

大剂量参附注射液对重症急性胰腺炎合并脓毒症 休克患者 HSP70 及 IL-10 表达的影响

欧春元, 李艳美

(佳木斯大学附属第一医院急诊科, 黑龙江 佳木斯 154003 E-mail: 644252017@qq.com)

摘要: **目的** 探讨大剂量参附注射液治疗重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)合并脓毒症(sepsis)休克的临床疗效。**方法** 将 2015 年 9 月—2017 年 11 月收入我院的 54 例 SAP 并发脓毒症休克患者,采用随机数字表法随机分为对照组及实验组(参附治疗组),其中对照组 27 例,采用西医常规综合治疗,实验组 27 例,在对照组的基础上加用参附注射液 200 ml 静脉滴注,疗程 7 d;比较两组患者 1 d、3 d、5 d、7 d 急性生理和慢性健康状况评分(APACHE II),采患者外周血监测白细胞介素-10(IL-10)及热休克蛋白 70(HSP70)蛋白表达。**结果** 实验组 APACHE II 评分、IL-10 及 HSP70 在治疗第 3 d、5 d 和 7 d 明显优于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。**结论** 参附注射液治疗重症急性胰腺炎合并脓毒症休克患者能减轻患者免疫抑制因子 IL-10 的过度表达,降低 HSP70 的表达,改善患者的 APACHE II 评分,促进疾病缓解。

关键词: 参附注射液; APACHE II 评分; 热休克蛋白 70; 白细胞介素-10; 胰腺炎, 急性坏死性; 脓毒症; 休克

中图分类号: R576 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-5817(2018)01-0048-04

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2018.01.013

Effects of high dose Shenfu Injection on heat-shock protein 70 and interleukin-10 in patients with severe acute pancreatitis combined with septic shock

Ou Chunyuan, Li Yanmei

(Emergency Department, First Affiliated Hospital of Jiamusi University,
Jiamusi 154003, Heilongjiang E-mail: 644252017@qq.com)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effects of high dose Shenfu Injection on heat-shock protein 70 (HSP70) and interleukin-10 (IL-10) in patients with severe acute pancreatitis (SAP) combined with septic shock. **Methods** Fifty-four patients with SAP complicated with septic shock admitted to our hospital from September 2015 to November 2017 were randomly divided into the control group and the experimental group (Shenfu treatment group) by random number table method. The experimental group included 27 cases who received traditional western treatment. The treatment group included 27 cases who received intravenous infusion of Shenfu Injection 200 mL on the basis of the control group treatment, the course of treatment lasted for 7 days. The Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II) score, the peripheral blood IL-10 and HSP70 protein expression were compared between the two groups of patients on day 1, 3, 5 and 7.

Results The APACHE II scores of the experimental group were superior to those of the control group on day 3, 5 and 7 during the treatment; the IL-10 and HSP70 in the experimental group were significantly better than those in the control group on day 3, 5 and 7, there were statistically significant differences ($P < 0.01$ or $P < 0.05$). **Conclusion** Shenfu Injection can reduce the over-expression of immune inhibitory factor of IL-10, decrease the expression of HSP70 and improve the APACHEII score in patients with severe acute pancreatitis and septic shock so that it can promote the remission of the disease.

Key words: Shenfu Injection; APACHE II score; heat-shock protein 70; interleukin-10; pancreatitis, acute necrotizing; sepsis; shock

重症急性胰腺炎(SAP)是在ICU比较常见的危重疾病,早期呈现出的全身性炎症反应容易继发多脏器损害使患者急性生理评分显著增高,中后期容易出现继发性感染,出现脓毒症(sepsis)休克,具有病情危急、并发症多、病死率高、ICU治疗时间长、治疗费用高等特点^[1]。全身炎症反应和感染是SAP加重的重要环节,胰腺坏死、感染可继发脓毒症并出现休克,容易发展为多器官功能衰竭,增加病死率^[2]。近年来早期目标导向的液体复苏治疗及连续性血液净化治疗使重症急性胰腺炎患者早期生存率有所提高^[3],但中后期患者由于存在免疫失调及营养失衡问题,使感染难以控制,脓毒症休克的发生与SAP的并发症、病死率关系密切,目前是SAP后脓毒症休克国内外重症研究的重点。研究表明,SAP合并脓毒症休克的发生发展与肠道菌群易位、炎性介质及细胞因子作用、微循环障碍、免疫抑制等因素有关^[4]。较多研究如乌司他丁等药物疗效确切^[5],最近的国内指南也指出,中西医结合治疗能改善SAP患者的临床转归,如使用大黄及芒硝外敷及灌肠能减轻患者腹腔内渗出,改善患者的预后^[6],参附注射液是中药党参和附子的提取物,大量国内研究提示其具有改善循环^[7]、减轻过度炎症反应、改善早期免疫过度及晚期的免疫抑制状态、稳定血流动力学的作用^[8]。本研究观察大剂量参附注射液对患者的白细胞介素(IL-10)及热休克蛋白70(HSP70)的表达及急性生理和慢性健康状况评分(APACHE II)的影响,为治疗SAP合并脓毒症休克患者的治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 随机挑选2015年9月—2017年10月佳木斯大学附属第一医院急诊科SAP合并脓毒症休克患者54例,其中男30例,女24例,平均年龄(48.3±17.8)岁,随机分为实验组即参附治疗组(27例)和对照组(27例)。纳入患者符合2016年多伦多大学普通外科最佳实践小组主持发布的急性胰腺炎管理临床实践指南(Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis)^[9]及2016年拯救脓毒症运动(SSC)制定的“2016年国际脓毒症和脓毒性休克管理指南”(Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock;2016)^[10]的诊断标准。符合临床伦理学标准,均取得患者或家属知情同意。

1.1.1 纳入标准 a、年龄≥18岁;b、符合SAP诊断标准:临床符合以下前3项特征中的2项,4~6项中的一项,即可诊断SAP:(1)与SAP相符合的腹痛;(2)腹部超声及CT检查符合胰腺炎影像改变;(3)血清淀粉酶和(或)脂肪酶指标超过正常值3倍;(4)基线

或在72h CRP≥150 mg/dl;(5)APACHE II评分≥8;(6)持续器官衰竭>48h(充分液体复苏后);c、符合脓毒症休克(sepsis 3.0标准)诊断标准:(1)存在感染的临床表现、实验室证据(如PCT增高)或影像学证据。(2)序贯器官衰竭评分(SOFA)评分≥2分;(3)患者充分的液体复苏仍存在持续的低血压,需使用升压药维持平均动脉压8.65 kPa以上,血乳酸2 mmol/L以上。

1.1.2 排除标准 治疗未超过7d死亡或出院;前6个月内接受过化疗者;有免疫系统疾病者;3个月内接受皮质激素或其他免疫抑制剂、免疫调节剂治疗者。

1.2 治疗方案 对照组根据2016年多伦多大学普通外科最佳实践小组主持发布的急性胰腺炎管理临床实践指南及2016年SSC发布的“脓毒症治疗指南”推荐的常规治疗方法治疗;积极处理原发病(如禁食水、胃肠减压等),早期目标导向液体复苏,运用血管活性药物^[11],充分的液体复苏及血管活性药物后循环仍不稳定时使用激素;早期抗感染,镇痛镇静治疗,控制血糖,肠外营养支持及病情稳定后早期肠内营养支持,主要脏器功能的支持治疗[包括气管插管呼吸机辅助通气、连续肾脏替代疗法(CRRT)治疗等]。参附组在西医常规治疗基础上加用参附注射液200 ml加入5%葡萄糖250 ml中静脉滴注,每天1次,持续7d。

1.3 检测指标 治疗的1d、3d、5d、7d进行APACHE II评分,APACHE II评分包括三部分即急性生理评分(APS)、年龄评分及慢性健康评分,APACHE II理论最高值为71分,APS评分包括12项生理指标,年龄评分为0~6分,慢性健康评分项目入院前需满足慢性器官功能不全,选择入ICU第1d、3d、5d、7d中24h内的最差值,评分越高提示病情越差。采患者外周血监测IL-10及HSP70蛋白表达(采用联科生物ELISA试剂盒)。标本收集:采集符合标准的住院患者的外周血,采集标准符合ELISA试剂相关要求。

1.4 统计学方法 使用SPSS 17.0统计软件分析,计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$,使用配对样本的 t 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 血清HSP70 实验组、对照组治疗后在第1d血清HSP70差异无统计学意义($P > 0.05$),在其余时间点实验组与对照组相比差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 血清IL-10 除第1d的IL-10外,实验组、对照组治疗后其余各时间点IL-10有明显差异,实验组与对照组相比明显降低,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表2。

表1 两组各时间点血清 HSP70 值 ($\bar{x} \pm s, \text{ng/ml}$)

组别	n	1 d	3 d	5 d	7 d
实验组	27	75.00±6.70	57.60±8.40	28.20±3.86	17.20±3.97
对照组	27	73.10±8.70	62.70±6.20	30.80±5.36	20.20±5.20
t		0.899	2.538	2.045	2.383
P		>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表2 两组各时间点 IL-10 值 ($\bar{x} \pm s, \text{pg/ml}$)

组别	n	1 d	3 d	5 d	7 d
实验组	27	31.40±3.70	32.50±4.80	25.90±7.28	21.60±5.80
对照组	27	31.60±13.80	36.60±4.70	32.80±8.40	27.00±6.00
t		0.073	3.171	3.226	3.362
P		>0.05	<0.01	<0.01	<0.01

2.3 APACHE II 评分 实验组、对照组治疗后各时间点 APACHE II 评分有明显差异,实验组与对照组相比较明显降低,差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表3。

表3 两组各时间点 APACHE II 评分 ($\bar{x} \pm s, \text{分}$)

组别	n	1 d	3 d	5 d	7 d
实验组	27	16.70±3.60	14.20±2.10	9.90±2.20	5.40±1.40
对照组	27	19.10±2.50	16.10±2.00	11.70±1.90	7.40±1.60
t		2.845	3.404	3.218	4.888
P		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

2.4 不良反应 本研究使用大剂量参附注射液治疗 SAP 合并脓毒症休克患者 27 例,静脉点滴后未出现相关并发症,且未见过敏反应。纳入研究的患者因为存在明显的继发性肝肾功能损害,药物引起的肝肾功能诊断存在困难,但实验组患者 APACHE II 评分改善明显,提示大剂量参附注射液安全性可靠,能否大剂量常规使用,还需要增加样本量,进一步指导临床用药。

3 讨论

近年来,在国内学者的不断研究下,中药治疗重症急性胰腺炎合并脓毒症休克患者的研究取得了较大的进展,参附注射液由中药党参和附子提取的有效成分制成,皂苷和乌头生物碱为主要化学成分。参附有回阳、救逆、益气、固脱的功能^[12],可改善心衰症状,以往主要在心血管疾病的治疗发挥作用^[13],近年来研究显示,参附注射液对重症急性胰腺炎合并脓毒症休克也具有一定的作用^[14],能够通过抑制炎症介质、改善微循环,从而对胰腺缺血再灌注损伤起到保护作用^[15];同时还能够促进胃肠蠕动、增强胃肠动力和调节肠道运动,改善因重症急性胰腺炎引起的腹痛、腹腔内高压等问题。

IL-10 作为一种多功能负性调节因子,主要由

Th2 细胞、活化的 B 细胞、单核细胞、巨噬细胞产生,它参与免疫细胞、炎症细胞等多种细胞的生物调节,在自身免疫性疾病、严重感染性疾病等各种疾病中发挥作用,近年来认为 IL-10 蛋白是一种免疫抑制蛋白,IL-10 的免疫抑制特性提示其可能应用于临床^[16]。IL-10 还具有强烈的消炎特性。对照组患者 IL-10 蛋白明显高于实验组,提示参附注射液能改善患者后期的免疫抑制状态,对照组中患者前中期出现蛋白表达的明显升高,考虑与早期的过度炎症反应有关。热休克蛋白 70(HSP70)是一类进化上高度保守的蛋白质家族。生理状态时协助多肽或蛋白质的正确转位、折叠和装配,起“分子伴侣”的作用;在应激状态下,HSP70 过表达或异位表达,作为一种自身抗原被免疫系统识别,诱发机体的保护性免疫应答,也可作为一种信号分子,在信号转导中发挥作用。近年来研究证实 HSP70 在自身免疫性疾病、传染病、动脉粥样硬化及感染的发病中均发挥重要的作用。实验组 HSP70 在治疗后明显低于对照组,差异有统计学意义,考虑参附注射液有可能降低机体过度保护性免疫应答的作用。患者实验组 APACHE II 评分明显优于对照组,提示参附注射液对 SAP 合并脓毒症患者有较好的临床疗效,作用机制与免疫调节有关。综上所述大剂量参附注射液治疗 SAP 合并脓毒症患者有利于患者临床症状的缓解及患者免疫功能的恢复,改善患者的 APACHE II 评分,促进疾病恢复,在一定程度上减少患者的 ICU 住院时间,降低了住院费用,并具有较好的安全性。

参考文献:

- [1] 吴璟奕,费健,毛恩强.急性胰腺炎流行病学研究进展[J].外科理论与实践,2015,20(3):270-273.
- [2] 覃纲.脓毒症休克发生 MODS 机制及治疗进展[J].右江民族医学院学报,2012,34(2):203-205.
- [3] 郭鹏威,王洁,林翔,等.血液灌流联合连续性血液净化治疗急性重症胰腺炎的临床研究[J].右江民族医学院学报,2014,36(5):720-721.
- [4] 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,2013,33(7):530-535.
- [5] 苏利国.乌司他丁联合生长抑素治疗重症急性胰腺炎患者疗效观察[J].右江民族医学院学报,2015,37(2):200-201,203.
- [6] 邹浩.肠内营养联合大黄对重症急性胰腺炎的临床疗效分析[J].右江民族医学院学报,2015,37(4):555-556,564.
- [7] 刘阳,孔立,范开亮,等.PICCO 监测下参附注射液对脓毒症休克早期血流动力学的影响[J].中国中医急症,2017,26(11):1993-1995.

- [8] 陈如康,吴伟黄,黄增峰,等. 参麦注射液联合尿蛋白酶抑制剂对创伤脓毒症患者免疫调理的临床观察[J]. 中国中西医结合外科杂志,2017,23(4):349-352,365.
- [9] A Greenberg, J Hsu, M Bawazeer, et al. Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis[J]. 2016, 59(2):128-140.
- [10] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016[J]. Intensive Care Medicine, 2017, 43(3):304-377.
- [11] Murphy PB, Paskar D, Parry NG. Implementation of an Acute Care Surgery Service Facilitates Modern Clinical Practice Guidelines for Gallstone Pancreatitis[J]. Journal of the American College of Surgeons, 2015, 221(5):975-981.
- [12] 王利华,黄利群,吕红博,等. 参附注射液的药理作用与临床应用[J]. 华北国防医药,2010,22(6):535-536.
- [13] 李睿,侯爱洁. 参附注射液治疗急性心肌梗死合并泵衰竭临床研究[J]. 中医药临床杂志,2017,29(11):1874-1877.
- [14] 范铁兵,杨志旭. 参附注射液治疗急性胰腺炎临床疗效观察[J]. 辽宁中医药大学学报,2013,15(5):185-187.
- [15] 邱泽亮,叶一萍,张宁,等. 参附注射液对严重脓毒症免疫调节的前瞻性研究[J]. 中华中医药学刊,2012,30(2):363-366.
- [16] 张康,钟运超,郭胜春,等. 恶性肿瘤患者外周血 IFN- γ 和 IL-10 水平与预后的关系[J]. 右江民族医学院学报, 2005,27(1):17-18.

收稿日期:2017-12-07;修回日期:2018-01-06

(上接第 47 页)

参考文献:

- [1] 朱穗京. 金黄色葡萄球菌感染及治疗现状研究进展[J]. 右江民族医学院学报,2012,34(2):223-224.
- [2] Hussain AA, Banzhaf CA, Themstrup L, et al. A case report of differentiating staphylococcal scalded skin syndrome and toxic epidermal necrolysis by optical coherence tomography[J]. Skin Res Technol, 2015, 21(3):363-365.
- [3] Handler MZ, Schwartz RA. Staphylococcal scalded skin syndrome: diagnosis and management in children and adults [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2014, 28(11):1418-1423.
- [4] 吴景良,陈丽莉,宗春光,等. 不同年龄段金黄色葡萄球菌烫伤样皮肤综合征患者临床分析[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志,2015,14(6):350-351.
- [5] 杨裕超. 小儿金黄色葡萄球菌烫伤样皮肤综合征临床分析[J]. 临床医学,2012,32(7):89-90.
- [6] 张静,罗春英. 葡萄球菌性烫伤样皮肤综合征 23 例误诊分析[J]. 中国皮肤性病学杂志,2015,29(3):321,332.
- [7] Inbal B, Karolyn AW, Katrina A, et al. Antibiotic sensitivity and resistance patterns in pediatric Staphylococcal scalded skin syndrome [J]. Pediatric Dermatology, 2014, 31(3):305-308.
- [8] 王珊珊,路永红. 表皮剥脱毒素与桥粒芯糖蛋白在葡萄球菌性烫伤样皮肤综合征中的作用[J]. 中国麻风皮肤病杂志,2014,30(10):602-604.
- [9] 李明勇,魏光辉,邱林,等. 葡萄球菌烫伤样皮肤综合征 177 例临床分析[J]. 中华皮肤科杂志,2012,45(6):431-433.
- [10] 柯华寿. 血清降钙素原在儿童脓毒症治疗及预后评估中的意义[J]. 右江民族医学院学报,2016,38(3):294-295.
- [11] Tseng HC, Wu WM, Lin SH. Staphylococcal scalded skin syndrome in an immunocompetent adult, clinically mimicking toxic epidermal necrolysis [J]. J Dermatol, 2014, 41(9):853-854.
- [12] 韦祝,刘向宇,罗勇奇,等. 374 例金黄色葡萄球菌烫伤样皮肤综合征患儿病原菌及其药敏试验结果[J]. 中国药师,2016,19(6):1099-1101.
- [13] 陆捷洁,吴伟伟,凌俊,等. 葡萄球菌烫伤样皮肤综合征 50 例临床及药敏分析[J]. 海南医学,2016,27(9):1457-1459.
- [14] 梁殿哲. 不同剂量糖皮质激素治疗金黄色葡萄球菌烫伤样皮肤综合征的临床分析[J]. 中国优生优育,2014,20(3):181-182.
- [15] 刘丽英. 40 例葡萄球菌烫伤样皮肤综合征患儿的抗菌药物应用分析[J]. 中国妇幼保健,2017,32(2):288-290.

收稿日期:2017-09-13;修回日期:2018-01-31