

清胰汤配合针灸治疗肝郁气滞型急性重症胰腺炎患者的疗效及对血清炎症因子的影响

冯 勇 何成伟 李 彬 谭冬梅 董伟琼

(绵阳市中心医院中西医结合科, 绵阳, 621000)

摘要 目的:观察清胰汤配合针灸治疗肝郁气滞型急性重症胰腺炎的临床疗效,同时分析对部分血清炎症因子的影响。方法:选取 2014 年 7 月至 2016 年 7 月收治的肝郁气滞型急性重症胰腺炎患者 72 例,随机分为对照组和观察组各 36 例。对照组患者接受西医治疗方案,主要包含禁食、胃肠减压,基础支持,抑酸、抗感染等治疗;观察组在此基础上增加清胰汤及针灸治疗。比较 2 组患者临床疗效,血淀粉酶、肝肾功能以及血清炎症反应指标等。结果:观察组临床疗效优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后 2 组血淀粉酶和肝肾功能指标低于治疗前 ($P < 0.05$);且观察组降低程度大于对照组 ($P < 0.05$)。治疗前 2 组患者的血清 TNF- α 、IL-6、IL-8 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$),治疗后,观察组血清 TNF- α 、IL-6、IL-8 值均低于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论:清胰汤配合针灸能有效治疗肝郁气滞型急性重症胰腺炎,其作用机制可能与降低 TNF- α 、IL-6、IL-8 等血清炎症因子表达有关。

关键词 清胰汤;肝郁气滞型;急性重症胰腺炎;TNF- α ;IL-6;IL-8;炎症因子;疗效

Efficacy of Qingyi Decoction Combined with Acupuncture on Severe Acute Pancreatitis (SAP) with Liver Depression and Qi Stagnation Syndrome and Effects on Serum Inflammatory Factors

Feng Yong, He Chengwei, Li Bin, Tan Dongmei, Dong Weiqiong

(Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Mianyang Central Hospital, Mianyang 621000, China)

Abstract Objective: To observe the clinical curative effect of Qingyi decoction on severe acute pancreatitis (SAP), at the same time to analyze the influence on the hematology inflammatory indexes. **Methods:** A total of 72 cases of SAP patient in our hospital were included in the study, and randomly divided into the control group and the test group, with 35 cases in each group. The control group accepted western medicine treatment, including fasting, gastrointestinal decompression, basic support, acid suppression and anti-infection. Besides, the test group was treated combined with Qingyi decoction and acupuncture on the basis of the control group. The efficacy, clinical syndrome integrals, AMY, ALT, Cr levels, TNF- α , IL-6 and IL-8 changes in serum concentration levels of two groups before and after treatment were compared. **Results:** 1) Clinical efficacy of test group was more significant than control group ($P < 0.05$). 2) The levels of AMY, ALT, Cr levels of test group declined after treatment ($P < 0.05$), the downward trend of the test group was more significant when compared with the control group, and the statistical differences were significant ($P < 0.05$). 3) Detected by ELISA test, TNF- α , IL-6 and IL-8 levels of the two groups have no statistically significant difference before treatment ($P > 0.05$), and decreased after treatment with significant differences ($P < 0.05$). **Conclusion:** Qingyi decoction combined with acupuncture can effectively treat SAP patient with liver depression and qi stagnation, whose mechanism may be related to the reduction of inflammation level.

Key Words Qingyi decoction; Liver depression and qi stagnation syndrome; Severe acute pancreatitis; TNF- α ; IL-6; IL-8; Inflammatory factors; Curative effect

中图分类号: R289.5; R576 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2018.04.018

急性胰腺炎 (Acute Pancreatitis, AP) 是临床常见的急腹症,其病因众多^[1]。其常分类为轻症急性胰腺炎和重症急性胰腺炎。其中,重症急性胰腺炎以胰腺弥漫性出血和组织坏死为特征,病程凶险,病死率高,常达 20% ~ 30%^[2]。中医学认为 AP 的中医

证型常见的有肝胆湿热证、腑实热结证、肝郁气滞证、瘀毒互结证和内闭外脱证。其中,肝郁气滞证在春夏季节的发病率较高,常由饮食不当、胆道疾病等所致^[3]。随着对 AP 发病机制研究的不断探索,“炎症递质学说”等新观点引起了广泛关注和重视。该

基金项目:四川省科技厅项目 (2015JQ0058)

作者简介:冯勇 (1980.07—),男,硕士,医师,主治医师,研究方向:中西医结合消化内科, E-mail: ytfhkut@163.com

通信作者:李彬 (1965.05—),男,大学本科,主任中医师,医师,研究方向:中医临床治疗, E-mail: 1689025225@qq.com

观点认为,胰腺炎是一种局部乃至全身性炎症反应,其发病与炎性递质的生成有密切的关系。我国中医学认为,AP 主要是由于肝脾气机升降失调,气阻湿滞所致。故据中医所提倡之“六腑以通为用,不通则痛”的理论,针对急性重症胰腺炎的治疗方法主要包括:疏肝理气、畅实通下、活血散瘀。中药清胰汤具有下热通便,同时增强肠蠕动,解除肠麻痹,以及保护肠道屏障功能,促进肠功能的恢复等功效^[4]。此外,中医学的针灸在镇痛治疗等方面功效显著。基于此,本研究利用清胰汤配合针灸对肝郁气滞型急性重症胰腺炎进行治疗,并探究其部分机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 7 月至 2016 年 7 月我院收治的肝郁气滞型急性重症胰腺炎患者 72 例,按随机数字表法分为对照组及观察组,其中对照组 36 例,男 24 例,女 12 例;年龄 20~65 岁,平均年龄 (45.32 ± 6.58) 岁;其致病原因:胆源性 14 例,暴饮暴食 19 例,酗酒 7 例,高血脂症 6 例。观察组 36 例,男 21 例,女 15 例;年龄 21~64 岁,平均年龄 (46.10 ± 6.34) 岁;致病原因:胆源性 15 例,暴饮暴食 8 例,酗酒 8 例,高血脂症 5 例。2 组患者在年龄、性别、病程等一般情况比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经伦理委员会批准(伦理批件号 2014KB004)。

1.2 诊断标准 西医诊断标准参考《中国急性胰腺炎诊治指南》^[5],临床上表现为急性、持续性腹痛(少无腹痛),血清淀粉酶活性增高大于正常值上限的 3 倍,影像学提示胰腺有或者无形态改变,排除其他疾病者。可有或无其他器官功能障碍。少数病例血清淀粉酶活性正常或轻度增高。此外,还需具下列之一者:局部并发症(胰腺坏死,假性囊肿,胰腺脓肿);器官衰竭;Ranson 评分 > 3 ;APACHE-II 评分 > 8 ;CT 分级为 D、E。中医诊断标准^[6]参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》,主症:中上腹部窜痛或胀痛,时或向左上腹、左背部窜痛,恶心呕吐或干呕,舌质淡红、苔薄白或薄黄,脉弦或弦紧;次症:往来寒热,暖气频作,胸脘满闷,溺黄短赤,大便秘结;具备 2 项主症、2 项次症或 1 项主症、3 项次症(第一项主症必备)即可确诊。

1.3 纳入标准 1)符合 1.2 诊断标准者;2)年龄 20~65 岁者;3)可配合服用中药者;4)患者对本研究知情同意,并签署知情同意书者。

1.4 排除标准 1)患有心、脑、肝、肾以及血液系统等其他严重疾病者;2)晚期肿瘤患者以及有精神

心理疾病者;3)符合外科手术指征患者;4)无法配合服用中药者。

1.5 脱落与剔除标准 1)在治疗过程中因故中途退出者;2)随访中自然脱落者;3)治疗过程出现明显不良反应者;4)依从性差者。

1.6 治疗方法 对照组给予西医治疗方案,主要包括禁食、胃肠减压,基础支持治疗:按照 1 d 出入量,给予基础补液量,选择脂肪乳氨基酸作为基础补液,同时添加 35 mL 氯化钾注射液(北京生化科技股份有限公司,批号:H2813984)、450 mL 0.9% 氯化钠注射液(北京生化科技股份有限公司,批号:H2346875),静脉滴注,1 次/d,以维持电解质平衡。若疼痛剧烈时,可泵入 90 mg 盐酸哌替啶(苏州医疗科技公司,批号:H7678219)。行 35 mg 奥美拉唑(上海卫材医药公司,批号:H1346743)静脉滴注,1 次/d,防止出现应激性溃疡以及降低胰液分泌。抗感染方面:选择 250 mg 左氧氟沙星(苏州阿斯利康药材公司,批号:H2453324)与 1 g 甲硝唑(北京生化科技股份有限公司,批号:H223342)进行静脉滴注,1 次/d^[7]。观察组在此基础上给予活血清胰汤灌肠(北京同仁堂,批号:H2813984)以及针灸治疗,其中,清胰汤组方:柴胡 15 g、黄芩 10 g、白芍 15 g、木香 10 g、胡黄连 10 g、延胡索 10 g、芒硝 10 g、大黄 20 g、丹参 15 g、赤芍 15 g。水煎过滤后留取 400 mL 药液,温度为 38~40 ℃ 时保留灌肠,1 次/d,持续治疗 1 周。此外,在胰俞、脾俞、胃俞、隔俞针灸治疗,同时配合足三里、上巨虚、下巨虚穴治疗,腹痛程度较剧时可在背俞穴行局部封闭治疗。

1.7 观察指标 1)临床疗效。2)血淀粉酶及肝肾功能:2 组患者于治疗前后空腹、清晨 6:00 取肘静脉取血 5 mL,其中 2 mL 用以比较 2 组不同治疗方案组其治疗前后血淀粉酶及肝肾功能指标值。3)血清炎症因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-8 (IL-8):前述步骤中剩余 3 mL 血室温静置 2 h 后,以 1 000 r/min、离心 20 min,取上清液于 -20 ℃ 条件下保存,所有标本均以同厂家试剂盒进行测定。TNF- α 、IL-6、IL-8 均采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验(美国 Endogen 公司产品)测定原理。抗人 TNF- α 、IL-6、IL-8 的单抗包被于酶标板上,将待测物质加入酶标板中,其可与抗体结合,再加入生物素化用以检测抗体,两抗体与标本中的待测物质形成“抗体-待测物质-抗体”的双抗体夹心复合物,其余的游离成分被洗去。再加入辣根过氧化物酶标记的亲合素,生物素与亲合素特异性结

合,未结合的部分被洗去。最后加入显色剂,显色剂在辣根过氧化物酶的催化下呈现蓝色,加入终止液后变成黄色。在 450 ~ 570 nm 处测吸光度(A)值,TNF-α、IL-6、IL-8IL 水平与 A 值之间成正比,通过绘制标准曲线求出标本中待测物质的水平。

1.8 疗效判定标准 临床疗效依据《中药新药临床研究指导原则相关标准》^[8]需要对 2 组治疗后临床疗效进行评定。显效:临床症状、体征消失,胰腺形态恢复正常,血、尿淀粉酶数值恢复正常;有效:临床症状、体征显著好转,胰腺形态基本正常,血、尿淀粉酶数值接近正常;无效:临床症状、体征未减轻或恶化,胰腺周围边缘不规则,血、尿淀粉酶数值未降低。治疗总有效率 = 显效率 + 有效率。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 18.0 统计软件对本研究数据进行统计处理分析,符合正态分布的计量数据用平均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,并用 *t* 检验;不符合正态分布的资料予秩和检验,计数资料以率表示,组间比较用 χ^2 检验,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组临床疗效比较 观察组有效率 91.67%,对照组有效率 72.20%,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 1。

表 1 2 组临床疗效比较

组别	显效(例)	有效(例)	无效(例)	总有效率(%)
观察组(<i>n</i> = 36)	19	14	3	91.67*
对照组(<i>n</i> = 36)	12	14	10	72.20

注:与对照组比较,**P* < 0.05

2.2 2 组血淀粉酶及肝肾功能比较 治疗前,2 组血淀粉酶、丙氨酸转氨酶、肌酐等均高于正常水平,2 组比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05),治疗后,观察组血淀粉酶以及肝肾功能指标值均低于对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 2。

表 2 2 组血淀粉酶及肝肾功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	血淀粉酶(U/L)	丙氨酸转氨酶(U/L)	肌酐(μmol/L)
观察组(<i>n</i> = 36)			
治疗前	4.07 ± 0.87	190.37 ± 7.47	189.55 ± 9.97
治疗后	0.67 ± 0.40* [△]	36.37 ± 2.56* [△]	96.32 ± 9.81* [△]
对照组(<i>n</i> = 36)			
治疗前	4.21 ± 0.78	192.66 ± 9.61	190.67 ± 10.49
治疗后	1.21 ± 0.63*	85.64 ± 4.49*	145.24 ± 12.61*

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

2.3 2 组血清炎性因子 TNF-α、IL-6、IL-8 比较 治

疗前,2 组血清 TNF-α、IL-6、IL-8 差异无统计学意义(*P* > 0.05),治疗后,观察组血清 TNF-α、IL-6、IL-8 值均低于对照组患者,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 3。

表 3 2 组血清 TNF-α、IL-6、IL-8 水平比较($\bar{x} \pm s$,ng/L)

组别	TNF-α	IL-6	IL-8
观察组(<i>n</i> = 36)			
治疗前	466.07 ± 29.87	56.37 ± 5.47	439.55 ± 51.97
治疗后	231.67 ± 21.40* [△]	33.37 ± 4.16* [△]	106.32 ± 9.81* [△]
对照组(<i>n</i> = 36)			
治疗前	460.21 ± 32.78	54.66 ± 5.61	430.67 ± 50.49
治疗后	358.21 ± 22.63*	45.64 ± 4.49*	295.24 ± 28.61*

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

急性重症胰腺炎临床症状常见的有腹痛、发热、呕吐等,故而将其归属于中医学中所涉及的“腹痛”“胰痹”“胁痛”等范畴。《伤寒论》多提及“从心下至少腹,硬满而痛,不可近者”,其“硬满”指的就是病腹部胀满,板状,疼痛拒按的表现,均是符合 AP 症状,此外,《古今医鉴》中曾记载:“夫胃脘心脾痛者,或因身受寒邪,口食冷物,内有邪热,素有顽痰死血,或因恼怒气滞,虫动作痛”。突出了本病病于中腹部,其常见病因和病机因素有受寒、痰瘀、食错、热阻、血瘀、气滞、虫等。中医学认为,AP 病位在常出现于消化系统如脾、胃、肝、胆,同时可涉及肾、脑、肠、心、肺等诸多系统,属里实热证,或因为饮食不节,虫石堵塞,积滞湿热;或因为情志不调,肝气郁结,从而横犯脾胃;或因为外邪侵入,内感中焦,邪热内滞。继而热毒交织,愈演愈盛,造成气血阴阳之不足,形成肝郁气滞型重症胰腺炎。就肝郁气滞型重症胰腺炎的治疗中,中医学强调应以通腑下热、行气散瘀为治疗原则^[9]。本研究所用活血清胰汤方中君药为大黄,其作用在于活血化瘀、泻下攻积;臣药有三,分别为芒硝,胡黄连、黄芩,3 者有软坚散结、苦寒清热的功效;此外,延胡索活血止痛,白芍滋肝阴、平肝阳、调肝气、还可缓急止痛,木香疏肝理气、调中止痛,赤芍化瘀止痛、清火凉血,丹参的功效为活血散瘀、凉血消肿、除烦醒脑,共为佐药;此外,亦有柴胡为使药,功效为疏肝解郁、疏散郁结,退热消毒、升阳举陷,并引诸药入肝经;全方疏肝解郁畅气,共同调节梳解肝瘀,理顺肝气、通腑下热、加之活血散瘀、镇痛止痉,为肝郁气滞型急性重症胰腺炎之机理方药^[10]。

现代药理研究表明,大黄可以抑制肠内水分吸

收,增强肠道蠕动,促进排便;还可以松弛壶腹部括约肌,利于胆汁胰液疏通;同时抑制炎症反应,诸如抑制炎症反应开关核因子- κ B 的活化,同时下调细胞因子,保护胰腺细胞,促进胰腺修复等作用^[11];芒硝含有的硫酸根离子,能在肠内形成高渗状态,进而阻止肠内水分的吸收,增大肠内容积,促进肠蠕动,泻下散热;胡黄连的主要成分可以明显增加胆汁的排泄,疏通胆道和共同通道,减低胰腺压力,利于胰腺修复;黄芩在体外能抗感染,减少重症胰腺炎并发症的发生以及肠道细菌移位等,此外,还有着保护肝脏,利胆清热等多种功效;延胡索具有明显镇静和镇痛,安神催眠的作用^[12]。同时,本研究加入针灸辅助治疗,镇痛安神,缓解患者疼痛焦躁。结果显示,清胰汤辅助针灸能有效缓解患者临床疗效($P < 0.05$)以及降低血淀粉酶以及肝肾功能指标($P < 0.05$)。此外,本研究还探究了部分血清学炎症反应指标 TNF- α 、IL-6、IL-8 治疗前后的变化。其中 TNF- α 是主要由单核巨噬细胞分泌的细胞因子,起调节炎症反应、免疫反应的作用,在 AP 发病机制中起着始动作用,其大幅度的升高可诱导 IL-6、IL-8 基因表达,造成炎症反应级联反应。IL-6 可以促进中性粒细胞功能上调,调节炎症反应递质释放,在胰腺细胞凋亡中发挥重要作用,对于判断 AP 的严重程度、推测其预后以及并发症有着重要作用^[13-14]。IL-8 可促进淋巴细胞的活化,启动体液和细胞免疫,IL-6 等常通过 IL-8 起炎症反应放大的作用。在判断 AP 严重程度时,常选用 IL-8,因为其上升幅度比 IL-6 更高^[15-16]。本研究检测治疗前后患者血清 TNF- α 、IL-6、IL-8 水平,治疗前 2 组患者的 TNF- α 、IL-6、IL-8 值均较正常水平大幅上升,而观察组患者在接受治疗后, TNF- α 、IL-6、IL-8 水平值显著降低,明显低于对照组患者($P < 0.05$)。因此,本研究结果显示,清胰汤有可能通过减低血清炎症因子进而达到对肝郁气滞型急性重症胰腺炎的缓解和治疗。

但是,本研究仍存在一些不足之处,本研究样本量小,且是单中心,入组患者纳入时间短。本研究的清胰汤配合针灸治疗肝郁气滞型急性重症胰腺炎,能有效改善患者证候情况,提高患者生命质量,在降

低血淀粉酶及肝肾指标的同时减少血清炎症因子,并且在治疗期间未见明显不良反应,有临床推广价值^[17]。

参考文献

- [1] 张和,孙备. 急性胰腺炎分类标准发展变迁与现状[J]. 中国实用外科杂志,2013,33(4):344-345.
- [2] Warshaw AL. Improving the treatment of necrotizing pancreatitis--a step up[J]. N Engl J Med,2010,362(16):1535-1537.
- [3] 中华中医药学会脾胃病分会. 急性胰腺炎中医诊疗专家共识意见(2017)[J]. 临床肝胆病杂志,2017,33(11):2052-2057.
- [4] 余鹏,曾其强,王和曹,等. 清胰汤对重症急性胰腺炎治疗价值的系统评价[J]. 实用医学杂志,2008,24(4):544-547.
- [5] 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组,《中华胰腺病杂志》编辑委员会,《中华消化杂志》编辑委员会. 中国急性胰腺炎诊治指南(2013年,上海)[J]. 临床肝胆病杂志,2013,29(9):656-660.
- [6] 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,2002:2-6.
- [7] 程宇星,王萌,程霞,等. 大柴胡汤治疗肝郁气滞型急性轻症胰腺炎的临床观察[J]. 中国中西医结合杂志,2008,28(9):793-796.
- [8] 李春雷,邹盛海,李忠志. 中西医结合治疗急性胰腺炎的临床观察[J]. 中国中西医结合急救杂志,2014,29(5):393-394.
- [9] 庄永卫,夏亮,罗灵和,等. 清胰汤为主治疗肝郁气滞型急性胰腺炎临床研究[J]. 浙江中医杂志,2014,49(2):88-89.
- [10] 李志华. 十二指肠镜联合活血清胰汤治疗急性胆源性胰腺炎的临床研究[D]. 天津:天津医科大学,2014:14-20.
- [11] 傅兴圣,陈菲,刘训红,等. 大黄化学成分与药理作用研究新进展[J]. 中国新药杂志,2011,20(16):1534-1538,1568.
- [12] Jiang CF, Shiao YC, Ng KW, et al. Serum interleukin-6, tumor necrosis factor alpha and C-reactive protein in early prediction of severity of acute pancreatitis[J]. J Chin Med Assoc,2004,67(9):442-446.
- [13] Sanfey H, Bulkley GB, Cameron JL. The pathogenesis of acute pancreatitis. The source and role of oxygen-derived free radicals in three different experimental models[J]. Ann Surg,1985,201(5):633-639.
- [14] Zhu S, Li W, Ward MF, et al. High mobility group box 1 protein as a potential drug target for infection-and injury-elicited inflammation[J]. Inflamm Allergy Drug Targets,2010,9(1):60-72.
- [15] Fossati S, Chiarugi A. Relevance of high-mobility group protein box 1 to neurodegeneration[J]. Int Rev Neurobiol,2007,82:137-148.
- [16] Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock[J]. Crit Care Med,2004,32(3):858-873.
- [17] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京:中国医药科技出版社,2002:53-60.

(2017-10-19 收稿 责任编辑:杨觉雄)