

doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2021.03.003

清胰陷胸汤治疗重症急性胰腺炎合并急性肺损伤临床研究^{*}

卢洪军 胡丹萍 厉兵 闫培清[△]

日照市中医医院重症医学科,山东日照 276800

摘要 目的 探讨清胰陷胸汤治疗重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis,SAP)合并急性肺损伤(acute lung injury,ALI)的临床疗效。**方法** 选取 SAP 合并 ALI 患者 70 例,将其随机分为观察组与对照组,每组 35 例。对照组给予常规西医治疗,包括胃肠减压/禁食、抗感染、抑酸、抑制腺体分泌、维持水/电解质平衡及营养支持治疗,必要时给予经口气管插管机械通气。观察组在对照组基础上,应用中药清胰陷胸汤治疗,一煎经胃管或空肠营养管注入,二煎经直肠注入。2 组均持续治疗 14 d。比较 2 组临床症状/体征缓解时间、动脉血气分析结果、急性生理与慢性健康评分 II (acute physiology and chronic health evaluation II,APACHE II)、血清炎症因子和 T 淋巴细胞亚群水平。**结果** 治疗后,观察组腹痛腹胀缓解时间、呼吸困难缓解时间、肠鸣音恢复时间、ICU 平均住院时间均较对照组明显缩短($P<0.05$)。2 组动脉血氧分压、氧合指数均较治疗前升高($P<0.05$),且观察组高于对照组($P<0.05$)。2 组 APACHE II 评分较治疗前降低($P<0.05$),且观察组低于对照组($P<0.05$)。2 组 TNF- α 、IL-6、CRP 等炎症因子水平均较治疗前降低($P<0.05$),且观察组低于对照组($P<0.05$)。2 组 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 淋巴细胞水平均较治疗前升高($P<0.05$),且观察组高于对照组($P<0.05$)。观察组总有效率明显高于对照组($P<0.05$)。**结论** 清胰陷胸汤能有效缓解 SAP 患者腹胀、腹痛等临床症状,恢复胃肠功能,减轻 SAP 患者肺损伤和全身炎症反应,恢复机体免疫平衡状态。

关键词 清胰陷胸汤;重症急性胰腺炎;急性肺损伤;炎症因子;免疫功能

中图分类号 R576 **文献标志码** A

Clinical Study on Qingyi Xianxiong Decoction in Treating Severe Acute Pancreatitis Complicated with Acute Lung Injury

LU Hongjun, HU Danping, LI Bing, YAN Peiqing

Department of Intensive Medicine, Traditional Chinese Medicine Hospital of Rizhao, Rizhao 276800, China

Abstract Objective To investigate the clinical efficacy of Qingyi Xianxiong decoction in the treatment of severe acute pancreatitis(SAP)complicated with acute lung injury(ALI). **Methods** Seventy patients with SAP complicated with ALI were selected and randomly divided into observation group and control group, with 35 cases in each group. The control group was given routine treatment, including gastrointestinal decompression/fasting, anti-infection, acid suppression, inhibition of gland secretion, maintenance of water/electrolyte balance and nutritional support therapy and oral tracheal intubation mechanical ventilation if necessary. On the basis of the control group, the observation group was treated with Chinese medicine Qingyi Xianxiong decoction. One decoction was injected through stomach tube or jejunal nutrition tube, and the other was injected through rectum. Both groups were treated for 14 days. The remission time of clinical symptoms/signs, arterial blood gas analysis, acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II), serum levels of inflammatory factors and T lymphocyte subsets were observed and compared between the two groups. **Results** After treatment, the relief time of abdominal pain, ab-

^{*} 山东省中医药科技发展计划项目(No. 2019-0809)

[△]通信作者, Corresponding author, E-mail: 564334007@qq.com

dominal distension, dyspnea, bowel sound recovery and ICU average hospitalization in the observation group were significantly shorter than those in the control group ($P < 0.05$). The arterial partial pressure of oxygen, oxygenation index of the two groups were higher than those before treatment ($P < 0.05$), and the observation group was higher than the control group ($P < 0.05$). The APACHE II scores in the two groups were lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the observation group was lower than the control group ($P < 0.05$). The levels of TNF- α , IL-6 and CRP in the two groups were lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the observation group was lower than the control group ($P < 0.05$). The levels of CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ lymphocytes in both groups were higher than those before treatment ($P < 0.05$), and the observation group was higher than the control group ($P < 0.05$). The total effective rate of the observation group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$).

Conclusion Qingyi Xianxiong decoction can effectively relieve abdominal distension and abdominal pain of SAP patients, restore gastrointestinal function, alleviate lung injury and systemic inflammatory reaction, and improve the body's immune balance.

Key words Qingyi Xianxiong decoction; severe acute pancreatitis; acute lung injury; inflammatory factors; immune function

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是临床常见的危重疾病,具有发病急、病情进展快、并发症多、病死率高等特点。在发病初期的前 2 周,机体容易出现全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)及多器官功能障碍(multiple organ dysfunction syndrome, MODS),肺脏是最早受累也是最容易受累的器官^[1],若不采取及时有效的干预措施,病情将急剧恶化,甚至死亡。在 SAP 进展过程中,由炎症因子介导的炎症反应致使肺内微血管内皮细胞及肺泡上皮细胞受损,肺微血管通透性增高,肺泡腔渗出增多,最终导致肺水肿及透明膜形成,出现进行性呼吸窘迫和难以改善的低氧血症等表现^[2]。因此,如何有效减少机体炎症因子的释放,延缓或阻断炎症反应,改善机体免疫功能,是治疗 SAP 的方向。清胰陷胸汤主要由通里攻下、清热凉血、祛瘀类中药组成,具有促进炎症消散、改善腹腔脏器血供、抑制肠道菌群移位、调节机体免疫力等作用^[3]。基于此,本研究采用清胰陷胸汤治疗 SAP 合并急性肺损伤(acute lung injury, ALI)患者,主要观察其对血清炎症因子及机体免疫功能的影响,旨在为 SAP 的治疗提供临床依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 1 月—2020 年 10 月日照市中医医院重症医学科收治的 SAP 合并 ALI 患者 70 例,采用随机数字表法将其分为观察组与对照组,每组 35 例。观察组男 21 例,女 14 例;年龄 31~75 岁,平均年龄(49.57±3.15)岁;平均病程(3.15±1.14)天。对照组男 20 例,女 15 例;年龄 30~77 岁,平均年龄(50.11

±2.98)岁;平均病程(3.30±1.09)天。2 组患者性别、年龄、病程等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准同意,所有治疗和检测方法均取得患者或家属的知情同意,并签署知情同意书。

1.2 诊断标准

SAP 诊断标准参照中华医学会外科学分会胰腺外科学组制订的《急性胰腺炎诊治指南(2014)》^[4]和中国中西医结合学会普通外科专业委员会制订的《重症急性胰腺炎中西医结合诊治指南(2014 年,天津)》^[5]中关于 SAP 的诊断标准。ALI 诊断标准:符合 2012 年定义的重度 ARDS 柏林标准^[6]。

1.3 纳入与排除标准

纳入标准:年龄 18~85 岁,具有完整病例资料,能够准确判断其疗效。

排除标准:合并恶性肿瘤、极重型颅脑损伤、慢性疾病终末期等基础疾病;伴有严重并发症如心力衰竭、呼吸衰竭、肾功能衰竭等;不能口服中药或中药耐受性差及不愿接受中医中药治疗者。

1.4 治疗方法

对照组给予常规西医综合治疗,包括:①常规禁食、鼻胃管胃肠减压;②全肠外营养支持,纠正酸碱失衡,维持水/电解质平衡;③抑制胰酶分泌、抑酸护胃等处理;④根据药敏结果选择合适的抗生素进行抗感染治疗;⑤呼吸窘迫且氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) <300 mmHg 者,给予气管插管机械通气;⑥其他对症支持治疗:解痉镇痛、退热等。观察组在对照组的基础上给予中药清胰陷胸汤治疗,方剂组成:大黄、黄芩、柴胡、芒硝、枳实、白芍、木香、川楝子、延胡索、半夏、甘

遂;一煎经胃管或者空肠营养管注入,早晚各 200 mL,注入后夹闭胃管 1 h;二煎经直肠灌注,200 mL/次,1 次/d。2 组均持续治疗 14 d 后评价疗效。

1.5 观察指标与疗效评价标准

观察指标:①临床症状/体征缓解时间,包括腹痛腹胀缓解时间、呼吸困难缓解时间、肠鸣音恢复时间以及 ICU 平均住院时间;②动脉血气分析,治疗前和治疗 14 d 后分别测定动脉血氧分压及氧合指数;③急性生理与慢性健康评分 II (acute physiology and chronic health evaluation, APACHE II),在治疗前和治疗 14 d 后分别评分,用来评估 SAP 患者危重程度,评分越高表示病情越重,预后越差,病死率越高;④血清炎症因子水平,分别于治疗前和治疗 14 d 后抽取患者空腹状态下静脉血 10 mL,3000 r/min 离心 15 min 后分离出血清,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 TNF- α 、IL-6、CRP 水平;⑤ T 淋巴细胞亚群水平,采用流式细胞分析法检测 2 组患者外周血 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 水平。

疗效评价标准:参考《中国急性胰腺炎多学科诊治(MDT)共识意见(草案)》^[7]拟定,其中①显效:临床症状、体征消失,肠鸣音 ≥ 4 次/min,氧合指数 ≥ 400 mmHg;②有效:临床症状或体征消失,肠鸣音 < 4 次/min,300 mmHg $\leq$ 氧合指数 < 400 mmHg;③无效:临床症状或体征无改善甚至加重,肠鸣音 < 4 次/min,氧

合指数 < 300 mmHg。总有效率=[(显效+有效)例数/总例数] $\times 100\%$ 。

1.6 统计学方法

应用 SPSS 22.0 统计软件对数据进行分析处理,计量资料以均值 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验;以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组临床症状/体征缓解时间及 ICU 平均住院时间比较

治疗后,观察组患者腹痛腹胀缓解时间、呼吸困难缓解时间、肠鸣音恢复时间以及 ICU 平均住院时间均小于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 2 组动脉血氧分压、氧合指数、APACHE II 评分比较

治疗后,2 组患者 PaO₂、PaO₂/FiO₂ 均较治疗前升高($P < 0.05$),且观察组高于对照组($P < 0.05$);2 组患者 APACHE II 评分较治疗前降低($P < 0.05$),且观察组低于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 2 组血清炎症因子水平比较

治疗后,2 组患者 TNF- α 、IL-6、CRP 水平均较治疗前降低($P < 0.05$),且观察组低于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 2 组患者临床症状/体征缓解时间及 ICU 平均住院时间比较($n=35, \bar{x} \pm s$)

组别	腹痛腹胀缓解时间(h)	呼吸困难缓解时间(d)	肠鸣音恢复时间(d)	ICU 平均住院时间(d)
对照组	75.33 $\pm$ 5.88	6.13 $\pm$ 1.28	5.18 $\pm$ 1.18	7.23 $\pm$ 2.11
观察组	61.28 $\pm$ 6.78 [△]	4.78 $\pm$ 1.55 [△]	4.38 $\pm$ 0.79 [△]	5.88 $\pm$ 1.89 [△]

与对照组比较[△] $P < 0.05$

表 2 2 组患者动脉血氧分压、氧合指数、APACHE II 评分比较($n=35, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	PaO ₂ (mmHg)	PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	APACHE II 评分(分)
对照组	治疗前	60.17 $\pm$ 5.15	232.41 $\pm$ 23.18	32.28 $\pm$ 2.11
	治疗后	66.53 $\pm$ 3.66 [*]	302.38 $\pm$ 18.16 [*]	23.16 $\pm$ 3.62 [*]
观察组	治疗前	58.38 $\pm$ 6.11	222.34 $\pm$ 22.35	33.11 $\pm$ 1.18
	治疗后	70.32 $\pm$ 4.84 ^{*△}	358.33 $\pm$ 23.68 ^{*△}	18.82 $\pm$ 4.66 ^{*△}

与治疗前比较^{*} $P < 0.05$;与对照组比较[△] $P < 0.05$

表 3 2 组患者 TNF- α 、IL-6、CRP 水平比较($n=35, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	TNF- α (pg/mL)	IL-6(pg/mL)	CRP(μ g/L)
对照组	治疗前	336.13 $\pm$ 25.21	118.33 $\pm$ 11.25	253.36 $\pm$ 27.54
	治疗后	161.19 $\pm$ 32.27 [*]	68.32 $\pm$ 8.61 [*]	98.13 $\pm$ 13.35 [*]
观察组	治疗前	383.71 $\pm$ 30.38	121.56 $\pm$ 15.36	247.17 $\pm$ 26.81
	治疗后	100.47 $\pm$ 34.18 ^{*△}	45.38 $\pm$ 7.68 ^{*△}	58.26 $\pm$ 14.33 ^{*△}

与治疗前比较^{*} $P < 0.05$;与对照组比较[△] $P < 0.05$

2.4 2 组 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺T 细胞水平比较

治疗后,2 组患者 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺T 细胞水

平均较治疗前升高($P<0.05$),且观察组高于对照组($P<0.05$)。见表 4。

表 4 2 组患者 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺T 细胞水平比较($n=35$,%, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺
对照组	治疗前	38.35±3.17	25.35±2.51	19.77±3.25
	治疗后	69.22±9.86 [*]	57.59±6.28 [*]	46.23±5.25 [*]
观察组	治疗前	33.31±4.22	26.17±3.54	20.13±3.66
	治疗后	98.59±7.88 ^{*△}	85.22±6.87 ^{*△}	67.35±7.17 ^{*△}

与治疗前比较^{*} $P<0.05$;与对照组比较[△] $P<0.05$

2.5 2 组临床总有效率比较

治疗后,观察组总有效率明显高于对照组($P<0.05$)。见表 5。

表 5 2 组患者临床总有效率比较($n=35$,例,%)

组别	显效	有效	无效	总有效率
对照组	12	15	8	27(77.14)
观察组	15	17	3	32(91.43) [△]

与对照组比较[△] $P<0.05$

3 讨论

SAP 发病急、进展快,常伴有严重的并发症及多器官功能衰竭,病死率高达 20%。因 SAP 病程复杂,并发症较多,目前治疗方法较为多样,且多数采取中西医结合分期治疗。依据其临床特点,可分为急性期、进展期和恢复期。急性期大约在发病后 7~10 天,机体多表现为休克及 ALI,甚至发生 MODS。APACHE II 评分通过综合急性生理、年龄和慢性健康等因素评价 SAP 患者病情危重程度,其中 ≥ 15 分属于重症, ≥ 25 分属于急危重症。当胰腺组织或胰周组织发生坏死后,继发细菌性腹腔感染,出现腹内脓肿和/或胰周脓肿时,标志着进展期的开始,进展期一般持续 4~6 周。进展期过后即进入恢复期。祖国医学将 SAP 归属于“结胸”范畴,在 SAP 急性反应期,多由外邪入侵、胆道阻塞等导致气机郁滞,表现为腹痛、腹胀、发热等,乃邪热、水湿互结导致气血郁闭,符合少阳阳明合证或阳明腑实证的临床特点。其病机为邪热内传阳明,津伤化燥,内结燥实,症见“痞、满、燥、实”的阳明腑实证^[8]。主症见腹满、疼痛拒按,烦躁不安,谵语,潮热,大便秘结而硬;可伴腹胀满闷,心下痛,烦闷欲吐;舌苔黄燥,脉沉实有力。现代医学认为 SAP 发病是由于胰酶被异常激活,胰腺自我消化、损伤,刺激机体促炎-抗炎系统释放出细胞因子和炎性介质,包括 IL-1、IL-6、IL-10、TNF- α 、氧自由基等,进而

机体启动一系列的炎症免疫应答反应,释放溶酶体酶等引起细胞代谢紊乱、血管通透性改变、组织器官的灌注及供氧不足,从而导致全身各器官系统的功能障碍。有研究^[9]表明,伴有肺损伤的 SAP 患者较无肺损伤者全身炎症反应及 MODS 的发生率和死亡率显著升高,而肺损伤导致的呼吸窘迫和低氧血症是 SAP 患者死亡的重要原因。

本研究所用清胰陷胸汤是国医大师崔乃强教授多年治疗 SAP 的经验总结,由清胰汤和大陷胸汤加减而来。全方以柴胡、黄芩为君,取小柴胡汤之意,可疏解少阳、透邪解郁、清热解毒,二者相配可使热毒外透内泄。《药性论》中对大黄的描述:“主寒热,消食,利水肿,破痰实,冷热积聚,宿食,利大小肠,贴热毒肿,主小儿寒热时疾,烦热,蚀脓,破留血”,方中大黄荡涤实热和湿热,泻热通便;甘遂味苦,性寒有毒,善逐水,有泻水逐肿、消肿散结之功效,合为臣药。而白芍、木香、川楝子、延胡索共奏活血、凉血、行气、止痛的功效,共为佐药。诸药联合能够有效缓解患者腹胀、腹痛等临床症状。现代药理学研究认为:清胰陷胸汤方中大黄、甘遂泄热通便,能够加快胃肠蠕动,解除肠麻痹,提高胃肠道血管活性,防止毒素及细菌的移位^[10];白芍、木香、川楝子、延胡索等行气、活血、化瘀类药物能改善微循环,改善腹腔内重要器官灌注,减少氧自由基的损伤,减轻炎症反应^[11];黄芩、柴胡等清热解毒类中药能加快内毒素代谢,抑制内毒素等介导的炎症反应,调节机体免疫状态^[12]。

本研究结果显示,观察组总有效率明显高于对照组,且患者腹痛腹胀缓解时间、呼吸困难缓解时间、肠鸣音恢复时间、ICU 平均住院时间均较对照组明显缩短。TNF- α 、IL-6 等炎症因子被认为在 SAP 病程进展及感染性胰腺坏死中发挥重要作用。本研究发现,经清胰陷胸汤治疗后,观察组患者 TNF- α 、IL-6、CRP 水平较治疗前降低,且明显低于对照组。此外,观察组动脉血氧分压、氧合指数显著高于对照组,APACHE

II 评分显著低于对照组,说明清胰陷胸汤能有效改善 SAP 患者呼吸功能,减少呼吸窘迫和低氧血症的发生,其原因可能与减轻炎症反应程度、改善多器官功能障碍有关。

综上所述,清胰陷胸汤能够有效减轻 SAP 合并 ALI 患者腹胀、腹痛等临床症状,恢复胃肠功能,减轻肺损伤,提高氧分压及血氧水平;此外还能降低机体炎症因子水平,减轻全身炎症反应,促进机体免疫平衡恢复,值得临床推广应用。

参 考 文 献

[1] Tanaka T, Sakai A, Shiomi H, et al. An autopsy case of severe acute pancreatitis induced by administration of pazopanib following nivolumab[J]. Pancreatology, 2021 21(1):21-24.

[2] Ibadov RA, Arifjanov AS, Ibragimov SK, et al. Acute respiratory distress-syndrome in the general complications of severe acute pancreatitis[J]. Ann Hepatobiliary Pancreat Surg, 2019, 23(4):359-364.

[3] 尚丽,李秀丽,马少未,等.加减大陷胸汤保留灌肠对急性胰腺炎患者血清肿瘤坏死因子- α 与白介素-6及白介素-10水平影响研究[J].四川中医,2017,35(9):44-47.

[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].中华普通外科学文献(电子版),2015,9(2):86-89.

[5] 中国中西医结合学会普通外科专业委员会.重症急性胰腺炎中西医结合诊治指南(2014年,天津)[J].中国中西医结合外科杂志,2014,20(4):460-464.

[6] 张劲松. ARDS 临床诊治的又一里程碑:ARDS 柏林标准问世[J].中华急诊医学杂志,2012,21(9):937-938.

[7] 中国医师协会胰腺病学专业委员会.中国急性胰腺炎多学科诊治(MDT)共识意见(草案)[J].中国实用内科杂志,2015,35(12):1004-1010.

[8] 张娟娟,胡仕祥.重症急性胰腺炎的中医病机及后期治疗的临床分析[J].中医临床研究,2019,11(22):62-65.

[9] 苟鑫,黄晓丽,封凯旋,等. Notch/Hes1 信号转导通路在重症急性胰腺炎并发急性肺损伤中的作用机制[J].国际免疫学杂志,2020,43(5):488-494.

[10] 李兆霞,许才明,罗亚岚,等.大黄对重症急性胰腺炎肠道屏障保护的研究进展[J].中国中医急症,2020,29(4):732-734,752.

[11] 肖成,李燕,赵志民.大陷胸汤对大鼠急性胰腺炎时 TNF- α 和 IL-6 改变的影响[J].辽宁中医杂志,2008,35(7):1102-1103.

[12] 郭思景.加味柴胡陷胸汤为主治疗急性胰腺炎 56 例[J].陕西中医,2004,25(1):23-24.

(收稿日期:2020-12-27)

(上接第 148 页)

[7] Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study[J]. Lancet, 2020, 395(10229):1054-1062.

[8] Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. Lancet, 2020, 395(10223):497-506.

[9] Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome [J]. Lancet Res Med, 2020, 8(4):420-422.

[10] 张荣珍,毕梦非,张媛,等.截断气分传变治疗新型冠状病毒肺炎的救治思路[J].中国中医急症,2020,29(7):1133-

1134,1139.

[11] Wu J, Li W, Shi X, et al. Early antiviral treatment contributes to alleviate the severity and improve the prognosis of patients with novel coronavirus disease(COVID-19)[J]. J Intern Med, 2020, 288(1):128-138.

[12] Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China[J]. JAMA Intern Med, 2020, 180(7):934-943.

[13] 张文新,张博恒,张渊.缩短平均住院日有效地提高医院的效率和效益[J].中国卫生经济,2007,26(7):36-37.

(收稿日期:2020-12-28)