

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.11.014

## 早期 CRRT 联合大黄对 SAP 炎性细胞因子的影响研究

何益平, 陈光辉<sup>△</sup>

(重庆市中医院重症监护室 400021)

**[摘要]** **目的** 探讨早期连续性肾替代疗法(CRRT)联合大黄对重症急性胰腺炎(SAP)炎性细胞因子的影响。**方法** 选择该院 2011 年 3 月至 2015 年 8 月收治的 52 例 SAP 患者,分为常规治疗组(A组)、CRRT 组(B组)、联合组(C组)。在确诊 SAP 后 48 h 内实施 CRRT,比较各组治疗前后急性生理学及慢性健康状况评分系统(APACHE-II)评分、病死率等情况。应用双抗夹心 ELISA 法检测白细胞介素 22(IL-22)、白细胞介素 18(IL-18)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平。**结果** C 组的存活率优于其他两组,病死率低于另两组,但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗前 3 组患者 IL-22、IL-18、TNF- $\alpha$  水平差异均无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后 B 组和 C 组 IL-22、IL-18、TNF- $\alpha$  水平明显低于 A 组相同时间点( $P<0.05$ ),而 C 组下降更明显( $P<0.05$ )。3 组患者在治疗前的 APACHE II 评分比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );与治疗前相比,治疗后各组的 APACHE II 评分明显降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后,C 组 APACHE II 评分较另外两组明显降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 早期 CRRT 联合大黄治疗能更好清除 SAP 患者 IL-22、IL-18、TNF- $\alpha$  等炎性细胞因子,使 SAP 患者获得更大的临床效益。

**[关键词]** 重症急性胰腺炎;大黄;白细胞介素;肿瘤坏死因子 $\alpha$ ;连续性肾替代治疗

**[中图分类号]** R576

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2017)11-1487-03

## Effects of CRRT combined with Rhubarb at early stage on inflammatory cytokine among patients with severe acute pancreatitis

He Yiping, Chen Guanghui<sup>△</sup>

(Intensive Care Unit, Traditional Chinese Medicine Hospital of Chongqing City, Chongqing 400021, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the effect of continuous renal replacement therapy (CRRT) combined with Rhubarb at early stage on inflammatory cytokine in the treatment of severe acute pancreatitis. **Methods** Fifty two patients with SAP were randomly divided into three groups, the conventional treatment group, the CRRT group, and the combined group. CRRT was implemented in 48 h after the diagnosis of SAP. APACHE-II score, mortality were compared before and after treatment. Double sandwich ELISA method was used to detect the levels of interleukin 22 (IL-22), IL-18 and tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). **Results** The clinical effect in combined group was better than other groups, and the mortality was lower than other groups, but the difference was not statistically different ( $P>0.05$ ). The levels of IL-22, TNF- $\alpha$  and IL-18 were not significantly different among three groups before treatment ( $P>0.05$ ). After treatment, the inflammatory factors decreased in all groups. The levels of IL-18, TNF- and IL-22 in CRRT group and combined group were significantly lower than those in control group ( $P<0.05$ ), and the combined group decreased most obviously ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in APACHE-II score among the three groups before treatment ( $P>0.05$ ), while the APACHE-II scores were significantly decreased after treatment, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). After treatment, the APACHE-II score of the combined group were significantly lower than the other two groups ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The therapy of CRRT combined with Rhubarb at early period in SAP patients can better clean up inflammatory cytokines of IL-22, TNF-, IL-18, so that patients with SAP can get more clinical benefits.

**[Key words]** severe acute pancreatitis; Rhubarb; interleukin; tumor necrosis factor-alpha; continuous renal replacement therapy

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是一种临床上常见的急腹症,病情凶险、进展迅速、预后不良,病死率高达 15%~20%<sup>[1]</sup>。研究表明,在 SAP 的发生、发展过程中炎性细胞因子起着非常重要的作用。由于促炎性细胞因子所产生的一系列连锁反应和放大效应,导致全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)和多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS),其恶化和持续坏死与病程早期促炎性细胞因子过度释放有关<sup>[2-3]</sup>。连续性肾替代疗法(CRRT)作为 SAP 的一种抢救治疗措施,能有效清除炎症介质,已开始临床推广应用。多项研究表明,早期使用 CRRT 能明显改善 SAP 患者的疗效和预后<sup>[4-5]</sup>。中药大黄在促进大肠蠕动、维护肠道屏障功能和防治肠菌易位效果上较好,已广泛应用于临床<sup>[6-7]</sup>。本研究通过对 SAP 患者早期行 CRRT 联合大黄治疗,观察比较治疗效果及对炎性细胞因子的影响,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择本院 2011 年 3 月至 2015 年 8 月收治的资料完整的 SAP 患者 52 例,其中男 27 例,女 25 例,年龄 25~75 岁,平均(54.1 $\pm$ 7.5)岁,急性生理学及慢性健康状况评分系统(APACHE-II)评分(16.9 $\pm$ 2.7)分。患者均符合 SAP 的诊断标准<sup>[8]</sup>,临床表现主要包括腹痛、腹胀、恶心呕吐、少尿、呼吸急促、心动过速、腹膜炎体征等。分为常规治疗组(A组)、CRRT 组(B组)、联合组(C组)。A 组 17 例,男 11 例,女 6 例;年龄 26~73 岁,平均(57.3 $\pm$ 5.5)岁;B 组 17 例,男 10 例,女 7 例;年龄 25~74 岁,平均(53.3 $\pm$ 6.2)岁;C 组 18 例,男 13 例,女 5 例;年龄 27~72 岁,平均(55.6 $\pm$ 4.1)岁。3 组患者入院时年龄、性别、BMI、胰腺炎诱发原因、合并胆道疾病、淀粉酶、血糖、血脂及 Balthazar CT 分级差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 1。

**1.2 方法** A 组:常规治疗包括禁食水、胃十二指肠减压、抑

制胰酶、抑制胃酸、解痉止痛、合理使用抗菌素及肠外营养支持等。B组:CRRT治疗在确诊SAP后48h内实施。CRRT治疗采用Baxter连续血液净化系统(BM-25型,美国),采用Sledinger技术行静脉置管作为血管通路,使用低分子肝素抗凝,首剂应用2000~3000U,维持剂量为200~300U/h。根据所检测的活化部分凝血活酶时间(APTT)及凝血酶原时间(PT)调整抗凝剂用量,有出血倾向的可行无肝素抗凝,或者在外周用鱼精蛋白中和肝素治疗。定时用0.9%氯化钠注射液冲洗滤器及管路观察有否凝血。治疗时体外循环血流量控制在200 mL/min;置换液按前稀释法输入,超滤率50 mL·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>。同时根据中心静脉压(CVP)监测、水肿情况等指标评估患者容量状态以调整超滤率。停滤指标:一般在患者度过危险期,临床症状改善,体温正常,血压平稳,SIRS的临床表现及实验室指标缓解,心率90次/分钟,呼吸20次/分钟作为停止治疗的指标。C组:在上述治疗基础上加用生大黄,取生大黄30g,用300 mL开水浸泡,冷却至37℃,保留灌肠,每次50 mL,每日3次;通过鼻空肠管注入大黄,剂量为100 mL每8小时1次。

**1.3 观察指标** 记录患者治疗前后APACHE-II评分、病死率情况。所有患者均在CRRT前取静脉血,同时于治疗1、3、7d后均抽取静脉血2 mL,离心后分离血清,置于-80℃保存待测。应用双抗夹心ELISA法检测白细胞介素22(IL-22)、白细胞介素18(IL-18)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平。IL-22、IL-18和TNF-α酶免测定试剂盒均购自奥地利Bender Medsystems,严格按产品所附说明书进行操作。

**1.4 统计学处理** 应用SPSS 17.0统计软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组比较用方差分析,两两比较采用SNK

检验;计数资料以率表示,采用 $\chi^2$ 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表1 3组患者基线资料比较

项目	A组	B组	C组
年龄( $\bar{x} \pm s$ ,岁)	57.3±5.5	53.8±6.2	55.6±4.1
性别(n/n,男/女)	11/6	10/7	13/5
BMI( $\bar{x} \pm s$ ,kg/m <sup>2</sup> )	27.2±3.5	28.4±3.9	28.7±4.0
合并胆道疾病(n)	10	11	9
血淀粉酶( $\bar{x} \pm s$ ,U/L)	652.4±105.3	712.6±115.8	701.5±120.6
血脂( $\bar{x} \pm s$ ,U/L)	2.1±0.4	1.8±0.3	1.9±0.4
Balthazar CT分级( $\bar{x} \pm s$ )*	4.1±1.2	3.9±1.1	4.2±1.3

\*:CT分级以0、1、2、3、4分对应A、B、C、D、E不同的等级。

## 2 结果

**2.1 3组治疗结局情况比较** A组治疗后存活12例(70.59%),2例死因为感染,3例死因为多脏器衰竭。B组治疗后存活14例(82.35%),1例死因为肺部感染,1例死因为多脏器衰竭,另有1例患者因出现胰性脑病,持续昏迷状态,最终家属放弃治疗,死于多脏器功能衰竭。C组治疗后存活17例(94.44%),1例因经济困难放弃治疗,出院死亡。3组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

**2.2 3组患者治疗前后炎症细胞因子变化情况** 治疗前3组患者IL-18、TNF-α、IL-22水平差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后随着时间的推移,各组炎症因子较治疗前均不同程度下降;B组和C组IL-18、TNF-α、IL-22水平明显低于A组相同时间点( $P < 0.05$ ),而C组下降更明显( $P < 0.05$ )。见表2。

表2 3组患者治疗前后的IL-18、TNF-α、IL-22水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	指标	治疗前	治疗1d	治疗3d	治疗7d
A组	17	IL-18(pg/mL)	181.7±28.3	173.2±25.6*	166.7±23.4*	152.5±21.6*
		TNF-α(ng/L)	143.5±15.6	135.8±12.9*	124.6±13.2*	108.3±10.5*
		IL-22(ng/mL)	302.3±28.6	297.5±26.4	276.6±25.2*	257.1±24.8*
B组	17	IL-18(pg/mL)	176.2±26.8	158.2±22.7*△	141.6±18.9*△	126.4±17.5*△
		TNF-α(ng/L)	136.4±14.2	126.5±13.8*△	112.8±12.5*△	94.6±9.7*△
		IL-22(ng/mL)	299.8±31.2	282.6±27.4*△	260.5±25.3*△	232.9±23.5*△
C组	18	IL-18(pg/mL)	184.9±29.1	154.6±23.4*△	134.5±19.6*△Φ	112.3±15.7*△Φ
		TNF-α(ng/L)	148.2±16.8	122.6±11.4*△	107.4±11.6*△Φ	86.3±8.8*△Φ
		IL-22(ng/mL)	313.4±32.5	278.4±27.1*△	251.2±24.8*△Φ	216.8±22.6*△Φ

\*: $P < 0.05$ ,与治疗前比较;△: $P < 0.05$ ,与A组比较;Φ: $P < 0.05$ ,与B组比较。

**2.3 3组治疗前后APACHE-II评分的变化情况** 治疗前3组患者APACHE-II评分比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后3组APACHE-II评分明显降低,较治疗前差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );C组APACHE-II评分较另外两组明显降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表3。

表3 3组患者治疗前后的APACHE-II评分比较

组别	n	治疗前	治疗后
A组	17	16.72±1.03	5.32±1.13*
B组	17	17.21±1.17	4.55±0.71*△
C组	18	15.84±1.14	3.72±0.68*△Φ

\*: $P < 0.05$ ,与治疗前比较;△: $P < 0.05$ ,与A组比较;Φ: $P < 0.05$ ,与B组比较。

## 3 讨论

急性胰腺炎是腹部外科常见的急腹症,其中20%~25%

的患者病情严重,容易出现胰腺出血坏死等情况,合并胰周病变,可出现呼吸、循环、肾等脏器功能受到影响,危及患者生命<sup>[9]</sup>。本病属于祖国医学“腹痛”“结胸”“膈痛”等的范畴,其病机是腑气不通、脾胃积热、热毒内蕴、血流瘀阻所致。

有研究显示,细胞因子在SAP损伤过程中发挥着重要作用,CRRT作为一种体外治疗细胞因子的方法,已广泛应用于SAP患者的救治,不但能有效持续清除患者体内存在的各种毒素,还可以提供营养支持,维持内环境的平衡<sup>[10]</sup>。目前关于CRRT具体治疗时机虽然尚未明确统一,但大多数研究者认为早期实施更有利于患者获益<sup>[4,11-12]</sup>。中医学认为生大黄具有活血化瘀、泻下攻积、凉血解毒、清热泻火、逐瘀通经之功效。已有大量研究表明,生大黄对改善SAP临床症状,降低相关性炎症因子具有重要作用,已逐渐成为治疗SAP的重要手段<sup>[6-7]</sup>。鼻空肠管给药途径较口服或普通胃管给药能有效降低早期胃管途径所致胃内容物返流、误吸等发生率,而且还避免了胃管

内注入早期对胰腺刺激所造成的胰腺炎加重发生;另外,生大黄保留灌肠可以促进 SAP 患者胃肠蠕动,可减少细菌的移位,有助于保护肠道屏障功能。

SAP 急性介质级联反应中细胞因子是核心。SAP 时, TNF- $\alpha$  出现最早也是最重要的促炎细胞因子,在病程中发挥关键性作用。有研究证实通过抑制 TNF- $\alpha$  表达可阻止促炎细胞因子引起的级联反应发生,从而减少胰腺和其他组织损伤,减轻 SAP 的严重程度<sup>[13]</sup>。IL-18 是新发现的促炎细胞因子,能增强 T 细胞增生,增加 T 细胞、NK 细胞活性,促进 TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-1、IL-8 等多种细胞因子生成,减少 IL-10 产生。研究表明,高水平 IL-18 与胰腺坏死及远器官功能衰竭密切相关<sup>[14-15]</sup>。文献<sup>[16]</sup>证实了血 IL-18 浓度与急性胰腺炎严重程度和肝功能损害呈正相关,血清 IL-18 的浓度可作为急性胰腺炎患者严重程度和肝损伤的早期诊断及预后评估的指标。SAP 时 TNF- $\alpha$  和 IL-18 可能具有协同作用。本研究显示,联合治疗组 TNF- $\alpha$  和 IL-18 水平较其他两组明显下降,提示联合治疗能更有效降低 SAP 患者外周血中炎症介质,有利于患者的转归与预后。

IL-22 是 IL-10 家族中的一员,能保护和修复组织损伤,并抗微生物防御和急性期反应中扮演重要角色<sup>[17]</sup>,多种炎症相关性疾病的发生、发展都与 IL-22 有着紧密的相关性<sup>[18]</sup>。Feng 等<sup>[19]</sup>研究发现,IL-22 通过诱导介导 Bcl-2 和 Bcl-XL 抑制自噬体形成而实现保护胰腺炎。Huai 等<sup>[20]</sup>研究提示,通过上调 IL-22 的生成,可以增加组织细胞的免疫力和再生能力,并能减少急性胰腺炎相关性肺损伤。本研究显示,各组 IL-22 水平较治疗前明显下降,而且联合治疗组更为明显,这表明联合治疗能更有效降低 SAP 患者外周血中 IL-22 水平,提示血浆 IL-22 生成水平与疾病的严重程度无关<sup>[21]</sup>,至于 IL-22 在 SAP 的生成是有益或有害的作用还有待进一步研究。

本研究结果显示,联合组治疗的临床疗效优于其他两组,病死率低于另两组,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。这一方面表明联合治疗可能更加有效的降低外周血炎症因子,改善机体的全身炎症反应综合征状态,有益于预后。另一方面可能由于样本量不多,尚需进行深入前瞻性随机对照研究以获得更加客观的结论。

## 参考文献

- Li J, Yang WJ, Huang LM, et al. Immunomodulatory therapies for acute pancreatitis [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(45):16935-16947.
- Miranda CJ, Babu BI, Siriwardena AK. Recombinant human activated protein C as a disease modifier in severe acute pancreatitis: systematic review of current evidence [J]. *Pancreatology*, 2012, 12(2):119-123.
- Talukdar R, Nechutova H, Clemens M, et al. Could rising BUN predict the future development of infected pancreatic necrosis? [J]. *Pancreatology*, 2013, 13(4):355-359.
- 周芳辉, 郭晓钟, 李宏宇, 等. 连续肾脏替代疗法治疗重症急性胰腺炎时机的探讨 [J]. *现代生物医学进展*, 2015, 15(4):672-675.
- Cui HX, Xu JY, Li MQ. Efficacy of continuous renal replacement therapy in the treatment of severe acute pancreatitis associated acute respiratory distress syndrome [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18(17):2523-2526.
- 余秀文, 吴素芬. 大黄对重症急性胰腺炎患者血清 IL-10、IL-18 影响的研究 [J]. *检验医学*, 2013, 28(7):581-584.
- 赵艳梅, 菅志远, 王好, 等. 不同剂量的生大黄对重症急性胰腺炎肠道功能恢复的影响 [J]. *中国普通外科杂志*, 2012, 21(9):1158-1160.
- 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]. *中华消化杂志*, 2013, 33(4):217-221.
- Modem V, Thompson M, Gollhofer D, et al. Timing of continuous renal replacement therapy and mortality in critically ill children [J]. *Crit Care Med*, 2014, 42(4):943-953.
- Wald R, Shariff SZ, Adhikari NK, et al. The association between renal replacement therapy modality and long-term outcomes among critically ill adults with acute kidney injury: a retrospective cohort study [J]. *Crit Care Med*, 2014, 42(4):868-877.
- 姚利群, 金兆辰, 吉木森, 等. 不同时机连续性肾脏替代治疗对多脏器功能障碍综合征患者的影响 [J]. *中华医学杂志*, 2011, 91(24):1663-1667.
- 龚运兵, 邓永明, 李川, 等. 连续性肾脏替代治疗在高原危急重症中的应用时机探讨 [J]. *西南军医*, 2013, 15(1):19-21.
- Wang XY, Tang QQ, Zhang JL, et al. Effect of SB203580 on pathologic change of pancreatic tissue and expression of TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  in rats with severe acute pancreatitis [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18(3):338-343.
- 余秀文, 杨润芝. 血清 IL-15、IL-18 与急性胰腺炎预后的相关性研究 [J]. *临床输血与检验*, 2013, 15(2):122-124.
- Meng H, Gong J, Fang L, et al. Effect of interferon- $\gamma$  on NF- $\kappa$ B and cytokine IL-18 and IL-27 in acute pancreatitis [J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2013, 13(2):114-118.
- Liang J, Zhou Y, Wang Z, et al. Relationship between liver damage and serum levels of IL-18, TNF-alpha and NO in patients with acute pancreatitis [J]. *J Southern Med University*, 2010, 30(8):1912-1914.
- Zenewicz LA, Flavell RA. Recent advances in IL-22 biology [J]. *Int Immunol*, 2011, 23(3):159-163.
- 简崇武, 刘晓斐, 王明泉. 白细胞介素 22 在炎症相关性疾病中的研究进展 [J]. *中国医药指南*, 2012, 10(1):53.
- Feng D, Park O, Radaeva S, et al. Interleukin-22 ameliorates cerulein-induced pancreatitis in mice by inhibiting the autophagic pathway [J]. *Int J Biol Sci*, 2012, 8(2):249-257.
- Huai JP, Sun XC, Chen MJ, et al. Melatonin attenuates acute pancreatitis-associated lung injury in rats by modulating interleukin 22 [J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(36):5122-5128.
- Vasseur P, Devaure I, Sellier J, et al. High plasma levels of the pro-inflammatory cytokine IL-22 and the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1ra in acute pancreatitis [J]. *Pancreatology*, 2014, 14(6):465-469.