暴饮暴食 18 例。2 组临床资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。研究经我院伦理委员会批准 (审批号: 2017-8-25)。

1.2 纳入标准 1) 所有患者均符合 2014 年中华医学会制定的《重症急性胰腺炎诊治指南》中 SAP 诊断标准^[4]; 2) 发病时间 ≤ 72 h; 3) 8 分 ≤ 急性生理与

慢性健康评分 (Acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE-II) ≤ 16 分; 4) CT 检查确诊, 根据 2001 年国际感染论坛提出的 Delphi 分级标准分级为 C、D 级^[5]; 5) 2 组患者均签署了知情同意书。

1.3 排除标准 1) 因胆胰管梗阻、狭窄引起的 SAP; 2) 胰腺创伤、肿瘤、手术、糖尿病等引起的 SAP; 3) 入院时已发生 MODS 者; 3) 伴有心脑血管疾病及呼吸系统疾病者; 4) 妊娠哺乳期妇女。

1.4 研究方法 2 组患者入院后均给予 SAP 常规治疗, 主要包括禁饮食、胃肠减压、抑酸、抗炎、营养支持治疗、改善微循环、镇痛、解痉、维持水电解质及酸碱平衡等对症处理。同时给予注射用乌司他丁 (广东天普生化医药股份有限公司, 国药准字 H19990134) 10 万单位加入生理盐水至 250 mL 静脉滴注, 3 次/d, 观察组同时给予大黄承气汤胃管注入治疗, 组方为: 生大黄 15 g、当归、芒硝、桃仁、枳实、红花、黄芪、黄芩、白芍、厚朴各 10 g、甘草 6 g、柴胡 15 g, 剧烈呕吐者加黄连、竹茹各 5 g、腹胀者加川楝子、木香各 5 g、热盛者加桅子 5 g、将上述中药加 500 mL 水浸泡 0.5 h, 煎至 300 mL, 均分 2 袋, 1 袋/次。对照组则给予生理盐水 150 mL 胃管注入治疗, 疗程均为 2 周。

1.5 观察指标 观察 2 组治疗后 APACHE-II、SIRS 改善时间、肠功能恢复时间、住院时间、MODS 发生率、死亡率。观察 2 组患者治疗前、后腹内压、血浆二胺氧化酶 (Diamine Oxidase, DAO)、血浆 D-乳酸、白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-8 (Interleukin-8, IL-8)、肿瘤坏死因子-α (Tumor necrosis factor-α, TNF-α)、IgM、IgA、IgG 水平。其中腹内压采用膀胱内压法。分别于治疗前、后采集患者空腹清晨外周静脉血 10 mL, 以 4 500 r/min 离心 10 min, 离心半径 6 cm, 取上层血清保存于 -80 ℃ 冰箱中待检, 应用酶联免疫吸附法检测 2 组血清 IL-6、IL-8、TNF-α、IgM、IgA、IgG 水平, 试剂盒购自武汉博士德有限公司。DAO、血浆 D-乳酸采用分光光度法检测, 分光光度仪为上海精密仪器制造厂生产, 所有操作均严格遵循相关试剂盒中的操作指南。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 25.0 统计软件进行统计分析, 性别比例、疾病类型等计数资料以率或比

表1 治疗后2组临床各项指标、MODS发生率和死亡率比较

组别	APACHE-II (分)	SIRS 改善时间(d)	肠功能恢复时间(d)	MODS 发生率[例(%)]	死亡率[例(%)]	住院时间(d)
观察组(n=64)	2.18±0.55	4.56±2.08	3.31±0.25	21(32.81)	8(12.50)	23.11±9.27
对照组(n=64)	4.01±1.04	8.53±2.15	6.37±1.12	38(59.38)	18(28.13)	28.13±10.45
t/χ ²	3.989	7.642	5.231	9.087	4.827	5.234
P	0.000	0.000	0.000	0.003	0.028	0.012

表示,采用χ²检验,DAO及血浆D-乳酸等计量资料用($\bar{x}\pm s$)表示,采用t检验,以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗后2组临床各项指标、MODS发生率和死亡率比较 治疗后观察组APACHE-II、SIRS改善时间、肠功能恢复时间及住院时间均明显低于对照组,MODS发生率和死亡率明显低于对照组(P<0.05)。见表1。

2.2 治疗前、后2组腹内压、DAO及血浆D-乳酸比较 治疗前2组患者腹内压、DAO及血浆D-乳酸比较,差异无统计学意义(P>0.05),治疗后2组患者腹内压、DAO及血浆D-乳酸均明显降低,且观察组明显低于对照组(P<0.05)。见表2。

表2 治疗前、后2组腹内压、DAO及血浆D-乳酸比较($\bar{x}\pm s$)

组别	腹内压(mmHg)	DAO(U/mL)	血浆D-乳酸(μg/L)
观察组(n=64)			
治疗前	16.93±2.14	5.34±1.78	11.13±1.08
治疗后	12.12±1.45*△	3.51±1.22*△	7.21±0.76*△
对照组(n=64)			
治疗前	16.76±2.10	5.28±1.93	11.16±1.02
治疗后	14.31±1.22*	4.27±1.16*	9.64±0.81*

注:与治疗前比较,*P<0.05,与对照组比较,△P<0.05

2.3 治疗前、后2组患者血清IL-6、IL-8及TNF-α水平比较 治疗前2组患者血清IL-6、IL-8及TNF-α比较,差异无统计学意义(P>0.05),治疗后2组患者血清IL-6、IL-8及TNF-α水平均明显降低,且观察组明显低于对照组(P<0.05)。见表3。

表3 治疗前、后2组患者血清IL-6、IL-8及TNF-α水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	IL-6(pg/mL)	IL-8(pg/mL)	TNF-α(pg/mL)
观察组(n=64)			
治疗前	33.12±12.54	73.85±17.85	34.55±13.58
治疗后	13.18±3.35*△	11.86±8.54*△	12.54±5.43*△
对照组(n=64)			
治疗前	33.45±12.44	78.12±16.86	35.93±12.81
治疗后	22.67±5.45*	20.44±7.36*	18.55±5.05*

注:与治疗前比较,*P<0.05,与对照组比较,△P<0.05

2.4 治疗前、后2组患者血清IgM、IgA、IgG水平比

较 治疗前2组患者血清IgM、IgA、IgG比较,差异无统计学意义(P>0.05),治疗后观察组患者血清IgM、IgA、IgG水平均明显升高,对照组IgM、IgA、IgG水平明显降低,观察组患者血清IgM、IgA、IgG水平明显高于对照组(P<0.05)。见表4。

表4 治疗前、后2组患者血清IgM、IgA、IgG水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	IgM(mg/L)	IgA(mg/L)	IgG(g/L)
观察组(n=64)			
治疗前	1042.45±109.34	1435.33±88.34	7.75±0.35
治疗后	1276.53±97.45*△	1732.76±89.45*△	8.65±0.67*△
对照组(n=64)			
治疗前	1048.12±104.54	1428.83±87.05	7.83±0.41
治疗后	932.56±129.64*	1232.55±97.45*	7.02±0.61*

注:与治疗前比较,*P<0.05,与对照组比较,△P<0.05

3 讨论

SAP是严重的急腹症,一般认为该病主要是由于胰腺内胰酶被异常激活,导致胰腺及其周围组织出现弥漫性出血及坏死,临床治疗较为困难。SAP早期可因体内炎性反应因子激活引发SIRS和MODS,通过手术治疗并不能终止炎性反应,故不主张进行手术治疗^[6]。但常规的保守治疗通过抗炎、胃肠减压、抑制胰酶分泌等,虽然可以控制炎性反应进展,降低损伤,但疗效有限。中医学将胰腺炎纳入脾脏痛、胃脘痛范畴,认为其病机为外邪入侵,饮食不节、情绪失畅、气血不畅等,通里攻下为其主要治疗方法。大黄承气汤源自医学经典著作《伤寒论》,是通里攻下的经典方剂,可以用于内热所致的各类消化系统炎性反应性疾病^[7]。目前已有研究报道,大黄承气汤治疗急性胰腺炎具有明显疗效。而乌司他丁也是临床上治疗SAP的药物^[8]。但目前关于大黄承气汤联合乌司他丁对SAP患者肠黏膜功能和免疫功能的影响尚不十分明确。

本研究中,治疗后观察组APACHE-II、SIRS改善时间、肠功能恢复时间及住院时间均明显低于对照组,MODS发生率和死亡率明显低于对照组。表明大黄承气汤联合乌司他丁可以促进SAP患者肠道功能恢复,降低炎性反应、MODS发生率和死亡率,在SAP治疗中效果明显。乌司他丁是一种提取自健康男性尿液中的蛋白酶抑制剂,安全性较高,对

α -糜蛋白酶、胰蛋白酶等多种酶有抑制作用,可避免细胞损伤,改善微循环等^[9]。而大黄承气汤由生大黄、当归、芒硝、桃仁、枳实、红花、黄芪、黄芩、白芍、厚朴、甘草、柴胡等组方而成。大黄具有泻热通便、涤荡胃肠的功效;芒硝具有润燥软坚、泻下通里的功效;桃仁、当归、红花、白芍具有活血补血的功效;黄芪、黄芩具有补气、减低炎症反应的效果^[10]。大黄承气汤与乌司他丁两者联合发挥了更好的疗效,为患者的康复创造了有利条件。同时本研究还发现,治疗后 2 组患者腹内压、DAO 及血浆 D-乳酸明显降低,观察组腹内压、DAO 及血浆 D-乳酸明显低于对照组。降低腹内压可以提升肠系膜动脉灌注,缓解肠道缺血,是治疗 SAP 的关键^[11]。而 DAO 是肠黏膜上皮细胞内的高活性酶,也是反映肠黏膜功能的重要标志。血浆 D-乳酸则是肠道益生菌的代谢产物。研究表明当肠黏膜功能受损时 DAO 和血浆 D-乳酸会反应性增高,其水平与肠黏膜功能损伤程度有关^[12]。本研究结果提示大黄承气汤联合乌司他丁可以有效的降低肠黏膜损伤,提高肠黏膜功能,这对降低 SAP 对机体的损伤及 SIRS 有重要意义。本研究还对 2 组患者治疗前后血清炎症反应因子和免疫球蛋白水平进行了比较,结果显示,治疗后 2 组患者血清 IL-6、IL-8 及 TNF- α 水平均明显降低,且观察组明显低于对照组。治疗后观察组患者血清 IgM、IgA、IgG 水平均明显升高,对照组 IgM、IgA、IgG 水平明显降低,观察组患者血清 IgM、IgA、IgG 水平明显高于对照组。目前已有研究表明,SAP 患者因体内发生炎症反应因子的级联反应引发 SIRS,患者会出现 IgM、IgA、IgG 消耗,免疫功能受到抑制,影响疾病康复^[13]。而本研究中治疗后观察组患者血清 IgM、IgA、IgG 水平均明显升高,提示大黄承气汤联合乌司他丁可以降低炎症反应,提高患者免疫功能,对于促进 SAP 患者康复有积极意义。我们认为大黄承气汤可以通过改善肠道微循环、抑制肠道细菌生长、减少肠道内毒素、降低肠道内皮细胞损伤等降低炎症反应^[14-15]。同时促进了机体免疫功能的提高,提高治疗效果。

综上所述,大黄承气汤联合乌司他丁治疗 SAP 患者时临床各项指标优于单用药治疗,且能有效减轻炎症反应,促进肠道功能恢复,提高机体免疫力,临床应用价值较高。

参考文献

- [1] Nagasawa M, Kawata K, Yamazaki S, et al. Spontaneous regression of pancreatic arteriovenous malformation under the influence of severe acute pancreatitis: a case report [J]. Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi, 2017, 114 (11): 2012-2019.
- [2] 郑盛, 杨涓, 张帆, 等. 生长抑素联合乌司他丁治疗重症急性胰腺炎临床疗效及安全性分析 [J]. 现代生物医学进展, 2016, 16 (30): 5941-5944.
- [3] 汪亨通, 项和平, 李贺, 等. 血清二胺氧化酶在重症急性胰腺炎胃肠道功能及病情评估中的作用 [J]. 中华急诊医学杂志, 2014, 23 (12): 1381-1384.
- [4] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 急性胰腺炎诊治指南 (2014) [J]. 中华外科杂志, 2015, 53 (1): 50-53.
- [5] Schmiegelow K, Attarbaschi A, Barzilai S, et al. Consensus definitions of 14 severe acute toxic effects for childhood lymphoblastic leukaemia treatment: a Delphi consensus [J]. Lancet Oncol, 2016, 17 (6): e231-e239.
- [6] 谢小华, 章莉. 肠内免疫微生态营养、免疫增强型肠内营养对治疗重症急性胰腺炎患者的比较研究 [J]. 中华普通外科学文献 (连续型电子出版物), 2017, 11 (4): 231-235.
- [7] 张景明. 加味大黄承气合生长抑素治疗重症胰腺炎 [J]. 吉林中医药, 2017, 37 (9): 937-940.
- [8] Wang G, Liu Y, Zhou SF, et al. Effect of Somatostatin, Ulinastatin and Gabexate on the Treatment of Severe Acute Pancreatitis [J]. Am J Med Sci, 2016, 351 (5): 506-12.
- [9] Feng C, Li B, Wang LL, et al. Effect of peritoneal lavage with ulinastatin on the expression of NF- κ B and TNF- α in multiple organs of rats with severe acute pancreatitis [J]. Exp Ther Med, 2015, 10 (6): 2029-2034.
- [10] 鹿中华, 孙响, 郑瑶, 等. 大黄灌肠联合足三里药物注射在重症急性胰腺炎治疗中的应用 [J]. 中国急救医学, 2015, 35 (1): 68-71.
- [11] 颜永乐, 刘健, 苏文涛, 等. 生大黄联合连续性血液滤过治疗重症急性胰腺炎并发腹腔高压疗效 [J]. 临床荟萃, 2015, 30 (10): 1148-1151.
- [12] Ning JW, Zhang Y, Yu MS, et al. Emodin alleviates intestinal mucosal injury in rats with severe acute pancreatitis via the caspase-1 inhibition [J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2017, 16 (4): 431-436.
- [13] 余杨梓, 傅强, 李静. 免疫失衡在重症急性胰腺炎患者继发全身感染中的作用 [J]. 天津医药, 2012, 40 (7): 672-674.
- [14] 郑浩迪, 王新佩. 《温病条辨》承气汤类方研究 [J]. 浙江中医药大学学报, 2015, (3): 179-183.
- [15] 王先坤, 晏波, 李培武, 等. 加味大承气汤联合奥曲肽治疗重症急性胰腺炎的临床疗效观察 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2014, 22 (3): 150-152.

(2017-11-18 收稿 责任编辑: 王明)