

中药注射液对胰腺炎hs-CRP、IL-6及TNF- α 水平的影 响及疗效评估

刘向东

刘向东, 湖北民族学院附属民大医院重症医学科 湖北省恩施市 445000

刘向东, 副主任医师, 主要从事危重病的监测与治疗方向的研究。

作者贡献分布: 刘向东独立完成了此稿件。

通讯作者: 刘向东, 副主任医师, 445000, 湖北省恩施市土桥大道五峰山路2号, 湖北民族学院附属民大医院重症医学科。
lxd751115@163.com
电话: 0718-8301466

收稿日期: 2017-02-06

修回日期: 2017-02-21

接受日期: 2017-02-27

在线出版日期: 2017-04-08

Xuebijing injection for treatment of severe acute pancreatitis: Curative effect and influence on inflammatory factors

Xiang-Dong Liu

Xiang-Dong Liu, Department of Intensive Care Medicine, Minda Hospital Affiliated to Hubei Institute for Nationalities, Enshi 445000, Hubei Province, China

Correspondence to: Xiang-Dong Liu, Associate Chief Physician, Department of Intensive Care Medicine, Minda Hospital Affiliated to Hubei Institute for Nationalities, 2 Wufeng Mountain Road, Tuqiao Avenue, Enshi 445000, Hubei Province, China. lxd751115@163.com

Received: 2017-02-06

Revised: 2017-02-21

Accepted: 2017-02-27

Published online: 2017-04-08

Abstract

AIM

To investigate the curative effect of Xuebijing

injection for severe acute pancreatitis patients (SAP) and its influence on the inflammatory factors.

METHODS

From February 2014 to February 2016, 94 SAP patients treated at our hospital were randomly divided into either a control group ($n = 42$) or an observation group ($n = 52$). Both groups were given somatostatin and sodium chloride injection, and the observation group was additionally given Xuebijing injection. The changes of inflammatory factors were measured and the curative effect was evaluated after 7 d of treatment.

RESULTS

After treatment, the levels of high-sensitivity C-reactive protein, interleukin-6 and tumor necrosis factor- α were all significantly lower in the observation group ($35.26 \text{ mg/L} \pm 8.23 \text{ mg/L}$, $35.21 \text{ mg/L} \pm 6.22 \text{ ng/L}$, and $49.27 \text{ mg/L} \pm 6.38 \text{ ng/L}$, respectively) than in the control group ($57.26 \text{ mg/L} \pm 9.08 \text{ mg/L}$, $40.61 \text{ mg/L} \pm 7.19 \text{ ng/L}$, $60.54 \text{ mg/L} \pm 8.13 \text{ ng/L}$, respectively, $P < 0.05$). The total curative effect rate was significantly higher in the observation group than in the control group ($94.23\% \text{ vs } 73.81\%$, $\chi^2 = 7.644$, $P < 0.01$).

CONCLUSION

Xuebijing injection can significantly decrease the levels of inflammatory factors and improve the total effective rate in patients with SAP.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Xuebijing injection; Somatostatin;

背景资料

控制炎症因子的释放可降低重度急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)病死率。其中生长抑素为较常用的治疗急性胰腺炎的药物,而血必净注射液是以古方血府逐瘀汤为基础制成的复方中药制剂,现代研究指出其具有对抗细菌内毒素、降低炎症因子、提高机体特异性免疫的作用。

同行评议者

陈光, 教授, 吉林大学第一医院消化器官外科; 江建新, 教授, 主任医师, 湖北省肿瘤医院肝胆胰脾外科; 王蓉, 主任医师, 上海市浦东新区光明中医医院消化内科

研究前沿

血必净注射液联合生长抑素治疗SAP具有协同增效的作用,但由于用药时间观察时间较短,样本量不大,且临床用药可能存在一定的个体差异,因此,对于血必净注射液的安全性还有待进一步研究.

Severe acute pancreatitis; Inflammatory factors

Liu XD. Xuebijing injection for treatment of severe acute pancreatitis: Curative effect and influence on inflammatory factors. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(10): 929-933 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i10/929.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i10.929>

摘要

目的

探讨血必净注射液对重度急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)炎症因子的影响,并对其临床疗效进行评估.

方法

将2014-02/2016-02来湖北民族学院附属民大医院治疗的SAP患者94例按照随机数字表法随机分成两组.其中,对照组($n = 42$)给予生长抑素和氯化钠注射液进行治疗,观察组($n = 52$)在对照组的基础上加用血必净注射液治疗.采用 t 检验对两组治疗前后的炎症因子超敏C反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、白介素(interleukin, IL)-6及肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平进行比较,采用 χ^2 检验对两组治疗7 d后的疗效进行评估.

结果

治疗后,观察组hs-CRP、IL-6及TNF- α 水平分别为 $35.26 \text{ mg/L} \pm 8.23 \text{ mg/L}$ 、 $35.21 \text{ mg/L} \pm 6.22 \text{ ng/L}$ 、 $49.27 \text{ mg/L} \pm 6.38 \text{ ng/L}$,明显低于对照组($57.26 \text{ mg/L} \pm 9.08 \text{ mg/L}$ 、 $40.61 \text{ mg/L} \pm 7.19 \text{ ng/L}$ 、 $60.54 \text{ mg/L} \pm 8.13 \text{ ng/L}$),两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$).另外,观察组治疗的临床总效率为94.23%,明显高于对照组(73.81%, $\chi^2 = 7.644, P < 0.01$).

结论

血必净注射液可明显降低SAP患者的血清炎症因子水平,提高治疗的总有效率.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 血必净注射液; 生长抑素; 重度急性胰腺炎; 炎症因子

核心提要: 血必净注射液具有对抗细菌内毒素、抗炎及提高机体特异性免疫的作用,联合生长抑素治疗重度急性胰腺炎效果更佳.

刘向东. 中药注射液对胰腺炎hs-CRP、IL-6及TNF- α 水平的

影响及疗效评估. 世界华人消化杂志 2017; 25(10): 929-933 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i10/929.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i10.929>

0 引言

急性胰腺炎是较常见的一种急腹症,其发病急,由胰腺的急性与炎性发作引起,且多伴有其他器官功能受累,临床上有近20%-30%的患者可发展成为重度急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)^[1].据报道,SAP死亡率为36%-50%,倘若后期合并感染,患者血清中炎症因子增高,则病死率更高^[2].因此,控制炎症因子的释放对降低SAP病死率非常重要.其中生长抑素为临床上常用的治疗急性胰腺炎的药物,而血必净注射液是以古方血府逐瘀汤为基础制成的复方中药制剂,含有红花、赤芍、川芎、当归、丹参五味中药,具有活血化瘀、疏通脉络、消除内毒素的功效.为了探讨血必净注射液对SAP的治疗作用,本研究在常规急救治疗的基础上,加用血必净注射液治疗SAP患者52例,取得了较好疗效,报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 以2014-02/2016-02来湖北民族学院附属民大医院治疗的94例SAP患者为研究对象,所有患者按照随机数字表法随机分成两组:观察组($n = 52$)和对照组($n = 42$).其中观察组:男29例,女23例,平均年龄为 $42.5 \text{岁} \pm 12.3 \text{岁}$,发病时间为 $13.5 \text{ h} \pm 7.2 \text{ h}$;对照组:男24例,女18例,平均年龄为 $40.5 \text{岁} \pm 13.6 \text{岁}$,发病时间 $14.1 \text{ h} \pm 7.8 \text{ h}$.所选患者均符合《中国急性胰腺炎诊治指南》^[2]中关于SAP的判断标准:腹痛,血清淀粉酶活性升高,同时伴有局部胰腺坏死或胰腺脓肿或器官衰竭,改良Marshall评分 ≥ 2 分^[3].排除病毒性肝病、糖尿病、严重肝肾功能不全、肝硬化腹水、凝血障碍及药物过敏体质者.两组患者在年龄、性别、发病时间等方面的一般数据具有可比性($P > 0.05$).所有患者或其法定代表人均已签署知情同意书.生长抑素(国药准字H20059188,武汉华龙生物制药有限公司生产,规格:0.75 mg);加用血必净注射液(国药准字:Z20040033,天津红日药业股份有限公司生产,规格:10 mL/支).

1.2 方法 确诊后,立即对患者提供吸氧、抗感染、胃肠减压及维持机体水电解质平衡等常规措施,同时依据用药方案,对患者进行如下施治.

表 1 两组治疗前及治疗7 d炎症因子比较

分组	IL-6(ng/L)	TNF- α (ng/L)	hs-CRP(mg/L)
对照组($n = 42$)			
治疗前	52.53 \pm 8.65	82.84 \pm 9.29	86.34 \pm 7.42
治疗后	40.61 \pm 7.19	60.54 \pm 8.13	57.26 \pm 9.08
t 值 ¹	14.816	21.429	25.266
P 值 ¹	0.000	0.000	0.000
观察组($n = 52$)			
治疗前	56.37 \pm 8.42	86.53 \pm 8.37	87.55 \pm 7.16
治疗后	35.21 \pm 6.22	49.27 \pm 6.38	35.26 \pm 8.23
t 值 ¹	13.423	15.426	17.369
P 值 ¹	0.000	0.000	0.000

¹与本组治疗前比较。

表 2 两组的临床总疗效对比

分组	例数	显效	有效	无效	总疗效
观察组	52	35	14	3	49(94.23) ¹
对照组	42	19	12	11	31(73.81)

¹两组治疗7 d后的总有效率比较: $\chi^2 = 7.644, P = 0.006$ 。

对照组($n = 42$): 第1天, 首先给予0.25 mg 生长抑素+0.9%NaCl注射液1 mL慢速冲击注射, 随即用3 mg生长抑素+0.9%NaCl注射液50 mL, 以4 mL/h的速度静脉泵注, 第2天开始给予生长抑素6 mg+0.9%NaCl注射液50 mL进行静脉泵注。

观察组($n = 52$): 在对照组的基础上, 加用血必净注射液: 每次剂量为血必净注射液100 mL+0.9%NaCl注射液100 mL, 静脉滴注, 2次/d。两组均以治疗7 d为一个疗程。

1.3 观察指标 应用免疫比浊法测定血清超敏C反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)水平, 用ELISA法检测血清白介素(interleukin, IL)-6及肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平, 并记录两组患者的胃肠功能恢复时间及腹痛缓解时间。

1.4 疗效标准 根据《急性胰腺炎中医诊疗专家共识意见》^[4]中的疗效判断标准拟定。显效: 胃肠功能恢复, 腹痛症状消失, 体温恢复正常, hs-CRP、IL-6及TNF- α 水平基本正常; 有效: 腹痛好转, hs-CRP、IL-6及TNF- α 水平有所下降; 无效: 体温不降, 临床表现无改善或恶化, 或转ICU进行监护治疗。总有效 = 显效+有效。

统计学处理 采取SPSS23.0对研究数据进

行统计分析, 计量资料用mean \pm SD表示, 采用 t 检验; 计数资料用 n 表示, 采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后炎症因子水平比较 治疗前, 两组炎症因子(hs-CRP、IL-6及TNF- α)水平相当($P > 0.05$), 经治疗7 d后均有不同程度的下降, 且观察组的下降幅度明显大于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$), 两组治疗7 d后比较, IL-6($t = 5.836, P = 0.030$); TNF- α ($t = 6.927, P = 0.016$); hs-CRP($t = 7.452, P = 0.011$), 差异具有统计学意义(表1)。

2.2 两组治疗7 d后临床疗效比较 治疗7 d后, 观察组治疗的总有效率为94.23%, 对照组治疗的总有效率为73.81%, 观察组治疗的总有效率显著高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($\chi^2 = 7.644, P = 0.006$, 表2)。

2.3 用药安全性 治疗7 d内, 两组患者均未发现与用药相关的明显不良反应, 且治疗期间均未发生严重腹腔感染、顽固性低氧血症等临床并发症, 提示: 在生长抑素基础上, 合理加用血必净注射液是安全的, 但由于本研究样本量的限制, 以及临床用药可能存在一定的个体差异,

□ 相关报道

俞洋等指出, 血必净注射液能够显著改善人体内的氧化应激状态, 在常规治疗的基础上加用血必净注射液治疗急性胰腺炎7 d后, 患者的血清炎症因子水平显著降低, 超氧化物歧化酶水平显著升高, 临床症状得到有效改善。

□ 同行评价
 本文研究血必净对胰腺炎超敏C反应蛋白、白介素-6及肿瘤坏死因子- α 水平的影响及疗效评估, 本研究具有创新性, 反映胰腺炎的先进水平, 研究结果具有一定临床价值。

因此, 其安全性还有待进一步考证。

3 讨论

急性胰腺炎属急腹症范畴, 多因饮酒过量、高血脂和胆石症等引起。Bai等^[5]认为, 胆源性胰腺炎是我国胰腺炎的主要病因。根据病情严重程度, 急性胰腺炎可分为轻度、中度和重度胰腺炎3种, 其中前两种一般预后较好, 而后者由于进展迅速, 且常伴有多器官受累, 倘若合并感染, 炎症因子急剧增高, 患者常常高烧不退, 进一步加大了死亡风险。因此, 退热、抗炎对于SAP的治疗十分重要。其中, hs-CRP、IL-6及TNF- α 等炎症因子在急性胰腺炎的疾病进展中起着较大的作用。高鹏辉等^[6]认为, 当机体出现损伤或发生炎症反应时, CRP水平会出现明显变化, 而hs-CRP是比CRP更加灵敏的指标, 可准确反映机体炎性因子水平; 另外, IL-6、IL-8是具有免疫调节作用的炎症因子^[7], 而TNF- α 为免疫应答及炎性因子的主要介质, 当机体出现炎症反应后, 会诱导及刺激IL-6、IL-8水平的上升。

本研究中所用生长抑素是一种肽类激素, 其可通过降低胰腺组织中普环化酶的活性, 抑制胰腺分泌, 同时还可阻断IL-6、IL-8、TNF- α 等多种炎症因子的释放。栗英等^[8]通过对120例急性胰腺炎患者进行研究指出: 生长抑素可显著降低患者的IL-1及TNF- α 水平, 尤其是首次大剂量静脉推注生长抑素后持续匀速泵入生长抑素的患者, 其IL-1及TNF- α 水平下降更明显, 并得出首次大剂量静脉推注生长抑素更有利于急性胰腺炎患者的病情控制。马汉军等^[9]也得出了相似的结论。为了进一步了解不同剂量生长抑素对SAP患者疗效的影响, 郑强等^[10]将152例SAP患者随机分为高剂量组、低剂量组和对照组, 并在入院7 d后对3组患者的胃肠动力和炎症因子水平进行评估, 最终得出: 3组患者不同时刻的CRP、IL-8及TNF- α 水平差异具有显著性($P < 0.05$), 大剂量应用生长抑素可显著改善SAP患者的胃肠动力, 降低血清炎症因子, 改善患者预后。贾会文等^[11]通过在常规治疗的基础上加用生长抑素对65例胆源性急性胰腺炎老年患者进行治疗得出: 生长抑素不但能够减轻机体的炎症反应, 还能够显著降低并发症的发生。

血必净注射液由红花、赤芍、川芎、当

归、丹参五味中药组成, 具有活血化瘀、疏通脉络、清热解毒及消除内毒素的功效。现代研究指出, 血必净注射液具有对抗细菌内毒素、降低体内自由基及炎症因子及提高机体特异性免疫力的作用, 对于SAP具有较好的治疗作用^[12,13]。俞洋等^[14]发表文献指出, 血必净注射液能够显著改善人体内的氧化应激状态, 在常规治疗的基础上加用血必净注射液治疗7 d后, 患者的血清丙二醛(MDA)水平均显著降低, 而超氧化物歧化酶水平显著升高, 其血清炎症因子(如IL-6、TNF- α 、CRP)也显著降低, 临床症状得到有效改善。王毅等^[15]也得出了相似的结论。另外, 在用药安全方面, 一项关于血必净注射液的安全性系统评价得出^[16]: 血必净注射液是安全性的。该研究纳入的9篇随机对照试验中, 应用血必净注射液治疗的427例患者均未出现明显不良反应。申明月等^[17]进一步对血必净注射液的安全性进行了阐述, 其认为血必净注射液具有较好的安全性。另外, 尽管部分医院在处方点评时发现存在超适应证、超剂量、溶媒选择错误等不合理现象, 但医生只要根据《中药注射剂临床使用原则》及药品说明书合理使用中药注射剂, 其安全性和稳定性将会进一步提升, 中药注射剂仍是临床较受欢迎的品种^[18-20]。

本研究在生长抑素的基础上, 加用血必净注射液治疗SAP 7 d后, 患者的hs-CRP、IL-6及TNF- α 水平均显著下降, 且下降幅度均大于对照组($P < 0.05$), 进一步说明血必净注射液和生长抑素具有协同增效的作用。这与高鹏辉等^[15]得出的结论一致。另外, 治疗7 d内未发现与用药相关的明显不良反应。总之, 血必净注射液联合生长抑素治疗SAP效果更佳, 由于用药时间观察时间较短, 且临床用药可能存在一定的个体差异, 因此, 对其用药安全性还有待进一步大样本及随访研究。

4 参考文献

- 1 成龙, 王启全. 生长抑素联合复方丹参注射液、生大黄治疗急性胰腺炎的临床研究. 武汉: 湖北中医药大学, 2010
- 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. 中国实用内科杂志 2013; 33: 530-535
- 3 Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege SS. Classification of acute pancreatitis--2012: revision

- of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62: 102-111 [PMID: 23100216 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779]
- 4 中华中医药学会脾胃病分会. 急性胰腺炎中医诊疗专家共识意见. *中华中医药杂志(原中国医药学报)* 2013; 28: 1826-1831
- 5 Bai Y, Liu Y, Jia L, Jiang H, Ji M, Lv N, Huang K, Zou X, Li Y, Tang C, Guo X, Peng X, Fang D, Wang B, Yang B, Wang L, Li Z. Severe acute pancreatitis in China: etiology and mortality in 1976 patients. *Pancreas* 2007; 35: 232-237 [PMID: 17895843 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3180654d20]
- 6 高鹏辉, 胡占升. 血必净与生长抑素联合治疗重症急性胰腺炎的临床疗效观察. *中成药* 2016; 38: 714-716
- 7 Abood WN, Fahmi I, Abdulla MA, Ismail S. Immunomodulatory effect of an isolated fraction from *Tinospora crispa* on intracellular expression of INF- γ , IL-6 and IL-8. *BMC Complement Altern Med* 2014; 14: 205 [PMID: 24969238 DOI: 10.1186/1472-6882-14-205]
- 8 粟英, 陈焰. 生长抑素对急性胰腺炎患者炎症因子及瘦素水平的影响. *中国生化药物杂志* 2014; 63: 154-156
- 9 马汉军, 孙坚, 舒先林. 首次大剂量生长抑素治疗急性胰腺炎60例及对脂肪因子的影响. *中国药业* 2015; 24: 29-30
- 10 郑强, 王曦, 鲍秀琦. 不同剂量的生长抑素对重症急性胰腺炎患者的胃肠动力及血清炎症因子的影响. *中国医刊* 2015; 50: 78-81
- 11 贾会文, 赵永刚, 张磊. 生长抑素对老年胆源性急性胰腺炎患者C反应蛋白、内皮素-1及肿瘤坏死因子 α 的影响. *中国老年学杂志* 2015; 35: 3686-3687
- 12 魏丹, 王安萍. 丙氨酰谷氨酰胺联合血必净注射液治疗重症急性胰腺炎38例. *西部中医药* 2014; 27: 106-108
- 13 任杰, 李倩, 刘国恩. 血必净注射液治疗重症急性胰腺炎的Meta分析. *中国药物经济学* 2014; 9: 9-13
- 14 俞洋. 血必净对急性胰腺炎的临床疗效、氧化应激及CRP、IL-6、TNF- α 的影响. *海南医学院学报* 2016; 22: 1509-1511, 1514
- 15 王毅, 顾湘, 邵佳亮, 黎顺松, 张宝东. 血必净对急性胰腺炎患者血清炎症因子及氧自由基的影响. *现代消化及介入诊疗* 2013; 8: 288-290
- 16 李继红, 徐国良, 林淑梅, 秦玲. 血必净注射液治疗慢性肺心病心力衰竭有效性及安全性的系统评价. *中国中医急症* 2012; 21: 741-743
- 17 申明月, 张红星. 血必净注射液对老年重症肺炎患者的临床疗效及安全性观察. *中国医药导刊* 2012; 14: 45-46
- 18 赵李克, 黄瑾, 袁芳, 王建, 李璐奕, 方伟敏. 上海市浦东新区人民医院2012-2014年活血化瘀类中药注射剂的临床应用和安全性分析. *药学服务与研究* 2016; 16: 141-145
- 19 黄瑾, 陆雪徽, 袁芳. 2012-2014年活血化瘀类中药注射剂的临床应用和安全性分析. *中华中医药学会医院药学专业委员会*, 2015
- 20 刘莉. 中药注射剂的安全性探讨. *医疗装备* 2016; 29: 192-193

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

