通腑合剂治疗内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎的临床研究

杨 林 时昭红 李轶西 胡 伟 吴玉芳 杨家耀 石 拓

摘要 **目的** 观察通腑合剂治疗内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde choangiopancreatography, ERCP)术后胰腺炎(post-ERCP pancreatitis, PEP)的临床效果。**方法** 将 54 例 ERCP 术后胰腺炎患者,随机分为常规治疗组(对照组)26 例,通腑合剂治疗组(治疗组)28 例。分别观察两组患者腹痛腹胀症状缓解时间、胃肠功能恢复时间及术后住院时间,并检测术前、术后 12、48 及 96 h 血淀粉酶(AMY)、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、内毒素(plasma endotoxin, LPS)、TNF- α 及 IL-6 的变化。**结果** 治疗组在腹痛腹胀缓解时间、胃肠功能恢复时间及术后住院时间上较对照组明显缩短,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。术后 48 h 和 96 h,治疗组血 AMY 及 CRP 恢复情况优于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),而炎症因子 LPS、TNF- α 及 IL-6 则在术后 96 h,治疗组明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 通腑合剂治疗 PEP 有较好的临床效果,并能够缩短住院时间。

关键词 内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎;中西医结合治疗;通腑合剂

Efficacy of Tongfu Mixture for Treating post-ERCP Pancreatitis: a Clinical Study YANG Lin, SHI Zhao-hong, LI Yi-xi, HU Wei, WU Yu-fang, YANG Jia-yao, and SHI Tuo Department of Digestive Diseases, First Hospital of Wuhan, Wuhan (430022), China

ABSTRACT **Objective** To observe the clinical efficacy of Tongfu Mixture (TM) for post-ERCP pancreatitis (PEP). **Methods** Totally 54 PEP patients were randomly assigned to the control group (treated by routine therapy, 26 cases) and the TM treatment group (treated by TM, 28 cases). Clinical indices including the alleviation time of abdominal pain/distention, gastrointestinal function recovery time, and the post-surgical length of stay were observed. Blood amylase (AMY), C-reactive protein (CRP), plasma endotoxin (PLS), TNF- α , and IL-6 were detected before surgery, 12 h, 48 h, and 96 h after surgery. **Results** The alleviation time of abdominal pain/distention, the gastrointestinal function recovery time, and the post-surgical length of stay were obviously shorter in the TM treatment group than those in the control group ($P < 0.05$). The recovery of AMY and CRP were better in the TM treatment group than in the control group at post-operative 48 h and 96 h ($P < 0.05$). The levels of LPS, TNF- α , and IL-6 were lower in the TM group than in the control group at post-operative 96 h ($P < 0.05$). **Conclusion** TM showed better clinical efficacy and could significantly decrease the post-surgical length of stay.

KEYWORDS post-ERCP pancreatitis; integrative medicine; Tongfu Mixture

内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde choangiopancreatography, ERCP)是肝胆胰疾病诊治的重要手段之一,但 ERCP 术后引起的并发症,尤其是 ERCP 术后胰腺炎(post-ERCP pancreatitis, PEP),往往给患者增加痛苦,延误诊治,增加住院日数及费用^[1]。目前,中西医结合治疗胰腺炎是一种广泛应用的重要方法。本研究旨在探讨通腑合剂治疗

PEP 的临床疗效,现将结果报告如下。

资料与方法

1 诊断标准 PEP 诊断采用 Cotton PB 标准^[2],以 ERCP 术后 24 h 血淀粉酶(amylase, AMY)高于正常 3 倍以上,且合并剧烈腹痛、恶心、呕吐等症状,诊断为 PEP。

2 中医辨证分型标准 参照《中医临床诊断全书》及既往研究者的经验^[3],PEP 患者早期多具有典型的胸胁苦满,腹痛拒按,腹部痞满燥实,中医辨证以少阳阳明合病或阳明腑实证为主。舌脉:舌质红,苔白

作者单位:武汉市第一医院消化科(武汉 430022)

通讯作者:杨 林, Tel: 027 - 85332323, E-mail: youngerlin @

126.com

DOI: 10. 7661/CJIM. 2014. 04. 0423

或黄腻;脉弦有力。

3 纳入及排除标准 纳入标准:(1)符合 PEP 诊断标准;(2)年龄 25~70 岁;(3)均签署知情同意书。排除标准:(1)ERCP 术前诊断为急性胰腺炎或慢性胰腺炎急性发作者;(2)有严重器质性胃肠病者;(3)合并有严重心脑血管肺肾疾病者。

4 临床资料 54 例均为我院 2008 年 5 月—2012 年 1 月行 ERCP 治疗,所有病例均为胆总管结石,行 ERCP 十二指肠乳头切开及取石,术后发生急性胰腺炎的患者,按简单随机数字表法将病例分为 2 组,即常规治疗组(对照组)26 例,通腑合剂治疗组(治疗组)28 例。两组资料在性别、年龄、APACHE II 评分等方面比较(表 1),差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 两组患者一般临床资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别(男/女)	年龄(岁)	APACHE II 评分(分)
对照	26	15/11	49.8 ± 7.2	6.8 ± 1.1
治疗	28	16/12	51.4 ± 6.4	7.1 ± 0.8

5 药物 通腑合剂为我院自制水剂^[4](批号:20041223),方由大黄 72 g 枳实 42 g 陈皮 30 g 赤芍 42 g 木香 72 g 桃仁 42 g 甘草 20 g 厚朴 40 g 莱菔子 42 g 组成,熬制成 1 000 mL 液体,分瓶装,每瓶 200 mL,由我院中西药制剂中心提供。

6 治疗方法 对照组:用常规急性胰腺炎综合治疗方案:包括禁食,胃肠减压,抑制胃酸和胰酶分泌,维持水、电解质酸碱平衡,改善微循环,防治感染,多脏器功能监护,营养支持治疗及对症处理等;同时严密观察生命体征和生化指标。治疗组:在常规治疗的基础上联合通腑合剂,通过胃管注入,每次 50 mL,每日 2 次,胃管注入后夹闭胃管 2 h;同时通腑合剂保留灌肠,每次 200 mL,每日 2 次,每次保留 30~60 min。患者用药后,有自主排便排气,每日大便次数 > 2 次时,即可停药观察。

7 观察指标 观察治疗前后患者腹痛腹胀症状缓解时间,根据患者有无自主排气排便及正常肠鸣音

记录胃肠功能恢复时间,术后住院时间,并检测术前、术后 12、48 及 96 h 时 AMY、C 反应蛋白(CRP)、血浆内毒素(LPS)、TNF- α 及 IL-6 水平的变化。

8 统计学分析 采用 SPSS 11.0 软件进行统计学分析,计量资料均用 $\bar{x} \pm s$ 表示。计量资料采用方差分析或 t 检验,计数资料采用秩和检验或 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组症状缓解时间及术后住院时间比较(表 2) 治疗组腹痛腹胀缓解时间、胃肠功能恢复时间及术后住院时间较对照组明显缩短,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表 2 两组症状缓解时间及术后住院时间比较 (天, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	腹痛腹胀 缓解时间	胃肠功能 恢复时间	术后住院 时间
对照	26	2.9 ± 0.8	3.9 ± 0.6	9.2 ± 3.3
治疗	28	1.9 ± 0.3*	2.4 ± 0.7*	7.4 ± 2.6*

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

2 两组血 AMY、CRP、TNF- α 及 IL-6 比较(表 3) 两组术前、术后 12 h 血 AMY、CRP、LPS、TNF- α 及 IL-6 比较,差异均无统计学意义($P < 0.05$);术后 48 h 和 96 h,治疗组血 AMY 及 CRP 恢复情况均优于对照组同期,差异有统计学意义($P < 0.05$);术后 48 h 炎症因子 LPS、TNF- α 及 IL-6,两组均有下降但差异无统计学意义($P > 0.05$),而术后 96 h 治疗组则明显低于对照组同期,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

讨 论

ERCP 技术经过近几十年的发展推广,现已经广泛应用于临床对胆胰系统疾病的诊断和治疗。随着 ERCP 的广泛开展,发现高淀粉酶血症和急性胰腺炎是其最常见的并发症,其中 PEP 是其严重并发症之一。目前 ERCP 术后发生胰腺炎的病理机制尚未完全明确,对其原因分析可能与下列因素有关:导丝或导

表 3 两组血 AMY、CRP、LPS、TNF- α 及 IL-6 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	AMY(U/L)	CRP(mg/L)	LPS(EU/L)	TNF- α (ng/L)	IL-6(ng/L)
对照	26	术前	108.0 ± 17.6	8.4 ± 1.2	0.15 ± 0.06	22.4 ± 6.2	86.4 ± 21.2
		术后 12 h	819.0 ± 47.4	102.3 ± 17.4	0.38 ± 0.21	54.3 ± 22.9	302.3 ± 77.8
		术后 48 h	642.0 ± 66.4	92.0 ± 16.4	0.31 ± 0.15	42.0 ± 15.4	282.0 ± 76.4
		术后 96 h	228.0 ± 31.6	45.2 ± 11.2	0.24 ± 0.11	31.2 ± 12.5	195.2 ± 11.2
治疗	28	术前	103.0 ± 13.3	7.7 ± 1.1	0.17 ± 0.09	24.7 ± 7.3	78.4 ± 26.9
		术后 12 h	769.0 ± 77.9	97.6 ± 21.3	0.40 ± 0.19	57.1 ± 21.3	287.6 ± 81.3
		术后 48 h	421.0 ± 43.3*	71.0 ± 17.1	0.28 ± 0.16	43.0 ± 16.3	263.1 ± 87.1
		术后 96 h	126.0 ± 22.3*	29.6 ± 10.4*	0.18 ± 0.11*	24.6 ± 9.3*	169.6 ± 10.4*

注:与对照组同期比较,* $P < 0.05$

管反复试插乳头致乳头水肿,胆汁胰液流出受阻;器械反复进入胰管引起机械性或创伤性损伤;造影剂注射过快或过度,胰管压力增大,造影剂进入胰腺实质腺泡;肠液反流激活胰酶引起损伤等因素。PEP 的发生给患者增加痛苦,延长住院时间,因此,除提高 ERCP 操作者技术外,术后积极预防治疗是处理 PEP 的重要手段。研究表明双氯芬酸联合生长抑素对 PEP 有明显的预防治疗效果,其通过抑制炎症细胞聚集及胰酶的分泌,防止胰腺实质的进一步损伤^[5]。PEP 在早期就会出现胃肠动力减退,导致腹内压增高;肠黏膜缺血再灌注损伤,可引起肠黏膜屏障受损,从而引起肠道菌群移位和肠源性内毒素的吸收,胰腺炎后继发感染,因此胃肠动力障碍,可诱发和加重肠源性感染,对 PEP 的预后有明显的影响^[6]。

中医学认为,急性胰腺炎属于中医学“胃脘痛”、“脾胆痛”范畴,其辨证多属肝郁气滞、脾失健运、湿热内蕴、腑实便结,属少阳、阳明合病或阳明腑实证为主,其基本病机是中焦湿热壅塞,肝胆失疏而阻滞,热瘀肠腑而不通^[7]。治疗以泻实通下、化腐解毒为主要方法。通过快速消积导滞,泻痞除满,荡涤中焦湿热,达到“通则不痛”的目的。本研究中 PEP 患者多为胃肠热结型,部分为肝胆湿热型。本院的通腑合剂是由大黄、枳实、陈皮、赤芍、木香、桃仁、甘草、厚朴、莱菔子组成,方中莱菔子、陈皮可消食化积、除胀行滞,甘草缓急止痛和胃,木香、枳实行气调中,桃仁、赤芍活血化瘀,厚朴下气除满、消积导滞,大黄泻下攻积。全方共奏通腑泻浊、清热解毒的功效。故本研究治疗中用通腑合剂胃管灌胃及灌肠治疗 PEP。通腑合剂通过抑制胰酶活性,可减少 TNF- α 、IL-6 等多种炎性介质释放,从而减轻局部或全身炎症^[8];改善肠道血液循环、降低毛细血管通透性,减少内源性细菌移位;促进肠道蠕动以及清除肠道内毒素,松弛 Oddis 括约肌,改善胃肠功能和胰腺微循环,从而维护肠道屏障功能以及内毒素吸收,减少 PEP 的继发感染^[9]。

TNF- α 、IL-6、LPS 及 CRP 是胰腺炎症反应程度的重要指标。笔者分析认为通腑合剂可通过促进胆汁分泌及促进胃肠道蠕动,从而抑制 G⁻ 杆菌的生长,并加速其排出体外,清除了 LPS 的直接来源;同时可增强肠道屏障功能、维持肠道微生态平衡,抑制了 LPS 的大量产生及移位入血,进而减轻其对单核巨噬细胞系统的再次激活,减少 TNF- α 、IL-6 等炎症介质的释放^[10-12],从而减轻炎症因子对肠道黏膜的损伤。CRP 是一种由肝脏合成和分泌的急性反应性蛋白。在健康人血清中的含量极低,在慢性炎症、组织损伤时,由于坏死产物的刺激,使肝脏大量合成和分泌这种

蛋白,其升高幅度与感染的程度呈正相关^[13]。本研究显示,通腑合剂能明显降低术后胰腺炎 LPS、TNF- α 、IL-6 及 CRP 水平,表明其能减轻胰腺组织炎症反应。

通过本临床研究发现,通腑合剂作为一种中药制剂,对 PEP 临床症状缓解时间、生化指标恢复及住院时间等方面均取得较好临床效果,是一种有效的中西医结合治疗方法。

参 考 文 献

- [1] Feurer ME, Adler DG. Post-ERCP pancreatitis: review of current preventive strategies [J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2012, 28(3): 280-286.
- [2] Cotton PB, Lehman G, Vennes J, et al. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus [J]. *Gastrointest Endosc*, 1991, 37(3): 383-393.
- [3] 孔颖泽,倪红飞,周新守,等.急性胰腺炎辨证分型及中西医结合治疗疗效观察[J].*中国中西医结合急救杂志*, 2012, 1(19): 46-46.
- [4] 孙翠华,沈丹,张鹰.通腑合剂的制备及质量控制[J].*中国医院药学杂志*, 2006, 9(26): 1154-1155.
- [5] Katsinelos P, Fasoulas K, Paroutoglou G, et al. Combination of diclofenac plus somatostatin in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Endoscopy*, 2012, 44(1): 53-59.
- [6] Seerde TC, De Wingter BY, Van Den Bosch RM, et al. Regional differences in gastrointestinal motility disturbances during acute necrotizing pancreatitis [J]. *Neuron Gastroenterol Motil*, 2005, 17(5): 671-679.
- [7] 沈卫星.急性胰腺炎的中医学定位和论治探讨[J].*浙江中医杂志*, 2007, 42(3): 136-137.
- [8] 张翔炜,张敏州,翁燕娜,等.通腑泻下法干预危重症患者胃肠功能障碍的临床研究[J].*北京中医药大学学报*, 2011, 34(10): 707-710.
- [9] 周寨文,苏小康,钟崇,等.通腑法联合 ERCP 治疗急性胆源性胰腺炎临床研究[J].*新中医*, 2011, 43(10): 30-32.
- [10] Bishehsari F, Sharma A, Stello K, et al. TNF- α gene (TNFA) variants increase risk for multi-organ dysfunction syndrome (MODS) in acute pancreatitis [J]. *Pancreatol*, 2012, 12(2): 113-118.
- [11] Ho YP, Chiu CT, Sheen IS, et al. Tumor necrosis factor- α and interleukin-10 contribute to immunoparalysis in patients with acute pancreatitis [J]. *Hum Immunol*, 2011, 72(1): 18-23.
- [12] Malleo G, Mazzone E, Siriwardena AK, et al. Role of tumor necrosis factor-alpha in acute pancreatitis: from biological basis to clinical evidence [J]. *Shock*, 2007, 28(2): 130-140.
- [13] Schutte K, Malfertheiner P. Markers for predicting severity and progression of acute pancreatitis [J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2008, 22(1): 75-90.

(收稿:2012-07-26 修回:2013-03-22)