

• 论 著 •

丹参川芎嗪注射液治疗重症急性胰腺炎的临床研究

李 聃, 刘召明, 张 华, 崔传宝, 张平平[△]

(齐鲁医药学院药学院, 山东淄博 255213)

摘要:目的 探讨丹参川芎嗪注射液对重症急性胰腺炎(SAP)的临床效果及其对患者血清炎症因子及免疫功能的影响。方法 选取 2015 年至 2016 年该院收治的 120 例 SAP 患者, 根据随机数字表将患者分为观察组($n=60$)及对照组($n=60$), 两组均应用常规性对症治疗, 对照组同时给奥美拉唑静脉滴注治疗, 观察组在对照组基础上应用川芎嗪注射液治疗, 比较两组患者临床治疗效果及治疗前后血清炎症因子水平及免疫功能的变化。结果 观察组患者总有效率高于对照组, 而腹压升高、多器官功能障碍综合征、高淀粉酶血症的发生率低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 两组用药不良反应率比较差异无统计学意义($P>0.05$); 观察治疗后血清白细胞介素-6、IL-8、肿瘤坏死因子- α 水平明显低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 观察组治疗后 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 水平明显高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 川芎嗪注射液能有效降低老年 SAP 患者血清炎症因子水平, 提高 SAP 患者免疫功能, 改善患者预后。

关键词: 丹参川芎嗪注射液; 重症急性胰腺炎; 炎症因子; 免疫功能

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.20.022 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2017)20-3035-03

Clinical research on treating severe acute pancreatitis with Miltiorrhiza and Ligustrazine jection

LI Dan, LIU Zhaoming, ZHANG Hua, CUI Chuanbao, ZHANG Pingping[△]

(School of Pharmacy, Qilu Medical College, Zibo, Shandong 255213, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effects of Salvia Miltiorrhiza and Ligustrazine Injection on serum cytokines and immune function in the patients with severe acute pancreatitis(SAP). **Methods** One hundred and twenty cases of SAP in the hospital from 2015 to 2016 were divided into the observation group($n=60$) and control group($n=60$) according to the random number table. Both groups were treated with conventional symptomatic treatment. The control group was simultaneously given with intravenous infusion of omeprazole, while on this basis the observation group used Ligustrazine Injection treatment. The clinical treatment effects were compared between the two groups. The levels of serum inflammatory factors and immune function in the two groups were compared between before and after treatment. **Results** The total effective rate of the observation group was higher than that of the control group. The incidence rate of multiple organ dysfunction syndrome(MODS), abdominal pressure increase and hyperamylasemia was lower than that of the control group, the difference was statistically significant($P<0.05$); while the adverse drug reaction rate had no statistically significant difference between the two groups($P>0.05$). The levels of serum interleukin-6, IL-8 and tumor necrosis factor- α after treatment in the observation group were lower than those in the control group with statistical difference($P<0.05$); The levels of $CD3^+$, $CD4^+$ and $CD4^+/CD8^+$ in the observation group were significantly higher than those in the control group($P<0.05$). **Conclusion** Ligustrazine Injection can effectively decrease the level of serum inflammatory cytokines in elderly patients with SAP and increases their immune function and improves their prognosis.

Key words: Salvia Miltiorrhiza and Ligustrazine Injection; severe acute pancreatitis; inflammatory factor; immune function

急性胰腺炎(AP)是临床常见的胰腺炎性反应疾病, 具有发病急、病情进展快、并发症多且预后差等特点^[1]。根据 AP 患者病情严重程度可分为轻症急性胰腺炎(MAP)及重症急性胰腺炎(SAP), MAP 患者如治疗不及时可进展为 SAP^[2]。SAP 病情凶险, 发病急, 病情进展快, 患者常伴全身炎性反应, 炎症介质及相关细胞因子进入血液循环后可激活更多炎症介质释放, 引起瀑布级不良反应, 从而形成恶性循环, 引起多器官功能障碍, 如不及时控制炎性反应会增加死亡风险^[3]。此外, 近年研究发现, SAP 患者普遍存在免疫功能低下的情况, 免疫功能低下可增加患者感染风险, 进一步促进炎性反应, 加重患者病情^[4]。积极控制炎性反应, 提高患者免疫功能对改善 SAP 患者预后具有重要的意义。丹参川芎嗪注射液有效成分是丹参素及川芎嗪, 具有促进血液循环、活血化淤、清除氧自由基及减轻炎性反应的作用^[5]。为此, 本研究将探讨丹参川芎嗪注

射液治疗 SAP 的效果, 并探讨其对患者血清炎症因子及免疫功能的影响, 为 SAP 临床治疗提供指导, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年至 2016 年本院收治的 120 例 SAP 患者, 根据随机数字表将患者分为观察组($n=60$)及对照组($n=60$)。观察组中男 34 例, 女 26 例; 年龄 61~82 岁, 平均(66.9 ± 3.9)岁; 发病至送院时间 6~18 h, 平均(12.5 ± 2.8)h, 急性生理慢性健康评分 II (APACHE II 评分) 12~20 分, 平均(14.9 ± 2.5)分。对照组中男 32 例, 女 28 例; 年龄 61~80 岁, 平均(67.2 ± 4.2)岁; 发病至送院时间 6~18 h, 平均(12.8 ± 2.5)h; APACHE II 评分 14~22 分, 平均(16.7 ± 2.8)分。纳入标准: (1) AP 诊断及分类参照中华医学会外科学分会胰腺外科学组 2014 年制定的《急性胰腺炎诊治指南》^[6]; (2) 经影像学诊断提示胰腺出现形态学改变; (3) 血清淀粉酶活性大于

正常值上限 3 倍以上; (4) 患者年龄均 > 60 岁; (5) 均于知情同意下参与研究。排除标准: (1) 合并其他部位慢性或急性感染; (2) 合并肾功能或肝功能不全; (3) 恶性肿瘤者; (4) 自身免疫性疾病者; (5) 近期应用过影响免疫反应机制药物者。两组患者一般资料比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 方法 两组患者入院后行胃肠减压、禁饮禁食, 积极纠正患者酸碱平衡及水电解质紊乱, 吸氧, 密切监测患者心、肺、脑等脏器功能, 应用抗菌药物预防及治疗感染, 行肠外营养支持, 止痛、抑酸, 改善患者机体循环。对照组在上述基础上给奥美拉唑静脉滴注治疗(海南中化联合制药工业股份有限公司; 批号: 20141016), 每次 400 mg, 1 次/12 小时。观察组在对照组基础上加用丹参川芎嗪注射液 10 mL(贵州拜特制药有限公司; 国药准字 H52020959), 加入 0.9% 氯化钠注射液 250 mL, 静脉滴注, 1 次/天, 7 d 为 1 个疗程。

1.3 疗效评价 参考相关文献对患者临床症状进行评价, 治愈: 患者临床症状消失, 血清淀粉酶水平恢复正常; 有效: 临床症状得到有效缓解, 血清淀粉酶水平接近正常; 无效: 临床症状未有明显改善, 患者病情恶化或死亡。总有效率 = (治愈例数 + 有效例数) / 总例数 $\times 100\%$ 。

1.4 观察指标 (1) 预后情况: 记录两组患者腹压升高、多器官功能障碍综合征(MODS)、高淀粉酶血症发生率、用药不良反应率(包括食欲不振、恶心、呕吐、痉挛性腹痛、腹胀、腹痛)。(2) 血清炎性因子: 分别于患者入院时及治疗 7 d 后抽取静脉血 5 mL, 离心处理后留取上清液, 应用酶联免疫吸附试验测定两组血清白细胞介素-6(IL-6)、IL-8、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平。(3) 免疫功能: 分别于患者入院时及出院时抽取外周静脉血, 采用 Ficoll 密度梯度离心法分离单核细胞, 采用磷酸盐缓冲液(PBS) 洗涤后分别加入 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 单克隆抗体, 在室温下静置 30~60 min, 小牛血清封闭后, 加入异硫氰酸

荧光素标记的二抗, 应用流式细胞仪测定患者外周血 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 细胞水平。

1.5 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件对数据进行统计分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本的 t 检验, 治疗前后的比较采用配对 t 检验; 计数资料以 $[n(\%)]$ 表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者治愈率、并发症发生情况比较 观察组患者总有效率高于对照组, 而腹压升高、MODS、高淀粉酶血症的发生率低于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 而两组用药不良反应率比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 1。

表 1 两组患者治愈率、并发症发生情况比较[n(%)]						
组别	<i>n</i>	总有效率	腹压升高	MODS	高淀粉酶血症	用药不良反应率
观察组	60	58(96.67)	1(1.67)	1(1.67)	1(1.67)	3(5.00)
对照组	60	48(80.00)	8(13.33)	7(11.67)	7(11.67)	6(10.00)
χ^2		8.086	5.886	4.821	4.821	1.081
<i>P</i>		0.004	0.015	0.028	0.028	0.298

2.2 两组患者治疗前后炎性因子水平比较 两组治疗前血清 IL-6、IL-8、TNF- α 水平比较差异无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗后血清 IL-6、IL-8、TNF- α 水平较治疗前明显下降, 且观察组明显低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 2。

2.3 两者患者治疗前后免疫功能指标比较 两组患者治疗前 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 治疗后观察组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 3。

表 2 两组患者治疗前后炎性因子水平比较($\bar{x} \pm s$)													
组别	<i>n</i>	hs-CRP(mg/L)				IL-8(ng/L)				TNF- α (ng/L)			
		治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
观察组	60	56.98 $\pm$ 6.12	12.25 $\pm$ 3.26	49.967	0.000	11.85 $\pm$ 3.42	4.52 $\pm$ 0.85	16.112	0.000	82.45 $\pm$ 3.48	42.22 $\pm$ 5.96	45.152	0.000
对照组	60	56.72 $\pm$ 5.89	26.78 $\pm$ 4.33	31.724	0.000	11.90 $\pm$ 3.26	7.89 $\pm$ 1.36	8.793	0.000	82.60 $\pm$ 5.36	68.96 $\pm$ 7.88	11.086	0.000
<i>t</i>		0.237	20.765			0.082	16.276			0.182	4.046		
<i>P</i>		0.813	0.000			0.935	0.000			0.856	0.000		

表 3 两者患者治疗前后免疫功能指标比较($\bar{x} \pm s$)													
组别	<i>n</i>	CD3 ⁺ (%)				CD4 ⁺ (%)				CD4 ⁺ /CD8 ⁺			
		治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
观察组	60	62.52 $\pm$ 4.92	69.14 $\pm$ 3.58	8.427	0.000	49.52 $\pm$ 4.02	44.85 $\pm$ 3.96	6.410	0.000	1.68 $\pm$ 0.25	2.15 $\pm$ 0.35	8.464	0.000
对照组	60	62.82 $\pm$ 4.75	78.52 $\pm$ 5.02	17.597	0.000	48.92 $\pm$ 4.33	58.22 $\pm$ 5.42	10.384	0.000	1.69 $\pm$ 0.22	2.86 $\pm$ 0.48	17.164	0.000
<i>t</i>		0.340	11.784			0.787	15.463			0.233	9.258		
<i>P</i>		0.735	0.000			0.433	0.000			0.816	0.000		

3 讨 论

SAP 发生过程中, 炎性反应递质级联反应引起的全身炎性反应是重要的病理生理过程, 细胞因子及炎症介质在 SAP 发生机制中的作用已得到认可。SAP 发生是促炎因子过度释放及抑炎因子生成减少的过程, IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 作为促炎因子在 SAP 发生过程中起到重要的作用, TNF- α 可诱导 IL-6、IL-8 等细胞因子生成, 并导致各种促炎因子释放, 引起

“瀑布”级联反应, 并可促使白细胞黏附、趋化, 增加血管内皮通透性, 损伤血管微循环^[7]。IL-6 可诱导急性相蛋白反应, 加剧炎性反应, 加重 SAP 全身病情, 并可正向反馈于 TNF- α 从而形成恶性循环^[8]。IL-8 是近年新发现的炎性因子, 其作用是介导生物学活性吸引级激活中性粒细胞, 从而激活炎症反应^[9]。IL-10、TGF- β 作为抗炎因子可抑制炎性因子生成, 当机体发生外伤或感染时机体抑炎因子不足以与炎性因子抗衡, 会导致炎

性因子大量生成,使机体形成全身炎性反应症状,最终引起 SAP 的发生^[10]。

近年大量研究发现,SAP 发生后会激活巨噬细胞而释放炎症介质,导致细胞因子网络级免疫功能紊乱^[11-12]。CD4⁺ 细胞可分为 Th1 和 Th2 细胞,它们具有不同的细胞释放形式。Th1 可释放 IFN- γ ,并刺激单核细胞分泌 IL-6、IL-8、TNF- α 等促炎因子生成,而 Th2 可刺激 IL-4、IL-10 释放,而 IL-4、IL-10 对 Th1 细胞具有抑制作用^[13]。在正常情况下,Th1/Th2 处于动态平衡,当机体受到创伤、感染等应激因素影响后,Th2 可向 Th1 细胞转化,导致机体炎性因子水平升高^[14]。因此通过改善 SAP 患者免疫功能能有效调节机体炎性反应,进而起到抗炎效果。

丹参川芎嗪注射液主要由于丹参、川芎组成,具有活血化瘀、增强免疫功能、消炎抗炎及改善微循环的作用^[15]。本研究观察组患者应用丹参川芎嗪注射液治疗后总有效率高于对照组,而腹压升高、MODS、高淀粉酶血症的发生率低于对照组,提示丹参川芎嗪注射液能有效提高 SAP 患者治疗效果,且不会增加患者用药不良反应率。其治疗机制考虑如下:(1)丹参川芎嗪注射液具有活血化瘀,保护血管内皮功能,抑制氧自由基及内皮细胞生成,改善血液微循环,减轻胰腺组织缺氧、缺血,直接消除自由基,抑制炎性因子及血管通透性;(2)丹参川芎嗪注射液可改变血液流变性,增加胰腺组织灌注量,减少胰酶释放,减轻胰腺组织病变。本研究治疗后观察组血清 IL-6、IL-8、TNF- α 水平明显低于对照组,而 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平显著高于对照组,提示丹参川芎嗪注射液能有效提高 SAP 患者免疫功能,抑制炎性因子生成。考虑可能原因:丹参川芎嗪注射液可通过影响 T 淋巴细胞功能及促进 T 细胞在胸腺的发育,从而促进 Th1 细胞向 Th2 细胞转化,并最终使 Th1/Th2 处于动态平衡,使机体炎性反应得以抑制,减轻炎性因子对胰腺组织的损伤,减轻胰腺血管通透性,进而改善患者预后。

综上所述,丹参川芎嗪注射液能有效降低老年 SAP 患者血清炎性因子水平,提高 SAP 患者免疫功能,改善患者预后。

参考文献

- [1] 刘建,李非.急性胰腺炎患者的诊治及预后[J].中华肝胆外科杂志,2016,22(10):714-718.
- [2] 高明,项和平,张长乐,等.急性胰腺炎患者外周血 α -MSH、TNF- α 、PCT 的动态检测及临床意义[J].中华急诊医学杂志,2015,24(4):431-434.
- [3] 王绥能,龙育儒,曹小恒,等.康胰汤治疗急性胰腺炎大鼠模型的效果[J].中国老年学杂志,2016,36(15):3640-3642.
- [4] 唐潮流,周华玲,齐江彤,等.丹参注射液联合生长抑素治疗老年急性胰腺炎疗效及对血淀粉酶的影响[J].中国老年学杂志,2015,35(20):5847-5848.
- [5] 林飞克,姜翔,陈湖浙.丹参川芎嗪注射液治疗高脂血症性急性胰腺炎的临床观察[J].中国中医药科技,2016,23(3):349-350.
- [6] 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 版)[J/CD].中华肝脏外科手术学电子杂志,2015,14(3):195-196.
- [7] 陈其奎.急性胰腺炎与全身炎性反应综合征、多器官功能衰竭的关系及其防治策略[J].中华消化杂志,2016,36(10):656-658.
- [8] 阮继刚,孙金玲,臧媛,等.急性胰腺炎的病因及临床特征分析[J].宁夏医科大学学报,2016,38(7):791-794.
- [9] Yang YZ,Xiang Y,Chen M,et al. Clinical significance of dynamic detection for serum levels of MCP-1, TNF- α and IL-8 in patients with acute pancreatitis[J]. Asian Pac J Trop Med,2016,9(11):1111-1114.
- [10] Concepción-Martin M,Gómez-Oliva C,Juanes A,et al. IL-6, IL-10 and TNF- α do not improve early detection of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography acute pancreatitis;a prospective cohort study[J]. Sci Rep, 2016,19(4):33492-33495.
- [11] Zheng YS,Wu ZS,Zhang LY,et al. Nicotine ameliorates experimental severe acute pancreatitis via enhancing immunoregulation of CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells[J]. Pancreas,2015,44(3):500-506.
- [12] Yang Z,Zhang Y,Dong L,et al. The reduction of peripheral blood CD4⁺ T cell indicates persistent organ failure in acute pancreatitis[J]. PLoS One,2015,10(5):e0125529.
- [13] Zhulai GA,Oleinik EK,Ostrovskii KA,et al. Alterations of lymphocyte subsets and indicators of immune suppression in patients with acute pancreatitis[J]. Eksp Klin Gastroenterol,2014,3(9):21-25.
- [14] Hong YP,Chen C,Guo WY,et al. Effects of castanospermine on inflammatory response in a rat model of experimental severe acute pancreatitis[J]. Arch Med Res,2016,47(6):436-445.
- [15] 王瑜.丹参川芎嗪注射液的临床应用研究进展[J].天津药学,2015,27(4):53-55.

(收稿日期:2017-02-10 修回日期:2017-04-27)

(上接第 3034 页)

- [12] 喻都,肖海军,薛锋,等.个体化手术入路治疗后侧 Pilon 骨折 14 例近期临床疗效评价[J].生物骨科材料与临床研究,2016,13(4):14-17.
- [13] Paluvadi SV,Lal H,Mittal D,et al. Management of fractures of the distal third tibia by minimally invasive plate osteosynthesis - A prospective series of 50 patients[J]. J Clin Orth Tra,2014,5(3):129-136.
- [14] Kritsaneephaiboon A,Vaseenon T,Tangtrakulwanich B.

Minimally invasive plate osteosynthesis of distal tibial fracture using a posterolateral approach:a cadaveric study and preliminary report[J]. TInt Orthop,2013,37(3):105-111.

- [15] 樊良,金以军,何磊,等.胫骨远端前内侧入路双锁定加压钢板内固定治疗复杂 Pilon 骨折[J].中医正骨,2013,25(7):55-57.

(收稿日期:2017-02-16 修回日期:2017-05-11)