

大黄附子汤佐治重症急性胰腺炎患者的临床研究 ——附 206 例患者的多中心临床疗效观察

路小光 战丽彬 康新 刘莉 李元忠 于健 范治伟 白黎智 纪春阳 王小周

【摘要】 目的 观察大黄附子汤治疗重症急性胰腺炎(SAP)患者的临床疗效,为中西医结合治疗 SAP 提供有价值的循证医学证据。**方法** 采用前瞻性、多中心、随机对照临床试验。收集 2007 年 1 月至 2010 年 2 月大连地区 3 家三级甲等医院 206 例 SAP 患者的临床资料,采用随机数字表法分为温皂水灌肠对照组(101 例)和大黄附子汤灌肠研究组(105 例)。两组于治疗前及治疗 2、4、7 d 分别取血测定淀粉酶、白蛋白(Alb)、D-乳酸、内毒素、二胺氧化酶(DAO)、超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)、免疫球蛋白(IgG、IgA、IgM)、补体(C3、C4)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL-6 和 IL-8)水平;并观察患者肠鸣音、胃肠功能和急性生理学及慢性健康状况评分系统Ⅰ(APACHEⅠ)评分;记录 28 d 内患者机械通气时间、住重症监护病房(ICU)天数、病死率及平均住院费用。**结果** 与对照组比较,研究组可降低淀粉酶、DAO、D-乳酸、内毒素水平,升高 Alb,下调促炎因子 TNF- α 、IL-6、IL-8、hs-CRP,增强机体免疫功能,促进肠蠕动,改善胃肠功能及 APACHEⅠ评分,缩短机械通气时间、住 ICU 天数,降低病死率,减少平均住院费用[4 d 淀粉酶(U/L):357.35 $\pm$ 137.54 比 492.95 $\pm$ 189.42,2 d DAO(kU/L):5.20 $\pm$ 0.59 比 5.45 $\pm$ 0.72,4 d D-乳酸(mmol/L):3.31 $\pm$ 0.48 比 4.15 $\pm$ 0.55,2 d 内毒素(kEU/L):0.29 $\pm$ 0.11 比 0.34 $\pm$ 0.14,4 d Alb(g/L):34.75 $\pm$ 3.56 比 32.53 $\pm$ 3.44,2 d TNF- α (ng/L):3.08 $\pm$ 0.45 比 3.36 $\pm$ 1.11,2 d IL-6(ng/L):298.54 $\pm$ 67.82 比 313.56 $\pm$ 73.91,4 d IL-8(ng/L):30.48 $\pm$ 8.56 比 45.16 $\pm$ 10.81,2 d hs-CRP(mg/L):32.56 $\pm$ 11.83 比 40.42 $\pm$ 15.10,4 d IgG(g/L):7.05 $\pm$ 2.56 比 9.53 $\pm$ 2.94,2 d IgA(mg/L):1 600 $\pm$ 170 比 1 400 $\pm$ 140,4 d IgM(mg/L):1 310 $\pm$ 280 比 1 650 $\pm$ 290,4 d C3(g/L):1.11 $\pm$ 0.09 比 1.50 $\pm$ 0.15,4 d C4(g/L):0.32 $\pm$ 0.11 比 0.41 $\pm$ 0.10,2 d 肠鸣音(次/min):1.26 $\pm$ 0.45 比 1.15 $\pm$ 0.41,2 d 胃肠功能评分(分):2.24 $\pm$ 0.98 比 2.42 $\pm$ 1.05,4 d APACHEⅠ评分(分):16.4 $\pm$ 6.8 比 20.1 $\pm$ 7.1,机械通气时间(d):6.5 $\pm$ 3.1 比 10.1 $\pm$ 4.6,住 ICU 天数(d):11.3 $\pm$ 6.3 比 13.8 $\pm$ 7.5,病死率:8.6%比 16.8%,住院费用(万元):7.2 比 8.6, $P<0.05$ 或 $P<0.01$]。**结论** 大黄附子汤配合西医治疗可明显增加 SAP 患者肠动力、保护肠屏障功能,抑制细菌、内毒素移位及炎症介质释放,维护机体免疫功能,进而缩短机械通气时间、住 ICU 天数,降低病死率,减少平均住院费用,改善 SAP 患者的预后。

【关键词】 急性胰腺炎,重症; 急性肺损伤; 大黄附子汤

Clinical research of Dahuang Fuzi decoction (大黄附子汤) in auxiliary treatment of severe acute pancreatitis: a multi-center observation in 206 patients LU Xiao-guang*, ZHAN Li-bin, KANG Xin, LIU Li, LI Yuan-zhong, YU Jian, FAN Zhi-wei, BAI Li-zhi, JI Chun-yang, WANG Xiao-zhou. * Affiliated Zhong-shan Hospital of Dalian University, Dalian 116001, Liaoning, China

【Abstract】 Objective To observe the efficacy of Dahuang Fuzi decoction (大黄附子汤) in patients with severe acute pancreatitis (SAP), and to provide valuable medical evidences for a treatment of SAP with combined traditional Chinese and western medicine. **Methods** A prospective, multi-center, randomized, controlled clinical trial was designed. Two hundred and six adult patients with SAP admitted to intensive care unit (ICU) in three tertiary university teaching hospitals in Dalian from January 2007 to February 2010 were randomly divided into two groups: soapsuds enema control group (control group, $n=101$) and Dahuang Fuzi decoction enema study group (study group, $n=105$). The levels of serum amylase, albumin (Alb), D-lactic acid, endotoxin and diamine oxidase (DAO), high-sensitive C-reactive protein (hs-CRP), immunoglobulin (IgG, IgA, IgM), complements (C3, C4), tumour necrosis factor- α (TNF- α), interleukins (IL-6, IL-8) were determined before and after treatment for 2, 4, 7 days. The bowel sound, gastrointestinal function score, the acute physiology and chronic health evaluation Ⅰ (APACHEⅠ) score and the length of mechanical ventilation (MV), the length of stay in ICU, the mortality rate and average hospital expenses within 28 days were compared. **Results** Compared with control group, in the study group the levels of serum amylase, DAO, D-lactic acid and endotoxin were lowered, the Alb was increased, the levels of TNF- α , IL-6, IL-8, hs-CRP were decreased, the function of body immunity was enhanced, intestinal peristalsis was enhanced, gastrointestinal function score and APACHEⅠ score were improved, the length of MV was reduced, the length of stay in ICU was diminished, the 28-day mortality and average hospital expenses were lowered [4 days amylase (U/L): 357.35 $\pm$ 137.54 vs. 492.95 $\pm$ 189.42, 2 days DAO (kU/L): 5.20 $\pm$ 0.59 vs. 5.45 $\pm$ 0.72, 4 days D-lactic acid (mmol/L): 3.31 $\pm$ 0.48 vs. 4.15 $\pm$ 0.55, 2 days endotoxin (kEU/L): 0.29 $\pm$ 0.11 vs. 0.34 $\pm$ 0.14, 4 days Alb (g/L): 34.75 $\pm$ 3.56 vs. 32.53 $\pm$ 3.44, 2 days

TNF- α (ng/L): 3.08 ± 0.45 vs. 3.36 ± 1.11 , 2 days IL-6 (ng/L): 298.54 ± 67.82 vs. 313.56 ± 73.91 , 4 days IL-8 (ng/L): 30.48 ± 8.56 vs. 45.16 ± 10.81 , 2 days hs-CRP (mg/L): 32.56 ± 11.83 vs. 40.42 ± 15.10 , 4 days IgG (g/L): 7.05 ± 2.56 vs. 9.53 ± 2.94 , 2 days IgA (mg/L): 1600 ± 170 vs. 1400 ± 140 , 4 days IgM (mg/L): 1310 ± 280 vs. 1650 ± 290 , 4 days C3 (g/L): 1.11 ± 0.09 vs. 1.50 ± 0.15 , 4 days C4 (g/L): 0.32 ± 0.11 vs. 0.41 ± 0.10 , 2 days bowel sound (times/min): 1.26 ± 0.45 vs. 1.15 ± 0.41 , 2 days gastrointestinal function score: 2.24 ± 0.98 vs. 2.42 ± 1.05 , 4 days APACHE II score: 16.4 ± 6.8 vs. 20.1 ± 7.1 , the length of MV (days): 6.5 ± 3.1 vs. 10.1 ± 4.6 , the length of stay in ICU (days): 11.3 ± 6.3 vs. 13.8 ± 7.5 , mortality: 8.6% vs. 16.8%, average hospital expenses (yuan): 72 thousands vs. 86 thousands, $P < 0.05$ or $P < 0.01$]. **Conclusion** Dahuang Fuzi decoction may enhance the intestinal peristalsis, protect the gastrointestinal barrier function, reduce the bacteria and endotoxin translocation and the releasing of inflammation mediators, protect the function of body immunity, reduce the length of MV, the length of stay in ICU, and lower the 28-day mortality and average hospital expenses, and it can improve the prognosis of patients with SAP.

【Key words】 Severe acute pancreatitis; Acute lung injury; Dahuang Fuzi decoction

重症急性胰腺炎(SAP)是临床常见的急危重症,起病急,变化快,临床表现复杂,治疗极为棘手,病死率高达 20%~40%^[1-3]。探索有效的治疗方法来减轻患者病痛,缩短病程,降低 SAP 的病死率成为目前面临的重大问题^[4-5]。近年来,中西医结合疗法已成为治疗 SAP 重要而且必不可少的手段^[6-10],但如何辨证施治才能达到更理想的治疗效果,却意见不一。本研究拟在以往研究基础上,采用前瞻性、多中心、随机对照临床研究方法,观察中药大黄附子汤联合西医治疗 SAP 患者的临床疗效,旨在为中西医结合治疗 SAP 提供有价值的循证医学证据及有效的治疗手段。

1 资料与方法

1.1 研究对象:选择 2007 年 1 月至 2010 年 2 月大连市 3 家三级甲等医院(大连大学附属中山医院、大连医科大学附属第二医院及大连市中心医院)重症监护病房(ICU)符合入选标准的 SAP 患者共 206 例。本研究经 3 家医院伦理委员会审批通过,实施前患者及家属签署知情同意书。

1.1.1 SAP 诊断标准:采用曼谷会议的标准^[11],即在急性胰腺炎(AP)基础上有以下之一者:①器官功能障碍;②Ranson 评分 >3 分;③急性生理学与慢性健康状况评分系统 I (APACHE I)评分 ≥ 8 分;④伴胰腺局部并发症(坏死、假性囊肿、脓肿)。

1.1.2 纳入标准:①符合 SAP 诊断标准者;②年龄

20~70 岁者;③发病 72 h 内入院者。

1.1.3 排除标准:①妊娠及哺乳期妇女;②年龄 <20 岁或 >70 岁者;③有严重的心血管、肝、肾和造血系统原发性疾病者;④入院前经过大黄附子汤或同类中药制剂灌肠治疗者;⑤过敏体质或对多种药物过敏者;⑥恶性肿瘤晚期患者。

1.1.4 剔除标准:入院后 7 d 内死亡或自动出院者;中转手术及不能耐受灌肠者。

1.2 病例分组及一般情况:按随机数字表法将患者分为两组。对照组 101 例,其中男 64 例,女 37 例;年龄 23~70 岁,平均 (46.53 ± 15.16) 岁;病因:胆系原因、高脂血症、暴饮暴食、过量饮酒等;并发多器官功能障碍 85 例。研究组 105 例,其中男 71 例,女 34 例;年龄 20~69 岁,平均 (44.30 ± 13.95) 岁;病因:胆系原因、高脂血症、暴饮暴食、过量饮酒等;并发多器官功能障碍 89 例。

1.3 治疗方法:患者入院后均予以重症监护、禁食、胃肠减压、补液、镇静解痉、抑制胰腺分泌、营养支持及抗感染等治疗;出现呼吸衰竭者给予呼吸机辅助通气;胆源性胰腺炎若伴有胆道梗阻者则早期手术,解除梗阻,包括胆囊切除、胆总管切开取石、T 管引流。对照组入院后在西医基础治疗的同时用肥皂水 200 ml 每日 2 次保留灌肠。研究组在西医基础治疗的同时加用大黄附子汤〔附子 9 g(先煎),大黄 9 g(后下),细辛 3 g,常规水煎制成悬浊液〕200 ml 每日 2 次保留灌肠。两组每次保留灌肠时间至少 15 min,均待肠蠕动恢复、大便通畅后停用。

1.4 观察指标及方法:于治疗前及治疗 2、4、7 d 用碘比色法测定血清淀粉酶含量;用溴甲酚绿法测定白蛋白(Alb)含量;用比色法测定血浆二胺氧化酶(DAO)活性(试剂盒购自上海杰美基因医药有限公司)及 D-乳酸含量(试剂盒购自美国 Sigma 公司);

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2010.12.007

基金项目:国家自然科学基金资助项目(306722767,30971626);辽宁省科技攻关计划课题(2007E21SF198);辽宁省教育厅资助项目(20060046)

作者单位:116001 辽宁,大连大学附属中山医院(路小光、康新、刘莉、范治伟、白黎智、纪春阳、王小周);大连医科大学附属第二医院(战丽彬、于健);大连市中心医院(李元忠)

Email:dlxg@yahoo.com.cn

用比浊法测定内毒素含量(试剂盒购自天津一瑞生物工程有限公司);用酶联免疫吸附法(ELISA)测定肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL-6、IL-8)含量(试剂盒购自达科为生物技术有限公司);用免疫比浊法测定超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)、免疫球蛋白(IgG、IgM、IgA)及补体(C3、C4)水平(试剂盒购自美国 Beckman Coulter 公司)。观察患者肠鸣音、胃肠功能评分和 APACHE II 评分。记录 28 d 内患者机械通气时间、住 ICU 天数、病死率及平均住院费用。

1.5 统计学分析:采用 SPSS 17.0 统计分析软件进行数据处理,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用方差分析和 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血淀粉酶、DAO、D-乳酸变化(表 1):两组患者治疗前淀粉酶、DAO、D-乳酸均处于较高水平,治疗后均逐渐下降($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。与对照组比较,研究组治疗 2 d DAO 活性明显下降,治疗 4 d、7 d 淀粉酶、DAO、D-乳酸均明显下降($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

2.2 血内毒素、TNF- α 、IL-6、IL-8、hs-CRP 含量变化(表 2):两组患者治疗前内毒素、TNF- α 、IL-6、

IL-8 和 hs-CRP 均处于较高水平,治疗后均逐渐下降($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。治疗 2 d,研究组内毒素、TNF- α 、IL-6、hs-CRP 均较对照组显著降低(均 $P<0.05$),IL-8 无差异($P>0.05$);治疗 4 d、7 d,研究组内毒素、TNF- α 、IL-6、IL-8、hs-CRP 均较对照组同时点明显降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

表 1 两组重症急性胰腺炎患者治疗前后血淀粉酶、DAO、D-乳酸变化比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	淀粉酶(U/L)	DAO(kU/L)	D-乳酸(mmol/L)
对照组	治疗前	101	682.43 $\pm$ 239.51	5.68 $\pm$ 0.72	4.59 $\pm$ 0.68
	治疗 2 d	101	634.82 $\pm$ 237.10	5.45 $\pm$ 0.72	4.48 $\pm$ 0.62
	治疗 4 d	101	492.95 $\pm$ 189.42 ^{ac}	5.20 $\pm$ 0.64 ^a	4.15 $\pm$ 0.55 ^{ac}
	治疗 7 d	101	236.48 $\pm$ 96.26 ^{bdf}	4.75 $\pm$ 0.51 ^{bce}	3.44 $\pm$ 0.41 ^{bde}
	治疗 7 d	101	236.48 $\pm$ 96.26 ^{bdf}	4.75 $\pm$ 0.51 ^{bce}	3.44 $\pm$ 0.41 ^{bde}
研究组	治疗前	105	702.64 $\pm$ 256.09	5.65 $\pm$ 0.70	4.65 $\pm$ 0.71
	治疗 2 d	105	629.41 $\pm$ 219.83	5.20 $\pm$ 0.59 ^{ag}	4.30 $\pm$ 0.57 ^a
	治疗 4 d	105	357.35 $\pm$ 137.54 ^{bdf}	4.67 $\pm$ 0.45 ^{bce}	3.31 $\pm$ 0.48 ^{bde}
	治疗 7 d	105	92.82 $\pm$ 58.75 ^{bdfh}	3.26 $\pm$ 0.28 ^{bdfh}	2.01 $\pm$ 0.29 ^{bdfh}
	治疗 7 d	105	92.82 $\pm$ 58.75 ^{bdfh}	3.26 $\pm$ 0.28 ^{bdfh}	2.01 $\pm$ 0.29 ^{bdfh}

注:DAO:二胺氧化酶;与本组治疗前比较,^a $P<0.05$,^b $P<0.01$;与本组治疗 2 d 比较,^c $P<0.05$,^d $P<0.01$;与本组治疗 4 d 比较,^e $P<0.05$,^f $P<0.01$;与对照组同期比较,^g $P<0.05$,^h $P<0.01$

2.3 Alb、IgG、IgA、IgM、C3、C4 变化(表 3):两组患者治疗前 Alb、IgG、IgA、IgM、C3、C4 比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);治疗后 Alb、IgA 逐渐升高,IgG、IgM、C3、C4 逐渐下降($P<0.05$ 或 $P<$

表 2 两组重症急性胰腺炎患者治疗前后血内毒素、TNF- α 、IL-6、IL-8 和 hs-CRP 含量变化比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	内毒素(kEU/L)	TNF- α (ng/L)	IL-6(ng/L)	IL-8(ng/L)	hs-CRP(mg/L)
对照组	治疗前	101	0.37 $\pm$ 0.15	3.35 $\pm$ 1.10	315.18 $\pm$ 75.52	52.38 $\pm$ 13.51	36.63 $\pm$ 12.26
	治疗 2 d	101	0.34 $\pm$ 0.14	3.36 $\pm$ 1.11	313.56 $\pm$ 73.91	52.39 $\pm$ 15.62	40.42 $\pm$ 15.10
	治疗 4 d	101	0.30 $\pm$ 0.12 ^a	2.93 $\pm$ 0.97 ^{ac}	278.65 $\pm$ 53.88 ^{ac}	45.16 $\pm$ 10.81 ^{ac}	32.95 $\pm$ 9.63 ^c
	治疗 7 d	101	0.26 $\pm$ 0.09 ^{bde}	2.67 $\pm$ 0.90 ^{bde}	226.78 $\pm$ 48.70 ^{bde}	30.57 $\pm$ 8.12 ^{ace}	21.50 $\pm$ 7.96 ^{bdf}
	治疗 7 d	101	0.26 $\pm$ 0.09 ^{bde}	2.67 $\pm$ 0.90 ^{bde}	226.78 $\pm$ 48.70 ^{bde}	30.57 $\pm$ 8.12 ^{ace}	21.50 $\pm$ 7.96 ^{bdf}
研究组	治疗前	105	0.36 $\pm$ 0.17	3.32 $\pm$ 1.08	306.73 $\pm$ 2.28	50.93 $\pm$ 14.45	37.20 $\pm$ 13.25
	治疗 2 d	105	0.29 $\pm$ 0.11 ^{ag}	3.08 $\pm$ 0.45 ^{bg}	298.54 $\pm$ 67.82 ^g	48.68 $\pm$ 13.20	32.56 $\pm$ 11.83 ^g
	治疗 4 d	105	0.21 $\pm$ 0.08 ^{bdfh}	2.01 $\pm$ 0.65 ^{bdfh}	199.62 $\pm$ 40.28 ^{bdfh}	30.48 $\pm$ 8.56 ^{bdfg}	23.35 $\pm$ 7.54 ^{bdfg}
	治疗 7 d	105	0.15 $\pm$ 0.06 ^{bdfh}	1.46 $\pm$ 0.53 ^{bdfh}	143.85 $\pm$ 36.25 ^{bdeh}	22.54 $\pm$ 7.60 ^{bdeg}	9.82 $\pm$ 3.75 ^{bdfh}
	治疗 7 d	105	0.15 $\pm$ 0.06 ^{bdfh}	1.46 $\pm$ 0.53 ^{bdfh}	143.85 $\pm$ 36.25 ^{bdeh}	22.54 $\pm$ 7.60 ^{bdeg}	9.82 $\pm$ 3.75 ^{bdfh}

注:TNF- α :肿瘤坏死因子- α ,IL-6:白细胞介素-6,IL-8:白细胞介素-8,hs-CRP:超敏 C-反应蛋白;与本组治疗前比较,^a $P<0.05$,^b $P<0.01$;与本组治疗 2 d 比较,^c $P<0.05$,^d $P<0.01$;与本组治疗 4 d 比较,^e $P<0.05$,^f $P<0.01$;与对照组同期比较,^g $P<0.05$,^h $P<0.01$

表 3 两组重症急性胰腺炎患者治疗前后 Alb、免疫球蛋白及补体变化比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	Alb(g/L)	IgG(g/L)	IgA(mg/L)	IgM(mg/L)	C3(g/L)	C4(g/L)
对照组	治疗前	101	31.18 $\pm$ 3.15	12.18 $\pm$ 3.15	1 310 $\pm$ 120	1 790 $\pm$ 350	1.77 $\pm$ 0.21	0.53 $\pm$ 0.13
	治疗 2 d	101	31.47 $\pm$ 3.26	11.57 $\pm$ 3.06	1 400 $\pm$ 140	1 700 $\pm$ 320	1.71 $\pm$ 0.20	0.49 $\pm$ 0.11
	治疗 4 d	101	32.53 $\pm$ 3.44	9.53 $\pm$ 2.94 ^{ac}	1 510 $\pm$ 180 ^a	1 650 $\pm$ 290	1.50 $\pm$ 0.15 ^{ac}	0.41 $\pm$ 0.10 ^a
	治疗 7 d	101	33.62 $\pm$ 3.84 ^{ac}	7.62 $\pm$ 1.80 ^{bd}	1 650 $\pm$ 200 ^{bce}	1 440 $\pm$ 310 ^{bc}	1.26 $\pm$ 0.11 ^{bde}	0.37 $\pm$ 0.09 ^{bd}
	治疗 7 d	101	33.62 $\pm$ 3.84 ^{ac}	7.62 $\pm$ 1.80 ^{bd}	1 650 $\pm$ 200 ^{bce}	1 440 $\pm$ 310 ^{bc}	1.26 $\pm$ 0.11 ^{bde}	0.37 $\pm$ 0.09 ^{bd}
研究组	治疗前	105	30.54 $\pm$ 2.95	12.54 $\pm$ 3.95	1 350 $\pm$ 130	1 800 $\pm$ 320	1.74 $\pm$ 0.22	0.55 $\pm$ 0.16
	治疗 2 d	105	32.07 $\pm$ 3.45	9.12 $\pm$ 3.25	1 600 $\pm$ 170 ^{ag}	1 680 $\pm$ 340 ^a	1.59 $\pm$ 0.19	0.45 $\pm$ 0.12 ^a
	治疗 4 d	105	34.75 $\pm$ 3.56 ^{acg}	7.05 $\pm$ 2.56 ^{acg}	1 970 $\pm$ 250 ^{bch}	1 310 $\pm$ 280 ^{bch}	1.11 $\pm$ 0.09 ^{bdfh}	0.32 $\pm$ 0.11 ^{bdfh}
	治疗 7 d	105	36.80 $\pm$ 4.20 ^{bceg}	4.80 $\pm$ 4.28 ^{bceg}	2 080 $\pm$ 380 ^{bdeh}	1 010 $\pm$ 190 ^{bdfh}	0.90 $\pm$ 0.07 ^{bdeh}	0.21 $\pm$ 0.07 ^{bdeh}
	治疗 7 d	105	36.80 $\pm$ 4.20 ^{bceg}	4.80 $\pm$ 4.28 ^{bceg}	2 080 $\pm$ 380 ^{bdeh}	1 010 $\pm$ 190 ^{bdfh}	0.90 $\pm$ 0.07 ^{bdeh}	0.21 $\pm$ 0.07 ^{bdeh}

注:Alb:白蛋白;与本组治疗前比较,^a $P<0.05$,^b $P<0.01$;与本组治疗 2 d 比较,^c $P<0.05$,^d $P<0.01$;与本组治疗 4 d 比较,^e $P<0.05$,^f $P<0.01$;与对照组同期比较,^g $P<0.05$,^h $P<0.01$

0.01)。与对照组比较,研究组 Alb、IgA 升高及 IgG、IgM、C3、C4 降低更为显著($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

2.4 肠鸣音、胃肠功能评分和 APACHE II 评分变化(表 4):两组患者治疗前肠鸣音明显减弱,胃肠功能评分和 APACHE II 评分明显升高;随着治疗时间的延长,肠鸣音、胃肠功能评分及 APACHE II 评分均改善明显。对照组治疗 4 d 肠鸣音、胃肠功能评分及治疗 7 d APACHE II 评分才获得改善(均 $P<0.05$),而研究组治疗 2 d 肠鸣音、胃肠功能评分及治疗 4 d APACHE II 评分即有所改善,且改善程度均优于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

表 4 两组重症急性性胰腺炎患者治疗前后肠鸣音、胃肠功能及 APACHE II 评分变化比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	肠鸣音 (次/min)	胃肠功能 评分(分)	APACHE II 评分(分)
对照组	治疗前	101	1.01±0.36	2.56±1.25	22.5±7.5
	治疗 2 d	101	1.15±0.41	2.42±1.05	21.3±7.6
	治疗 4 d	101	1.65±0.55 ^{ac}	2.01±0.88 ^{ac}	20.1±7.1
	治疗 7 d	101	2.02±0.90 ^{bde}	1.52±0.70 ^{bde}	18.5±7.2 ^{ace}
研究组	治疗前	105	0.99±0.35	2.61±2.28	22.3±7.4
	治疗 2 d	105	1.26±0.45 ^{ae}	2.24±0.98 ^{ae}	20.8±7.4
	治疗 4 d	105	2.31±0.85 ^{bdfh}	1.48±0.72 ^{bch}	16.4±6.8 ^{adg}
	治疗 7 d	105	3.40±1.28 ^{bdfh}	0.85±0.25 ^{bdfh}	12.5±6.5 ^{bdeh}

注:APACHE II 评分:急性生理学及慢性健康状况评分系统 II 评分;与本组治疗前比较,^a $P<0.05$,^b $P<0.01$;与本组治疗 2 d 比较,^c $P<0.05$,^d $P<0.01$;与本组治疗 4 d 比较,^e $P<0.05$,^f $P<0.01$;与对照组同期比较,^g $P<0.05$,^h $P<0.01$

2.5 治疗结果及预后比较(表 5):与对照组比较,研究组 28 d 内机械通气时间、住 ICU 天数显著缩短,病死率显著降低,平均住院费用明显下降($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

表 5 两组重症急性性胰腺炎患者 28 d 内机械通气时间、住 ICU 天数、病死率及平均住院费用比较

组别	机械通气时间 ($\bar{x}\pm s, d$)	住 ICU 天数 ($\bar{x}\pm s, d$)	病死率 [% (例)]	平均住院 费用(万元)
对照组	10.1±4.6(49)	13.8±7.5(84)	16.8(17)	8.6(101)
研究组	6.5±3.1(41) ^a	11.3±6.3(96) ^b	8.6(9) ^a	7.2(105) ^a

注:ICU:重症监护病房;与对照组比较,^a $P<0.01$,^b $P<0.05$;括号内为病例数

3 讨论

中医学认为,SAP 为情志不畅、饮食不节、蛔虫上扰、感受外邪导致肝失疏泄,脾胃运化失常,痰湿内生,阳气被遏,日久湿从热化,湿热壅结,以致寒热错杂,痰瘀凝滞,腑气不通,不通则痛而发本病。大黄作为通腑攻下、清热解毒的代表中药,在治疗 AP 等

危重病方面已经取得了相当的经验^[12-15];大承气汤和清胰汤的应用更是在临床发挥了巨大功效^[7-9]。

然而,上述诸方虽然对证,却均嫌对病体阳气的保护不足,久用必有损伤脾胃阳气之弊。SAP 早期为实热,后期发生多器官功能障碍时则阳虚,重用大黄则阳虚更甚,因此,对 SAP 应辨证施治,摒弃长期以来以“峻下、寒凉”为主,单纯清热解毒、活血攻下的用药特点,转而“温下”为主,寒热并用,温补通下并施,通下而不伤阳气。大黄附子汤源自汉·张仲景《金匱要略》,由大黄、附子、细辛组方,有效成分包括大黄素、乌头碱以及细辛醚等。方中大黄性苦寒,气味重浊,直降下行,走而不守,“荡涤肠胃,推陈出新,通利水谷”(《本经》);附子、细辛性温热,散寒止痛,温运脾胃。三者合用,寒热并投,刚柔并用,相辅相成,既能避免大黄苦寒凝滞之弊,又可增加疏通之力、扶助不足之阳气。同时要重视 SAP 的起始充分治疗,在发病前 3 d 最大限度保护肠屏障,保护重要器官功能状态、降低 SAP 早期病死率^[5]。

本课题组前期采用大黄附子汤治疗 SAP 发现,其可以下调促炎细胞因子的释放、清除循环中已产生的炎症因子,打断 SAP 时的“瀑布式”反应,并重建促炎/抗炎细胞因子的平衡,进而减轻组织损伤,阻止 SAP 的发生发展^[16]。本研究结果表明,大黄附子汤配合西医疗法可明显缩短 SAP 患者的机械通气时间、住 ICU 天数,降低病死率,改善预后,其主要原因可能是:①大黄附子汤可增强肠动力,改善胃肠功能障碍。研究表明,大黄附子汤保留灌肠能增加肠鸣音次数,特别是治疗 4 d、7 d 增加尤为显著,提示大黄附子汤能促进肠蠕动,推测可能与方中主药大黄有关。王婧等^[15]研究发现,大黄作用于胃动素、胆囊收缩素及血管活性肠肽等胃肠激素,增加胃肠道动力,从而缩短患者腹胀、腹痛的持续时间。陈哲宇等^[17]发现,大黄可通过调节肠道平滑肌肌浆网上两种钙离子通道作用的受体(三磷酸肌醇(IP3)受体和兰尼定受体(RyR)),导致结肠平滑肌细胞内钙离子的快速升高,促进胃肠平滑肌的收缩,增强肠动力,促进肠道传输。②大黄附子汤可保护肠屏障功能,抑制细菌、内毒素移位,减少内毒素血症发生。本研究发现,大黄附子汤保留灌肠能降低血浆 DAO 活性和 D-乳酸水平,表明大黄附子汤可保护肠黏膜免受损伤,保护肠道完整性,明显降低肠壁通透性。SAP 时,肠道物理完整性遭到破坏,黏膜通透性增加,使细菌、内毒素能够透过肠道屏障移位入血,同时还可以引起肠道菌群微生态环境的改变,肠

腔菌群更容易通过损伤的肠黏膜移位入血^[18];而大黄能改善肠道通透性,抑制菌群移位^[12,18-19]。本研究发现,SAP 患者治疗前血浆内毒素含量均处于较高水平,大黄附子汤保留灌肠后内毒素下降,提示大黄附子汤可保护肠黏膜屏障功能,减少肠源性内毒素血症发生。③大黄附子汤可抑制促炎因子 TNF- α 、IL-6 和 IL-8 的释放,阻抑全身炎症反应综合征(SIRS)的发生发展。SAP 时内毒素和其他因素激活巨噬细胞,引起 TNF- α 的大量释放,而 TNF- α 被认为是导致 SAP 时胰腺外组织和器官损害的主要细胞因子,与 SAP 的严重程度和预后密切相关^[3]。IL-6 同样可反映 SAP 的严重程度,也是评价 SAP 严重程度和预后的重要指标。IL-8 是一种中性粒细胞趋化因子,可促使早期中性粒细胞活化及随后的中性粒细胞弹性蛋白酶释放,并参与免疫、代谢以及炎症急性期调节,过多产生会造成细胞、组织和器官的损害,在反映 SAP 严重程度和预后方面与 IL-6 作用是平行的。研究表明,大黄附子汤可以明显降低 SAP 患者血中促炎因子 TNF- α 、IL-6 和 IL-8 含量,从而抑制 SAP 向 SIRS、多器官功能障碍综合征(MODS)的发展。④大黄附子汤可扶助机体不足之阳气,维护机体的免疫功能。研究表明,SAP 时胰腺细胞内的活动及胰腺外表现均与机体的免疫功能密切相关,免疫功能低下可促使病情急剧恶化,易并发二重感染和全身功能衰竭,成为 SAP 后期高病死率的重要原因^[20-21]。因此 SAP 病理生理过程中免疫功能的重要性日益受到关注,增强系统免疫功能成为 SAP 临床和实验研究的热点。本研究结果也表明,SAP 患者治疗前 hs-CRP、IgG、IgA、IgM、C3、C4 均存在明显紊乱,说明 SAP 早期继 SIRS 后又出现过度抗炎反应,促炎/抗炎失去平衡,机体内稳态紊乱,免疫功能受到抑制;应用大黄附子汤治疗后患者 hs-CRP、IgG、IgM、C3、C4 均有不同程度下降,而随着病情逐渐好转 IgA 水平逐渐上升,说明疾病处于恢复期。其原因可能与方中附子、细辛的作用有关。细辛配伍附子,寒热共用,散敛并施,相辅相成,既可扬附子宏效之长,又避附子峻毒之短。药理研究表明,乌头碱能增强巨噬细胞表面 Ia 抗原表达,提高其呈递抗原能力,从而增强机体免疫应答反应^[22]。附子中两种糖复合物有抗癌、抗衰老和增强免疫功能的作用。附子能显著刺激小鼠脾淋巴细胞分泌 IL-2,并可能与其促进细胞代谢功能的药理特性有关,提示附子有通过刺激 IL-2 分泌来参与调节机体免疫功能的作用。另有实验表明,附子水煎液对免疫

功能的影响表现为增强脾细胞、产生抗体、脾细胞对刀豆蛋白 A 增殖反应的作用与芪附汤相近,提示附子有明显增强抗体产生的作用^[23]。附子的温阳作用是强化机体众多系统功能的综合表现。

综上所述,大黄附子汤配合西医治疗方法可明显增加 SAP 患者肠动力,保护肠屏障功能,抑制细菌、内毒素移位及 TNF- α 、IL-6 和 IL-8 等炎症介质释放,增强机体免疫功能,进而缩短机械通气时间、住 ICU 天数,降低病死率,减少平均住院费用,改善 SAP 患者的预后。

参考文献

- [1] Muddana V, Whitcomb DC, Papachristou GI. Current management and novel insights in acute pancreatitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2009, 3: 435-444.
- [2] Jáuregui-Arrieta L, Alvarez-López F, Cobián-Machuca H, et al. Effectiveness of the modify tomographic severity index in patients with severe acute pancreatitis. *Rev Gastroenterol Mex*, 2008, 73: 144-148.
- [3] 崔乃强, 吴威中. 重症急性胰腺炎治疗的现状和展望. *中国危重病急救医学*, 2004, 16: 705-707.
- [4] 刘宝, 潘爱军, 周树生, 等. 重症急性胰腺炎的早期个体化综合治疗——附 110 例分析. *中国危重病急救医学*, 2006, 18: 169-171.
- [5] 崔乃杰, 崔乃强. 重视重症急性胰腺炎的起始充分治疗. *中国危重病急救医学*, 2009, 21: 67-68.
- [6] 李钢, 陈海平, 王凯成, 等. 中药合剂 AA-3 保护实验性急性胰腺炎大鼠肠黏膜屏障的研究. *中国危重病急救医学*, 1999, 11: 273-275.
- [7] 姜长贵. 大承气汤治疗急性胰腺炎 32 例. *中国危重病急救医学*, 2010, 22: 249.
- [8] 冯志松, 黄涛, 任权, 等. 中药泻下法治疗重症急性胰腺炎的临床观察. *中国中西医结合急救杂志*, 2007, 14: 11-13.
- [9] 杨东鹰, 段绍斌, 居来提·艾力, 等. 清胰汤对重症急性胰腺炎患者的疗效及血中肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素-6、8 的影响. *中国中西医结合杂志*, 2009, 29: 1122-1124.
- [10] 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常规(草案). *中国危重病急救医学*, 2007, 19: 448-451.
- [11] Toouli J, Brooke-Smith M, Bassi C, et al. Guidelines for the management of acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol*, 2002, 17 Suppl: S15-39.
- [12] 陈德昌, 景炳文, 杨兴易, 等. 大黄对危重症患者胃肠道的保护作用. *中国危重病急救医学*, 2000, 12: 87-90.
- [13] 尚愷杰, 黎红光, 黄岚, 等. 生大黄对急性胰腺炎补体变化的影响及疗效观察. *中国中西医结合急救杂志*, 2008, 15: 306.
- [14] 陈德昌, 景炳文, 李红江, 等. 大黄对危重症患者系统炎症反应治疗作用的临床研究. *中国危重病急救医学*, 2000, 12: 584-587.
- [15] 王婧, 阴赓宏, 张淑文, 等. 大黄类药物对重症急性胰腺炎的进展. *中国中西医结合急救杂志*, 2005, 12: 318-320.
- [16] 路小光, 战丽彬, 曲明阳, 等. 大黄附子汤对重症急性胰腺炎大鼠细胞因子的影响. *中国中西医结合急救杂志*, 2004, 11: 352-354.
- [17] 陈哲宇, 齐清会, 马涛, 等. 大黄素对 MODS 大鼠结肠平滑肌细胞动力信号转导的影响. *中国中西医结合杂志*, 2004, 24: 1106-1109.

- [18] 么改琦,朱曦,薄世宁,等.重症急性胰腺炎早期判定指标研究.中国危重病急救医学,2007,19:460-462.
- [19] 卫俊涛.大黄对危重病胃肠功能障碍保护作用机理的研究进展.中国中医急症,2010,19:300-302.
- [20] Uehara S, Gothoh K, Handa H, et al. Immune function in patients with acute pancreatitis. J Gastroenterol Hepatol, 2003,18:363-370.
- [21] 陈德昌,马丽琼,刘绍泽.大黄对脓毒症大鼠肠道细菌及其移位

的影响.中国危重病急救医学,2009,21:17-20.

- [22] 马健,牧野充弘.阳虚模型小鼠腹腔巨噬细胞 Ia 抗原表达及乌头碱的作用.中国中西医结合杂志,1995,15:544-546.
- [23] 董淳,李江林,徐群英.芪附汤对衰老小鼠免疫功能的影响.中国医院药学杂志,2002,22:605-607.

(收稿日期:2010-08-01)

(本文编辑:李银平)

• 病例报告 •

肝移植术后重度肺部感染抢救成功 1 例

田根东 陈琼 李志强

【关键词】肝移植; 肺; 感染

本院成功抢救 1 例肝移植术后重度肺部感染合并心、肾功能不全患者,现报告如下。

1 临床资料

患者男性,56 岁,诊断为乙型肝炎(乙肝)肝硬化、肝衰竭,有 3 次肝性脑病发作史,术前肝功能 Child C 级,超声心动图检查及肺功能大致正常,血肌酐(Cr)155.5 $\mu\text{mol/L}$,尿量正常。行原位经典非转流肝移植术,总手术时间 11 h,无肝期 80 min,供肝热缺血 5 min,冷缺血 7 h;采用普乐可复、骁悉、甲泼尼龙免疫抑制治疗;术后 32 h 脱离呼吸机。术后尿量少(600 ml/24 h),肾功能最差时血尿素氮(BUN)40.3 mmol/L、Cr 374.9 $\mu\text{mol/L}$ 。术后 1、5、7 d 共行 3 次床边连续性肾脏替代治疗(CRRT)。术后 2 d 痰培养为粪肠球菌、念珠菌生长,给予倍能、康得力、他格适、斯皮仁诺口服液治疗。术后 6 d 咳嗽无力,左肺不张、渗出明显加重,心功能不全,行经鼻气管插管、呼吸机辅助呼吸,并限制液体入量,给予强心、利尿等处理。术后 8 d 痰培养为粪肠球菌、克柔念珠菌、丝状真菌,抗真菌药改用氟康唑、安浮特克,并于床边行纤维支气管镜(纤支镜)直视下吸痰,吸出大量黏痰和陈旧性血凝块,左肺呼吸音及 X 线胸片示明显改善,其后反复多次行纤支镜吸痰并行支气管冲洗。术后 11 d 行气管切开,术后

14 d X 线胸片示明显改善,停呼吸机。多次痰培养为溶血性葡萄球菌、鲍曼不动杆菌、嗜麦芽窄食假单胞菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌生长,按照药敏试验及经验治疗选用康得力、泰能、环丙沙星等药物治疗,并联用稳可信抗球菌治疗。停用普乐可复 15 d,单用免疫抑制剂骁悉治疗,无急性排斥反应发生。术后 39 d 拔除气管插管,术后 48 d 复查 X 线胸片示基本正常,肺纹理稍多。

2 讨论

肝移植术后肺部感染发生率高,肺部感染是肝移植受者死亡的危险因素之一^[1]。恰当的气道管理,合理应用免疫抑制剂和有效的抗感染治疗^[2],适当的全身支持,精心的护理配合,是肝移植术后严重肺部感染救治成功的关键。

2.1 呼吸机的合理应用及气道管理:无创正压通气虽能提供一定的呼吸支持,但对于意识清醒的患者,常常存在人机对抗,反而加重心肺负担,亦不利于痰液引流。气管切开插管又直接开放了患者呼吸道,增加了移植患者感染的风险。权衡利弊,我们倾向于首先选择经鼻气管插管,因为抢救该类患者常常需要较长时间的呼吸机支持。患者因痰栓和血凝块阻塞,反复发生左肺不张,经多次纤支镜吸痰、冲洗,同时给予解痉、化痰药物、雾化吸入,协助翻身、拍背、咯痰等治疗,使左肺及时复张,为肺部感染的控制和进一步的药物治疗奠定了基础。

2.2 注重免疫抑制、感染和抗感染治疗的辨证关系:肝移植患者常由于终末期肝病而存在严重的体质消耗,机体抵抗力低下,容易合并细菌、真菌等病原微生

物感染;外科手术和术后免疫抑制剂的应用,进一步破坏了机体的屏障和免疫防御功能。肝移植患者发生重度感染往往以免疫功能低下为基础,此时一般不会发生对移植物的严重排斥反应。抗感染治疗也应着眼于重建患者的免疫防御能力,适当减少免疫抑制剂的种类和剂量,甚至可以考虑短期停药,当感染初步控制、患者一般情况好转后,再逐步加强抗排斥反应治疗。

2.3 要有整体观念,注意患者的一般状况、内环境和重要器官功能的统一调整:该例患者在治疗过程中,先后出现心肾功能不全、腹水、胸腔积液等情况,及时给予强心、CRRT、引流胸腹水等治疗,稳定了内环境,改善了心肺功能,为肺部感染的控制创造了较好的机体条件。术前留置鼻肠管,全面的营养支持,保证了患者的热量和营养需求。

在对本例患者的救治过程中,给予雾化吸入,及时翻身拍背、辅助咯痰,良好的气道护理,痰液性状的观察和标本的正确留取,以及严格的隔离和无菌操作等对患者的成功抢救也起到了至关重要的作用。

参考文献

- [1] Echániz A, Pita S, Otero A, et al. Incidence, risk factors and influence on survival of infectious complications in liver transplantation. Enferm Infecc Microbiol Clin, 2003,21:224-231.
- [2] 田根东,陈琼,李志强,等.肝移植术后多器官功能衰竭抢救成功 1 例.中国危重病急救医学,2006,18:438.

(收稿日期:2010-09-28)

(本文编辑:李银平)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2010.12.008

作者单位:250014 济南,山东省千佛山医院肝胆外科(田根东、李志强);济南市第一人民医院(陈琼)