

中西医结合治疗重症急性胰腺炎的几个热点问题

夏庆, 邓力珩

四川大学华西医院 中西医结合科 (成都 610041)

【摘要】 重症急性胰腺炎(SAP)是公认的危重难治性疾病。病死率高达36%~50%。近年来,中西医结合治疗重症急性胰腺炎(SAP)取得了显著进展,但一些制约疗效进一步提高的难点成为当前关注的热点问题。其主要体现在中西医结合治疗SAP的确切疗效未确立和治疗方案的不统一,对SAP病情的评估和严重程度的预测尚无简便易行的指标,一些新技术和具有争议的治疗方法尚缺乏高质量的循证医学证据,中医药治疗SAP的机制尚未阐明。因此,现阶段从事中西医结合治疗SAP的方向应是中西医有机结合,加强多学科合作,统一认识,推行中医药临床路径;继续深入研究早期评估和预测病情严重程度的指标,提高诊疗水平;联合开展基础和临床方面研究,探明中医药治疗SAP的机制,寻找最佳的治疗方案,改善预后。

【关键词】 重症急性胰腺炎 中西医结合治疗 热点

Hot Issues on the Treatment of Severe Acute Pancreatitis by Integrated Traditional Chinese and Western Medicine

XIA Qing, DENG Li-hui. Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

【Abstract】 Severe acute pancreatitis (SAP) is recognized as critical refractory disease. The case fatality rate of SAP is as high as 36%-50%. Although significant progress has been achieved on the treatment of severe acute pancreatitis (SAP) by Integrated Traditional Chinese Medicine (TCM) and Western Medicine (WM), there still exist some difficulties hindering the further improvement of therapeutic efficacy. The hot issues includes: unconfirmative curative effects and diverse treatment principles, complicated predictive scoring systems and inaccurate markers for the severity stratification, unproved new therapeutic tools and controversial methods waiting more high qualified evidence, unclarified mechanism of Integrated TCM and WM. In order to overcome the difficulties, we aim to launch the clinical pathway of Integrated TCM and WM, to strengthen the unity of multidisciplinary cooperation. We also need to keep the efforts on screening the markers for early evaluation and prediction of disease severity, improving the diagnosis and treatment, exploring the mechanism of Traditional Chinese Medicine in treating SAP with more high quality basic and clinical research. Based on these efforts, we could provide better treatments and prognosis for SAP patients.

【Key words】 Severe acute pancreatitis Treatment of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hot issue

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是公认的危重难治性疾病。发病初期的多脏器功能不全及中后期的感染并发症是患者死亡的主要原因。按新版的亚特兰大分类标准^[1],以伴发持续48 h以上的器官功能衰竭作为诊断标准的SAP的病死率高达36%~50%^[2]。根据祖国医学经典著作对类似本病的描述,本病属于“脾心痛”、“脾热病”、“结胸病”的范畴。病位涉及脾胃、肝胆、肠腑,病势危重时累及多脏器。多种病因导致气郁、湿热、实热、血瘀之实邪结聚于脾胃肝胆,致腹痛、呕吐、腹胀、肠腑不通等症候,以“少阳阳明合病”为主要特点,治疗上普遍以通里攻下法为主,辅以疏肝理气、

清热除湿、活血化瘀等治法。我国临床治疗SAP采用在西医治疗基础上有机结合中医治疗(中西医结合方法),已有近半个世纪时间。我校华西医院运用中西医结合的方法治疗SAP也已有30年的历史,为国内收治AP最多的医疗机构,是医院具有显著特色和疗效优势的临床项目。华西医院在国内率先运用中医热病理论概括急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)病因证候类型和病机传变规律,以卫气营血和脏腑辨证为基础,辨病与辨证、分期与分型相结合的辨证论治体系,形成了益气养阴、活血化瘀、清热解毒、通里攻下四大治法的理论及治疗原则,采取针药结合、中药内服与外敷共用、口服与结

肠灌洗同施的多种中医药特色治疗手段,结合西医治疗技术和研究进展,形成了完善的中西医结合综合治疗方案^[3],获得了较好的疗效。

尽管中西医结合治疗 SAP 被公认为是中医药治疗危急重症成功的典型范例,但仍然有一些制约疗效的难点,影响疗效进一步提高,并成为当前关注的热点问题。为此,本研究对当前的一些热点问题进行探讨,以期有助于提高临床治疗 SAP 的疗效。

1 中西医结合疗效的确立和治疗方案的优化

中西医结合治疗 SAP 的疗效已得到国内学术界的肯定,但是,由于 SAP 病情的危重性、无特异性治疗手段和综合治疗方案的复杂性,临床上很难设计一项完善的多中心随机双盲对照试验,迄今为止尚无一项目设计完好的证明中医药疗效的大样本研究报告发表,而目前对中西医结合治疗 SAP 疗效的评估主要建立在既往开放性临床试验或设计欠缺的对照研究上。另一方面,SAP 的内外科属性还有较大的争议,在国内学术界尚存在外科、内科、中西医结合不同领域对疾病的认识和治疗观点的差异,患者可能收治在医院不同的临床科室,治疗方案也不尽相同,疗效和治疗费用自然存在较大的差异。因此,上述二方面因素不仅制约进一步提高疗效,降低病死率,也不利于降低治疗费用、节约卫生资源。解决这些问题的关键在于整合各科的资源优势和治疗手段、优势集成,构建新的综合救治新模式,形成优化统一的治疗方案。要开创这一领域,必须以建立完善统一的中西医结合治疗方案为工作基础,而其中中医药治疗方案本身的优化尤显重要。

中华医学会消化病学分会早在 2003 年就制定了《中国急性胰腺炎诊治指南(草案)》,卫生部也在 2009 年制定了《轻症急性胰腺炎临床路径》。2009 年全国开始推行中医药临床路径工作,以国家中医药管理局重点专科专病优化的诊疗方案为开发基础,本着“以病为纲,以证为目,纲目并举”的基本原则,规范中医临床诊疗流程,使之成为标准化的治疗模式^[4]。自此项工作开展以来,中医临床路径在促进住院诊疗过程管理标准化、规范化,规范中医药人员的医疗行为,促进医疗法规和规章制度的落实,有效降低住院天数,控制医疗费用过度增长,提高患者对中医药的满意度等方面初显成效^[5-8]。华西医院中医外科作为卫生部国家临床重点专科,承担了轻症 AP 全国协作组的牵头工作,主持了这一优势病

种诊疗方案制定、中医临床路径完善的实施工作。在收集资料、充分循证的基础上,结合本单位及全国 15 家协作单位治疗 AP 的经验制定了轻症 AP 中医临床路径与诊疗方案。本课题组陈炜炜等^[9]对采用制定的中医临床路径组与非路径组治疗 MAP 的各项预后指标和费用进行了对比分析,得出实施 MAP 中医临床路径,能够在保证疗效的基础上缩短平均住院时间、降低医疗成本、提高患者满意度的结论。此中医临床路径经全国专家组的审核、认可,认为本路径具有良好的规范性与可信度,可在全国范围内推行^[9]。

2 病情评估和严重程度的预测

AP 具有起病急、变化快的特点,有 20%~30% 的患者病情凶险复杂,病死率高,历来属于全球医学界的难题^[10]。进一步降低 SAP 病死率的关键在于及时判断病情严重程度,尽早识别 SAP 并进行干预。但是,入院时大部分患者临床特征不典型,很难从临床特征及时准确地判断病情的轻重。既往对病情的评估多依赖于评分系统,如 Ranson 评分^[11]、APACHE II 评分^[12],但这些评分系统分别包含数个项目,计算复杂,使用不便捷,不利于临床医生迅速判断病情。而新的评分系统,如 BISAP 评分^[13],与经典的评分系统相比较,在预测病情严重程度的准确性方面没有显著优势^[14,15]。这些缺点限制了各评分系统的临床应用,甚至还可能使一部分发展迅速的危重患者错过最佳的治疗时机。我们对各种 SAP 早期影像学评分对早期 SAP 患者假性囊肿形成的预测价值进行了比较,结果提示:CT 胰外炎症评分(extrapancreatic inflammation on CT score, EPIC)能早期很好的预测假性囊肿的形成^[16],有助于对 SAP 局部并发症的预测。

许多专家学者致力于筛选预测病情的单个指标。新版的亚特兰大分类标准^[1]和美国 AP 指南^[15]已将肥胖指数、尿素氮、肌酐、红细胞压积、C 反应蛋白、降钙素原等临床指标作为预测病情严重程度的单个指标。利用国内患者较多的资源优势,研究简便易行、准确可靠的新的预后判断指标体系,早期及时筛选出真正危重的患者,采取积极的救治方法和手段,对于降低 SAP 总体病死率具有十分重要的意义。我们的研究分析发现,发病前有一一次性大量饮酒史^[17]、入院时存在高甘油三酯血症^[18]与预后不良有关。最新的 Meta 分析表明尿胰蛋白酶激活肽(trypsinogen activation peptide, TAP)可作为

入院时预测 AP 病情严重程度的指标^[18]。应急性血糖升高是许多危急重症的重要特征,为此我们探讨了 SAP 患者入院时不同水平血糖对其相关预后的影响,结果显示入院时高血糖常提示患者病情较重,预后不良^[19]。

3 中医药疗效机制的研究

为进一步探讨中医药疗效机制,应联合开展基础和临床方面研究,阐明中医药治疗 SAP 的机制。目前普遍认为 AP 发病机制的早期事件位于胰腺腺泡细胞内,在疾病的起始阶段,由各种病理性因素(如酒精源性、胆源性)引起胰腺腺泡内酶原活化,导致腺泡细胞自身消化损伤,继而募集炎症细胞,造成局部和全身炎症反应。造成 SAP 发生发展的机制,主要存在“腺泡细胞钙超载”、“微循环障碍”、“自由基损伤”、“超强炎症反应”等观点和假说^[20]。中药的治疗作用具有多环节多靶点的效应,其机制包括对胃肠动力、肠道屏障功能、细胞因子和炎症介质、微循环和血液流变性、胰酶活性的影响和保护等诸多方面。我科针对上述发病机制,从几个方面探索了中医药治疗 AP 的疗效机制。

在国内,以通里攻下法为主治疗 SAP 的中医中药疗法已取得共识,具体方药有大承气汤、清胰汤、单味大黄等,而我科在长期临床实践中运用的柴芩承气汤旨在通里攻下、疏肝理气、清热除湿之功效^[3]。在国家自然科学基金、高等学校博士点基金等基金资助下,我们研究发现^[21-26];柴芩承气汤提高细胞生存率,对 AP 大鼠胰腺腺泡细胞的保护作用,可能与降低不同程度 AP 大鼠腺泡细胞胰酶活性、减轻细胞内钙超载有关;究其分子机制,我们以往的研究显示柴芩承气汤抑制了 CCK1 受体表达并提高内质网钙-ATP 酶 2(SERCA2)表达,降低 CCK-8 诱导的钙超载。

六合丹是我院已故名医吴介诚先生的家传名方,现为医院院内制剂,该方主要由生大黄、生黄柏、白芨、薄荷、白芷等 9 味中药组成,外敷可消炎、镇痛、促进血液循环、减轻肿胀。六合丹作为传统中药外敷治疗 AP 已有 20 余年,临床疗效显著。我们的实验已证实六合丹外敷有助于改善 AP 大鼠微循环障碍^[27]。为了提高疗效,节约资源,我们制备了直径小于 200 μm 的微米六合丹,并探讨微米六合丹外敷对 AP 大鼠氧化应激及炎症反应水平的影响,进一步从炎症反应及氧化应激水平方面来探讨微米六合丹治疗 AP 的作用机制。结果显示^[28],微米六

合丹外敷有助于减轻实验大鼠 AP 过氧化损伤和炎症反应。但是,微米六合丹外敷 72 h 的治疗并没有明显改善胰腺组织的病理损伤,说明单一六合丹的短时间治疗还不足以改变胰腺本身的病理结局,这还有待于多种剂量、更长时间的治疗观察,同时也提示 AP 及其诱发的炎症-应激损伤过程需要多层次、多途径的干预与综合治疗。

足三里穴是临床调控胃肠功能最常用的穴位之一,已应用于 AP 的临床治疗。研究表明针刺“足三里”能促进胃肠蠕动、改善 AP 患者的胃肠动力,缓解 AP 并发的麻痹性肠梗阻,改善肠道黏膜通透性,并能降低胰腺炎大鼠血清促炎因子,减轻胰腺病理损伤^[29, 30]。我们的研究通过观察电针“足三里”对 ANP 模型大鼠胃肠道黏膜血流量及血中的内皮素-1(ET-1)、一氧化氮(NO)、血栓素 B2(TXB2)、6-酮-前列腺素 F1 α (6-K-PGF1 α)影响,探讨电针保护 AP 早期胃肠功能的效果及其机制,结果显示,电针穴位“足三里”可显著改善胃肠黏膜血流量,其改善胃肠血流状况可能与调节血管活性物质 ET-1、NO、TXB2、6-K-PGF1 α 水平变化有关^[31]。

4 新技术和具有争议的治疗方法

随着基础和临床研究的不断深入,一些新技术和新方法开始用于临床,如经十二指肠镜逆行胆胰管造影(ERCP)和在 ERCP 基础上的内镜下乳头括约肌切开术(EST)的疗效已获较强循证证据。最新指南^[17]推荐,AP 患者合并急性胆管炎应于入院 24 h 内行 ERCP 术;缺乏实验室检查和临床胆道梗阻证据的胆源性胰腺炎患者无需早期行 ERCP 术;对于无胆管炎和/或黄疸的患者,若高度怀疑胆道微结石,可行磁共振胰胆管造影(MRCP)或超声辅助诊断。今后,我们将通过临床试验,研究在原有中西医结合治疗方案基础上,运用该技术手段能否进一步降低病死率。但是对于还有争议的治疗方法,如发病最多的胆源性胰腺炎患者在不伴感染和胆管炎的情况下,如何运用 ERCP/EST 以进一步提高疗效,还需通过规范的临床研究获取证据。

目前已有多种血液净化技术用于 SAP 的治疗,并取得了一定的疗效。但是,血液净化治疗尚无定论,目前倾向于早期连续性高容量血滤,但血滤方式的选择及血滤持续时间均需进一步研究;适合的置换液剂量也尚未统一。总之,对持续血液滤治疗 SAP 疗效,目前缺少大规模、前瞻性、多中心的临床研究。

还有一些新技术的运用,如微创治疗等,还需在临床实践中,通过科学的设计获取提高疗效的循证医学证据。

综上所述,我们通过对当前的一些热点问题进行探讨,拟在前期研究的基础上,以原有的中西医结合治疗方法为基础,整合各科的资源优势和治疗手段、优势集成,构建新的综合救治新模式,规范、优化中西医结合治疗方案;研究早期、便捷、易于推广的危重患者识别指标体系,及时筛选出病情危重的患者进行综合救治;加强多学科合作,联合开展基础和临床方面研究,积极开展新技术,通过临床试验,寻找最佳的治疗方案,提高诊疗水平、改善预后。

参 考 文 献

- Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, *et al.* Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*, 2013; 62(1): 102-111.
- Vege SS, Gardner TB, Chari ST, *et al.* Low mortality and high morbidity in severe acute pancreatitis without organ failure: a case for revising the Atlanta Classification to include “moderately severe acute pancreatitis”. *Am J Gastroenterol*, 2009; 104(3): 710-715.
- 夏庆, 黄宗文, 蒋俊明等. 以“益活清下”为主的中西医结合综合疗法治疗重症急性胰腺炎 1161 例疗效报告. *中西医结合学报*, 2006; 13(3): 131-134.
- 刘善军, 梁珂, 黄良敏等. 实施中医临床路径可行性分析. *中国医疗前沿*, 2011; 6(10): 94, 62.
- 王金英. 慢性肾衰中医临床路径的研究. *时珍国医国药*, 2012; 23(11): 2829-2831.
- 陈梅, 陶敏, 董勤等. 小儿性早熟的中医临床路径研究. *浙江中医药大学学报*, 2013; 37(5): 532-534.
- 邹旭, 周袁申, 潘光明等. 慢性心力衰竭中医临床路径的回顾性分析. *中华中医药杂志*, 2011; 26(6): 1415-1418.
- 吴兵, 张声生, 李帷等. 溃疡性结肠炎中医临床路径的实施评价研究. *北京中医药*, 2013; 32(6): 418-420.
- 陈炜炜, 万美华, 林子琦等. 急性胰腺炎中医临床路径的卫生经济学评价. *四川大学学报(医学版)*, 2013; 44(6): 966-969.
- 中华医学会消化病分会胰腺疾病学组. 中国急性胰腺炎诊治指南. *中华消化杂志*, 2013; 33(4): 217-222.
- Ranson JH, Pasternack BS. Statistical methods for quantifying the severity of clinical acute pancreatitis. *J Surg Res*, 1977; 22(2): 79-91.
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, *et al.* APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*, 1985; 13(10): 818-829.
- Wu BU, Johannes RS, Sun X, *et al.* The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut*, 2008; 57(12): 1698-1703.
- Papachristou GI, Muddana V, Yadav D, *et al.* Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*, 2010; 105(2): 435-441.
- Wu BU, Johannes RS, Sun X, *et al.* Early changes in blood urea nitrogen predict mortality in acute pancreatitis. *Gastroenterology*, 2009; 137(1): 129-135.
- 金涛, 林子琦, 薛平等. 多种 CT 评分对早期重症急性胰腺炎患者假性囊肿形成的预测价值比较. *四川大学学报(医学版)*, 2013; 44(6): 970-973.
- Tenner S, Baillie J, Dewitt J, *et al.* American college of gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*, 2013; 108(9): 1400-1415.
- Deng L, Xue P, Huang L, *et al.* Binge drinking aggravates the outcomes of first-attack severe acute pancreatitis. *Pancreas*, 2010; 39(2): 149-152.
- 张潇颖, 林子琦, 薛平等. 重症急性胰腺炎患者初期合并不同水平高血糖的临床研究. *四川大学学报(医学版)*, 2013; 44(6): 974-977.
- Deng LH, Xue P, Xia Q, *et al.* Effect of admission hypertriglyceridemia on the episodes of severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*, 2008; 14(28): 4558-4561.
- Huang W, Altaf K, Jin T, *et al.* Prediction of the severity of acute pancreatitis on admission by urinary trypsinogen activation peptide: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*, 2013; 19(28): 4607-4615.
- Sah RP, Dawra RK, Saluja AK. New insights into the pathogenesis of pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*, 2013; 29(5): 523-530.
- Xue P, Deng LH, Zhang ZD, *et al.* Effect of Chaiqinchengqi decoction on sarco/endoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase mRNA expression of pancreatic tissues in acute pancreatitis rats. *World J Gastroenterol*, 2008; 14(15): 2343-2348.
- 薛平, 邓力琿, 张肇达等. 柴苓承气汤减轻急性胰腺炎大鼠胰腺钙超载的机制研究. *中西医结合学报*, 2008; 6(10): 1054-1058.
- 邓力琿, 杨晓楠, 黄蕾等. 柴苓承气汤对急性胰腺炎大鼠腺泡细胞外分泌功能的影响. *四川大学学报(医学版)*, 2008; 39(4): 555-557, 566.
- 邓力琿, 杨晓楠, 夏庆. 柴苓承气汤对急性胰腺炎大鼠胰腺腺泡细胞的保护作用及其机制初探. *中西医结合学报*, 2008; 6(2): 176-179.
- 彭小航, 赵先林, 刘怡玲等. 不同六合丹外敷对急性胰腺炎大鼠血浆 TXB_2 、6-keto-PGF $_{1\alpha}$ 的影响. *山东中医药大学学报*, 2013; 37(3): 251-256.
- 彭小航, 黄伟, 竹林等. 微米六合丹外敷对急性胰腺炎大鼠氧化应激及炎症反应水平的影响. *四川大学学报(医学版)*, 2013; 44(6): 978-981.
- 王新宇. 电针治疗急性胰腺炎及对患者肠道通透性的影响. *中国针灸*, 2007; 27(6): 421-423.
- 薛奇明, 李宁, 薛平等. 电针“足三里”对急性胰腺炎大鼠血清促炎因子及腺核因子- κ B 活性的影响. *针刺研究*, 2011; 36(4): 272-277.
- 白璐, 朱林, 唐文富等. 电针“足三里”调控急性坏死性胰腺炎大鼠胃肠道血流量的机理研究. *四川大学学报(医学版)*, 2013; 44(6): 982-988.

(2013-09-18 收稿, 2013-10-08 修回)

编辑 沈进