

· 临床论著 ·

大承气汤治疗重症急性胰腺炎多中心随机对照研究

黄野^{1,2} 李红昌² 孙文杰² 陈亚峰² 吴璟奕³ 谢金昆⁴ 张飞虎⁵
车在前³ 张静喆⁴ 毛恩强³ 奉典旭^{1,2}

摘要 目的 观察大承气汤治疗重症急性胰腺炎(SAP)的临床疗效,并探讨其最佳应用时间。**方法** 采用多中心随机对照方法,选取 60 例 2015 年 1 月—2017 年 7 月在普陀区中心医院、瑞金医院、龙华医院诊断为 SAP 的住院患者,随机分为常规治疗组、72 h 内大承气汤应用组及 72 h 后大承气汤应用组,每组 20 例。常规治疗组予西医治疗;在西医治疗基础上,72 h 内大承气汤应用组发病 72 h 内胃管内注入大承气汤,72 h 后大承气汤应用组发病 72 h 后胃管内注入大承气汤,持续 7 天。观察各组辅助检查项目恢复正常时间[淀粉酶(AMY)、C-反应蛋白(CRP)、白细胞(WBC)],腹部症状缓解时间(腹痛、腹胀),住院时间及住院费用。**结果** 与常规治疗组比较,72 h 内、72 h 后大承气汤应用组 WBC、CRP 恢复时间明显缩短($P < 0.05$),腹痛、腹胀缓解时间明显减少($P < 0.05$),住院费用降低,住院时间缩短($P < 0.05$);与 72 h 后大承气汤应用组比较,72 h 内大承气汤应用组 WBC、CRP 恢复时间缩短($P < 0.05$),腹痛及腹胀缓解时间减少($P < 0.05$),住院费用降低,住院时间缩短($P < 0.05$)。**结论** SAP 发病 72 h 内应用大承气汤可更快控制病情,加速症状缓解,缩短住院时间,减少住院费用。

关键词 大承气汤;重症急性胰腺炎;最佳时间;治疗

Application of Dachengqi Decoction in the Treatment of Severe Acute Pancreatitis: A Multi-center Randomized Controlled Trial HUANG Ye^{1,2}, LI Hong-chang², SUN Wen-jie², CHEN Ya-feng², WU Jing-yi³, XIE Jin-kun⁴, ZHANG Fei-hu⁵, CHE Zai-qian³, ZHANG Jing-zhe⁴, MAO En-qi³, and FENG Dian-xu^{1,2} 1 Shanghai Putuo Center Clinical Institute, Anhui Medical University, Shanghai (200062); 2 General Surgery, Shanghai Putuo Central Hospital, Shanghai (200062); 3 Emergency Department, Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University Shanghai (200020); 4 Department of General Surgery, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai (200030); 5 Emergency Department, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan (250011)

ABSTRACT Objective To observe the clinical therapeutic effect of Dachengqi Decoction in the treatment of severe acute pancreatitis(SAP) and explore its optimal time of administration. **Methods** Adopting multi-center randomized controlled principle, 60 SAP patients were selected from Putuo District Central Hospital, Rui Jin Hospital and Long Hua Hospital from January 2015 to July 2017. They were randomly assigned to conventional treatment group, Dachengqi Decoction applied within 72 h group and Dachengqi Decoction applied after 72 h group, 20 cases in each group. Western medicine treatment was used in the conventional treatment group. On the basis of Western medicine treatment, Dachengqi Decoction was injected into gastric tube within 72 h of onset in Dachengqi Decoction applied within 72 h group,

基金项目:国家自然科学基金面上项目(No. 81673789);国家自然科学基金青年项目(No. 81503543);普陀区重点专科-胆胰专科(No. 2016PTZK02);上海市卫计委重点项目(No. 201440027);上海中医药大学中西医结合高原学科面上项目(No. 81603464);上海市普陀区中心医院杏林新星繁育计划(No. 2016XL0807)

作者单位:1.安徽医科大学上海普陀中心临床学院(上海 200062);2.上海市普陀区中心医院普外科(上海 200062);3.上海交通大学医学院附属瑞金医院急诊科(上海 200020);4.上海中医药大学附属龙华医院普外科(上海 200030);5.山东中医药大学附属医院急诊科(济南 250011)

通讯作者:奉典旭, Tel: 021-22233222, E-mail: fdianxu@sohu.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20190531.051

and Dachengqi Decoction was injected into gastric tube 72 h after onset in Dachengqi Decoction applied after 72 h group for 7 days. The recovery time of assisted examination items, including amylase (AMY), C-reactive protein (CRP), white blood cell (WBC), alleviation time of abdominal symptom (abdominal pain and abdominal distention), days of hospital stay and expenses of hospitalization of each group were observed. Results Compared with the conventional treatment group, the recovery time of WBC, CRP in the within 72 h and after 72 h group of applying Dachengqi Decoction were apparently shortened ($P < 0.05$), the alleviation time of abdominal pain and abdominal distention apparently shortened ($P < 0.05$), the expenses reduced and the days of hospital stay obviously shortened ($P < 0.05$). Compared with the Dachengqi Decoction applied after 72 h group, the recovery time of WBC and CRP in the Dachengqi Decoction application within 72 h group shortened, the alleviation time of abdominal pain and abdominal distention decreased, the expenses of hospitalization reduced and the days of hospital stay shortened. Conclusion The application of Dachengqi Decoction within 72 h after the paroxysm of SAP could control the state of illness faster, and accelerate the alleviation of symptoms, shorten the days of hospital stay, reduce the expenses of hospitalization.

KEYWORDS Dachengqi Decoction; severe acute pancreatitis; optimal time; treatment

重症急性胰腺炎 (severe acute pancreatitis, SAP) 是外科常见急腹症, 其发病急、进展快、并发症多, 病死率高达 20%, 一直是临床上的难点之一^[1]。随着整体医疗水平的提高, SAP 的临床疗效虽有一定的改善, 但目前仍缺乏特异、有效的治疗措施。研究证实, 急性胰腺炎 (acute pancreatitis, AP) 的中西医结合治疗疗效确切^[2], 其中以大承气汤为主要代表的“通里攻下”方剂治疗 AP 已经得到广泛认可。但大承气汤在治疗 SAP 的最佳应用时间尚无定论, 如何发挥其最大疗效也是目前急需解决的临床问题。本研究将 SAP 患者 60 例, 随机分为常规治疗组、72 h 内大承气汤应用组、72 h 后大承气汤应用组进行临床观察和比较, 现报道如下。

资料与方法

1 诊断标准 参考《中国急性胰腺炎诊治指南 (2013, 上海)》^[3] 中的 AP 诊断标准。符合以下 3 项特征中的 2 项可诊断为 AP: (1) 与 AP 符合的腹痛 (急性、突发、持续、剧烈的上腹部疼痛, 常向背部放射); (2) 血清淀粉酶 (amylase, AMY) 和 (或) 脂肪酶活性至少高于正常上限值 3 倍; (3) 增强 CT/MRI 或腹部超声呈 AP 影像学改变。SAP 诊断标准^[3]: 具备 AP 的临床表现和生化改变, 急性期满足下列情况之一: 局部并发症 (胰腺坏死、假性囊肿、胰腺脓肿), 器官功能障碍或衰竭, Ranson 评分 ≥ 3 分, 急性生理与慢性健康评分 (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation-II, APACHE-II) ≥ 8 分, 急性胰腺炎严重程度床边指数 (Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis, BISAP) 评分 ≥ 3 分, 改良 CT

严重指数 (Modified CT Severity Index, MCTSI) 评分 ≥ 4 分。

中医诊断参考《重症急性胰腺炎中西医结合和诊治指南 (2014 年, 天津)》^[2], 阳明腑实证或少阳阳明合病的临床特征: 痞满燥实的临床特征, 表现为腹部满痛, 不恶寒反恶热, 潮热, 大便不通, 手足濇然汗出, 腹部按之硬, 舌红苔黄, 脉沉实或数。

2 纳入标准 符合 SAP 中西医诊断标准; 患者发病 72 h 内入院; 年龄 18 ~ 70 岁; 既往无严重的心、脑、肺、肾、肝等基础疾病; 患者签署知情同意书。

3 排除标准 外伤性、肿瘤性、药物性、自身免疫性和医源性 AP 者; 伴有胃穿孔、肠梗阻、严重胆囊炎、胆道梗阻、化脓性胆管炎及其他原因引起化学性或感染性腹膜炎; 妊娠及哺乳期女性; 有精神疾病及其他导致不能完成研究计划者。

4 一般资料 采用多中心、前瞻性、随机对照的临床研究方法, 60 例均为 2015 年 1 月 1 日—2017 年 7 月 31 日普陀区中心医院 (20 例)、瑞金医院 (35 例)、龙华医院 (5 例) 住院患者。采用随机数字法将 SAP 患者分为常规治疗组、72 h 内大承气汤应用组及 72 h 后大承气汤应用组, 每组 20 例。各组患者年龄、性别以及病因比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 1)。此试验遵照赫尔辛基宣言及“涉及人的生物医学研究伦理审查办法 (试行)”, 并获得上海市普陀区中心医院 (上海中医药大学附属普陀医院) 伦理委员会批准 (No. PTEC-A-2015-10-1)。

5 治疗方法 常规治疗参照参考文献^[3]。给予禁食, 胃肠减压; 抗生素抗感染治疗, 补液支持, 纠正电解质紊乱酸碱平衡; 早期营养支持; 合理镇痛等。

表 1 各组患者一般资料比较

组别	例数	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	男/女(例)	病因[例(%)]			
				胆源性	酒精性	高脂血症	其他
常规治疗	20	43.42 ± 14.65	13/7	15(75.0)	0	3(15.0)	2(10.0)
72 h 内大承气汤应用	20	44.75 ± 14.62	12/8	13(65.0)	0	3(15.0)	4(20.0)
72 h 后大承气汤应用	20	41.19 ± 13.49	9/11	12(60.0)	0	5(25.0)	3(15.0)
F_{χ^2}		0.1929	1.7650			1.7440	
P		0.8255	0.4140			0.7827	

72 h 内大承气汤应用组在常规治疗的基础上,发病 72 h 内胃管内注入大承气汤(大黄 12 g、厚朴 24 g、枳实 12 g、芒硝 6 g,每剂药加入 500 mL 水中,煎至 200 mL),100 mL Q12 h,注入后胃管夹闭 30 min,共用药 7 天。72 h 后大承气汤应用组在常规治疗的基础上,发病 72 h 后胃管内注入大承气汤,方法同上。

6 观察指标及检测方法

6.1 血清指标 患者入组当天(用药前)、用药第 3、5、7、10、14 天分别抽取静脉血液,在本院检验科,采用全自动生化分析仪自动测定血 AMY、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)及 WBC,统计恢复正常时间(血清学指标,约 2 周内恢复正常)。

6.2 腹痛缓解时间和腹胀缓解时间 每日观察记录各组患者腹痛、腹胀情况。

6.3 住院时间,住院费用 观察各组患者的住院时间及住院费用。

7 统计学方法 应用 SPSS 24.0 软件包统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两样本均数比较用 t 检验,率的比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 病例完成情况(图 1)

2 各组血清 WBC、CRP、AMY 恢复时间比较(表 2) 与常规治疗组比较,72 h 内、72 h 后大承气汤应用组 WBC、CRP 恢复时间缩短($P < 0.05, P < 0.01$),AMY 恢复时间差异无统计学意义($P > 0.05$);与 72 h 后大承气汤应用组比较,72 h 内大承气汤应用组 WBC、CRP 恢复时间缩短($P < 0.05$),AMY 恢复时间差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 各组腹痛及腹胀缓解时间比较(表 3) 与常规治疗组比较,在 72 h 内、72 h 后大承气汤应用组腹痛及腹胀缓解时间均缩短($P < 0.01$);与 72 h 后大承气汤应用组比较,72 h 内大承气汤应用组对患者腹痛、腹胀缓解时间的效果更加明显($P < 0.05$)。

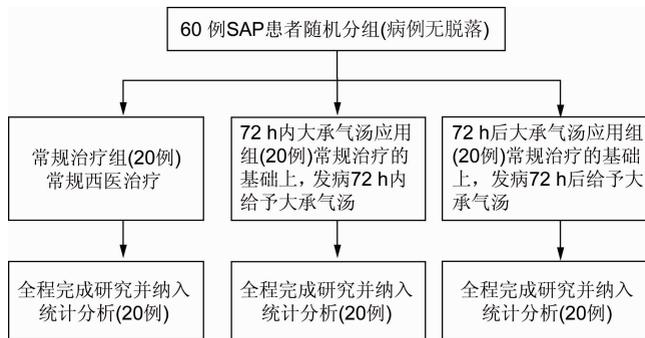


图 1 病例流程图

表 2 各组血清 WBC、CRP、AMY 恢复正常时间比较 (天, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	WBC 恢复 正常时间	CRP 恢复 正常时间	AMY 恢复 正常时间
常规治疗	20	13.790 ± 3.794	13.210 ± 3.630	4.789 ± 1.537
72 h 内大承气汤应用	20	9.941 ± 3.051 ** Δ	10.500 ± 2.911 * Δ	4.009 ± 1.844
72 h 后大承气汤应用	20	12.180 ± 3.607 *	12.320 ± 2.378 *	4.393 ± 1.744

注:与常规治疗组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与 72 h 后大承气汤应用组比较, $\Delta P < 0.05$

表 3 各组腹痛及腹胀缓解时间比较 (天, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	腹痛缓解时间	腹胀缓解时间
常规治疗	20	3.650 ± 2.084	4.550 ± 2.064
72 h 内大承气汤应用	20	2.300 ± 1.081 * Δ	3.200 ± 1.908 * Δ
72 h 后大承气汤应用	20	3.045 ± 1.214 *	4.364 ± 1.787 *

注:与常规治疗组比较, * $P < 0.01$;与 72 h 后大承气汤应用组比较, $\Delta P < 0.05$

4 各组住院天数及住院费用比较(表 4) 与常规治疗组比较,在 72 h 内、72 h 后大承气汤应用组住院天数减少,住院费用降低($P < 0.05, P < 0.01$);与 72 h 后大承气汤应用组比较,72 h 内大承气汤应用组住院天数减少,住院费用降低明显($P < 0.05$)。

表 4 各组住院天数及住院费用比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	住院天数(天)	住院费用(万元)
常规治疗	20	41.44 ± 14.27	24.33 ± 8.89
72 h 内大承气汤应用	20	30.47 ± 11.37 ** Δ	16.02 ± 6.47 * Δ
72 h 后大承气汤应用	20	37.77 ± 11.54 *	20.68 ± 7.77 *

注:与常规治疗组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与 72 h 后大承气汤应用组比较, $\Delta P < 0.05$

讨 论

近年研究报道指出,世界各地胰腺炎的病发率不断升高,病死率仍然居高不下^[4]。在我国胰腺炎患者主要以胆源性为主,高脂血症性也在逐渐增多^[5],这一发病结构不同于以酒精性胰腺炎为主的欧美国家,其危重度、病情进展和治疗措施不甚相同^[3]。因此,及时、准确、高效地对 SAP 患者进行合理诊治,提高救治的成功率,降低医疗成本,从根本上提高国内 AP 的整体诊治水平,研究和完善一套适合中国人群的胰腺炎诊疗规范尤为重要^[6]。中西医结合治疗 SAP 是目前国内外研究的热点之一,在现有治疗措施的基础上,充分发挥中医药对于提高患者救治率,合理利用医疗资源有重要意义^[7]。

临床上 SAP 发病时常常表现为腹痛拒按、腹胀、发热等症状^[6],中医学文献对 AP 的临床描述主要是《三因极一病证方论》卷九:“脾心痛者,如针锥刺其心腹,蕴蕴然气满”^[8]。中医学认为胰腺炎属于“腹痛”、“胃脘痛”、“胁痛”等范畴,病变以脾胃为主,涉及全身多个脏腑。患者因邪气不解,入里化热,导致邪热积滞内阻于里。吴咸中等^[9]认为本病分为三期,在发病早期即表现为少阳阳明合证或阳明腑证,重用通里攻下药物,以大承气汤为主方加减。大多数学者也认为本病表现为痞、满、燥、实的阳明腑实证^[10]。我国中西医结合工作者经过数十年的努力,根据“六腑以通为用”,“六腑以通为补”,“不通则痛”的原则,总结了一套以“通里攻下”为主的治疗方案,对 SAP 的治疗取得了良好的疗效^[11]。实践也证明,虽然 SAP 强调辨证论治,但通腑之法为各型必用^[12]。大承气汤出自《伤寒论》,是通里攻下的代表方剂,具有峻下热结的作用,主要治疗痞、满、燥、实的阳明腑实证、热结旁流、里热实证之热厥、痉病或发狂等。大承气汤可以通腑活血、清热理气,促进腹腔渗液的吸收,从而改善心肺功能,同时对肠源性内毒血症也有直接的清除作用,对肠道的生物屏障、免疫屏障及机械屏障均有良好的保护作用^[12],从而有效地抑制内毒素和细菌感染和易位的机会,并可以改善内脏及胰腺的微循环^[13]。大承气汤还可以通过降低体内炎症因子的表达水平达到对胰腺组织的保护作用^[14]。目前对大承气汤治疗 SAP 的临床疗效,已经得到国内外临床学者的认可,但其最佳应用时间尚未达成共识。本研究旨在大承气汤治疗 SAP 取得良好疗效的基础上,进一步探讨其发挥最大优势的应用时间,从而优化中西医结合治疗 SAP 方案。

本研究结果显示,与常规治疗组比较,SAP 患者在应用大承气汤治疗后,血清 WBC 及 CRP 恢复正常时间缩短($P < 0.01$, $P < 0.05$),腹痛和腹胀缓解时间减少($P < 0.01$, $P < 0.05$),同时降低住院费用($P < 0.05$),住院时间缩短($P < 0.01$, $P < 0.05$);并且进一步结果表明,在 SAP 发病 72 h 内应用大承气汤较发病 72 h 后应用后各项指标恢复正常时间也有明显改善,即血清炎症指标恢复较快,腹部症状缓解时间缩短,住院费用降低,住院天数减少。以上结果表明,经典“通里攻下”方剂大承气汤辅助治疗 SAP 有较好的临床疗效,可以更快的恢复炎症指标及缓解临床腹痛腹胀症状,这也与国内外的临床研究结果一致^[14,15]。相较于其他研究,本试验聚焦大承气汤应用时间的选择,结果表明,SAP 发病的早期(72 h 内)应用大承气汤可更快控制病情,加速症状缓解,缩短住院时间,减少住院费用,值得临床推广应用。但受限于临床病例数目,本研究结果还需大样本量的临床试验去证实。

利益冲突:无。

参 考 文 献

- [1] Petrov MS, Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019, 16(3): 175-184.
- [2] 中国中西医结合学会普通外科专业委员会. 重症急性胰腺炎中西医结合诊治指南(2014 年, 天津)[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2014, 31(4): 327-331.
- [3] 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(2013, 上海)[J]. 中华胰腺病杂志, 2013, 13(2): 73-78.
- [4] Dijk SMV, Hallensleben ND, Santvoort HCV, et al. Acute pancreatitis: recent advances through randomised trials[J]. Gut, 2017, 66(11): 2024-2032.
- [5] Zhu Y, Pan X, Zeng H, et al. A study on the etiology, severity, and mortality of 3 260 patients with acute pancreatitis according to the revised atlanta classification in Jiangxi, China over an 8-year period[J]. Pancreas, 2017, 46(4): 504-509.
- [6] Huang J, Qu HP, Zheng YF, et al. The revised Atlanta criteria 2012 altered the classification, severity assessment and management of acute pancreatitis[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2016, 15(3): 310-315.
- [7] 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(2017)[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(11): 2052-2057.
- [8] 南宋·陈言著. 三因极一病证方论[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1957: 125.
- [9] 吴咸中, 崔乃强. 中西医结合治疗重症急性胰腺炎的沿革、现况与展望[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2012, 18(6): 543-546.
- [10] 张声生, 李乾构, 李慧臻, 等. 急性胰腺炎中医诊疗专家共识意见[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(6): 1826-1831.
- [11] 沈燕萍, 唐晓月, 姜升阳, 等. 大承气汤治疗重症急性胰腺炎肠功能障碍的机制研究[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(5), 1138-1141, 1347-1348.
- [12] 梁紫恩, 韩莉, 韦宏成, 等. 通腑泄热中药治疗急性胰腺炎的系统评价[J]. 世界中医药, 2018, 13(7), 1799-1803.
- [13] 陈海龙, 吴咸中, 关凤林, 等. 中医通里攻下法对多器官功能不全综合征时肠道屏障功能保护作用的实验研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2000, 20(2): 120-123.
- [14] Chen Z, Chen Y, Pan L, et al. Dachengqi decoction attenuates inflammatory response via inhibiting HMGB1 mediated NF- κ B and P38 MAPK signaling pathways in severe acute pancreatitis. [J]. Cell Physiol Biochem, 2015, 37(4): 1379-1389.
- [15] 杨国红, 张翠, 王晓, 等. 大承气汤、大柴胡汤四联辨证治疗胃肠实热和肝胆湿热证早期急性胰腺炎及对血清炎症因子的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(8): 165-170.

(收稿: 2018-05-04 在线: 2019-07-31)

责任编辑: 白霞

2019 年第三十四届全国危重病急救医学学术交流会征文通知

2019 年第三十四届全国危重病急救医学学术交流会拟定于 2019 年 11 月在武汉召开, 会议由中国中西医结合学会急救医学专业委员会主办, 武汉市第一医院承办, 现将征文事宜通知如下。

征文内容 中西医结合急救医学的基础、临床科研进展; 脓毒症的国际、国内研究成果交流、回顾和展望; 中西医结合急救医学治疗的新技术、新进展; 急救医学领域的临床治疗成果; 老年多脏器功能不全的诊断与治疗; 急救护理。

征文范围 (1) 中医、西医、中西医结合的内科、外科、妇科、儿科、神经科、五官科、麻醉、急诊、ICU、血液净化、医学检验、医学影像、窥镜、创伤、中毒、烧伤、微创治疗、护理、心理、干细胞移植医学等专业的临床、基础研究论文; (2) 全身炎症反应综合症及脓毒症、多脏器功能不全综合症、危重病临床监测新技术、急救用药、急诊、ICU、干细胞移植医学质量控制标准、急救医疗行政管理和危重病急救医学领域的循证医学研究等方面的论文。

征文要求 (1) 全文 3000 字以内, 附 400 字中英文摘要(包括目的、方法、结果、结论), 要求标点符号准确, 著者顺序排列, 自留底稿; (2) 投稿以 word 文档格式, 投稿邮箱: wdqklm@sina.com, 注明“会议征文”; (3) 截稿日期: 2019 年 8 月 30 日(以发送电子邮件时间为准)。