

生长抑素与清胰汤联合治疗急性重症胰腺炎的疗效观察

平贯芳¹, 熊万成², 邓智建^{1*}

(1. 河南省新乡医学院第一附属医院药学部, 河南 新乡 453100; 2. 河南省新乡医学院第一附属医院普外科, 河南 新乡 453100)

摘要: **目的** 评价生长抑素与清胰汤(柴胡, 黄芩, 胡黄连等)在联合治疗急性重症胰腺炎中的作用。**方法** 将62名重症胰腺炎患者随机分为3组: 常规治疗组、生长抑素组、生长抑素+清胰汤组。在治疗的第4、7天, 监测患者腹痛/腹胀缓解时间, 血淀粉酶、TNF- α 、IL-6的水平, 胃肠减压量, 平均住院天数, 并发症的发生率及死亡率。**结果**

在治疗第4、7天, 生长抑素+清胰汤组的胃肠减压量较生长抑素组下降明显; 生长抑素+清胰汤组的腹痛缓解时间、平均住院天数较生长抑素组下降明显; 在治疗第4天, 生长抑素+清胰汤组的血淀粉酶和TNF- α 水平较生长抑素组下降明显。**结论** 生长抑素与清胰汤联合应用可进一步改善急性重症胰腺炎患者的预后, 其可能的作用机制是进一步减轻急性期炎症介质TNF- α 的过度释放。

关键词: 急性重症胰腺炎; 生长抑素; 清胰汤; 联合治疗

中图分类号: R287

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2016)10-2132-04

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2016.10.008

Somatostatin combined with Qingyi Decoction treats severe acute pancreatitis

PING Guan-fang¹, XIONG Wan-cheng², DENG Zhi-jian^{1*}

(1. Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453100, China; 2. Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453100, China)

ABSTRACT: **AIM** To evaluate the efficacy of somatostatin combined with Qingyi Decoction (*Bupleuri Radix*, *Scutellariae Radix*, *Picrorhizae Rhizoma*, etc.) in the treatment of severe acute pancreatitis. **METHODS** Sixty-two patients with severe acute pancreatitis were randomly divided into three groups: basic treatment, somatostatin, and somatostatin + Qingyi Decoction group. Several indices were analyzed and compared among all the three groups, including the improvement rate of abdominal pain and distention, the levels of serum amylase, tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin (IL) -6, the volume of stomach decompression, hospitalization days, the incidence of complication and in-hospital mortality. **RESULTS** The volume of stomach decompression on the fourth and the seventh days after the treatment decreased significantly in the somatostatin + Qingyi Decoction group compared with the somatostatin group. The improvement rate of abdominal pain and distention, and hospitalization days, were lower in the somatostatin + Qingyi Decoction group compared with the somatostatin group. So were the serum amylase and TNF- α level on the fourth day. **CONCLUSION** Somatostatin combined with Qingyi Decoction can significantly improve the prognosis of patients with severe acute pancreatitis. The mechanism of this combination maybe reduce release of acute phase inflammatory mediator TNF- α .

KEY WORDS: severe acute pancreatitis; somatostatin; Qingyi Decoction; combined therapy

约15%的胰腺炎患者可进展为急性重症胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP), 病情较重, 且极易诱发多种并发症如多器官功能障碍综合征

(multiple organ dysfunction syndrome, MODS), 胰腺坏死, 胰腺脓肿, 胰腺假性囊肿等, 严重时会导致患者死亡, 其病死率可达到12%~35%^[1]。因此,

收稿日期: 2015-12-04

作者简介: 平贯芳(1985—), 女, 硕士, 主管药师, 从事临床药学研究。E-mail: pgfa@163.com

* 通信作者: 邓智建(1971—), 男, 硕士, 主任药师, 从事临床药学工作。Tel: (0373) 4402707, E-mail: 3138943896@qq.com

SAP一直是临床的挑战,需要多学科的综合治疗,包括水电解质平衡、液体复苏、血流动力学监测、呼吸和营养支持,及时采取有效的措施进行治疗对改善患者临床症状有非常重要的价值。

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)发病机制迄今尚未完全明了,但研究已证实炎症介质(如TNF- α 、IL-6)在其发病过程中起着极其重要的作用,SAP的发病率和死亡率在很大程度上与炎症反应的程度相关^[2]。因此,及时有效地抑制主要炎症细胞因子的释放对治疗AP意义重大。

目前国内外对于在SAP患者的治疗中使用生长抑素抑制胰液分泌来缓解症状的作用已得到肯定,对于中药清胰汤,虽有研究认为其也可改善SAP患者的肠道功能,但循证学方面的研究仍相对缺乏^[3],关于两者的联合使用也是临床需要关注的热点问题。故本研究考察了生长抑素与清胰汤联合治疗对急性重症胰腺炎患者的淀粉酶、胃肠减压量、死亡率、并发症的发生率、住院时间、腹痛缓解时间及对TNF- α 、IL-6释放的影响,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集我院2010年6月至2015年6月收治住院的SAP患者,共分为3组:(1)常规治疗组;(2)生长抑素组;(3)生长抑素+清胰汤组。其中,常规治疗组15例,男9例,女6例,年龄16~65岁,平均年龄36.3岁;生长抑素组21例,男13例,女8例,年龄22~74岁,平均年龄39.1岁;生长抑素+清胰汤组26例,男19例,女7例,年龄19~64岁,平均年龄38.5岁。所有患者均已签署知情同意书,且3组之间的年龄、性别等一般资料无统计学差异($P>0.05$)。

1.2 诊断标准 本研究中SAP患者的纳入标准参考2014年中国急性胰腺炎诊治指南^[4],即急性胰腺炎患者出现伴有持续(>48 h)的器官功能衰竭(依据改良Marshall评分系统,任何器官评分 ≥ 2 分)。全身严重并发症包括脓毒症、MODS、休克、高血糖、胃肠道出血 >500 mL(24h)及腹腔间隔室综合征(abdominal compartment syndrome, ACS)等。局部严重并发症包括胰腺坏死、胰周脓肿形成。参考相关文献及个体病情情况^[5],排除标准设定为:(1)存在肾脏功能不全病史者(血肌酐 >1.5 mg/dL);(2)孕期或哺乳期妇女;(3)需要经血液净化,或其他生理支持的;(4)存在炎症性肠道疾病者;(5)入院存在感染;(6)入院

48h内死亡的患者。所有受试者均符合以上标准。

1.3 治疗方法 常规治疗主要包括禁食、持续胃肠减压、维持水电解质平衡、营养支持。

生长抑素组除常规治疗外,给予生长抑素250 μ g/h,连续72~120h静脉维持。生长抑素+清胰汤组在生长抑素组的基础上,加用清胰汤组方[柴胡15g,黄芩12g,胡黄连9g,杭芍15g,木香9g,元胡12g,生大黄12g(后下),金银花12g,连翘12g,虎杖12g,茵陈30g,栀子9g,代赭石9g,竹茹9g],从胃管注入,保留0.5~1h再减压,疗程为5~15d。

1.4 疗效观察 (1)症状与体征:腹痛及腹部压痛的减轻程度。(2)每日胃肠减压量。(3)实验室检查:血淀粉酶,IL-6及TNF- α 水平。(4)住院时间。(5)并发症的发生率及死亡率。

2 统计学处理

应用SPSS 19.0软件和Graphpad Prism 6分别进行数据分析和图表制作。计数资料组间比较采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用方差分析。若分析结果有统计学差异,则进一步进行两两比较。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 血淀粉酶 入院时治疗前(第1天)3组患者的血淀粉酶水平无统计学差异($P>0.05$)。治疗第4天,生长抑素+清胰汤组的血淀粉酶值较常规治疗组显著降低($P<0.01$);治疗第7天,生长抑素组、生长抑素+清胰汤组较常规治疗组均显著降低($P<0.01$),同时,生长抑素+清胰汤组较生长抑素组下降明显($P<0.05$),见表1。

表1 3组患者入院7d内血淀粉酶比较(U/L, $\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Comparisons of levels of amylase within seven days among three groups (U/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	第1天 (治疗前)	第4天	第7天
常规治疗组	825.4 \pm 176.6	720.5 \pm 149.6	346.9 \pm 81.0
生长抑素组	814.9 \pm 224.8	603.8 \pm 165.8	125.0 \pm 56.9**
生长抑素+清胰汤组	858.8 \pm 242.5	521.8 \pm 188.2**	76.9 \pm 15.6***▲

注:与常规治疗组比较,** $P<0.01$;与生长抑素组比较,▲ $P<0.05$

3.2 胃肠减压量 入院治疗前(第1天)3组患者胃肠减压量无统计学差异($P>0.05$)。治疗第4、7天,生长抑素组、生长抑素+清胰汤组的胃肠减压量均较常规治疗组显著下降($P<0.01$),同时,生长抑素+清胰汤组较生长抑素组胃肠减压量下降明显($P<0.01$),见表2。

表2 3组患者入院7d内胃肠减压量比较 (mL/d, $\bar{x} \pm s$)
Tab.2 Comparisons of volume of stomach suction within seven days among the three groups (mL/d, $\bar{x} \pm s$)

组别	第1天 (治疗前)	第4天	第7天
常规治疗组	1078.0 ± 144.5	848.7 ± 117.9	611.9 ± 100.0
生长抑素组	1013.9 ± 136.7	632.5 ± 88.4**	419.3 ± 69.7**
生长抑素 + 清胰汤组	968.4 ± 200.8	578.6 ± 149.4**▲▲	357.3 ± 76.2**▲▲

注:与常规治疗组比较,** $P < 0.01$;与生长抑素组比较,▲▲ $P < 0.01$

表3 3组患者腹痛缓解时间、平均住院天数、并发症发生率、死亡率比较

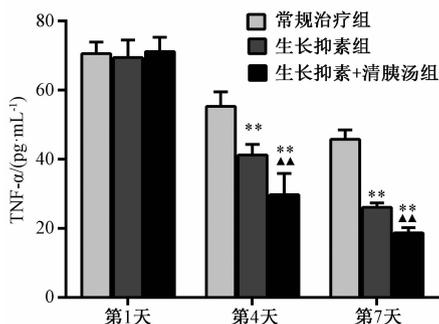
Tab.3 Comparisons of amount of time for resolution of abdominal pain/distention, hospitalization days, the incidences of complications and in-hospital mortality

组别	腹痛缓解时间/h	并发症发生率/%	死亡率/%	平均住院天数/d
常规治疗组	118.5 ± 22.3	33.3	20.0	30.5 ± 4.9
生长抑素组	98.6 ± 16.6**	23.8	19.0	18.7 ± 3.2**
生长抑素 + 清胰汤组	64.0 ± 19.8**▲▲	24.0	16.0	14.8 ± 2.0**▲▲

注:与常规治疗组比较,** $P < 0.01$;与生长抑素组比较,▲▲ $P < 0.01$

3.4 副作用 未见有明显的副作用发生。

3.5 细胞因子的变化 TNF- α 、IL-6 水平在 SAP 患者中明显升高,在治疗第4、7天3组均有下降。在治疗第4、7天,生长抑素组、生长抑素 + 清胰汤组的 TNF- α 水平较常规治疗组下降明显 ($P < 0.01$);在治疗第4天,生长抑素 + 清胰汤组的 TNF- α 较生长抑素组有显著降低 ($P < 0.01$),见图1。在治疗第4、7天,生长抑素组、生长抑素 + 清胰汤组的 IL-6 水平较常规治疗组下降明显 ($P < 0.05$, $P < 0.01$),见图2。



注:与常规治疗组比较,** $P < 0.01$;与生长抑素组比较,▲▲ $P < 0.01$

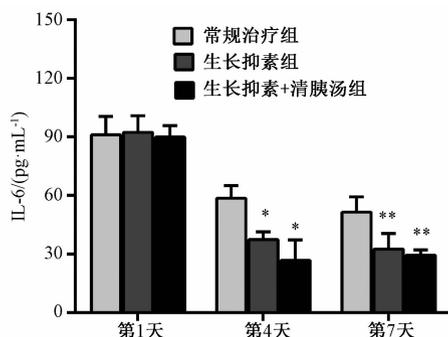
图1 TNF- α 水平的变化 (pg/mL, $\bar{x} \pm s$)

Fig.1 Changes in tumor necrosis factor- α (TNF- α) levels among the three groups (pg/mL, $\bar{x} \pm s$)

4 讨论

急性胰腺炎的发病机理相对复杂,近年来已证实 SAP 主要是多种原因引起胰酶活化,使胰腺腺泡损伤,释出活性酶激活单核-巨噬细胞系统,导致各种炎症因子和介质的大量释放,导致全身炎症

3.3 并发症发生率、腹痛缓解时间、死亡率、平均住院天数比较 生长抑素组、生长抑素 + 清胰汤组较常规治疗组的腹痛缓解时间、平均住院天数降低明显 ($P < 0.01$),同时,生长抑素 + 清胰汤组的腹痛缓解时间、平均住院天数较生长抑素组下降明显 ($P < 0.01$);并发症发生率、死亡率3组未见有统计学差异 ($P > 0.05$),见表3。



注:与常规治疗组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

图2 IL-6水平的变化 (pg/mL, $\bar{x} \pm s$)

Fig.2 Changes in interleukin (IL) -6 levels among the three groups (pg/mL, $\bar{x} \pm s$)

反应综合征和多器官功能障碍综合征。故炎症介质水平异常引起的免疫调节功能紊乱在其发病过程中起极其重要的作用^[6-7]。同时大量实验和临床研究表明,急性胰腺炎时病损的胰腺腺泡细胞作为抗原或炎症刺激物激活巨噬细胞等炎症细胞释放细胞因子,进而触发炎症介质瀑布样级联反应^[8],故有效抑制炎症因子的释放对治疗 AP 作用重大。

有研究显示炎症因子 TNF- α 在胰腺损伤进展中有重要作用,TNF- α 主要由单核巨噬细胞激活后分泌,对炎症细胞具有较强的趋化效应,促进其发生脱颗粒释放炎症介质,同时刺激 IL-6、IL-8 等的产生,发生炎症递增作用,从而诱导胰腺细胞凋亡或坏死,是 AP 发病中的始动环节^[9],是 SAP 最早升高的细胞因子,其大量失控性释放是导致 SAP 的重要因素^[10]。也有研究发现给予抗 TNF- α 抗体清除 TNF- α 受体或使用减少 TNF- α 释放的药物可

降低胰腺炎的严重程度^[11-12]。IL-6也是AP最重要的致炎细胞因子之一,主要由单核巨噬细胞分泌,在急性期比C-反应蛋白先上升,可作为判断AP病情程度、估计预后的依据^[13]。故本研究观察了不同治疗组对SAP患者的疗效及TNF- α 、IL-6水平的影响。

关于中药清胰汤辅助治疗SAP,我国早在20世纪70年代就开展了相关的动物和临床研究^[14]。但研究的样本量都较小,研究的质量普遍较低,结论尚不明确,关于循证学的研究更为少见。中医学认为急性胰腺炎的病因病机为肝、胆、脾、胃功能紊乱,气机升降失调、气滞湿阻、蕴积于中焦所致,治疗以疏肝理气、泻实通下、清热解毒、活血化瘀为主要方法。目前有研究发现清胰汤具有泄热通便、增强肠蠕动、减轻腹痛腹胀等作用,其作用机制的报道是多方面的,能促进肠蠕动,清除肠内有毒物质,具有抗炎、抗内毒素的作用,从而减轻了对胰腺自身及其他脏器的损害^[3,15]。还能通过调节IL-6和IL-10及TNF- α 的水平来减轻炎症反应^[10],对急性胰腺炎有一定的疗效。中药清胰汤价格低廉,简便易得,非常适合临床应用。

本研究结果表明在治疗第4、7天,生长抑素+清胰汤联合治疗组的胃肠减压量较生长抑素组下降明显;生长抑素+清胰汤联合治疗组的腹痛缓解时间、平均住院天数较生长抑素组下降明显;在治疗第4天,生长抑素+清胰汤联合治疗组的TNF- α 水平较生长抑素组下降明显,IL-6水平两组未见显著性差异。以上结果表明清胰汤可能在进一步提高治疗效果上与生长抑素具有协同作用,生长抑素与中药清胰汤联合应用对进一步改善SAP患者的预后有一定的疗效,具有一定的临床价值。其机制可能是通过更好地抑制炎性因子TNF- α 的释放,减少炎症细胞损伤和细胞因子链的启动,减少内毒素血症和全身并发症的产生,与相关报道结果一致^[10]。但是本次研究结果在治疗的第4、7天,联合治疗组的IL-6水平虽较生长抑素组有所下降,但未见有统计学差异,可能与样本量较少有关,也可能是清胰汤主要作用于炎症反应的始动环节,通过其他途径与生长抑素协同抑制全身炎症反应的发生,改善SAP患者的预后,具体机制还有待进一

步的研究。

参考文献:

- [1] Deuinger E P, Tellado J M, Soto N E, *et al.* Early antibiotic treatment for severe acute necrotizing pancreatitis: a randomized, doubleblind, placebo-controlled study [J]. *Ann Surg*, 2007, 245(5): 674-683.
- [2] 夏芹, 房林. 细胞因子在急性胰腺炎发病中的作用[J]. 同济大学学报, 2010, 31(2): 121-124.
- [3] 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.
- [4] 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]. 中国实用外科杂志, 2015, 35(1): 4-7.
- [5] Wang G L, Wen J B, Rhonda R, *et al.* The effect of somatostatin, ulinastatin and salvia miltiorrhiza on severe acute pancreatitis treatment [J]. *Am J Med Sci*, 2013, 346(5): 371-376.
- [6] 徐延钧, 吴新民, 郭亚民. 肿瘤坏死因子- α 及白介素在急性胰腺炎中的作用[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2010, 17(9): 993-996.
- [7] 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): 62-64.
- [8] Albahrani A Z, Abid G H, Holt A, *et al.* Clinical relevance of intraabdominal hypertension in patients with severe acute pancreatitis [J]. *Pancreas*, 2008, 36(1): 39-43.
- [9] 王昌成, 马兴刚, 徐淮, 等. 血清TNF- α 、IL-6和IL-8在早期诊断重症急性胰腺炎中的价值[J]. 中华急诊医学杂志, 2001, 10(3): 242-244.
- [10] 王缝军, 张金飞. 清胰汤对急性胰腺炎患者血清白介素-6、10和肿瘤坏死因子- α 水平的影响及疗效观察[J]. 中国中医基础医学杂志, 2014, 20(10): 1356-1358.
- [11] Grewal H P, Moheyel D A, Gaber L, *et al.* Amelioration of the physiologic and biochemical changes of acute pancreatitis using an anti-TNF-alpha polyclonal antibody [J]. *Am J Surg*, 1994, 167(1): 214-218.
- [12] Hughes C B, Eldin A B, Kotb M, *et al.* Calcium channel blockade inhibits release of TNF alpha and improves survival in a rat model of acute pancreatitis [J]. *Pancreas*, 1996, 13(1): 22-28.
- [13] 田玉玲, 雷力民. IL-1和IL-6与急性胰腺炎相关性的实验研究[J]. 临床消化病杂志, 2006, 18(5): 297-298.
- [14] 郑显理, 沈彬. 中西医结合治疗急性胰腺炎 [J]. 天津医药, 1974, 2(7): 349-351.
- [15] 谢俊峰, 邱荣锋. 加用清胰汤的中西医结合治疗重症急性胰腺炎疗效观察 [J]. 江西医药, 2010, 45(9): 894-895.