

锦红汤对急性胆源性感染全身性炎症反应综合征的调节作用

牛 颖 章学林 方邦江 朱培庭 张静哲

根据“六腑以通为用”的原理,我们采用已故著名中医外科专家顾伯华教授验方锦红汤治疗急性胆源性感染全身性炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)取得良好临床效果。为了研究锦红汤的作用机理,我们对胆源性感染的 SIRS 患者治疗前后外周静脉血肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-2(IL-2)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)等细胞因子及一氧化氮(NO)、C-反应蛋白(CRP)进行了观察,现报告如下。

资料与方法

1 临床资料 本组 61 例均为 1998 年 7 月—2001 年 4 月本院住院患者。其中男 25 例,女 36 例;年龄 23~76 岁;属急性胆囊炎 28 例,急性胆管炎 15 例,急性胆源性胰腺炎 18 例,全部经临床确诊为胆源性感染,符合美国胸科医师学会和危重医学学会所制定的 SIRS 诊断标准^[1],即须具备以下两项以上的体征:(1)体温 $>38^{\circ}\text{C}$ 或 $<36^{\circ}\text{C}$; (2)心率 >90 次/min; (3)呼吸 >20 次/min 或 $\text{PaCO}_2 <4.3\text{kPa}$; (4)白细胞 $>12 \times 10^9/\text{L}$ 或 $<4 \times 10^9/\text{L}$,或幼稚细胞 $>10\%$;按随机数字表法分为锦红汤治疗组(简称治疗组)和对照组。两组一般资料见表 1。

表 1 两组一般资料比较

| | 治疗组($n=31$) | 对照组($n=30$) |
|----------------------|-----------------|-----------------|
| 性别(男/女) | 13/18 | 12/18 |
| 平均年龄(岁) | 43.5 ± 12.8 | 39.7 ± 14.5 |
| 急性胆囊炎(例) | 13 | 15 |
| 急性胆管炎(例) | 7 | 8 |
| 急性胆源性胰腺炎(例) | 11 | 7 |
| APACHE II 评分(分) <9 | 14 | 15 |
| 9~20 | 10 | 9 |
| 21~26 | 6 | 6 |
| >27 | 1 | 0 |

注:经 χ^2 检验、Ridit 分析,两组资料差异无显著性

2 治疗方法 对照组根据病情控制饮食、胃肠减压、补液支持、应用抗生素、利胆、胰酶抑制等综合治疗,治疗组在对照组治疗的基础上加用中药锦红汤(生

大黄(后下)9g 蒲公英 30g 红藤 30g,加水 400ml,煎汁成 200ml),分 2~3 次口服或鼻饲,每天 1 剂,禁食者不禁药,并于治疗后第 1、3、7 天取外周静脉血分别测定 IL-2、IL-6、IL-8、TNF- α 、CRP、NO 等指标。

3 检测方法 IL-2、IL-6、IL-8、TNF- α 等采用酶联免疫法(ELISA)检测,CRP 用散射比浊法检测,NO 用硝酸还原酶法检测,由上海中医药大学附属龙华医院中心实验室协助完成。

4 统计学方法 采用 SPSS 7.5 统计软件进行方差分析。

结 果

两组患者治疗后第 1、3、7 天 IL-2、IL-6、IL-8、TNF- α 、CRP 及 NO 含量比较 见表 2。IL-2、IL-6、IL-8、TNF- α 、NO 治疗组在治疗后第 3、7 天与对照组比较,差异均有显著性($P < 0.05$, $P < 0.01$);CRP 治疗组与对照组比较,只在治疗后第 7 天差异有显著性($P < 0.05$)。

讨 论

重症胆源性感染性疾病临床除表现为胆道疾病特有的病理生理变化外,一般兼有发热、外周血白细胞升高、心率增快、呼吸加快、血氧分压降低,甚至并发感染性休克、全身多器官功能障碍等,大多符合 SIRS 诊断标准。因此,急性胆源性感染常需进行急诊手术。随着研究的深入,对于包括急性胆源性感染的感染性炎症的治疗观念已从消除病原菌为主转向维持免疫内环境的稳定^[2],要通过多水平阻断过度释放的炎症介质,抑制激活的炎症细胞,同时积极补充内源性抑制物,尽可能恢复炎症介质与内源性抑制物的平衡,从而使炎症反应局限。

中医学认为急性胆源性感染的病因病机主要为肝胆气滞、疏泄失常,邪热蕴阻、横逆脾土,湿热蕴结、热结不散。“胆腑不通”、“不通则痛”是本病的基本病理改变。而“邪从热化”、“热从燥化”则是本病变证转归的重要环节。急性胆源性感染的早、中期属里热实证,若治疗不当或不及时,即可因热腐成脓、热毒炽盛扩入营血而导致亡阴、亡阳等危重症。在急性胆源性

基金项目:上海市卫生局“百人计划”项目基金

作者单位:上海中医药大学附属龙华医院(上海 200032)

通讯作者:牛 颖, Tel:021-64387865, E-mail:dlilian82@163.com

表 2 两组患者治疗后第 1、3、7 天 IL-2、IL-6、IL-8、TNF- α 、CRP 及 NO 含量比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | | IL-2(ng/L) | IL-6(ng/L) | IL-8(ng/L) | TNF- α (ng/L) | NO(μ mol/L) | CRP(mg/L) |
|----|----|-------|-------------------|-------------------|-------------------|----------------------|------------------|-----------------|
| 治疗 | 31 | 第 1 天 | 53.2 \pm 21.5 | 83.6 \pm 25.4 | 236.9 \pm 135.3 | 102.6 \pm 38.5 | 43.4 \pm 17.8 | 31.7 \pm 9.5 |
| | | 第 3 天 | 78.5 \pm 21.6* | 54.3 \pm 31.8* | 147.6 \pm 94.6* | 73.6 \pm 31.5* | 31.5 \pm 13.2* | 33.1 \pm 12.5 |
| | | 第 7 天 | 97.9 \pm 16.8** | 23.2 \pm 11.3** | 38.1 \pm 21.6** | 33.9 \pm 11.4* | 23.8 \pm 9.4* | 20.8 \pm 8.3* |
| 对照 | 30 | 第 1 天 | 58.0 \pm 19.8 | 91.7 \pm 31.5 | 208.6 \pm 142.7 | 116.3 \pm 42.3 | 46.9 \pm 11.5 | 37.7 \pm 10.3 |
| | | 第 3 天 | 61.2 \pm 13.7 | 75.8 \pm 23.5 | 184.3 \pm 67.3 | 97.6 \pm 33.6 | 41.6 \pm 11.8 | 43.2 \pm 14.8 |
| | | 第 7 天 | 63.4 \pm 15.3 | 58.4 \pm 26.7 | 106.5 \pm 65.4 | 67.5 \pm 24.6 | 36.8 \pm 10.5 | 36.4 \pm 14.2 |

注:与对照组同期比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

感染的早、中期采用清热攻下之法荡涤实结、清泄郁热,使邪有出路,是控制该病变证转归之关键,符合中医“六腑以通为用”的原则的。

锦红汤主要由大黄、红藤、蒲公英等组成,功效清热解毒、行气通腑、活血消肿。方中大黄是清热通下之要药,为方中之君。红藤长于清热解毒,消痛止痛,与 大黄配伍能增强大黄的清热泻火之功,是方中的臣药。蒲公英清热解毒消痛,剂量大时还有通下作用,与 大黄、红藤合用,既可增加全方的清热通下功效,又能弥补 大黄、红藤利湿方面的相对不足,使全方更切合急性胆道感染“胆腑不通、湿热内蕴”之病机。

已知 SIRS 时血浆中出现大量 TNF- α 、IL-6、IL-8 等多种促炎细胞因子和其他炎症介质。TNF- α 是炎症中早期产生的细胞因子,若大量产生,则可诱发“次级”细胞因子如 IL-6、IL-8 等炎症因子的产生,由此激发炎症连锁反应,导致严重病理损害,TNF- α 、IL-6、IL-8 的异常增高可预示疾病后期的器官功能衰竭与死亡。

IL-2 主要用作免疫刺激剂,能增加 DNA 合成,对调节 TNF- α 、IL-6、IL-8 水平具有一定的作用。它可通过促进创伤后细胞免疫功能的恢复进而增强机体对创伤感染的抵抗力^[3]。严重感染及创伤后 IL-2 生成减少是导致严重创伤或手术患者的细胞免疫功能低下的主要原因^[4]。

NO 在炎症过程中具有双重作用^[5,6]。一方面内皮细胞持续低量的合成、释放 NO,调节微循环,维持血管处于舒张状态。但是另一方面,炎症过程后期大量 NO 又可参与炎症反应,具细胞毒作用。这也是炎症时造成炎症部位正常组织损伤的原因之一。

CRP 可在健康人血清中微量存在,但在各种感染和创伤时,血清 CRP 水平可升高^[7],且与感染程度呈正相关。这种变化是机体对急性感染的一种应答反应。随着炎症刺激的消退,CRP 水平也相应降低至微量或不复存在。所以,血中 CRP 升高可作为感染、炎症的灵敏指标,动态观察血清 CRP 的变化有利于检测疗效和判断预后^[8,9]。

本研究发现,锦红汤能明显降低急性胆源性感染

SIRS 患者 TNF- α 、IL-6、IL-8、NO 水平,升高血浆 IL-2 水平。提示锦红汤对胆源性感染 SIRS 的治疗作用,可能是通过调节机体血浆 TNF- α 、IL-2、IL-6、IL-8、NO 水平,从而抑制全身过度炎症反应、维持机体的免疫功能的相对稳定。同时我们的研究表明,严重急性胆源性感染患者血浆 CRP 在炎症早期(第 1 天)、中期(第 3 天)均显著升高,治疗组与对照组虽存在一定差异,但无统计学意义,至第 7 天,两组 CRP 均维持在较高水平,治疗组已有一定程度的下降,并显著低于同期对照组($P < 0.05$),而对照组始终处于较高水平,其意义有待深入研究。

参 考 文 献

- 1 American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the therapies in sepsis. *Critical Care Med* 1992;20:864—874.
- 2 姚永明,吴叶.脓毒症的新概念及其临床意义.国外医学外科学分册 1998;25(1):7.
Yao YM, Wu Y. New concept and clinical significance of sepsis. *For Med Sci: Surg* 1998;25(1):7.
- 3 梁华平,王正国,田丰群,等.白介素 2 对创伤小鼠细胞免疫功能及感染后死亡率的影响.中华实验外科杂志 1995;12(5):292—293.
Liang HP, Wang ZG, Tian FQ, et al. Influence of IL-2 on the immunologic function and mortality due to infection of traumatized rats. *Chin J Exp Surg* 1995;12(5):292—293.
- 4 梁华平,赵勤先.创伤后白介素 2 产生受抑的机制及其研究进展.国外医学军事医学分册 1991;4:145.
Liang HP, Zhao QX. Researches on the mechanism of inhibition on IL-2 after traumata. *For Med Sci: Milit Med* 1991;4:145.
- 5 唐朝枢,汤健.一氧化氮与疾病.中华医学杂志 1998;78(1):5.
Tang CS, Tang J. NO and diseases. *National Med J Chin* 1998;78(1):5.
- 6 张银中.一氧化氮在炎症反应中的作用.国外医学麻醉学与复苏分册 1997;18(1):1—4.
Zhang YZ. NO in inflammation. *For Med Sci: Anesthesiol Resuscitation* 1997;18(1):1—4.

7 Tiniatti G, Arcone RE, Majello B, et al. Regulation of the human C-reactive protein gene, a major marker inflammation and cancer. *Mol Biol Med* 1990;7:199.

8 刘亮, 吕金珏, 范金度, 等. 内镜与中药联合对治疗急性化脓性胆管炎血清急性时相蛋白的影响. *中西医结合实用临床急救* 1999;6(6):245—247.

Liu L, Lu JJ, Fan JD, et al. Effect of endoscope and Chinese drugs on serum CRP in acute pyogenic cholangitis. *Integr Tradit Chin West Med Practice Crit Care Med* 1999;6(6):245—

247.

9 刘先生, 钱家勤, 李方和. 腹腔镜胆囊切除术与开腹胆囊切除术患者血清白介素-6 和 C-反应蛋白水平. *中华消化内镜杂志* 1998;15(2):72—74.

Liu XS, Qian JQ, Li FH. IL-6 and C-response protein in patients after cholecystectomy by laparoscopy or laparotomy ventrotomy. *Chin J Dig Endosc* 1998;15(2):72—74.

(收稿:2003-08-11 修回:2004-04-10)

退黄口服液辅助治疗新生儿高胆红素血症的疗效观察

张素玲 冯丽萍 叶少霞 顾卫

新生儿黄疸发生率高, 严重黄疸可引发中枢神经系统损伤, 早期及时治疗极为重要。我科于 2001 年 6 月—2003 年 6 月用中药退黄口服液结合西药治疗新生儿高胆红素血症, 取得满意疗效, 现报告如下。

临床资料 150 例均为住院患儿, 诊断符合新生儿高胆红素血症诊断标准, 即: 未结合胆红素在足月儿 $>205\mu\text{mol/L}$, 早产儿 $>256\mu\text{mol/L}$ 。随机分为两组。治疗组 91 例, 男 44 例, 女 47 例; 日龄 $0.87\sim 27$ 天(平均 5.4 天); 出生时体重 $(3010 \pm 690)\text{g}$, 胎龄 (38.1 ± 4.7) 周; 主要病因: 溶血性黄疸 22 例, 其中 ABO 溶血 7 例, G-6PD 缺乏症 15 例; 血管外溶血(头颅水肿, 颅内出血) 10 例; 红细胞增多症 8 例; 母乳性黄疸 14 例, 其中早发 5 例, 晚发 9 例; 感染因素 10 例; 围产期因素 27 例。对照组 59 例, 男 31 例, 女 28 例; 日龄 $0.62\sim 25$ 天(平均 5.1 天); 出生时体重 $(3130 \pm 470)\text{g}$; 胎龄 (37.8 ± 5.2) 周。主要病因: 溶血性黄疸 12 例, 其中 ABO 溶血 4 例, G-6PD 缺乏症 8 例; 血管外溶血 6 例; 红细胞增多症 3 例; 母乳性黄疸 10 例; 感染因素 8 例; 围产期因素 20 例。经统计学处理, 两组间有可比性。

治疗方法 对照组: 采用常规治疗: (1) 蓝光照射, 根据黄疸程度每天照射 $12\sim 24\text{h}$ 。(2) 酶诱导剂: 苯巴比妥 $8\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$, 尼可刹米 $75\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 口服。(3) 溶血者予地塞米松 $0.3\sim 0.5\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 。(4) 其他: 碱化血液, 输白蛋白及血浆等。治疗组在常规治疗基础上加用退黄口服液, 每次 $5\sim 10\text{ml}$, 每天 3 次(由我院制剂室加工制成, 每瓶 150ml, 相当于生药 210g, 其中茵陈 40g 茯苓 30g 田基黄 25g 垂盆草 20g 虎杖 20g 黄芩 20g 郁金 20g 甘草 15g 木香 10g) 口服。两组均以肉眼黄退、血胆红素降至 $85\mu\text{mol/L}$ 以下为停止治疗标准。

观察项目和方法: (1) 应用微量血胆红素测定仪检测每日血胆红素水平, 采用静脉血偶氮反应法进行间断复核。(2) 观察两组胆红素降至 $85\mu\text{mol/L}$ 以下所需天数。

统计学方法: 采用 *t* 检验。

结果

1 两组治疗前后血胆红素水平比较 见表 1。治疗组第

1 日胆红素下降值及日均胆红素下降值均明显优于对照组 ($P < 0.05, P < 0.01$)。

表 1 两组治疗前后血胆红素水平比较 ($\mu\text{mol/L}, \bar{x} \pm s$)

| 组别例数 | 治疗前胆红素 | 第 1 日胆红素下降值 | 日均胆红素下降值 |
|-------|--------------------|---------------------|------------------------|
| 对照 59 | 280.28 ± 52.30 | 39.66 ± 31.25 | 37.95 ± 21.58 |
| 治疗 91 | 268.91 ± 45.61 | $53.70 \pm 48.44^*$ | $50.17 \pm 25.26^{**}$ |

注: 与对照组同期比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

2 两组血胆红素降至 $85\mu\text{mol/L}$ 以下所需天数 对照组为 (6.0 ± 4.5) 天, 治疗组为 (4.6 ± 2.7) 天, 两组比较, 差异有显著性 ($P < 0.05$)。

讨论 现代医学认为本病是由于胆红素产生过多, 肝细胞对胆红素摄取、结合、转运、排泄障碍, 以及肝内外胆道阻塞引起的胆红素代谢异常而发生黄疸。新生儿黄疸, 中医俗称胎黄, 认为是由于母体湿热胎毒熏蒸胎体或元气不足, 脾不健运, 不能疏泄胎毒湿热之邪, 湿热毒郁结血分, 郁而发黄; 亦有少数为脾阳不振, 寒湿阻滞所致。湿热与寒湿均可使肝胆疏泄失利, 胆汁外溢, 引起黄疸。小儿因系纯阳之体, 黄疸多为阳黄(西医以未结合胆红素升高为主, 包括高胆红素血症), 故治疗以清热利湿, 凉血解毒, 疏肝利胆, 行气破瘀为主。方中茵陈为君药, 清湿热, 利肝胆, 促进胆汁分泌和排泄, 有效降低血胆红素; 田基黄、垂盆草清热利湿凉血解毒, 辅助茵陈退黄; 茯苓健脾利湿; 大黄、虎杖清热利湿通便, 可减少胆红素肝肠循环, 减轻黄疸程度; 黄芩清三焦湿热, 亦可利胆及增进胆汁分泌; 郁金活血化痰散结, 疏通经脉隧道之壅塞, 使胆汁循肠道而不外溢; 诸药合用, 相得益彰, 从中西医角度均表明能有效降低血清胆红素浓度。

新生儿黄疸发生率高, 应早期治疗。我们采用中药退黄口服液结合西药治疗, 经证实疗效确切, 能有效抑制黄疸发展, 本方除用于新生儿高胆红素血症的辅助治疗外, 还可用于预防高胆红素血症和新生儿黄疸, 避免生理性黄疸向高胆红素血症甚至胆红素脑病的转化, 值得推广使用。

(收稿:2003-11-26 修回:2004-02-08)