

# 大承气汤联合血必净治疗早期重症胰腺炎的临床疗效观察及其对 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8 的影响

徐 鹏<sup>1</sup> 黄正桥<sup>2</sup>

(1 吉林大学白求恩第一医院, 长春, 130021; 2 成都中医药大学, 成都, 610075)

**摘要** 目的:探讨大承气汤联合血必净治疗早期重症胰腺炎的临床疗效,及其对 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8 的影响。方法:选择吉林大学白求恩第一医院急诊科 2012 年 2 月至 2014 年 2 月诊治的 60 例确诊为重症胰腺炎的患者为研究对象,采用随机数字表随机分为 2 组,每组 30 例。对照组给予西医常规的治疗方案。治疗组在对照组的基础上加用鼻饲大承气汤及血必净静脉滴注治疗,治疗组入院后即给予大承气汤鼻饲治疗,连续治疗 7 d;血必净 50 mL,2 次/d,静脉滴注治疗,连用 10 d。观察 2 组的临床疗效。同时采用 ELISA 法检测 2 组患者血清中治疗前及治疗后 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8 含量的变化。结果:经治疗后,治疗组的临床疗效优于对照组,腹痛消失、腹胀消失、上腹压痛消失、恢复进食等时间均较对照组缩短,差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗组白细胞恢复正常、血尿酸淀粉酶恢复时间均较对照组缩短,差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ )。2 组患者血清中治疗后 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8 的含量均有所下降,差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ );而治疗组的下降程度较对照组更为明显,差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论:早期使用中药制剂大承气汤及血必净能有效的改善重症胰腺炎患者的临床症状,并能降低患者血清中 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8 等细胞因子的含量,值得临床推广应用。

**关键词** 大承气汤;血必净;重症胰腺炎;TNF- $\alpha$ ;IL-6;IL-8

## Clinical Observation on Dachengqi Decoction Combined with Xuebijing in the Treatment of Early Severe Acute Pancreatitis and its Influence on TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8

Xu Peng<sup>1</sup>, Huang Zhengqiao<sup>2</sup>

(1 Bethune First Hospital of Jilin University, Jilin 130021, China; 2 Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China)

**Abstract Objective:** To investigate the clinical efficacy Dachengqi decoction combined with Xuebijing in treating early severe pancreatitis and its influence on TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8. **Methods:** Sixty cases of patients in our hospital enrolled during February 2012 to 2014 who was diagnosed of severe pancreatitis were randomly divided into two groups, with 30 cases in each. The control group received conventional western medicine treatment and the observation group use plus nasogastric Dachengqi decoction continuously 7 days, and Xuebijing intravenous treatment, 50ml bid infusion, 10 days. The clinical efficacy, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8 content changes of the two groups were observed. **Results:** After treatment, abdominal pain, bloating disappeared time, abdominal tenderness disappeared time, resumed eating in the observation group were shorter than those of the control group, and the differences were statistically significant( $P < 0.05$ ). The duration of white blood cells returned to normal, urine amylase recovery duration in the observation group was shorter than that of the control group( $P < 0.05$ ). Serum TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8 levels in both groups have declined, the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). Besides, the degree of decline in the observation group was more significant than the control group( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Dachengqi decoction and Xuebijing can effectively improve the clinical symptoms of patients with severe pancreatitis, can reduce serum TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8 and other cytokines content. It is worthy of clinical application.

**Key Words** Dachengqi decoction; Xuebijing; Severe pancreatitis; TNF- $\alpha$ ; IL-6; IL-8

中图分类号:R285.6 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.02.012

随着经济的增长,饮食结构的改变,导致急性胰腺炎的发病率逐年增加<sup>[1]</sup>。重症胰腺炎(Severe Pancreatitis, SAP)为临床常见的急症之一。虽然外科的治疗使其病死率逐渐下降,但因其病情凶险、进

展迅速且病死率高、治疗困难,其病死率高达 10%~30%<sup>[2]</sup>。故如何阻止病情的发展,早期的遏制疾病的发展已经成为了目前临床研究的热点,而目前早期治疗更倾向于保守治疗<sup>[3-5]</sup>。急性胰腺炎(AP)

属中医学的“胰瘴”“胰痛”“胃脘痛”“脾心痛”等范畴,中医学多认为其多因气滞、湿热、血瘀、热毒损伤脾胃,导致腑气不通、湿热蕴阻中焦,甚至热毒炽盛、内陷心包等导致猝死。大承气汤能峻下热结,主治阳明腑实证,据药理学研究显示<sup>[6]</sup>,其能改善胃肠道黏膜屏障、减少内毒素吸收、抑制炎症反应等作用。而血必净为中药制剂,以王清任血府逐瘀汤组方为基础研制的静脉制剂。据药理学研究提示<sup>[7]</sup>,能调控炎症反应,抗氧化作用,改善微循环,调节免疫功能等作用。故本研究采用大承气汤联合血必净治疗早期重症胰腺炎,观察其临床疗效,同时采用ELISA法检测2组患者血清中治疗前及治疗后TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8含量的变化。现将结果报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选择吉林大学白求恩第一医院急诊科2012年2月至2014年2月诊治的60例确诊为重症胰腺炎的患者为研究对象,年龄在31~68岁之间,男38例,女22例,所有患者均于发病后24h内入院,所有患者均符合中华医学会分会胰腺外科学组2007年制定的《重症急性胰腺炎诊治指南》推荐的标准。采用随机数字表随机分为2组,每组30例。2组患者在年龄、性别上差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。见表1。

表1 2组的基本资料评比( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	性别	年龄(岁)
对照组	30	18/12	35 $\pm$ 7
治疗组	30	20/10	36 $\pm$ 6

## 1.2 病历选择

1.2.1 诊断标准<sup>[8]</sup> 符合中华医学会分会胰腺外科学组2007年制定的《重症急性胰腺炎诊治指南》推荐的标准。

1.2.2 纳入标准 1)年龄20~70岁,性别不限;2)发病时间<24h,且符合以上诊断标准;3)血清淀粉酶活性增高 $\geq$ 正常值上限3倍;4)Ranson评分 $\geq$ 3分或CT为D、E级;可有局部并发症,如胰腺坏死、假性囊肿、胰腺脓肿等;器官功能障碍或休克等全身并发症;5)所有患者或其家属均知情同意,并签署书面的知情同意书。

1.2.3 排除标准 1)入院前已予中药治疗者;2)合并有原发性肝肾、心脑血管疾病等严重危及生命的患者,合并有糖尿病患者;3)过敏体质患者,对多种药物有过敏史者。

1.2.4 病例剔除和脱落标准 1)病例入选后发现

不符合病例入选标准,或未按试验方案规定治疗的病例,予以剔除;2)入选病例自行退出或完成整个疗程而无法判定疗效的病例,作为脱落处理。

1.3 治疗方法 所有研究对象治疗前均行常规检查,2组均给予常规的西医治疗方案。禁食水,放置胃管、胃肠减压,抑制胰腺分泌,补液,纠正水、电解质、酸碱等平衡紊乱,营养支持,抗感染,对症处理。病情凶险者给予呼吸机,或透析等替代疗法。治疗组在对照组的基础上加用鼻饲大承气汤及血必净静脉滴注治疗,治疗组入院后即给予大承气汤鼻饲治疗,采用汤剂治疗,煎煮方法为生大黄20g(后下),枳实、厚朴、芒硝各15g,煎煮至150mL,用50mL注射剂筒鼻饲,早晚2次,连续治疗7d。血必净50mL加入250mL 0.9% NaCl中,静脉滴注,2次/d,连用10d。

## 1.4 评定标准

1.4.1 临床疗效判定 密切观察并记录2组患者腹痛消失时间、腹胀消失时间、上腹压痛消失时间,并计算患者恢复进食时间。每日监测患者血常规、电解质、CRP、血尿酸淀粉酶,并且记录2组的实验室指标恢复的时间。

1.4.2 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8的测定 所有患者于入院时及治疗7d后抽取静脉血5mL,并用离心机3000r/min进行离心10min,取上清液。采用ELISA法检测2组患者血清中治疗前及治疗后TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8含量的水平变化。ELISA检测试剂盒购自takara有限公司,具体操作步骤严格按照试剂说明进行操作。

表2 2组的临床疗效比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	腹痛消失时间	腹胀消失时间	上腹压痛消失时间	恢复进食时间
对照组	30	5.79 $\pm$ 1.08	5.02 $\pm$ 0.72	7.08 $\pm$ 1.01	9.27 $\pm$ 1.51
治疗组	30	3.48 $\pm$ 0.76*	3.16 $\pm$ 0.69*	5.13 $\pm$ 1.27*	7.20 $\pm$ 1.21*
<i>t</i>		3.036	2.756	2.835	2.732
<i>P</i>		0.009	0.017	0.013	0.020

注:与对照组比较 \*  $P < 0.05$ 。

表3 2组的临床疗效比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	WBC恢复时间	血AMS恢复时间	尿AMS恢复时间
对照组	6.53 $\pm$ 0.82	3.72 $\pm$ 1.07	6.08 $\pm$ 0.62
治疗组	4.62 $\pm$ 1.21*	2.23 $\pm$ 1.23*	4.62 $\pm$ 1.51*
<i>t</i>	2.634	2.723	3.214
<i>P</i>	0.018	0.016	0.005

注:与对照组比较 \*  $P < 0.05$ 。

1.5 统计学方法 对本组研究的数据采用SPSS 18.0统计软件进行分析,计量资料以均数标准差( $\bar{x}$

±s)形式表示,采用t检验,符合正态分布采用方差分析,不符合正态分布则采用两个独立样本秩和检验。对计数资料展开χ<sup>2</sup>检验,P<0.05表示差异具有统计学意义。

### 2 结果

2.1 2组的临床疗效比较 经治疗后,治疗组的临床疗效优于对照组,腹痛消失、腹胀消失、上腹压痛消失、恢复进食等时间均较对照组缩短,差异均具有统计学意义(P<0.05);治疗组白细胞(WBC)恢复

正常、血尿酸粉酶恢复时间均较对照组缩短,差异均具有统计学意义(P<0.05)。详见表2及表3。

2.2 2组的TNF-α、IL-6、IL-8含量比较 2组患者治疗前TNF-α、IL-6、IL-8的含量上无差别,差异无统计学意义(P>0.05);经治疗后,2组患者血清中治疗后TNF-α、IL-6、IL-8的含量均有所下降,差异均具有统计学意义(P<0.05);而治疗组的下降程度较对照组更为明显,差异均具有统计学意义(P<0.05)。详见表4。

表4 2组的TNF-α、IL-6、IL-8含量比较(g/ml,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	TNF-α		IL-6		IL-8	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	165.5 ± 12.4	126.3 ± 16.8*	75.3 ± 12.6	29.7 ± 18.3*	149.6 ± 15.5	77.6 ± 15.9*
治疗组	167.6 ± 11.9	79.1 ± 15.3* <sup>△</sup>	76.7 ± 10.9	18.7 ± 16.9* <sup>△</sup>	150.1 ± 14.6	60.8 ± 13.5* <sup>△</sup>

注:与治疗前比较\*P<0.05,与对照组比较<sup>△</sup>P<0.05。

### 3 讨论

胰腺炎是胰腺因胰蛋白酶的自身消化作用而引起的疾病。胰腺有水肿、充血,或出血、坏死<sup>[9]</sup>。临床上出现腹痛、腹胀、恶心、呕吐、发热等症状。SAP属于急性胰腺炎的特殊类型,是一种病情险恶、并发症多、病死率较高的急腹症,占整个急性胰腺炎的10%~15%<sup>[10]</sup>。而据临床多项研究表明<sup>[11-13]</sup>,重症胰腺炎的患者因感染革兰阴性菌而释放出大量的内毒素,从而引起脓毒血症,甚则引起全身炎症反应综合征(SIRS),促进了大量炎症反应递质的释放到血循环中,如TNF-α、IL-1、IL-6、IL-8、CRP等的释放,从而引发爆发样级联反应,导致多器官功能障碍,与病情的严重及病情的预后密切相关。TNF-α为SAP最早升高的炎症反应递质,为炎症反应的启动因子,促发各种炎症反应,据研究表明<sup>[14]</sup>,其与SAP的严重程度呈正相关关系。IL-6调节多种炎症反应因子的转录,同时能促使CRP的合成,并能诱导ICAM-1与VCAM表达,以此进一步促进炎症反应的发生。IL-8主要由单核细胞产生,促进中性粒细胞趋化和激活,从而导致炎症反应的发生,且有研究表明IL-8的含量与乙醇消耗量呈正相关。因此,通过抑制增多的炎症反应因子,控制内毒素的释放,是SAP感染及病情的控制的关键所在。中医学作为医学重要的组成部分,在治疗SAP上能发挥其优势,据临床研究显示,大承气汤及血必净能明显的改善重症胰腺炎的症状,临床中往往单一用药。故本研究采用大承气汤联合血必净治疗早期SAP的患者,并观察其对TNF-α、IL-6、IL-8的影响。

畴,多由于腑气不通、湿热蕴阻、气血瘀滞中焦而致病,以通里攻下、清热利湿解毒、活血化瘀为主要治法。大承气汤为仲景的经典方,出自《伤寒论》,是由大黄、枳实、厚朴、芒硝四味药物所组成,具有泻下通腑、荡涤肠胃等功效,能促进肠道蠕动及胃肠功能的恢复,减轻腹痛、腹胀,降低肠内压,增加胃肠激素及消化液的分泌,促进胰液引流,达到清除肠细菌及内毒素和腐败物质的作用,并能抗菌、抗炎、抗氧化等作用,抑制炎症反应因子,减少内毒素的释放,改善脓血症症状。其中大黄能泻热通便,荡涤肠胃,为君药,现代药理学显示<sup>[15]</sup>,能够抑制胰蛋白酶的活性,并能抑制革兰阴性菌及厌氧菌;芒硝助大黄泻热通便,并能软坚润燥,为臣药,二药相须为用,峻下热结之力甚强;积滞内阻,则腑气不通,故以厚朴、枳实行气散结,消痞除满,并助硝、黄推荡积滞以加速热结之排泄,共为佐使。血必净为纯中药制剂,是以王清任血府逐瘀汤组方为基础研制的静脉制剂。是由红花、赤芍、川芎、丹参、当归等中药材提取而成的,其主要成分为红花黄色素A、川芎嗪、丹参素、阿魏酸、芍药苷、原儿茶醛等。具有活血化瘀、疏通经络、溃散毒邪的作用。据临床及基础研究均显示,其对内毒素有明显的抑制作用,能抑制由内毒素诱导的TNF-α、IL-6、IL-8等炎症反应因子的释放。本研究结果显示,大承气汤联合血必净能缩短腹痛、腹胀、上腹压痛、恢复进食、白细胞恢复正常、血尿酸粉酶等时间的,并能降低血清中TNF-α、IL-6、IL-8的含量,从而抑制内毒素在体内的释放。

综上所述,早期使用中药制剂大承气汤及血必净能有效的改善重症胰腺炎患者的临床症状,并能

SAP属于中医学“胰瘕”“胰痛”“腹痛”等的范

降低患者血清中 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8 等细胞因子的含量,值得临床推广应用。

#### 参考文献

- [1] Buddingh KT, Koudstaal LG, van Santvoort HC, et al. Early angiopoietin-2 levels after onset predict the advent of severe pancreatitis, multiple organ failure, and infectious complications in patients with acute pancreatitis[J]. J Am Coll Surg, 2014, 218(1): 26-32.
- [2] Servin E, Velazquez Ja, Delga G, et al. Severe acute pancreatitis: surgical management in a third-level hospital[J]. Cir Cir, 2009, 77(6): 407-410.
- [3] 臧泽林, 祝瑞, 黄文炼. 复方丹参注射液辅助治疗重症急性胰腺炎的临床疗效研究[J]. 世界中医药, 2015, 10(4): 520-522.
- [4] 马克强, 高春江, 汪志强, 等. 早期经口进食进行肠内营养在治疗急性重症胰腺炎中的作用[J]. 重庆医学, 2015, 44(7): 965-967.
- [5] 魏明, 刘佳, 涂玲, 等. 重症胰腺炎肺损伤大鼠磷脂酰肌醇-3 激酶表达及其抑制剂对肿瘤坏死因子- $\alpha$  表达的影响[J]. 中华急诊医学杂志, 2015, 24(1): 51-54.
- [6] 王天娥. 大承气汤临床应用与药理作用[J]. 世界最新医学信息文摘(电子版), 2014, 14(1): 296, 301.
- [7] 江乐, 茅尧生. 中药制剂辅助治疗重症脓毒症的药效评估[J]. 中国医院药学志, 2013, 33(13): 1078-1080.
- [8] 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组. 中国急性胰腺炎诊治

- 指南(草案)[S]. 中华消化杂志, 2004(24): 190-192.
- [9] 王佳, 丁佑铭. 持续血液净化治疗急性重症胰腺炎的疗效及机制研究[J]. 安徽医药, 2014, 18(9): 1730-1732.
- [10] Brisinda G, Vanella S, Crocco A, et al. Severe acute pancreatitis: advances and insights in assessment of severity and management[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2011, 23(7): 541-551.
- [11] 付云辉, 文剑波, 王桂良, 等. 肠内营养对重症急性胰腺炎患者细胞因子水平及内毒素的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2015, 23(7): 1174-1179.
- [12] 牛高华, 武华, 赵然楚, 等.  $\omega$ -3 鱼油脂肪乳注射液对重症急性胰腺炎患者肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、C-反应蛋白和内毒素的影响[J]. 中华消化杂志, 2014, 34(11): 62-64.
- [13] 安丽, 曹国强, 宋亚芳, 等. 清胰解毒颗粒对重症急性胰腺炎模型大鼠内毒素、白细胞介素-6 的影响[J]. 中医杂志, 2013, 54(1): 770-772.
- [14] 张心武, 袁庆功, 吴涛, 等. 重症胰腺炎大鼠血清和胰腺组织 Ang- II、TNF- $\alpha$ 、IL-10 水平的变化[J]. 内科急危重症杂志, 2014, 20(6): 407-409.
- [15] 竹林, 赵健蕾, 彭小航, 等. 大黄中游离蒽醌类化合物在实验性急性胰腺炎大鼠的组织药理学研究[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(2): 304-308.

(2015-10-26 收稿 责任编辑:王明)

(上接第 231 页)

麦冬、五味子;王老认为痰为阴邪,其性阴柔,难速消散,提示肿瘤的顽固性<sup>[11]</sup>;"随气升降,无处不到"提示肿瘤的易转移性<sup>[12]</sup>,因此生半夏为王老特色用药之一<sup>[13]</sup>,《药性论》言"有大毒,……去胸中痰满,下肺气,主咳结,新生者摩痛肿不消,能除瘤瘿";干蟾皮具有解毒、消肿止痛,用治一切无名肿毒<sup>[14]</sup>;猪苓、茯苓方、五味子、三七粉合为佐使,共奏养阴益气、化痰解毒之功<sup>[15]</sup>。养肺方在改善患者体力状况、临床症状和减轻术后并发症方面表现出明显的优势,也提示了中医药参与晚期非小细胞肺癌全程治疗的有效性与必要性。

#### 参考文献

- [1] Chrischilles EA, Pendergast JF, Kahn KL, et al. Adverse Events Among the Elderly Receiving Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(4): 620-627.
- [2] 王洪武, 宋志华. 肿瘤超低温冷冻治疗[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 6-10.
- [3] 何佩珊, 胡凯文, 李泉旺, 等. 中药干预对老年晚期非小细胞肺癌氩氦刀冷冻术后证型影响的临床研究[J]. 环球中医药, 2015, 8(11): 1354-1358.

- [4] 胡凯文, 姜敏, 李占东, 等. 氩氦刀冷冻联合中药治疗肺癌 65 例的临床观察[J]. 中华中医药杂志, 2005, 20(5): 295-297.
- [5] 中国抗癌协会肺癌专业委员会. 2010 中国肺癌临床指南[S]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 31.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 216.
- [7] 何佩珊. 氩氦刀联合中药治疗老年晚期非小细胞肺癌的临床研究和预后分析[D]. 北京: 北京中医药大学, 2014: 31-33.
- [8] 何佩珊, 刘传波, 张可睿, 等. 应用"护场"理论治疗乳腺癌溃疡 1 例[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2013, 19(6): 712-713.
- [9] 左明焕. 非小细胞肺癌患者手术前后中医证候特征研究[J]. 中医杂志, 2002, 43(8): 615-616.
- [10] 胡凯文, 左明焕, 肖俐, 等. 王沛治疗肺癌用药经验[J]. 中国中医基础医学杂志, 2010, 16(9): 783-784, 786.
- [11] 何秀兰, 胡凯文, 肖俐. 王沛教授防治肺癌术后复发转移临床经验[J]. 中国中医基础医学杂志, 2006, 12(3): 222, 224.
- [12] 赵乐, 裴晓华, 王春晖. 王沛治疗肿瘤运用引经药经验[J]. 中医杂志, 2013, 54(24): 2088-2090.
- [13] 何秀兰, 胡凯文. 王沛教授应用虫类药治疗肿瘤经验[J]. 北京中医药大学学报: 中医临床版, 2009, 16(1): 20-22.
- [14] 乔占兵, 尹婷, 李忠, 等. 王沛教授肿瘤论治及用药规律初探[J]. 中国临床医生, 2005, 33(4): 52-55.

(2015-06-09 收稿 责任编辑:王明)