

银杏达莫注射液联合胸腺法新治疗自发性腹膜炎的临床研究

刘玉柱¹, 闵祥奎²

1. 费县人民医院 感染科, 山东 临沂 273400

2. 费县人民医院 检验科, 山东 临沂 273400

摘要: **目的** 探讨银杏达莫注射液联合胸腺法新治疗自发性腹膜炎的临床疗效。**方法** 选取 2015 年 2 月—2017 年 6 月费县人民医院收治的 92 例自发性腹膜炎患者, 随机分为对照组和治疗组, 每组各 46 例。对照组皮下注射注射用胸腺法新, 1.6 mg/次, 2 次/d。治疗组在对照组治疗基础上静脉滴注银杏达莫注射液, 25 mL/次, 1 次/d。两组均连续治疗 2 周。观察两组的临床疗效, 比较两组临床症状消失时间, 比较两组治疗前后肝功能和炎症因子水平的变化情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为 71.74%、91.30%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗组发热、腹痛、腹胀、反跳痛消失时间均显著短于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清白蛋白 (ALB)、白细胞介素-10 (IL-10) 均显著增加, 谷氨酸氨基转移酶 (ALT)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-6 显著降低, 治疗组总胆红素 (TBIL) 显著降低, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 TBIL、ALT、TNF- α 、IL-6 显著低于对照组, IL-10 水平高于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 银杏达莫注射液联合胸腺法新治疗自发性腹膜炎疗效显著, 可缩短临床症状消失时间, 改善肝功能, 促进炎症介质的吸收, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 银杏达莫注射液; 注射用胸腺法新; 自发性腹膜炎; 血清白蛋白

中图分类号: R975 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2017)10-1934-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.10.027

Clinical study on Ginkgo Leaf Extract and Dipyridamole Injection combined with thymalfasin in treatment of spontaneous peritonitis

LIU Yu-zhu¹, MIN Xiang-xi²

1. Department of Infectious Diseases, Feixian County People's Hospital, Linyi 273400, China

2. Department of Clinical Laboratory, Feixian County People's Hospital, Linyi 273400, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Ginkgo Leaf Extract and Dipyridamole Injection combined with thymalfasin in treatment of spontaneous peritonitis. **Methods** Patients (82 cases) with spontaneous peritonitis in Feixian County People's Hospital from February 2015 to June 2017 were randomly divided into control (46 cases) and treatment (46 cases) groups. Patients in the control group were iv administered with Thymalfasin for Injection, 1.6 mg/time, twice daily. Patients in the treatment group were iv administered with Ginkgo Leaf Extract and Dipyridamole Injection on the basis of the control group, 25 mL/time, once daily. Patients in two groups were treated for 2 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and clinical symptoms disappeared time, liver function levels and inflammatory factors in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups were 71.74% and 91.30%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). The disappeared time of fever, abdominal pain, abdominal distension and rebound pain in the treatment group were significantly shorter than those in the treatment group, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, ALB and IL-10 in two groups were significantly increased, but ALT, TNF- α , and IL-6 in two groups were significantly decreased. TBIL in the treatment group was significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, TBIL, ALT, TNF- α , and IL-6 in the treatment group were lower than those in the control group, but IL-10 was higher than that in the control group, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Ginkgo Leaf Extract and Dipyridamole Injection combined with thymalfasin has a significant effect in treatment of spontaneous peritonitis, and can shorten

收稿日期: 2017-05-22

作者简介: 刘玉柱 (1969—), 副主任医师, 研究方向是传染病的诊疗。Tel: 13562995186 E-mail: liujuan3178@163.com

clinical symptoms disappeared time, also can improve liver function and promote absorption of inflammatory mediators, which has a certain clinical application value.

Key words: Ginkgo Leaf Extract and Dipyridamole Injection; Thymalfasin for injection; spontaneous peritonitis; ALB

自发性腹膜炎是由肝硬化引发的一种常见并发症,其产生与患者机体免疫功能低下、并发门静脉高压、肠源性内毒素血症等因素密切相关^[1]。自发性腹膜炎发生后可使患者肝衰竭风险增加,从而增加患者的病死率,因此对肝硬化并发自发性腹膜炎患者采取有效的防治措施,有助于降低肝衰竭风险,挽救患者生命^[2]。目前临床对其治疗仍以抗感染、保肝利尿等常规对症治疗为主,但疗效较差,患者预后不佳。胸腺法新属于一种免疫调节剂,由于自发性腹膜炎患者的免疫功能低下,故胸腺法新在该病的治疗中可起到一定作用^[3]。银杏达莫注射液为复方制剂,具有明显的扩张血管、抑制血小板聚集等作用,利于改善微循环,缓解炎症反应^[4]。本研究将银杏达莫注射液与胸腺法新联合用于自发性腹膜炎的治疗,取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取选自2015年2月—2017年6月费县人民医院收治的92例自发性腹膜炎患者,其中男64例,女28例;年龄40~75岁,平均年龄(45.1±6.2)岁;肝硬化病程1~8年,平均病程(5.0±1.8)年;肝功能Child-Pugh分级:A级31例,B级49例,C级12例;肝硬化病因:病毒性肝炎后肝硬化58例,酒精性肝硬化22例,原发性胆汁淤积性肝硬化12例。

纳入标准 (1)符合肝硬化并发自发性腹膜炎的诊断标准,并经临床症状、肝功能、影像学检查等确诊,其中肝硬化符合《病毒性肝炎防治方案》中肝硬化的诊断标准^[5],自发性腹膜炎符合1988年全国腹水学术讨论会制订的关于自发性腹膜炎的诊断标准^[6];(2)无明确感染灶、无继发性腹腔感染;(3)自愿参与该研究,签署知情同意书。

排除标准 (1)胰源性腹水、心源性腹水、癌性腹水感染以及结核感染;(2)合并肝性脑病、肝肺综合征、感染性休克或盆腔感染;(3)患有甲、乙、丙等类型病毒性肝炎及酒精性肝病、脂肪性肝病、毒物/药物性肝病等非病毒性肝病;(4)合并除肝脏以外其他重要器官疾病、肝癌;(5)肠梗阻、上消化道出血、电解质紊乱;(6)对研究药物过敏;

(7)神志不清或伴精神疾病;(8)不愿参与该研究。

1.2 药物

银杏达莫注射液由贵州益佰制药股份有限公司生产,规格规格5 mL/支,产品批号141208;注射用胸腺法新由成都地奥九泓制药厂生产,规格1.6 mg/瓶,产品批号150122。

1.3 分组和治疗方法

按照随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组,每组各46例。对照组男33例,女13例;年龄40~73岁,平均年龄(45.7±6.9)岁;肝硬化病程1~7年,平均(4.9±1.5)年;肝功能Child-Pugh分级:A级17例,B级24例,C级5例;肝硬化病因:病毒性肝炎后肝硬化31例,酒精性肝硬化10例,原发性胆汁淤积性肝硬化5例。治疗组男31例,女15例;年龄42~75岁,平均年龄(44.5±5.5)岁;肝硬化病程1~8年,平均(5.2±1.8)年;肝功能Child-Pugh分级:A级14例,B级25例,C级7例;肝硬化病因:病毒性肝炎后肝硬化27例,酒精性肝硬化12例,原发性胆汁淤积性肝硬化7例。两组一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组患者均给予常规治疗,包括保肝利尿、降低门脉压、降低血氨水平、抗感染等。对照组皮下注射注射用胸腺法新,1.6 mg/次,2次/d。治疗组在对照组治疗基础上静脉滴注银杏达莫注射液,25 mL/次,1次/d。两组均连续治疗2周。

1.4 临床疗效评定标准^[7]

显效:腹部压痛、反跳痛、腹膜刺激征、发热等临床症状体征显著缓解,腹水显著减少,腹腔穿刺液中白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数(NEUT)降低>2/3,腹腔穿刺液细菌培养呈阴性;**有效:**临床症状体征有所缓解,腹水有所减少,腹腔穿刺液中WBC、NEUT计数降低1/3~2/3,腹腔穿刺液细菌培养呈阳性;**无效:**以上症状体征均无明显改善,或反而加重。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 症状消失时间 观察并记录两组患者发热、腹痛、腹胀、反跳痛消失时间。

1.5.2 肝功能 分别于治疗前后采用全自动生化分析仪对肝功能指标进行检测，包括血清白蛋白 (ALB)、总胆红素 (TBIL)、谷氨酸氨基转移酶 (ALT)。

1.5.3 炎性因子 分别于治疗前后抽取患者肘静脉血，分离血清后保存于 -80℃ 冰箱中待检。白细胞介素 (IL) -6、IL-10、肿瘤坏死因子-α (TNF-α) 均运用酶联免疫法测定。

1.6 不良反应

观察两组患者在治疗过程中有无不良反应。

1.7 统计分析

采取 SPSS 20.0 统计软件对研究数据进行处理，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 *t* 检验，率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，对照组患者显效 14 例，有效 19 例，无效 13 例，总有效率为 71.74%；治疗组患者显效 29 例，有效 13 例，无效 4 例，总有效率为 91.30%，两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见

表 1。

2.2 两组症状消失时间比较

治疗组患者退热时间、腹痛、腹胀、反跳痛消失时间均显著短于对照组，两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组肝功能指标比较

治疗后，两组患者 ALB 均显著增加，ALT 显著降低，治疗组 TBIL 显著降低，同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；治疗后，治疗组 TBIL、ALT 显著低于对照组，两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 3。

2.4 血清炎性因子比较

治疗后，两组患者血清 TNF-α、IL-6 水平较治疗前显著降低，IL-10 水平显著升高，同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；治疗后，治疗组 TNF-α、IL-6 水平低于对照组，IL-10 水平高于对照组，两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 4。

2.5 两组不良反应比较

两组患者在治疗过程中均无不良反应发生。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	46	14	19	13	71.74
治疗	46	29	13	4	91.30*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组症状消失时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on symptoms disappearing time between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	退热时间/d	腹痛消失时间/d	腹胀消失时间/d	反跳痛消失时间/d
对照	46	3.44 ± 0.94	4.56 ± 1.17	5.93 ± 1.72	7.16 ± 1.42
治疗	46	2.82 ± 1.06*	3.34 ± 1.22*	4.52 ± 1.48*	5.24 ± 1.73*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组肝功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on liver function between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	ALB/(g·L ⁻¹)		TBIL/(μmol·L ⁻¹)		ALT/(U·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	46	28.12 ± 4.94	34.22 ± 5.74*	52.89 ± 9.46	50.37 ± 7.28	173.22 ± 22.08	117.45 ± 25.67*
治疗	46	27.24 ± 5.32	35.35 ± 7.11*	53.56 ± 8.24	47.56 ± 6.35*▲	175.46 ± 25.67	95.24 ± 17.46*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表4 两组炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on levels of inflammatory factors between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	TNF- α /(ng·mL ⁻¹)		IL-6/(ng·mL ⁻¹)		IL-10/(ng·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	46	53.98±6.59	37.45±7.02*	70.12±8.02	55.42±7.10*	25.12±4.68	28.72±4.08*
治疗	46	54.56±7.87	26.56±6.41* [▲]	69.68±7.24	46.78±6.65* [▲]	24.67±5.12	33.25±3.67* [▲]

与同组治疗前比较: *P<0.05; 与对照组治疗后比较: [▲]P<0.05

*P<0.05 vs same group before treatment; [▲]P<0.05 vs control group after treatment

3 讨论

自发性腹膜炎是肝硬化常见的严重并发症之一,也是导致患者死亡的重要原因。肝硬化可使患者机体内细胞免疫功能显著降低,位于肝脏中的库普弗细胞的吞噬功能也显著下降,加之肠道水肿、淤血,小肠黏膜屏障功能障碍,易引起肠道内细菌过度增殖,发生移位,大量细菌及毒素侵入腹腔后,可诱导自发性腹膜炎的发生^[8]。自发性腹膜炎可引发内毒素血症,引起肝脏微循环障碍,从而使肝脏损害进一步加重,若不能有效控制感染,极易引发肝衰竭,最终造成患者死亡^[9]。肝硬化患者存在T细胞功能障碍,使得感染难于控制,因此常规给予抗感染治疗疗效多欠佳^[10]。因此本研究除了给予以抗感染为主的常规对症治疗外,还将胸腺法新与银杏达莫注射液联合用于自发性腹膜炎的治疗中,以期提高临床疗效,改善患者预后。

胸腺法新是一种临床常用的免疫调节剂,主要的生理效应在于促进T淋巴细胞发育及分化,调节细胞免疫功能。胸腺法新既能促进淋巴干细胞的分化,又可促使外周血淋巴细胞成熟,从而促进大量淋巴因子的分泌^[11]。研究表明,将胸腺法新与抗感染药物联合用于自发性腹膜炎的治疗中可有效提高临床疗效,调节机体免疫功能,降低病死率^[12]。银杏达莫注射液是一种复方制剂,主要由银杏总黄酮与双嘧达莫组成,银杏总黄酮提取自银杏叶,可有效抗血小板聚集、降低血液黏度、清除氧自由基、改善机体内血液循环及微循环,同时能有效增强患者机体免疫力,促进肝功能的改善;双嘧达莫则具有明显的抗血栓作用^[13-14]。现代药理研究表明,银杏达莫注射液可有效清除自由基,调节血管活性,抗脂质过氧化,抑制血小板聚集,保护血管内皮功能^[15]。

本研究结果显示,治疗组患者在联合使用银杏达莫注射液与胸腺法新治疗后临床总有效率达91.30%,与单用胸腺法新相比显著上升,且治疗组

发热、腹痛、腹胀、反跳痛消失时间与对照组相比均有明显缩短。提示,银杏达莫注射液联合胸腺法新治疗疗效更为突出,症状缓解更快。另外,在肝功能的改善方面,银杏达莫注射液联合胸腺法新的改善效果也更明显。

自发性腹膜炎的发病机制目前尚未明确,多数学者认为其发病和肝硬化患者体内的免疫炎症反应密切相关^[16]。在自发性腹膜炎的发病及病情进展过程中,促炎因子占据着主动地位,而抗炎因子水平则明显降低。TNF- α 作为重要的免疫炎症因子,可刺激单核巨噬细胞的大量生成,并可使巨噬细胞白介素水平增多,参与机体的免疫炎症反应,可反映自发性腹膜炎患者机体内炎症反应程度^[17]。本研究中,治疗后两组患者血清TNF- α 水平均较治疗前显著降低,但治疗组降低更明显,提示在胸腺法新治疗基础上联合银杏达莫注射液治疗能进一步促进患者机体内炎症介质的吸收,从而促进炎症反应的缓解。白细胞介素能介导免疫细胞活化,在机体免疫炎症反应中发挥着重要作用。IL-6是重要的促炎因子,而IL-10是抗炎细胞因子,各种细胞因子在自发性腹膜炎的发病及病情进展中此消彼涨,并以促炎因子占据主动地位^[18]。本研究中,两组治疗后IL-6水平均有显著降低,IL-10水平显著升高,但治疗组这两项指标改善更明显。这与银杏达莫注射液能显著改善自发性腹膜炎患者机体内微循环、减轻炎症因子对机体组织的损害具有密切相关性。上述炎症细胞因子治疗前后的变化情况表明,自发性腹膜炎患者体内存在明显的炎症反应,但经银杏达莫注射液联合胸腺法新治疗后,各种炎症介质显著吸收,机体内炎症反应明显减轻,从而有利于改善患者预后。

综上所述,银杏达莫注射液联合胸腺法新治疗自发性腹膜炎疗效显著,可缩短临床症状消失时间,改善肝功能,促进炎症介质的吸收,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 吴玲, 苏菲. 自发性细菌性腹膜炎发病机制、诊治、预后进展 [J]. 安徽医药, 2010, 14(12): 1380-1383.
- [2] 王蜀强, 杨兴祥. 自发性腹膜炎的诊治进展 [J]. 实用医院临床杂志, 2016, 13(2): 42-46.
- [3] 马刚. 胸腺肽 $\alpha 1$ 治疗乙型肝炎肝硬化并发自发性细菌性腹膜炎的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(7): 791-794.
- [4] 张晓苹, 赵宏军, 马阿火, 等. 银杏达莫注射液对自发性腹膜炎患者血清和腹水可溶性髓样细胞触发受体-1 及血浆 D-二聚体的影响 [J]. 中华实验外科杂志, 2016, 33(5): 1363-1365.
- [5] 中华医学会. 病毒性肝炎防治方案 [J]. 传染病信息, 2000, 13(4): 141-149.
- [6] 全国腹水学术讨论会. 肝硬化腹水并发自发性细菌性腹膜炎的诊断参考标准 [J]. 中华消化杂志, 1989, 9(5): 359.
- [7] 龙慎仪, 何厚华. 中西医结合治疗自发性腹膜炎临床观察 [J]. 中国中医急症, 2006, 15(5): 481-482.
- [8] 张斌, 万谟彬, 王灵台. 肝硬化并发自发性细菌性腹膜炎发病机制研究进展 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2003, 3(3): 173-176.
- [9] 周蔓娟. 肝硬化合并自发性腹膜炎患者生存预测因素分析 [J]. 山西医药杂志, 2016, 45(24): 2920-2922.
- [10] 张静雯, 时永全, 韩英. 肝硬化的治疗进展 [J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(3): 465-468.
- [11] 张久聪, 董茜, 邵彬. 胸腺肽 $\alpha 1$ 的作用机制和临床应用 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2006, 22(4): 547-549.
- [12] 彭浩. 胸腺肽 $\alpha 1$ 联合抗生素治疗肝硬化合并自发性细菌性腹膜炎的疗效观察 [J]. 中国医师进修杂志, 2012, 35(1): 53-54.
- [13] 陈坤山, 徐国平, 王金鹏, 等. 银杏达莫注射液对急性脑梗死患者脑血流及血管内皮功能的影响 [J]. 中成药, 2014, 36(12): 2479-2482.
- [14] 周学才, 潘春勤. 银杏达莫注射液对急性心肌梗死行急诊介入治疗后缺血再灌注损伤的保护作用及其可能的分子机制探讨 [J]. 海南医学院学报, 2015, 21(2): 218-220.
- [15] 周群, 侯东彬. 银杏达莫注射液的药理作用及不良反应研究进展 [J]. 中国药房, 2013, 24(28): 2686-2688.
- [16] 董刚, 凌宾芳, 徐晨. 肝硬化相关性免疫功能障碍的研究进展 [J]. 实用医学杂志, 2014, 30(24): 4049-4050.
- [17] 石荣亚, 李志锋, 刘芳. 肝硬化 SBP 患者 TNF- α 、IL-6 和 PCT 检测及意义 [J]. 肝脏, 2016, 21(8): 666-668.
- [18] 王烜, 邓明明, 唐川康. 自发性腹膜炎促炎细胞因子和抗炎细胞因子的表达及作用 [J]. 中国现代医学杂志, 2003, 13(23): 135-136.