



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.02.015
http://www.zpwz.net/CN/abstract/abstract3789.shtml

· 临床研究 ·

联用灯盏花素选择性动脉介入治疗老年重症急性胰腺炎的临床观察

田晓鹏¹, 赵慧敏¹, 白文元²

(1. 河北省邢台市人民医院 消化内科, 河北 邢台 054031; 2. 河北医科大学第二医院 消化内科, 河北 石家庄 050000)

摘要

目的: 观察联用灯盏花素选择性动脉介入治疗老年重症急性胰腺炎患者的临床疗效。

方法: 将60例老年SAP患者(年龄≥60岁)随机分为观察组(32例)和对照组(28例), 对照组采用奥曲肽与抗生素持续性胰腺区域动脉灌注, 观察组采用以上灌注药物加用灯盏花素持续性胰腺区域动脉灌注, 比较两组治疗效果。

结果: 治疗7d后, 两组APACHE II评分均较治疗前降低(均 $P<0.05$), 但观察组的APACHE II评分明显低于对照组($P<0.05$); 两组血清肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白介素6(IL-6)水平均较治疗前明显降低(均 $P<0.05$), 但观察组两者的下降程度大于与对照组(均 $P<0.05$)。观察组总并发症发生率明显低于对照组(34.38% vs. 60.71%, $P<0.05$), 观察组中转手术率与病死率均低于对照组(12.5% vs. 21.5%; 9.38% vs. 14.29%), 但差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。

结论: 联用灯盏花素选择性动脉介入治疗老年SAP具有良好的疗效。

[中国普通外科杂志, 2014, 23(2):212-216]

关键词

胰腺炎, 急性坏死性; 老年人; 灯盏花素
中图分类号: R657.5

Use of additive breviscapine in interventional selective arterial therapy for elderly patients with severe acute pancreatitis

TIAN Xiaopeng¹, ZHAO Huimin¹, BAI Wenyuan²

(1. Department of Digestive Medicine, Xingtai People's Hospital, Xingtai, Hebei 054031, China; 2. Department of Gastroenterology, the Second Hospital, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China)

Corresponding author: TIAN Xiaopeng, Email: xiaohuaneike2010@126.com

ABSTRACT

Objective: To observe the clinical efficacy of additive breviscapine in interventional selective arterial therapy for elderly patients with severe acute pancreatitis (SAP).

Methods: Sixty elderly SAP patients (≥ 60 years of age) were randomly designated to observational group (32 cases) and control group (28 cases). Patients in control group underwent continuous regional pancreatic-arterial infusion of octreotide and antibiotics, while those in observational group received continuous regional pancreatic-arterial infusion of the above infusion drugs plus breviscapine. The clinical

基金项目: 河北省邢台市科学技术局科学技术研究资助项目(2010sp066)。

收稿日期: 2013-11-03; 修订日期: 2014-01-22。

作者简介: 田晓鹏, 河北省邢台市人民医院主治医师, 主要从事胰腺、胃肠疾病方面的研究。

通信作者: 田晓鹏, Email: xiaohuaneike2010@126.com

efficacies between the two groups were compared.

Results: After 7-d treatment, the APACHE II scores in both groups were significantly decreased compared with those before treatment (both $P<0.05$), but were significantly lower in observational group than those in control group ($P<0.05$); the serum levels of tumor necrosis factor α (TNF- α) and interleukin 6 (IL-6) in both groups were significantly decreased compared with those before treatment (all $P<0.05$), but the decreasing degree of the two factors in observational group were both significantly greater than those in control group (both $P<0.05$). The overall incidence of complications in observational group was significantly lower than that in control group (34.38% vs. 60.71%, $P<0.05$), and though the surgery conversion rate and mortality in observational group were lower than those in control group (12.5% vs. 21.5%; 9.38% vs. 14.29%), both differences reached no statistical significance (both $P>0.05$).

Conclusion: Additive breviscapine in interventional selective arterial therapy has satisfactory efficacy for elderly SAP patients.

[Chinese Journal of General Surgery, 2014, 23(2):212-216]

KEYWORDS Pancreatitis, Acute Necrotizing; Aged; Breviscapine

CLC number: R657.5

重症急性胰腺炎 (severe acute pancreatitis, SAP) 是胰腺炎的一种特殊类型, 该病由多因素诱发, 多个器官受累的疾病, 病情险恶, 进展迅速, 常伴有严重并发症以及高病死率。随着人口老龄化的加剧, SAP 在老年人群的发病率有逐年增加的趋势^[1]。有研究^[2]显示, SAP 中老年患者占同期发病患者的一半以上, 病死率可高达 20%~40%。目前临床上针对 SAP 多主张早期非手术治疗^[3]。但就老年患者而言, 其年龄大, 体质弱, 合并症多, 手术风险较大, 因此, 尽早选择适宜的治疗方案对于老年 SAP 患者尤为重要。近年来, 随着临床医学影像学、介入治疗技术的不断进步, 我院在 SAP 介入治疗方面的技术也日益成熟, 并且通过长期的临床观察, 发现在介入治疗药物选择上采用中西医结合给药方式, 可以充分发挥其协同用药优势, 达到满意的临床疗效。我院 2008 年 1 月—2013 年 1 月联用灯盏花素注射液选择性动脉介入治疗 32 例老年 SAP 患者, 疗效显著, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2008 年 1 月—2013 年 1 月共收治老年 SAP 患者 60 例 (年龄 ≥ 60 岁), 随机分为观察组 (添加灯盏花素) 和对照组 (未添加灯盏花素)。观察组 32 例, 其中男 19 例, 女 13 例; 对照组 28 例, 男 16 例, 女 12 例。所有患者均经临床、生化以及 CT 等检查确诊, 并符合中华医学会外科学分会

胰腺外科组制定的重症急性胰腺炎临床诊断标准, Balthazar CT 分级 II 级以上, APACHE II 评分 8 分以上, 且除外合并有胆道梗阻。两组患者性别、年龄、发病时间、各观察指标等方面差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$), 具有可比性。

1.2 治疗方法

以 Seldinger 技术经右侧股动脉选择性插管至腹腔干并行造影。观察动脉期、实质期胰腺的血管及组织的染色情况, 参考 CT 影像学定位。如果是胰头病变, 则插入十二指肠动脉, 如为胰体尾部病变插入脾动脉, 为全胰腺弥漫性病变则插入腹腔干。插管成功后分别在穿刺部位将导管和导管鞘固定, 暴露出接头部分, 然后将患者送回病房, 连接微泵以备灌注治疗。局部动脉灌注药物: 奥曲肽 0.1 mg, 1 次 /6 h, 喹诺酮类或三代头孢类抗生素每日足量, 观察组同时加用灯盏花素注射液 (石家庄神威药业有限公司, 国药准字 Z13020778, 20 mg/支) 20 mg/d 泵入。两组患者均进行早期禁食和胃肠减压、胃肠功能改善、维持水电解质及酸碱平衡、保护胰腺外受损器官功能以及营养支持治疗等。在住院治疗过程中, 如出现患者因病情恶化需要行外科手术对坏死病灶进行引流、清除和造瘘, 即计为中转手术病例。

1.3 观察指标

患者分别于入院时和治疗 7 d 后静脉采血 4 mL, 留取血清于 $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存, 采用酶联免疫吸附 (ELISA) 法按药盒操作说明 (法国 Diaclone 公司提供药盒) 检测肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis

factor α , TNF- α)、白介素 6 (interleukin 6, IL-6) 的水平, 记录 APACHE II 评分改变情况, 观察两组患者住院期间并发症发生率、病死率以及中转手术率。

1.4 统计学处理

将所有数据输入 SPSS 19.0 软件包, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两个样本均数比较采用 t 检验, 两个样本率的比较用 χ^2 检验, 检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 两组治疗前后 APACHE II 评分的变化

两组患者入院治疗前 APACHE II 评分相比差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。经治疗后两组患者的 APACHE II 评分均呈下降趋势 (均 $P < 0.05$), 但观察组治疗后 APACHE II 评分明显低于对照组 ($P < 0.05$) (表 1)。

表 1 两组治疗前后 APACHE II 评分变化比较

Table 1 Comparison of the changes in APACHE II score of the two groups before and after treatment

组别	治疗前	治疗 7 d 后
观察组	25.12 \pm 2.93	15.14 \pm 2.98 ¹⁾²⁾
对照组	24.76 \pm 2.87	18.09 \pm 3.12 ¹⁾

注: 1) 与同组治疗前比较, $P < 0.05$; 2) 与对照组比较, $P < 0.05$

Note: 1) $P < 0.05$ vs. the same group before treatment; 2) $P < 0.05$ vs. control group

2.2 两组治疗前后血清 TNF- α 、IL-6 水平

两组患者入院治疗前血清 TNF- α 、IL-6 水平显著差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$); 经治疗 7 d 后两组患者血清 TNF- α 、IL-6 水平较入院时均明显下降 (均 $P < 0.05$), 但观察组两者的下降程度大于与对照组 (均 $P < 0.05$) (表 2)。

表 2 两组治疗前后 TNF- α 、IL-6 水平比较 (ng/L)

Table 2 Changes in TNF- α and IL-6 levels of the two groups before and after treatment (ng/L)

组别	TNF- α		IL-6	
	治疗前	治疗 7 d 后	治疗前	治疗 7 d 后
观察组	143.6 \pm 24.7	89.4 \pm 19.8 ¹⁾²⁾	102.5 \pm 21.5	73.67 \pm 14.3 ¹⁾²⁾
对照组	137.5 \pm 28.1	115.3 \pm 27.7 ¹⁾	108.7 \pm 24.3	90.35 \pm 17.4 ¹⁾

注: 1) 与同组治疗前比较, $P < 0.05$; 2) 与对照组比较, $P < 0.05$

Note: 1) $P < 0.05$ vs. the same group before treatment; 2) $P < 0.05$ vs. control group

2.3 两组并发症发生率、中转手术率和病死率

两组患者在并发症发生率方面的比较, 包括成人急性呼吸窘迫综合征 (ARDS), 心肌梗死, 消化道出血, 急性肾功能衰竭、假性胰腺囊肿、胰性脑病等, 观察组 32 例中 11 例出现并发症, 占 34.38%, 对照组 28 例中 17 例出现并发症, 占 60.71%, 两者差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 另外在中转手术率和病死率方面, 两组差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$) (表 3)。

表 3 两组患者并发症发生率、中转手术率及病死率比较 [n (%)]

Table 3 Comparison of the incidence of complications, surgery conversion rate and mortality between the two groups [n (%)]

组别	n	并发症	中转行手术	死亡
观察组	32	11 (34.38)	4 (12.5)	3 (9.38)
对照组	28	17 (60.71)	6 (21.4)	4 (14.29)
P		<0.05	>0.05	>0.05

3 讨论

SAP 起病急、并发症多、病死率高, 尤其是老年患者预后效果更不理想, 常因胰腺等重要脏器受损而出现胰腺内外分泌功能障碍等严重并发症, 严重影响患者的正常生活^[4]。英国循证指南推荐 75 岁以上的 SAP 是 ICU 治疗指征。近年来, 随着对胰腺炎研究的不断深入, SAP 的发病机制、病理进展过程的多环节性和复杂性得到了公认。大部分学者认为, 除胰酶自身消化功能障碍外, 胰腺微循环障碍引起的缺血性或再灌注性损伤, 炎性介质的改变, 氧自由基 (OFR) 的作用以及胰管屏障破坏等因素, 共同介导了 SAP 及其并发症的发生发展。

其中, 胰腺微循环障碍及其导致的炎性介质“瀑布效应”而造成的多脏器损害学说正越来越受到各界的广泛关注^[5-6]。正常情况下, 胰腺组织的血流占全身的 0.8%, 炎症、血栓等因素很容易导致胰腺局部循环障碍, 继而出现组织缺血坏死。临床 SAP 血管造影也显示 58% 的胰腺动脉有截支、粗细不均、不显影等异常改变, 说明胰腺循环障碍是导致胰腺炎由水肿进展到坏死的关键因素, 并与病情严重程度、合并症的发生紧密相关^[7]。血液微循环障碍可视为急性胰腺炎的始动因子, 同时作为一种持续的损伤机制贯穿于 SAP 的整个发生发展过程中。因此, 对于 SAP 患者, 采用常规的外

周静脉给药,很难在胰腺组织局部达到有效浓度,势必影响临床疗效。由于胰腺的血供主要来自腹腔动脉,所以经腹腔动脉插管给药灌注治疗,可有效增加胰腺组织的药物浓度,更易达到预期的治疗效果。研究^[8]发现,经动脉灌注给药到达胰腺组织的药物浓度为静脉给药的3~5倍,可极大地提高SAP的治疗效果。另外,经胰腺选择性动脉灌注治疗,药物可经门静脉直接回流到肝脏,经代谢后全身药物的毒副作用可相对减小。

灯盏花素是由灯盏花提取的灯盏花甲素和乙素按照一定比例混合制成,具有益气固脱,养阴生精,抗凝以及改善微循环作用。很多研究证实了灯盏花素可以降低血液粘滞度,改善胰腺微循环,恢复胰腺局部血供,提高胰腺组织对缺氧的耐受性,对胰腺及其它器官损伤均具有保护作用。研究^[9]还显示,灯盏花素可以提高组织超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶、过氧化氢酶的活性,抑制脂质过氧化反应,减轻氧自由基对组织的损害。并且灯盏花素还可以明显降低血清TNF- α 、IL-6等炎症介质水平,减小其带来的免疫损伤,减轻胰腺损伤程度,对SAP的发生发展具有一定的遏制作用。另外,灯盏花素可以影响到细胞内Ca库的释放和摄取功能,抑制或减少Ca²⁺内流,防治钙超载现象,从而阻断这一引起再灌注及组织细胞损伤的重要途径。

本研究中通过应用区域性动脉灌注药物治疗老年SAP中发现:观察组和对照组均能明显缓解患者临床症状体征,迅速改善其生化指标,并且添加灯盏花素区域动脉灌注治疗的观察组相对于对照组效果更明显。APACHE II评分系统较客观全面,能有效评估SAP患者的疾病进展程度和预后,本研究结果显示两组患者的APACHE II评分于治疗后均呈下降趋势,但灯盏花素观察组相对于对照组APACHE II评分下降更显著($P<0.05$)。已有研究^[10-13]证实,TNF- α 、IL-6是影响SAP病情发展变化的重要炎症细胞因子,在急性胰腺炎早期既发挥重要的作用,同时又可导致胰腺坏死和病情的进行性加重。本研究通过比较两组治疗前后炎症细胞因子水平,发现灯盏花素观察组能显著降低血清TNF- α 、IL-6水平,差异有统计学意义($P<0.05$)。另外,与对照组相比,观察组在降低老年SAP患者并发症发生率方面,疗效更加显著($P<0.05$)。因本研究样本量有限,对比两组中转手术率以及总的病死率在统计学上无明显

差异($P>0.05$),但灯盏花素观察组无论是最终需外科手术还是总的病死率方面都要低于对照组,如果增加样本量,将有可能观察到统计学差异。

通过上述临床观察,证实了联用灯盏花素选择性动脉介入治疗老年SAP的明显疗效,其可能的机制是药物经胰腺供血动脉输入,提高了胰腺组织细胞内药物浓度,增强药物的局部功效,充分发挥了灯盏花素其改善微循环、降低血黏度、抑制细胞因子炎症介质释放、清除氧自由基等多环节治疗胰腺炎的综合优势,同时配合奥曲肽抑制胰液分泌、以及能透过血胰屏障的抗生素控制感染,进而更有效的控制减少全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)对全身各个脏器的损伤,减少了老年重症急性胰腺炎的并发症,降低其手术中转率和病死率,有效改善老年SAP预后。

但动脉介入治疗属于有创性治疗,在老年SAP治疗过程中具有一定风险性,需在具备一定的条件、技术和设备的情况下进行,并且治疗过程中要严密监测患者的生命体征,加强导管的护理,观察穿刺局部有无出血或血肿,并注意预防由于动脉插管引起内膜损伤以及长时间卧床可能导致的下肢血栓形成。

参考文献

- [1] Gloor B, Ahmed Z, Uhl W, et al. Pancreatic disease in the elderly[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2002, 16(1):159-170.
- [2] Gullo L, Migliori M, Oláh A, et al. Acute pancreatitis in five European countries: etiology and mortality[J]. Pancreas, 2002, 24(3):223-227.
- [3] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 重症急性胰腺炎诊治草案[J]. 中华普通外科杂志, 2001, 16(11):699-700.
- [4] Swaroop VS, Chari ST, Clain JE. Severe acute pancreatitis[J]. JAMA, 2004, 291(23):2865-2868.
- [5] Bhatia M, Wong FL, Cao Y, et al. Pathophysiology of acute pancreatitis[J]. Pancreatology, 2005, 5(2/3):132-144.
- [6] Halangk W, Lerch MM. Early events in acute pancreatitis[J]. Clin Lab Med, 2005, 25(1): 1-15.
- [7] 陆永良, 顾凤元, 郑少俊, 等. 急性坏死性胰腺炎胰供血动脉改变的观察[J]. 中华普通外科杂志, 2001, 16(11):655-656.
- [8] Piaszcik M, Rydzewska G, Milewski J, et al. The results of severe acute pancreatitis treatment with continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and antibiotic: a randomized controlled study[J]. Pancreas, 2010, 39(6): 863-867.
- [9] 朱长举, 陆旭, 朱盛兴, 等. 灯盏花素对脑死亡巴马小型猪心脏结构、功能及蛋白激酶C表达的影响[J]. 西安交通大学学报:

医学版, 2007, 28(1):57-60.

- [10] Surbatovic M, Radakovic S. Tumor necrosis factor- α levels early in severe acute pancreatitis: is there predictive value regarding severity and outcome?[J]. J Clin Gastroenterol, 2013, 47(7): 637-643.
- [11] Malmström ML, Hansen MB, Andersen AM, et al. Cytokines and organ failure in acute pancreatitis: inflammatory response in acute pancreatitis[J]. Pancreas, 2012, 41(2): 271-277.
- [12] Zou XP, Chen M, Wei W, et al. Effects of enteral immunonutrition on the maintenance of gut barrier function and immune function in pigs with severe acute pancreatitis[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2010, 34(5): 554-566.
- [13] 张新黎, 张翼, 钱民. TNF- α , IL-6 和 IL-8 在重症急性胰腺炎患

者中的变化及临床意义[J]. 中国普通外科杂志, 2006, 15(6):473-474.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 田晓鹏, 赵慧敏, 白文元. 联用灯盏花素选择性动脉介入治疗老年重症急性胰腺炎的临床观察[J]. 中国普通外科杂志, 2014, 23(2):212-216. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.02.015

Cite this article as: TIAN XP, ZHAO HM, BAI WY. Use of additive breviscapine in interventional selective arterial therapy for elderly patients with severe acute pancreatitis[J]. Chin J Gen Surg, 2014, 23(2):212-216. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.02.015

本刊常用词汇英文缩写表

C-反应蛋白	CRP	甲型肝炎病毒	HAV	心电图	ECG
Toll 样受体	TLRs	碱性成纤维细胞转化生长因子	bFGF	心脏监护病房	CCU
氨基末端激酶	JNK	聚合酶链反应	PCR	血管紧张素 II	AngII
白细胞	WBC	抗生物素蛋白-生物素酶复合物法	ABC 法	血管内皮生长因子	VEGF
白细胞介素	IL	辣根过氧化物酶	HRP	血管性血友病因子	vWF
半数抑制浓度	IC ₅₀	链霉抗生物素蛋白-生物素酶复合物法	SABC 法	血红蛋白	Hb
变异系数	CV	磷酸盐缓冲液	PBS	肌酐	Scr
标记的链霉抗生物素蛋白-生物素法	SP 法	绿色荧光蛋白	GFP	血尿素氮	BUN
表皮生长因子	EGF	酶联免疫吸附测定	ELISA	血小板	PLT
丙氨酸转氨酶	ALT	美国食品药品监督管理局	FDA	血压	BP
丙二醛	MDA	脑电图	EEG	血氧饱和度	SO ₂
丙型肝炎病毒	HCV	内毒素/脂多糖	LPS	烟酰胺腺嘌呤二核苷酸	NADPH
超氧化物歧化酶	SOD	内皮型一氧化氮合酶	eNOS	严重急性呼吸综合征	SARS
磁共振成像	MRI	内生肌酐清除率	CCr	一氧化氮	NO
极低密度脂蛋白胆固醇	VLDL-C	尿素氮	BUN	一氧化氮合酶	NOS
低密度脂蛋白胆固醇	LDL-C	凝血酶时间	TT	乙二胺四乙酸	EDTA
动脉血二氧化碳分压	PaCO ₂	凝血酶原时间	PT	乙酰胆碱	ACh
动脉血氧分压	PaO ₂	牛血清白蛋白	BSA	乙型肝炎病毒	HBV
二甲亚砜	DMSO	热休克蛋白	HSP	乙型肝炎病毒 e 抗体	HBeAb
反转录-聚合酶链反应	RT-PCR	人类免疫缺陷病毒	HIV	乙型肝炎病毒 e 抗原	HBeAg
辅助性 T 细胞	Th	人绒毛膜促性腺激素	HCG	乙型肝炎病毒表面抗体	HBsAb
肝细胞生长因子	HGF	三磷酸腺苷	ATP	乙型肝炎病毒表面抗原	HBsAg
干扰素	IFN	三酰甘油	TG	乙型肝炎病毒核心抗体	HBcAb
高密度脂蛋白胆固醇	HDL-C	生理氯化钠溶液	NS	乙型肝炎病毒核心抗原	HBcAg
谷胱甘肽	GSH	世界卫生组织	WHO	异硫氰酸荧光素	FLTC
固相 pH 梯度	IPG	双蒸水	ddH ₂ O	诱导型一氧化氮合酶	iNOS
核糖核酸	RNA	丝裂原活化蛋白激酶	MAPK	原位末端标记法	TUNEL
核因子- κ B	NF- κ B	四甲基偶氮唑盐微量酶反应	MTT	杂合性缺失	LOH
红细胞	RBC	苏木精-伊红染色	HE	增强化学发光法	ECL
红细胞沉降率	ESR	胎牛血清	FBS	肿瘤坏死因子	TNF
环氧化酶-2	COX-2	体质量指数	BMI	重症监护病房	ICU
活化部分凝血活酶时间	APTT	天冬氨酸氨基转移酶	AST	转化生长因子	TGF
活性氧	ROS	脱氧核糖核酸	DNA	自然杀伤细胞	NK 细胞
获得性免疫缺陷综合征	AIDS	细胞间黏附分子	ICAM	直接胆红素	DBIL
肌酐	Cr	细胞外基质	ECM	总胆固醇	TC
基质金属蛋白酶	MMP	细胞外调节蛋白激酶	ERK	总胆红素	TBIL
计算机 X 线断层照相技术	CT	纤连蛋白	FN		