

复方大承气汤对重症急性胰腺炎患者 免疫相关因子表达的影响

王 晖, 朱理玮

(天津医科大学总医院普外科, 天津 300052)

【摘要】 目的 观察中药复方大承气汤对重症急性胰腺炎(SAP)患者免疫相关因子髓系细胞触发受体-1 (TREM-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)表达的影响。方法 将 2007 年 5 月至 2010 年 4 月本院收治的 48 例 SAP 患者随机分为对照组和治疗组, 每组 24 例。两组患者均接受常规综合对症治疗, 对照组加用生理盐水 200 ml 保留灌肠, 治疗组加用复方大承气汤 200 ml 保留灌肠, 均每日 2 次。于治疗 1、4、7 d 采用半定量逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)测定外周血白细胞 TREM-1 mRNA 表达; 用酶联免疫吸附法(ELISA)测定外周血清 TNF- α 、IL-1 β 水平。结果 两组患者治疗 1 d TREM-1 mRNA 表达及 TNF- α 、IL-1 β 水平比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。对照组治疗 7 d TREM-1 mRNA 表达及 TNF- α 、IL-1 β 水平明显低于 1 d 时(均 $P < 0.05$); 治疗组治疗 4 d 和 7 d TREM-1 mRNA 表达及 TNF- α 、IL-1 β 水平均明显低于 1 d 时, 且下降程度均较对照组更为明显(均 $P < 0.05$)。结论 复方大承气汤可通过下调炎症细胞因子的表达, 从而减轻 SAP 患者的全身炎症反应。

【关键词】 胰腺炎, 急性, 重症; 复方大承气汤; 髓系细胞触发受体-1; 肿瘤坏死因子- α ; 白细胞介素-1 β
中图分类号: R285.6; R657.51 文献标识码: A DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2010.05.015

Effects of Fufang Dachengqi decoction (复方大承气汤) on expressions of immunologic factors in patients with severe acute pancreatitis WANG Hui, ZHU Li-wei. Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

【Abstract】 Objective To observe the effects of Fufang Dachengqi decoction (复方大承气汤) on expressions of immune related factors, triggering receptor expressed on myeloid cell-1 (TREM-1), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-1 β (IL-1 β) of patients with severe acute pancreatitis (SAP). **Methods** Forty-eight patients with SAP in Tianjin Medical University General Hospital from May 2007 to April 2010 were randomly divided into control group ($n=24$) and treatment group ($n=24$). The control group received routine comprehensive treatment and retention enema with 200 ml physiological saline, while in the treatment group, the routine comprehensive treatment and retention enema with 200 ml Fufang Dachengqi decoction were given. Retention enema was applied twice a day for 7-14 days in both groups. The TREM-1 mRNA expression of peripheral white blood cell was detected by semi-quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR), and the serum TNF- α and IL-1 β levels of peripheral blood were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) on day 1, 4 and 7 of treatment. **Results** On day 1, the expression of TREM-1 mRNA and the levels of TNF- α and IL-1 β in the two groups did not show significant differences (all $P > 0.05$). On day 7 in control group, the expression of TREM-1 mRNA and the levels of TNF- α and IL-1 β were significantly decreased compared with those on day 1 (all $P < 0.05$). On day 4 and 7 in the treatment group, the expression of TREM-1 mRNA and the levels of TNF- α and IL-1 β were obviously decreased compared with those on day 1 and those in control group (all $P < 0.05$). **Conclusion** Fufang Dachengqi decoction can effectively alleviate systemic inflammation in patients with SAP by down-regulating the expression of TREM-1 mRNA and the levels of TNF- α and IL-1 β .

【Key words】 Severe acute pancreatitis; Fufang Dachengqi decoction; Triggering receptor expressed on myeloid cell-1; Tumor necrosis factor- α ; Interleukin-1 β

重症急性胰腺炎(SAP)起病急、发展快、并发症多、预后差, 病死率高达 10%~15%^[1]。SAP 早期大量炎症细胞因子释放, 导致全身炎症反应综合征(SIRS), 并可进一步导致多器官功能障碍综合征(MODS)^[2], 成为 SAP 患者的第一个死亡高峰。本研究中应用复方大承气汤治疗 SAP, 观察其对患者免疫相关因子髓系细胞触发受体-1 (TREM-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)表达的影响, 报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象: 选择本院 2007 年 5 月至 2010 年 4 月收治的 48 例 SAP 患者, 均符合中国急性胰腺炎(AP)诊治指南的诊断标准^[3]; 排除血液病、恶性肿瘤患者及孕妇。其中男 30 例, 女 18 例; 年龄 21~72 岁, 平均(54±22)岁; 急性生理学及慢性健康状况评分系统 I (APACHE I) 评分 8~12 分; 胆源性 27 例, 酒精性 15 例, 不明原因 6 例。48 例患者按照随机抽样法分为对照组和治疗组, 每组 24 例。两组患者性别、年龄、体重、病因等一般临床情况比较差

作者简介: 王 晖(1976-), 男(汉族), 河北省人, 主治医师。

异无统计学意义(均 $P > 0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法:患者入院后均给予常规综合对症治疗,包括禁食水、重症监护、胃肠减压、抑酸、抑制胰酶分泌、解痉止痛、维持水和电解质平衡、补充血容量、全静脉营养、抗炎、改善循环等^[4]。对照组在常规治疗基础上给予生理盐水 200 ml 保留灌肠,每日 2 次;治疗组在常规治疗基础上,按 SAP 中西医结合诊治常规^[5]的要求给予复方大承气汤[组成:桃仁 10 g,赤芍 10 g,炒莱菔子 30 g,枳实 12 g,厚朴 12 g,芒硝 10 g(冲服),大黄 15 g(后下)]200 ml 保留灌肠,每日 2 次。

1.3 检测指标及方法:治疗 1、4、7 d 取患者外周血 20 ml,用半定量逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)检测白细胞 TREM-1 mRNA 表达;用酶联免疫吸附法(ELISA)检测外周血清 TNF- α 、IL-1 β 水平。

1.4 统计学方法:使用 SPSS 13.0 软件,定量变量资料经 Kolmogorov-Smirnov 检验分析均呈正态分布,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验和单因素方差分析(one-way ANOVA), $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者外周血白细胞 TREM-1 mRNA 表达(表 1):两组治疗 1 d 时 TREM-1 mRNA 表达比较差异无统计学意义。对照组治疗 7 d 时 TREM-1 mRNA 表达明显低于 1 d 时($P < 0.05$);治疗组治疗 4 d 和 7 d TREM-1 mRNA 表达均明显低于 1 d 时,且降低程度较对照组更明显(均 $P < 0.05$)。

表 1 两组 SAP 患者治疗后各时间点外周血白细胞 TREM-1 mRNA 表达($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗 1 d	治疗 4 d	治疗 7 d
对照组	24	1.032 \pm 0.217	0.965 \pm 0.143	0.896 \pm 0.126 ^a
治疗组	24	1.028 \pm 0.196	0.861 \pm 0.138 ^{ab}	0.659 \pm 0.110 ^{ab}

注:与本组治疗 1 d 比较,^a $P < 0.05$,与对照组比较,^b $P < 0.05$

2.2 两组患者外周血血清 TNF- α 水平(表 2):两组治疗 1 d 时 TNF- α 水平比较差异无统计学意义。对照组治疗 7 d 时 TNF- α 水平明显低于 1 d 时($P < 0.05$);治疗组治疗 4 d 和 7 d TNF- α 水平均明显低于 1 d 时,且降低程度较对照组更为明显(均 $P < 0.05$)。

2.3 两组患者外周血血清 IL-1 β 水平(表 3):两组治疗 1 d 时 IL-1 β 水平比较差异无统计学意义。对照组治疗 7 d 时 IL-1 β 水平明显低于 1 d 时($P < 0.05$);治疗组治疗 4 d 和 7 d IL-1 β 水平明显低于 1 d 时,且降低程度较对照组更明显(均 $P < 0.05$)。

表 2 两组 SAP 患者治疗后各时间点外周血清

组别	例数	TNF- α 水平($\bar{x} \pm s$)		
		治疗 1 d	治疗 4 d	治疗 7 d
对照组	24	280.6 \pm 47.6	263.5 \pm 50.7	212.4 \pm 36.1 ^a
治疗组	24	281.9 \pm 48.1	209.8 \pm 42.3 ^{ab}	169.1 \pm 29.9 ^{ab}

注:与本组治疗 1 d 比较,^a $P < 0.05$;与对照组比较,^b $P < 0.05$

表 3 两组 SAP 患者治疗后各时间点外周血

组别	例数	血清 IL-1 β 水平($\bar{x} \pm s$)		
		治疗 1 d	治疗 4 d	治疗 7 d
对照组	24	88.4 \pm 20.1	80.3 \pm 16.2	71.9 \pm 14.8 ^a
治疗组	24	90.7 \pm 19.5	69.5 \pm 18.9 ^{ab}	55.6 \pm 13.7 ^{ab}

注:与本组治疗 1 d 比较,^a $P < 0.05$;与对照组比较,^b $P < 0.05$

3 讨论

SAP 为临床急危重症,病死率高。对 SAP 发病机制的研究已经揭示,胰腺组织缺血/再灌注、细胞内信号转导、组织炎症介质释放等起重要作用^[5],尤其是 SAP 早期细胞因子产生的“瀑布样”级联效应更是促进了在 SAP 的发生发展。采用中西医结合方法,尽早阻止级联放大的炎症反应是治疗的关键,早期清除体内致炎因子特别是 TNF- α 和 IL-1,对改善患者预后具有重要意义^[5-6]。

TREM-1 是表达于中性粒细胞和单核细胞的细胞膜表面受体,它介导的信号转导通路在炎症反应的发生和级联放大中起重要作用^[7-8]。细菌产物如内毒素脂多糖(LPS)通过与 Toll 样受体 4(TLR4)结合,促使 TREM-1 表达上调。一方面,TREM-1 表达上调可进一步上调其下游的 TNF- α 、IL-1 β 、粒-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)等细胞因子的表达,并抑制抗炎症反应因子 IL-10 的表达,从而启动炎症反应;另一方面,TREM-1 所激活的下游细胞因子又能上调其表达。在感染性休克动物模型中阻断 TREM-1 信号转导通路时,部分炎症反应亦被抑制^[7],此时, TNF- α 等细胞因子水平虽较对照组降低,但仍高于正常,动物血循环中白细胞总数并不减少,说明阻断 TREM-1 的信号转导通路后,可部分阻断炎症反应。因此,TREM-1 可能成为理想的抗炎治疗靶点。有研究表明,AP 患者外周血白细胞 TREM-1 mRNA 表达明显高于正常健康人,且与患者病情严重程度密切相关^[9]。提示 TREM-1 在 AP 尤其是 SAP 发生发展中可能起至关重要的作用。

TNF- α 由活化的单核/巨噬细胞产生,可促进炎症部位白细胞的聚集和活化,并释放多种炎症介质(如血小板活化因子、一氧化氮、氧自由基),通过作用于血管内皮,促使白细胞黏附、外渗、毛细血管

渗漏和组织损伤。SAP 时大量 TNF- α 释放,高浓度 TNF- α 作为重要的始发因子在细胞和亚细胞水平上激发一系列级联反应,导致 SIRS 和 MODS 的发生。研究发现,入院 24 h 内,SAP 患者 TNF- α 水平显著高于轻型 AP 和健康志愿者^[10]。

IL-1 是一种促炎症细胞因子,可激活血管内皮细胞和中性粒细胞,增强黏附分子的表达,促进其他细胞因子的释放,并引起各种全身炎症反应。大量临床研究发现,IL-1 中的 IL-1 β 亚类与 AP 关系密切。对 AP 的病情评估和预测具有重要意义^[11];AP 患者体内可以检测到 IL-1 β 升高,其升高幅度与病情严重程度相关,IL-1 β 低浓度时主要上调免疫,浓度过高则导致多种炎症损伤^[12]。SAP 患者血清 IL-1 水平在 1~7 d 显著升高,峰值在 1 d 出现^[13]。IL-1 β 基因 511C/T 位点的多态性可能与 AP 的病情加重有关^[12]。

SAP 患者临床上常出现腹胀、胃肠功能障碍,导致肠道细菌移位及肠源性内毒素血症。常规西医治疗结合胃肠减压对纠正肠道功能衰竭,恢复肠道功能作用有限^[6]。中医理论认为,AP 多表现为肝胆湿热、胃肠热结等证,热毒内闭,通降失调,治以清泄燥热、通里攻下为要。大承气汤是《伤寒论》的经典方剂,具有通里攻下、峻下热结之功效,主治阳明腑实证,是治疗 AP 的主要中药方剂^[14]。既往研究表明,大承气汤有增加腹腔内脏血流量、增强清除氧自由基、减少内毒素池及抑制内毒素诱导某些细胞因子的作用,有助于炎症的消退,反过来能有效恢复肠蠕动,消除肠腔毒物淤积,减少内毒素吸收,形成良性循环^[15]。大承气汤可以抑制内毒素介导的单核/巨噬细胞产生的细胞因子,如 TNF- α 、IL-1、IL-2、IL-8 等,减少这些因子造成的“瀑布”效应,因此,减轻了对靶器官的打击,起到器官保护作用。本研究发现,复方大承气汤可明显下调外周血白细胞 TREM-1 mRNA 表达和血清 TNF- α 、IL-1 β 水平,从而减轻 SAP 患者的全身炎症反应。

综上所述,复方大承气汤通过促进胃肠蠕动,减

轻肠源性内毒素吸收,从而下调 TREM-1 mRNA 表达和血清 TNF- α 、IL-1 β 水平,阻断或部分阻断了炎症细胞因子的“瀑布样”级联效应,进而减轻了 SAP 患者的全身炎症反应,有利于机体免疫调节功能的恢复,避免或减少 SAP 中晚期免疫抑制引起的胰周及全身性感染。

参考文献

- [1] Lee BJ, Kim CD, Jung SW, et al. Analysis of the factors that affect the mortality rate in severe acute pancreatitis. *Korean J Gastroenterol*, 2008, 51(1): 25-33.
- [2] Beger HG, Rau BM. Severe acute pancreatitis: clinical course and management. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(38): 5043-5051.
- [3] 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组. 中国急性胰腺炎诊治指南(草案). *胰腺病学*, 2004, 4(1): 35-38.
- [4] 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(8): 448-451.
- [5] 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(12): 705-707.
- [6] 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(1): 11-13.
- [7] Bouchon A, Facchetti F, Weigand MA, et al. TREM-1 amplifies inflammation and is a crucial mediator of septic shock. *Nature*, 2001, 410(6832): 1103-1107.
- [8] Radsak MP, Salih HR, Rammensee HG, et al. Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in neutrophil inflammatory responses: differential regulation of activation and survival. *J Immunol*, 2004, 172(8): 4956-4963.
- [9] Wang DY, Qin RY, Liu ZR, et al. Expression of TREM-1 mRNA in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*, 2004, 10(18): 2744-2746.
- [10] Pooran N, Indaram A, Singh P, et al. Cytokines (IL-6, IL-8, TNF): early and reliable predictors of severe acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*, 2003, 37(3): 263-266.
- [11] 杨立新, 刘静, 蒋俊明, 等. 细胞因子在急性胰腺炎病情评估和预测中的意义. *中国危重病急救医学*, 2000, 12(7): 435-436.
- [12] 陈先强, 黄鹤光, 周一农, 等. 白细胞介素基因多态性与急性胰腺炎病情程度的关系. *中国危重病急救医学*, 2009, 21(2): 99-102.
- [13] Chen X, Ji B, Han B, et al. NF-kappa B activation in pancreas induces pancreatic and systemic inflammatory response. *Gastroenterology*, 2002, 122(2): 448-457.
- [14] 陈腾, 奉典旭, 李秋营, 等. 大承气汤治疗急性胰腺炎机制的研究进展. *中国中西医结合急救杂志*, 2009, 16(4): 254-256.
- [15] 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(4): 249.

(收稿日期: 2010-08-23)

(本文编辑: 李银平)

欢迎订阅 欢迎投稿

《中国危重病急救医学》杂志

中华医学会主办 中文核心期刊 中国科技论文统计源期刊
全国各地邮局订阅, 邮发代号: 6-58; 定价: 每期 14 元, 全年 168 元
2010 年以前的刊物可在本刊社邮购部购买, 电话: 022-23197150