

自拟中药治疗对重症胰腺炎患者胰腺微循环指标的影响

李新荣¹ 柯传虎²

(1 广东省中山市南朗医院消化内科, 中山, 528451; 2 广东省中山市南朗医院中医科, 中山, 528451)

摘要 目的:探究自拟中药治疗对重症胰腺炎患者胰腺微循环指标的影响。方法:选取2015年1月至2017年5月中山市南朗医院收治确诊为重症胰腺炎患者63例,按照随机数字表法分为对照组与观察组,每组32例,对照组患者给予肠胃减压、抗感染、纠正电解质平衡、止痛等常规治疗与注射生长抑素治疗,观察组患者在对照组的基础上给予加减柴苓承气汤治疗,比较2组临床疗效与胰腺微循环指标变化。结果:观察组患者临床有效率明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),观察组患者腹痛、体温过高、肠鸣音异常症状恢复正常时间以及住院时间均短于对照组,差异有统计学意义($P > 0.05$),治疗后,观察组患者胰腺血流量高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),血浆黏度观察组则低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后观察组患者血清血栓素 B_2 (TXB_2)、血小板 α 颗粒膜蛋白 (GMP-140)、血清内皮素-1 (ET-1) 均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),血清一氧化氮 (NO) 水平则高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:在加减柴苓承气汤的基础上自拟中药治疗方剂联合常规治疗可有效改善重症胰腺炎患者胰腺微循环状态,临床疗效显著。

关键词 中药;重症胰腺炎;胰腺微循环;临床疗效;常规治疗;炎性反应递质;柴苓承气汤;血浆黏度;胰腺微循环

Effects of Modified Chinese Medicine Formula on the Index of Pancreatic Microcirculation in Patients with Severe Pancreatitis

Li Xinrong¹, Ke Chuanhu²

(1 Gastroenterology Department, Zhongshan Nanlang Hospital, Zhongshan 528451, China; 2 Chinese Medicine Department, Zhongshan Nanlang Hospital, Zhongshan 528451, China)

Abstract Objective: To explore the effects of traditional Chinese medicine on the index of pancreatic microcirculation in patients with severe pancreatitis. **Methods:** A total of 63 cases of severe pancreatitis diagnosed in Zhongshan Nanlang Hospital from January 2015 to May 2017 were selected as the research object. According to the random number table method, all patients were divided into control group ($n = 31$) and observation group ($n = 32$). The control group were treated with gastrointestinal decompression, anti-infection, correction of electrolyte balance, pain relief and other conventional treatment with somatostatin injection treatment, while observation group were given modified Chailing Chengqi Decoction on the basis of the control group. Then the clinical curative effect and the changes of pancreatic microcirculation index of two groups were compared. **Results:** The clinical effective rate in observation group was significantly higher than that in control group ($P < 0.05$). In observation group, the patients' recovery time who had abdominal pain, hyperthermia and bowel sounds and the hospitalized period was shorter than those in the control group ($P > 0.05$). After treatment, the pancreatic blood flow in observation group was higher than that in control group ($P < 0.05$), and the plasma viscosity in observation group was lower than that in control group ($P < 0.05$). The levels of TXB_2 , GMP-140 and ET-1 in the observation group were lower than those in control group ($P < 0.05$), and the serum NO levels were higher than those in control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** The modified decoction based on Chailing Chengqi Decoction on the treatment of traditional Chinese medicine prescription combined with conventional therapy can effectively improve the patients with severe acute pancreatitis of pancreatic microcirculation.

Key Words Chinese medicine; Severe pancreatitis; Microcirculation of the pancreas; Clinical efficacy; Conventional treatment; Inflammatory factors; Chailing Chengqi Decoction; Plasma viscosity; Pancreatic microcirculation

中图分类号: R289.5; R576 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2018.12.010

急性胰腺炎 (Acute Pancreatitis, AP) 是临床常见的消化系统疾病,具有起病急、病情凶险,除胰腺所

分泌的酶可损伤自体器官外,急性胰腺炎所诱发的炎性反应递质可加重全身多器官功能障碍^[1],其中

15%~30%的急性胰腺炎患者可发展为重症急性胰腺炎(Severe Acute Pancreatitis, SAP),病死率高达20%~30%^[2]。研究发现,急性胰腺炎在全球范围的年发病率45/10万人,其中1/3的急性胰腺炎患者出现胰腺坏死。而胰腺微循环障碍贯穿急性胰腺炎全程,胰腺微循环障碍不仅是引发急性胰腺炎的因素之一,也是加重胰腺出血坏死,导致患者预后不良的重要因素之一^[3],而治疗该病的临床常用治疗手段多为抗炎、免疫抑制等对症治疗,临床疗效一般。现在常规治疗的基础上给予本院自拟中药方剂口服治疗,并通过观察患者胰腺血流量、血浆黏度以及各血清相关因子改变情况,分析该治疗方案对重症胰腺炎的临床疗效,以及对重症急性胰腺炎患者胰腺微循环的影响,探寻一种有效安全的治疗方案。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2015年1月至2017年5月中山市南朗医院收治确诊为重症胰腺炎患者63例,按照随机数字表法分为对照组与观察组,每组32例,对照组中男17例,女14例,平均年龄(41.90 ± 7.91)岁,入院时病程(6.32 ± 1.22)h;观察组中男18例,女14例,平均年龄(42.62 ± 6.42)岁,入院时病程(6.08 ± 1.79)h,2组患者的年龄、性别比例、病程等一般临床资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。所有患者或家属均签署知情同意书,本研究经本院医学伦理委员会批准(伦理审批号:20141208)。

1.2 诊断标准 1)患者入院时均经医学影像学、常规检查以及临床医师根据体征(上腹部出现明显反跳痛、压痛、肌张痛、腹胀、肠鸣音消失或减弱等,偶见腹部包块或Grey-Turner征、Cullen征)确诊为急性胰腺炎,并伴有胰腺囊肿、胰腺组织坏死或假性囊肿等;2)合并或不合并多个脏器功能障碍,或伴有严重代谢功能紊乱;3)CT诊断为胰腺坏死;4)APACHEII评分小于等于8分,Bahhazar CT评分大于等于II级。

1.3 纳入标准 1)所有研究对象入院时均诊断符合中华医学会外科学会胰腺学组重症急性胰腺炎诊断标准(2007年)^[4],即除上腹剧痛、发生、腹胀等一般急性胰腺炎发作临床症状外,还伴有休克、血压下降、腹腔积液或伴有胸腔积液、神志淡漠、呼吸窘迫等;2)CT分级为D或E级;3)发病24h内入院;4)所有研究对象均签署知情同意书。

1.4 排除标准 1)外伤性胰腺炎、自身免疫性胰腺

炎等疾病的患者;2)合并患有严重心、肝、肺、脑等基础器官疾病的患者;3)妊娠期或哺乳期妇女;4)合并患有血液系统疾病的患者;5)合并患有恶性肿瘤的患者;6)对本实验所用药物存在过敏、禁忌证的患者。

1.5 脱落与剔除标准 1)中途转院、家属签署知情同意书出院的患者;2)未能完成全部治疗疗程的患者;3)由于其他治疗方法死亡的患者;4)家属或患者不同意签署知情同意书的患者。

1.6 治疗方法 对照组患者给予肠胃减压、抗感染、纠正电解质平衡、止痛等常规治疗与注射生长抑素(武汉华龙生物制药有限公司,批号:1123160408)治疗,观察组患者在对照组的基础上给予加减柴苓承气汤治疗,主要方剂组成为:柴胡10g、厚朴10g、白芍10g、枳实10g、黄芩10g、芒硝(冲)10g、生大黄(后下)15g、延胡索10g,根据患者实际病情严重程度上调药物剂量可加减用药,对于热重者加服连翘和石膏,对于湿重者给予茵陈和龙胆草加服;对于腹胀严重者则增加枳壳或方中厚朴剂量,呕吐严重患者加服竹茹与赭石,加入300mL水量,煎成100mL,每剂药水煎2次,分2次服用,2次/d,所有患者均连续治疗3周。

1.7 观察指标 1)统计2组患者2组患者临床症状恢复正常时间及住院时间。2)所有患者均于4h禁食后,采用全自动双筒高压注射器依次高压团注碘普罗胺及生理盐水,应用德国西门子CT实施胰腺全器官灌注扫描,采集图像后使用德国西门子CT工作站处理灌注数据获得胰腺组织血流量数据。3)采用R20Searle锥板自动血液流变仪进行测定患者血浆黏度。3)对血清血栓素 B_2 (TXB₂)、血小板 α 颗粒膜蛋白(GMP-140)采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法进行测定,所用试剂盒均购自上海桥杜商贸有限公司;血清一氧化氮(NO)水平则采用放射免疫法进行测定,使用仪器为FMQ-9013C放免仪,所用试剂盒则购自上海酶联生物科技有限公司;采用硝酸还原酶法测定血清一氧化氮(NO)水平,所用试剂盒购自南京建成生物研究所。

1.8 疗效判定标准 1)治愈:患者各急性胰腺炎症状与影像学体征均完全消失,查体各项指标均恢复正常;2)有效:患者各急性胰腺炎症状与影像学体征均明显好转,查体各项指标均明显优于治疗前;3)无效:患者各临床症状和体征无变化甚至恶化。临床有效率=(治愈例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.9 统计学方法 采用SPSS 18.0统计软件进行数据处理分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表

示,采用 t 检验;计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者临床疗效比较 观察组患者临床有效率明显高于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),其中,观察组出现 2 例死亡病例,1 例患者经治疗后(治疗 1 个月)症状无好转选择其他医院就医归入“无效”;对照组出现死亡病例 6 例,治疗后(治疗 1 个月)症状无好转或疗效不明显选择其他医院就医均归入“无效”4 例。见表 1。

表 1 2 组患者临床疗效比较

组别	治愈(例)	有效(例)	无效(例)	临床有效[例(%)]
观察组($n=32$)	15	14	3	29(90.62)
对照组($n=31$)	9	12	10	21(67.74)
χ^2	5.035			
P	0.025			

2.2 2 组患者临床症状恢复正常时间及住院时间比较 观察组患者腹痛、体温过高、肠鸣音异常症状恢复正常时间以及住院时间均短于对照组,差异有统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 2 组患者胰腺血流量、血浆黏度以及各血清相关因子比较 治疗前 2 组患者胰腺血流量、血浆黏度以及各血清相关因子比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$);治疗后,观察组患者胰腺血流量高于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),观察组的血浆黏度则低于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);观察组患者治疗后血清血栓素 B_2 (TXB₂)、血小板 α 颗粒膜蛋白(GMP-140)、血清内皮素-1(ET-1)均低于对照组 ($P < 0.05$),血清一氧化氮(NO)水平则高于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 2 组患者临床症状恢复正常时间及住院时间比较($\bar{x} \pm s, d$)

组别	腹痛消失	体温过高消失	肠鸣音异常消失	住院时长
观察组($n=32$)	5.29 $\pm$ 2.11	6.10 $\pm$ 2.31	5.44 $\pm$ 2.56	22.87 $\pm$ 8.10
对照组($n=31$)	7.68 $\pm$ 3.46	7.75 $\pm$ 3.34	8.29 $\pm$ 2.80	27.18 $\pm$ 7.69
t	3.298	2.274	4.219	2.165
P	0.002	0.027	0.000	0.034

表 3 2 组患者胰腺血流量、血浆黏度和各血清相关因子比较($\bar{x} \pm s$)

组别	胰腺血流量 mL/(min · 100 mL)	血浆黏度 (mPa · s)	TXB ₂ (mg/L)	NO (μ mol/L)	GMP-140 (μ g/L)	ET-1 (pg/mL)
观察组($n=32$)						
治疗前	44.65 $\pm$ 18.70	2.15 $\pm$ 0.51	97.36 $\pm$ 31.54	37.33 $\pm$ 5.22	56.12 $\pm$ 14.37	60.37 $\pm$ 11.23
治疗后	149.76 $\pm$ 33.27 * Δ	1.25 $\pm$ 0.23 * Δ	70.15 $\pm$ 27.14 * Δ	50.58 $\pm$ 4.98 * Δ	39.16 $\pm$ 11.28 * Δ	32.58 $\pm$ 11.14 * Δ
对照组($n=31$)						
治疗前	45.26 $\pm$ 17.44	2.09 $\pm$ 0.66	95.14 $\pm$ 37.47	35.15 $\pm$ 4.51	54.63 $\pm$ 15.40	61.27 $\pm$ 10.25
治疗后	114.50 $\pm$ 17.39 *	1.74 $\pm$ 0.18 *	89.50 $\pm$ 29.44 *	42.12 $\pm$ 5.38 *	49.81 $\pm$ 13.44 *	48.36 $\pm$ 9.15 *

3 讨论

急性胰腺炎起病急,主要由胰腺组织发生酶激活后,损伤正常胰腺细胞并导致相关部位出现炎症反应,在发病过程可引起其他器官功能改变^[5],而重症急性胰腺炎发病较慢性胰腺炎快,以胰腺坏死、系统性炎症反应、细胞因子激活、并发机体多器官功能障碍综合征为主要特征,机体胰腺或胰周组织的损伤、感染、坏死可反过来加重该病严重程度与病死率^[6],胰腺组织微循环障碍随着疾病进展,可由早期的胰腺局部血管和微小血管缺血、胰腺及周围组织血液灌注不足导致胰腺局部损伤,发展为全身性多器官功能障碍综合征。胰腺微循环障碍的病理生理学机制主要有:1)胰腺微血管痉挛收缩,导致其支配区域的胰腺组织缺血、缺氧甚至坏死^[7];2)胰腺微血管损伤导致相应部位免疫细胞活化,并且分泌大量炎症反应递质、溶酶体酶、氧自由基等,引起炎症瀑布反应,进一步损伤内皮细胞,并引起内皮细胞收缩,使血管基底膜细胞间隙增大,血管内血浆外渗,血液粘稠度增加阻塞微血管,导致微循环障碍^[8];胰腺微血管损伤带来的大量炎症反应递质激活血小板,促使相应部位血小板数增加并促进血栓形成,进一步加大血管灌注阻力,并促进血管粘附因子的表达,减缓血流^[9]。

中医学中并没有专门表达急性胰腺炎的名词,《灵枢·厥病篇》中将急性胰腺炎描写为“腹胀胸闷,痛如锥刺其心,心痛甚者,脾心痛也”,故将该病归为“脾心痛”“胃心痛”范畴,认为“心痛”主要与胃脘、肝脏有关,属于气滞血癖、湿热蕴阻以致的腑气不通^[10]。本研究所用中药方剂主要是在柴苓承气汤的基础上进行剂量加减以及改选或增加其他药

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

材而成,本研究结果显示观察组患者临床有效率明显高于对照组的,观察组患者腹痛、体温过高、肠鸣音异常症状恢复正常时间以及住院时间均短于对照组,说明联合使用自拟中药方剂进行治疗,可有效提高临床治疗效果,促进患者康复,方剂中的主要成分中生大黄具有抑制重症急性胰腺炎患者胰腺组织所产生的胰酶及其活性,降低胰腺细胞的进一步损伤,并有降低患者体内中性粒细胞和巨噬细胞过度激活、减少炎性细胞对胰腺组织的浸润与坏死组织氧自由基的释放^[11];白芍可通过松弛 Oddis 括约肌,发挥导泻、缓解痉挛、镇痛与修复肠道屏障的作用;柴胡、枳实具有促进胃肠排空,与白芍相互可明显改善胃肠道症状^[12]。

治疗后,观察组患者胰腺血流量高于对照组,观察组血浆黏度则低于对照组;观察组患者治疗后血清血栓素 B_2 (TXB_2)、血小板 α 颗粒膜蛋白 (GMP-140)、血清内皮素-1 (ET-1) 与一氧化氮 (NO) 水平则优于对照组,说明联合使用自拟中药方剂还可从微观层面改善患者胰腺及周围组织的微循环障碍情况,本研究所选用 TXB_2 具有促进局部血小板凝集与加强血管收缩的作用,主要有血小板微粒体合成并释放入血,具有较强的生物活性;GMP-140 是存在于血小板内反应血小板活化状态的一种细胞因子,正常状态下血清水平较低,病理状态下由活化的血小板分泌入血^[13];ET-1 与 NO 均由血管内皮细胞分泌具有调节血管收缩或舒张的功能,正常状态下,ET-1 与 NO 处于平衡状态,ET-1 具有收缩血管的功能,而 NO 则抑制白细胞活化和保护血管内皮功能^[14-15]。本方剂中的生大黄具有调节上述细胞因子水平,解除胰腺微循环障碍的作用^[16],而枳实可通过调节 NO/ET-1 平衡提高胃肠张力及蠕动度,起到减轻腹痛的作用^[17];黄芩的黄芩素等成分除了具有抗炎作用,还可通过减少细胞因子的释放,降低血管通透性,降低血管黏度^[18]。

综上所述,本院在加减柴苓承气汤的基础上自拟中药治疗方剂联合常规治疗可有效改善重症胰腺炎患者胰腺微循环状态,临床疗效显著。

参考文献

[1] Trepte CJ, Bachmann KA, Stork JH, et al. The impact of early goal-di-

rected fluid management on survival in an experimental model of severe acute pancreatitis[J]. Intensive Care Med, 2013, 39(4): 717-726.

[2] Pezzilli R, Zerbi A, Campa D, et al. Consensus guidelines on severe acute pancreatitis[J]. Dig Liver Dis, 2015, 47(7): 532-543.

[3] 杜宋耿, 陈德俊, 陈尊发. 生长抑素对急性胰腺炎患者红细胞指数及微循环状态的影响[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2014, 23(6): 683-685.

[4] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 重症急性胰腺炎诊治指南[J]. 中华外科杂志, 2007, 45(11): 727-729.

[5] Zarem E. Treatment of severe acute pancreatitis and its complications [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(38): 13879-13892.

[6] 邓超. 重症急性胰腺炎中微循环障碍的研究进展[J]. 西南国防医药, 2015, 25(11): 1266-1268.

[7] Lee HS, Lee SK, Park DH, et al. Emergence of multidrug resistant infection in patients with severe acute pancreatitis[J]. Pancreatolgy, 2014, 14(6): 450-453.

[8] Nesvaderani M, Eslick GD, Cox MR. Acute pancreatitis: update on management[J]. Med J Aust, 2015, 202(8): 420-423.

[9] 王皓, 王昀, 田青山, 等. 急性胰腺炎患者微循环障碍的动态变化[J]. 江苏医药, 2012, 38(1): 69-71.

[10] 董玲, 任平. 加味大承气汤辅助治疗急性胰腺炎 19 例效果观察[J]. 宁夏医学杂志, 2011, 33(4): 344-345.

[11] 邵华, 卢国军, 傅旭堂. 加减柴胡承气汤联合生长抑素治疗青少年轻度急性胰腺炎 31 例临床观察[J]. 中医儿科杂志, 2016, 12(1): 55-58.

[12] 郭玉梅, 杨荣利, 黄家明. 鼻肠管鼻饲清胰承气汤联合血滤对急性重症胰腺炎疗效观察[J]. 中国当代医药, 2012, 19(8): 98-99.

[13] 周瑜, 王卫星. 急性胰腺炎中微循环障碍相关研究进展[J]. 中华全科医学, 2017, 15(9): 1559-1562.

[14] 唐明杰, 杨金煜, 吴新民, 等. ET、NO 在重症急性胰腺炎微循环及外周循环相关器官损伤中研究进展[J]. 医学新知杂志, 2012, 22(3): 203-205.

[15] 戴璟瑜, 鲍兴, 许燕平, 等. 胰腺微循环障碍加重过程血管内皮生长因子的表达及其意义[J]. 中华实验外科杂志, 2013, 30(1): 33-35.

[16] 鲁大军. 大承气汤用于急性重症胰腺炎治疗的体会[J]. 北方药学, 2016, 13(4): 185.

[17] 许春进, 南君, 徐峰. 柴芍承气汤对急性重症胰腺炎患者微循环的影响[J]. 中华消化病与影像杂志(连续型电子期刊), 2016, 6(3): 103-106.

[18] 南君, 许春进, 徐峰. 柴芍承气汤对急性重症胰腺炎患者微循环的影响[J]. 中国现代药物应用, 2013, 7(20): 12-13.

(2018-01-11 收稿 责任编辑: 杨觉雄)