

DOI:10.3724/SP.J.1008.2009.00428

• 研究快报 •

大黄联合高容量血液滤过早期应用治疗重症急性胰腺炎

邹忠东¹, 王烈¹, 姜胜波^{1,2}, 王瑜^{1*}

1. 南京军区福州总医院普通外科研究所, 福州 350025
2. 福建中医学院, 福州 350003

[摘要] **目的:** 观察大黄联合高容量血液滤过早期应用对重症急性胰腺炎(SAP)的临床疗效。**方法:** 回顾分析2005年6月至2007年12月我科收治的SAP患者31例, 其中12例(对照组)行持续高容量血液滤过, 19例(治疗组)在持续高容量血液滤过治疗的基础上, 辅以大黄浸液胃管注入, 治疗3 d。观察两组患者生命体征及胃肠功能恢复情况, 并测定血浆TNF- α 、IL-6及内毒素的含量。**结果:** 治疗过程中所有患者生命体征平稳, 两组治疗后APACHE II评分、血浆细胞因子含量明显降低, 治疗前后差异有统计学意义($P < 0.05$), 组间差异不明显; 治疗组胃肠功能恢复较早, 有效率明显高于对照组($P < 0.05$); 对照组内毒素的含量于治疗开始后逐渐升高, 而治疗组内毒素的含量在治疗短时间内升高后逐渐降低, 组间差异显著($P < 0.05$)。**结论:** 血液滤过能大量清除血浆炎症介质及细胞因子, 大黄能较好地改善胃肠功能、降低血液内毒素含量, 两者早期联合应用能提高临床疗效。

[关键词] 重症急性胰腺炎; 血液滤过; 大黄; 细胞因子类; 炎症介质; 内毒素类

[中图分类号] R 576.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2009)04-0428-04

Early treatment with high-volume hemofiltration combined with rhubarb for patients with severe acute pancreatitis

ZOU Zhong-dong¹, WANG Lie¹, JIANG Sheng-bo^{1,2}, WANG Yu^{1*}

1. Research Institute of General Surgery, Fuzhou General Hospital, PLA Nanjing Military Area Command, Fuzhou 350025, China
2. Fujian College of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350003

[ABSTRACT] **Objective:** To investigate the effect of early treatment with a combination of rhubarb and high volume hemofiltration for patients with severe acute pancreatitis(SAP). **Methods:** We retrospectively analyzed the 31 SAP patients, who were treated in our department between June 2005 and December 2007. Twelve patients (control group) received high-volume hemofiltration only and the other 19 patients(treatment group)received both hemofiltration and rhubarb-enchyma infused *via* a gastric tube for three days. The vital signs and recovery of gastrointestinal functions were observed in the two groups. The serum concentrations of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) and plasma endotoxin were measured in the two groups. **Results:** The vital signs of all the patients were stable during the treatment. The APACHE II score and serum cytokine concentrations were significantly decreased in the two groups after treatment($P < 0.05$), and there was no significant difference between the treatment group and the control group ($P > 0.05$). Gastrointestinal function of the treatment group recovered earlier, with an effective rate significantly higher than that of the control group($P < 0.05$). The plasma endotoxin of the control group were gradually elevated during the treatment; that of the treatment group increased first and then gradually decreased; and there was significant difference between the two groups($P < 0.05$). **Conclusion:** High-volume hemofiltration can clear the plasma inflammatory mediators and cytokines. Rhubarb can improve the gastrointestinal function and decrease the plasma endotoxin level of SAP patients; early treatment with a combination of both can improve the clinical outcomes of patients.

[KEY WORDS] severe acute pancreatitis; hemofiltration; rhubarb; cytokines; mediators of inflammation; endotoxins

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2009, 30(4): 428-431]

急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是临床常见的急腹症, 尤其是重症急性胰腺炎起病急, 症状重, 并发症多, 病死率高。发病的早期即表现出全身炎症反应综合征(SIRS), SIRS失控则发展为多

[收稿日期] 2008-09-20 **[接受日期]** 2008-11-18

[基金项目] 福建省自然科学基金(2006J0372). Supported by Natural Science Foundation of Fujian Province(2006J0372).

[作者简介] 邹忠东, 硕士, 副主任医师. E-mail: jshb1981@163.com

* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 0591-22859770, E-mail: flyfishwang@hotmail.com

器官功能障碍综合征(MODS)或多器官功能衰竭(MOF),是患者早期死亡的最主要原因。而肠源性细菌移位常导致胰腺及胰周坏死组织继发性感染,成为患者死亡的另一个主要原因。

本研究在早期应用高容量血液滤过(high-volume hemofiltration, HVHF)治疗的同时,给予中药大黄浸液胃管注入治疗,取得较好的临床疗效,现总结报告如下。

1 资料和方法

1.1 临床资料与分组 回顾分析 2005 年 6 月至 2007 年 12 月,我科收治的 SAP 患者 31 例,其中男 20 例,女 11 例,平均年龄(47±6.5)岁(17~83 岁),诊断均符合中华医学会胰腺外科学组 SAP 的临床诊断及分级标准^[1]。SAP 的诱因因为胆道梗阻性 15 例,高脂饮食 6 例,暴饮暴食 2 例,酒精性 4 例,胰腺炎复发 2 例,原因不明 2 例。31 例患者入院时均合并 SIRS,腹胀、腹痛明显,并不同程度伴有肠麻痹、腹水,18 例合并急性成人呼吸窘迫综合征(ARDS),11 例合并急性肾衰竭(ARF),7 例合并急性心衰,7 例合并 MODS。31 例患者中,12 例给予连续性 HVHF 治疗(对照组),19 例在连续性 HVHF 的基础上,辅以大黄浸液胃管注入治疗(治疗组)。两组患者在性别、年龄、临床症状、实验室检查及入院时 APACHE II 评分(急性生理慢性健康状态评分)及各项生化指标上差异均无统计学差异。

1.2 治疗方法

1.2.1 常规治疗 入院后所有患者均在 ICU 监护下,给予常规支持治疗,包括:禁食、持续性胃肠减压、补充血容量、维持水和电解质平衡、全肠外营养支持及预防性应用抗生素等。ARDS 患者行机械通气,13 例患者在床边行腹腔穿刺引流,4 例患者剖腹行胰周引流。

1.2.2 HVHF 方法 于右侧颈内静脉置入双腔导管建立血液通路,机器为连续运转性血泵(Baxter BM 25, Germany),滤器为聚丙烯腈膜(112 m², AN69, Hospal, France),置换液为改良 Port 配方^[2],以前稀释法输入,流量 100 ml/(kg·h),血流量 250~300 ml/min,24 h 不间断,连续应用 3 d,12 h 更换 1 次滤器。治疗开始时一次性静脉注射 100 U/kg 低分子肝素以防止滤器凝血,以后以 8 U/(kg·h)的速度持续抗凝,有出血倾向时停止使用低分子肝素。

1.2.3 大黄的应用 治疗组在上述治疗的基础上,

再用大黄浸液(生大黄 50 g,沸水 100 ml 浸泡 15 min)早晚各 50 ml 胃管注入,注入后夹闭胃管保留 1 h。也可根据患者的情况,每间隔 8 h 重复灌注 1 次。

1.3 观察指标 (1)观察患者呼吸频率、血压、心率、体温等生命体征,并做 APACHE II 评分;(2)观察胃肠功能恢复情况,以肠鸣音和胃肠道耐受胃肠营养的程度为依据,用药后 48~72 h 无肠鸣音恢复或微弱肠鸣音(< 3 次/min)为无效;至中等强度肠鸣音(> 4 次/min)为有效;肠鸣音活跃且能耐受少量胃肠营养为效果良好;(3)分别于治疗前及治疗后第 1、2、3 天各采集静脉血 3 ml,乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝,以 1 500 r/min($r=20$ cm)离心 10 min;ELISA 测定 TNF- α 、IL-6 的含量,鲎试剂偶氮显色法测定内毒素的含量。

1.4 统计学处理 使用 SPSS 14.0 软件进行数据分析,数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,计量资料用 t 检验,计数资料用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床监测指标 随着治疗的开始,所有患者的体温、心率、血压、呼吸频率逐渐下降,整个治疗过程中生命体征平稳,SAP 患者呼吸窘迫、呼吸急促症状逐渐缓解,合并急性心衰者肺部啰音逐渐减少,心功能明显改善,急性肾衰者肾功逐渐好转。对照组治疗前、后 APACHE II 评分分别为(13.7±3.2)、(9.2±2.7),治疗组治疗前、后 APACHE II 评分分别为(13.2±2.5)、(8.9±3.1)。两组治疗前后相比,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗组 APACHE II 评分较对照组降低更明显,但无统计学意义。

2.2 胃肠功能 胃肠功能恢复情况见表 1,对照组疗效良好 2 例、有效 4 例,有效率为 50.0%(6/12);而治疗组疗效良好 13 例、有效 4 例,有效率为 89.5%(17/19),两组差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 细胞因子及内毒素 治疗开始后,两组各时段测得 TNF- α 及 IL-6 的含量较治疗前均有不同程度降低,治疗结束同治疗前相比差异明显,有统计学意义($P<0.05$);治疗组较对照组降低更明显,差异无显著意义。对照组血浆内毒素治疗后逐渐升高,而治疗组血浆内毒素仅短时间内有所增高,从第 2 天开始降低,到第 3 天降至最低,组间差别显著($P<0.05$)。治疗组在治疗前、后内毒素的差异无统计学意义($P>0.05$)。结果见表 1。

表 1 两组治疗前后血浆细胞因子和内毒素含量的变化

Tab 1 Levels of serum cytokines and endotoxin

Index	Before treatment	Time after treatment t/d		
		1	2	3
TNF- α ρ_B /(pg · L ⁻¹)				
Control	345.7 ± 17.5	312 ± 19.3*	223.7 ± 14.5*	185 ± 14.9*
Treatment	350.63 ± 9.2	301 ± 18.0*	220.4 ± 20.1*	170.5 ± 0.6*
IL-6 ρ_B /(pg · L ⁻¹)				
Control	148.3 ± 9.5	102 ± 8.9*	95.4 ± 6.2*	79.4 ± 9.8*
Treatment	145.5 ± 8.8	95 ± 9.4*	88.2 ± 7.1*	70.6 ± 0.2*
Endotoxin z_B /(EU · ml ⁻¹)				
Control	0.92 ± 0.17	0.98 ± 0.23	1.02 ± 0.19	1.07 ± 0.15
Treatment	0.93 ± 0.20	0.96 ± 0.18	0.89 ± 0.20 Δ	0.81 ± 0.19 Δ

* $P < 0.05$ vs before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group

3 讨论

SAP时受损的胰腺组织可作为抗原或炎性刺激物,使免疫系统和炎症反应中活化的细胞产生大量的炎症介质及细胞因子,引起连锁和放大效应,即瀑布效应^[3]。TNF- α 是效应的核心因子,也是最早产生的细胞因子之一^[4],可以诱发IL-6、IL-8及其自身的基因表达,造成促炎因子的失控性释放,IL-6作为SAP早期开始升高的细胞因子,其血清浓度与SAP的严重程度有关。它们介导胰腺和胰腺外器官的损伤,导致SIRS发生。胃肠道是SIRS中的一个靶器官,导致肠黏膜缺血、坏死、上皮脱落、局部免疫功能受损等,使肠道屏障功能破坏,造成细菌、内毒素移位。移位的肠道细菌和内毒素进入血液,进一步刺激活化的中性粒细胞,使循环中的细胞因子再次升高,对全身各脏器造成再次损害,形成所谓的“二次打击”^[5],所以说胃肠道又是SIRS的始动器官,如此恶性循环,最终导致MODS及MOF的发生,这也成为SAP起病后1周内死亡的主要原因。

胰腺以及胰腺周围组织的感染,是SAP患者出现第二个死亡高峰的原因。大量的研究显示,感染的细菌主要来自于胃肠道,Moody等^[6]从胰腺坏死组织中分离的细菌主要为来自消化道的革兰阴性菌,其中以大肠杆菌和金黄色葡萄球菌最常见。至于移位的时间,Schwarz等^[7]发现急性坏死性胰腺炎大鼠模型建立后8h,胰腺感染率为7.7%,发病后16~24h胰腺感染率为76.9%。许多学者也认为,在急性坏死性胰腺炎发病8~16h之间即有肠道细菌移位发生。SAP时,急性应激反应和腹腔内大量炎性液体的刺激,导致肠麻痹的发生。胃肠蠕动减慢为有害菌过度繁殖提供有利条件,而且肠道内大量积气、积液,使肠内压增加,肠道血供减少,加重了肠道屏障功能障碍。这些因素都为细菌移位提

供了条件。所以胰腺炎治疗的关键在于早期阻断炎症的级联反应,阻断SIRS向MODS发展,促进胃肠蠕动,保护胃肠屏障,防止细菌移位。

血液滤过是近年来较有效的治疗SAP的手段之一^[8]。可通过滤膜的吸附和对流等机制非选择性的清除循环中的炎性介质,阻止细胞因子的级联反应,从而阻止SIRS的发生。本研究中,经血液滤过治疗后,所有患者细胞因子的含量明显降低,说明血液滤过可以明显改善急性胰腺炎发病时的炎症反应状态,顺利渡过第一死亡高峰。血滤的同时,还带走了部分热能,使体温迅速下降,机体代谢率下降,这可能是患者发热、心动过速、呼吸急促和神志异常等症状明显改善的重要原因之一^[9]。

中药大黄味苦性寒,可以促进胃肠蠕动,改善肠麻痹状态,一方面可以尽快排除肠内容物,降低肠内压,改善肠道血液循环,消除腹腔间隔综合征的发生^[10],缓解患者腹痛、腹胀等临床症状。另一方面可以清除肠道淤积的有害细菌,加上大黄自身具有清热解毒功效,可抑制肠球菌、大肠杆菌等多种肠道细菌,从而抑制肠道内有害细菌过度繁殖和内毒素的吸收,阻断胃肠道菌群的易位,控制内源性感染。本研究中,血液滤过基础上加用大黄,明显改善了患者腹胀、腹痛等临床症状,治疗效果明显好于对照组,这可能与降低血浆内毒素水平、减少胰腺及胰周继发肠源性感染的概率有关,从而使患者安全渡过第二个死亡高峰的危机。

[参考文献]

[1] 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)[J]. 中华内科杂志, 2004, 43: 236-238.
 [2] 季大玺, 谢红浪, 刘芸, 徐斌, 任冰, 龚德华, 等. 连续性肾脏替代治疗在重症急性肾功能衰竭及多器官功能障碍综合征救治中的应用[J]. 中国危重病急救医学, 1999, 11: 550-553.
 [3] Norman J. The role of cytokine in the pathogenesis of acute

- pancreatitis[J]. Am J Surg, 1998, 175: 76-83.
- [4] Yang J, Murphy C, Denham W, Botchkina G, Tracey K J, Norman J. Evidence of a central role for p38 map kinase induction of tumor necrosis factor alpha in pancreatitis-associated pulmonary injury[J]. Surgery, 1999, 126: 216-222.
- [5] Foitzik T. [Pancreatitis and nutrition. Significance of the gastrointestinal tract and nutrition for septic complications][J]. Zentralbl Chir, 2001, 126: 4-9.
- [6] Moody F G, Haley R D, Muncy D M. Intestinal transit and bacterial translocation in obstructive pancreatitis [J]. Dig Dis Sci, 1995, 40: 1798.
- [7] Schwarz M, Thomsen J, Meyer H, Büchler M W, Beger H G. Frequency and time course of pancreatitis and extrapancreatic bacterial infection in experimental acute pancreatitis in rats[J]. Surgery, 2000, 127: 427-432.
- [8] Pupelis G, Plaudis H, Grigane A, Zeiza K, Purmalis G. Continuous veno-venous haemofiltration in the treatment of severe acute pancreatitis: 6-year experience[J]. HPB (Oxford), 2007, 9: 295-301.
- [9] 宗伟钧, 吴丽颖, 孙文军, 朱青. 连续性静脉-静脉血液滤过对重症急性胰腺炎治疗的临床评估[J]. 中国血液净化, 2004, 3: 562-563, 570.
- [10] 董米连, 施维锦. 生大黄在急性胰腺炎并腹间隔综合征中的应用[J]. 肝胆胰外科杂志, 2004, 16: 204-206.

[本文编辑] 孙岩

· 读者 作者 编者 ·

中草药名称中文、拉丁文及英文对照表(十九)

汉语拼音名	中文名	拉丁名	英文名
Qinguo	青果	<i>Fructus Canarii</i>	Chinese White Olive
Qingxianggui	清香桂	<i>Herba Sarcococcae Ruscifoliae</i>	Fragrant Sarcococca Herb
Qingxiangzi	青葙子	<i>Semen Celosiae</i>	Feather Cockscomb Seed
Qingyedān	青叶胆	<i>Herba Swertiae Mileensis</i>	Mile Swertia Herb
Qinjiao	秦艽	<i>Radix Gentianae Macrophyllae</i>	Largeleaf Gentian Root /Straw-coloured Gentian Root
Qinpi	秦皮	<i>Cortex Fraxini</i>	Ash Bark
Qiongmazi	苘麻子	<i>Semen Abutili</i>	Chingma Abutilon Seed
Qishe	蕲蛇	<i>Agkistrodon</i>	Long-nosed Pit Viper
Qiulixiang	九里香	<i>Folium et Cacumen Murrayae</i>	Common Jasminorange Leaf and Twig
Qiushi	秋石	<i>Sal Preparatum</i>	Prepared Salt
Qiyelian	七叶莲	<i>Caulis et Folium Schefflerae Arboricolae</i>	Scandent Schefflera Stem and Leaf
Quanshen	拳参	<i>Rhizoma Bistortae</i>	Bistort Rhizome
Quanxie	全蝎	<i>Scorpio</i>	Scorpion
Quanyuanyeqinglan	全缘叶青兰	<i>Herba Dracocephali Integrifolii</i>	Dragonhead Herb
Qumai	瞿麦	<i>Herba Dianthi</i>	Pink Herb
Qumaicai	苜蓿菜	<i>Herba Sonchi Arvensis</i>	Field Sowthistle Herb
Rendongteng	忍冬藤	<i>Caulis Lonicerae</i>	Japanese Honeysuckle Stem
Renshen	人参	<i>Radix Ginseng</i>	Ginseng
Rongxu	榕须	<i>Radix Aerio Fici Microcarpae</i>	Smallfruit Fig Aerial Root
Roucongong	肉苁蓉	<i>Herba Cistanches</i>	Desertliving Cistanche
Roudoukou	肉豆蔻	<i>Semen Myristicae</i>	Nutmeg
Rougui	肉桂	<i>Cortex Cinnamomi</i>	Cassia Bark
Ruiren	蕤仁	<i>Nux Prinsepiae</i>	Hedge Prinsepia Nut
Ruixianglangdu	瑞香狼毒	<i>Radix Stellerae</i>	Chinese Stellera Root
Ruxiang	乳香	<i>Olibanum</i>	Frankincense
Sanbaicao	三白草	<i>Herba seu Rhizoma Saururi</i>	Chinese Lizardtail Rhizome or Herb
Sanchaku	三叉苦	<i>Folium et Ramulus Evodiae</i>	Thin Evodia Twig and Leaf
Sanduijie	三对节	<i>Herba Clerodendri Serrati</i>	Serrate Gtorybower Herb
Sanfensan	三分三	<i>Radix Anisodi Acutanguli</i>	Acutangular Anisodus Root
Sangbaipi	桑白皮	<i>Cortex Mori</i>	White Mulberry Root-bark
Sangjisheng	桑寄生	<i>Herba Taxilli</i>	Chinese Taxillus Twig
Sangpiaoxiao	桑螵蛸	<i>OÖ theca Mantidis</i>	Mantis Egg-case
Sangshen	桑椹	<i>Fructus Mori</i>	Mulberry Fruit
Sangye	桑叶	<i>Folium Mori</i>	Mulberry Leaf
Sangzhi	桑枝	<i>Ramulus Mori</i>	Mulberry Twig
Sanjianshan	三尖杉	<i>Folium et Ramulus Cephalotaxi</i>	Fortune Plumyew Twig and Leaf
Sankezhen	三棵针	<i>Radix Berberidis</i>	Barberry Root
Sanleng	三棱	<i>Rhizoma Sparganii</i>	Common Burreed Rhizome
Sanqi	三七	<i>Radix Notoginseng</i>	Sanchi
Sanyeqing	三叶青	<i>Radix Tetrastigmatis Hemsleyani</i>	Hemsley Rockvine Root