

丹参川芎嗪注射液联合奥曲肽治疗急性胰腺炎的临床研究

张杰¹, 王顺华²

1. 天津市东丽区东丽医院 普外科, 天津 300300

2. 天津中医药大学第二附属医院 普外科, 天津 300250

摘要: **目的** 观察丹参川芎嗪注射液联合奥曲肽治疗急性胰腺炎的临床疗效。**方法** 选取天津市东丽区东丽医院 2014 年 6 月—2017 年 6 月收治的急性胰腺炎患者 96 例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各 48 例。对照组静脉注射醋酸奥曲肽注射液, 0.2 mg 加入 20 mL 生理盐水中, 1 次/8 h, 3 次/d。治疗组在对照组的基础上静脉滴注丹参川芎嗪注射液, 10 mL 加入 250 mL 生理盐水中, 20~30 滴/min, 1 次/d。两组均连续治疗 2 周。观察两组的临床疗效, 比较两组临床症状及相关实验室指标、血清炎症因子、血浆因子和免疫细胞水平以及并发症情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为 72.91%、91.67%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组各项临床症状及相关实验室检查指标恢复时间均显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组前列环素 (PGI₂)、血栓素 A₂ (TXA₂)/PGI₂ 的比值 (T/P) 水平均显著升高, 而 TXA₂ 水平则显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 同时治疗后治疗组上述血浆因子水平显著优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组白细胞介素-6 (IL-6) 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平均显著降低, 而 IL-10、CD4⁺、CD8⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 水平则显著升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 同时治疗后治疗组上述血清炎症因子、免疫细胞水平均显著优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。对照组和治疗组并发症的发生率分别为 33.33%、15.58%, 两组比较差异具统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 丹参川芎嗪注射液联合奥曲肽治疗急性胰腺炎疗效确切, 能够明显调节患者免疫功能, 改善机体炎症状态, 促进肠道功能恢复, 且并发症发生率较低, 值得临床推广。

关键词: 丹参川芎嗪注射液; 醋酸奥曲肽注射液; 急性胰腺炎; 前列环素; 血栓素 A₂; 白细胞介素-6; 肿瘤坏死因子- α

中图分类号: R975 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2018)08 - 1986 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.08.028

Clinical study on Salviae Miltiorrhizae and Ligustrazine Hydrochloride Injection combined with octreotide in treatment of acute pancreatitis

ZHANG Jie¹, WANG Shun-hua²

1. Department of General Surgery, Dongli Hospital of Dongli District in Tianjin, Tianjin 300300, China

2. Department of General Surgery, Second Affiliated Hospital of Tianjin University of TCM, Tianjin 300250, China

Abstract: Objective To observe the clinical effect of Salviae Miltiorrhizae and Ligustrazine Hydrochloride Injection combined with octreotide in treatment of acute pancreatitis. **Methods** Patients (96 cases) with acute pancreatitis in Dongli Hospital of Dongli District in Tianjin from June 2014 to June 2017 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 48 cases. Patients in the control group were iv administered with Octreotide Acetate Injection, 0.2 mg added into normal saline 20 mL, once per 8 h, three times daily. Patients in the treatment group were iv administered with Salviae Miltiorrhizae and Ligustrazine Hydrochloride Injection on the basis of the control group, 10 mL added into normal saline 250 mL, 20 — 30 drops/min, once daily. Patients in two groups were treated for two weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and clinical symptoms and related laboratory indicators, serum inflammation factors, plasma factors, immune cells, and complications in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 72.91% and 91.67%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the clinical symptoms and related laboratory indicators in the treatment group were lower than those in the control group, with significant difference between two

收稿日期: 2018-01-05

作者简介: 张杰 (1978—), 男, 主治医师, 主要从事肝胆、胰腺、胃肠疾病方向研究。E-mail: tjleslie0829@163.com

groups ($P < 0.05$). After treatment, PGI₂ and T/P in two groups were significantly increased, but the TXA₂ levels were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And those plasma factors in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, IL-6 and TNF- α in two groups were significantly decreased, but IL-10, CD4⁺, CD8⁺, and CD4⁺/CD8⁺ were significantly increased, there were differences in the same group ($P < 0.05$). And serum inflammation factors and immune cells in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). The complication rate in the control and treatment groups were 33.33% and 15.58%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Salviae Miltiorrhizae and Ligustrazine Hydrochloride Injection combined with octreotide has significant curative effect in treatment of acute pancreatitis, which can effectively adjust the patient's immune function, improve the body's inflammatory state, and promote the recovery of intestinal function with low complication rate, which has a certain clinical application value.

Key words: Salviae Miltiorrhizae and Ligustrazine Hydrochloride Injection; Octreotide Acetate Injection; acute pancreatitis; PGI₂; TXA₂; IL-6; TNF- α

急性胰腺炎是由诸多因素诱发胰腺组织自身消化甚至坏死的炎症反应^[1],且炎症反应可随着时间推移而加重,如不及时诊治,可引起部分炎症介质侵入机体血液循环,诱发多器官功能障碍综合征,对患者生命健康构成严重威胁。近年来,临床中对于急性胰腺炎的治疗普遍以西医治疗为主,其中奥曲肽为人工合成的八肽环状化合物,现代药理学发现其能够通过强效抑制胰腺外分泌功能,降低胰腺血流量,从而发挥保护胰腺细胞的作用,对病情恢复具有一定积极意义^[2]。丹参川芎嗪注射液主要由丹参素、川芎嗪等组成,具有活血化瘀、行气止痛之效,且有研究指出其还可起到抑炎、抗氧化及免疫调节的作用^[3]。本研究采用丹参川芎嗪注射液联合奥曲肽治疗急性胰腺炎,取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2014年6月—2017年6月天津市东丽区东丽医院96例急性胰腺炎患者,其中男56例,女40例;年龄30~70岁,平均年龄(50.08±7.49)岁;病程2~46 h,平均病程(15.01±5.02) h。

纳入标准:符合中华医学会外科学分会胰腺外科学组制定的《急性胰腺炎诊治指南》^[4]中关于急性胰腺炎的诊断标准,且经CT或磁共振等影像学检验确诊;急性起病,且病程在48 h内;无合并心肝肾等重要脏器功能障碍者;患者及其家属均了解此次研究并同意配合。

排除标准:治疗期间接受其他治疗方案或免疫抑制剂治疗者;对本研究药物过敏或伴有影响药物吸收疾病者;合并严重精神系统疾病或恶性肿瘤者;合并其他部位慢性或急性感染者;处于妊娠期或哺

乳期妇女。

1.2 药物

醋酸奥曲肽注射液由国药一心制药有限公司提供,规格1 mL:0.2 mg;产品批号140421、160403,丹参川芎嗪注射液由贵州拜特制药有限公司提供,规格5 mL/支,产品批号20140330、20160704。

1.3 分组和给药方法

按照随机数字法将96例患者分为对照组(48例)和治疗组(48例)。其中对照组男27例,女21例;年龄30~69岁,平均年龄(49.02±7.38)岁;病程2~46 h,平均病程(13.94±4.52) h;病情程度:轻度13例,中度19例,重度16例。治疗组男29例,女19例;年龄31~70岁,平均年龄(50.11±7.52)岁;病程2~45 h,平均病程(15.05±5.04) h;病情程度:轻度12例,中度20例,重度16例。两组一般资料比较差异均无统计学意义,具可比性。

两组入院后均予禁饮食、补体液、维持电解质平衡,营养支持等常规治疗。对照组静脉注射醋酸奥曲肽注射液,0.2 mg加入20 mL生理盐水中,1次/8 h,3次/d。治疗组在对照组的基础上静脉滴注丹参川芎嗪注射液,10 mL加入250 mL生理盐水中,20~30滴/min,1次/d。两组均连续治疗2周。

1.4 疗效评判标准^[5]

痊愈:治疗后,所有患者腹胀疼痛、呕吐恶心等临床症状完全消失,且血清淀粉酶(AMS)水平恢复正常;显效:治疗后所有症状明显改善,AMS水平接近正常;有效:治疗后症状有所改善,AMS水平有下降趋势;无效:治疗后所有症状无明显改善或出现加重,且AMS水平也偏低。

总有效率=(痊愈+显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

比较两组各项临床症状及相关实验室检查指标恢复时间；两组患者在治疗前后抽取晨起空腹外周静脉血 10 mL，静置 20 min 后，以转速为 3 000 r/min 离心 6 min，分离血清、血浆，分装 2 管，并置于 -40 °C 保存待测，采用酶联免疫吸附法测定血清中白细胞介素-6 (IL-6)、IL-10 及肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 的量；采取放射免疫法分别测定血浆血栓素 A2 (TXA2) 和前列环素 (PGI2) 的量，并计算 TXA2/PGI2 的比值 (T/P)；采用流式细胞术测定患者血清中 CD4⁺、CD8⁺ 等 T 淋巴细胞，并计算 CD4⁺/CD8⁺。

1.6 不良反应

观察两组治疗期间休克、呼吸窘迫综合征、肾衰竭等并发症情况以及恶心、腹泻、厌食等药物不良反应。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 21.0 软件进行数据分析，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，两组间比较采用 *t* 检验，计数资料则以率表示，用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，对照组患者痊愈 13 例，显效 12 例，有效 10 例，总有效率 72.91%；治疗组患者痊愈 30 例，显效 9 例，有效 5 例，总有效率 91.67%，两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组临床症状及相关实验室指标比较

治疗后，治疗组各项临床症状及相关实验室检

查指标恢复时间均显著低于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组血清炎症因子比较

治疗后，两组 IL-6、TNF- α 水平均显著降低，而 IL-10 水平则显著升高，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；同时治疗后治疗组上述血清炎症因子水平显著优于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 3。

2.4 两组血浆因子比较

治疗后，两组 PGI2、T/P 水平均显著升高，而 TXA2 水平则显著降低，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；同时治疗后治疗组上述血浆因子水平显著优于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 4。

2.5 两组免疫细胞比较

治疗后，两组 CD4⁺、CD8⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 水平均显著升高，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；同时治疗后治疗组上述免疫细胞水平显著高于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 5。

2.6 两组并发症比较

对照组发生休克 7 例，呼吸窘迫综合征 6 例，肾衰竭 3 例，发生率为 33.33%；治疗组发生休克 3 例，呼吸窘迫综合征 3 例，肾衰竭 1 例，发生率为 15.58%，两组比较差异具统计学意义 ($P < 0.05$)。且经积极对症处理后所有并发症消失，治疗期间，两组均未见明显药物不良反应。两组并发症比较见表 6。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	48	13	12	10	13	72.91
治疗	48	30	9	5	4	91.67*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组临床症状及相关实验室指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on clinical symptoms and related laboratory indicators between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	腹痛消失时间/d	腹胀消失时间/d	排气恢复时间/d	平均住院时间/d	血淀粉酶恢复正常时间/d	脂肪酶恢复正常时间/d
对照	48	5.61 \pm 1.32	5.09 \pm 1.22	8.65 \pm 1.82	29.56 \pm 10.23	5.30 \pm 2.10	6.26 \pm 2.26
治疗	48	3.80 \pm 1.01*	3.65 \pm 0.96*	6.63 \pm 1.39*	23.15 \pm 9.65*	3.70 \pm 1.81*	5.10 \pm 2.01*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表3 两组血清炎症因子比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on serum inflammation factors between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	IL-6/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)		IL-10/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)		TNF- α /($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	48	14.34 \pm 2.81	9.52 \pm 1.87*	40.81 \pm 4.92	60.49 \pm 7.93*	40.93 \pm 5.30	31.51 \pm 4.73*
治疗	48	13.70 \pm 2.89	6.28 \pm 1.53* [▲]	39.98 \pm 4.84	80.02 \pm 9.64* [▲]	41.02 \pm 5.32	23.16 \pm 3.64* [▲]

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 两组血浆因子比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	TXA2/($\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$)		PGI2/($\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$)		T/P/($\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	48	348.19 \pm 54.09	147.63 \pm 17.10*	57.34 \pm 13.81	86.12 \pm 10.87*	6.07 \pm 0.80	1.71 \pm 0.33*
治疗	48	349.52 \pm 54.11	50.15 \pm 16.83* [▲]	56.70 \pm 12.89	107.68 \pm 8.53* [▲]	6.16 \pm 0.82	0.47 \pm 0.24* [▲]

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5 两组免疫细胞比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison on immune cells between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	CD4 ⁺ /%		CD8 ⁺ /%		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	48	37.03 \pm 4.60	41.12 \pm 4.98*	31.22 \pm 3.53	33.18 \pm 3.82*	1.17 \pm 0.23	1.27 \pm 0.26*
治疗	48	37.27 \pm 4.78	49.14 \pm 5.51* [▲]	31.18 \pm 3.47	35.96 \pm 4.09* [▲]	1.19 \pm 0.24	1.40 \pm 0.28* [▲]

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6 两组并发症比较

Table 6 Comparison on complications between two groups

组别	n/例	休克/例	呼吸窘迫综合征/例	肾衰竭/例	总发生率/%
对照	48	7	6	3	33.33
治疗	48	3	3	1	15.58*

与对照组比较: * $P < 0.05$
 * $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

急性胰腺炎是临床常见的消化系急症之一, 多表现为急性上腹部剧烈疼痛、血尿淀粉酶增高等临床症状, 既往研究认为此病的发病多因胰酶异常激活诱发胰腺腺泡细胞损伤, 促进大量炎症因子的释放, 同时激活单核巨噬系统, 引起级联放大反应, 从而形成全身炎症反应, 严重时甚至可导致多器官功能障碍^[6-7]。因此, 有效阻断胰酶分泌以及调节炎症因子表达是治疗急性胰腺炎的关键^[8], 奥曲肽为常用于临床治疗急性胰腺炎的药物, 是一种由人工合成而来的生长抑制八肽, 其可通过强效抑制胰腺

外分泌的功能, 以使得磷脂酶 A2 以及胰酶的活性受抑, 胰腺血流量降低, 进而起到保护胰腺细胞的作用^[9]。此外, 该药亦可通过抑制多种炎性递质和细胞因子的产生, 并阻滞巨噬细胞释放炎症介质, 从而改善全身炎症反应症状, 防止疾病进展^[10-11]。

近年来, 中西医结合治疗手段逐渐应用于临床, 且有研究发现中药辅助治疗消化道疾病具有一定积极作用^[12]。中医认为, 急性胰腺炎属胃脘痛、心脾痛、脾热病等范畴, 多因木失条达, 血行不畅, 中焦湿阻, 继而气滞, 日久则成胃脘痛, 故治疗应以通腑活血、行气止痛为主。丹参川芎嗪注射液属中药制

剂,是由丹参和川芎两味中药经现代制药技术提取、精制而成,具有活血行气、清心除烦、祛瘀止痛之功效,其活性成分为丹参素、盐酸川芎嗪。现代药理学证实丹参川芎嗪注射液具有抑制血小板聚集、清除自由基、降低耗氧量、抗氧化、扩张小动脉、增加血流量、改善微循环等作用,且可有效下调多种炎症因子的表达^[13]。

本研究结果显示,治疗组总有效率显著高于对照组,且各项临床症状及相关实验室检查指标恢复时间均显著低于对照组,提示丹参川芎嗪注射液联合奥曲肽可产生协同效应,共同对疾病转归产生积极作用。急性胰腺炎患者普遍伴有明显的肠屏障功能异常特征,而肠道微循环障碍是导致肠屏障功能障碍的始动因子,且有报道称,TXA₂和PGI₂是一对重要的缩(舒)血管物质,其在调节肠道微循环方面扮演重要角色^[14]。因此,本研究对上述指标及其比值进行比较,发现治疗组PGI₂、T/P水平明显高于对照组,而TXA₂水平明显低于对照组,说明联合用药可纠正TXA₂和PGI₂之间的平衡,起到改善肠道微循环的作用。多项研究表明过度的炎症反应能够导致病情加重,亦可引发细胞因子网络级免疫功能紊乱^[15-17]。CD4⁺系辅助T细胞,可于活化状态下分泌细胞因子,其中Th1细胞可刺激单核细胞释放IFN- γ 、TNF- α 等促炎因子,而Th2细胞能够分泌IL-4、IL-10等抑炎因子,同时以上抑炎因子亦可对Th1细胞产生明显抑制作用。本次研究发现,治疗组IL-10、CD4⁺、CD8⁺及CD4⁺/CD8⁺均明显高于对照组,而IL-6、TNF- α 均明显低于对照组,证实该治疗方法可有效提高胰腺炎患者免疫功能,并改善机体炎症状态,原因可能为丹参川芎嗪注射液能够有效调节T淋巴细胞功能,从而促进Th1细胞向Th2细胞转化,最终使得机体炎症反应得以抑制。此外,本研究对治疗期间并发症情况进行观察发现,治疗组休克、呼吸窘迫综合征、肾衰竭等发生率明显低于对照组,提示该方法可有效减少并发症的发生,这与丹参川芎嗪注射液具强效抑炎作用,预防远处脏器和局部脏器的损害有关。

综上所述,丹参川芎嗪注射液联合奥曲肽治疗急性胰腺炎疗效显著,可有效调节患者免疫功能,改善机体炎症状态,促进肠道功能恢复,是一种安全可靠的治疗方案,值得临床推广。

参考文献

- [1] 张芬,杨柳,王浩,等.急性胰腺炎的研究进展[J].现代生物医学进展,2016,16(15):2983-2986.
- [2] 巫协宁.奥曲肽和柴芍承气汤、丹参液治疗重症胰腺炎的作用机制[J].胃肠病学,1999,4(2):108-109,113.
- [3] 龚建娥,方云斌,汤维新,等.丹参川芎嗪注射液对急性胰腺炎临床疗效的影响[J].医学研究杂志,2015,44(1):136-138.
- [4] 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,上海)[J].中华胰腺病杂志,2013,13(2):73-78.
- [5] 吴少祯,吴敏.常见疾病的诊断与疗效判定(标准)[M].北京:中国中医药出版社,1999:318.
- [6] 詹晨,陈海龙,尚东,等.胆源性急性胰腺炎胰腺腺泡细胞损伤机制研究进展[J].中华实验外科杂志,2017,34(3):52-53.
- [7] 郝晨钧,薛东波,张伟辉.急性胰腺炎胰酶激活机制的研究进展[J].哈尔滨医科大学学报,2012,46(2):192-194.
- [8] 黄莹,谭超超.内皮素受体阻断对重症急性胰腺炎病情及炎症反应的影响[J].广东医学,2015,13(9):1327-1331.
- [9] 余泉,张圣道,雷若庆,等.奥曲肽治疗急性坏死性胰腺炎作用机制的实验研究[J].中华消化杂志,2000,20(1):17-19.
- [10] 何茹,王瑜清.奥曲肽在急性胰腺炎抗炎及免疫调节中的作用[J].西北国防医学杂志,2014,35(1):3-6.
- [11] 叶小勇.参麦注射液联合奥曲肽治疗急性胰腺炎的疗效观察[J].现代药物与临床,2015,30(8):962-966.
- [12] 张云利.中西医结合治疗消化道肿瘤的临床研究[J].中华中医药学刊,2015,9(6):1367-1369.
- [13] 吕雄,卢洪梅,曹明满,等.丹参川芎嗪针的应用[J].中国实用内科杂志,2009,29(s2):219-221.
- [14] 洪广秋,叶飞,林浩.AP患者外周血TXA₂、PGI₂、TNF- α 检测的临床意义[J].放射免疫学杂志,2010,23(1):16-18.
- [15] 戴璟瑜,郑通标,许燕平,等.急性胰腺炎不同时期炎症因子的基因表达及意义[J].海南医学院学报,2012,18(9):1177-1180.
- [16] 张翔,王雅纯,黎昌炫,等.急性胰腺炎患者血清降钙素原、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 动态监测及临床意义[J].中国急救复苏与灾害医学杂志,2016,11(8):791-794.
- [17] 程宇星,冯志瑀,程晶,等.急性胰腺炎各证型T淋巴细胞亚群的变化与意义[J].辽宁中医杂志,2014,41(4):741-743.