

【临床研究】

作者简介:赵红艳(1974-),女,陕西华县人,学士,副主任医师,研究方向:重症疾病。

were significantly lower than those before treatment in observation group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum TNF- α and IL-6 in observation group were significantly lower than those in control group ($P < 0.05$), but there was no significant difference in serum CRP level between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Early EIN can effectively improve the intestinal barrier function, reduce the inflammatory reaction and improve the pathogenetic condition of SAP patients.

Key words: enteral immune nutrition; severe acute pancreatitis; inflammatory reaction; endotoxin; diamine oxidase; interleukin-6; tumor necrosis factor- α ; C-reactive protein

急性胰腺炎多由暴饮暴食及胆道结石等引起^[1],重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是该类疾病的危重类型,由于各种原因所致胰液排出受阻等导致胰酶在胰腺内被激活,引起胰腺组织出血、坏死^[2],进而加速全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)等病理过程。因此,早期诊断及处理对于控制病情进展、降低多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)等的发生具有重要意义^[3]。研究发现,早期肠内免疫营养(enteral immune nutrition, EIN)对于降低肠源性感染及减轻炎症反应具有重要意义^[4]。本研究旨在探讨早期 EIN 对 SAP 患者肠道屏障功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2011 年 1 月至 2013 年 12 月铜川矿务局中心医院急诊科收治的 SAP 患者 76 例,男 51 例,女 25 例,年龄 25 ~ 58 岁,平均 (42.0 ± 17.1) 岁;均符合国际胰腺病学学会制定的 SAP 诊断标准^[5],入院时间为发病 48 h 内,并排除:(1)患有严重有心、肺、肾基础疾病者;(2)患有糖尿病等代谢性疾病及胰腺恶性肿瘤者;(3)保守治疗效果不佳需行手术干预者。76 例患者根据治疗方法分为观察组和对照组。对照组 36 例,男 24 例,女 12 例,平均年龄 (42.4 ± 16.5) 岁;观察组 40 例,男 27 例,女 13 例,平均年龄 (41.9 ± 17.6) 岁;2 组患者的性别、年龄比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 治疗方法 2 组患者入院后均给予常规治疗:(1)禁食、胃肠减压、维持酸碱平衡、抗感染、经鼻胰管引流;(2)奥曲肽(广东星昊药业有限公司,国药准字 H20052375)0.1 mg,皮下注射,每 8 h 1 次,疗程为 7 d;(3)胃管给予大黄细粉(陕西中科药业有限公司,国药准字 Z20064145)5 g,每日 1 次,疗程 7 d。入院 5 ~ 7 d,待患者病情稳定、胃肠道功能恢复后,对照组患者给予常规肠内要素营养,采用短肽型肠内营养剂(纽迪希亚制药有限公司,注册证号 H20040403),起始剂量 250 ~ 500 mL,第 2 ~ 3 天增

加至 1 000 mL;观察组患者给予 EIN,即在短肽型肠内营养剂基础上加入谷氨酰胺及精氨酸、膳食纤维、 ω -3 脂肪酸;2 组患者均 5 d 为 1 个疗程,连续治疗 2 个疗程。

1.3 观察指标

1.3.1 急性生理与慢性健康(acute physiology and chronic healthy evaluation II, APACHE II)评分及急性胰腺炎 Ranson 评分 分别于治疗前及治疗 2 个疗程后采用 APACHE II 评分和 Ranson 评分系统对 2 组患者的病情进行评估。

1.3.2 血清内毒素和二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)检测 分别于治疗前及治疗 2 个疗程后抽取患者晨起空腹静脉血 5 mL, $1\,500\text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 30 min,取上清液待检;采用终点显色法检测血清内毒素水平,采用酶联免疫吸附测定法检测血清 DAO 水平,试剂盒由陕西先锋生物科技有限公司提供。

1.3.3 血清白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)及 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平检测 分别于治疗前及治疗 2 个疗程后抽取患者空腹静脉血 5 mL,置于促凝管内,室温静置 30 min, $1\,500\text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 30 min,取上清液, $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存待检;采用酶联免疫吸附试验法检测血清 IL-6、TNF- α 、CRP 水平,试剂盒由北京全式金生物技术有限公司提供。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 13.0 软件进行统计分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两两比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者 APACHE II 评分及 Ranson 评分比较 结果见表 1。治疗前 2 组患者 APACHE II 评分和 Ranson 评分比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。2 组患者治疗后 APACHE II 评分和 Ranson 评分均显著低于治疗前($P < 0.05$);治疗后观察组患者 APACHE II 评分和 Ranson 评分均显著低于对照组($P < 0.05$)。

表 1 2 组患者 APACHE II 评分和 Ranson 评分比较

Tab.1 Comparison of the APACHE II and Ranson scores between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	APACHE II 评分	Ranson 评分
对照组	36		
治疗前		9.34 ± 0.84	3.67 ± 0.56
治疗后		7.18 ± 0.62 ^a	1.85 ± 0.43 ^a
观察组	40		
治疗前		9.41 ± 0.72	3.73 ± 0.49
治疗后		5.95 ± 0.35 ^{ab}	0.92 ± 0.36 ^{ab}

注:与治疗前比较^a $P < 0.05$;与对照组比较^b $P < 0.05$ 。

2.2 2 组患者血清内毒素及 DAO 水平比较 结果见表 2。治疗前 2 组患者血清内毒素及 DAO 水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。2 组患者治疗后血清内毒素及 DAO 水平均显著低于治疗前($P < 0.05$);治疗后观察组患者血清内毒素及 DAO 水平均显著低于对照组($P < 0.05$)。

表 2 2 组患者血清内毒素及 DAO 水平比较

Tab.2 Comparison of the levels of serum endotoxin and DAO between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	内毒素/($\times 10^3$ EU · L ⁻¹)	DAO/(U · L ⁻¹)
对照组	36		
治疗前		17.63 ± 3.98	15.67 ± 3.84
治疗后		8.93 ± 1.75 ^a	7.44 ± 1.93 ^a
观察组	40		
治疗前		17.45 ± 3.63	15.73 ± 3.16
治疗后		5.32 ± 1.24 ^{ab}	4.96 ± 1.25 ^{ab}

注:与治疗前比较^a $P < 0.05$;与对照组比较^b $P < 0.05$ 。

2.3 2 组患者血清 TNF-α、IL-6、CRP 水平比较 结果见表 3。治疗前 2 组患者血清 TNF-α、IL-6、CRP 水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。对照组患者治疗后血清 TNF-α、CRP 水平显著低于治疗前($P < 0.05$),但对照组患者治疗后血清 IL-6 水平与治疗前比较差异无统计学意义($P > 0.05$);观察组患者治疗后血清 TNF-α、IL-6、CRP 水平均显著低于治疗前($P < 0.05$);治疗后观察组患者血清 TNF-α、IL-6 水平显著低于对照组($P < 0.05$),但 2 组患者血清 CRP 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 3 2 组患者血清 TNF-α、IL-6、CRP 水平比较

Tab.3 Comparison of the levels of serum TNF-α, IL-6 and CRP between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TNF-α/(ng · L ⁻¹)	IL-6/(ng · L ⁻¹)	CRP/(mg · L ⁻¹)
对照组	36			
治疗前		102.31 ± 21.57	46.49 ± 9.70	13.12 ± 2.95
治疗后		65.86 ± 9.34 ^a	38.52 ± 7.54	5.31 ± 1.32 ^a
观察组	40			
治疗前		103.57 ± 19.83	47.09 ± 8.32	12.89 ± 4.21
治疗后		31.18 ± 7.54 ^{ab}	23.71 ± 5.29 ^{ab}	4.57 ± 1.26 ^a

注:与治疗前比较^a $P < 0.05$;与对照组比较^b $P < 0.05$ 。

3 讨论

SAP 是常见的急腹症之一,该病发生后,由于各种原因导致胰酶激活,胰腺自身消化发生,下游炎症因子相继激活,产生血管渗漏、低血容量等效应^[6],同时,肠道屏障作用的破坏导致细菌移位等,而细菌移位可激活巨噬细胞,导致下游炎症介质释放,成为急性胰腺炎从局部病变短时间内迅速进展为 SIRS 的重要原因。因此,如何保护肠道屏障功能并减轻炎症反应,对于阻断 SAP 的发展具有重要意义。

EIN 是在常规标准营养配方中加入谷氨酰胺、精氨酸、ω-3 脂肪酸及纤维素等营养素进行营养支持的方法之一,因具有提高机体细胞免疫功能、调节细胞因子产生及免疫网络,近年来在重症医学科获得广泛应用。SAP 发生时,肠黏膜受损及肠道内毒素累积导致肠源性感染发生,EIN 的重要成分谷氨酰胺具有潜在的免疫功能,能促进嗜中性粒细胞对细菌等的吞噬能力,且有助于增强肠道黏膜免疫防御功能^[10]。精氨酸可在鸟氨酸脱羧酶作用下向多巴胺转化,进而有助于促进肠道黏膜厚度及小肠绒毛数量恢复,维持肠道固有细菌正常比例,维护肠微生物屏障^[11]。生大黄煎液有平胃下气,除肠间结热、腹胀、小腹痛及通大便等功效,根据现代医学的观点,生大黄可促进胃肠蠕动,加速肠道内细菌及毒素排出,间接起到减轻肠道内细菌移位的效果^[12],对于防止肠梗阻的进一步恶化具有重要意义。因此,在常规药物治疗的同时,注意采用中医药与胃肠道营养剂结合,有助于阻断 SAP 向 MODS 及 SIRS 发展。本研究结果显示,2 组患者治疗后 APACHE II 评分和 Ranson 评分均显著低于治疗前,治疗后观察组患者 APACHE II 评分和 Ranson 评分均显著低于对照组;2 组患者治疗后血清内毒素及 DAO 水平均显著低于治疗前,治疗后观察组患者血清内毒素及 DAO 水平均显著低于对照组;治疗后观察组患者血清 TNF-α、IL-6 水平显著低于对照组。

综上所述,早期 EIN 可有效改善 SAP 患者肠道屏障功能,减轻炎症反应,改善病情。

参考文献:

[1] KHATCHAPURIDZE G, LEONOV V. The redox potentials and morphological features of the pancreas, small intestines and liver under early enteral nutrition via micro-jejunostomy in modeling of acute pancreatitis[J]. *Georgian Med News*, 2014, 226: 71-75.

其成分中黄芪、百部有杀虫功效,百部、蛤蚧、川贝母、夏枯草有止咳润肺功效,白及、黄芩、夏枯草有止血功效,余成分还有除阴虚、清热解毒等功效。在此基础上,该药物调节免疫,患者机体免疫力增强,可增加对西药的敏感性并提高疗效。

本研究结果中痰菌阴转率、病灶吸收的显效率、空洞闭合率、T 淋巴细胞亚群的变化情况与席秀娥等^[14]报道芪甲利肺胶囊辅助治疗复治肺结核的结果基本相同。方勇等^[4]报道服用芪甲利肺胶囊治疗初治肺结核患者的痰菌阴转率、空洞闭合率、病灶吸收率,治疗组与对照组比较差异无统计学意义,其结果与本研究不同,但在临床中医证候改善方面与本研究结果相同。但是由于本研究复治肺结核患者均合并 2 型糖尿病,各项观察指标的有效率均有所降低。本研究与以上二者研究结果相同点与不同点的相关因素可能为:本研究与席秀娥等^[14]研究的选例地域相同,且多为农村患者,营养状况差,且均为复治肺结核患者;与方勇等^[4]研究的病例选择地域、患者自身营养状况等不同,且复治肺结核与初治肺结核患者在病情及免疫学方面均有所差异。

综上所述,芪甲利肺胶囊辅助治疗复治肺结核合并糖尿病患者在痰菌阴转率、病灶吸收的显效率、空洞闭合率、T 淋巴细胞亚群的变化情况及改善中医证候方面均有效,值得临床推广应用。

参考文献:

[1] 唐神结,高文. 临床结核病学[M]. 北京:人民卫生出版社,2011,652-655.

[2] 中华医学会结核病学分会. 肺结核诊断和治疗指南[J]. 中华

结核和呼吸杂志,2001,24(2):70-74.

[3] 沈蕾,裴育,巴建明. 2014 ADA 糖尿病指南要点解析[J]. 中国药物应用与监测,2015,12(1):7-10.

[4] 方勇,肖和平,周勤琦,等. 芪甲利肺胶囊辅助治疗初治肺结核的回顾性分析研究[J]. 中国防痨杂志,2014,36(3):184-188.

[5] 中华医学会. 临床诊疗指南·结核病分册[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:86.

[6] 中华人民共和国国家中医药管理局. 中华人民共和国中医药行业标准:中医病证诊断疗效标准[M]. 北京:中国医药科技出版社,2012:4-5.

[7] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:390-392.

[8] 周仲瑛. 中医内科学[M]. 北京:中国中医药出版社,2003:108-113.

[9] 曹志红,程小星,王心静,等. 肺结核患者 CD4⁺ 记忆 T 细胞亚群的检测分析[J]. 实用医学杂志,2009,25(17):2845-2848.

[10] 王江峰,史玫. 硫辛酸联合前列地尔治疗 2 型糖尿病早期下肢血管神经病变疗效观察[J]. 新乡医学院学报,2015,32(12):1128-1131.

[11] BARCELOS W, MARTINS-FILHO O A, GUIMARAES T M, et al. Peripheral blood mononuclear cells immunophenotyping in pulmonary tuberculosis patients before and after treatment[J]. *MicrobiolImmunol*,2006,50(8):597-605.

[12] 马晓平,马晓红,马晓光,等. 芪甲利肺胶囊治疗肺结核 310 例临床观察报告[J]. 中华中医药杂志,2006,21(5):275-276.

[13] 赵霞,赵烨,朱国强. 中药在治疗肺结核中的作用及地位[J]. 实用中医内科杂志,2005,19(6):506-507.

[14] 席秀娥,李明瑛,王霞,等. 芪甲利肺胶囊辅助治疗复治肺结核的疗效及安全性观察[J]. 中国防痨杂志,2014,36(11):948-952.

(本文编辑:杨 博 英文编辑:杨 博)

(上接第 921 页)

[2] OSORIO J. Therapy: PMHT and acute pancreatitis risk[J]. *Nat Rev Endocrinol*,2014,15(1):19-21.

[3] IQBAL N, VISWANATHAN S, REMALAYAM B, et al. Pancreatitis and MODS due to scrub typhus and dengue co-infection[J]. *Trop Med Health*,2012,40(1):19-21.

[4] SHAO F, XIN F Z, YANG C G, et al. The impact of microbial immune enteral nutrition on the patients with acute radiation enteritis in bowel function and immune status[J]. *Cell Biochem Biophys*,2013,45(5):243-251.

[5] 孙强,郑正. 奥曲肽治疗急性水肿型胰腺炎 72 例临床研究[J]. 中华全科医学,2013,11(5):714-715.

[6] CAI D M, PARAJULY S S, LING W W, et al. Diagnostic value of contrast enhanced ultrasound for splenic artery complications following acute pancreatitis[J]. *World J Gastroenterol*,2014,20(4):1088-1094.

[7] MOTOORI M, YANO M, YASUDA T, et al. Relationship between immunological parameters and the severity of neutropenia and effect of enteral nutrition on immune status during neoadjuvant chemotherapy on patients with advanced esophageal cancer[J]. *Oncology*,2012,83(2):91-100.

[8] 黄家平,莫思健,罗春茂. 早期应用生大黄治疗重症急性胰腺炎的疗效观察[J]. 中华全科医学,2010,8(6):725,803.

(本文编辑:徐自超 英文编辑:徐自超)