

急性胰腺炎患者血浆内皮素和一氧化氮变化与血瘀证关系的探讨

巫 刚 邹才华 毛 兵 蒋俊明 黄宗文 徐杰军

内容提要 目的:探讨急性胰腺炎患者血浆总内皮素(ET)和一氧化氮(NO)与中医血瘀证的关系。方法:设健康人对照组和中医各证型组。采用放免法和反相高效液相色谱测定法分别检测中医各证型组治疗前后血浆 ET 和亚硝酸盐与硝酸盐(以亚硝酸盐与硝酸盐之和来代表 NO 水平)。结果:ET 及 ET/NO 在肝脾气滞型无明显变化;在肝脾湿热血瘀型和脾胃实热血瘀型显著增高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论:ET 增高及 ET/NO 比值增高可能是急性胰腺炎时存在血瘀证的重要客观指标之一。

关键词 急性胰腺炎 血瘀证 内皮素 一氧化氮

Clinical Study on Relationship of Blood Stasis Syndrome with Plasma Endothelin and Nitric Oxide Changes in Acute Pancreatitis Patients Wu Gang, Zou Caihua, Mao Bing, et al *Department of TCM, the First Affiliated Hospital of West China University of Medical Sciences, Chengdu (610041)*

Objective: To study the relationship of blood stasis Syndrome with plasma endothelin (ET) and nitric oxide (NO) in acute pancreatitis patients. **Methods:** A healthy control group and three groups of patients with three different Syndromes of TCM were established. Patients' ET and NO were determined by radioimmunoassay and reversed-phase high performance liquid chromatography respectively before and after treatment. The NO level was represented by the sum of NO_2 and NO_3 . **Results:** ET and ET/NO ratio were not changed significantly in patients with Liver-Spleen Qi Stagnant Syndrome, but increased significantly in patients with Liver-Spleen Damp-Heat Syndrome or with Spleen Stomach excessive Heat Syndrome ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion:** ET and ET/NO ratio might be the important objective markers of the existence of blood stasis Syndrome in acute pancreatitis patients.

Key words acute pancreatitis, blood stasis Syndrome, endothelin, nitric oxide

急性胰腺炎(AP)时存在胰腺微循环障碍⁽¹⁾,而微循环障碍是血瘀证的重要成因之一⁽²⁾。内皮素(ET)是迄今发现的最强的缩血管因子及缩微血管因子。一氧化氮(NO)是强效舒血管因子⁽³⁾,对 ET 的缩血管作用具有较强的拮抗作用。ET/NO 的平衡对全身和局部血流的调节起着十分重要的作用⁽⁴⁾。本研究动态检测了胰腺炎患者中西医结合治疗前后血浆 ET 和 NO 的变化,现报道如下。

临床资料

1 病例选择 诊断标准参照文献⁽⁵⁾。均为 1997 年 9 月~1998 年 3 月期间随机收入本科室的急症住院未手术患者,从起病至入院时间 $< 24\text{h}$,均经临床症状体征、血尿淀粉酶、影像学(B 超或 CT)确诊为 AP。

无胆胰结石、慢性胆囊炎以外的合并症。48 例中,男 20 例,女 28 例,年龄(43.22 ± 15.01)岁。

2 中医分型 参照文献^(2,6,7)。肝脾气滞型(13 例):上腹及两胁阵痛和窜痛,时痛时止,恶心、呕吐,腹不胀或轻胀;上腹有轻压痛,无明显肌紧张;体温 $< 38^\circ\text{C}$,大便秘结,得矢气则舒;舌淡红,苔薄白或薄黄,脉弦细或紧;胰腺肿大。肝脾湿热血瘀型(18 例):上腹部突然持续性疼痛,阵发性加剧,可向背部或右肩部放射,腹肌紧张,拒按,可有反跳痛;恶心呕吐,恶寒发热,体温 $> 38^\circ\text{C}$;二目微黄,重则目黄身黄;大便秘结,小便短赤;舌红绛,苔黄腻,脉弦滑数;胰腺肿大。脾胃实热血瘀型(17 例):上腹或全腹持续性胀痛,阵发性加剧,痛如刀割;脘腹或全腹硬满拒按,或(和)腰背肿胀,触痛明显;腹肌紧张,反跳痛,肠麻痹;恶心呕吐,热盛口渴,高热或寒战高热,体温多 $\geq 39^\circ\text{C}$,大便秘结,小便短赤;重者伴休克症状;舌红绛干,苔黄厚,脉洪数或弦数;胰腺肿大。

3 健康人组 30 名,均为健康体检者,无血瘀证表现。男 13 名,女 17 名;年龄 (41.0 ± 13.5) 岁。

治 疗 方 法

1 基础治疗 包括禁食、胃肠减压、补充血容量和电解质、纠正酸碱失衡、营养支持或加抗生素预防感染等。急性期中药治疗以协定处方(柴胡 15g 黄芩 15g 枳实 12~15g 厚朴 12~15g 大黄 15g(另包后下) 芒硝 30~60g(另包冲服) 广木香或青藤香 12~15g 炒川楝子 15g 鱼腥草 30g)为主方,随证加减;并静脉滴注 5% 葡萄糖注射液 250~500ml 加生脉注射液 40ml 及复方丹参注射液 40~80ml,疗程 1 周。恢复期治疗以健脾为主,兼活血化瘀:丹参 15g 赤芍 12~15g 川芎 10~12g 桃仁 10g 红花 10g 三棱 12~15g 莪术 12~15g。中药均每天 1 剂,水煎服。胰外积液较多或坏死组织形成时,外敷六合丹(由乌梅、大黄、黄柏、白及、白芷、薄荷叶等组成,本院自制)⁽⁸⁾,疗程 1 周。

2 检测方法 各证型患者均于治疗前及治疗后(3 天、7 天、14 天)抽静脉血 2ml,其中 1ml 加入 10% EDTA-2Na 15 μ l 加抑肽酶 20 μ l 试管中混匀,置 4℃,3000r/min 离心 10min 分离血浆;另 1ml 加入肝素钠粉试管中混匀,同上法离心分离血浆。两管均置 -20℃ 保存,分别检测血浆总 ET(采用放免法,药盒由东亚免疫技术研究所提供)和 NO 的稳定代谢产物亚硝酸盐和硝酸盐(NO_2/NO_3 ,采用反相高效液相色谱测定法。选用 COS 色谱柱),以 NO_2 加 NO_3 之和来代表 NO 水平。各证型组血浆总 ET 及 NO 水平采用方差分析和 q 检验进行统计分析。

结 果

1 疗效标准 参见文献⁽⁸⁾。本组 48 例,肝脾气滞组(13 例)和肝脾湿热血瘀组(18 例)分别于 7 天和 14 天时全部临床治愈;脾胃实热血瘀组(17 例)于 14 天时临床治愈 3 例,显效 13 例,无效(死亡)1 例。

2 各证型组血浆总 ET 变化比较 见表 1。肝脾气滞组患者治疗前后血浆总 ET 与健康人组比较无明显变化。肝脾湿热血瘀组患者治疗前均显著高于健康人组和肝脾气滞组($P < 0.05$),治疗后下降较快,7 天时接近正常,14 天时略低于正常,但无显著性差异。脾胃实热血瘀组患者治疗前显著高于其他 3 组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),治疗后下降较快,14 天时接近正常。

3 各证型组患者治疗前后血浆 NO 变化比较

见表 1。血浆 NO 肝脾气滞组患者治疗前后与健康人组比较无显著性变化。肝脾湿热血瘀组患者治疗前显著高于健康人组($P < 0.05$),治疗 3 天时低于健康人组,7 天时升至健康人组水平,14 天时高于健康人组。脾胃实热血瘀证组患者治疗前显著高于健康人组和肝脾气滞组($P < 0.05$),治疗后 3 天时低于健康人组,7 天时更低,14 天时升至高于健康人组水平但与健康人组比较均无显著性差异。

4 各证型组血浆 ET/NO 比值变化比较 见表 1。血浆 ET/NO 比值肝脾气滞组患者治疗前后与健康人组比较无显著性差异。肝脾湿热血瘀组患者在治疗前 ET/NO 比值高于健康人组,治疗后下降较快,7 天时接近正常,14 天时降至正常。脾胃实热血瘀组患者在治疗前显著高于健康人组和肝脾气滞组($P < 0.01$ 和 $P < 0.05$),治疗后 3 天更高,7 天时有明显下降,14 天时基本正常。

表 1 AP 各中医证型患者治疗前后不同时间血浆 ET、NO 和 ET/NO 测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ET (ng/L)	NO ($\mu\text{mol/L}$)	ET/NO
健康人	30	41 $\pm$ 16	0.18 $\pm$ 0.05	231 $\pm$ 91
肝脾气滞	13 治前	42 $\pm$ 12	0.19 $\pm$ 0.06	261 $\pm$ 84
	治后 3 天	39 $\pm$ 14	0.18 $\pm$ 0.05	250 $\pm$ 82
	7 天	38 $\pm$ 11	0.18 $\pm$ 0.05	237 $\pm$ 77
	14 天	39 $\pm$ 9	0.18 $\pm$ 0.05	233 $\pm$ 90
肝脾湿热血瘀	18 治前	56 $\pm$ 18* Δ	0.21 $\pm$ 0.05*	321 $\pm$ 96*
	治后 3 天	50 $\pm$ 15	0.15 $\pm$ 0.04	272 $\pm$ 84
	7 天	45 $\pm$ 12	0.18 $\pm$ 0.05	246 $\pm$ 87
	14 天	39 $\pm$ 10 $\circ$	0.20 $\pm$ 0.05	233 $\pm$ 91 $\circ$
脾胃实热血瘀	17 治前	77 $\pm$ 24** $\Delta\Delta\Delta$	0.24 $\pm$ 0.06** Δ	390 $\pm$ 105** Δ
	治后 3 天	59 $\pm$ 19* Δ	0.17 $\pm$ 0.06 $\circ$	408 $\pm$ 115** $\Delta\Delta\Delta$
	7 天	54 $\pm$ 15 $\circ$	0.15 $\pm$ 0.05 $\circ$	289 $\pm$ 72
	14 天	45 $\pm$ 15 $\circ\circ$	0.19 $\pm$ 0.06	248 $\pm$ 90 $\circ\circ$

注:与健康人组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与肝脾气滞组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$;与肝脾湿热血瘀组比较, $\Delta P < 0.05$;与本组治前比较, $\circ P < 0.05$, $\circ\circ P < 0.01$

讨 论

本研究通过动态观察 AP 患者中西医结合治疗前后发现在不同证型组血浆总 ET 和 NO 变化明显不同:治疗前肝脾气滞组总 ET 及 ET/NO 比值无显著性变化;肝脾湿热血瘀组总 ET 及 ET/NO 比值有明显升高;脾胃实热血瘀组总 ET 及 ET/NO 比值显著升高;而血瘀证表现在肝脾气滞组不明显,在肝脾湿热血瘀组和脾胃实热血瘀组表现明显,后者尤甚;治疗后随着血瘀症状体征的改善,增高的总 ET 及 ET/NO 比值也逐渐下降。而 ET/NO 的平衡对血流有重要的影响⁽⁴⁾,提示总 ET 及 ET/NO 比值与血瘀证间存在一定的联系。由此我们认为,ET 及 ET/NO 比值的升高可

能是导致血瘀证的重要客观指标之一,也可作为 AP 中医分型的辅助指标。

本组中药治疗急性期采用益、活、清、下四法合用,各代表方剂的主药如大黄、丹参、人参、柴胡、黄芩等具有广泛的药理作用,综合治疗的作用机理尚不甚明了⁽⁸⁾。其中,活血化瘀的代表药物丹参、大黄均对微循环有明显的改善作用。恢复期活血化瘀用药如三棱、莪术、桃仁、红花等均主要通过改变血液流变性而改善微循环,三棱尚有扩血管作用⁽²⁾。总之,活血化瘀药物对血循环(尤其是微循环)具有明显的改善作用,在急性胰腺炎的治疗中愈来愈受到重视,但其作用于微循环的具体环节尚不明确,有待进一步研究。

参 考 文 献

1. 周总光. 胰腺微循环障碍与急性坏死性胰腺炎. 国外医学外

科学分册 1997;24(4):201—204.

2. 翁维良. 活血化瘀治疗疑难病. 北京:学苑出版社,1993:16—69.

3. 刘宝华. 内皮素的血管生物学效应研究进展. 国外医学创伤与外科基本问题分册 1996;17(2):66—68.

4. 陈 馥. 内皮素和一氧化氮与脑血管病. 国外医学脑血管疾病分册 1997;5(2):83—86.

5. 急性胰腺炎的临床诊断与分级标准——1996 年第二次方案. 中华外科杂志 1997;35(12):773.

6. 贺志光. 中医学. 第 3 版. 北京:人民卫生出版社,1990:425—426.

7. 秦保明. 胰腺炎. 郑州:河南医科大学出版社,1996:221—223.

8. 蒋俊明, 张瑞明, 黄宗文, 等. 益活清下法治疗急性重症胰腺炎——附 32 例报道. 中国中西医结合外科杂志 1994;1(1):9—12.

(收稿:1998-10-30 修回:1999-06-10)

中西医结合治疗宫外孕 30 例

王庆玲 张丽君 陈江洪

1990 年 1 月 1 日~1997 年 12 月 31 日,我们用非手术方法治疗宫外孕 44 例。其中用中西医结合治疗 30 例,单纯中药治疗 14 例。现总结如下。

临床资料 44 例均经 B 超证实宫腔内无妊娠囊而附件区有包块或孕囊结构。无活动性腹腔内出血,血压、脉搏正常。Hb>90g/L;经 B 超及临床症状估计腹腔内积血<200ml,肝功能、血小板、白细胞均正常。44 例患者按入院先后顺序随机分为 3 组。第 1 组 14 例,年龄 21~34 岁,平均 29.28 岁;初孕 4 例,怀孕≥2 次者 10 例;无停经史者 5 例,9 例停经 42~69 天,平均停经 45.6 天;血绒毛促性腺激素(HCG)1100~13000 IU/L,平均 5570 IU/L;附件包块直径 1.0~6.7cm,平均 3.9cm;无腹痛 1 例,下腹钝痛 9 例,突发腹痛 4 例。第 2 组 16 例,年龄 23~38 岁,平均 28.06 岁;初孕 5 例,怀孕≥2 次者 11 例;无停经史者 2 例,14 例停经 23~75 天,平均 50.9 天;HCG 300~50000 IU/L,平均 5529 IU/L;附件包块直径 2.2~5.2cm,平均 3.3cm;无腹痛 3 例,下腹钝痛 8 例,突发腹痛 5 例。第 3 组 14 例,年龄 23~39 岁,平均 30.28 岁,初孕 4 例,怀孕≥2 次者 10 例;无停经史者 1 例,13 例停经 34~60 天,平均停经 45 天;HCG 160~9086IU/L,平均 6002IU/L;附件包块直径 1.3~5.7cm,平均 3.19cm;无腹痛 2 例,下腹钝痛 8 例,突发腹痛 4 例。3 组资料比较,无显著性差异。

治疗方法 第 1 组单纯用中药治疗。以活血化瘀为主;当归 15g 丹参 15g 赤芍 12g 延胡索 10g 桃仁 10g 乳香 5g 没药 5g 三棱 6g 莪术 6g 牛膝 15g 蜈蚣 1~2 条,每天 1 剂,连续服用 15 天为 1 个疗程,可连用 2 个疗程以上(本组 1、2 个疗程各 7 例)。第 2 组中药加氨甲喋呤口服。中药组成、剂

量、服法同第 1 组。氨甲喋呤 10mg,每天 2 次口服,连续 5 天为 1 个疗程,视血 HCG 下降情况,1 周后可重复 1 个疗程,最多不超过 2 个疗程(本组用氨甲喋呤 1 个疗程 15 例,2 个疗程 1 例;用中药 1 个疗程 6 例,2 个疗程 10 例)。第 3 组中药加氨甲喋呤肌肉注射。中药同上。氨甲喋呤 50mg 单次肌肉注射。视血 HCG 下降情况,1 周后可再重复注射 1 次,最多不超过 2 次(本组用氨甲喋呤 1 次 13 例,2 次 1 例;中药 1 个疗程 11 例,2 个疗程 2 例,4 个疗程 1 例)。

结 果 (1)疗效标准:临床症状消失,血 HCG 下降至正常值范围内,附件包块明显缩小或消失为治愈,反之则为失败。(2)疗效:第 1 组 14 例,治愈 12 例(85.71%),失败 2 例;第 2 组 16 例,治愈 15 例(93.75%),失败 1 例;第 3 组 14 例全部治愈。3 组间治愈率比较均无显著性差异($\chi^2 = 2.26, P > 0.05$)。(3)化疗反应:有化疗反应者第 2 组 12 例(75.0%),第 3 组 5 例(35.7%),口服氨甲喋呤组化疗反应明显高于肌肉注射组。(4)住院时间:第 1 组 7~46 天,平均 22.6 天;第 2 组 11~57 天,平均 26.3 天;第 3 组 11~62 天,平均 24.07 天。3 组比较无显著性差异。

体 会 3 种方法均采用活血化瘀中药促进宫外孕包块吸收。中药方中蜈蚣可杀胚胎,而无毒副反应,但杀胚胎不彻底,滋养细胞有死灰复燃的可能。氨甲喋呤是一种对滋养细胞高度敏感的抗癌药,抑制滋养细胞增殖,致其死亡,杀胚胎效果肯定。但剂量较大,使用时间较长会出现口腔溃疡、胃肠道反应和骨髓抑制等严重化疗反应,口服副作用明显大于单次肌肉注射。本结果从统计学意义上讲 3 组治愈率无显著性差异,但笔者认为保守治疗宫外孕以中药加氨甲喋呤单次肌肉注射疗法为佳。