

血必净注射液治疗急性胰腺炎作用机制的研究进展

滕勇生¹ 孙发律¹ 张玮² 尚东¹

(大连医科大学附属第一医院 ① 中西医结合普外科, ② 药局, 辽宁 大连 116011)

急性胰腺炎(AP)是临床外科常见的急腹症之一,是一种潜在的致命性疾病;多种病因引起的胰酶异常激活均可导致胰腺组织充血水肿、出血或坏死以及炎性细胞浸润,病情严重者可发展为全身炎症反应综合征(SIRS)甚至是多器官功能障碍综合征(MODS)^[1]。炎症因子的释放、活性氧的大量产生、微循环障碍、肠黏膜屏障功能紊乱等在 AP 发病过程中起重要作用。近年来 AP 的发病率呈现不断上升的趋势,即使现代医学飞速发展,AP 的总体病死率仍约 10%~15%,重症急性胰腺炎(SAP)甚至高达 30%~40%^[2]。近年来,随着中西医结合治疗 AP 的广泛开展,有效降低了 AP 并发症的发生率和病死率。

血必净注射液是王今达教授在“三证三法”辨证原则和“菌、毒、炎并治”理论基础上,以古方血府逐瘀汤为基础研制而成的中药复方静脉制剂,因其在防治脓毒症和 MODS 方面取得的显著疗效而备受关注;其主要成分为赤芍、川芎、丹参、红花、当归等可高效拮抗内毒素和炎症介质,保护血管内皮细胞,改善凝血功能障碍,扩张血管、改善微循环和组织灌注,促进纤维组织重吸收,保护组织器官功能,调节免疫等^[3-4]。近年来血必净注射液在治疗 AP 的基础和临床研究中被广泛报道,并取得一定疗效,现将血必净注射液在 AP 治疗中的具体作用综述如下。

1 抗炎作用

胰腺组织的损伤导致炎性细胞活化,活化后的炎性细胞可激活核转录因子- κ B(NF- κ B)和活化蛋白-1(AP-1),表达和分泌多种炎症因子如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL-1 β 、IL-6)。炎症介质通过上调细胞间黏附分子-1(ICAM-1)和血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)的表达,导致血管内皮细胞的通透性增加,从而促进炎性细胞的活化黏附、渗出浸润到炎症部位,并释放大量炎症介质,这些炎症因子反过来又可激活炎性细胞,如此恶性循环,触发炎症级联反应,形成“瀑布样效应”,导致 SIRS 的形成,进一步发展为 MODS 或多器官功能衰竭(MOF)。过度炎症反应也可导致机体免疫功能低下、器官功能受损、感染等,使并发症明显增多,进一步加重 AP 病情的发展。因此,及时控制炎症反应的早期病情发展和恶化,避免 SIRS 的发生,对于改善患者预后具有重要的临床价值。

大量 AP 的基础和临床研究表明,血必净注射液能有效降低体内超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)、TNF- α 、IL-1 β 、

IL-6、IL-8、IL-15、IL-18 等促炎因子水平,上调抗炎因子 IL-10 水平,有效阻断炎症介质介导的级联反应,减轻炎症反应,改善胰腺组织病理损伤,阻止 AP 的进一步发展和恶化,对 AP 有很好的治疗作用^[5-7]。据报道,血必净能明显降低 SAP 患者血清 NF- κ B p65 含量^[8];抑制 NF- κ B p65 的表达,从而起到保护创伤弧菌脓毒症大鼠肺组织的作用^[9]。蛋白 C(PC)通过阻断 NF- κ B 抑制蛋白(I- κ B)的降解而下调 NF- κ B 的表达,发挥抗炎效应。李银平等^[10]研究发现,血必净可在基因水平促进肝组织 PC 的合成,同时降低局部组织 TNF- α 的基因表达,阻断 TNF- α 介导的失控性炎症反应。因此,血必净可能通过抑制 NF- κ B 的表达和活化,抑制炎症因子过度释放,阻断“瀑布样”级联反应,抑制炎症反应,减轻胰腺组织损伤。

血必净还能强效拮抗内毒素,对内毒素诱导单核/巨噬细胞产生的内源性炎症介质失控性释放也有高效的拮抗和阻断作用,从而减轻全身炎症反应^[11-12]。在 SD 大鼠急性坏死性胰腺炎(ANP)合并多器官损伤模型的治疗中,血必净可抑制 ICAM-1 及其配体 LFA-1 表达,减轻肺组织损伤程度和腹水的产生,进而在 ANP 合并多器官损伤病变发展过程中发挥一定的保护作用^[13]。此外,血必净还可能通过调控 Janus 激酶 1/ 信号转导和转录激活因子 6(JAK1/STAT6) 信号通路,促进 M2 型巨噬细胞(具有抗炎、组织修复作用)极化^[14]。现代药理学研究表明,活血化瘀中药能降低炎症状态下毛细血管的通透性,局限化炎症病灶并促进炎症吸收,抑制肉芽肿的形成,增强网状内皮细胞的吞噬和吸附能力,进而促进病变的修复和愈合^[15]。

2 抗氧化作用

持续过度的炎症反应,往往伴随严重的氧化应激,引起氧化还原失衡,产生大量活性氧(ROS),造成组织损伤和炎症迁延。过量的氧自由基(OFR)通过激活脂氧化酶和介导蛋白质、核酸等大分子物质损伤,导致腺泡细胞膜损伤以及胰酶释放,加剧胰腺组织血管通透性,促进细胞因子和血管活性物质的释放,从而引起炎性细胞的浸润聚集、血管内皮的活化和 ICAM-1 表达,加重胰腺损伤。此外, OFR 还可使细胞膜的通透性增加, Ca²⁺ 大量内流,导致溶酶体和线粒体破坏,引起细胞死亡。

丙二醛(MDA)是脂质过氧化物的终产物,是反映脂质过氧化的敏感指标,间接反映细胞的损伤程度;超氧化物歧化酶(SOD)是反映机体清除氧自由基能力的指标,可有效清除氧自由基,使细胞免受损伤。陈卫昌等^[16]报道,监测患者血清 MDA 水平有助于预测 AP 的严重程度,指导临床诊疗。血必净能减少 AP 患者血清 MDA 水平,降低细胞脂质过氧

doi: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.06.031

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81373875);辽宁省教育厅科研项目(L2013349;L2013355)

通讯作者:尚东, Email: tougao1971@163.com

化的程度,清除 OFR;增加保护因子 SOD 的水平和活性,减轻 AP 的炎症反应和胰腺的病理损害^[17]。现代药理学研究表明,红花红色素、赤芍总苷、川芎嗪、丹参素、当归多糖等都具有很强的抗氧化和自由基清除能力,能抑制脂质的过氧化,增加 SOD 和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性,减少氧自由基对机体细胞膜的攻击和破坏^[18]。

3 改善微循环

炎症介质的大量释放和微循环障碍会进一步加速 AP 的发展。AP 发病早期常伴有肾素-血管紧张素(RAS)的激活,血浆中内皮素(ET)、血栓素 A₂(TXA₂)等缩血管物质含量增加,引起微循环灌注不足和有效血容量减少,导致微血栓形成、微循环障碍。此外,组织缺血、缺氧时, H⁺ 及二磷酸腺苷(ADP)等物质增多,可以激活机体凝血系统,导致弥散性血管内凝血(DIC),进而可能引起胰腺组织坏死和 MODS。因此,改善微循环在 AP 的治疗中起着举足轻重的作用。

AP 时 ET 生成增多,可使血管收缩,导致胰腺缺血, OFR 产生增多,增多的 OFR 又可促进血管内皮细胞产生 ET,形成恶性循环。同时 ET 又可引起细胞内钙超载。NO 具有“双刃剑”作用,生理剂量的 NO 可舒张平滑肌,抑制血小板聚集和炎症反应,发挥对机体的保护作用;但是过量的 NO 引起难治性血管扩张,胰腺血流低灌注,同时也可直接对胰腺组织产生毒性作用,加重胰腺微循环障碍^[19]。

曹书华等^[4]研究发现,血必净对血管内皮细胞损伤有明显的保护作用,并呈剂量依赖性,起到早期保护组织的作用,其机制可能是下调 ET 和 NO 水平,阻断 AP 恶化的途径。于春林等^[19]研究表明,血必净注射液能显著降低血清 NO 水平,减轻胰腺组织的损伤。余德刚等^[20]报道,血必净可能通过抑制 TXA₂ 合成酶活性和 TXA₂ 爆发性释放,增强抗氧化酶活性,抑制血小板聚集、降低血黏度,减轻胰腺组织缺血缺氧、炎性因子、OFR 对血管内皮的损伤,从而使 ET 的合成和释放减少,切断了 SAP 病情逐步恶化的途径。孙考成等^[21]报道血必净治疗 SAP 可能是通过调节 ET 和 NO 的分泌,改善 ET/NO 比值,抑制脂质过氧化,保护血管内皮细胞。刘婉丽^[22]报道,血必净可显著降低血浆中 ET 和 NO 水平,缩短病程,提高疗效。付素珍^[23]报道,血必净还可以明显改善 SAP 患者严重的凝血功能障碍。现代药理学研究表明,川芎嗪、阿魏酸(当归的有效成分)、赤芍总苷、红花苷、红花醌苷、丹参素可抗血小板的黏附聚集;抑制血小板 5-羟色胺(5-HT)、TXA₂ 的合成释放并降低 TXA₂ 的生物活性,促进前列环素(PGI₂)的合成及增加其活性,调节 TXA₂/PGI₂ 的平衡,形成抗血栓作用;还可以对抗血管紧张素 E 和血管加压素等物质的缩血管效应,抑制小血管痉挛,扩张小动脉,增加血流量,改善微循环^[24]。此外丹参素可清除胰腺坏死组织,扩张胰腺血管,还能促进胰腺细胞再生^[25]。

4 改善肠黏膜屏障功能

过度的炎症反应使机体处于高度的应激状态,致使肠道机械屏障和免疫屏障受损,肠蠕动能力下降、肠黏膜功能紊乱,造成肠黏膜通透性增加,肠道细菌及内毒素移位,直接进入腹腔、血液和淋巴系统,刺激已活化的炎性细胞释放出

量的炎性因子,触发“瀑布样”级联放大反应,对胰腺等器官造成“二次打击”,引发 SIRS 和 MODS,是 AP 致死的原因之一^[26]。此外,长期禁食、肠道缺血可加剧肠道上皮细胞凋亡或肠黏膜细胞结构破坏,使肠道屏障功能受损,导致腹腔、胰腺等器官继发感染,加剧炎症反应,甚至引发脓毒症^[27]。因此,胃肠道功能可反映 AP 患者的病情严重程度。

研究发现,血必净可促进胃肠蠕动和功能恢复。程爱斌等^[28]报道,在常规治疗基础上联合血必净治疗 SAP,可以改善胃肠功能障碍,减轻炎症反应,缩短胃肠功能恢复时间。田静^[29]报道,应用血必净灌肠(100 mL 血必净加入 100 mL 生理盐水)治疗 AP 肠麻痹,可缓解患者恶心呕吐、腹胀腹痛,加快恢复患者自主排便的能力。王晓等^[30]报道,血必净注射液可明显缩短腹痛、腹胀缓解时间以及肠鸣音恢复时间,减少并发症,缩短住院时间,提高治愈率。

二胺氧化酶(DAO)大部分位于小肠黏膜,其在血浆中的含量极低;D-乳酸是细菌发酵的产物,当肠黏膜通透性增加时,DAO 和 D-乳酸就会通过受损黏膜入血。因此,检测血液中 DAO 和 D-乳酸水平可以反映肠黏膜损伤程度和通透性变化。苏伟等^[31]报道,在 SAP 早期应用血必净,能显著降低血清 DAO 和 D-乳酸水平,对 SAP 大鼠肠黏膜功能损伤起到保护作用。黄奕云等^[32]研究表明,血必净可能通过下调 Toll 样受体 9(TLR9)的表达,抑制信号通路上的 NF-κB 和激活蛋白-1(AP-1)的活性,进而下调促炎因子的基因转录,起到保护 SAP 大鼠肠黏膜屏障的作用。因此,促进胃肠蠕动,加快对肠内毒物的清除,减少胆胰管的压力,可起到抑制酶原激活的作用;同时可以保护肠黏膜屏障,减少肠道细菌移位和内毒素吸收,进一步可抑制炎性细胞的活化和炎性因子的释放,从而抑制 SIRS,减少 MODS。此外,血必净还可增强单核细胞人白细胞 DR 抗原(HLA-DR)的表达,促进机体免疫功能的恢复^[33]。

5 中医认识

祖国医学认为 AP 属中医“腹痛”“脾心痛”“膈痛”等病症范畴;气滞食积或肝胆脾胃湿郁热结,结聚不散,则热毒炽盛、瘀热内阻,可进一步演变为“留瘀化热”“络瘀化毒”的恶性循环,其病机的关键是“实热内蕴,瘀热互结”。气滞、湿结、热盛、血瘀、厥逆、正虚是 AP 的主要病理,而热盛、血瘀又是病情轻重、预后好坏的关键转折点,是 AP 病机本质所在。因此在 AP 的治疗过程中,“解毒通瘀”(清解营血之热毒、通散脏腑之瘀血)疗法宜贯彻始终^[34-35]。

血必净具有活血化瘀、清热凉血、疏通经络、溃散毒邪等作用。方中红花、赤芍活血祛瘀以止痛,赤芍苦微寒兼清血分郁热,共为君药;川芎、丹参助君药活血祛瘀,其中川芎辛温行气止痛,丹参苦微寒清热凉血,善清瘀热,共为臣药;当归补血益阴,活血止痛,为佐药。本方即行血分瘀滞,又解气分郁结;活血而无耗血之虑,行气又无伤阴之弊,为化瘀解毒之良方^[36]。

6 结语

血必净注射液作为一种临床效果显著的中药静脉制剂,能够通过多层次、多环节、多靶点发挥治疗作用,在拮抗炎症

反应和重要器官保护方面发挥着巨大的作用,为临床治疗提供了广阔的应用前景;目前已有关于血必净与大承气汤、清胰汤、生长抑素、乌司他丁等联合应用治疗 AP 的报道,效果良好,值得借鉴和推广。但是中药静脉制剂成分复杂多样,在生产、运输、贮存的过程中易因理化性质改变而出现不溶性的微粒或致敏物质,血必净的药品不良反应也有报道^[37]。因此,为了能使其更好地应用于临床,仍需我们去探究其具体作用机制并进一步避免不良反应发生。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Dambrauskas Z, Giese N, Gulbinas A, et al. Different profiles of cytokine expression during mild and severe acute pancreatitis [J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(15): 1845-1853.
- [3] 王今达, 雪琳. 细菌、内毒素, 炎性介质并治——治疗重症脓毒症的新对策[J]. 中华危重病急救医学, 1998, 10(6): 323-325.
- [4] 曹书华, 王今达. 血必净对感染性多器官功能障碍综合征大鼠组织及内皮损伤保护作用的研究[J]. 中华危重病急救医学, 2002, 14(8): 489-491.
- [5] 徐伟松. 血必净对急性胰腺炎大鼠血清中 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 浓度的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2012, 20(29): 2777-2781.
- [6] 郭敬姝, 王颖. 血必净注射液对重症急性胰腺炎患者血清 TNF- α 、IL-6 及 IL-10 的影响[J]. 中国现代医生, 2013, 51(19): 52-53.
- [7] 林志航, 张国伟, 庄权权. 血必净注射液对重症急性胰腺炎患者的白介素(IL)-10、IL-15 和 IL-18 影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2011, 27(9): 669-671.
- [8] 朱绍辉, 李荣, 李泽信. 血必净治疗重症急性胰腺炎 20 例分析[J]. 中国现代普通外科进展, 2010, 13(4): 321-322.
- [9] 李忠旺, 洪广亮, 孙琦, 等. 血必净对创伤弧菌脓毒症大鼠肺组织核因子- κ B p65 表达作用的研究[J]. 中国急救医学, 2010, 30(10): 905-909, 后插 1.
- [10] 李银平, 乔佑杰, 武子霞, 等. 血必净注射液对脓毒症大鼠蛋白 C 及肿瘤坏死因子基因表达的影响[J]. 中华危重病急救医学, 2007, 19(8): 488-491.
- [11] 张万祥, 李志军, 王今达. 血必净注射液治疗重症急性胰腺炎 42 例疗效观察[J]. 中国急救医学, 2006, 26(8): 635-636.
- [12] 雪琳. SIRS 和 MODS 防治新对策的实验研究——血必净的药效学观察[J]. 中华危重病急救医学, 1997, 9(12): 720-722.
- [13] 孙威, 魏房, 郭琳, 等. 血必净对 ICAM-1 及其配体 LFA-1 在大鼠急性坏死性胰腺炎中表达的影响及意义[J]. 中国基层医药, 2007, 14(12): 1937-1940.
- [14] Liu YC, Yao FH, Chai YF, et al. Xuebijing Injection Promotes M2 Polarization of Macrophages and Improves Survival Rate in Septic Mice [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2015, 2015: 352642.
- [15] 梁显泉, 李志军, 刘红栓, 等. 血必净注射液治疗脓毒症 42 例[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2005, 12(4): 251-252.
- [16] 陈卫昌, 徐晓, 温晓婷, 等. 急性胰腺炎患者血清氧自由基、一氧化氮测定及临床意义[J]. 苏州大学学报(医学版), 2002, 22(4): 428-429.
- [17] 耿小峰, 脱红芳, 彭彦辉, 等. 血必净对大鼠重症急性胰腺炎的治疗作用[J]. 世界华人消化杂志, 2011, 19(24): 2567-2571.
- [18] 陈洁生, 吴申锋, 张宇光, 等. 大承气汤联合血必净注射液治疗早期重症急性胰腺炎的疗效观察[J]. 广州中医药大学学报, 2013, 30(3): 305-308.
- [19] 于春林, 张国志. 血必净对急性胰腺炎大鼠血清一氧化氮的影响[J]. 实用药物与临床, 2015, 18(5): 513-516.
- [20] 余德刚, 庄宝雄, 赵鹏, 等. 血必净注射液对重症急性胰腺炎时血浆内皮素浓度影响的临床研究[J]. 中华危重病急救医学, 2006, 18(3): 187.
- [21] 孙成考, 卞耀臣. 血必净对重症急性胰腺炎患者内皮细胞功能及血浆内毒素影响的临床研究[J]. 中国中医药现代远程教育, 2007, 5(10): 55-57.
- [22] 刘婉丽. 血必净注射液对重症胰腺炎患者血浆内皮素和一氧化氮水平的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(7): 726-728.
- [23] 付素珍. 血必净注射液治疗重症急性胰腺炎凝血功能障碍临床观察[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2009, 16(4): 252-253.
- [24] 郑贵军, 武子霞, 李银平, 等. 脓毒症大鼠血小板膜糖蛋白的表达变化及血必净的干预作用[J]. 中华危重病急救医学, 2008, 20(12): 758-760.
- [25] 王莹, 高丽媛, 王秀英. 血必净注射液对急性胰腺炎治疗的临床研究及影响机制[J]. 中国伤残医学, 2013, 21(2): 96-97.
- [26] 郑晓博, 邹洪, 伍松, 等. 重症急性胰腺炎大鼠肠粘膜免疫屏障功能损伤及早期腹腔引流对其影响的实验研究[J]. 世界科技研究与发展, 2013, 35(6): 739-744.
- [27] 崔立红, 王晓辉, 彭丽华, 等. 早期肠内营养加微生态制剂对重症急性胰腺炎患者疗效的影响[J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25(4): 224-228.
- [28] 程爱斌, 邱方, 安利红, 等. 血必净注射液对重症急性胰腺炎患者治疗价值的临床研究[J]. 新中医, 2010, 42(11): 24-25.
- [29] 田静. 血必净灌肠治疗急性胰腺炎肠麻痹的临床研究[J]. 中医临床研究, 2012, 4(8): 81-82.
- [30] 王晓, 杨国红, 张照兰, 等. 血必净注射液治疗重症急性胰腺炎 25 例临床观察[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2011, 18(6): 350-352.
- [31] 苏伟, 欧娅, 杨智, 等. 血必净注射液对重症急性胰腺炎大鼠肠黏膜屏障损伤的实验疗效[J]. 广州医学院学报, 2012, 40(5): 1-3.
- [32] 黄奕云, 苏伟, 林明, 等. 血必净对 SAP 大鼠 TLR9 信号通路调控肠黏膜炎症反应机制的影响[J]. 中国处方药, 2014, 12(7): 15-17.
- [33] 张畔, 曹书华, 崔克亮, 等. 血必净对多脏器功能障碍综合征单核细胞 HLA-DR 表达影响的研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2002, 9(1): 21-23.
- [34] 沈宇清. 活血化瘀法治疗急性胰腺炎探析[J]. 江苏中医, 1999, 20(1): 7-8.
- [35] 钟亮, 江泳. 大黄牡丹汤治疗急性重症胰腺炎体会[J]. 国医论坛, 2000, 15(1): 11-12.
- [36] 邓中甲. 方剂学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 231-233.
- [37] 赵业清. 血必净注射液的药品不良反应 34 例分析[J]. 临床合理用药杂志, 2015, 8(11): 86-87.

(收稿日期: 2015-09-28)

(本文编辑: 李银平)

欢迎订阅 《中华危重病急救医学》 杂志 CN 12-1430/R