

## 临床研究

引用:孔婧,周秉舵,汤瑾,等.清下化瘀方联合西医常规疗法对中重度急性胰腺炎患者内毒素、PCT、IL-6、IL-10 的影响[J].现代中医药,2023,43(5):63-68.

## 清下化瘀方联合西医常规疗法 对中重度急性胰腺炎患者内毒素、 PCT、IL-6、IL-10 的影响<sup>\*</sup>

孔婧<sup>1,2\*\*</sup> 周秉舵<sup>1,2</sup> 汤瑾<sup>1,2</sup> 何聪<sup>1,2</sup> 唐义爽<sup>1</sup> 王晓素<sup>1,2\*\*\*</sup> 潘旭娣<sup>1</sup> 刘霞<sup>1</sup> 季晶<sup>1</sup>

(1. 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院, 上海 200437;

2. 上海中医药大学中西医结合消化病研究室, 上海 200437)

**摘要:**目的 观察清下化瘀方对急性胰腺炎患者内毒素、PCT、IL-6、IL-10 的影响,明确其抗炎效果。方法 将 60 例 MSAP 或 SAP 患者分为治疗组 30 例,对照组 30 例,对照组给予西药常规治疗,治疗组在对照组的基础上加服清下化瘀方,两组均治疗 7 天后,通过内毒素、PCT、细胞因子(如 IL-6、IL-10)等检测指标,以观察临床疗效。结果 与对照组比较,治疗组可显著降低 AP 患者肠源性内毒素水平、降钙素原水平、IL-6 水平( $P < 0.01$ ),两组对 IL-10 水平影响无明显统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 早期联合清下化瘀方鼻饲减轻肠源性内毒素移位,减少炎症介质释放,减轻 SIRS,降低 MODS 发生率。

**关键词:**急性胰腺炎;清下化瘀方;内毒素;降钙素原;炎症介质

中图分类号:R256.39 文献标识码:A

文章编号:1672-0571(2023)05-0063-06

DOI:10.13424/j.cnki.mtem.2023.05.013

## Effect of Qingxia Huayu Formula Combined with Conventional Western Medicine Therapy on Endotoxins, PCT, IL-6, and IL-10 in Patients with Moderate to Severe Acute Pancreatitis

KONG Jing<sup>1,2</sup> ZHOU Bingtuo<sup>1,2</sup> TANG Jin<sup>1,2</sup> HE Cong<sup>1,2</sup> TANG Yishuang<sup>1</sup>

WANG Xiaosu<sup>1,2</sup> PAN Xudi<sup>1</sup> LIU Xia<sup>1</sup> JI Jing<sup>1</sup>

(1. Yueyang Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital Affiliated to Shanghai

University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China;

2. Digestive Disease Research Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai 200437, China)

**Abstract: Objective** To evaluate the effect of Qingxia Huayu formula on endotoxin, PCT, IL-6, and IL-10 in patients with acute pancreatitis, and to clarify its anti-inflammatory effect. **Methods** Sixty MSAP or SAP patients were divided into a treatment

<sup>\*</sup> 基金项目:国家自然科学基金委员会青年项目(82004264);上海市申康医院发展中心中西医临床协作试点建设项目(ZY2018-2020-FWTX-1004)

<sup>\*\*</sup> 作者简介:孔婧,博士,副主任医师,研究方向:主要从事中西医结合治疗消化系统疾病的临床工作。E-mail:ilybc@aliyun.com

<sup>\*\*\*</sup> 通讯作者:王晓素,主任医师,博士研究生导师。E-mail:xswangxs0084@163.com

group of 30 cases and a control group of 30 cases. The control group was treated with conventional Western medicine, while the treatment group was supplemented with Qingxia Huayu formula. After 7 days of treatment, both groups were tested for endotoxin, PCT, cytokines (such as IL-6 and IL-10) to observe clinical efficacy. **Results** Compared with the control group, the treatment group significantly reduced the levels of gut derived endotoxins, procalcitonin, and IL-6 in AP patients ( $P < 0.01$ ), while the two groups had no statistically significant impact on IL-10 levels ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Early combination of Qingxia Huayu formula nasal feeding can reduce intestinal endotoxin translocation, reduce the release of inflammatory mediators, alleviate SIRS, and reduce the incidence of MODS.

**Key words:** Acute pancreatitis; Qingxia Huayu formula; Endotoxins; Procalcitonin; Inflammatory mediators

急性胰腺炎是临床常见的消化系统急症之一,发展至中重度时易并发多器官功能衰竭,死亡率高达 50%<sup>[1]</sup>。本病的发病率在我国呈逐年上升的趋势<sup>[2]</sup>,其发病机制仍未完全阐明。本病可归属于中医学“厥心痛”“脾心痛”“胃心痛”“结胸”等范畴,其病机特点为瘀热内结、腑气不通,治疗时当清下理气活血并用,并以清热通下为要。清下化瘀方(原“清下解胰方”)是课题组根据多年的临床经验,结合前期研究成果拟定,用于治疗急性胰腺炎已数十年,疗效确切<sup>[3-5]</sup>。本研究采用清下化瘀方联合西医常规疗法治疗中重度急性胰腺炎,并观察其对内毒素、PCT、IL-6、IL-10 的影响,以期为中医药治疗急性胰腺炎提供一定的循证医学证据。现将有关结果总结报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究共纳入 66 例病例,均为 2019 年 1 月—2020 年 3 月上海中医药大学附属岳

阳中西医结合医院、海军军医大学附属长海医院收治的中重度急性胰腺炎住院患者。采用随机数字表法按 1:1 的比例随机分为治疗组、对照组,每组 33 例。治疗过程中,治疗组脱落 3 例(1 例自行停药、2 例拒绝复查 CT),对照组脱落 3 例(1 例因出现横纹肌溶解综合征中止试验、2 例中途出院),最终完成试验者 60 例,治疗组、对照组各 30 例。两组患者性别、年龄、病程、疾病严重程度分类差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。见表 1。本研究经上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院伦理委员会审核并批准(批准号:YYLAC-2019-011)。

1.2 病例选择

1.2.1 纳入标准 ①中重度急性胰腺炎的诊断符合《中国急性胰腺炎诊疗指南(2019,沈阳)》<sup>[2]</sup>中的有关标准;②入院前无相关治疗史;③年龄 16~75 岁;④签署相关知情同意书。

表 1 两组一般情况比较

组别	性别(n)		年龄( $\bar{x} \pm s$ )/岁	病程( $\bar{x} \pm s$ )/d	严重程度分类(n)	
	男	女			中度	重度
治疗组	16	14	47.2 $\pm$ 13.0	4.2 $\pm$ 2.4	25	5
对照组	18	12	46.5 $\pm$ 12.7	4.0 $\pm$ 2.7	23	7

1.2.2 排除标准 ①伴有其他急腹症,如胆道梗阻、化脓性胆管炎、胃肠穿孔、肠梗阻及其他原因引起的感染性腹膜炎患者;②内镜逆行胰胆管造影(ERCP)术后或其他腹部手术术后患者;③妊娠或哺乳期女性;④合并其他内科严重疾病者;⑤精神病患者。

1.2.3 脱落标准 ①入院不足 48 h 自动出院者;②未按既定方案治疗者;③发生严重不良反应或不良事件,试验者认为不适合继续参加本试验者;④其他任何原因导致试验资料不全者。

1.3 治疗方法

1.3.1 对照组 参照《中国急性胰腺炎诊疗指南(2019,沈阳)》<sup>[2]</sup>中推荐的治疗方案予西医常规治疗,包括禁食、抗感染、胰酶抑制剂和抗胰腺外分泌、制酸、维持体内酸碱代谢及电解质代谢平衡、营养支持等。

常用药物为醋酸奥曲肽(生产厂家:诺华制药有限公司,批准文号:H20150364),首次静脉推注 0.1 mg,继以 25  $\mu$ g/h 静脉滴注维持治疗 7 d;注射用甲磺酸加贝酯(生产厂家:常州四药制药有限公

司,批准文号:H20059767)0.3 g,加入 500 mL 葡萄糖溶液中静脉滴注,1 次/d,连续治疗 7 d;注射用奥美拉唑(生产厂家:常州四药制药有限公司,批准文号:H20010496)40 mg,静脉推注,1 次/d,连续治疗 7 d。

**1.3.2 治疗组** 在对照组治疗措施的基础上加服清下化瘀方。清下化瘀方由生大黄 9 g,柴胡 12 g,延胡索 9 g,丹参 15 g,赤芍 15 g,焦山栀 9 g,枳实 10 g,红藤 30 g 组成,黄疸明显者加茵陈 15 g,金钱草 15 g,发热明显者加牡丹皮 15 g,全瓜蒌 30 g,疼痛明显者加蒲黄 9 g,五灵脂 9 g。1 剂/d,由本院中药制剂室制成 2 袋(100 mL/袋),空肠管鼻饲给药,早晚各 1 次。连续治疗 7 d。

**1.4 观测指标** 内毒素检测、降钙素原(PCT)检测、细胞因子(IL-6、IL-10)检测。

**1.5 统计学方法** 试验数据采用 SPSS20.0 统计软件进行统计学处理。符合正态分布和方差齐性的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用独立样本  $t$  检验;否则以  $M(P25, P75)$  表示,采用非参数检验。等级资料的比较采用秩和检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

**2.1 两组治疗前后内毒素比较** 两组病例资料组内比较经配对  $t$  检验结果显示,治疗组及对照组均可降低内毒素水平( $t = 6.677, 2.915, P < 0.001$ ),

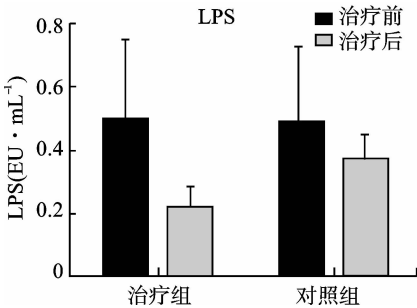


图 1 两组治疗前后内毒素、降钙素原比较

**2.3 两组治疗前后 IL-6 比较** 两组病例资料组内比较经配对  $t$  检验结果显示,治疗组及对照组均可降低 IL-6 水平( $t = 5.575, 3.986, P < 0.001$ ),组间比较进行成组  $t$  检验提示,治疗前两组患者 IL-6 水平比较无明显差异( $P > 0.05$ ),治疗后两组差值比较具有统计学意义( $t = -2.733, P = 0.008 < 0.01$ ),提示治疗组在降低患者 IL-6 水平方面优于

组间比较进行成组  $t$  检验提示,对照组治疗前内毒素水平比较无显著性差异( $P > 0.05$ ),治疗后两组差值比较有显著性差异( $t = -2.635, P = 0.011 < 0.05$ ),并且治疗组优于对照组。见表 2,图 1。

表 2 两组治疗前后内毒素比较( $EU \cdot mL^{-1}, \bar{x} \pm s$ )

组别	n	治疗前内毒素	治疗后内毒素	差值
治疗组	30	0.51 ± 0.24	0.22 ± 0.06 *	0.29 ± 0.24 <sup>#</sup>
对照组	30	0.49 ± 0.24	0.37 ± 0.08 *	0.13 ± 0.24

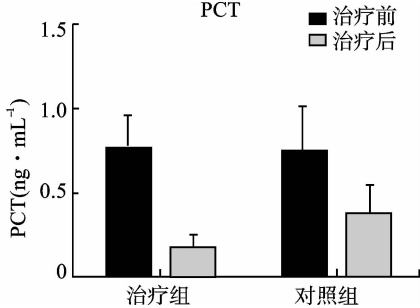
注:<sup>#</sup>与对照组比较  $P < 0.05$ ,\*与治疗前相比  $P < 0.001$ 。

**2.2 两组治疗前后降钙素原比较** 两组病例资料组内比较经配对  $t$  检验结果显示,治疗组及对照组均可降低降钙素原水平( $t = 18.055, 9.295, P < 0.001$ ),组间比较进行成组  $t$  检验提示,治疗前降钙素原水平比较无显著性差异( $P > 0.05$ ),治疗后两组差值比较有显著性差异( $t = -4.295, P < 0.001$ ),提示治疗组在降低患者降钙素水平方面优于对照组。见表 3,图 1。

表 3 两组治疗前后降钙素原比较( $ng \cdot mL^{-1}, \bar{x} \pm s$ )

组别	n	治疗前降钙素原	治疗后降钙素原	差值
治疗组	30	0.76 ± 0.19	0.19 ± 0.07 *	0.57 ± 0.17 <sup>#</sup>
对照组	30	0.74 ± 0.26	0.38 ± 0.17 *	0.36 ± 0.21

注:<sup>#</sup>与对照组比较  $P < 0.05$ ,\*与治疗前相比  $P < 0.001$ 。



对照组。见表 4,图 2。

表 4 两组治疗前后 IL-6 比较( $pg \cdot mL^{-1}, \bar{x} \pm s$ )

组别	n	治疗前 IL-6	治疗后 IL-6	差值
治疗组	30	70.55 ± 58.29	12.78 ± 14.84 *	57.77 ± 56.75 <sup>#</sup>
对照组	30	57.32 ± 42.99	32.57 ± 31.16 *	24.76 ± 34.01

注:<sup>#</sup>与对照组比较  $P < 0.01$ ,\*与治疗前相比  $P < 0.001$

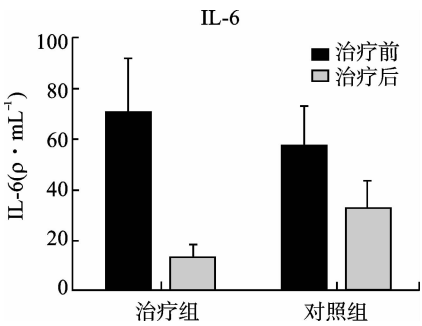


图 2 两组治疗前后 IL-6 比较

**2.4 两组治疗前后 IL-10 比较** 两组病例资料 IL-10 水平治疗前后比较均无显著性差异( $Z = -0.713, -0.476, P = 0.476, 0.26 > 0.05$ ), 因此尚不能说明两组治疗对 IL-10 水平有影响。见表 5。

表 5 两组治疗前后 IL-10 比较( $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ )

组别	n	治疗前 IL-10	治疗后 IL-10
治疗组	30	5.0(5.0,5.0)	5.0(5.0,5.0)
对照组	30	5.0(5.0,5.0)	5.0(5.0,5.0)
Z 值		-0.713	-1.127
P 值		0.476	0.26

注:与对照组比较  $P > 0.05$ , 与治疗前相比  $P > 0.05$

3 讨论

关于 AP 的发病机制尚未完全阐明,近几年提出的假说主要有“胰腺自身消化学说”“炎症介质学说”“肠道细菌易位学说”“细胞凋亡学说”“胰腺腺泡内钙超载学说”等<sup>[6-9]</sup>。考虑与以下因素有关<sup>[10]</sup>:内毒素(Endotoxin,ET)的作用,炎性介质的参与,NF- $\kappa$ B 及其对细胞间粘附分子-1(ICAM-1)表达的调控作用,氧自由基的作用,一氧化氮,微循环障碍等。

中医干预手段也逐渐在临床中得到运用与认可<sup>[11]</sup>。临床常用清热理气,活血化瘀,通腑泻下等诸多治疗方法,具有代表性的如清胰汤,柴芍承气汤等。2013 年《中国急性胰腺炎诊治指南》明确提出<sup>[6]</sup>:“中药制剂通过降低血管通透性、抑制巨噬细胞和中性粒细胞活化、清除内毒素达到治疗功效”。本课题通过随机对照临床研究,观察 AP 患者治疗前后血内毒素水平,结合血清降钙素原、IL-6、IL-10 相关炎症介质等实验室指标,以明确清下化瘀方抗炎作用。

肠源性内毒素血症是 SAP 进展的重要因

素<sup>[12]</sup>。SAP 时伴随肠屏障的损伤,大量内毒素释放入血激活体内炎症因子,促进全身炎症反应综合征和多器官功能障碍的发生<sup>[13]</sup>。本研究结果显示,清下化瘀方治疗组及对照组均可降低体内血液内毒素水平( $P < 0.001$ ),治疗前内毒素含量两组病例资料比较无差异( $P > 0.05$ ),治疗后两组患者的内毒素含量及治疗前后差值比较均有显著性差异( $P < 0.05$ ),并且治疗组降低内毒素水平优于对照组。这也与我们动物实验结果不谋而合<sup>[14]</sup>,证实清下化瘀方具有很好的抑制内毒素作用,在一定程度上可减轻 SIRS 及 MODS 的发生。

降钙素原(procalcitonin, PCT)是目前临床广泛应用于疾病诊断,感染性休克、脓毒血症等重症疾病判断病情与预后的一个感染性指标,特异性较高<sup>[15]</sup>。有研究认为它比 CRP 能更早反映病情<sup>[16]</sup>。它属于降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)的一种。对于 SAP 的诊断价值,入院后 24 小时的 PCT 水平对胰腺坏死、感染及全身炎症状态方面有一定的评估作用<sup>[17]</sup>。因此,它不仅是一个临床检测指标,也是一个病情评估因子。本研究结果显示治疗前两组降钙素原水平比较无明显差异( $P > 0.05$ ),治疗后两组差值比较差异显著( $t = -4.295, P < 0.001$ ),表明治疗组在降低患者降钙素水平方面优于对照组,提示清下化瘀方控制胰腺坏死及感染方面有较好效果。

IL-6 是一种重要的促炎因子,是早期评估急性胰腺炎严重程度的重要血清标志物<sup>[18]</sup>。在胰腺炎早期 IL-6 就可以升高,刺激血管内皮收缩,增大血管通透性,使机体大分子物质进入组织间液,在其他炎性细胞因子的协同作用下加速白细胞、中性粒细胞等附壁和游出血管,引起组织炎症反应<sup>[19-20]</sup>。当然,机体免疫系统在释放促炎因子的同时也代偿产生抗炎因子,白介素 10(Interleukin-10, IL-10)就是体内一种强有力的抗炎因子,IL-10 的活性形式是一种非共价链连接的寡二聚体,通过抑制 CD4 + 辅助细胞及外周血淋巴细胞的特异性变态增殖反应以减少炎性细胞因子如 TNF、IL-1、IL-6 等因子和氧自由基释放,而发挥抗炎作用<sup>[21-23]</sup>。它能抑制各种炎性细胞在胰腺周围的聚

集,在 AP 病程中起正性效应<sup>[24-25]</sup>。此次研究发现:治疗组及对照组均可降低 IL-6 水平( $P < 0.05$ ),并且清下化瘀方组优于对照组,但两组病例资料 IL-10 水平治疗前后比较均无显著性差异。SAP 时,由于肠源性内毒素血症的关系,常伴随炎症因子如 IL-6 的释放,我们的研究也进一步证实了这一点,并且清下化瘀方也具有好的降低 IL-6 水平效果。然而,我们的统计结果并未发现保护因子 IL-10 的应激性升高,这与其他学者的研究结果有一定出入,分析原因可能有两种:一种可能是因为 IL-10 作为抗炎细胞因子,在疾病早期即参与炎症反应,在疾病进展过程中随着胰腺炎严重程度的加重,IL-10 的浓度反而下降,故尽管有药物干预,但伴随疾病进程,治疗前后差异比较无统计学意义;另一种可能则是清下化瘀方对胰腺的保护作用不是通过促进抗炎因子的释放,而是通过其他途径,这其中的机理也是我们今后研究的方向。

参考文献

[1] Vege SS, Gardner TB, Chari ST, et al. Low mortality and high morbidity in severe acute pancreatitis without organ failure;a case for revising the Atlanta classification to include “moderately severe acute pancreatitis”[J]. The American Journal of Gastroenterology, 2009, 104(3): 710-715.

[2] 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组,《中华胰腺病杂志》编辑委员会,《中华消化杂志》编辑委员会. 中国急性胰腺炎诊治指南(2019, 沈阳)[J]. 中华胰腺病杂志, 2019, 19(5): 35-38.

[3] 孔婧, 王晓素, 周秉舵, 等. 中西医结合疗法治疗急性胰腺炎临床观察[J]. 上海中医药杂志, 2015, 49(12): 39-41.

[4] 周秉舵, 方盛泉, 朱生樑, 等. 清下解胰方鼻饲加灌肠联合西药治疗重症急性胰腺炎临床观察[J]. 上海中医药杂志, 2015, 49(4): 44-46.

[5] 周秉舵, 徐亭亭, 孔婧, 等. 清下解胰方改善重症胰腺炎患者肠屏障功能的临床研究[J]. 上海中医药大学学报, 2015, 29(1): 33-36.

[6] 王兴鹏, 李兆中, 袁耀宗, 等. 中国急性胰腺炎诊治指南

(2013, 上海)[J]. 中国实用内科杂志, 2013, 33(7): 530-535.

[7] Glasbrenner B, Adler G. Pathophysiology of acute pancreatitis[J]. Hepatogastroenterology, 1993, 40(6): 517-21.

[8] Hajnádý Z, Nagy-Pénzes M, Demény MA, et al. OGG1 inhibition reduces acinar cell injury in a mouse model of acute pancreatitis[J]. Biomedicines, 2022, 10(10): 2543.

[9] Pandol SJ, Gottlieb RA. Calcium, mitochondria and the initiation of acute pancreatitis[J]. Pancreatology, 2022, 22(7): 838-845.

[10] 陈婧华, 陈垦, 王晖. 急性胰腺炎发病机制研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2009, 17(24): 2478-2483.

[11] 侯俊明, 王建华. 攻下法在重症急性胰腺炎治疗中的临床作用[J]. 现代中医药, 2010, 30(6): 29-30.

[12] Singh N, Sonika U, Moka P, et al. Association of endotoxaemia & gut permeability with complications of acute pancreatitis; Secondary analysis of data [J]. Indian J Med Res, 2019, 149(6): 763-770.

[13] Norman JG, Fink GW, Denham W, et al. Tissue-specific cytokine production during experimental acute pancreatitis. A probable mechanism for distant organ dysfunction [J]. Digestive Diseases and Sciences, 1997, 42(8): 1783-1788.

[14] 孔婧, 王晓素, 姜清宇, 等. 清下化瘀方对急性胰腺炎胃肠道及免疫功能的保护作用[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2014, 22(5): 245-248, 252.

[15] Riedel S, Melendez JH, An AT, et al. Procalcitonin as a marker for the detection of bacteremia and sepsis in the emergency department [J]. American Journal of Clinical Pathology, 2011, 135(2): 182-189.

[16] Gurda-Duda A, Kuśnierz-Cabala B, Nowak W, et al. Assessment of the prognostic value of certain acute-phase proteins and procalcitonin in the prognosis of acute pancreatitis[J]. Pancreas, 2008, 37(4): 449-453.

[17] Bulbulla N, Dogru O, Ayten R, et al. Procalcitonin is a predictive marker for severe acute pancreatitis [J]. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg, 2006, 12(2): 115-120.

[18] Kolber W, Dumnicka P, Maraj M, et al. Does the automat-

ic measurement of interleukin 6 allow for prediction of complications during the first 48 h of acute pancreatitis? [J]. International Journal of Molecular Sciences,2018,19(6):1820.

[19] Staubli SM, Oertli D, Nebiker CA. Laboratory markers predicting severity of acute pancreatitis[J]. Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences,2015,52(6):273-283.

[20] Hirano T. IL-6 ininflammation, autoimmunity and cancer [J]. International Immunology,2021,33(3):127-148.

[21] Vasseur P, Devaure I, Sellier J, et al. High plasma levels of the pro-inflammatory cytokine IL-22 and the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1ra in acute pancreatitis[J]. Pancreatology,2014,14(6):465-469.

[22] Tran TH, Rastogi R, Shelke J, et al. Modulation of macrophage functional polarity towards anti-inflammatory phenotype with plasmid DNA delivery in CD44 targeting hyaluronic acid nanoparticles[J]. Scientific Reports,2015,5:16632.

[23] Yang XM, Yao LB, Fu XH, et al. Experimental acute pancreatitis models: history, current status, and role in translational research [J]. Frontiers in Physiology, 2020, 11: 614591.

[24] Zhang FH, Sun YH, Fan KL, et al. Protective effects of heme oxygenase-1 against severe acute pancreatitis via inhibition of tumor necrosis factor- $\alpha$  and augmentation of interleukin-10[J]. BMC Gastroenterology,2017,17(1):100.

(修回日期:2023-02-19 编辑:巩振东)