

黄芪注射液对急性胰腺炎肠道屏障功能和微炎性反应状态的影响

王媛媛 郑洋 周哲 董华兴

(邢台市第三医院消化内科, 邢台, 054000)

摘要 目的:探讨黄芪注射液对急性胰腺炎肠道屏障功能和微炎性反应状态的影响。方法:选取2016年5月至2017年5月邢台市第三医院收治的急性胰腺炎患者94例,按照随机表法分为观察组与对照组,每组47例。对照组采用常规西医治疗,观察组在对照组基础上结合黄芪注射液治疗。2组疗程均为10 d。比较2组治疗疗效、胃肠功能改善情况,及治疗前后肠道屏障功能和炎性因子水平变化。结果:观察组治疗总有效率(93.62%)高于对照组(72.34%)($P < 0.05$)。观察组肠鸣音恢复时间、腹胀消失时间、腹痛消失时间快于对照组($P < 0.05$)。与治疗前比较,2组治疗后二胺氧化酶(DAO)、D-乳酸和内毒素水平降低($P < 0.05$);观察组治疗后DAO、D-乳酸和内毒素水平低于对照组($P < 0.05$)。2组治疗后白介素-6、超敏C反应蛋白和肿瘤坏死因子- α 水平降低($P < 0.05$);观察组治疗后白介素-6、超敏C反应蛋白和肿瘤坏死因子- α 水平低于对照组($P < 0.05$)。结论:黄芪注射液对急性胰腺炎患者疗效明显,可改善患者肠道屏障功能和微炎性反应状态。

关键词 黄芪注射液;急性胰腺炎;疗效;二胺氧化酶;D-乳酸;内毒素;白介素-6;超敏C反应蛋白;肿瘤坏死因子- α

Clinical Study on Huangqi Injection on Intestinal Barrier Function and Micro Inflammatory State in Patients with Acute Pancreatitis

Wang Yuanyuan, Zheng Yang, Zhou Zhe, Dong Huaxing

(Department of Gastroenterology, the Third Hospital of Hebei, Xingtai 054000, China)

Abstract Objective: To investigate the effects of Huangqi Injection on intestinal barrier function and micro inflammatory state in acute pancreatitis. **Methods:** A total of 94 patients with acute pancreatitis admitted to our hospital from May 2016 to May 2017 were randomly divided into the observation group (47 cases) and the control group (47 cases). The control group was treated with conventional western medicine, and the observation group was treated with Huangqi Injection on the basis of the control group. The two groups were treated for 10 d. The therapeutic effects, the improvement of gastrointestinal function and the changes of intestinal barrier function and inflammatory factors before and after treatment were compared between the two groups. **Results:** The total effective rate of the observation group (93.62%) was higher than that of the control group (72.34%) ($P < 0.05$). The recovery time of bowel sound, the disappearing time of abdominal distention, abdominal pain disappeared faster than that of control group ($P < 0.05$). DAO, D-lactic acid and endotoxin levels decreased in two groups after treatment (observation group: $t = 13.8381, 23.3904, 21.2287$, the control group: $t = 6.1162, 10.2345, 10.6497$, $P < 0.05$); DAO, D-lactic acid and endotoxin levels after treatment in the observation group were lower than the control group ($t = 9.4356, 14.5599, 13.4744$, $P < 0.05$). Interleukin-6 and high sensitive C reactive protein level and tumor necrosis factor alpha decreased of two groups after treatment (observation group: $t = 11.2854, 28.4604, 20.4710$, the control group: $t = 4.9671, 11.3182, 7.1438$, $P < 0.05$); interleukin-6 and high sensitive C reactive protein and tumor necrosis factor alpha level in the observation group after treatment were lower than the control group ($t = 7.6929, 17.3327, 14.8149$, $P < 0.055$). **Conclusion:** Astragalus injection is effective in the treatment of acute pancreatitis, and can improve the intestinal barrier function and micro inflammatory state in patients with acute pancreatitis, and has important research value.

Key Words word Astragalus injection; Acute pancreatitis; Curative effect; Diamineoxidase; D-lactic acid; Endotoxin; Interleukins-6; Hypersensitivity C reactive protein; Tumor necrosis factor- α

中图分类号:R289.5;R576 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.04.008

急性胰腺炎是常见的一种临床急腹症,具有病情进展速度快、并发症多等特点^[1]。近年来急性胰

腺炎发病率呈不断上升趋势,且具有较高的病死率^[2]。急性胰腺炎临床特征主要表现为胰腺局部炎性反应,且具体发病机制尚未完全阐明^[3-4]。目前,西医多采用全身支持、镇静镇痛、抗感染及胃肠道减压等治疗,但其疗效并不十分理想^[5-6]。近年来临床研究证实中西医结合治疗急性胰腺炎取得良好临床疗效^[7-8]。本研究探讨黄芪注射液对急性胰腺炎肠道屏障功能的影响,为急性胰腺炎的治疗提供思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年5月至2017年5月期间收治的急性胰腺炎患者94例,按照随机表法分为观察组与对照组,每组47例。观察组男30例、女17例,患者年龄35~73岁,平均年龄(54.38±4.78)岁,病程1~23h、平均病程(12.46±3.17)h;对照组男29例、女18例,患者年龄36~75岁、平均年龄(55.19±5.13)岁,病程1~22h、平均病程(12.80±3.20)h。2组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究均经医院伦理委员会批准。

1.2 诊断标准 依据《重症急性胰腺炎诊治指南(2007)制定》^[9]中相关诊断标准:临床症状表现为急性、剧烈、持续、突发的上腹部疼痛;血清脂肪酶和(或)淀粉酶活性至少高于正常上限值3倍;腹部超声或增强CT/MRI呈急性胰腺炎影像学改变。

1.3 纳入标准 1)符合急性胰腺炎诊断标准者;2)发病至入院24h内者;3)患者年龄35~75岁;4)签署知情同意书者。

1.4 排除标准 1)合并消化道穿孔、肠瘘及肠出血者;2)合并肺、肾、肝等功能严重异常者;3)合并免疫缺陷、外伤者;4)精神疾病者;5)过敏体质者。

1.5 脱落与剔除标准 1)由于无法耐受药物不良反应,中途退出者;2)治疗依从性差者。

1.6 治疗方法 2组患者均于入院后采用常规治疗,包括维持酸碱平衡、纠正电解质紊乱、合理禁食和禁饮、抑制胃液分泌、减轻胃肠道压力、抗感染等;且皮下注射奥曲肽(上海丽珠制药有限公司;国药准字H20090272),0.1mg/次,3次/d。观察组:在上述基础上结合黄芪注射液(哈尔滨圣泰生物制药有限公司,国药准字Z23020821)60mL/次,静脉注射,1次/d。2组疗程均为10d。

1.7 观察指标 1)观察2组胃肠道恢复情况,包括肠鸣音恢复时间、腹胀消失时间、腹痛消失时间。2)观察2组治疗前后肠道屏障功能指标变化,包括二胺氧化酶(DAO)、D-乳酸和内毒素,分别于治疗前后

抽取外周静脉血3mL,以离心半径15cm,转速3000r/min,分离血浆,置于-20℃下保存待测。采用酶学分光光度法测定DAO和D-乳酸水平,采用鲎试剂比浊法测定内毒素水平。3)观察2组治疗前后炎症因子指标变化,包括白介素-6、超敏C反应蛋白和肿瘤坏死因子- α ,分别于治疗前后抽取外周静脉血3mL,以离心半径15cm,转速3000r/min,分离血清,置于-20℃下保存待测。采用酶联免疫吸附试验测定白介素-6、超敏C反应蛋白和肿瘤坏死因子- α 水平。

1.8 疗效判定标准 1)治愈:症状、体征消失,且影像学检查恢复正常,以及实验指标恢复正常;2)好转:症状、体征改善,且影像学检查改善,以及实验指标改善;3)无效:症状、体征、影像学及实验指标均无改善^[10]。总有效率=(治愈例数+好转例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.9 统计学方法 采用SPSS 22.0统计软件处理数据,针对本研究中疗效计数资料采用百分率表示,行 χ^2 检验;针对本研究中胃肠道恢复情况、肠道屏障功能指标和炎症因子指标计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组疗效比较 观察组治疗总有效率高干对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 2组疗效比较

组别	治愈(例)	好转(例)	无效(例)	总有效率[例(%)]
观察组($n=47$)	19	25	3	44(93.62)
对照组($n=47$)	11	23	13	34(72.34)
χ^2				7.532 1
P				0.000

2.2 2组胃肠功能恢复情况比较 观察组肠鸣音恢复时间、腹胀消失时间、腹痛消失时间快于对照组($P<0.05$)。见表2。

表2 2组胃肠功能恢复情况比较($\bar{x} \pm s, d$)

组别	肠鸣音恢复时间	腹胀消失时间	腹痛消失时间
观察组($n=47$)	4.52±0.56	5.49±0.87	4.13±0.64
对照组($n=47$)	5.37±0.89	7.03±1.25	6.52±1.17
t	5.541 8	6.932 4	12.286 3
P	0.000	0.000	0.000

2.3 2组肠道屏障功能比较 2组治疗前DAO、D-乳酸和内毒素水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);2组治疗后DAO、D-乳酸和内毒素水平降低($P<0.05$);观察组治疗后DAO、D-乳酸和内毒素水平低于对照组($P<0.05$)。见表3。

表3 2组肠道屏障功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	DAO (ng/L)	D-乳酸 (mg/L)	内毒素 (EU/mL)
对照组 (n=47)			
治疗前	5.40 ± 1.38	18.90 ± 2.85	6.60 ± 1.45
治疗后	3.89 ± 0.98*	13.47 ± 2.26*	3.89 ± 0.97*
观察组 (n=47)			
治疗前	5.36 ± 1.39	18.45 ± 2.79	6.52 ± 1.46
治疗后	2.35 ± 0.54* [△]	7.89 ± 1.34* [△]	1.78 ± 0.46* [△]

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P < 0.05$

2.4 2组炎症因子变化比较 2组治疗前白介素-6、超敏C反应蛋白和肿瘤坏死因子- α 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$);2组治疗后白介素-6、超敏C反应蛋白和肿瘤坏死因子- α 水平降低($P < 0.05$);观察组治疗后白介素-6、超敏C反应蛋白和肿瘤坏死因子- α 水平低于对照组($P < 0.05$)。见表4。

表4 2组炎症因子比较($\bar{x} \pm s$)

组别	白介素-6 (ng/L)	超敏C反应蛋白 (mg/L)	肿瘤坏死因子- α (ng/L)
对照组 (n=47)			
治疗前	5.40 ± 1.38	18.90 ± 2.85	6.60 ± 1.45
治疗后	3.89 ± 0.98*	13.47 ± 2.26*	3.89 ± 0.97*
观察组 (n=47)			
治疗前	5.36 ± 1.39	18.45 ± 2.79	6.52 ± 1.46
治疗后	2.35 ± 0.54* [△]	7.89 ± 1.34* [△]	1.78 ± 0.46* [△]

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P < 0.05$

3 讨论

急性胰腺炎发病原因和诱因较为复杂多样,于其发病后病理发展很快,由于其发病诱因的多样性,临床上难以确定是何种诱因引起急性胰腺炎的发生^[10-12]。中医学认为急性胰腺炎属“脾热病”“脾心痛”“胃脘痛”等范畴,认为主要由湿热蕴结肝胆、腑气不通引起,病久耗气伤阴,多有气阴匮乏^[13-14]。本研究采用黄芪注射液治疗,黄芪是一种扶正补气重要,其成分主要为黄芪皂苷、黄芪多糖、黄芪黄酮等。现代药理研究表明,黄芪注射液具有抗肿瘤、抗氧化、增强机体免疫功能等多种生物活性,其成分中黄芪黄酮具有抗氧化清除自由基作用,认为主要是酚羟基类基团在与过氧化物作用时,能够提供氢原子,从而发生氧化还原反应而发挥作用^[15]。本研究结果表明,观察组治疗总有效率高于对照组,说明黄芪注射液提高疗效;观察组肠鸣音恢复时间、腹胀消失时间、腹痛消失时间快于对照组,说明黄芪注射液可改善患者主要症状。

肠道功能屏障的丧失是严重的一个促进因素,会导致肠道内毒素和细菌的移位,诱发肠源性感染。其中DAO、D-乳酸和内毒素等对检验肠道的屏障功能具有重要作用。DAO是肠黏膜上层绒毛细胞胞质中的一种具有高度活性的细胞内酶,当出现肠黏膜细胞坏死、受损后该酶释放入血^[16]。D-乳酸是肠道细菌发酵的一种代谢产物,当肠道因各种原因而出现急性损伤是,则会使得肠道中细菌产生的大量D-乳酸通过受损肠道黏膜入血^[16]。故而血液中D-乳酸变化能够显示肠道黏膜屏障功能。内毒素是常用的一种判断肠道黏膜通透性的方法。本研究结果表明,2组治疗后DAO、D-乳酸和内毒素水平降低,观察组治疗后DAO、D-乳酸和内毒素水平低于对照组,说明黄芪注射液可降低DAO、D-乳酸和内毒素水平,从而改善患者肠道屏障功能。

急性胰腺炎发生、发展与炎症因子相关,其中白介素-6、超敏C反应蛋白和肿瘤坏死因子- α 是体内重要的炎症因子^[17-18]。白介素-6可调节和激活免疫细胞,炎症反应时其水平会升高;超敏C反应蛋白是一种急性时相蛋白,在炎症反应初期其血清中水平明显升高;肿瘤坏死因子- α 主要是由活化单核细胞、巨噬细胞分泌的一种炎症因子,其水平上升时能够促进氧自由基和其他炎症因子的释放。白介素-6、超敏C反应蛋白和肿瘤坏死因子- α 水平上升,会激发一系列炎症反应,导致自身组织器官的损伤^[19]。本研究结果表明,2组治疗后白介素-6、超敏C反应蛋白和肿瘤坏死因子- α 水平降低,观察组治疗后白介素-6、超敏C反应蛋白和肿瘤坏死因子- α 水平低于对照组,说明黄芪注射液可降低白介素-6、超敏C反应蛋白和肿瘤坏死因子- α 水平,改善患者微炎症反应状态。

综上所述,黄芪注射液对急性胰腺炎患者疗效明显,可改善患者肠道屏障功能和微炎症反应状态,具有重要研究价值。但本文研究相对还存在纳入研究对象相对较少和观察时间相对较短不足,还需在后续研究中增加观察纳入研究对象和延长观察时间,进一步深入研究,提供可靠参考价值。

参考文献

- [1] 杨朝晖,杨军,汪勇俊.连续性血液滤过对重症急性胰腺炎诱发组织器官损害的保护作用[J].中国危重病急救医学,2004,16(4):232-234.
- [2] Giorda CB, Sacerdote C, Nada E, et al. Incretin-based therapies and acute pancreatitis risk: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. Endocrine, 2015, 48(2):461-471.
- [3] 吴鹏飞,苗毅,李强,等.老年急性胰腺炎临床特点和治疗分析

- [J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2015, 14(4): 243-246.
- [4] Liu WH, Ren LN, Chen T, et al. Abdominal paracentesis drainage ahead of percutaneous catheter drainage benefits patients attacked by acute pancreatitis with fluid collections: a retrospective clinical cohort study[J]. Crit Care Med, 2015, 43(1): 109-119.
- [5] 肖新李, 徐权胜, 张智明. 中西医结合治疗急性胰腺炎疗效观察[J]. 实用中医药杂志, 2015, 31(2): 108-108.
- [6] 徐文卫, 施莉, 韦炜. 中西医结合治疗急性胰腺炎 126 例疗效观察[J]. 浙江临床医学, 2016, 18(6): 1127-1128.
- [7] 杜珊, 喻斌. 中西医结合治疗急性胰腺炎 32 例临床观察[J]. 湖南中医杂志, 2017, 33(3): 55-57.
- [8] 刘仰通. 中西医结合治疗急性胰腺炎的疗效观察[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2015, 3(21): 23, 25.
- [9] 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)[J]. 中华内科杂志, 2004, 43(3): 236-238.
- [10] 国家食品药品监督管理局. 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: 226-228.
- [11] Yabe D, Kuwata H, Kaneko M, et al. Use of the Japanese health insurance claims database to assess the risk of acute pancreatitis in patients with diabetes; comparison of DPP-4 inhibitors with other oral antidiabetic drugs[J]. Diabetes Obes Metab, 2015, 17(4): 430-434.
- [12] Bukowczan J, Warzecha Z, Ceranowicz P, et al. Therapeutic effect of ghrelin in the course of ischemia/reperfusion-induced acute pancreatitis[J]. Curr Pharm Des, 2015, 21(17): 2284-2290.
- [13] 彭志红, 翟长根, 蔡定玉. 中西医结合治疗急性胰腺炎 20 例疗效观察[J]. 实用中西医结合临床, 2015, 15(10): 64-65.
- [14] 孙希良, 吕冠华, 孟秋菊. 中西医结合治疗急性胰腺炎 402 例的临床回顾性研究[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2015, 23(5): 335-338.
- [15] 郑洋, 于晶晶, 杜鹃, 等. 黄芪注射液对急性胰腺炎大鼠肠道屏障功能的影响[J]. 中国临床研究, 2016, 29(12): 1614-1617.
- [16] 赵红艳. 早期肠内免疫营养对重症急性胰腺炎患者肠道屏障功能的影响[J]. 新乡医学院学报, 2016, 33(10): 919-921, 926.
- [17] 田邦妮, 贺建华, 黄梅. 奥曲肽联合灯盏花素对重症急性胰腺炎患者血液流变学、血清炎症因子的影响及疗效研究[J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(17): 38-40.
- [18] 张立海, 王娇, 孙国娟, 等. 早期肠内营养对重症急性胰腺炎患者炎症细胞因子水平及免疫功能的影响[J]. 海南医学院学报, 2015, 21(6): 758-761.
- [19] 李科军, 向正国, 陈旭峰, 等. 早期大剂量乌司他丁联合奥曲肽治疗对重症急性胰腺炎患者炎症因子和 T 淋巴细胞的影响[J]. 海南医学院学报, 2015, 21(7): 929-932.

(2017-09-21 收稿 责任编辑: 杨觉雄)

(上接第 817 页)

- [2] Tang XD, Liu F, Li L, et al. Analysis of the prognostic factors of very severe aplastic anemia treated with Chinese Kidney-invigorating drugs in combination with anti-lymphocyte globulin or anti-thymocyte globulin[J]. Chin J Integr Med, 2012, 18(1): 40-45.
- [3] 唐旭东, 刘锋, 李柳, 等. 补肾中药联合 ATG 或 ALG 治疗重型再生障碍性贫血预后因素分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(8): 250-254.
- [4] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准[S]. 3 版. 北京: 科学出版社, 2007: 19-20.
- [5] 沈自尹, 王文健. 中医虚证辨证参考标准[J]. 中国中西医结合杂志, 1986, 6(10): 598.
- [6] Young NS. Pathophysiologic mechanisms in acquired aplastic anemia[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2006: 72-77.
- [7] Marsh JC, Ball SE, Cavenagh J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia[J]. Br J Haematol, 2009, 147(1): 43-70.
- [8] Locasciulli A, Oneto R, Bacigalupo A, et al. Outcome of patients with acquired aplastic anemia given first line bone marrow transplantation or immunosuppressive treatment in the last decade: a report from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)[J]. Haematologica, 2007, 92(1): 11-18.
- [9] Di Bona E, Rodeghiero F, Bruno B, et al. Rabbit antithymocyte globulin(r-ATG) plus cyclosporine and granulocyte colony stimulating factor is an effective treatment for aplastic anaemia patients unresponsive to a first course of intensive immunosuppressive therapy. Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO)[J]. Br J Haematol, 1999, 107(2): 330-334.
- [10] Marsh JC, Bacigalupo A, Schrezenmeier H, et al. Prospective study of rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine for aplastic anemia from the EBMT Severe Aplastic Anaemia Working Party[J]. Blood, 2012, 119(23): 5391-5396.
- [11] Atta EH, Dias DS, Marra VL, et al. Comparison between horse and rabbit antithymocyte globulin as first-line treatment for patients with severe aplastic anemia: a single-center retrospective study[J]. Ann Hematol, 2010, 89(9): 851-859.
- [12] Afable MG, Shaik M, Sugimoto Y, et al. Efficacy of rabbit anti-thymocyte globulin in severe aplastic anemia[J]. Haematologica, 2011, 96(9): 1269-1275.
- [13] Song MK, Chung JS, Joo YD, et al. Is the early cyclosporine A level predictive of the outcome of immunosuppressive therapy in severe aplastic anemia? [J]. Eur J Haematol, 2009, 83(1): 72-78.
- [14] Frickhofen N, Heimpel H, Kaltwasser JP, et al. Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A: 11-year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia[J]. Blood, 2003, 101(4): 1236-1242.
- [15] Scheinberg P, Wu CO, Nunez O, et al. Long-term outcome of pediatric patients with severe aplastic anemia treated with antithymocyte globulin and cyclosporine[J]. J Pediatr, 2008, 153(6): 814-819.
- [16] Scheinberg P, Wu CO, Nunez O, et al. Predicting response to immunosuppressive therapy and survival in severe aplastic anaemia[J]. Br J Haematol, 2009, 144(2): 206-216.
- [17] 麻柔, 周霁祥, 郑金福, 等. 慢性再生障碍性贫血患者外周血 T 淋巴细胞亚群改变与中医分型的关系[J]. 中国中西医结合杂志, 1992, 12(3): 142-144.
- [18] 麻柔, 谢仁敷, 廖军鲜. 成对和单味中药对造血细胞的作用[J]. 中国中西医结合杂志, 1984, 4(9): 533-535.

(2017-10-25 收稿 责任编辑: 杨觉雄)