

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.2014.01.015

大黄联合早期空肠营养治疗重症急性胰腺炎的临床研究

万 兵¹, 符海燕², 尹江涛¹, 张德厚¹

(江苏大学附属医院 1. ICU; 2. 普外科, 镇江 212001)

【摘要】目的:观察大黄联合早期肠内营养对重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)的疗效及探讨可能的作用机制。**方法:**74 例 SAP 患者随机分成 3 组:全肠外营养组(total parenteral nutrition, TPN)、早期肠内营养组(early enteral nutrition, EEN)及大黄联合早期肠内营养组(rhubarb with EEN, Rhubarb)。入院后第 1、3、7、14 天检测血白细胞介素-18(interleukin-18, IL-18), C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和淀粉酶(amylase, AMY)并记录 APACHE II 评分;记录腹痛缓解时间、肠鸣音恢复时间、体温恢复时间、ICU 住院日及平均住院日。**结果:**3 组相比, Rhubarb 组腹痛缓解时间最短、肠鸣音恢复最快、体温恢复时间最快、ICU 住院日和平均住院日更短,有统计学差异($P<0.05$)。第 3 天, Rhubarb 组 CRP 表达下降,与 TPN 组比较有统计学差异($P<0.05$),第 7 天, Rhubarb 组数值最低,3 组表达有统计学差异($P<0.05$)。3 组 IL-18 在第 7、14 天时, Rhubarb 组下降均最明显,3 组比较均有统计学差异($P<0.05$),第 14 天时, Rhubarb 组与 EEN 组比较也有意义($P<0.05$)。**结论:**大黄结合肠内营养能改善急性胰腺炎炎症反应,加速恢复早期肠道功能,降低治疗费用。

【关键词】大黄;重症急性胰腺炎;肠内营养;白细胞介素-18;C 反应蛋白

【中图分类号】R576

【文献标志码】A

【收稿日期】2012-05-03

Rhubarb combined with early enteral nutrition in the treatment of severe acute pancreatitis

Wan Bing¹, Fu Haiyan², Yin Jiangtao¹, Zhang Dehou¹

(1. Department of Intensive Care Unit; 2. Department of General Surgery, the Affiliated Hospital, Jiangsu University)

【Abstract】Objective: To observe the efficacy of Rhubarb combined with early enteral nutrition in the treatment of severe acute pancreatitis (SAP). **Methods:** Totally 74 patients with SAP were admitted to intensive care unit (ICU) and were randomly divided into 3 groups: Rhubarb with early enteral nutrition group (Rhubarb group), total parenteral nutrition group (TPN group) and early enteral nutrition group (EEN group). At the 1st, 3rd, 7th d and the 14th d after admission, serum interleukin-18 (IL-18), C-reactive protein (CRP) and serum amylase (AMY) were detected; APACHE II scores were recorded and length of abdominal pain, recovery time of bowel sounds and body temperature, length of stay in ICU, average length of stay were observed. **Results:** The length of abdominal pain, recovery time of bowel sounds and body temperature, length of stay in ICU and average length of stay were significantly shorter in Rhubarb group compared with those in the other groups ($P<0.05$). At the 3th d, level of serum CRP was obviously lower in Rhubarb group than in TPN group ($P<0.05$); at the 7th d, level of serum CRP was the lowest in Rhubarb group, with statistical differences among three groups ($P<0.05$). At the 7th d and the 14th d, level of serum IL-18 was obviously lower in Rhubarb group than in EEN group and TPN group ($P<0.05$); at the 14th d, there were significant differences in level of serum IL-18 between Rhubarb group and EEN group ($P<0.01$). **Conclusions:** Rhubarb combined with early enteral nutrition can enhance intestinal peristalsis, protect the gastrointestinal barrier function, reduce bacteria and endotoxin translocation and releasing of inflammation mediators, especially IL-18 and reduce cost of treatment.

【Key words】 Rhubarb; severe acute pancreatitis; enteral nutrition; interleukin-18; C-reactive protein

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)起病急,进展快,病情复杂,临床病理变化多端,部分患者在发

作者介绍:万 兵, Email: andiantong@163.com,

研究方向:肠衰竭及 MODS 的发病机制及治疗。

基金项目:江苏大学医学临床科技发展基金资助项目(编号:JLY2012JLY20120164);镇江市科技支撑计划(社会发展)资助项目(编号:SH2013037)。

病早期多伴有肠麻痹,致肠腔内毒素停留,易形成内毒素血症,可发生全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)和多器官衰竭(multiple organ failure, MOF)。发病率约为每 10 万人 5.4~79.8 例,其中约 20%可发展成重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP),病死率为 10%~

15%^[1]。

目前 SAP 的治疗已从以往主张早期积极手术转变到主张以个体化综合内科保守治疗为主,其中中西医结合治疗 SAP 的研究表明^[2],中西医结合治疗 SAP 相对于传统西医治疗具有一定优势。本研究在既往研究基础上,在常规治疗的基础上,联合大黄和肠内营养,与单纯肠内营养和肠外营养治疗比较,来探讨大黄对急性胰腺炎的疗效及可能机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2007 年 1 月至 2011 年 8 月住院的 74 例 SAP 患者,诊断标准符合文献[3],即具备 AP 的临床表现和生化改变,且具下列之一者:局部并发症(胰腺坏死、假性囊肿、胰腺脓肿);器官衰竭;Ranson 评分 ≥ 3 分;APACHE II 评分 ≥ 8 分;CT 分级为 D、E。其中排除由于梗阻原因引起的胰腺炎,如胆源性胰腺炎、胰管梗阻、胰管结石、肿瘤或十二指肠梗阻等。共收集男性 43 例,女性 31 例,按入院顺序,通过随机数字表法分为 3 组:全肠外营养组(total parenteral nutrition, TPN)24 例、早期肠内营养组(early enteral nutrition, EEN)27 例及大黄联合早期肠内营养组(rhubarb with EEN, Rhubarb)23 例。各组性别、年龄差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 治疗方法

给予所有患者胃肠减压、抑酶、抑酸、控制血糖等、液体复苏、维持水电解质平衡等治疗,营养支持所需热量按第 1 周 20~25 kCal/(kg·d)[女性 20 kCal/(kg·d),男性 25 kCal/(kg·d)],第 2 周 25~30 kCal/(kg·d)进行[女性 25 kCal/(kg·d),男性 30 kCal/(kg·d)]。所有患者均入院时,置入胃管用来胃肠减压, EEN 组及 Rhubarb 组患者在入组后 48 h 左右通过床边胃镜置入鼻空肠管,如胃镜不能通过,则通过介入科 seldinger 法置入。根据病人的耐受程度开始肠内营养,制剂类型为肠内营养乳剂(其中能全力为 750 kCal/500 ml;百普力为 500 kCal/500 ml,纽迪希亚制药),EN 剂型初期为预消化处理的百普力,如患者耐受良好可更换为能全力,由营养泵均匀泵入,肠内营养提供的热量第 1 周为目标热卡的 1/3,根据患者的耐受能力来给予,能量不足部分,辅以肠外营养,共 10~14 d;

Rhubarb 组患者在 48 h 开始经鼻肠管给予温水 100 ml 加大黄 15 g, 1~2 次/d,共 5~7 d,观察病人有无腹痛、腹胀、肛门排气排便,2 h 后鼻饲 EN 制剂,能量计算及剂型同 EN 组。TPN 组热量由肠外营养提供,制剂包括卡文(华瑞制药)、复方氨基酸、葡萄糖注射液等。

1.3 临床及实验室观察指标

入院后第 1、3、7、14 天采用 APACHE II 评分系统对每例患者进行评分,所有指标均选取当日最差值。

患者入院后,记录患者腹痛缓解时间、肠鸣音恢复时间、体温恢复时间、ICU 住院日及平均住院日。入院后第 1、3、7、14 天清晨空腹抽取外周静脉血送中心实验室检测血清白细胞介素-18(interleukin-18, IL-18)、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、淀粉酶(amyase, AMY)水平。

1.4 统计学分析

应用 SPSS 13.0 统计软件,APACHE II 评分用秩和检验,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,3 组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 SNK- q 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ (双侧)。

2 结果

2.1 临床指标恢复正常时间的比较

3 组比较,腹痛缓解时间、肠鸣音恢复时间、体温恢复时间、ICU 住院日和平均住院日均有统计学差异($P<0.05$),见表 1。

2.2 3 组 APACHE II 评分

入院前 3 d 评分无统计学差异,治疗 1 周及 2 周时, Rhubarb 组及 EEN 组 APACHE II 评分均较 TPN 组有统计学差异,且 Rhubarb 组与 EEN 组比较有统计学差异,见表 2。

2.3 血清学相关指标

3 组 AMY 数值无统计学差异,仅第 7 天时, Rhubarb 组低于 TPN 组($P<0.05$)。CRP 在第 3 天, Rhubarb 组较 TPN 组下降有统计学差异($P<0.05$),第 7 天时, Rhubarb 组数值最低, EEN 组次之, 3 组间比较有统计学差异($P<0.05$); 3 组 IL-18 在第 7、14 天时, Rhubarb 组数值最低, EEN 组次之, 3 组间比较有统计学差异($P<0.05$)。在第 14 天时, Rhubarb 组与 EEN 组间比较也有统计学差异($P<0.01$),见表 2。

表 1 3 组部分临床指标的比较 ($\bar{d}, \bar{x} \pm s$)

Tab.1 Comparison of partial clinical indicators among three groups ($\bar{d}, \bar{x} \pm s$)

组别	腹痛缓解时间	肠鸣音恢复时间	体温恢复时间	ICU 住院时间	平均住院日
TPN 组	9.4 $\pm$ 3.0	9.3 $\pm$ 1.3	10.4 $\pm$ 2.3	15.3 $\pm$ 3.3	34.7 $\pm$ 4.5
EEN 组	7.8 $\pm$ 2.4 ^a	6.1 $\pm$ 1.8 ^c	9.7 $\pm$ 2.0	13.0 $\pm$ 2.2 ^h	28.6 $\pm$ 3.7 ^{h,k}
Rhubarb 组	7.3 $\pm$ 2.3 ^b	5.1 $\pm$ 1.6 ^{d,e}	8.7 $\pm$ 1.2 ^{f,g}	11.0 $\pm$ 2.69 ^{i,j}	6.1 $\pm$ 3.31 ^{l,m}
F 值	4.332	45.227	4.947	14.029	30.699
P 值	0.017	0.000	0.010	0.000	0.000

注:与 TPN 组比较, a, $P=0.025$, b, $P=0.007$, c, $P=0.000$, d, $P=0.000$, f, $P=0.003$, h, $P=0.047$, i, $P=0.000$, k, $P=0.000$, l, $P=0.000$; 与 EEN 组比较, e, $P=0.035$, g, $P=0.047$, j, $P=0.014$, m, $P=0.026$

表 2 3 组 APACHE II 评分及各时间点血清 IL-18,CRP,AMY 表达比较 ($\bar{x} \pm s$)Tab.2 Comparison of APACHE II score and expression of IL-18,CRP and AMY at each time point among three groups ($\bar{x} \pm s$)

项目	组别	第 1 天	第 3 天	第 7 天	第 14 天
APACHE II	TPN组	16.1 ± 3.3	16.6 ± 3.9	13.8 ± 2.8	9.0 ± 1.9
	EEN组	15.9 ± 3.5	16.2 ± 4.1	12.4 ± 1.6 ^a	8.0 ± 1.7 ^d
	Rhubarb组	16.5 ± 3.7	17.0 ± 4.0	11.1 ± 2.1 ^{bc}	6.9 ± 1.4 ^{ef}
	F 值	0.228	0.210	9.204	9.117
	P 值	0.797	0.811	0.000	0.000
IL-18 (ng/L)	TPN组	84.0 ± 32.8	82.7 ± 30.6	78.9 ± 26.1	65.6 ± 19.4
	EEN组	80.9 ± 30.7	78.1 ± 25.1	66.2 ± 18.7 ^e	56.2 ± 17.7 ⁱ
	Rhubarb组	82.1 ± 25.4	79.8 ± 27.3	60.0 ± 17.9 ^h	38.2 ± 10.8 ^k
	F 值	0.071	0.176	4.984	16.472
	P 值	0.932	0.839	0.009	0.000
CRP (mg/L)	TPN组	93.5 ± 32.3	87.2 ± 29.8	53.1 ± 19.1	21.6 ± 10.9
	EEN组	96.2 ± 28.9	81.4 ± 23.1	48.5 ± 16.7	23.7 ± 13.1
	Rhubarb组	91.6 ± 33.5	67.9 ± 24.1 ^l	37.2 ± 17.4 ^{mn}	18.7 ± 8.1
	F 值	0.133	3.512	5.014	1.314
	P 值	0.875	0.035	0.009	0.275
AMY (U/L)	TPN组	982.8 ± 268.3	738.4 ± 132.9	272.3 ± 86.5	87.8 ± 17.0
	EEN组	997.2 ± 276.0	721.0 ± 123.5	233.4 ± 66.1	86.8 ± 18.3
	Rhubarb组	991.2 ± 263.1	668.8 ± 127.3	218.6 ± 94.3 ^o	82.8 ± 19.7
	F 值	0.019	1.887	2.702	0.483
	P 值	0.981	0.159	0.074	0.619

注: 与 TPN 组比较, a, $P=0.027$, b, $P=0.000$, d, $P=0.034$, e, $P=0.000$, g, $P=0.035$, h, $P=0.003$, i, $P=0.045$, j, $P=0.000$, l, $P=0.012$, m, $P=0.003$, o, $P=0.029$; 与 EEN 组比较, c, $P=0.033$, f, $P=0.027$, k, $P=0.000$, n, $P=0.028$

3 讨 论

AP是常见疾病,发病率高,常出现多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)严重时则为 SAP,死亡率高。SAP 早期为肠功能障碍,表现为肠道麻痹,肠管扩张及腹胀等,导致细菌移位和胰腺感染,大量细胞因子和炎症介质释放,导致 SIRS 反应,MODS 与 SIRS 密切相关。

早期使用肠内营养可有效保护肠道黏膜屏障,胰腺炎患者入院 72 h 内经空肠远端行肠内营养,避开了对胰腺分泌的刺激,是安全可行的^[4-5]。既往研究发现,早期通过给予大黄,能改善重症患者的肠道功能,减少炎症因子肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α),并改善患者呼吸状况^[6]。

大黄能显著促进肠功能恢复,表现为大黄治疗组腹痛时间明显缩短,肠鸣音恢复快,IL-18、CRP 水平也明显改善。CRP 在炎症或组织损伤时,由 TNF- α , IL-6 等炎症因子刺激肝细胞产生,在 4~6 h 内升高,反应对炎症治疗的效果^[7]。IL-18 是一种新的促炎细胞因子,主要由 Kupffer 细胞和活化的巨噬

细胞产生,可诱导 IL-1、TNF 和其它趋化因子的基因表达和合成,在类风湿炎症反应中显著增高^[8]。研究发现 IL-18 在 AP 早期也持续高表达,与 AP 时的 SIRS 反应密切相关^[9],可区分 SIRS 和脓毒症的严重程度,并指导多发伤的手术时机,IL-18 可作为 MODS 和脓毒症的早期标志物^[10]。IL-18、CRP 水平在大黄联合肠内营养组中下降最明显,说明大黄和肠内营养有协同作用。大黄可促进肠蠕动,减轻肠麻痹;维持肠道菌群平衡,保护肠道黏膜屏障,抑制肠道细菌移位和内毒素的吸收,减少对胰腺的损害,抑制多种细菌及氧自由基生成^[11-12],还可增加小鼠小肠部分小肠抗生素肽表达,增强肠道屏障作用^[13]。大黄还可干预凋亡调控基因,诱导胰腺腺泡细胞凋亡,从而避免或减少胰酶及炎症介质释放,阻断发病环节,还可调控细胞增殖和分化,加速胰腺组织的再生和修复^[14]。大黄素能够诱导、促进 SIRS 患者外周血多形核白细胞的凋亡,对多形核白细胞凋亡的延迟具有调节作用^[15]。大黄可能通过减少肠内内毒素吸收,通过诱导凋亡来减少胰腺分泌等综合作用促进炎症消退,从而减轻 SIRS 反应,加速改善肠道功能促进

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.2014.01.016

sTWEAK, hsCRP 在急性冠脉综合征的表达及临床意义

易光兆¹, 罗素新¹, 文俊杰¹, 何 东¹, 曾倩倩²

(重庆医科大学附属第一医院 1.心血管内科, 2.医院感染管理科, 重庆 400016)

【摘要】目的:通过检测急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者可溶性肿瘤坏死因子样凋亡诱导因子(soluble tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis, sTWEAK)血浆浓度和高敏 C 反应蛋白(high sensitivity C-reaction protein, hsCRP)血清浓度,探讨 sTWEAK、hsCRP 对 ACS 诊断的临床价值。**方法:**收集 2012 年 9 月 1 日至 2013 年 3 月 31 日在重庆医科大学附属第一医院心血管内科住院的 ACS 患者 62 例,其中男性 47 例(75.81%),年龄(66.06 ± 9.89)岁,同时收集同期住院患者中冠脉造影或冠脉 CT 证实的稳定性心绞痛(stable angina pectoris, SAP)患者 19 例以及冠脉造影排除冠心病的患者(对照组)29 例。ACS 组再分为 ST 段抬高性心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI),非 ST 段抬高性心肌梗死(non ST-segment elevation myocardial infarction, NSTEMI)和不稳定性心绞痛(unstable angina pectoris, UAP)3 个亚组,分别有 11 例,14 例和 37 例。采用酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测患者 sTWEAK 血浆浓度,免疫比浊法检测 hsCRP 血清浓度。统计分析 3 组患者和 ACS 3 个亚组间 sTWEAK 血浆浓度、hsCRP 血清浓度是否存在差异,ACS 组 sTWEAK 与 hsCRP、cTn 的相关性,以及三支病变与非三支病变的差异。**结果:**①ACS 组、SAP 组和对照组 sTWEAK 血浆浓度分别为 139.95(121.30, 155.51)、93.21(84.37, 114.08) ng/L 和 124.24(118.32, 135.49) ng/L,显示 ACS 组较 SAP 组和对照组高($P=0.000$, $P=0.007$),SAP 组较对照组低($P=0.000$)。②3 组 hsCRP

作者简介:易光兆, Email: yiguangzhao11@126.com,

研究方向:心血管疾病。

通信作者:罗素新, Email: luosuxin0204@163.com。

基金项目:国家临床重点专科建设资助项目(编号:财社[2011]170 号);重庆市卫生局资助项目(编号:2009-2-421)。

胰腺炎患者更好实施肠内营养支持。而早期肠内营养能最大限度的保护肠道黏膜屏障,改善肠道功能。

SAP 患者给予生大黄联合早期肠内营养治疗,较单纯肠外及肠内营养,能将肠内营养的开始时间提前,缩短病程及降低住院费用,能取得一定的经济效益,但大黄及早期肠内营养更加详细的作用机制有待进一步深入研究。

参 考 文 献

- [1] Karakan T, Ergun M, Dogan I, et al. Comparison of early enteral nutrition in severe acute pancreatitis with prebiotic fiber supplementation versus standard enteral solution: a prospective randomized double-blind study[J]. World J Gastroenterol, 2007, 13(19): 2733-2737.
- [2] 胡石甫, 陈 凌, 崔乃强, 等. 重症急性胰腺炎中西医结合与西医治疗效果荟萃分析[J]. 中国现代普通外科进展, 2008, 11(1): 24-28.
- [3] 中华医学会消化病学会胰腺病学组. 中国急性胰腺炎诊治指南(草案)[J]. 中华消化杂志, 2004, 3(24): 190-192.
- [4] Naked A, Piesseaux H, Marot JC, et al. Is early enteral nutrition in acute pancreatitis dangerous? about 20 patients fed by an endoscopically placed nasogastrojejunal tube[J]. Pancreas, 1998, 17(2): 187-193.
- [5] Kaushik N, Pietraszewski M, Holst JJ, et al. Enteral feeding without pancreatic stimulation[J]. Pancreas, 2005, 31(4): 353-359.
- [6] 符海燕, 万 兵, 周 峰, 等. 生大黄配合治疗危重症患者 33 例

临床研究[J]. 江苏中医药, 2008, 40(12): 27-28.

- [7] Standage SW, Wong HR. Biomarkers for pediatric sepsis and septic shock[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2011, 9(1): 71-79.
- [8] Shao XT, Feng L, Gu LJ, et al. Expression of interleukin-18, IL-18BP, and IL-18R in serum, synovial fluid, and synovial tissue in patients with rheumatoid arthritis[J]. Clin Exp Med, 2009, 9(3): 215-221.
- [9] Kusnierz-Cabala B, Gurda-Duda A, Solnica B, et al. Serum matrix Gla protein concentrations in patients with mild and severe acute pancreatitis[J]. Clin Lab, 2011, 57(11-12): 999-1006.
- [10] Mommsen P, Frink M, Pape HC, et al. Elevated systemic IL-18 and neopterin levels are associated with posttraumatic complications among patients with multiple injuries: a prospective cohort study[J]. Injury, 2009, 40(5): 528-534.
- [11] 沙建平, 祝彼得, 赵 艳, 等. 丹参对兔重症急性胰腺炎早期中性粒细胞与内皮细胞粘附机制的研究[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2004, 12(1): 3-5.
- [12] 严 鸣, 杨兴易, 陈德昌, 等. 大黄对重症急性胰腺炎并发急性呼吸窘迫综合征的治疗作用[J]. 胃肠病学, 2001, 6(2): 94-96.
- [13] 闫兆平, 陈晓理, 张 正. 大黄与小鼠小肠抗生毒素肽表达变化的相关性研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(7): 946-950.
- [14] 楼恺娴, 龚自华, 袁耀宗, 等. 大黄素对急性胰腺炎胰腺组织 TGFβ1 表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2001, 21(6): 433-436.
- [15] 尚 东, 王宝枝, 毕 伟. 大黄素对全身炎症反应综合征时中性粒细胞凋亡异常治疗的研究[J]. 中国急救医学, 2006, 26(8): 581-583.

(责任编辑:唐秋姗)