

川芎嗪治疗胰腺相关性肺损伤临床疗效研究

周 兰,周发春[△]

(重庆医科大学附属第一医院急诊科 400016)

摘要:目的 探讨早期在重症急性胰腺炎(SAP)患者中使用川芎嗪(TMP)能否改善氧和,降低肺损伤发生率,提高生存率及缩短住院时间。**方法** 将该院 42 例 SAP 患者分为两组,对照组(C 组)21 例,采用 SAP 常规治疗联合呼吸支持治疗;川芎嗪组(TMP 组)21 例,采用 SAP 常规治疗、呼吸支持治疗、川芎嗪治疗。**结果** 气管插管 C 组共 6 例(28.57%),而 TMP 组仅为 3 例(14.28%);急性呼吸窘迫综合征(ARDS)C 组 9 例(42.86%),TMP 组为 6 例(28.57%),两组患者中,接受气管插管有创呼吸机支持治疗人数比较差异有统计学意义($P < 0.05$);C 组生存率为 80.95%,住院时间为(21.6±7.3)d,而 TMP 组生存率为 85.71%,住院时间仅(17.9±6.4)d,两组患者在生存率方面比较差异无统计学意义($P > 0.05$),在平均住院时间上,TMP 组具有明显优势($P < 0.05$)。**结论** 早期 TMP 干预,明显减少气管插管率,有效降低 ARDS 发生率,缩短住院时间,但并未提高生存率。

关键词:胰腺炎,急性坏死性;呼吸窘迫综合征,成人;川芎嗪

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.03.010

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)03-0283-02

Clinical research of tetramethylpyrazine for treating severe acute pancreatitis

Zhou Lan, Zhou Fachun[△]

(Department of Emergency, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: **Objective** To investigate whether the early use of tetramethylpyrazine(TMP) could improve the oxygenation, reduce the rate of pulmonary lesion, increase the survival rate and shorten the hospital days in the patients with severe acute pancreatitis (SAP). **Methods** A total of 42 patients with SAP were randomly divided into the control(C) group(21 cases, receiving the conventional treatment combined with the respiratory support treatment). The TMP group(21 cases, receiving the conventional treatment, respiratory support and TMP treatment). **Results** In the C group, 6 cases were intubated(28.57%), 9 cases were acute respiratory distress syndrome(ARDS)(42.86%), the survival rate was 80.95%, the average hospitalization was(21.6±7.3)d; in the TMP group, 3 cases were intubated(14.28%), 6 cases were ARDS(28.57%), the survival rate was 85.71%, the average hospitalization was(17.9±6.4)d. The survival rate had no statistical difference between the two groups($P > 0.05$). In addition, the TMP group was superior to the C group in the average hospital days. **Conclusion** Early TMP intervention significantly reduced the rate of endotracheal intubation and the occurrence rate of ARDS, shorten the hospital days, but without increasing the survival rate.

Key words: pancreatitis, acute necrotizing; respiratory distress syndrome, adult; tetramethylpyrazine

重症胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是 ICU 常见疾病,是胰酶在胰腺内激活后织自身消化、水肿、胰腺出血坏死的急性化学性炎症,病情严重,常继发感染、肺损伤等多种并发症,病死率高,预后较差。SAP 的病死率近年来居高不下,达 30%^[1]。SAP 高病死率与并发症的出现有密切关系。急性呼吸窘迫综合征(ARDS)是 SAP 最常发生的胰外器官并发症^[2-3],SAP 发病后第一周内死亡的患者中,60%死于 ARDS^[4-5]。对 SAP 患者,本研究主要探讨早期使用川芎嗪(tetramethylpyrazine, TMP)干预,对气管插管率、ARDS 发生率、合并其他器官功能障碍发生率、生存率、住院时间等指标统计学分析其优劣,旨在为临床 SAP 患者早期接受 TMP 治疗提供一定参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本院 2010 年 8 月至 2012 年 8 月 SAP 患者 42 例,其中,男 27 例,女 15 例,平均年龄(38.6±17.4)岁。其中胆道系统性 27 例,高三酰甘油性 11 例,其他 4 例。纳入标准:(1)年龄大于 18 岁;(2)诊断 SAP 后 24 h 内;(3)未

使用呼吸机辅助治疗者;排除标准:(1)活动性胃肠出血、意识障碍不能配合、合并多器官功能衰竭、自身气道解剖结构异常等;(2)需要紧急插管维持生命者(重度 ARDS、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100 \text{ mm Hg}$ 等);(3)合并其他系统慢性疾病(结核、肿瘤等)。患者分为对照组(C 组)21 例、TMP 组 21 例。两组患者年龄、性别比例、基础疾病、急性生理性及慢性健康状况评分 II (acute physiology and chronic health evaluation, APACHE II)等基线水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者基线水平比较($n=21$)

组别	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	男/女(n/n)	胆源性 [$n(\%)$]	APACHE II 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)
C 组	37.5±17.4	13/8	14(67)	14.1±7.1
TMP 组	38.4±19.6	14/7	13(62)	15.6±6.4

1.2 方法

1.2.1 初始动脉血气分析 两组患者在接受药物治疗前,行

动脉血气分析(鼻导管吸氧 5 L/min),客观监测患者治疗前呼吸功能,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 2 初始动脉血气分析($\bar{x}\pm s, n=21$)

组别	pH	PaO ₂ /FiO ₂ (mm Hg)	PaCO ₂ (mm Hg)
C 组	7.36±0.32	247.0±51.3	35.0±12.8
TMP 组	7.34±0.43	238.0±47.6	34.0±14.6

1.2.2 治疗方法 两组患者在入院后均立即予禁饮禁食、抑酸抑酶、胃肠减压、抗生素及纠正休克等常规治疗,并使用 5 L/min 吸氧呼吸支持治疗。TMP 组:患者纳入该组后立即予 TMP 治疗剂量 100 mg/kg,每日 1 次,治疗周期为 7 d,如在接受 TMP 治疗过程中患者出现不耐受,立即停止该治疗。

1.2.3 气管插管指征 (1)呼吸或心搏骤停;(2)需大剂量镇静;(3)呼吸频率小于 10 次/分或大于 40 次/分;(4)顽固性低氧(氧和指数小于 100 mm Hg);(5)意识障碍加重、昏迷等。

1.2.4 观测终点事件 记录两组患者气管插管率、ARDS 及脏器功能不全发生率、生存率、住院时间。

1.3 统计学处理 采用 SPSS10.0 软件进行统计分析,计量资料数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多样本均数间比较使用单因素 ANOVA,先行方差齐性检验,方差不齐,两两比较采用 SNK-*q* 检验,方差不齐,采用秩和 Kruskal-Wallis H 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 呼吸支持治疗 C 组患者使用鼻导管吸氧平均时间为(6.5±4.2)d,治疗过程中行气管插管患者 6 例(28.57%),平均通气时间(4.2±2.5)d;而 TMP 组患者使用鼻导管吸氧平均时间为(5.6±2.1)d,治疗过程中气管插管患者为 3 例(14.28%),平均通气时间(3.5±1.2)d,两组患者中,接受气管插管有创呼吸机支持治疗的人数差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 两组患者呼吸支持治疗比较($n=21$)

组别	鼻导管吸氧 (d, $\bar{x}\pm s$)	气管插管 [$n(\%)$]	有创通气 (d, $\bar{x}\pm s$)
C 组	6.5±4.2	6(28.57)	4.2±2.5
TMP 组	5.6±2.1	3(14.28)*	3.5±1.2

*: $P<0.05$,与 C 组比较。

2.2 临床并发症分析 在治疗过程中,两组均有患者出现顽固性低氧血症特征性肺损伤表现,C 组中发生 ARDS 9 例(42.86%);TMP 组中发生 ARDS 患者为 6 例(28.57%),与 C 组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。C 组患者中 11 例患者合并 1 个或以上其他脏器功能障碍 7 例(33.33%),TMP 组中 6 例(28.57%),与 C 组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.3 研究终止事件 患者愈后出院或死亡,视为研究终止,C 组患者生存 17 例(80.95%),死亡 4 例,平均住院时间(21.6±7.3)d;TMP 组生存患者 18 例(85.71%),死亡 3 例,平均住院时间(17.9±6.4)d;两组患者在生存率方面差异无统计学意义($P>0.05$),在平均住院时间上,TMP 组具有明显优势($P<0.05$)。

3 讨 论

胰腺相关性肺损伤是 SAP 导致机体炎症细胞释放大量的炎

症介质,引起肺微血管通透性增高和肺泡上皮损伤,大量血管内液渗透至肺间质和肺泡内,从而引起肺泡内和肺间质大量积液,最终导致急性、进行性呼吸衰竭^[6]。国外 ARDS 每年发生率为 80 例/10 万,病死率其高达 40%以上^[7-8]。即使随着呼吸支持及药物治疗的进展,其病死率仍高达 44.3%^[9]。

可见,肺损伤是 SAP 重要的致死原因。因此,以 APALI 研究对象,深入探讨 SAP 后发生肺损伤机制和防治措施,不仅改观 SAP 的预后,更可为众多原因引起的肺外型 ARDS 的防治提供新思路和新策略。

3.1 TMP 在 SAP 后阻断 ARDS 的发生发展具有显著优势 TMP 化学名为四甲基吡嗪,系是从伞型草本植物中提取的一种生物碱单体,为一种新型钙离子拮抗剂。具有抑制内皮素-1 的表达与释放、抑制血小板聚集、抑制 TXA₂ 的合成及促进 PGI₂ 和 PGE₁ 的产生,具有增加溶酶体膜的稳定性、改善血流状态及增加脏器血流量的作用^[10-11]。同时,还具有很强的抗氧化作用及典型的钙通道阻断剂特性。使细胞内钙浓度维持在生理许可范围内,阻断细胞内钙超载,避免引起组织细胞损伤^[12]。近年来,TMP 在应激后清除全身炎症介质的作用日益受到重视,本研究就其在 SAP 后对器官功能尤其是肺组织的调节作一探讨,结果显示,在 TMP 干预组,ARDS 的发生率显著低于对照组,作者推测原因如下:(1)SAP 的特点为全身炎症因子大量释放;(2)肺损伤的本质为全身炎症反应在肺部的表现^[13],因此是肺组织是 SAP 后首位靶器官;(3)TMP 显著的抗炎介质释放的作用令其在 SAP 后阻断 ARDS 的发生发展具有显著优势,降低全身炎症反应水平的同时也减少其他靶器官损害;同时可缩短住院时间且价格低廉,可节省医疗成本。

3.2 TMP 不降低有创通气时间 诊断为 SAP 后 24 h 内的患者为本实验对象,大多数肺功能尚可患者,两组间插管率虽有差异,但插管后有创通气时间统计学相等,作者认为可能是预先设定了一致的呼吸支持条件及中转插管指征,当研究对象需要接受有创呼吸治疗时,肺部功能障碍程度相似,故后续呼吸支持治疗无明显差异。

3.3 本研究局限性 本研究通过全身炎症反应将 SAP 与 ARDS 相关联,但在研究中,并未涉及 TMP 对外周血炎症因子(如肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-1 β 等)的调控,可进一步证实 TMP 改善 ARDS 是否通过炎症因子信号通路;此外,本研究只针对了 TMP 与 ARDS 相关性的现象及可能机制的描述,仅从抗炎角度水平单一角度进行研究,而 ARDS 的发生与凝血系统、肺毛细血管内皮细胞作用等多方面相关。总之,对于早期积极的使用 TMP 所带来利弊,需要更科学的实验设计和更广泛的样本量。

参考文献:

- [1] Greer SE, Burchard KW. Acute pancreatitis and critical illness: a pancreatic tale of hypoperfusion and inflammation[J]. Chest, 2009, 136(5): 1413-1419.
- [2] Pastor CM, Matthay MA, Frossard JL. Pancreatitis-associated acute lung injury: new insights[J]. Chest, 2003, 124(6): 2341-2351.
- [3] De Campos T, Deree J, Coimbra R. From(下转第 287 页)

癌基因,由 4 个外显子和 16 个内含子组成。SALL4 基因编码的蛋白质属于 C2H2 型锌指转录子,定位于细胞核内^[4-5]。近年来研究发现,SALL4 基因是维持胚胎干细胞功能的重要调控基因,其通过 Pous1f1 调节胚胎干细胞和早期胚胎的发育,在维持胚胎干细胞的多能性和自我更新中具有重要作用^[6]。多项研究表明,SALL4 的表达与遗传性疾病、白血病及一些肿瘤疾病的发生发展有密切关系^[7-8]。

本研究通过 RT-PCR 检测 56 例宫颈癌和 35 正常宫颈组织中 SALL4 的表达,发现宫颈癌组织 SALL4 mRNA 表达高于正常宫颈组织($P < 0.01$),免疫组化结果在蛋白质水平上证实了这一点,宫颈癌组织中 SALL4 基因高表达,提示宫颈癌组织中可能含有表达 SALL4 的宫颈癌干细胞,肿瘤干细胞假说认为只有小部分肿瘤细胞可以产生肿瘤并维持肿瘤生长及异质性,是肿瘤发生、发展、转移和复发的根源^[9-10],作为胚胎干细胞的标志物,SALL4 在肿瘤组织中的高表达表明宫颈细胞的癌变过程可能与胚胎基因的激活密切相关,也有研究者认为这是干细胞致癌的一种证据^[11],SALL4 与宫颈癌的发生密切相关。本研究根据免疫组化结果进一步分析了宫颈癌组织中 SALL4 的表达与临床病理资料间的关系,发现 SALL4 的阳性表达与宫颈癌的分化状态相关,低分化阳性率高于中、高分化($P < 0.05$),但与宫颈癌患者的年龄、肿瘤大小、宫颈癌的病理类型、临床分期及有否淋巴结转移无关,说明 SALL4 不仅参与了宫颈癌的发生,还可能与宫颈癌的预后关系密切。

综上所述,胚胎干细胞的标志物 SALL4 在宫颈癌组织中表达增加,提示宫颈癌中可能存在肿瘤干细胞,宫颈癌的发生可能与肿瘤干细胞关系密切,进一步分析发现 SALL4 的阳性表达与宫颈癌的分化状态相关,表明 SALL4 可能在宫颈癌的发生发展过程中有重要作用。

参考文献:

- [1] Melton C, Judson RL, Blelloch R. Opposing microRNA families regulate self-renewal in mouse embryonic stem cells[J]. *Nature*, 2010, 463(7281): 621-626.
- [2] Iwasaki H, Suda T. Cancer stem cells and their niche[J].
- [3] Surbatovic M, Jovanovic K, Radakovic S, et al. Pathophysiological aspects of severe acute pancreatitis-associated lung injury[J]. *Srp Arh Celok Lek*, 2005, 133(1/2): 76-81.
- [4] Steer ML. Relationship between pancreatitis and lung diseases[J]. *Respir Physiol*, 2001, 128(1): 3-6.
- [5] Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994, 149(3 Pt 1): 818-824.
- [6] Milberg JA, Davis KP, Steinberg KP, et al. Improved survival of patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS): 1983-1993[J]. *JAMA*, 1995, 273(4): 306-309.
- [7] Doyle RL, Szaflarski N, Modin GW, et al. Identification of

Cancer Sci, 2009, 100(7): 1166-1172.

- [3] Naucler P, Ryd W, Tornberg S, et al. Efficacy of HPV DNA testing with cytology triage and/or repeat HPV DNA testing in primary cervical cancer screening[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2010, 101(2): 88-99.
- [4] Al-Baradie R, Yamada K, St Hilaire C, et al. Duane radial ray syndrome(Okhiro syndrome) maps to 20q13 and results from mutations in SALL4, a new member of the SAL family[J]. *Am J Hum Genet*, 2002, 71(5): 1195-1199.
- [5] Yang J, Gao C, Chai L, et al. A novel SALL4/OCT4 transcriptional feedback network for pluripotency of embryonic stem cells[J]. *PLoS One*, 2010, 5(5): e10766.
- [6] Kobayashi D, Kuribayashi K, Tanaka M, et al. SALL4 is essential for Cancer cell proliferation and is overexpressed at early clinical stages in breast cancer[J]. *Int J Oncol*, 2011, 38(4): 933-939.
- [7] Liu A, Cheng L, Du J, et al. Diagnostic utility of novel stem cell markers SALL4, OCT4, NANOG, SOX2, UTF1 and TCL1 in primary mediastinal germ cell tumors[J]. *Am J Surg Pathol*, 2010, 34(5): 697-706.
- [8] Yang J, Chai L, Gao C, et al. SALL4 is a key regulator of survival and apoptosis in human leukemic cells[J]. *Blood*, 2008, 112(3): 805-813.
- [9] Vlashi E, Kim K, Lagadec C, et al. In vivo imaging, tracking, and targeting of Cancer stem cells[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2009, 101(5): 350-359.
- [10] Gupta PB, Chaffer CL, Weinberg RA. Cancer stem cells: mirage or reality? [J]. *Nat Med*, 2009, 15(9): 1010-1012.
- [11] Gidekel S, Pizov G, Bergman Y, et al. Oct-3/4 is a dose-dependent oncogenic fate determinant[J]. *Cancer Cell*, 2003, 4(5): 361-370.

(收稿日期: 2013-09-08 修回日期: 2013-11-22)

(上接第 284 页)

patients with acute lung injury: predictors of mortality[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995, 152(6 Pt 1): 1818-1824.

- [4] acute pancreatitis to end-organ injury: mechanisms of acute lung injury[J]. *Surg Infect (Larchmt)*, 2007, 8(1): 107-120.
- [5] Phua J, Badia JR, Adhikari NK, et al. Has mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time: A systematic review[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 179(3): 220-227.
- [6] 李革, 申容硕, 姜惟龙, 等. 实验性胰腺炎大鼠血 ET 和 PGI2 水平的改变及川芎嗪治疗的影响[J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2000, 6(3): 186.
- [7] 李红红, 周晓, 杨荣源. 川芎嗪对急性胰腺炎患者血小板活化因子的影响[J]. *湖南中医药导报*, 2002, 8(11): 656.
- [8] 夏腊梅, 伍杰雄. 川芎嗪对心肌细胞核钙转运功能异常的保护[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2002, 7(2): 124.
- [9] Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(18): 1334-1349.

(收稿日期: 2013-10-09 修回日期: 2013-12-10)