

• 论著 •

柴芍承气汤对重症急性胰腺炎患者炎症介质的影响

凌颖¹, 陈劲松², 曹丽鹏³, 冯志松¹

(1. 川北医学院附属医院消化内科, 四川 南充 637000;

2. 潢川县人民医院消化内科, 河南 潢川 465150; 3. 遂宁市中心医院消化内科, 四川 遂宁 629000)

【摘要】目的 探讨中药柴芍承气汤治疗重症急性胰腺炎(SAP)的作用机制。**方法** 选择本院住院治疗的SAP患者30例,按随机数字表法分西医常规治疗组和加用柴芍承气汤中西医结合治疗组,每组15例。另以同期10例健康志愿者为健康对照组。采用双抗体夹心卵白素-生物素-过氧化物酶(ABC)-酶联免疫吸附试验(ELISA)测定患者于入院时及治疗3、5、7d血清白细胞介素(IL-6、IL-15)、巨噬细胞抑制因子(MIF)的含量,观察患者腹痛、腹胀、腹部压痛缓解、肠鸣音恢复时间及死亡情况。**结果** 入院时两个治疗组SAP患者血清IL-6、IL-15、MIF浓度均显著高于健康对照组(均 $P<0.05$);随治疗时间延长,上述指标呈下降趋势,以中西医结合组下降明显,并于治疗7d时达谷值,且与西医组同期比较差异有统计学意义[IL-6 (ng/L): 246.34 ± 86.65 比 724.88 ± 110.89 , IL-15 (ng/L): 158.81 ± 50.63 比 403.04 ± 134.83 , MIF (ng/L): 121.90 ± 29.48 比 240.60 ± 67.36 , 均 $P<0.05$]。中西医结合组肠道功能恢复时间较西医组显著缩短[腹痛缓解时间(h): 95.87 ± 32.56 比 149.33 ± 35.89 , 腹胀缓解时间(h): 137.07 ± 41.67 比 191.87 ± 32.08 , 腹部压痛缓解时间(h): 128.93 ± 40.60 比 189.73 ± 33.31 , 肠鸣音恢复时间(h): 88.53 ± 31.71 比 128.00 ± 30.92 , 均 $P<0.05$]。西医组死亡2例,中西医结合组无死亡,但两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 中药柴芍承气汤结合常规西医方法治疗SAP疗效优于单纯西医治疗,其作用机制可能与降低血清IL-6、IL-15和MIF水平有关。

【关键词】 急性胰腺炎,重症; 中西医结合疗法; 白细胞介素-6; 白细胞介素-15; 巨噬细胞抑制因子; 柴芍承气汤

Effect of chai shao cheng qi decoction on serum inflammation mediators in patients with severe acute pancreatitis LING Ying*, CHEN Jin-song, CAO Li-peng, FENG Zhi-song. *Digestive System Department of Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China
Corresponding author: FENG Zhi-song, Email: fengzhisong@medmail.com

【Abstract】Objective To investigate the effect of chai shao cheng qi decoction on inflammation mediators in patients with severe acute pancreatitis (SAP). **Methods** Thirty patients with SAP were randomly divided into two groups, western medicine group and integrative traditional Chinese medicine (TCM) and western medicine therapy group. Ten healthy volunteers were enrolled in the healthy control group. Double-antibody sandwich avidin-biotin-peroxidase complex (ABC)-enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the levels of serum interleukin-6 (IL-6), interleukin-15 (IL-15) and macrophage migration inhibitory factor (MIF) at the time of admission and after admission 3, 5 and 7 days. The times of local symptom relief of abdominal pain, distension and abdominal tenderness, bowel sound recovery and death were observed. **Results** The serum concentrations of IL-6, IL-15 and MIF of two treatment groups at the time of admission were significantly higher than those in healthy control group (all $P<0.05$), but there were no significant differences between the two groups ($P>0.05$). With the prolongation of treatment, the serum levels of above indexes were all reduced after treatment in two groups, the lowest levels being at the time point 7th day in both groups and compared at all the same time points the levels in integrative medicine therapy group being lower than those in western medicine group [IL-6 (ng/L): 246.34 ± 86.65 vs. 724.88 ± 110.89 , IL-15 (ng/L): 158.81 ± 50.63 vs. 403.04 ± 134.83 , MIF (ng/L): 121.90 ± 29.48 vs. 240.60 ± 67.36 , all $P<0.05$]. The serum concentrations of MIF in integrative medicine therapy group were significantly lower than those in western medicine group after admission 5 days and 7 days (both $P<0.05$). The recovery times of intestinal tract functions in integrative medicine therapy group were much shorter than those in western medicine group [local symptom relief of abdominal pain (hour): 95.87 ± 32.56 vs. 149.33 ± 35.89 ; distension (hour): 137.07 ± 41.67 vs. 191.87 ± 32.08 ; abdominal tenderness (hour): 128.93 ± 40.60 vs. 189.73 ± 33.31 ; bowel sound recovery (hour): 88.53 ± 31.71 vs. 128.00 ± 30.92 , all $P<0.05$]. There were 2 patients dead in western medicine group, and non in integrative medicine therapy group, but between the two groups there was no difference in mortality statistically significant ($P>0.05$). **Conclusion** The therapeutic effect of integrative TCM and western medicine therapy for treatment of SAP is superior to that of the western medicine alone. The mechanism of action of chai shao cheng qi TCM decoction is likely to be concerned with the reduction of serum levels of IL-6, IL-15 and MIF.

【Key words】 Severe acute pancreatitis; Integrated traditional Chinese and western medicine therapy; Interleukin-6; Interleukin-15; Macrophage migration inhibitory factor; Chai shao cheng qi decoction

急性胰腺炎 (AP) 常规西医治疗为禁食、胃肠减压、抑制胰液分泌、防治感染及对症支持治疗等措施,到目前为止尚无确切、有特效的药物治疗。中西医结合治疗 AP 已被广泛采用,使重症急性胰腺炎 (SAP) 的病死率大为降低。柴芍承气汤是治疗 SAP 常用的中药制剂,临床研究显示柴芍承气汤可显著加快 SAP 患者疾病的恢复、缩短住院时间、降低感染率和病死率^[1],但其作用机制目前尚不完全清楚。本研究通过观察柴芍承气汤对 SAP 患者血清白细胞介素 (IL-6、IL-15)、巨噬细胞抑制因子 (MIF) 表达的影响,进一步探讨柴芍承气汤治疗 SAP 的作用机制。

1 对象与方法

1.1 一般资料:采用前瞻性研究方法。选择 2008 年 7 月至 2011 年 7 月本院消化内科住院治疗的 SAP 患者 30 例,按随机数字表法分为西医治疗组和中西医结合治疗组,每组 15 例。SAP 入选标准符合中国中西医结合学会普通外科专业委员会制定的《重症急性胰腺炎中西医结合诊治常规 (草案)》^[2]。以同期 10 例体检志愿者为健康对照组。3 组受试对象性别、年龄比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$; 表 1),有可比性。

表 1 各组受试者一般情况比较

组别	例数	性别 (例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)
		男性	女性	
健康对照组	10	6	4	44.2 ± 13.8
西医组	15	10	5	47.8 ± 15.4
中西医结合组	15	9	6	56.6 ± 15.3

本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批准,所有治疗方法取得患者或家属知情同意。

1.2 治疗方法:西医组采用监护、禁食、胃肠减压、补液、营养支持、生命体征监测、补充电解质等措施,同时加用奥曲肽、低分子右旋糖酐、奥美拉唑、血浆或白蛋白以及防治感染等措施。中西医结合组在西医治疗基础上每日加用柴芍承气汤 [柴胡 10 g, 白芍 10 g, 厚朴 10 g, 枳实 10 g, 黄芩 10 g, 大黄 30 g (后下), 芒硝 30 g (冲服)], 加水约 400 ml, 煎 5 位中药煮沸 18 min 后熄火, 将生大黄加入浸泡, 待冷却后倒出汤液, 再加入芒硝即可

使用], 1 剂约 300 ml, 分 3 次口服, 连续 7 d 为 1 个疗程, 共 1 个疗程。

1.3 观察指标及方法

1.3.1 IL-6、IL-15、MIF 水平测定: SAP 患者于入院时及治疗 3、5、7 d, 健康对照组于入组时及入组 3、5、7 d 分别抽取静脉血 3 ml, 离心取上清液, 置于 -70 °C 冰箱保存。用双抗体夹心卵白素 - 生物素 - 过氧化物酶 (ABC) - 酶联免疫吸附试验 (ELISA) 测定血清 IL-6、IL-15、MIF 的浓度, 试剂盒均由史瑞克生物 (上海) 有限公司提供, 操作按试剂盒说明书进行。

1.3.2 临床指标:观察两组 SAP 患者腹痛、腹胀、腹部压痛缓解时间、肠鸣音恢复时间及死亡数。

1.4 统计学处理:采用 SPSS 13.0 统计软件处理数据, 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用方差分析, 计数资料以例数表示, 采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组受试者血清 IL-6、IL-15、MIF 浓度的变化比较 (表 2):入院时两个治疗组血清 IL-6、IL-15、MIF 浓度均显著高于健康对照组 (均 $P < 0.05$), 但两个治疗组间比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。随治疗时间延长, 两个治疗组血清 IL-6、IL-15、MIF 浓度均呈下降趋势, 以中西医结合组下降更明显, IL-6 于治疗 5 d、IL-15 于治疗 7 d 降至接近健康对照组水平, 中西医结合组 IL-6、IL-15、MIF 浓度均于治疗 7 d 达谷值, 与西医组同期比较差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$); 而西医组上述指标于治疗 7 d 仍明显高于健康对照组 (均 $P < 0.05$)。

表 2 各组受试者不同时间点 IL-6、IL-15、MIF 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	IL-6 (ng/L)	IL-15 (ng/L)	MIF (ng/L)
健康对照组	入组时	10	250.77 ± 73.61	149.41 ± 39.05	68.13 ± 19.61
	入组 3 d	10	248.94 ± 68.51	147.77 ± 36.04	63.88 ± 21.05
	入组 5 d	10	248.78 ± 65.26	143.35 ± 43.38	66.68 ± 16.46
	入组 7 d	10	238.70 ± 69.60	150.06 ± 41.97	62.76 ± 17.47
西医组	入院时	15	1453.04 ± 393.60 ^a	768.83 ± 284.68 ^a	398.51 ± 109.02 ^a
	治疗 3 d	15	1140.83 ± 221.23 ^a	655.27 ± 260.15 ^a	329.65 ± 88.77 ^a
	治疗 5 d	15	920.48 ± 167.23 ^a	501.41 ± 183.73 ^a	293.29 ± 72.45 ^a
	治疗 7 d	15	724.88 ± 110.89 ^a	403.04 ± 134.83 ^a	240.60 ± 67.36 ^a
中西医结合组	入院时	15	1485.15 ± 513.83 ^a	744.50 ± 290.42 ^a	383.22 ± 132.47 ^a
	治疗 3 d	15	796.11 ± 186.33 ^{ab}	463.02 ± 158.01 ^{ab}	287.64 ± 74.14 ^a
	治疗 5 d	15	319.11 ± 81.92 ^b	279.16 ± 86.56 ^{ab}	142.45 ± 35.03 ^{ab}
	治疗 7 d	15	246.34 ± 86.65 ^b	158.81 ± 50.63 ^b	121.90 ± 29.48 ^{ab}

注:与健康对照组同期比较, ^a $P < 0.05$;与西医组同期比较, ^b $P < 0.05$

2.2 两组 SAP 患者腹痛、腹胀、腹部压痛缓解时间、肠鸣音恢复时间及死亡例数比较 (表 3):所有患者入院时均有腹痛、腹胀、腹部压痛和肠鸣音减弱或消失,中西医结合组腹痛、腹胀、腹部压痛缓解时间及肠鸣音恢复时间显著短于西医组 (均 $P < 0.01$);西医组死亡 2 例,中西医结合组无一例死亡,两组死亡数比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3 讨论

中药柴芍承气汤由柴胡、白芍、厚朴、枳实、黄芩、大黄和芒硝组成,大量临床实践显示,柴芍承气汤治疗 SAP 有良好的疗效。本研究发现,中西医结合组腹痛、腹胀、腹部压痛缓解时间及肠鸣音恢复时间均明显短于西医组,且两组比较差异有显著性。中西医结合组无死亡,而西医组死亡 2 例。说明加用柴芍承气汤的中西医结合治疗 SAP 临床疗效优于单纯西医治疗^[1]。

关于中药柴芍承气汤治疗 SAP 的作用机制目前尚不完全清楚,一些研究主要针对中药组方中的某一具体成分:柴胡可促进内源性糖皮质激素分泌,糖皮质激素可抑制过多产生的细胞因子和炎症介质,保护腺泡细胞^[3];白芍可抑制淀粉酶分泌,松弛 Oddi 括约肌,还有解痉、镇痛作用^[4];厚朴具有明显抗炎、镇痛作用,尤其对大肠杆菌等革兰阴性 (G⁻) 菌有较强的抗菌作用^[5];枳实对胃排空及小肠推进均有显著的促进作用^[5];黄芩通过抑制巯基酶,可减少抗原抗体反应及化学介质的释放^[6],还可以降低血甘油三酯 (TG) 与胆固醇,减少脂质过氧化,抑制肠道细菌,防止弥散性血管内凝血 (DIC) 的发生^[7];大黄具有抗炎、抗内毒素作用,还具有促进肠蠕动、保护肠黏膜、减少细菌移位、抑制胰酶分泌、保护胰腺细胞的作用^[8-9];其次,大黄还可以减少细胞因子的释放、清除循环中已经产生的炎症介质,阻断 SAP 时炎症介质的“级联瀑布样”反应,并重新建立促 / 抗炎细胞因子的平衡,从而减轻组织损伤,阻止 SAP 的进一步发展^[10];大黄蒽醌衍生物具有抑制巨噬细胞的吞噬功能及过度刺激,抑制细胞因子的释放^[11]。芒硝口服可促进肠蠕动,具有清热泻下、清除肠道燥热实积、降低肠管压力、消肿抗炎等功效^[12-13]。动物实验提示,中药柴芍承气汤能有效抑制 SAP 大鼠肠黏膜细胞的过度凋亡,改善肠道屏障功能,明显减少血清 MIF 的表达^[14]。

表 3 两组 SAP 患者腹痛、腹胀、腹部压痛缓解时间、肠鸣音恢复时间及死亡例数比较

组别	例数	局部症状缓解时间 (h, $\bar{x} \pm s$)				死亡数 (例)
		腹痛缓解	腹胀缓解	腹部压痛缓解	肠鸣音恢复	
西医组	15	149.33 ± 35.89	191.87 ± 32.08	189.73 ± 33.31	128.00 ± 30.92	2
中西医结合组	15	95.87 ± 32.56 ^a	137.07 ± 41.67 ^a	128.93 ± 40.60 ^a	88.53 ± 31.71 ^a	0

注:与西医组比较,^a $P < 0.01$

IL-6、IL-15 和 MIF 是重要的急性反应期炎症介质,在 SAP 的发生发展中起重要的作用。IL-6 可刺激肝脏合成急性期反应蛋白,催化和放大炎症反应和毒性作用,造成组织细胞的损害^[15],在急性炎症反应期持续高水的 IL-6 可直接损伤血管内皮细胞,抑制内皮修复,使血管受损致高通透状态^[16];IL-6 可作为反映 SAP 严重程度的指标^[17];IL-15 可通过促进 B 细胞分化增殖,诱导自然杀伤细胞 (NK 细胞) 增殖、诱导细胞毒活性及细胞因子的产生等参与炎症反应,Kamei 等^[18]在实验性 SAP 大鼠的研究中发现,IL-15 在 SAP 大鼠的胰腺、肝脏、肺脏和肠道中显著表达,进而认为其与 SAP 的多器官功能衰竭 (MOF) 有关。MIF 通过促进巨噬细胞在炎症局部的聚集、增生、活化,增强其黏附、吞噬作用,并能促进多种致炎细胞因子的生成,抵消糖皮质激素的免疫抑制作用,是全身炎症反应综合征 (SIRS) 中的关键介质,在 SAP 发病中起着重要的作用^[19]。本研究显示,SAP 患者血清 IL-6、IL-15 和 MIF 浓度显著高于健康对照组,治疗后呈下降趋势,且中西医结合组下降更明显;同时发现,中西医结合组腹痛、腹胀、腹部压痛缓解时间及肠鸣音恢复时间均明显短于西医组。说明中西医结合治疗不仅临床疗效优于单纯西医治疗,而且柴芍承气汤能迅速有效地降低血清 IL-6、IL-15 和 MIF 的浓度,减轻 SIRS,阻止 SAP 进一步向 SIRS 甚至 MOF 发展。因此,有效降低血清 IL-6、IL-15 和 MIF 的浓度可能是中药柴芍承气汤治疗 SAP 的重要机制之一。

SAP 临床上常有高度腹胀、肠鸣音显著减弱或消失等肠道功能障碍的表现。近年来的研究表明:肠道功能障碍可导致肠道内细菌及内毒素移位进入血液和淋巴循环,并过度激活网状内皮系统释放大量炎症介质,形成“二次打击”,引起 SIRS,进一步可导致 MOF,是 SAP 发生的重要机制;因此纠正肠道功能衰竭是治疗 SAP 的重要环节^[20]。本研究显示,无论是西医组或中西医结合组患者入院时血清 IL-6、IL-15 和 MIF 浓度均明显高于健康对照组,与高度腹胀、肠鸣音显著减弱或消失等肠功能障碍的临床征象呈一致性;中西医结合治疗后随着患者腹

胀迅速缓解及肠鸣音的迅速恢复(也就是肠功能的迅速恢复),血清 IL-6、IL-15 和 MIF 的浓度也迅速下降。另外,柴芍承气汤能有效抑制 SAP 大鼠肠黏膜细胞的过度凋亡,改善肠道屏障功能^[14]。柴芍承气汤治疗 SAP 能迅速降低血清 IL-6、IL-15 和 MIF 的浓度,可能与其保护和恢复 SAP 患者肠道功能,有效阻断“二次打击”有关;其他机制仍有待进一步研究。

总之,中药柴芍承气汤是治疗 SAP 的有效方剂,其作用机制可能与恢复肠道功能,降低血清 IL-6、IL-15 和 MIF 等炎症介质的浓度有关。

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. 中国中西医结合急救杂志, 2007, 14 (1): 11-13.
- [2] 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.
- [3] Kimura K, Shimosegawa T, Sasano H, et al. Endogenous glucocorticoids decrease the acinar cell sensitivity to apoptosis during cerulein pancreatitis in rats. Gastroenterology, 1998, 114 (2): 372-381.
- [4] 徐晓玉. 中药药理学. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 52.
- [5] 王本祥. 现代中药药理与临床. 天津: 天津科技翻译出版公司, 2004: 722, 995, 1081.
- [6] 颜延华. 中药学. 北京: 人民卫生出版社, 1995: 247.
- [7] 巫协宁. 重症胰腺炎的规范化治疗和治疗策略. 中华消化杂志, 2001, 21 (5): 300-302.
- [8] 王婧, 阴赅宏, 张淑文, 等. 大黄类药物治疗重症急性胰腺炎的进展. 中国中西医结合急救杂志, 2005, 12 (5): 318-320.
- [9] 齐文杰, 张淑文, 王红, 等. 大黄素对重症急性胰腺炎大鼠小肠水通道蛋白 3 表达的调节作用. 中国中西医结合急救杂志, 2010, 17 (4): 214-217.
- [10] 路小光, 战丽彬, 曲明阳, 等. 大黄附子汤对重症急性胰腺炎大鼠细胞因子的影响. 中国中西医结合急救杂志, 2004, 11 (6): 352-354.
- [11] 赵琪, 崔乃强, 李继坤. 大承气汤对多脏器功能不全综合征急性期蛋白水平影响的临床与实验研究. 中国中西医结合杂志, 1998, 18 (8): 453-456.
- [12] 张喜平, 石焱. 单味中药对重症急性胰腺炎的治疗作用与机制. 中国急救医学, 2006, 26 (2): 138-140.
- [13] 何景贤. 中西医结合治疗急性胰腺炎疗效观察. 中国中西医结合急救杂志, 2003, 10 (2): 113.
- [14] 冯志松, 黄旻, 黄涛. 柴芍承气汤对实验性重症急性胰腺炎大鼠肠黏膜屏障的保护作用. 国际中医中药杂志, 2008, 30 (2): 85-86.
- [15] Jiang CF, Shiao YC, Ng KW, et al. Serum interleukin-6, tumor necrosis factor alpha and C-reactive protein in early prediction of severity of acute pancreatitis. J Chin Med Assoc, 2004, 67 (9): 442-446.
- [16] Zhao X, Andersson R, Wang X, et al. Acute pancreatitis-associated lung injury: pathophysiological mechanisms and potential future therapies. Scand J Gastroenterol, 2002, 37 (12): 1351-1358.
- [17] 路小光, 战丽彬, 康新, 等. 大黄附子汤佐治重症急性胰腺炎患者的临床研究——附 206 例患者的多中心临床疗效观察. 中国危重病急救医学, 2010, 22 (12): 723-728.
- [18] Kamei K, Yasuda T, Ueda T, et al. Significant expression of interleukin 15 in rat experimental severe acute pancreatitis. Eur Surg Res, 2010, 44 (3-4): 159-169.
- [19] 黄涛, 冯志松, 戴立里. 巨噬细胞移动抑制因子与急性重症胰腺炎. 国际内科学杂志, 2007, 34 (4): 213-216, 238.
- [20] 冯志松, 黄涛, 黄旻. 肠道衰竭与重症急性胰腺炎. 中国危重病急救医学, 2008, 20 (5): 318-320.

(收稿日期: 2012-11-04) (本文编辑: 李银平)

• 学术活动预告 •

《中华危重病急救医学》杂志天津生化杯有奖征文通知

《中华危重病急救医学》杂志编辑委员会与天津生物化学制药有限公司拟于 2013 年共同举办《中华危重病急救医学》杂志天津生化杯有奖征文活动, 现将有关事项通知如下。

- 1 征文内容:**有关注射用氢化可的松琥珀酸钠在急诊、危重症领域的临床应用经验总结和基础研究。可为论著或病例报告形式, 具体书写要求和格式请参考本刊稿约(刊登于每年的《中华危重病急救医学》杂志第 1 期和第 7 期, 以及《中国中西医结合急救杂志》第 1 期), 也可以本刊刊出的论著和病例报告类论文为例。
- 2 首次征文截止时间:**2013 年 10 月 30 日。
- 3 征集方式:**稿件请以“第一作者姓名+论文题目”命名, 至 cccm@em120.com 或 tjbp-xueshuzu@163.com, 邮件主题请注明“琥珀氢可征文”。本活动只接受电子邮件投稿。
- 4 注意事项:**①尚未公开发表的论文;②内容须具有科学性、先进性和实用性, 数据须准确无误;③为方便联系, 稿件上请注明:单位、地址、邮编、电话、邮箱以及所有作者姓名。
- 5 评审办法:**征文结束后经本活动专家委员会对征文进行评审, 论文第一作者视为获奖者, 获奖名单刊登于《中华危重病急救医学》杂志和《中国中西医结合急救杂志》上。
- 6 奖项设置:**
 - 一等奖 2 名 赞助参加国际重要学术会议 1 次;
 - 二等奖 3 名 赞助参加国内重要学术会议 1 次;
 - 三等奖 5 名 参加省内学术会议 1 次;
 - 凡参与者均可获得精美纪念礼品一份
- 7 联系人:**徐津鹏;电话: 022-24891391, 13820882016