

抗炎灵对腹部外科全身炎症反应综合征和多器官功能不全综合征患者细胞因子和 C-反应蛋白作用的研究^{*}

陈哲宇¹ 齐清会^{2△}

内容提要 目的:观察抗炎灵对腹部外科全身炎症反应综合征和多器官功能不全综合征(SIRS/MODS)的治疗作用。方法:以腹部外科术后 SIRS/MODS 82 例患者为研究对象,按入院时间分为两组,对照组 47 例,抗炎灵治疗组 35 例。分别于术后 1、3 及 7 天观察血清 C-反应蛋白(CRP)和血浆肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)的含量并进行比较。结果:血清 CRP 和血浆 TNF- α 和 IL-6 等指标两组术后均逐渐下降,第 3 天时两组比较差异有显著性($P < 0.05$),治疗组下降明显加快。结论:抗炎灵能抑制炎症介质释放,减轻炎症反应,有效地治疗腹部外科 SIRS/MODS。

关键词 抗炎灵 腹部外科 细胞因子 C-反应蛋白 全身性反应综合征 多器官功能不全综合征

Study for Effect of Kangyanling on Cytokine and C-Reactive Protein in Patients of Systemic Inflammatory Reaction Syndrome and Multi-Organ Dysfunction Syndrome after Abdominal Surgery CHEN Zhe-yu, QI Qing-hui
Baodi District Hospital of Tianjin (301800)

Objective: To observe the clinical effect and mechanism of Kangyanling (KYL) in treating patients with systemic inflammatory reaction syndrome and multi-organ dysfunction syndrome (SIRS/MODS) after abdominal surgery. **Methods:** Eighty-two patients of SIRS/MODS after abdominal surgery were divided into two groups according to admission time, the KYL treated group ($n = 35$) and the control group ($n = 47$). The levels of serum C-reactive protein (CRP), plasma tumor necrosis factor α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) were measured at the 1st, 3rd and 7th day post-operationally. **Results:** The levels of CRP, TNF- α and IL-6 decreased gradually after surgical operation in both groups, but the reducing velocity was shorter in the KYL group than that in the control group, so the comparison of the levels in the two group showed significant difference on the 3rd day after operation ($P < 0.05$). **Conclusion:** KYL could inhibit the release of inflammatory mediator and relieve the inflammatory response so as to treat post-operational SIRS/MODS effectively.

Key words Kangyanling, abdominal surgery, cytokine, C-reactive protein, systemic inflammatory reaction syndrome, multi-organ dysfunction syndrome

全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)后发生多器官功能不全综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)所致的多脏器衰竭(multiple organ failure, MOF)是当前腹部外科患者死亡的重要原因。如何阻断 SIRS 后 MODS (SIRS/MODS)向 MOF 的发展,是当前外科乃至整个医学领域研究的热点和难点之一。在临床中我们发现,中药抗炎灵方剂可有效地防治 SIRS/MODS。为探讨抗炎灵治疗腹部外科患者 SIRS/MODS 的作用机理,对治疗前后的某些病理生理指标进行了观察,现

报告如下。

临床资料

1 诊断标准 按照 1991 年 8 月美国胸科医师学会/重症医学会(ACCP/SCCM)联席会议委员会提出的 SIRS 和 MODS 的诊断标准⁽¹⁾。

2 病例选择 选择 1999 年 4 月~2000 年 2 月天津医科大学总医院中西医结合外科病房中行手术治疗的住院患者 82 例,其中急诊患者 59 例(占 72%)。按入院时间分为中西医结合治疗组(治疗组)和对照组。对照组 47 例,男 25 例,女 22 例,年龄 23~81 岁,平均 (55.4 ± 3.9) 岁;入院时 APACHE II 评分为 7.5 ± 2.5 。治疗组 35 例,男 18 例,女 17 例,年龄 25~85 岁,平均 (56.2 ± 4.2) 岁;入院时 APACHE II 评

^{*} 本项目为天津市自然科学基金课题(No.983609111)

1. 天津市宝坻县医院(天津 301800) 2. 天津医科大学总医院

[△]导师

万方数据

分为 7.7 ± 2.7 。两组患者性别、年龄、APACHE II 差异无显著性 ($P > 0.05$)。

两组手术种类 治疗组胆囊切除术 13 例,胃次全切除术 7 例,小肠切除术 6 例,根治性结肠癌切除 2 例,胆肠吻合 1 例,胰十二指肠切除术 1 例,脾切除术加断流术 2 例,肝切除术 2 例,胰体尾切除术 1 例,对照组上述各项分别为 14、8、7、5、2、2、4、3 及 2 例。

方 法

1 治疗方法 中西医结合治疗组于术后当日回病房后即胃管注入抗炎灵煎剂(抗炎灵组成为:败酱草 15g 白头翁 10g 丹参 10g 元参 10g 枳实 12g 厚朴 10g 大黄 6g,方剂由天津医科大学总医院中药房提供并代煎,每剂中药煎成 100ml 的溶液) 50ml 注药后胃管关闭 2h,每日注药 2 次。胃管拔出后改用口服,治疗组的其他治疗与对照组(采用常规外科术后治疗方法)相同。

2 观察指标 于手术后第 1、3、7 天清晨空腹采集外周静脉血,分别测定:急性时相蛋白中 C-反应蛋白(CRP)的水平和血浆细胞因子白细胞介素-6(IL-6)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平。血清 CRP 用 BECKMAN ARRAY 360 CE 自动免疫特种蛋白分析仪测试。TNF- α 、IL-6 应用酶联免疫检测试剂盒检测(天津冠宇企业发展有限公司提供美国 BIOSOURCE 公司进口分装试剂盒)。

3 统计学方法 所有实验数据应用 SPSS8.0 统计软件处理, t 检验和方差分析,以 $P < 0.05$ 为具有显著差异。

结 果

1 血浆 TNF- α 水平变化 见表 1。两组中术后第 3、7 天值与术后第 1 天相比较有明显降低($P < 0.05$),术后第 3 天治疗组与对照组相比较有明显下降($P < 0.05$)。

2 血浆 IL-6 的变化 见表 1。两组中术后第 3、7 天值与第 1 天值比较均有显著减少($P < 0.001$),第 3 天治疗组与对照组相比较有明显下降($P < 0.05$)。

3 血清 CRP 变化 见表 1。两组中术后第 3、7 天值与第 1 天值比较均有显著减少($P < 0.05$),术后第 3 天治疗组与对照组比较有明显下降($P < 0.05$)。

4 两组患者 SIRS-MODS 发生率比较 见表 2、3。两组中术前、术后 3 天、7 天值与第 1 天比较差异有显著性($P < 0.05$),第 3 天治疗组的发生率较对照组明显降低($P < 0.05$)。

万方数据

表 1 两组血浆 TNF- α 、IL-6 及血清 CRP 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	TNF- α ($\mu\text{g/L}$)	IL-6 ($\mu\text{g/L}$)	CRP (mg/L)
治疗 术后 1 天	37.1 ± 12.5	592.20 ± 271.2	120 ± 51
(35) 术后 3 天	$20.1 \pm 9.6^{* \Delta}$	$47.20 \pm 10.8^{* \Delta \Delta}$	$43 \pm 57^{* \Delta}$
术后 7 天	$17.3 \pm 4.8^{\Delta}$	$11.53 \pm 6.4^{\Delta \Delta}$	$29 \pm 12^{\Delta}$
对照 术后 1 天	33.3 ± 11.5	537.20 ± 237.2	122 ± 49
(47) 术后 3 天	$27.2 \pm 13.1^{\Delta}$	$65.10 \pm 17.1^{\Delta \Delta}$	$66 \pm 31^{\Delta}$
术后 7 天	$15.1 \pm 7.5^{\Delta}$	$10.60 \pm 5.7^{\Delta \Delta}$	$40 \pm 14^{\Delta}$

注:与对照组同期比较,* $P < 0.05$;与本组术后第 1 天比较, Δ $P < 0.05$, $\Delta \Delta$ $P < 0.001$ ()内为例数

表 2 两组 SIRS 发生率的比较 [例(%)]

组别	例数	SIRS			
		术前	术后第 1 天	第 3 天	第 7 天
治疗	35	2(57.1)*	3(100)	3(8.6)*	1(2.9)*
对照	47	2(55.3)*	4(100)	1(21.3)*	2(4.3)*
P 值		> 0.05	> 0.05	< 0.05	> 0.05

注:与本组术后第 1 天比较,* $P < 0.05$

表 3 两组 MODS 发生率的比较 [例(%)]

组别	例数	MODS			
		术前	术后第 1 天	第 3 天	第 7 天
治疗	35	7(20.0)*	1(28.6)	3(8.6)*	1(2.9)*
对照	47	8(17.0)*	13(27.7)	7(14.9)*	2(4.3)*
P 值		> 0.05	> 0.05	< 0.05	> 0.05

注:与本组术后第 1 天比较,* $P < 0.05$

讨 论

1991 年 8 月,美国胸科医师学会/重症医学学会(ACCP/SCCM)联席会议委员会提出了全身炎症反应综合征(SIRS)和多器官功能障碍综合征(MODS)的新术语⁽¹⁾。明确了 SIRS 的定义:即 SIRS 是由内、外源性介质所产生的一系列瀑布样反应的综合过程。不论是否感染均可引起 SIRS,这些炎症反应的失控,即导致多器官功能障碍,表现为 MODS。因此 SIRS 是一过程,MODS 则是此过程的结局⁽²⁾。基于以上概念,临床上对炎症反应的治疗不再局限于抗生素的应用,而是扩大到一系列对炎症介质的调节和拮抗。国外虽然有大量动物试验的成功报道,但应用于临床结果并不满意⁽³⁾。

经过几十年的临床试验和基础研究,已经证实通里攻下和清热解毒法是一种有效的治疗腹腔炎性疾病的方式。它既不同于抗生素,也不完全是介质的拮抗剂,它可能是通过对机体整体的调控来控制并阻断炎症疾病的发展,从而达到治疗的目的。本研究采用的抗炎灵方剂其主要成分为大黄、厚朴、枳实、败酱草、白头翁、丹参、元参,是临床常用的处方,有通里攻下和清热解毒功效。本研究选择腹部外科患者为对象,以细胞因子等为指标,观察了抗炎灵的作用,取得了满意疗效。

1 对炎症细胞因子的调控 由于细胞因子的发

现使人们对 SIRS/MODS 的认识有了一个飞跃。细胞因子 (cytokine, CK) 是一类以细胞自分泌方式产生的肽类介质, 根据在炎症反应中所起的作用不同, CK 又分为炎症细胞因子 (TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8) 和抗炎细胞因子 (IL-4、IL-10、IL-11、STNFR、IL-1RA)。在炎症细胞因子中以 IL-1、IL-6、TNF- α 与 SIRS/MODS 关系最为密切。有资料表明⁽⁴⁾, 在 CK 中, TNF- α 是最重要的炎症因子 (inflammatory factors, IF) 具有广泛的生物学效应, 它的致病机理是它能作用于多种细胞, 作为诱导细胞反应中的最初介质, 在细胞和亚细胞水平上激发一系列级联反应或“瀑布效应” (cascade effect) 诱导 IL-6、IL-1 等多种炎症因子, 作用于内皮细胞增加毛细血管通透性, 并导致局部缺血和血栓形成, 通过激活炎症细胞, 上调粘附分子, NO 和氧自由基等损害组织, 引起脓毒症, 导致 MODS。IL-6 主要由单核细胞在 IL-1、TNF 等诱导下产生, 也可由激活巨噬细胞、内皮细胞, 或纤维细胞等产生。它除对血管内皮细胞及炎细胞具有直接的激活和毒性作用外, 更主要的是诱导急性期蛋白的合成, 催化和放大炎症反应和毒性作用, 造成组织细胞的损害。IL-6 在血中容易检测, 具有较高灵敏度和特异度与 SIRS 的严重程度和致死率有着密切的关系, 被认为是 SIRS 的一个标志指标而非单纯的一种介质。基于以上认识, 利用细胞因子拮抗剂治疗 SIRS/MODS 的方法随之产生。如 TNF- α 受体单抗、STNFR、IL-1 受体拮抗剂, 可溶性 IL-1 抗体等, 虽在理论上有效, 但在临床应用中未取得理想效果。我们研究显示: 腹部外科术后 SIRS 和 MODS 患者血浆 TNF- α 、IL-6 水平升高, IL-6 水平升高最明显, 抗炎灵治疗后二者皆有下降, IL-6 水平下降速度最快。第 3 天抗炎灵治疗组与对照组比较差异有显著性, 以上结果提示, 抗炎灵对 TNF- α 、IL-6 过度产生有抑制效应, 这可能是抗炎灵治疗 SIRS/MODS 的主要原因。

2 对急性时相蛋白的影响 CRP 作为急性期反应的标志物在正常人含量极微, 急性炎症组织损伤时迅速增高, 随着炎症的消退, 亦逐步下降, 并恢复到正常值, 已被作为 ICU 病房中检测脓毒症患者治疗情

况的指标。它比目前应用的炎症标志物及其他急性时相蛋白敏感。有资料表明: IL-1、TNF- α 、IL-6 能诱发肝细胞合成 CRP 等急性时相蛋白, 机体在感染、组织损伤时, 血中 IL-1、TNF- α 、IL-6 水平升高, CRP 亦升高。故 CRP 在一个侧面也能反映 IL-1、TNF、IL-6 在炎症和组织损伤过程的活性和病情。本组结果显示, 无论是西医对照组, 还是中西医结合治疗组, 于术后 CRP 达高峰后均是下降趋势, 以术后 3 天比较结果看, 中西医结合治疗组下降幅度快, 从又一个侧面反映抗炎灵是通过降低机体的过度炎症反应来治疗 SIRS/MODS。

抗炎灵方剂中白头翁、败酱草、大黄、厚朴、枳实为承气合剂, 为寒下方剂之一, 配有元参、丹参使本方有通里攻下、清热解毒、活血化瘀之功效。对于改善腹部外科患者 SIRS/MODS 的机制可能有^(5,6) (1) 促进胃肠蠕动, 保护肠粘膜, 促进肠内毒素排出, 减少细菌及毒素易位 (2) 抗炎抑菌作用 (3) 减少过量细胞因子的产生, 降低过度免疫反应 (4) 改善微循环, 增加血流量 (5) 脏器保护支持作用。

参 考 文 献

1. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCM/SCCM Consensus Conference Commiffee. American College of Chest. Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest 1992;101:1644—1655.
2. Nathens AB, Marshall JC. Sepsis, sirs, and MODS: What's in name? World J Surg 1996;20:386—391.
3. John RC, Dorinsky PM. Immunologic thereapy for ARDS, septic shock and multiple organ failure. Chest 1993;103:932.
4. Haupt W, William A, Xiao LS, et al. Selective cytokine release induced seurm and system plasma from septic patients. Eur J Surg 1996;162:769—776.
5. 陈德昌, 景炳文, 杨兴昌, 等. 大黄对胃肠功能衰竭的影响. 解放军医学杂志 1996;21(1):24—26.
6. 吴咸中, 郑显理. 围手术期的中西医结合研究大有可为. 中国中西医结合外科杂志 1995;1(2):65.