

锦红片联合西医治疗急性胰腺炎的疗效及对炎症反应和肠黏膜屏障功能的影响

叶圳¹, 顾宏刚¹, 李炯¹, 沈通一², 旋玉君¹, 程琳³

(1. 上海中医药大学附属龙华医院普外一科, 上海 200032; 2. 上海市第十人民医院普外科, 上海 200072; 3. 上海市大华医院普外科, 上海 200237)

【摘要】目的: 探讨锦红片联合西医治疗急性胰腺炎 (AP) 的疗效及对炎症反应和肠黏膜屏障功能的影响。**方法:** 选取 298 例 AP 患者为研究对象, 依据治疗方案不同分为西医组和锦红片组, 每组各 149 例。西医组患者给予常规西医治疗; 锦红片组患者给予锦红片联合西医治疗, 疗程均为 7 d。比较两组患者临床疗效、中医证候积分、血淀粉酶、尿淀粉酶水平、炎症因子 [C 反应蛋白 (CRP)、降钙素原 (PCT)、白细胞介素 6 (IL-6)] 水平及肠黏膜屏障功能 [二胺氧化酶 (DAO)、内毒素水平] 及不良反应发生情况。**结果:** 治疗后, 锦红片组患者临床总有效率高于西医组 (91.95% vs. 73.15%, $P < 0.05$); 中医证候积分、血淀粉酶、尿淀粉酶及血清 CRP、PCT、IL-6、DAO、内毒素水平低于西医组 ($P < 0.05$)。治疗期间两组患者均未发生严重药物不良反应。**结论:** 在西医治疗的基础上加用锦红片可提高 AP 临床疗效, 改善临床症状, 减轻炎症反应, 保护肠黏膜屏障功能。

【关键词】 锦红片; 急性胰腺炎; 炎症反应; 肠黏膜屏障功能

【中图分类号】 R574.1 **【文献标志码】** A

Efficacy of Jinhong Tablets combined with western medicine in treatment of acute pancreatitis and its influence on inflammatory response and intestinal mucosal barrier function in patients

YE Zhen¹, GU Hong-gang¹, LI Jiong¹, SHEN Tong-yi², XUAN Yu-jun¹, CHENG Lin³

(1. Department of General Surgery I, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032; 2. Department of General Surgery, Shanghai Tenth People's Hospital, Shanghai 200072; 3. Department of General Surgery, Shanghai Dahua Hospital, Shanghai 200237, China)

【Abstract】Objective: To explore the effect of Jinhong Tablets combined with western medicine on acute pancreatitis (AP) and its effect on inflammatory response and intestinal mucosal barrier function. **Methods:** 298 patients with AP were divided into western medicine group ($n = 149$) and Jinhong tablet group ($n = 149$) according to the treatment plan. The western medicine group was treated with conventional western medicine, and the Jinhong Tablets group was treated with Jinhong Tablets combined with western medicine. The course of treatment was 7 days. The clinical efficacy, TCM syndrome score, blood and urine amylase, inflammatory factors [C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), interleukin-6 (IL-6)], intestinal mucosal barrier function [diamine oxidase (DAO), endotoxin], and incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results:** After treatment, the total effective rate of Jinhong Tablets group was higher than that of Western medicine group (91.95% vs. 73.15%, $P < 0.05$). The TCM syndrome score, hematuria amylase, serum CRP, PCT and IL-6, DAO and endotoxin levels in the Jinhong Tablets group were lower than those in the western medicine group ($P < 0.05$). During the treatment period, neither group of patients experienced serious adverse reactions. **Conclusion:** On the basis of western medicine treatment of AP, Jinhong Tablets can improve the clinical efficacy, improve clinical symptoms, reduce inflammatory reaction and protect intestinal mucosal barrier function.

【Key words】 Jinhong Tablets; Acute pancreatitis; Inflammatory reaction; Intestinal mucosal barrier function

急性胰腺炎 (acute pancreatitis, AP) 是由各种原因引起胰酶激活异常, 胰腺组织被自身消化而出现突发的持续性上腹疼痛, 严重者可出现多器官功能

障碍, 危及患者生命^[1]。临床发现, 轻中症 AP 患者早期病死率较低, 后期若合并感染、组织坏死等, 病死率会大大增高^[2]。因此, 尽早有效控制患者病

情,避免恶化具有重要意义。西医常采用胰酶抑制剂、蛋白酶抑制剂、胃酸分泌抑制剂、抗生素等药物治疗以缓解症状,但总体疗效有限,中西医结合渐成临床诊疗趋势。中医认为,AP 可归于“胰瘕”“胃心痛”等范畴,多种因素导致热、湿、毒、瘀在中焦蕴结,腑气不通,气滞血瘀,遂而发痛症^[3]。锦红片由红藤、大黄、蒲公英等中药精制而成,可通里攻下、清热解毒。既往研究^[4-5]发现,锦红片对肠痈腹痛等症疗效甚佳。目前,锦红片在急性胆道感染、脓毒症治疗中应用较多,但在 AP 预防和治疗中的研究较少。本研究旨在探讨锦红片联合西医治疗 AP 的疗效及对炎症反应和肠黏膜屏障功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 1 月至 2023 年 12 月上海中医药大学附属龙华医院收治的 298 例 AP 患者为研究对象,依据治疗方案不同分为西医组和锦红片组,每组各 149 例。本研究经院伦理委员会审批,患者及其家属知情同意。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。纳入标准:(1)符合指南中急性胰腺炎相关诊断标准^[6-7];(2)年龄 > 18 岁且 < 75 岁;(3)病情程度为轻度或中度;(4)病程 ≤ 5 d。排除标准:(1)有手术指征;(2)合并严重慢性病、基础疾病;(3)妊娠或哺乳期女性;(4)合并精神疾病、认知异常;(5)对本研究药物过敏或有禁忌症;(6)合并肠道疾病。

表 1 两组患者一般资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	性别		年龄(岁)	体质量指数 (kg/m^2)	病情程度	
	男	女			轻度	中度
锦红片组($n=149$)	83(55.70)	66(44.30)	51.26 \pm 9.54	23.74 \pm 3.10	105(70.47)	44(29.53)
西医组($n=149$)	89(59.73)	60(40.27)	51.85 \pm 10.22	23.81 \pm 2.97	111(74.50)	38(25.50)
t/χ^2 值	0.495	0.515	0.199	0.606		
P 值	0.482	0.607	0.842	0.436		

1.2 方法

西医组患者给予常规西医治疗:0.1 mg 奥曲肽注射液 + 0.6 mg 奥曲肽 + 0.9% 氯化钠注射液 500 mL,静脉泵注,速度为 41 mL/h,1 次/12 h;同时给予抗炎、镇痛、维持酸碱及电解质平衡、抑制胰液/胃酸分泌等对症治疗。锦红片组患者在西医组治疗基础上加用锦红片(上海中医药大学附属龙华医院制剂)治疗,锦红片成分:生大黄、蒲公英、红藤、厚朴,0.3 g/片,4 片/次,3 次/d,口服。两组患者均连续治疗 7 d。

1.3 观察指标

(1)临床疗效:临床治愈为疗效指数 $\geq 95\%$;显效为 $70\% \leq$ 疗效指数 $< 95\%$;有效为 $30\% \leq$ 疗效指数 $< 70\%$;无效为未达上述标准。疗效指数 = (中医证候积分治疗前 - 中医证候积分治疗后) / 中医证候积分治疗前 $\times 100\%$ 。临床总有效率 = (治愈 + 显效 + 有效)例数 / 总例数 $\times 100\%$ 。(2)中医证候积分:于治疗前及治疗 7 d 后评估,包括上腹胀痛、倦怠乏力、身目俱黄、口干口苦、纳呆呕恶、小便短黄,每条 0~3 分,总分 0~18 分,评分越高提示临床症状越严重。(3)血淀粉酶及尿淀粉酶水平:于治疗前及治疗 7 d 后采集空腹外周静脉血及晨起中段尿,采用酶速率法测定血清淀粉酶和尿淀粉酶水平。(4)炎症因子水平:于治疗前及治疗 7 d 后采集空腹外周静脉血,离心分离血清,采用酶联免疫吸附法测定 C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、白细胞介素 6(IL-6)水平。(5)肠黏膜屏障功能:于治疗前及治疗 7 d 后采集空腹外周静脉血,离心分离血清,采用分光光度法检测血清二胺氧化酶(DAO)水平;鲎试剂比浊法检测血清内毒素水平。(6)不良反应:记录并比较两组患者不良反应发生情况。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 25.0 软件对数据进行处理与分析。计量资料符合正态分布且方差齐性,以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较行独立样本 t 检验,组内比较行配对样本 t 检验;计数资料以 [$n(\%)$] 表示,组间比较行独立样本 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

锦红片组患者临床总有效率高于西医组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较 [$n(\%)$]

组别	治愈	显效	有效	无效	总有效
锦红片组($n=149$)	73(48.99)	55(36.91)	9(6.04)	12(8.05)	137(91.95)
西医组($n=149$)	59(39.60)	40(26.85)	10(6.71)	40(26.85)	109(73.15)
χ^2 值					18.264
P 值					< 0.001

2.2 两组患者中医证候积分比较

治疗前,两组患者中医证候积分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 7 d 后,两组患者中医证候积分均降低($P < 0.05$),且锦红片组低于西医组($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 两组患者血淀粉酶及尿淀粉酶水平比较

治疗前,两组患者血淀粉酶及尿淀粉酶水平比

较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗7 d后,两组患者血淀粉酶及尿淀粉酶水平均降低($P < 0.05$),且锦红片组低于西医组($P < 0.05$)。见表4。

2.4 两组患者炎症因子水平比较

治疗前,两组患者血清CRP、PCT、IL-6水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗7 d后,两组患者血清CRP、PCT、IL-6水平均降低($P < 0.05$),且锦红片组低于西医组($P < 0.05$)。见表5。

2.5 两组患者肠黏膜屏障功能比较

治疗前,两组患者血清DAO及内毒素水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗7 d后,两组患者血清DAO及内毒素水平均降低($P < 0.05$),且锦红片组低于西医组($P < 0.05$)。见表6。

表3 两组患者中医证候积分比较($\bar{x} \pm s, \text{分}$)

组别	治疗前	治疗7 d后
锦红片组($n=149$)	13.52 ± 2.75	4.83 ± 1.13 *
西医组($n=149$)	13.49 ± 2.66	7.12 ± 1.79 *
t 值	0.096	13.147
P 值	0.924	<0.001

* $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

表4 两组患者血淀粉酶及尿淀粉酶水平比较($\bar{x} \pm s, \text{U/L}$)

组别	尿淀粉酶		血淀粉酶	
	治疗前	治疗7 d后	治疗前	治疗7 d后
锦红片组($n=149$)	1 295.24 ± 240.63	245.32 ± 65.03 *	650.94 ± 87.62	108.54 ± 26.78 *
西医组($n=149$)	1 283.79 ± 245.16	420.76 ± 88.51 *	645.73 ± 82.11	179.86 ± 32.10 *
t 值	0.407	19.498	0.530	20.825
P 值	0.684	0.001	0.597	0.001

* $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

表5 两组患者炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	CRP(mg/L)		PCT(ng/L)		IL-6(ng/L)	
	治疗前	治疗7 d后	治疗前	治疗7 d后	治疗前	治疗7 d后
锦红片组($n=149$)	165.35 ± 46.27	66.85 ± 15.87 *	295.31 ± 64.52	37.26 ± 7.85 *	48.76 ± 10.84	5.62 ± 1.71 *
西医组($n=149$)	163.28 ± 44.90	89.24 ± 17.83 *	291.27 ± 59.79	69.80 ± 14.58 *	47.91 ± 11.06	7.16 ± 1.85 *
t 值	0.392	11.450	0.561	23.987	0.670	7.462
P 值	0.695	<0.001	0.576	<0.001	0.503	<0.001

* $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

表6 两组患者肠黏膜屏障功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	DAO(ng/L)		内毒素(EU/mL)	
	治疗前	治疗7 d后	治疗前	治疗7 d后
锦红片组($n=149$)	5.79 ± 1.92	3.16 ± 0.56 *	6.50 ± 1.61	3.59 ± 0.58 *
西医组($n=149$)	5.72 ± 1.84	4.02 ± 1.13 *	6.45 ± 1.53	4.70 ± 0.79 *
t 值	0.321	8.324	0.275	13.825
P 值	0.748	<0.001	0.784	<0.001

* $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

2.6 两组患者不良反应发生情况比较

治疗期间,两组患者均无严重药物不良反应。

3 讨论

AP为临床常见急腹症,目前,西医对AP尚无特效治疗手段,临床常采用镇痛、抗感染、抑制胰酶分泌等手段,但效果不理想。本研究中,锦红片组患者临床总有效率较西医组高($P < 0.05$),且中医证候积分、血淀粉酶及尿淀粉酶水平均更低($P < 0.05$),表明在西医治疗AP基础上加用锦红片可提高临床疗效,缓解患者症状。可能是因为:中医认为,胰腺归为“脾胃”,AP可归于“胰瘕”“胃心痛”等范畴,多因虫石内积、饮食不节、外邪侵入、情志不舒等因素导致热、湿、毒、瘀在中焦蕴结,引起腑气不

通,气滞血瘀,故应以清热解毒、行气化瘀为治则;锦红片是由上海龙华医院名医顾伯华、徐长生联袂研制,其以“六腑以通为用”为理论基础,选用红藤、大黄、蒲公英、厚朴,其中大黄为君药,可清热凉血、泻下攻积、逐瘀通经,红藤为臣药,主消痈败毒、通络活血,助大黄之功,蒲公英为佐药,利尿通淋、消肿散结,厚朴燥湿消痰、下气除满、行气止痛,全方共奏清热解毒、行气通腑、活血化瘀、消痈止痛之效^[8];因此,锦红片之功效恰好可应对AP的病因病机,实现对症施治。张文等^[9]研究也指出,锦红汤对感染性疾病如脓毒症、胆道感染等的疗效确切,可显著改善临床症状,降低抗生素应用及细菌耐药,其疗效机制包括抑制肠道内毒素/细菌移位、调节免疫与炎症、抑制肠道细胞凋亡、改善凝血等。

通常认为,AP是由复杂多样的病因病机(感染性、胆源性、外伤性、酒精性等)引起的炎性疾病,根据病情程度可分为轻度、中度、重度3级。临床常通过检测胰酶对AP进行诊断,其中血淀粉酶是重要的检测指标之一,但其水平与病情程度之间的相关性较弱^[10]。CRP属于非特异性炎性介质,研究^[11]发现,不同病情程度AP患者外周血中CRP浓度存在显著差异,其水平可用于评估患者病情;PCT可对全身炎症反应进行早期诊断,在细菌感染、真菌感染

等患者血清中其水平明显提高,且有研究^[12]指出, AP 患者的 PCT 水平与其病情程度、预后等关系密切,监测其水平可辅助确定临床治疗方案、评估疗效;IL-6 则是促炎因子,其经巨噬细胞释放,对血清 CRP、淀粉样蛋白 A 等的生成具有诱导作用,参与机体的创伤、免疫调节、炎症等多个病理生理过程,且作用重要,并被认为参与了 AP 病情恶化、肺损伤等^[13]。本研究中,治疗后锦红片组患者血清 CRP、PCT、IL-6 水平均较西医组低 ($P < 0.05$),表明锦红片对患者炎症反应可予以有效抑制。可能是因为锦红片具有调节炎性细胞因子、清除炎症介质的作用。基础研究^[14]证实,锦红汤可有效降低脓毒症大鼠的血清 CRP、IL-6、IL-8 等炎症因子水平。现代药理学研究^[15-16]也发现,大黄、红藤的提取物均具有抗炎作用。许文捷等^[17]研究也显示,锦红汤可有效降低重症 AP 患者血浆炎症介质水平,加速康复进展。

近年研究^[18]发现,在 AP 进展中异常激活的胰蛋白酶原、内质网应激、白细胞过度活化、炎症反应等过程共同释放的大量细胞因子、炎症介质,可通过多种途径损害肠黏膜屏障功能,增加内毒素、细菌等移位入血引起全身炎症反应综合征的风险。本研究中,锦红片组患者治疗后血清 DAO、内毒素水平均低于西医组 ($P < 0.05$),提示锦红片具有保护肠黏膜屏障功能的积极作用。可能是因为丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号转导通路激活是 AP 等急性胆源性感染患者发生屏障功能障碍的重要生物学基础,锦红片则可通过抑制急性炎症反应来减轻相关介质对小肠黏膜造成的继发性损害,阻断病情进展^[19]。现代医学研究^[20]发现,大黄具有保护并维持肠道菌群稳定的作用,可减少有害细菌、真菌的种类及数量,降低肠源性感染发生风险,尤其是其中富含的大黄素可明显抑制由脂多糖诱发的促炎因子释放,发挥抑制炎症反应并产生较长时间的保护作用。

综上,锦红片联合西医治疗 AP 较单纯西医治疗的临床疗效更高,可更好改善患者临床症状,减轻炎症反应,保护肠黏膜屏障功能。

参考文献

[1] Wiley MB, Mehrotra K, Bauer J, et al. Acute pancreatitis: current clinical approaches, molecular pathophysiology, and potential therapeutics [J]. *Pancreas*, 2023, 52 (6): e335 - e343.

[2] Sztatmary P, Grammatikopoulos T, Cai W, et al. Acute pancreatitis: diagnosis and treatment [J]. *Drugs*, 2022, 82 (12): 1251 - 1276.

[3] 赵亮, 尚东, 张桂信, 等. 从“痲”论治急性胰腺炎 [J]. *中医杂志*, 2020, 61 (18): 1639 - 1642.

[4] 杨吉勇, 叶圳, 梅丹, 等. 锦红片联合西医常规疗法治疗急性腹腔感染脓毒症的临床观察 [J]. *上海中医药大学学报*, 2020, 34 (3): 9 - 13.

[5] 杨吉勇, 陈佳静, 彭艺, 等. 锦红片治疗急性腹腔感染脓毒症临床观察与实验研究 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2022, 24 (3): 147 - 151.

[6] 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组, 中华胰腺病杂志编辑委员会, 中华消化杂志编辑委员会. 中国急性胰腺炎诊治指南 (2019 年, 沈阳) [J]. *中华消化杂志*, 2019, 39 (11): 721 - 730.

[7] 中华中医药学会脾胃病分会. 急性胰腺炎中医诊疗专家共识意见 (2017) [J]. *临床肝胆病杂志*, 2017, 33 (11): 2052 - 2057.

[8] 梁晓强, 章学林, 张静喆, 等. 探讨清热通下中药“从肠论治”急性胆源性感染的思路 [J]. *新中医*, 2012, 44 (7): 1 - 2.

[9] 张文, 方邦江, 卜建宏, 等. 锦红汤在感染性疾病中的应用及效应机制研究 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2021, 27 (2): 298 - 301.

[10] Dolay K, Hasbahçeci M, Hatipoğlu E, et al. Endoscopic diagnosis and treatment of biliary obstruction due to acute cholangitis and acute pancreatitis secondary to Fasciola hepatica infection [J]. *Turkish Journal of Trauma & Emergency Surgery*, 2018, 24 (1): 71 - 73.

[11] Tarar MY, Khalid A, Choo XY, et al. Use of the C-reactive protein (CRP)/albumin ratio as a severity tool in acute pancreatitis: systematic review [J]. *Cureus*, 2022, 14 (9): e29243.

[12] Ebik B, Kacmaz H, Tuncel ET, et al. What does the procalcitonin level tell us in patients with acute pancreatitis? [J]. *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan*, 2022, 32 (10): 1272 - 1277.

[13] Chen YJ, Lin TL, Cai Z, et al. Assessment of acute pancreatitis severity via determination of serum levels of hsa-miR-126-5p and IL-6 [J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2021, 21 (1): 26.

[14] 李炯, 叶圳, 顾宏刚, 等. 锦红汤对脓毒症大鼠血清炎症因子的影响 [J]. *吉林中医药*, 2018, 38 (8): 947 - 950.

[15] 丁伟超, 周京江, 耿润露, 等. 基于网络药理学探讨大黄治疗急性胰腺炎的机制研究 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2023, 42 (7): 474 - 480.

[16] 廖佳伟, 金晨, 陈志, 等. 鸡血藤化学成分、药理作用研究进展及其质量标志物 (Q-Marker) 预测 [J]. *中草药*, 2023, 54 (20): 6866 - 6877.

[17] 许文捷, 朱培庭, 高炬, 等. 早期肠内营养联合锦红汤对重症急性胰腺炎患者血浆中炎症介质的影响 [J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2014, 20 (4): 346 - 349.

[18] Li F, Wang Z, Cao Y, et al. Intestinal mucosal immune barrier: a powerful firewall against severe acute pancreatitis-associated acute lung injury via the gut-lung axis [J]. *Journal of Inflammation Research*, 2024, 17: 2173 - 2193.

[19] 鲍雪东. 锦红汤对急性胆道感染患者炎症反应及肠屏障功能的影响 [D]. 上海: 上海中医药大学, 2016.

[20] Wu J, Wei Z, Cheng P, et al. Rhein modulates host purine metabolism in intestine through gut microbiota and ameliorates experimental colitis [J]. *Theranostics*, 2020, 10 (23): 10665 - 10679.

(收稿日期: 2024 - 04 - 05

修回日期: 2024 - 05 - 22)