

大柴胡汤对肝郁气滞型急性胰腺炎的炎症反应和氧化应激的影响*

任学明, 朱玉波

(聊城市中医医院 中药房, 山东 聊城 252000)

[摘要] 目的: 探讨大柴胡汤联合西药常规治疗肝郁气滞型急性胰腺炎的疗效及作用机制。方法: 急性肝郁气滞型胰腺炎患者 146 例, 随机均分为对照组和观察组, 对照组予以西药常规治疗, 观察组在对照组的基础上加用大柴胡汤; 观察两组患者的白细胞计数、血清淀粉酶、尿淀粉酶的恢复正常时间, 同时观察影像学恢复正常时间和住院天数; 于治疗前、治疗后第 3 天及第 7 天检测两组患者血清炎症反应指标[干扰素- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-8 (IL-8)] 和氧化应激指标[超氧化物歧化酶 (SOD)、过氧化氢酶 (CAT)、丙二醛 (MDA)]。结果: 观察组血淀粉酶、尿淀粉酶, 白细胞计数及影像学恢复时间较对照组均明显缩短, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组总住院时间明显短于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后第 3 天和第 7 天, 观察组 TNF- α 、IL-6、IL-8 及 MDA 的水平明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组 SOD 和 CAT 的水平明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论: 大柴胡汤联合常规西药治疗肝郁气滞型急性胰腺炎具有良好治疗效果, 其机制可能与降低炎症因子水平和调节机体氧化应激能力有关。

[关键词] 中草药; 胰腺炎; 系统性炎症反应综合征; 大柴胡汤; 氧化应激

[中图分类号] R576.1; R975.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2017)07-0821-04

DOI: 10.19367/j.cnki.1000-2707.2017.07.018

The Effect on Dachaihutang of Inflammation Response and Oxidative Stress in Patients with Acute Pancreatitis of Liver-qi Stagnation Type

REN Xueming, ZHU Yubo

(Pharmacy of Traditional Medicine in Liaocheng Traditional Chinese Medicine Hospital, Liaocheng 252000, Shandong, China)

[Abstract] Objective: To explore the effect and function mechanism of Dachaihu decoction in the acute pancreatitis patients of liver-qi stagnation type. **Methods:** From February 2015 to February 2017, 146 patients with acute pancreatitis patients of liver-qi stagnation type in our hospital were selected, and randomly divided into the control group and study group. The control group was treated with Western medicine, while the study group added oral Dachaihu decoction. The white blood cell count, serum amylase, refectionous normal time of amylase in urine as well as iconography and the length of stay in hospital were studied. The clinical indicators and serum levels of TNF- α 、IL-6、IL-8 and SOD、CAT、MDA were detected in the two groups before treatment, on the 3rd and 7th days after treatment. **Results:** The amylase in blood and urine, WBC count and imaging recovery time of the observation group were significantly lower or shorter than those of the control group ($P < 0.05$). In the hospitalization time, the observation group was also significantly shorter than the control group ($P < 0.05$). On the third and seventh day after treatment, the levels of TNF- α , IL-6 and IL-8 in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$), and the levels of SOD and CAT were significantly higher than those in the control ($P < 0.05$). The difference was statistically significant ($P <$

*[基金项目] 国家“十二五”科技专项基金资助项目(2014ZX10005003)

网络出版时间: 2017-07-13 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20170713.2305.009.html>

0.05)。 **Conclusion:** Dachaihu decoction can significantly reduce acute pancreatitis inflammation levels in patients with liver-qi stagnation and adjust the ability of oxidative stress. This may be one of the important mechanisms in the treatment of acute pancreatitis.

[**Key words**] Chinese herbal medicine; pancreatitis; systemic inflammatory response syndrome; Dachaihu decoction; oxidative stress

现代中医理论根据急性胰腺炎的病因和病机,将其分为多种病型,其中肝郁气滞型胰腺炎在临床上最常见^[1-2]。中医对肝郁气滞型急性胰腺炎的治疗多采用疏肝理气、活血止痛的方法^[3]。大柴胡汤是《伤寒杂病论》中用于治疗伤寒少阳病的经典方剂,具有疏肝理气、活血止痛的功效^[4],对急性胰腺炎的治疗具有良好的效果^[5-7],但其中的机制并不十分明确。本文采用大柴胡汤联合常规西药对肝郁气滞型急性胰腺炎进行治疗,观察患者血清中的炎症因子及氧化应激标志物的浓度变化,探讨大柴胡汤治疗急性胰腺炎的作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2015年2月~2017年2月肝郁气滞型急性胰腺炎患者146例,男90例,女56例,20~72岁,平均 (47.0 ± 8.8) 岁。将146例肝郁气滞型急性胰腺炎患者随机均分为对照组(西药常规治疗)和观察组(西药常规治疗基础上加用大柴胡汤)。对照组男43例,女30例,平均 (47.3 ± 9.3) 岁;观察组男47例,女26例,平均 (46.5 ± 8.4) 岁;两组患者年龄、性别间差异无统计学意义($P > 0.05$)。纳入标准:符合急性胰腺炎的西医诊断标准和肝郁气滞证型急性胰腺炎的2013年《急性胰腺炎中医诊疗专家共识意见》^[8-9];非重症急性胰腺炎、慢性胰腺炎的急性发作患者,无本研究所用药物过敏史。本研究经医院伦理委员会审批,患者及家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 治疗方法

对照组:给予胃肠减压、常规禁食,奥美拉唑等抑酸,奥曲肽等抑制胰液的分泌,抗感染,维持水、电解质平衡,疼痛严重者给予镇痛药等西药基础治疗。观察组:在对照组西医治疗的基础上内服大柴胡汤,柴胡、厚朴各15g,生大黄、黄芩、枳实、姜半夏、芒硝、赤芍各10g,每日1剂,水煎少量多次服用,连续治疗7d。

1.3 观察指标

于入院第1天(治疗前)、治疗第3天和第7

天,抽取患者静脉血,检测干扰素- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)及白细胞介素-8(IL-8)炎症反应指标。检测超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)及丙二醛(MDA)等。氧化应激指标另外,比较两组患者住院期间临床疗效,相关指标包括:临床生化指标(白细胞计数、血清淀粉酶、尿淀粉酶恢复正常时间、影像学恢复正常时间和住院天数。疗效判定:显效,患者临床症状消失,影像学显示恢复正常,相关生化检查等恢复正常;有效,患者临床症状基本缓解,影像学显示病变未进一步发展,相关生化指标呈下降趋势;无效,达不到上述标准甚至病况加重。

1.4 统计学方法

采用SPSS 21.0统计学软件进行数据处理与统计分析,计量资料统计描述采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,符合正态方差齐时采用两独立样本 t 检验,不符合正态或方差不齐的计量资料,采用两独立样本非参数检验(Mann-Whitney U)。计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效

两组患者住院期间临床疗效的相关指标比较分析显示,观察组血淀粉酶、尿淀粉酶,白细胞计数恢复时间较对照组明显缩短,差异有统计学意义($P < 0.05$);影像学恢复所需时间也较对照组明显减少,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组总住院时间也明显短于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。治疗第7天后对两组患者的治疗效果进行评价显示,观察组总有效率为95.9%,对照组仅为87.7%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.2 炎症因子和氧化应激标志物

两组患者治疗前炎症因子TNF- α 、IL-6、IL-8和氧化应激指标SOD、CAT、MDA的水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表3。随着治疗进展,两组患者炎症因子TNF- α 、IL-6、IL-8均呈下降趋势,但观察组下降更快;治疗后第3天和第7天,

观察组 TNF- α 、IL-6 和 IL-8 的水平较对照组均有明显下降, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 随着治疗进展, 两组患者 SOD 和 CAT 的水平呈上升趋势, 但观察组上升更快, 治疗后第 3 天和第 7 天, 观察组 SOD 和 CAT 的水平较对照组均有明显升高 ($P < 0.05$); 而 MDA 水平两组患者均呈下降趋势, 且观察组下降更明显, 观察组 MDA 的水平在治疗后第 3 天和第 7 天均较对照组明显降低 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 1 两组急性胰腺炎患者部分临床指标恢复时间(d)

Tab. 1 Comparison of clinical indicators between the two groups

指标	对照组	观察组
淀粉酶恢复时间		
血	4.90 \pm 0.60	3.60 \pm 0.50 ⁽¹⁾
尿	9.20 \pm 1.10	6.60 \pm 0.80 ⁽¹⁾
白细胞恢复时间	8.70 \pm 1.20	6.70 \pm 0.90 ⁽¹⁾
影像学恢复时间	9.20 \pm 1.30	6.80 \pm 2.10 ⁽¹⁾
住院时间	25.60 \pm 3.40	18.40 \pm 2.50 ⁽¹⁾

⁽¹⁾与对照组比较, $P < 0.05$

表 4 两组患者治疗后第 3、7 天时炎症因子和氧化应激指标比较

Tab. 4 Comparison of inflammatory factors and indexes of oxidative stress between the two groups after the treatment

指标	治疗后第 3 天		治疗后第 7 天	
	对照组	观察组	对照组	观察组
炎症因子 (ng/L)				
TNF- α	140.60 \pm 20.30	101.30 \pm 18.40 ⁽¹⁾	108.50 \pm 11.80	70.40 \pm 10.20 ⁽¹⁾
IL-6	49.65 \pm 3.47	40.76 \pm 4.51 ⁽¹⁾	32.70 \pm 5.80	20.50 \pm 4.30 ⁽¹⁾
IL-8	96.70 \pm 22.30	77.60 \pm 9.20 ⁽¹⁾	79.30 \pm 10.90	48.20 \pm 6.50 ⁽¹⁾
氧化应激指标				
SOD (U/mL)	79.10 \pm 13.50	91.30 \pm 11.40 ⁽¹⁾	101.20 \pm 10.10	128.60 \pm 12.8 ⁽¹⁾
CAT (U/mL)	190.60 \pm 33.40	220.6 \pm 24.10 ⁽¹⁾	201.40 \pm 26.70	243.70 \pm 24.5 ⁽¹⁾
MDA (nmol/L)	4.40 \pm 0.31	4.00 \pm 0.22 ⁽¹⁾	4.00 \pm 0.790	3.20 \pm 0.51 ⁽¹⁾

⁽¹⁾与同时点对照组比较, $P < 0.05$

3 讨论

中医记载中虽无急性胰腺炎的病名, 但根据其临床表现可将其归为“胃脘痛”“脾热病”“脾心痛”等病证范畴。现代中医将该病辨证分型为肝郁气滞型、脾胃实热型、肝脾湿热型、蛔虫上扰型^[1-2]。其中肝郁气滞型急性胰腺炎主要的病因病机是木失条达、肝郁气滞、或气滞日久, 不能推动

表 2 两组肝郁气滞型急性胰腺炎患者的疗效(n, %)

Tab. 2 Evaluation of the effect between the two groups

疗效	对照组	观察组	P
显效	36(49.3)	41(56.2)	0.034
有效	28(38.4)	29(39.7)	0.068
无效	9(12.3)	3(4.1)	0.025
总有效率	64(87.7)	70(95.9)	0.031

表 3 两组患者治疗前炎症因子和氧化应激指标

Tab. 3 Comparison of inflammatory cytokine and the index of oxidative stress between the two groups before the treatment

指标	对照组	观察组	P
炎症因子 (ng/L)			
TNF- α	178.50 \pm 23.10	176.20 \pm 28.40	0.834
IL-6	69.34 \pm 4.17	66.78 \pm 4.32	0.763
IL-8	140.80 \pm 27.60	135.20 \pm 30.30	0.365
氧化应激指标			
SOD (U/mL)	68.90 \pm 10.40	70.20 \pm 12.50	0.427
CAT (U/mL)	180.20 \pm 30.50	187.90 \pm 29.07	0.674
MDA (nmol/L)	4.80 \pm 0.77	4.90 \pm 0.82	0.219

血行, 致使血行不畅、气滞血瘀而成, 故中医对肝郁气滞型急性胰腺炎的治疗多采用疏肝理气、活血止痛法。祖国医学是中华文明的瑰宝, 采取中西医结合治疗多种疾病, 为患者的治疗提供了新的方向。目前报道大柴胡汤、清胰汤等传统方剂在胰腺炎辅助治疗中起到了良好作用。这两种方剂在组成成分上, 有着很大的相似之处。大柴胡汤的作用较温和, 目前主要针对肝郁气滞型胰腺炎(对应于西医的急性水肿性胰腺炎)的治疗。

现代医学研究发现,炎症反应与氧化应激在急性胰腺炎的发生、发展过程中具有重要的作用。 $\text{TNF-}\alpha$ 在急性胰腺炎的炎症反应中可能起着核心作用,可诱导包括 $\text{IL-1}\beta$ 、 IL-6 、 IL-8 等多种炎症因子的产生,共同发挥作用,促使炎性细胞的聚集和组织水肿、坏死^[10-11]。而氧化应激的失平衡,也参与了急性胰腺炎的病理生理过程。有研究显示,当急性胰腺炎发生时,体内 SOD 和 CAT 的活性会明显降低,MDA 的含量随之增加,导致胰腺炎症反应进一步加重,而当患者病情好转后,SOD 和 CAT 的活性会相应增加,而 MDA 的含量也会随之降低。有研究显示,大柴胡汤有显著的利胆作用,对胆道系统疾病有着显著的治疗作用,这可能与它能够促使痉挛的胆道括约肌放松相关^[12-13]。同时有动物实验研究表明,大柴胡汤能够显著降低急性胰腺炎大鼠淀粉酶、转氨酶和 TNF-a 的含量,具有显著的抗炎作用^[14-15]。

本研究结果发现,在治疗肝郁气滞型急性胰腺炎时,加用大柴胡汤,观察组患者的血淀粉酶、尿淀粉酶,白细胞计数恢复时间较对照组明显缩短,差异有统计学意义($P < 0.05$);影像学恢复所需天数也较对照组明显减少,差异有统计学意义($P < 0.05$);在总住院时间上观察组也明显少于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。由此可见,加用大柴胡汤的中西医结合治疗疗效较单用西医治疗效果更好。而且大柴胡汤的加用,可在早期明显降低患者血清炎症因子 $\text{TNF-}\alpha$ 、 IL-6 、 IL-8 的水平,同时也能在早期增加氧化应激标志物 SOD 和 CAT 的活性,降低 MDA 的含量。大柴胡汤对肝郁气滞型急性胰腺炎的治疗作用,可能是通过减少患者炎症水平和改善氧化应激失衡相关,从而阻止了病情的进展,促进了胰腺功能的恢复。

4 参考文献

[1] 傅志泉,洪彩娟,李珍,等. 急性胰腺炎的中医药现代

- 诊治研究进展[J]. 浙江中西医结合杂志, 2015(11): 1079 - 1082.
- [2] 焦旭,卢云. 中医药治疗急性胰腺炎的临床进展[J]. 中国中医急症, 2016(10):1922 - 1925.
- [3] 姚立刚. 观察清胰汤为主治疗肝郁气滞型急性胰腺炎的临床疗效[J]. 现代养生, 2015(10):118.
- [4] 罗文勇,简海,李振亚. 乌司他丁联合奥曲肽和大柴胡汤加减在急性胰腺炎患者中的疗效对比研究[J]. 中国现代医生, 2016(11):82 - 85.
- [5] 杨汐茵,胡抢. 大柴胡汤在急性胰腺炎中临床疗效的 Meta 分析[J]. 现代实用医学, 2017(1):29 - 31,141.
- [6] 申志广. 中西医结合应用在急性胰腺炎治疗中的临床意义[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2015(8): 132 - 133.
- [7] 陈锴,关小明. 大柴胡汤加减治疗急性肝郁气滞型胰腺炎患者疗效观察[J]. 山西中医, 2016(6):15 - 17.
- [8] 王兴鹏,李兆申,袁耀宗,等. 中国急性胰腺炎诊治指南(2013,上海)[J]. 中国实用内科杂志, 2013(7):530 - 535.
- [9] 张声生,李乾构,李慧臻,等. 急性胰腺炎中医诊疗专家共识意见[J]. 中华中医药杂志, 2013(6):1826 - 1831.
- [10] 陆贝,于源泉,殷俊杰,等. 过氧化物酶体增殖物激活受体- γ 激动剂对急性胰腺炎大鼠核转录因子- κB /Toll 样受体 4 通路的调节及肾损伤的保护[J]. 中国现代医生, 2016(34):31 - 34.
- [11] Manohar M, Verma AK, Venkateshaiah SU, et al. Pathogenic mechanisms of pancreatitis[J]. World J Gastrointest Pharmacol Ther, 2017(1):10 - 25.
- [12] 黄伟坚. 中西医结合治疗胆结石的临床疗效分析[J]. 吉林医学, 2014(25):5654 - 5655.
- [13] 魏慧. 大柴胡汤合大承气汤治疗急性胰腺炎 40 例疗效观察[J]. 浙江中医杂志, 2016(3):182.
- [14] 冯辉,吴标,赵习德,等. 生长抑素联合大柴胡汤对重症急性胰腺炎大鼠的作用[J]. 中国病理生理杂志, 2016(7):1297 - 1301.
- [15] 吴鹏凌,卢通. 中西医结合治疗急性水肿性胰腺炎 47 例疗效观察[J]. 新中医, 2015(6):104 - 105.

(2017-03-05 收稿,2017-06-23 修回)

中文编辑:刘平;英文编辑:乐萍