

柴黄清胰活血颗粒联合乌司他丁治疗急性胰腺炎临床研究*

王有广¹, 席向艳¹, 席向利²

(1. 河北省三河市燕郊人民医院, 河北 廊坊 065201; 2. 开滦<集团>蔚州矿业公司医院普外科, 河北 张家口 075700)

摘要:目的 探讨柴黄清胰活血颗粒联合乌司他丁治疗急性胰腺炎(AP)的临床疗效。方法 选取河北省三河市燕郊人民医院2014年6月至2017年11月收治的AP患者103例,按随机数字表法分为观察组(52例)和对照组(51例)。两组患者均给予常规治疗,及微量泵泵入注射用乌司他丁,观察组在此基础上给予柴黄清胰活血颗粒冲服,感染严重者微量泵泵入注射用生长抑素,均治疗1周。结果 观察组总有效率为94.23%,明显高于对照组的76.47% ($\chi^2=6.527, P=0.010 < 0.05$);与治疗前比较,两组患者治疗后白细胞介素6(IL-6)、白细胞介素8(IL-8)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、血清淀粉酶和血清脂肪酶水平均明显降低,且观察组明显低于对照组($P < 0.01$);两组患者白细胞介素10(IL-10)、 γ -干扰素(IFN- γ)、对氧磷酶-1水平均明显升高,且观察组明显高于对照组($P < 0.01$);观察组患者的腹胀、腹痛、恶心呕吐、腹膜刺激征等症状消失时间均明显短于对照组($P < 0.01$),两组患者不良反应发生率相当(9.62%比11.76%, $\chi^2=0.125, P > 0.05$)。结论 柴黄清胰活血颗粒联合乌司他丁可用于治疗AP,其机制与减少胰酶分泌和炎性介质释放,促进组织功能恢复有关,且安全性较高。

关键词:柴黄清胰活血颗粒;乌司他丁;急性胰腺炎;临床疗效

中图分类号:R932;R285.6

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)04-0060-03

Clinical Study on Chaihuang Qingyi Huoxue Granules Combined with Ulinastatin in the Treatment of Acute Pancreatitis

WANG Youguang¹, XI Xiangyan¹, XI Xiangli²

(1. Yanjiao People's Hospital, Langfang, Hebei, China 065201; 2. Department of General Surgery, Kailuan <Group> Weizhou Mineral Company Hospital, Zhangjiakou, Hebei, China 075700)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of Chaihuang Qingyi Huoxue Granules combined with ulinastatin in the treatment of acute pancreatitis(AP). **Methods** Totally 103 AP patients admitted to Yanjiao People's Hospital from June 2014 to November 2017 were selected and divided into the observation group(52 cases) and the control group(51 cases) according to the random number table method. The patients in the two groups were given routine treatment and Ulinastatin for Injection by micro-pump, on this basis, the patients in the observation group were given Chaihuang Qingyi Huoxue Granules orally. The patients with severe infection received Somatostatin for Injection by micro-pump, all patients were treated for 1 week. **Results** The total effective rate of the observation group was 94.23%, which was significantly higher than 76.47% of the control group($\chi^2=6.527, P=0.010 < 0.05$). Compared with before treatment, the levels of interleukin-6(IL-6), interleukin-8(IL-8), tumor necrosis factor- α (TNF- α), serum amylase and serum lipase in the two groups were significantly lower after treatment, and those in the observation group were significantly lower than those in the control group($P < 0.01$). The levels of interleukin-10(IL-10), γ -interferon(IFN- γ) and paraoxonase-1 in the two groups were significantly increased, and the those in the observation group were significantly higher than those in the control group($P < 0.01$). The disappearance time of abdominal distension, abdominal pain, nausea and vomiting, peritoneal irritation sign in the observation group was significantly shorter than that in the control group($P < 0.01$). The incidence rate of adverse reactions between the two groups was similar(9.62% vs. 11.76%, $\chi^2=0.125, P > 0.05$). **Conclusion** Chaihuang Qingyi Huoxue Granules combined with ulinastatin can be used in the treatment of AP. Its mechanism is related to reducing the secretion of trypsin and release of inflammatory mediators, promoting the recovery of tissue function, and it has high safety.

Key words: Chaihuang Qingyi Huoxue Granules; ulinastatin; acute pancreatitis; clinical effect

中医认为,急性胰腺炎(AP)属“腹痛”“脾心痛”范畴。乌司他丁为蛋白酶抑制剂,能稳定溶酶体膜、抑制溶酶体酶释放^[1]。PAN等^[2]与HUANG等^[3]的研究指出,柴黄清胰活血颗粒中的柴胡、白芍、枳实、甘草有透邪解邪、理气和血、疏肝理脾之功效,黄芩、栀子、蒲公英可清热解毒,桃仁、赤芍、延胡索能活血化瘀,生大黄、厚朴、枳实可清下热结,对于腹中痞满潮热腹满具有较好疗效。高永祺等^[4]研究发现,柴黄清胰活血颗粒联合乌司

他丁能有效抑制胰蛋白酶、磷脂酶A₂等糖蛋白水解酶的活性,减轻组织炎性损伤,促进机体修复,增强免疫力。本研究中观察了柴黄清胰活血颗粒联合乌司他丁治疗AP的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合中华医学会外科学分会胰腺外科学组《急性胰腺炎诊治指南(2014)》诊断标准^[5];上腹疼

*基金项目:河北省廊坊市科学技术研究与发展计划项目[2015013050]。

第一作者:王有广,男,硕士研究生,主治医师,主要从事普外科疾病诊疗工作,(电子信箱)wanzhou1876@163.com。

痛,血清淀粉酶(AMS)水平升高3倍以上;影像学提示AP并有胰周广泛渗出等改变;急性生理与慢性健康评分(APACHE-Ⅱ)>8分。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者及其家属对本研究知情并签署知情同意书。

排除标准:胆道梗阻,严重中毒症状;严重的心律失常、心肌缺血等心脏疾病;严重的血液系统、免疫系统、内分泌系统或神经系统疾病。

病例选择与分组:选取三河市燕郊人民医院2014年6月至2017年11月收治的AP患者103例,采用随机数字表法分为观察组(52例)和对照组(51例)。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较

项目	观察组($n=52$)	对照组($n=51$)	χ^2/t 值	P 值
性别(男/女,例)	27/25	26/25	0.009	0.924
年龄($\bar{X} \pm s$,岁)	45.27 $\pm$ 2.94	45.41 $\pm$ 2.92	0.243	0.809
发病至入院时间($\bar{X} \pm s$,h)	4.24 $\pm$ 1.71	4.19 $\pm$ 1.85	0.142	0.887
病因类型(例)				
胆源性	24	22	0.286	0.593
酒精性	12	11		
高脂血症性	12	13		
其他类型	4	5		

1.2 方法

两组患者均给予禁食、禁饮,胃肠减压,常规抗感染、抗休克、维持水电解质平衡、营养支持等治疗,并给予注射用乌司他丁(广东天普生化医药股份有限公司,国药准字H19990134,规格为每支10万U)1.0万U,微量泵24h持续泵入。观察组患者在此基础上冲服柴黄清胰活血颗粒(三河市燕郊人民医院药剂科自制,组方为酒黄芩、炒栀子、桃仁、赤芍、柴胡、白芍、枳实、厚朴、生大黄、延胡索、黄芪、甘草、蒲公英,规格为每包10g),1袋/次,3次/日。感染严重者加用注射用生长抑素(康哲<湖南>制药有限公司,国药准字H20066454,规格为每支3mg),6mg/d,微量泵24h持续泵入。两组患者均连续治疗1周。

1.3 观察指标及疗效判定标准

观察指标:1)炎性因子。治疗前及治疗后第5天上午6:00~10:00点抽取患者肘静脉血5mL,采用乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝,4000r/min离心5min,取上清液,立即测定或于-70℃保存。采用酶联免疫吸附(ELISA)法用EPICS-XL型流式细胞仪(美国Beckman coulter公司)测定白细胞介素6(IL-6)、白细胞介素8(IL-8)、白细胞介素10(IL-10)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、 γ -干扰素(IFN- γ)水平。2)酶水平。采用自动化检测法测定对氧磷酶-1(PON-1)水平,采用AU-680型全自动生化分析仪(美国Beckman Coulter公司)测定AMS及脂肪酶(Lip)水平,试剂盒均由北京

艾韦德科技有限公司提供,均严格按说明书操作。3)观察并记录症状缓解时间。

疗效判定^[6]:痊愈,上腹部疼痛等症状消失,增强CT检查、血清AMS和Lip等实验室检查提示正常;显效,前述症状基本消失,实验室检查提示正常;有效,前述症状有一定好转,实验室检查提示胰周渗出减少50%或炎症消失面积大于50%;无效,临床症状未见明显好转,或有加重,实验室检查提示炎症无明显缓解。前三者合计为总有效。

安全性:观察并记录用药过程中患者的消化道症状、皮疹、头痛、头晕等不良反应。

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0统计学软件分析。计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表5。治疗期间,观察组患者出现消化道症状2例,皮疹1例、头痛2例;对照组患者出现消化道症状、皮疹各2例,头痛、头晕各1例。两组不良反应发生率相当(9.62%比11.76%, $\chi^2=0.125$, $P>0.05$)。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效
观察组($n=52$)	24(46.15)	15(28.85)	10(19.23)	3(5.77)	49(94.23)*
对照组($n=51$)	17(33.33)	11(21.57)	11(21.57)	12(23.53)	39(76.47)

注:与对照组比较, $\chi^2=6.527$, $*P=0.010<0.05$ 。

表3 两组患者症状缓解时间比较($\bar{X} \pm s$,d)

组别	腹胀	腹痛	恶心呕吐	腹膜刺激
观察组($n=52$)	2.15 $\pm$ 0.34	1.61 $\pm$ 0.29	1.94 $\pm$ 0.41	1.64 $\pm$ 0.31
对照组($n=51$)	3.97 $\pm$ 0.52	3.26 $\pm$ 0.35	3.56 $\pm$ 0.35	3.96 $\pm$ 0.47
t 值	20.981	26.026	21.582	29.515
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

3 讨论

AP患者临床表现为长时间的全腹痛、腹腔积液、黄疸、休克、高热、呼吸异常、意识障碍、消化道出血等^[7]。其机制为胰管高压使腺泡破裂、胰液外流,激活大量胰酶,包括AMS、蛋白酶、Lip等,入血后致使毛细血管扩张、通透性增高,进而累及腹膜,可引起出血。AP早期可因为肠黏膜屏障功能障碍导致肠黏膜损伤,通透性增加,而使得毒素、细菌等透过屏障入血引起感染,炎性介质的释放引发级联反应^[8]。因此,纠正血胰酶增高状态,抑制炎性因子的释放对于改善AP预后意义重大。本研究结果显示,柴黄清胰活血颗粒联合乌司他丁治疗AP疗效较好,可迅速缓解临床症状。朱珊玲^[9]的研究结果显示,AP患者在第1周主要表现为全身炎症反应,辅助性T细胞1(Th₁细胞)通过分泌IL-6,IL-8,IL-10,

表4 两组患者血清炎症因子水平比较($\bar{X} \pm s, \text{ng/L}$)

组别	IL-6		IL-8		IL-10		TNF- α		IFN- γ	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=52$)	85.25 $\pm$ 7.33	30.54 $\pm$ 4.71*	99.22 $\pm$ 7.16	37.42 $\pm$ 3.10*	27.93 $\pm$ 6.81	82.37 $\pm$ 7.42*	41.56 $\pm$ 5.37	22.15 $\pm$ 6.33*	22.32 $\pm$ 4.96	32.47 $\pm$ 6.21*
对照组($n=51$)	85.63 $\pm$ 7.05	42.83 $\pm$ 4.38*	98.84 $\pm$ 7.51	43.29 $\pm$ 4.09*	28.04 $\pm$ 6.77	67.15 $\pm$ 6.75*	39.97 $\pm$ 5.28	27.36 $\pm$ 5.94*	22.61 $\pm$ 4.59	26.79 $\pm$ 4.27*
t 值	0.268	13.717	0.263	8.197	0.082	10.893	1.515	4.667	0.308	5.418
P 值	0.789	<0.001	0.793	<0.001	0.934	<0.001	0.133	<0.001	0.759	<0.001

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$ 。表5同。

表5 两组患者血清淀粉酶、血清脂肪酶及对氧磷酶-1水平比较($\bar{X} \pm s, \text{U/L}$)

组别	AMS		Lip		PON-1	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=52$)	111.83 $\pm$ 8.56	16.31 $\pm$ 4.26*	132.19 $\pm$ 9.47	60.36 $\pm$ 7.23*	342.24 $\pm$ 54.52	565.16 $\pm$ 82.48*
对照组($n=51$)	112.67 $\pm$ 8.42	24.54 $\pm$ 4.37*	132.44 $\pm$ 8.85	81.58 $\pm$ 7.51*	341.93 $\pm$ 55.19	496.46 $\pm$ 81.73*
t 值	0.502	9.676	0.139	14.605	0.029	4.246
P 值	0.617	<0.001	0.890	<0.001	0.977	<0.001

IFN- γ , TNF- β 等参与细胞毒性反应和局部炎症有关的免疫应答,IL-6能诱导Th₂细胞分化,可与白细胞介素13(IL-13)等一起抑制Th₁细胞功能,进而加重胰周炎症反应。IL-6还对肥大细胞、吞噬细胞等具有免疫调节作用,可介导嗜酸性粒细胞的迁移,改变血管通透性,导致急性胰周液体及坏死物积聚,在腹腔及腹膜后形成积液。IFN- γ 可通过上调转录因子T-bet而诱导Th₁细胞分化,抑制辅助性T细胞2(Th₂细胞)增殖,调节机体免疫状态,而Th₁细胞功能受抑制会导致IFN- γ 无法正常分泌,机体免疫力减弱^[10]。本研究表明,两组患者治疗后血清IL-6,IL-8,TNF- α 水平均明显降低($P<0.01$),且观察组明显低于对照组($P<0.01$),IL-10和IFN- γ 均明显升高($P<0.01$),且观察组明显高于对照组($P<0.01$)。提示柴黄清胰活血颗粒联合乌司他丁能增强机体抗炎作用,减轻炎症反应,其机制可能与前者的有效成分清除积聚的炎性介质,阻断“瀑布式”级联反应,以及乌司他丁清除氧自由基及抑制炎性介质释放有关。黄欣^[11]研究发现,PON-1为肝脏合成的具有抗氧化和抗炎性因子作用的芳香酯酶,由于AP患者胰腺腺泡细胞通透性发生改变,导致血清AMS和Lip释放入血,使血清中2种酶水平升高。本研究表明,两组患者治疗后血清AMS和Lip均明显降低($P<0.01$),且观察组明显低于对照组($P<0.05$),PON-1明显升高($P<0.01$),且观察组明显高于对照组($P<0.05$)。提示2种药物联用可增强抗炎、抗氧化作用,分析原因可能为柴黄清胰活血颗粒通过促进肠道蠕动,降低黏膜通透性,抑制AMS和Lip被释放入血,同时增强机体免疫,恢复腺体功能,减轻疾病急性程度。两组不良反应发生率均较低且相当,提示联合用药安全。

综上所述,柴黄清胰活血颗粒联合乌司他丁治疗

AP效果好,其机制与减少胰酶分泌和炎性介质释放,促进组织功能恢复有关,且安全性较高。

参考文献:

- [1] NIE B, ZHANG S, HUANG Z, et al. Synergistic interaction between dexmedetomidine and ulinastatin against vincristine-induced neuropathic pain in rats[J]. J Pain, 2017, 18(11):1354.
- [2] PAN Y, FANG H, LU F, et al. Ulinastatin ameliorates tissue damage of severe acute pancreatitis through modulating regulatory T cells[J]. J Inflamm, 2017, 14(1):7-15.
- [3] HUANG N, WANG F, WANG Y, et al. Ulinastatin improves survival of septic mice by suppressing inflammatory response and lymphocyte apoptosis[J]. J Surg Res, 2013, 182(2):296-302.
- [4] 高永祺,陈勇坚,彭玉维,等.奥曲肽联合乌司他丁治疗急性胰腺炎的疗效观察[J].中国当代医药,2013,20(7):54.
- [5] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组.急性胰腺炎诊治指南(2014)[J].中华外科杂志,2015,53(1):50-53.
- [6] 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].中华胰腺病杂志,2004,24(1):206-208.
- [7] LIU DH, YAO YT, LI LH, et al. Effects of ulinastatin on in vitro storage lesions of human red blood cells[J]. Clin Lab, 2017, 63(4):833.
- [8] Yao T. History of the official publication of the Japanese society of gastroenterology: from gastroenterologia japonica to journal of gastroenterology[J]. J Gastroenterol, 2015, 50(2):123-124.
- [9] 朱珊玲.奥曲肽联合乌司他丁治疗急性胰腺炎疗效观察[J].河北医药,2013,35(23):3605-3606.
- [10] HE QL, ZHONG F, YE F, et al. Does Intraoperative ulinastatin improve postoperative clinical outcomes in patients undergoing cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Biomed Res Int, 2014, 2014(13):630835.
- [11] 黄欣.奥曲肽联合乌司他丁治疗急性胰腺炎临床效果评价[J].中国现代药物应用,2017,12(13):147-148.

(收稿日期:2018-06-10)