

• 综述 •

大承气汤治疗急性胰腺炎机制的研究进展

陈 腾¹, 辜典旭¹, 李秋营¹(综述), 张静洁²(审校)

(1. 上海中医药大学附属普陀医院, 上海 200062; 2. 上海中医药大学附属龙华医院, 上海 200032)

【关键词】 急性胰腺炎; 大承气汤; 实验研究

中图分类号: R289.5 文献标识码: A DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2009.04.027

急性胰腺炎(AP)以胰腺局部炎症反应为主要特征,可伴有其他器官功能障碍,其证候表现复杂。中医认为本病多表现为肝胆湿热、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。近年来大承气汤在 AP 治疗中显示了独特的优势^[1]。现将近年以大承气汤为基础方剂治疗 AP 作用机制的研究成果综述如下。

1 抑制胰腺腺泡细胞内钙超载

在 AP 诸多发病环节中,胰腺腺泡细胞内酶原异常激活引起的自身消化是公认的早期事件。而各种病因引起的 Ca^{2+} 浓度持续升高以及腺泡细胞钙超载可能是 AP 早期胰酶异常激活的重要始动因素。1995 年 Ward 等^[2]提出胰腺腺泡细胞内钙超载是 AP 发病“扳机点”的假说,使“腺泡钙超载学说”成为 AP 研究的热点。近年 Mooren 等^[3]发现,在结扎胰管所致的 AP 模型中腺泡细胞内游离钙离子($[\text{Ca}^{2+}]_i$)浓度出现升高,正常钙信号破坏,伴有血清胰酶水平及酶原活性增高,这些现象可被钙螯合剂阻断。这说明胰腺腺泡细胞内钙信号改变直接参与了 AP 的发生。

国内有学者从胰腺腺泡细胞钙超载角度研究大承气汤对 AP 胰腺细胞的保护作用。邓力琨等^[4-5]以大承气汤加减方柴芩承气汤灌胃 SD 大鼠制备含药血清,经激光共聚焦显微镜检测发现,在 AP 中胰腺腺泡细胞内钙荧光强度明显增强,提示腺泡细胞 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 升高,而柴

芩承气汤含药血清可抑制 AP 大鼠胰腺腺泡细胞内 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 升高。同时将 AP 组和假手术组大鼠胰腺腺泡细胞分离,与上述含药血清共同孵育,经四甲基偶氮唑盐(MTT)法检测发现 5% 和 10% 含药血清均可提高 AP 大鼠胰腺腺泡细胞存活率,且 10% 含药血清比 5% 含药血清对胰腺腺泡细胞存活率的提高作用更强。经药物血清处理后,AP 大鼠腺泡细胞淀粉酶分泌水平明显降低,显著低于普通血清对照组,说明中药通过抑制胰腺腺泡细胞内钙超载发挥其保护作用。

胰腺腺泡细胞内 Ca^{2+} 主要来源于线粒体和肌质网中的钙库,生理情况下腺泡细胞肌质网 ATP 酶(SERCA)功能正常,能及时将细胞内 Ca^{2+} 泵回钙库。钙超载学说认为,AP 的腺泡细胞 SERCA 活性降低,不能及时将 Ca^{2+} 从胞质中泵回钙库,引起钙超载;而细胞内升高的 Ca^{2+} 又作用于钙依赖性通道,导致细胞外 Ca^{2+} 内流,使细胞内钙超载加重。SERCA 包括 SERCA1、SERCA2 和 SERCA3 共 3 个亚型, SERCA3 在胰腺组织不表达。薛平等^[6]应用蛙皮素腹腔注射诱导大鼠 AP 模型,经聚合酶链反应(PCR)检测发现,腺泡细胞 SERCA2 mRNA 表达在 AP 模型中明显低于正常组,经柴芩承气汤治疗后,胰腺腺泡细胞 SERCA2 mRNA 表达较 AP 模型组明显上调,而大鼠腺泡细胞内 Ca^{2+} 的荧光强度明显减弱,大鼠胰腺组织的病理学评分也低于模型组。说明柴芩承气汤可以通过上调 SERCA2 的 mRNA 表达,降低胰腺细胞内钙超载,进而减轻胰腺组织病理学改变。

2 诱导腺泡细胞凋亡

AP 早期病理学变化表现为胰腺腺泡细胞损伤,随后炎症介质和炎性细胞浸润,进一步影响疾病严重程度。在胰腺组织活检中发现,AP 中存在腺泡细胞

凋亡现象,且与病情严重程度有关,而正常胰腺组织中未观察到凋亡细胞^[7]。可见胰腺腺泡细胞凋亡是一种保护性反应,由凋亡代替细胞坏死可减轻疾病的损害程度。Yasuda 等^[8]发现,在 4 种大鼠急性坏死性胰腺炎(ANP)模型中都有大量坏死的腺泡细胞,很少有凋亡细胞;而在急性水肿性胰腺炎中却有大量凋亡细胞,仅有少量坏死细胞。近年又有学者证实,采用 1-氟-2-羧基-3-丁烯诱导胰腺腺泡细胞凋亡可减轻雨蛙肽诱导大鼠 AP 严重程度^[9]。这些都说明 AP 中胰腺细胞的凋亡率与胰腺炎症严重程度呈负相关,腺泡细胞凋亡的这种自我保护作用可能阻止急性水肿性胰腺炎发展为 ANP。

尚东等^[10]研究发现,重症急性胰腺炎(SAP)大鼠在经茵陈承气汤干预后,胰腺腺泡细胞凋亡率明显高于模型组,而胰腺的病变程度较轻,坏死、出血明显减少,血清淀粉酶和白细胞介素-6(IL-6)、IL-8 等炎症介质水平也下降;同时中药组大鼠胰腺细胞中凋亡基因 Bax 的表达明显高于模型组。说明茵陈承气汤通过使凋亡基因 Bax 表达上调,促使已受损的腺泡细胞发生凋亡,从而减轻腺泡细胞坏死,减少胰酶及炎症介质的释放,防止病情恶化。

3 调控转录因子和炎症因子

SAP 时大量炎症介质介导的全身炎症反应综合征(SIRS)以及微循环障碍是引起胰外器官损伤的关键环节,被激活的细胞因子、坏死分解产物、内毒素、氧化代谢产物等通过炎症介质复杂的网络,其效应级联放大,导致胰腺损害和 SIRS。核转录因子- κB (NF- κB)是属于 Rel 家族的转录因子,能和许多基因启动子区域的固定核苷酸序列结合,参与调节机体免疫、炎症反应、细胞分化。在正常胰腺中检测不到 NF- κB 活性,在

基金项目:国家自然科学基金资助项目

(30701136);上海市科委课题(05QMX1450)

通信作者:李秋营, Email: smartliqy@163.com

作者简介:陈 腾(1961-),男(汉族),福建省人,主任医师。

SAP 中胰腺腺泡内 NF- κ B 活化,且其活化同细胞因子、炎症因子的表达呈正相关^[11]。

多项研究表明,大承气汤可通过抑制 NF- κ B 活性,下调肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-1、IL-6、IL-10 等炎症因子表达,减轻 AP 时胰腺本身及肺、空肠等胰外器官炎症反应^[12-14]。李永红等^[13]发现经柴苓承气汤干预后,SAP 大鼠血白细胞计数和血淀粉酶均明显降低,胰腺组织水肿、炎性细胞浸润、出血、坏死和总积分情况也明显好转,同时承气汤组血清 TNF- α 、IL-6 含量下降,胰腺组织中 NF- κ B p65 阳性细胞吸光度值较 ANP 组显著降低。提示柴苓承气汤可通过减少血清 TNF- α 及 IL-6 含量,降低胰腺 NF- κ B 活性而减轻胰腺病理损害。邬林泉等^[14]发现,在牛胆酸诱导的大鼠 SAP 模型中,胰腺、肺和空肠组织病理损伤严重,茵陈承气汤干预后损伤明显改善;而且中药组胰腺、肺和空肠组织 NF- κ B 活性及 TNF- α 、IL-10 表达水平均较模型组明显降低。这也表明茵陈承气汤能通过抑制 NF- κ B 活性和 TNF- α 、IL-10 等的表达引起炎症反应,从而减轻胰腺病变及肺损伤、空肠损害等胰外病变。

4 防治毛细血管渗漏综合征

在 SAP 中,由于各种致病因素损害毛细血管内皮屏障,大量血管内容量外渗到第三间隙,导致重要脏器如肺、脑、肠等部位水肿、胸腹水和广泛的后腹膜水肿,最终导致多器官功能障碍综合征(MODS)^[15]。研究已表明,经内皮细胞介导的水转运障碍是 SAP 时毛细血管通透性升高的重要环节。水通道蛋白 1 (AQP1) 是第一个被发现的水通道蛋白,具有选择性介导细胞膜内外水转运的功能,对毛细血管内外水的转运起主导作用^[16]。体外实验证实,炎症细胞因子 TNF- α 和 IL-1 β 可以下调肺毛细血管内皮细胞 AQP1 的表达,使肺泡-毛细血管间的水转运障碍加重^[17]。而大承气汤可通过抑制毛细血管通透性,防治毛细血管渗漏发挥以下作用。

4.1 减轻 AP 相关性肺损伤: SAP 中,肺脏是最易受侵害的胰外脏器,相关性肺损伤是常见的并发症。在 SAP 中,许多炎症介质和细胞因子如 TNF- α 均可损伤血管内皮屏障,导致微血管通透性增加,大量蛋白质渗入肺泡,表面张力降

低,出现进行性低氧血症和呼吸困难。血小板活化因子(PAF)是一种强效生物活性磷脂,可引起血小板聚集、中性粒细胞聚集和释放,产生大量炎症介质。研究发现,在 SAP 中,局部肺组织 PAF 积聚几乎与肺损伤同时出现,引起肺毛细血管通透性增加和组织水肿。王国品等^[18]发现,柴苓承气汤加味银杏叶可使 SAP 患者低氧血症发生情况、腹痛缓解时间、肠鸣恢复时间和急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的发生率明显降低;治疗 72 h 后患者血中炎症介质 PAF、IL-1 和 TNF- α 的水平明显下降。这也提示该中药可能通过抑制炎症介质 PAF、IL-1、TNF- α 的表达,减轻肺毛细血管通透性和组织水肿,防治 SAP 相关性肺损伤。

4.2 保护肠黏膜屏障: 肠道是人体最大的消化和免疫器官,正常肠黏膜屏障由机械屏障、化学屏障、生物屏障和免疫屏障组成。在 SAP 中,机体应激反应过度可使肠道黏膜屏障遭到破坏,肠黏膜通透性明显增高,肠道内细菌和内毒素穿越受损的肠道黏膜至肠道外组织,引起内皮细胞活化,炎症介质和细胞因子释放,引发 SIRS 和 MODS^[19]。黄旻等^[20]报道在大鼠 SAP 模型中,柴苓承气汤可使胰腺和肠道组织病理学改变明显减轻,同时大鼠小肠绒毛高度及黏膜厚度明显增加,大鼠肠黏膜上皮细胞凋亡明显低于模型组。说明柴苓承气汤能通过抑制 SAP 早期大鼠肠黏膜上皮细胞的凋亡,增加肠绒毛高度及黏膜厚度,减轻肠壁水肿和肠道毛细血管渗漏,发挥肠黏膜屏障保护作用。

5 影响迷走神经和神经递质

机体在受到强烈应激时能通过迷走神经和神经递质发挥作用,影响机体的功能,实现脏器保护,被称之为“迷走神经胆碱能抗炎通路”。体外实验证实,乙酰胆碱(Ach)通过转录后机制抑制巨噬细胞所产生的致炎因子 IL-1、IL-6、IL-8 释放。血清乙酰胆碱酯酶(TChE)是 Ach 的水解酶,乙酰胆碱转移酶(ChAT)是 Ach 的合成酶,其血清浓度能反映 Ach 的浓度变化。薛平等^[21]采用牛胆酸胰胆管逆行注射法诱导 SAP 大鼠模型,结果显示 SAP 组较假手术组血清 IL-6、TNF- α 及 TChE 升高,血清 ChAT 降低;血清 IL-6、TNF- α 与 TChE 呈正相关,与 ChAT 呈负相关。经中药柴苓承气汤治疗后血清 IL-6、TNF- α 较 SAP

组减少,血清 ChAT 较 SAP 组高,伴有血淀粉酶、白细胞、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)和乳酸脱氢酶(LDH)等明显降低。说明柴苓承气汤可在 AP 中通过上调血清 ChAT 促进 Ach 合成,下调 TChE 抑制 Ach 分解,最终使 Ach 水平增加。从而通过刺激迷走神经胆碱能抗炎通路缓解 SAP 迷走神经受到的抑制作用,减轻炎症反应,从而减少脏器功能受损。

综上所述,大承气汤在 AP 中的作用效果肯定,有关其作用机制的研究涉及胰腺腺泡细胞、胰腺炎动物模型和临床研究等多角度,细胞、蛋白和基因等多水平,说明大承气汤可通过多方面发挥治疗 AP 的作用。

参考文献

- [1] 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[J].中国中西医结合急救杂志,2007,14(1):11-13.
- [2] Ward JB, Petersen OH, Jenkins SA, et al. Is an elevated concentration of acinar cytosolic free ionised calcium the trigger for acute pancreatitis [J]? Lancet, 1995, 346(8981):1016-1019.
- [3] Mooren FCh, Hlouschek V, Finkes T, et al. Early changes in pancreatic acinar cell calcium signaling after pancreatic duct obstruction [J]. J Biol Chem, 2003, 278(11):9361-9369.
- [4] 邓力晖,杨晓楠,夏庆.柴苓承气汤对急性胰腺炎大鼠胰腺腺泡细胞的保护作用及其机制[J].中西医结合学报, 2008, 6(2):176-179.
- [5] 邓力晖,杨晓楠,黄蕾,等.柴苓承气汤对急性胰腺炎大鼠腺泡细胞外分泌功能的影响[J].四川大学学报(医学版), 2008, 39(4):555-557.
- [6] 薛平,邓力晖,张肇达,等.柴苓承气汤减轻急性胰腺炎大鼠胰腺钙超载的机制研究[J].中西医结合学报, 2008, 6(10):1054-1058.
- [7] Campo GM, Avenoso A, Campo S, et al. Chondroitin-4-sulphate reduced oxidative injury in caerulein-induced pancreatitis in mice; the involvement of NF-kappaB translocation and apoptosis activation [J]. Exp Biol Med (Maywood), 2008, 233(6):741-752.
- [8] Yasuda T, Takeyama Y, Ueda T, et al. Breakdown of intestinal mucosa via accelerated apoptosis increases intestinal permeability in experimental severe acute pancreatitis [J]. J Surg Res,

- 2006, 135(1):18-26.
- [9] Cao Y, Adhikari S, Clément MV, et al. Induction of apoptosis by crambene protects mice against acute pancreatitis via anti-inflammatory pathways [J]. Am J Pathol, 2007, 170(5):1521-1534.
- [10] 尚东, 关凤林, 陈海龙, 等. 茵陈承气汤对大鼠急性出血坏死性胰腺炎腺泡细胞凋亡及调控基因的影响[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2002, 8(2):70-73.
- [11] 张红, 李永渝, 吴威中. 核因子- κ B 及钙超载与急性胰腺炎[J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16(12):764-767.
- [12] 薛育政, 刘宗良, 黄中伟, 等. 核转录因子- κ B 在大鼠重症急性胰腺炎中的表达[J]. 中国危重病急救医学, 2007, 19(3):176-177.
- [13] 李永红, 黄宗文, 薛平, 等. 柴芩承气汤对急性坏死性胰腺炎大鼠胰腺核因子- κ B 活化的影响[J]. 中西医结合学报, 2008, 6(2):180-184.
- [14] 郭林泉, 张成雷, 罗志强, 等. 茵陈承气汤对大鼠重症急性胰腺炎 NF- κ B 活性及炎症介质表达的影响[J]. 江西医学院学报, 2008, 48(2):29-31.
- [15] Al Mofleh IA. Severe acute pancreatitis: pathogenetic aspects and prognostic factors [J]. World J Gastroenterol, 2008, 14(5):675-684.
- [16] Matsuzaki T, Tajika Y, Ablimit A, et al. Aquaporins in the digestive system [J]. Med Electron Microsc, 2004, 37(2):71-80.
- [17] 谢艳萍, 陈才平, 王建春, 等. 脂多糖、肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素- 1β 对鼠肺微血管内皮细胞水通道蛋白-1 表达的影响[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2005, 4(2):142-145.
- [18] 王国品, 滕晓琨, 杨莉, 等. 加味柴芩承气汤对重症急性胰腺炎肺损伤的作用[J]. 世界华人消化杂志, 2006, 14(26):2636-2639.
- [19] 刘晓臣, 彭燕. 肠屏障功能障碍与重症急性胰腺炎[J]. 世界华人消化杂志, 2006, 14(32):3131-3135.
- [20] 黄炎, 吴小翎. 柴芩承气汤对大鼠重症胰腺炎肠道屏障功能的影响[J]. 疑难病杂志, 2008, 7(10):588-590.
- [21] 薛平, 黄宗文, 张鸿彦, 等. 柴芩承气汤对重症急性胰腺炎大鼠胆碱能抗炎通路的影响[J]. 四川大学学报(医学版), 2006, 37(1):66-68.

(收稿日期: 2009-05-11)

(本文编辑: 李银平)

• 经验交流 •

血液灌流联合血液透析治疗 9 例慢性肾功能衰竭脑病患者分析

王龙湘¹, 陶功意²

(1. 湖南浏阳市人民医院血液净化中心, 湖南 浏阳 410300; 2. 湖南浏阳市人民医院药剂科)

【关键词】 肾功能衰竭, 慢性; 头孢他啶; 脑病; 血液灌流; 血液透析

中图分类号: R256.5 文献标识码: B DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2009.04.028

慢性肾功能衰竭(肾衰, CRF)患者免疫功能低下, 易继发感染, 因此, 抗生素的应用不可避免。但 CRF 患者应用头孢他啶时, 由于其半衰期延长易蓄积并发脑病。2007 年 1 月—2008 年 12 月, 本院应用血液灌流(HP)联合血液透析(HD)治疗 CRF 头孢他啶性脑病患者, 取得良好效果, 报告如下。

1 临床资料

1.1 病例: 男 6 例, 女 3 例; 年龄 65~72 岁, 平均 70.2 岁。患者经 X 线胸片、心电图、肾功能、电解质等常规检查, 除感染、肾功能衰竭、低蛋白血症外, 其余无特异性表现。头颅 CT 示 2 例表现为脑萎缩, 7 例未发现急性颅脑病变。

1.2 头孢他啶用药情况: 9 例患者均用头孢他啶 2 g 加入生理盐水中静脉滴注(静滴), 每日 2 次。

1.3 不良反应: 患者均于应用头孢他啶 3~14 d 后出现神经、精神症状。表现为患者在感染症状明显好转的情况下, 突

然出现嗜睡、意识恍惚、精神异常、躁动不安、兴奋多语、言语不清、意识障碍。神经系统检查无定位性体征。

1.4 治疗及转归: 9 例患者出现临床症状后, 排除脑血管意外及其他脑病, 立即停用头孢他啶, 换成青霉素类抗生素, 并给予 HP 联合 HD 治疗。采用德国费森尤斯 4008B 血液透析机, 珠海丽珠医用生物材料有限公司的 HA230 树脂血液灌流器, 费森尤斯 F6 透析器, 血流量 200 ml/min, 透析液流量 500 ml/min, 常规肝素抗凝, 每日 1 次, 每次 3 h。7 例患者连续治疗 2 次, 2 例患者连续治疗 3 次后神经、精神症状消失, 饮食、睡眠恢复正常。患者均未使用脱水药物和改善脑循环及代谢的药物。

2 讨论

9 例患者均静滴头孢他啶, 未同时使用其他抗生素, 在应用头孢他啶过程中出现神经、精神异常等脑病症状, 并排除水和电解质紊乱、尿毒症脑病、高血压脑病、病毒性脑炎等其他脑病的可能。停药后经 HP 联合 HD 治疗症状消失, 患

者在症状消失前后的监测指标无明显变化, 除头孢他啶外其他用药无改变, 可排除肾衰所致的代谢性脑病及其他药物所致脑病, 可确诊为头孢他啶引起的脑病。

9 例 CRF 患者为高龄老人, 虽然头孢他啶按常规剂量给药, 但药物排泄速度减慢, 又未及时调整剂量。要避免这种不良反应的发生, 应做到预防为主。一方面, 在给 CRF 患者制定治疗方案时必须根据患者药物排泄减慢的特点, 对主要经肾脏代谢的药物调整剂量。另一方面, 需要加强药品不良反应监测, 有条件的可监测血药浓度, 有助于诊断。一旦诊断为抗生素引起的脑病, 应立即停药, 更换抗生素, 并针对基础疾病治疗同时进行 HP 联合 HD 治疗。本组 9 例患者采用 HP 联合 HD 治疗后, 神经、精神症状很快消失, 食欲、睡眠恢复正常。HD 清除了血液中的小分子毒素物质, HP 清除了血液中的大分子物质, 缩短了药物对机体的刺激时间, 使患者转危为安。

(收稿日期: 2009-04-19)

(本文编辑: 李银平)

作者简介: 王龙湘(1963-), 男(汉族), 湖南省人, 主治医师。