

doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2021.03.010

通腑化瘀法治疗重症急性胰腺炎早期肝损伤临床观察*

王 晓¹ 杨国红¹ 王晨晓¹ 张秀梅² 李春颖¹
李建松¹ 马素平¹ 张丽慧¹ 朱沛文³

河南中医药大学第一附属医院¹脾胃肝胆科,²急诊科,郑州 450000

³河南省中医院脾胃肝胆科,郑州 450000

关键词 重症急性胰腺炎;肝损伤;通腑化瘀;高迁移率族蛋白 B1

中图分类号 R259 **文献标志码** A

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是危害人类健康的急危重症,随着生活水平的提高及生活方式的转变,其发病率呈上升趋势。SAP 为临床急危重症,其起病急骤,病情凶险,并发症多,死亡率高^[1]。肝损伤是 SAP 的常见并发症,且肝损伤程度与 SAP 的病情严重程度呈正相关,肝损伤对 SAP 病程和预后具有重要影响^[2]。基于此,本研究采用通腑化瘀法联合常规西医治疗 SAP 早期肝损伤患者,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2019 年 1 月—2020 年 12 月河南中医药大学第一附属医院收治的 40 例 SAP 早期肝损伤患者,根据入院先后顺序将患者随机分为对照组和治疗组,每组 20 例。治疗组男 13 例,女 7 例;年龄 31~62 岁,平均 42 岁;对照组男 11 例,女 9 例;年龄 30~58 岁,平均 41 岁。2 组患者性别、年龄等临床资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

西医诊断:参照中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组 2013 年制订的《中国急性胰腺炎诊治指南(2013 年,上海)》^[3]中有关标准,且肝功能异常,肝功能指标谷丙转氨酶(ALT)和谷草转氨酶(AST)均<正常值上限的 5 倍。

中医诊断:急性胰腺炎属中医“腹痛”或“胃痛”范畴,中医辨证标准为阳明腑实兼血瘀证,症见腹部胀痛、痞满拒按、胸闷不舒、恶心欲吐、大便秘结、小便短赤,苔黄燥或黄腻,脉滑数。

1.3 纳入与排除标准

纳入标准:年龄 18~65 岁,符合上述中、西医诊断标准,知情同意,且 ALT 和 AST 均<正常值上限的 5 倍。

排除标准:①年龄<18 岁或>65 岁;②有严重的心、脑、肾或造血系统疾病或精神病;③妊娠或哺乳期妇女;④ALT 和 AST≥正常值上限 5 倍;⑤正在参加其他药物的临床试验;⑥对本研究中药或西药成分过敏。

1.4 治疗方法

对照组给予:①禁饮食、持续胃肠减压,补液,维持水、电解质及酸碱平衡,抑酸、镇痛、抗感染、防止休克等对症支持;②代谢调理和营养支持;③心电监护和呼吸支持;④注射用生长抑素(江苏海岸药业有限公司,国药准字 H20066708)6 mg,24 h 持续泵入。治疗组在对照组基础上给予通腑化瘀方颗粒剂灌胃及灌肠治疗,方药组成:生大黄 12 g,芒硝 9 g,枳实 12 g,厚朴 15 g,丹参 15 g,赤芍 15 g,桃仁 10 g。取 100 mL 灌胃,每 4 h 通过胃管注入,夹闭 1 h 后开放。另取 200 mL 保留灌肠 1 次,4 h/次。2 组疗程均为 14 天。

1.5 观察指标

观察并记录 2 组患者胃肠动力恢复情况及血清淀粉酶、脂肪酶、C 反应蛋白恢复正常时间;比较 2 组患者 ALT、AST、血清致炎因子高迁移率族蛋白 B1(high mobility group box 1, HMGB1)、核因子-κB(nuclear factor-kappaB, NF-κB)水平。

1.6 统计学方法

使用 SPSS 19.0 统计软件处理数据,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

* 河南省中医药科学研究专项课题(No. 2018JDZX075)

2 结果

2.1 2组腹胀、腹痛消失时间,肠鸣音、C反应蛋白、血清淀粉酶、脂肪酶恢复正常时间比较

治疗后,治疗组患者腹胀、腹痛消失时间,肠鸣音恢复时间,血清淀粉酶、脂肪酶、C反应蛋白恢复正常时间较对照组明显缩短($P < 0.05$)。见表1。

2.2 2组肝功能指标及炎症因子比较

治疗后,2组肝功能指标ALT和AST、炎症因子HMGB1和NF- κ B均较前降低($P < 0.05$),且治疗组明显低于对照组($P < 0.05$)。见表2。

3 讨论

SAP发生时,大量炎症因子经门静脉进入肝脏而导致肝脏受损,临床上发现许多SAP患者常合并肝损伤。而肝损伤后又会导致对胰源性致病因素的屏障作用受损,从而使胰腺炎的病情加重,引起全身炎症反应综合征甚至发生多脏器功能衰竭等,因此肝损伤对SAP病程和预后起着非常重要的作用。SAP发生肝损伤的机制复杂,是多种因素综合作用的结果^[4]。目前研究最多的是炎症因子、肝实质细胞凋亡与坏死失衡对SAP肝损伤的影响,阐明引起SAP肝损伤的机制将为临床治疗提供更多思路。炎症因子大量释放是促使急性胰腺炎重症化的重要原因。炎症因子(包括促炎因子和抑炎因子)在SAP肝损伤发病过程中具有非常重要的作用。NF- κ B是重要的前炎症基因核转录调控因子,在炎症反应中发挥关键作用^[5-6]。NF- κ B可调节促炎细胞因子、趋化因子免疫受体和炎性分子的产生,从而导致严重的全身炎症反应。

HMGB1广泛存在于真核细胞内,在核内参与核蛋白复合体的组成、DNA的复制、转录和修复以及细胞运动等。HMGB1既可以由炎症细胞主动分泌,又可以由坏死的细胞被动释放,HMGB1不仅是炎症早期的启动者,而且是炎症晚期的促进者。研究发现,血清HMGB1对急性胰腺炎病情严重度评估具有一定的临床价值^[7]。近年来越来越多研究认为HMGB1是关键促炎因子,其与TLR4受体结合后活化NF- κ B,引起促炎因子大量释放;促炎因子又促使活化的单核-巨噬细胞释放核HMGB1,形成恶性循环,导致急性胰腺炎病情急剧恶化。HMGB1蛋白在肝脏主要表达于肝细胞和Kupffer细胞胞核和胞浆中,其出现较晚,持续时间较长,这为临床治疗SAP肝损伤提供了新的靶点。

SAP属中医学“腹痛”“结胸病”“脾心痛”等范畴,主因酒食不节、暴饮暴食、膏粱厚味等损伤脾胃,酿生湿热,阻滞胃肠气机,导致气血运行不畅,血脉痹阻而引起腹痛,正所谓“不通则痛”,因此治疗多采用“通里攻下、活血化瘀”之法,以达到“通则不痛”之效。根据“六腑以通为用”的理论,本课题组制定通腑化痰方进行研究。通腑化痰方由大承气汤加减化裁而来。大承气汤作为《伤寒论》中的经方,由大黄、芒硝、枳实、厚朴组成,方中大黄苦寒,泻热通便,荡涤肠胃,且能活血行瘀,为君药;芒硝咸寒泻热,软坚润燥,助大黄泻热通便,为臣药;二者合用共奏泻热荡积,推陈致新之效;积滞内阻,则腑气不通,故以厚朴、枳实消痞除满,行气散结,并助芒硝、大黄加速积滞排泄而共为佐使。四味合用,使塞者能通,闭者能畅,秽气能除。大承气汤具有通腑泻下作用,但活血作用不足,

表1 2组患者腹胀、腹痛消失时间,肠鸣音、C反应蛋白及血清淀粉酶、脂肪酶恢复正常时间比较($n=20, \bar{x} \pm s$)

组别	腹胀消失时间	腹痛消失时间	肠鸣音恢复时间	C反应蛋白恢复正常时间	淀粉酶恢复正常时间	脂肪酶恢复正常时间
对照组	5.58±2.49	5.82±2.64	6.35±2.28	9.02±2.84	5.95±2.43	6.85±2.10
治疗组	3.91±2.03 [△]	3.99±2.01 [△]	4.02±1.65 [△]	7.66±2.68 [△]	3.89±2.12 [△]	5.57±2.11 [△]

与对照组比较[△] $P < 0.05$

表2 2组治疗前后肝功能指标及炎症因子比较($n=20, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	ALT(U/L)	AST(U/L)	HMGB1(ng/mL)	NF- κ B(μ g/mL)
对照组	治疗前	131.56±29.23	120.86±29.01	2.98±0.69	40.87±6.22
	治疗后	75.61±24.62*	73.27±20.43*	1.88±0.24*	10.16±3.14*
治疗组	治疗前	130.82±30.61	121.81±28.94	3.02±0.76	40.36±6.07
	治疗后	51.36±20.64* [△]	49.57±19.18* [△]	0.16±0.08* [△]	6.08±2.27* [△]

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

而 SAP 病机为湿热蕴结胃肠,阻滞气机,气血运行不畅,血脉痹阻,故加用丹参、赤芍、桃仁组成通腑化瘀方。方中丹参味苦微寒,活血祛瘀;赤芍味苦,清热凉血、祛瘀止痛;桃仁助丹参活血祛瘀;诸药合用共奏通腑泄浊、凉血活血之效。本课题组应用通腑化瘀方治疗 SAP,前期临床研究表明通腑化瘀方灌胃联合灌肠能够改善 SAP 患者的腹痛、腹胀症状,促进肠鸣音的恢复,能明显降低 SAP 患者的病死率,缩短住院时间,提高治愈率^[8-9]。通腑化瘀方灌胃、灌肠联合中药外敷、静脉滴注活血化瘀药物的“四联疗法”可降低急性胰腺炎患者血清肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-8、细胞间黏附分子-1 的水平,促进胃肠动力恢复,改善预后^[10];同时还能明显降低血清血栓素 A₂、血小板活化因子水平,升高前列腺素水平^[11]。早期应用通腑化瘀方能有效改善 SAP 患者的“痞、满、燥、实、坚”的证候特点,减轻患者的炎症反应,阻断 SAP 的发展,从而避免肝损伤。

综上,通腑化瘀法治疗 SAP 早期肝损伤有利于改善患者腹胀、腹痛等症状,缩短生化指标恢复正常时间,且降低血清 HMGB1 和 NF- κ B 水平,减轻全身炎症反应,防止病情进一步发展。

参 考 文 献

[1] 朱帅,黄耿文. WSES 重症急性胰腺炎管理指南(2019)解读[J]. 中国普通外科杂志,2019,28(9):1048-1053.
 [2] 邢志祥,沈世强. 重症急性胰腺炎肝损伤的研究进展[J].

腹部外科,2016,29(6):478-481,485.
 [3] 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.
 [4] 刘玉兰,王洋. 重症急性胰腺炎致肝损伤的诊断和治疗[J]. 中华消化杂志,2019(5):292-294.
 [5] 王毓国,冯剑,窦永起. 基于 TLR4/NF- κ B 通路探讨凉血固元汤对大鼠急性放射性肠损伤的作用机制[J]. 世界中西医结合杂志,2019,14(12):1703-1706.
 [6] 魏晓炎,侯乐萍. NF- κ B-IKK β 通路作为药物开发靶点的研究现状[J]. 现代医药卫生,2018,34(19):2992-2995.
 [7] 王建,高明. 外周血 HMGB1、MCP-1、RDW 动态检测在急性胰腺炎病情严重程度评估中的价值研究[J]. 现代消化及介入诊疗,2020,25(9):1151-1155.
 [8] 王晓,张照兰,杨国红,等. 重症急性胰腺炎早期中医药干预综合治疗方案的临床观察[J]. 中国中西医结合急救杂志,2010,17(3):169-171.
 [9] 杨国红,王晓,李春颖,等. 中药四联疗法治疗早期重症急性胰腺炎 122 例[J]. 辽宁中医杂志,2011,38(12):2396-2397.
 [10] 杨国红,朱沛文,王晓,等. 中医辨证四联疗法治疗急性胰腺炎的临床疗效及对血清炎症因子的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志,2015,22(5):499-503.
 [11] 杨国红,张东玲,王晓,等. 中医辨证四联疗法对急性胰腺炎患者血管活性物质的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志,2017,24(5):502-507.

(收稿日期:2021-01-17)