

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.24.005

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201021.1654.008.html\(2020-10-21\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201021.1654.008.html(2020-10-21))

血必净对胆道结石合并急性胆管炎患者炎性因子水平的影响研究^{*}

王者超,冯华国,唐均成,周渝阳,谭晓开,冯毅,代国华,董晓灵[△]
(重庆市江津区中心医院肝胆外科 402260)

[摘要] **目的** 探讨血必净对胆道结石合并急性胆管炎患者血清炎性因子的影响。**方法** 选取 2018 年 1 月至 2019 年 12 月该院收治的 96 例胆道结石合并急性胆管炎患者为研究对象,采用随机数字表法分为对照组和血必净组,每组 48 例。对照组入院后予以抗休克、抗感染及全身支持治疗及伴有疾病对症治疗,入院后 1~5 d 行手术治疗。血必净组在此基础上予以 100 mL 血必净注射液静脉滴注,每 12 小时 1 次。比较两组入院当天、术前及术后 3 d 白细胞(WBC)、血小板(PLT)、血清淀粉样蛋白(SAA)、C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)及急性和慢性健康状况评分Ⅱ(APACHEⅡ)和严重并发症发生情况。**结果** 与对照组比较,术前及术后 3 d 血必净组 PLT 水平更高,WBC、APACHEⅡ评分、SAA、CRP、PCT 水平及严重并发症发生率更低,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 血必净可降低胆道结石合并急性胆管炎患者炎性因子水平。

[关键词] 血必净;胆石;胆管炎;血小板;降钙素原;淀粉样蛋白

[中图法分类号] R605 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)24-4062-04

Study on effect of Xuebijing on levels of inflammatory factors in patients with biliary calculi complicating acute cholangitis^{*}

WANG Zhechao, FENG Huaguo, TANG Juncheng, ZHOU Yuyang, TAN Xiaokai,
FENG Yi, DAI Guohua, DONG Xiaoling[△]

(Department of Hepatobiliary Surgery, Jiangjin District Central Hospital, Chongqing 402260, China)

[Abstract] **Objective** To explore the effect of Xuebijing on serum inflammatory factors in the patients with biliary calculi complicating acute cholangitis. **Methods** A total of 96 patients with biliary calculi complicating acute cholangitis admitted to the hospital from January 2018 to December 2019 were selected as the study subjects and divided into the control group and the Xuebijing group by adopting the random number table, 48 cases in each group. The control group received anti-shock, anti-infection and systemic supportive treatment and symptomatic treatment of accompanying diseases after admission, and received the surgical treatment on 1—5 d after admission. On this basis the Xuebijing group was given 100 mL Xuebijing injection by intravenous drip, once every 12 h. The white blood cell (WBC), platelet (PLT), serum amyloid (SAA), C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ (APACHE Ⅱ) score and occurrence of serious complications on the day of admission, before operation and on postoperative 3 d were compared between the two groups. **Results** Compared with the control group, the PLT count before operation and on postoperative 3 d in the Xuebijing group was higher, while the levels of WBC, APACHE Ⅱ scores, SAA, CRP, PCT and the incidence rate of serious complications were lower, the differences were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Xuebijing could reduce the levels of inflammatory factors in the patients with biliary stones complicating acute cholangitis.

[Key words] Xuebijing; gallstones; cholangitis; blood platelets; procalcitonin; amyloid

^{*} **基金项目:**重庆市卫生和计划生育委员会医学科研项目(2017ZBXM028);重庆市江津区科技计划项目(Y2019064)。 **作者简介:**王者超(1986—),副主任医师,硕士,主要从事肝胆外科疾病研究。 [△] **通信作者,** E-mail: xiaolingdong6905@sina.com。

急性胆管炎是细菌感染而致的胆管炎症疾病,其病因主要与胆道结石引起胆道梗阻相关^[1]。该病发病急骤,患者可见严重的菌血症、感染性休克、凝血功能障碍,甚至出现多器官衰竭^[2]。目前经皮肝穿胆道引流术(PTCD)及经内镜逆行胰胆管造影术(ERCP)等微创技术被广泛运用于急性胆管炎的治疗且取得较好的效果,但对于高风险患者直接行手术治疗仍存在较高的风险。血必净注射液主要成分包括当归、丹参、红花、赤芍和川芎^[3],具有抗炎、解毒、溃散毒邪及活血化瘀等功效,可用于治疗脏器功能受损或功能失常。相关研究表明,血必净注射液可减少急性胆管炎患者炎性介质的释放,控制感染及改善凝血功能障碍^[4]。血清淀粉样蛋白(SAA)、C 反应蛋白(CRP)和降钙素原(PCT)是重要的感染标志物,目前仍少有研究探讨围术期静脉滴注血必净注射液对胆道结石合并急性胆管炎患者血清炎性因子的影响,本课题组进行了相关研究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 1 月至 2019 年 12 月本院收治的 96 例胆道结石合并急性胆管炎患者为研究对象,纳入标准:(1)符合 2011 年版《急性胆道系统感染的诊断和治疗指南》^[5]中关于急性胆管炎的诊断标准;(2)经 CT、B 超检查确诊为胆道结石;(3)均有程度不等的黄疸、发热、腹痛;(4)具有 PTCD 适应证;(5)患者及家属知情同意。排除标准:(1)全身炎症反应;(2)凝血功能障碍;(3)合并心肾肺功能异常及肿瘤等严重内科疾病;(4)手术无法耐受者。采用随机数字表法将 96 例患者分为对照组和血必净组,每组各 48 例。对照组男 23 例,女 25 例,年龄 39~65 岁,平均(58.30±3.22)岁,病程 2~10 d,平均(5.10±0.85) d,急性生理学及慢性健康状况评分系统 II(AP-CACHE II)评分(16.42±5.20)分。血必净组男 22 例,女 26 例,年龄 40~66 岁,平均(58.65±3.46)岁,病程 3~12 d,平均(5.85±0.72) d,APCACH II 评分(15.86±4.82)分。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经本院伦理委员会审核并通过。

1.2 方法

1.2.1 治疗方式

入院后给予两组体征检查,确诊后实施相同的手术治疗。对照组围术期给予全身支持、维持好静脉输液、抗感染及抗休克等常规对症治疗。在此基础上,血必净组予以 100 mL 血必净注射液(天津红日药业股份有限公司,国药准字 Z20040033)加至 250 mL 生理盐水静脉滴注,30~40 min 内滴注完毕,每 12 小时 1 次,连续治疗 3~5 d。

1.2.2 观察指标

(1)比较两组入院当天、术前及术后 3 d 白细胞(WBC)、血小板(PLT)及 APCACHE II 评分;(2)比较两组入院当天、术前及术后 3 d 血清 SAA、CRP 及 PCT;(3)比较两组血淀粉酶、肺部感染、并发症、死亡发生情况。

1.2.3 检测方法

所有患者均于入院当天、术前及术后 3 d 空腹抽取 5 mL 外周静脉血,3 000 r/min,离心 15 min 分离血清,进行血常规检测。采用免疫发光法检测患者血清 PCT 水平,试剂盒由北京若水合科技有限公司提供,所有操作步骤按说明书严格进行;lifotronic 蛋白分析仪检测患者血清 CRP 及 SAA 水平;采用全自动血细胞分析仪检测患者 WBC,WBC 正常参考范围为(3.5~9.5)×10⁹/L;采用血液分析仪检测患者 PLT 计数。

1.3 统计学处理

采用 SPSS21.0 软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较采用 t 检验;计数资料以频数或百分率表示,比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组 WBC、PLT 及 APCACHE II 评分比较

入院当天两组 WBC、PLT 及 APCACHE II 评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。术前及术后 3 d 两组 PLT 水平较入院当天升高,WBC、APCACH II 评分较入院当天降低,且血必净组 PLT 明显高于对照组,WBC、APCACH II 评分明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组治疗前后 WBC、PLT 及 APCACHE II 评分比较($n=48,\bar{x}\pm s$)

组别	WBC(×10 ⁹ /L)			PLT(×10 ⁹ /L)			APCACH II 评分(分)		
	入院当天	术前	术后 3 d	入院当天	术前	术后 3 d	入院当天	术前	术后 3 d
血必净组	13.66±2.84	11.05±1.03 ^a	9.86±0.67 ^a	79.85±8.41	89.07±11.12 ^a	107.92±19.80 ^a	18.46±5.23	14.37±4.05 ^a	10.98±1.71 ^a
对照组	12.95±1.67	12.01±1.68	10.66±1.38	76.74±9.46	82.15±9.30 ^a	94.25±18.37 ^a	17.78±4.18	16.85±3.28 ^a	13.21±4.13 ^a
t	1.49	3.38	3.61	1.70	3.31	3.51	0.71	3.30	3.46
P	0.14	0.00	0.00	0.90	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00

^a: $P<0.05$,与入院当天比较。

2.2 两组血清 SAA、CRP 及 PCT 水平比较

入院当天两组血清 SAA、CRP 及 PCT 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。术前及术后 3 d 两组血清 SAA、CRP 及 PCT 水平较入院当天降低,且血必净组血清 SAA、CRP、PCT 水平明显低于对照

组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 两组严重并发症发生情况比较

血必净组严重并发症总发生率明显低于对照组,差异有统计学意($\chi^2=5.03,P=0.02$),见表 3。

表 2 两组治疗前后血清 SAA、CRP 及 PCT 水平的比较($n=48,\bar{x}\pm s$)

组别	SAA(ng/L)			CRP(mg/L)			PCT(mg/L)		
	入院当天	术前	术后 3 d	入院当天	术前	术后 3 d	入院当天	术前	术后 3 d
血必净组	152.16±12.18	125.27±10.23 ^a	5.98±1.78 ^a	153.38±54.64	101.17±47.84 ^a	7.91±0.37 ^a	4.15±1.35	2.35±0.83 ^a	0.18±0.01 ^a
对照组	151.53±12.19	140.18±12.36 ^a	9.37±1.21 ^a	161.14±50.16	133.38±35.37 ^a	10.21±1.96 ^a	4.18±1.37	3.28±0.96 ^a	0.27±0.07 ^a
<i>t</i>	0.25	6.44	10.91	0.72	3.75	8.00	0.11	5.08	8.82
<i>P</i>	0.80	0.00	0.00	0.47	0.00	0.00	0.91	0.00	0.00

^a: $P<0.05$,与入院当天比较。

表 3 两组严重并发症发生情况比较[$n=48,n(\%)$]

组别	胆汁漏	多器官衰竭	单器官衰竭	感染性休克	死亡	总发生率(%)
血必净组	1(2.08)	0	0	1(2.08)	0	2(4.16)
对照组	3(6.25)	1(2.08)	3(6.25)	1(2.08)	1(2.08)	9(18.75)

3 讨 论

胆道结石是常见的胆道系统疾病,包括肝内胆管结石、胆总管结石和胆囊结石。胆道结石常伴急性胆管炎,主要由胆管梗阻或细菌感染产生大量毒素进入血液循环,引发肝胆系统损伤,合并肾、肺、血管等多器官损害的全身感染,患者可出现黄疸、寒战、发热及腹痛等临床症状,进展迅速,极易引发脓毒血症、中毒性休克和多器官衰竭^[6]。急性胆管炎主要以紧急手术,解除胆道梗阻、降低胆压和通畅引流胆汁为治疗原则^[7]。目前 PTCD 及 ERCP 等微创技术被广泛运用于急性胆管炎的治疗中,具有安全、有效、损伤小等优点。而术前准备积极抗感染、抗休克及纠正水电解质等全身治疗对手术安全和减少术后并发症也发挥关键作用。

血必净注射液是一种中药复方制剂,主要成分包括红花、赤芍、当归、丹参和川芎,具有调节机体免疫反应、改善血管微循环、拮抗机体内毒素生成等作用^[8]。胆道结石合并急性胆管炎患者若未得到及时有效地早期治疗,极易发生感染性休克,此阶段过度激活产生炎性细胞导致炎性因子大量释放及微循环功能障碍,机体将启动纤维蛋白溶解系统和产生更多的抗凝物质,通过自身调节达到凝血与纤溶系统及抗凝的平衡,若二者失衡则可能引起弥漫性血管内凝血,从而组织严重缺氧,脏器功能损害^[9]。相关研究报道,术前运用血必净注射液联合抗菌药物对重症肺炎患者具有明显疗效,说明血必净具有抗菌作用^[10]。另有研究报道,血必净注射液可有效改善创伤性凝血病患者微循环、凝血功能,降低血栓栓塞事件及多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syn-

drome,MODS)发生率^[11]。

抗感染治疗在胆道结石合并急性胆管炎围术期治疗中发挥重要作用,使用抗生素可有效杀菌和抑菌,但也一定程度释放细菌内毒素,从而诱导体内产生炎性递质发挥毒性作用,进而发生全身性炎性反应。相关研究报道,危重疾病患者发生过度炎性反应,极易引起脓毒症甚至 MODS^[12]。因此,抗生素联合内毒素拮抗剂可抑制过度的炎性反应,从而提高抗菌效果。WBC 和 CRP 是机体急性感染的传统指标,感染发生后 WBC 水平上升缓慢,感染控制后其水平下降缓慢^[13]。而 CRP 相较于红细胞沉降率、白细胞等具有更高的灵敏度,同时在机体炎性状态刺激下,CRP 可大量被肝脏合成,巨噬细胞及肺上皮组织也可分泌 CRP,机体 CRP 能够在急性状态下加强中性粒细胞的吞噬作用,同时还能黏附、结合在病原体表面以启动免疫吞噬功能。PCT 是降钙素的前体,可用于鉴别细菌性与非细菌性感染。相关研究报道,健康人群血清 PCT 水平普遍低于 0.05 ng/mL^[14]。临床症状严重患者血清 PCT 水平明显上升,因此,血清 PCT 水平与感染的严重程度呈正相关关系,即血清 PCT 水平越高表示患者病情越严重,应积极采用抗生素治疗。血清 SAA 是一种急性期反应蛋白,研究报道健康人群血清 SAA 水平甚微,但机体发生肿瘤、组织损伤、感染时,其水平可在短时间内明显上调^[14]。本研究结果显示术前及术后 3 d,血必净组的 WBC 及血清 SAA、CRP、PCT 水平明显低于对照组,提示围术期静滴血必净注射液联合抗生素可有效降低胆道结石合并急性胆管炎患者炎性反应,达到有效抗菌作用,与目前文献报道结果一致^[15]。此外,本研究中测定了两

组术前、术后及术后 3 d 的 APCACHE II 评分,结果显示,两组术后 APCACHE II 评分均明显下降,此外血必净组术后及术后 3 d 的 APCACHE II 评分均明显低于对照组,以上结果说明联合使用血必净能够在短时间内使患者病情得到好转。由于急性胆管炎患者机体感染、手术创伤对患者产生的应激效应,其在围术期并发症较高。目前研究显示,血必净中含有的活血化瘀成分能够改善患者机体微循环指标,促进脏器血流恢复,同时减少 PLT 的聚集、抑制患者机体纤维细胞分泌胶原,此外还能升高肥大细胞数量对于急性炎症造成的血管通透性增高、炎症渗出均具有积极意义^[16]。本研究结果显示,血必净组 PLT 计数明显高于对照组,同时并发症发生率明显低于对照组,说明血必净能够减少胆道结石合并急性胆管炎患者术后炎症反应,可能与改善术后患者血液循环有关。

综上所述,血必净可降低胆道结石合并急性胆管炎患者的炎症因子水平,减轻炎症反应。

参考文献

[1] 杨佳华,李炜,司仙科,等. 急性胆管炎合并胆总管结石高龄患者行急诊 ERCP 治疗的安全性及有效性[J]. 肝胆胰外科杂志,2017,29(4):289-292.

[2] 范迪欢,邬善敏. 血清降钙素原对急性胆管炎病情早期诊断及预后评估的临床价值[J]. 临床急诊杂志,2017,28(4):256-259.

[3] 董天皞,张桂萍,董凯,等. 血必净注射液治疗脓毒症作用机制的研究进展[J]. 中国中西医结合急救杂志,2016,23(5):554-557.

[4] 兰秋艳,加尔肯·拉斯拜,李军梅. 血必净注射液治疗重症肺炎的临床疗效观察[J]. 实用心脑血管病杂志,2016,24(7):101-104.

[5] 华医学会外科学分会胆道外科学组. 急性胆道系统感染的诊断和治疗指南(2011 版)[J]. 中华消化外科杂志,2011,10(1):9-13.

[6] 张学明,张伟辉. 微创技术在胆总管结石并发急性重症胆管炎的应用现状[J]. 中国普通外科杂

志,2016,25(8):1208-1212.

[7] 王荣,徐勇. PTCO 术后不同时行腹腔镜胆总管探查术对胆石症合并急性胆管炎患者疗效的影响[J]. 中国临床研究,2017,32(10):1362-1365.

[8] ZHANG S K,ZHUO Y Z,LI C X,et al. Xuebi-jing injection and resolvin D1 synergize regulate leukocyte adhesion and improve survival rate in mice with sepsis-induced lung injury[J]. Chin J Integr Med,2018,24(4):272-277.

[9] MURAYAMA K M. Acute cholangitis management:prevention of organ failure and death[J]. JAMA Surg,2016,151(11):1045.

[10] 刘斌强,董璘. 血必净注射液联合抗菌药物治疗重症肺炎的疗效观察[J]. 中国药物与临床,2017,12(6):861-863.

[11] 马明远,江皓波,徐杰,等. 血必净注射液对创伤性凝血病患者凝血功能及微循环灌注的影响[J]. 实用医学杂志,2014,24(12):1993-1995.

[12] 金灵燕,孔立,董晓斌,等. 脓毒症常见中医证型与患者炎症反应、器官功能及病情危重程度关系的研究[J]. 中国中医急症,2017,12(8):1323-1325.

[13] 钟燕. CRP、WBC 及 PCT 检验在细菌感染性疾病中的应用效果及对预后的影响研究[J/CD]. 临床检验杂志(电子版),2017,23(2):276-277.

[14] 都海明,陈宝龙,张立南,等. 急性胆管炎患者血清 PCT、SAA 和 CRP 指标检测结果分析[J]. 西南国防医药,2017,24(8):791-793.

[15] 额尔敦,迎梅. 血必净配合西药治疗急性化脓性胆管炎围术期疗效观察[J]. 陕西中医,2015,36(4):453-454.

[16] 赵千文,卓怀书,陈引南,等. 血必净对脓毒症患者凝血功能及肾功能的影响[J]. 西北国防医学杂志,2016,24(7):436-439.

(收稿日期:2020-02-22 修回日期:2020-07-15)

(上接第 4061 页)

[15] CARRANZA A D V,SARAGUSTI A,CHIAB-RANDO G A,et al. Effects of chlorogenic acid on thermal stress tolerance in *C. elegans* via HIF-1,HSF-1 and autophagy[J]. Phytomedicine,2020,66(27):153-156.

[16] 韩艳茹,贾奎,赵福成,等. 清脑益元汤调控 HIF-1 α 、VEGF 和 PDGF 表达在大鼠脑缺血损伤中

的保护机制研究[J]. 实验与检验医学,2019,37(2):175-177,185.

[17] 范少华. MiR210 和 Stat3 全脑缺血大鼠脑组织的表达通过 HIF-1 α 通路对神经元凋亡的影响[D]. 济南:山东大学,2016.

(收稿日期:2020-02-28 修回日期:2020-08-01)