

# 大黄经鼻空肠管给药治疗中度急性胰腺炎的 随机对照研究

杨立新<sup>1</sup> 刘 静<sup>2</sup> 邢 云<sup>1</sup> 杜丽川<sup>1</sup> 陈 婧<sup>1</sup> 郝建宇<sup>1</sup>

**摘要 目的** 观察大黄经鼻空肠管给药治疗中度急性胰腺炎(moderately severe acute pancreatitis, MSAP)的临床疗效及其对胃肠道及凝血纤溶系统的影响。**方法** 将 84 例 MSAP 患者采用随机数字表法分为对照组和治疗组,每组 42 例。两组均给予常规治疗,并在发病 48 h 内在内镜引导下放置经鼻空肠管进行肠内营养。治疗组在上述治疗基础上加用生大黄液 100 mL 鼻空肠管给药,每天 2 次,治疗持续时间 3~7 天。观察患者胃肠道功能恢复情况(肛门排气时间、肠鸣音恢复时间、腹胀消失时间及腹痛消失时间)及凝血纤溶系统功能[凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、血浆凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(Fib)、血小板(PLT)、D-二聚体及蛋白 C 水平],评价临床疗效。**结果** 与对照组比较,治疗组肛门排气时间、肠鸣音恢复时间、腹胀消失时间及腹痛消失时间均缩短,PT、APTT、Fib、TT、D-二聚体水平下降,蛋白 C 水平升高,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。与对照组比较,治疗组并发症发生率降低,治愈率提高( $P < 0.05$ ),两组治疗总有效率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** 大黄经鼻空肠管给药治疗中度急性胰腺炎疗效较好,可改善患者胃肠道症状及凝血纤溶系统功能。

**关键词** 中度急性胰腺炎; 大黄; 经鼻空肠管给药

Treating Moderately Severe Acute Pancreatitis with Raw Rhubarbs by Intranasal Jejuna Injection: a Randomized Clinical Analysis YANG Li-xin<sup>1</sup>, LIU Jing<sup>2</sup>, XING Yun, DU Li-chuan<sup>1</sup>, CHEN Jing<sup>1</sup>, and HAO Jian-yu<sup>1</sup> 1 Department of Gastroenterology, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing (100020); 2 Department of TCM, Beijing First Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine, Beijing (100026)

**ABSTRACT Objective** To observe clinical efficacy of raw rhubarbs (by intranasal jejuna injection) for moderately severe acute pancreatitis (MSAP), and its effects on gastrointestinal tract and coagulation fibrinolysis. **Methods** Totally 84 MSAP patients were randomly assigned to the control group and the treatment group by random number table, 42 in each group. All patients received routine medication. Enteral nutrition by intranasal jejuna injection was input under the endoscope within 48 h of onset. Patients in the treatment group additionally used raw rhubarbs (by intranasal jejuna injection), 100 mL each time, twice per day, with the treatment duration for 3–7 days. The recovery of gastrointestinal tract function (passage of gas by anus, recovery time of bowel sound, distension disappearance time, abdominal pain disappearance time) was observed, prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), thrombin time (TT), fibrinogen (Fib) content, platelet (PLT) count, D-dimer (DD), protein C were determined. Clinical efficacy was assessed as well. **Results** Compared with the control group, time for gas passage by anus, recovery time of bowel sound, distension disappearance time, and abdominal pain disappearance time were shortened, PT, APTT, Fib content, thrombin time, and DD decreased, and protein C increased in the treatment group ( $P < 0.05$ ). The incidence rate of complications was lower in the treatment group than in the control group ( $P < 0.05$ ). The cure rate was elevated ( $P < 0.05$ ). There was no statistical difference in the total effective rate between the two groups ( $P > 0.05$ ).

基金项目:2015 年度北京市中医药科技发展资金资助项目(No.JJ2015-15)

作者单位:1.首都医科大学附属北京朝阳医院消化科(北京 100020);2.北京市第一中西医结合医院中医科(北京 100026)

通讯作者:杨立新, Tel: 13522019295, E-mail: 13522019295@163.com

DOI: 10.7661/CJIM.2017.03.0306

**Conclusion** Intranasal jejuna injection of raw rhubarbs in treating moderately severe acute pancreatitis could improve symptoms of gastrointestinal tract and coagulation fibrinolysis.

**KEYWORDS** moderately severe acute pancreatitis; raw rhubarbs; intranasal jejuna injection

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是临床常见急腹症,“以通为用”的通里攻下法是中医治疗急性胰腺炎的总则,而大黄则是泻下通腑的主药,为治疗本病的特效药物。研究表明,大黄有广泛的生理和药理活性<sup>[1-4]</sup>。传统应用大黄治疗 AP 时多通过胃管途径给药,与“胰腺休息”理论相悖。而大黄经鼻空肠管给药则能避免上述问题。有研究显示,鼻空肠管途径应用大黄能更有效地控制急性重症胰腺炎的全身炎症反应,缩短病程<sup>[1,5,6]</sup>。由于中度、重度 AP 在治疗和预后等方面存在较大不同,本研究观察大黄经鼻空肠管给药治疗中度急性胰腺炎(moderately severe acute pancreatitis, MSAP)的临床疗效,并对其作用机制进行初步研究。

## 资料与方法

**1 诊断标准** AP 诊断参照中国急性胰腺炎诊治指南<sup>[7]</sup>。MSAP:符合 AP 诊断标准。急性期满足下列情况之一:Ranson 评分 >3 分,急性生理学与慢性健康状况评分(acute physiology and chronic health evaluation, APACHE) II 评分 ≥8 分,严重程度床边指数(bedside index for severity in AP, BISAP)评分 I >3 分,改良 CT 严重指数(modified CT severity index, MCTSI)评分 >4 分,可有一过性(<48 h)的器官功能障碍。恢复期出现需要干预的假性囊肿、胰痿或胰周脓肿等。

**2 纳入、排除与剔除标准** 纳入标准:(1)符合诊断标准;(2)发病 48 h 内入院者;(3)自愿签署知情同意书者。排除标准:(1)妊娠及哺乳期妇女;(2)入院前使用过大黄或类似药物治疗者;(3)大黄类药物过敏者;(4)存在胃镜操作禁忌者。剔除标准:(1)梗阻性胆源性胰腺炎、合并腹腔高压综合征等需要早期手术或 ERCP 干预者;(2)不能耐受大黄、胃镜或空肠导管而放弃使用者。

**3 样本量估算** 确定  $\beta = 0.1$ , 检验效能 power 为  $1 - \beta = 0.9$ , 检验水准为 0.05。  $\alpha = 0.05$ ,  $U_{0.05} = 1.646$ ;  $\beta = 0.1$ ,  $U_{0.1} = 1.28$ 。研究者认为肠鸣音恢复时间平均加快 1 天才具有临床意义,查阅文献  $\sigma$  为 0.65 天,  $n = \frac{2(\mu_{\alpha} + \mu_{\beta})^2 \sigma^2}{\delta^2}$ ,  $N = 2(1.6449 + 1.2816)^2 / 0.65^2 \approx 40$ , 计算样本量为 80 例,考虑失访等问题,

确定样本量为 84 例。

**4 一般资料** 84 例均为 2015 年 1 月—2016 年 6 月首都医科大学附属北京朝阳医院收治的 MSAP 患者。其中男性 46 例,女性 38 例。病因主要为胆源性(30 例)、高脂血症性(23 例)、酒精性(22 例)和不明原因(9 例)。按照随机数字表法分为对照组(空肠置管组)和治疗组(空肠置管 + 大黄组)。两组患者年龄、性别、发病原因、病情严重程度评分(包括 BISAP、Ranson 评分、MCTSI 和 APACHE II)等比较(表 1),差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。本研究经首都医科大学附属北京朝阳医院伦理委员会批准。

表 1 两组患者一般资料比较

项目	对照组(42 例)	治疗组(42 例)
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	48.82 ± 9.26	49.78 ± 7.93
性别(例,男/女)	22/20	24/18
病因[例(%)]		
酒精性	10(23.81)	12(28.57)
胆源性	16(38.10)	14(33.33)
高脂血症	12(28.57)	11(26.19)
不明原因	4(9.52)	5(11.90)
病情评分(分, $\bar{x} \pm s$ )		
Ranson 评分	5.26 ± 2.13	5.54 ± 2.29
APACHE II 评分	11.57 ± 3.61	12.32 ± 3.20
MCTSI 评分	6.46 ± 1.86	6.18 ± 2.14
BISAP 评分	5.03 ± 1.83	5.29 ± 2.04

**5 治疗方法** 两组患者均给予禁食水、胃肠减压;补液扩容、纠正水电解质和酸碱平衡紊乱;抑酸、抑制胰腺分泌及胰酶抑制剂;抗生素、营养支持、吸氧、解痉镇痛等治疗。

**5.1 鼻空肠导管的应用** 所有患者均在入院 48 h 内进行胃镜下空肠置管。采用内镜下插入法,在胃镜引导下放置至空肠上段。并行腹部透视检查确定导管头端具体位置。

**5.2 大黄配制及使用** 生大黄 30 g 购自北京朝阳医院药剂科,碾碎成颗粒或粉末状,用 120 mL 温开水浸泡 1 h,滤渣,将滤液温度保持至 37 ℃,然后纱布过滤、取滤液 100 mL。入院 48 h 内置管成功后,治疗组在确定空肠导管头端位置后,经鼻空肠管途径缓慢注入生大黄液 100 mL,并夹导管 1 h 后开放,并持续胃肠减压,每天 2 次,治疗持续时间 3 ~ 7 天;如患者出现腹泻、腹痛或呕吐严重不能耐受者则停药。

**6 观察指标和疗效评定标准**

6.1 胃肠功能及临床症状指标 包括肛门排气时间、肠鸣音恢复时间、腹胀消失时间及腹痛消失时间。

6.2 凝血纤溶功能指标 分别在治疗前(入院 24 小时内)及治疗后 5~7 天检测。包括凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血酶时间(APTT)、血小板计数(PLT)、纤维蛋白原(Fib)、血浆凝血酶时间(TT)、D-二聚体及蛋白 C。凝血指标采用 Sysmex CA6000 全自动凝血分析仪和配套试剂测定。应用上海太阳生物技术有限公司提供的试剂盒采用酶联免疫吸附双抗体夹心法检测 D-二聚体水平。

6.3 疗效评定标准 参照文献[8]进行疗效评定。治愈:症状消失,积分减少,血清淀粉酶恢复正常,无异常体征,假性囊肿等并发症消失,CT 或 B 超检查胰腺正常。好转:急性胰腺炎症状消失,但合并症如腹内炎症、感染未完全恢复。无效:临床症状稍有或未见明显改善,病情或者恶化或死亡。治疗总有效率(%) = (治愈例数 + 好转例数)/总例数 × 100%。

7 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用 *t* 检验;计数资料采用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 结 果

1 病例完成情况 对照组和治疗组均完成临床试验。治疗组 2 例给予大黄后出现腹痛,经胃肠减压和药物减量后恢复;有 4 例腹泻较重,给予大量补液及维持电解质酸碱平衡,未调整药物用量。

2 两组胃肠功能及腹部症状改善情况比较(表 2) 与对照组比较,治疗组肛门排气时间、肠鸣音恢复时间、腹胀消失时间及腹痛消失时间均明显缩短,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

3 两组治疗前后凝血纤溶功能比较(表 3) 两组治疗前凝血纤溶功能比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗组治疗后除血小板计数外,其他凝血纤

溶指标均优于对照组( $P < 0.05$ )。

4 两组临床疗效比较(表 4) 与对照组比较,治疗组并发症发生率降低,治愈率较高( $P < 0.05$ )。两组治疗总有效率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。两组均未出现死亡病例。

表 4 两组临床疗效比较 [例(%)]

组别	并发症	治愈	好转	无效	总有效
对照	9(21.43)	27(64.29)	13(30.95)	2(4.76)	40(95.24)
治疗	4(9.52)*	36(85.71)*	6(14.29)*	0(0)	42(100.00)

注:与对照组比较,\* $P < 0.05$

### 讨 论

急性胰腺炎是临床常见急腹症,且发病率逐年升高。中医学认为其发病部位在肝、胆、脾、胃,常由饮食不节、过食肥甘厚味或肝气郁结湿热内蕴,横逆犯胃,最终导致脾胃功能紊乱。主要以疏肝理脾,清热利湿,恢复胃肠通降之特性为原则。“以通为用”的通里攻下法是治疗急性胰腺炎的总则,而大黄则是泻下通腑的主药,能清湿热,又能逐淤,降气、泻下等多种功能而兼有之,为治疗本病的特效药物<sup>[9,10]</sup>。研究证实,大黄有广泛的生理和药理活性,包括抑制炎症介质的产生和释放、保护肠黏膜屏障、抑制细菌移位,诱导胰腺腺泡细胞凋亡、改善微循环、清除氧自由基等作用<sup>[1-4]</sup>。

传统应用大黄治疗 AP 时多经胃管途径给药,而 AP 时普遍存在胃肠功能障碍,主要表现为胃潴留、十二指肠排空延缓和肠麻痹,药物很难从胃内及时排空,部分患者甚至出现呕吐现象,加上经胃管给药后需开放胃管行持续胃管减压,有部分药物从胃内被吸出,因而延缓了大黄进入肠道内的时间,并减少了药物的有效剂量。胰酶“自身消化”学说为急性胰腺炎的启动机制,胰液的分泌受神经和体液的调节,当药物经过胃、十二指肠时会刺激黏膜释放促胃液素、缩胆囊素、促胰液素,势必会刺激胰腺外分泌,加重胰腺负担,与

表 2 两组胃肠功能及腹部症状改善情况比较 (天,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	肛门排气时间	肠鸣音恢复时间	腹胀消失时间	腹痛消失时间
对照	42	5.12 ± 2.63	5.58 ± 3.61	7.27 ± 4.02	8.92 ± 4.52
治疗	42	3.48 ± 2.15*	3.18 ± 1.95*	5.63 ± 3.58*	6.12 ± 3.18*

注:与对照组比较,\* $P < 0.05$

表 3 两组治疗前后凝血纤溶功能比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	PT(s)	APTT(s)	Fib(g/L)	TT(s)	PLT( $\times 10^9/L$ )	D-二聚体(mg/L)	蛋白 C(%)
对照	42	治疗前	11.59 ± 0.88	31.53 ± 4.69	5.22 ± 0.39	18.38 ± 2.41	225.24 ± 43.58	1.69 ± 0.83	113.36 ± 15.73
		治疗后	10.47 ± 1.17	27.53 ± 3.15	4.58 ± 0.52	16.36 ± 2.68	207.82 ± 38.36	1.52 ± 0.72	116.73 ± 21.74
治疗	42	治疗前	12.61 ± 1.29	29.49 ± 5.27	5.28 ± 0.52	17.26 ± 2.91	236.24 ± 41.75	1.72 ± 0.82	108.27 ± 21.58
		治疗后	8.34 ± 0.94*	22.93 ± 2.74*	3.64 ± 0.50*	13.47 ± 2.18*	210.39 ± 36.83	1.33 ± 0.92*	128.31 ± 19.47*

注:与对照组同期比较,\* $P < 0.05$

“胰腺休息”理论相悖。而大黄经鼻空肠管给药则能避免上述问题<sup>[5]</sup>。相关动物实验研究发现,早期经空肠输注大黄煎液可减少细菌移位,有助于保护肠道屏障功能<sup>[1,7]</sup>。

有临床研究比较了经胃管和鼻空肠管不同途径给予大黄治疗急性重症胰腺炎的治疗效果,通过观察患者 APACHE II 评分、Balthazar CT 积分、CRP、血清淀粉酶、IL-1、IL-6、细菌内毒素水平、肠道功能恢复时间、腹痛、腹胀缓解时间、重症监护病房 (ICU) 停留时间、并发症发生率和病死率等指标,结果显示经鼻空肠管途径应用大黄能更有效地控制急性重症胰腺炎的全身炎症反应,缩短病程<sup>[11-13]</sup>。本研究显示,治疗组胃肠功能及临床症状改善情况(包括肛门排气时间、肠鸣音恢复时间、腹胀消失时间、腹胀消失时间等)均明显优于对照组。在并发症发生率、治愈率及好转率等方面治疗组也明显优于对照组。

在 AP 患者中存在凝血、抗凝和纤溶系统的异常。由于多种炎性细胞因子等的瀑布式释放,启动了内源性和外源性的凝血途径,导致凝血系统被激活,纤溶系统被抑制,促使血液形成高凝状态,引起小血管内血栓和微血栓的形成。伴随着高凝状态,大量抗凝因子被消耗导致纤维蛋白降解产物增加,使机体处于高凝和继发性纤溶亢进状态。D-二聚体是交联纤维蛋白降解产物之一,为继发性纤溶特有的代谢物,是诊断凝血和纤溶系统异常最灵敏的指标,被广泛应用于静脉血栓性疾病的排除性诊断。Fib 是由肝脏合成的具有凝血功能的急性反应性蛋白质,可参与形成稳定的纤维蛋白凝块并完成凝血过程,是反映血栓状态的指标,其升高有利于血栓形成。蛋白 C 是体内重要的抗凝物质,主要由肝脏合成。活化后参与抗凝和促进纤溶<sup>[14-16]</sup>。本研究结果显示,与对照组比较,治疗组 PT、APTT、Fib、TT、D-二聚体水平均明显降低,而蛋白 C 明显升高。经空肠管给予大黄后,患者在凝血、抗凝和纤溶等方面有明显改善,提示经鼻空肠管给予大黄通过改善凝血、抗凝和纤溶功能发挥 AP 有治疗作用,但具体作用机制还有待进一步探讨。

#### 参 考 文 献

[1] Wang G, Sun B, Zhu H, et al. Protective effects of emodin combined with danshensu on experimental severe acute pancreatitis [J]. *Inflamm Res*, 2010, 59(6): 479-488.

[2] Wan L, Wang Z, Zhou L. Protecting effects of emodin on multiorgan failure of rats with severe

acute pancreatitis [J]. *Pancreas*, 2009, 38(7): 835-836.

- [3] Li Z, Xia X, Zhang S, et al. Up-regulation of Toll-like receptor 4 was suppressed by emodin and baicalin in the setting of acute pancreatitis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2009, 63(2): 120-128.
- [4] Li YY, Lu XY, Li XJ, et al. Intervention of pyrrolidone dithiocarbamate and tetrandrine on cellular calcium overload of pancreatic acinar cells induced by serum and ascitic fluid from rats with acute pancreatitis [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2009, 24(1): 155-165.
- [5] 吴小丽, 吴金明, 贾国葆, 等. 大黄联合早期肠内营养对重症急性胰腺炎患者免疫功能的影响 [J]. *肝胆胰外科杂志*, 2010, 22(1): 38-40.
- [6] Wang G, Sun B, Gao Y, et al. An experimental study of emodin assisted early enteral nutrition for the treatment of severe acute pancreatitis [J]. *Hepatogastroenterology*, 2008, 55(81): 33-40.
- [7] 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组. 中国急性胰腺炎诊治指南 (2013 年, 上海) [J]. *中华消化杂志*, 2013, 33(4): 25-29.
- [8] 张学庸主编. 新编诊疗常规 [M]. 北京: 金盾出版社, 2002: 122-123.
- [9] 蔡永敏主编. 最新中药药理与临床应用 [M]. 北京: 华夏出版社, 1999: 125-129.
- [10] 张苗苗, 张淑文, 齐文杰. 急性胰腺炎发病机制及中西医治疗研究进展 [J]. *中国中医急症*, 2010, 19(9): 1574-1576.
- [11] 郑世华, 全巧云, 朱宗耀, 等. 不同途径注入大黄对重症急性胰腺炎患者细胞因子的影响研究 [J]. *中国危重病急救医学*, 2011, 23(7): 437-438.
- [12] 邓彬, 丁岩冰, 严志刚, 等. 不同途径注入大黄治疗急性重症胰腺炎 [J]. *世界华人消化杂志*, 2007, 15(14): 1673-1675.
- [13] 马鹏, 余开焕, 余佳, 等. 两种途径注入大黄辅助治疗重型急性胰腺炎的对比研究 [J]. *海南医学院学报*, 2011, 17(4): 488-490.
- [14] Esmon CT. The protein C pathway [J]. *Chest*, 2003, 124(3 Suppl): 26S-32S.
- [15] Raraty MG, Connor S, Criddle DN, et al. Acute pancreatitis and organ failure: pathophysiology, natural history, and management strategies [J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2004, 6(2): 99-103.
- [16] Maeda K, Hirota M, Ichihara A, et al. Applicability of disseminated intravascular coagulation parameters in the assessment of the severity of acute pancreatitis [J]. *Pancreas*, 2006, 32(1): 87-92.

(收稿: 2016-08-09 修回: 2016-12-21)