

中医药治疗急性胰腺炎机制研究概况

★ 常文明 (成都中医药大学 99 七年制研究生 成都 610072)

关键词:急性胰腺炎;中医药疗法;机制

中图分类号:R 576 文献标识码:A

急性胰腺炎(AP)是一发病机制复杂、过程曲折、预后凶险的疾病。早期多主张手术治疗,病死率高,20 世纪 80 年代后期,国内开展了中西医结合非手术治疗方法,取得了很大成绩,在 90 年代使 AP 病死率接近 10% 低水平,中医中药在其中起到了很大的作用,对于其作用机制研究较多,现总结如下。

1 改善胰腺微循环障碍

急性胰腺炎时胰腺小叶内动脉括约肌和微血管内皮细胞损伤、痉挛、通透性改变,胰腺滋养组织灌注损害、缺血/再灌注促进白细胞粘附,最终导致胰腺微循环淤滞。研究发现活血化瘀中药 HHI-1(桃仁注射液)能增加大鼠胰腺循环血流量,提高组织氧分压,抑制白细胞聚集,改善胰腺毛细血管通透性^[1]。丹参治疗 AP 大鼠模型能明显减轻胰腺微血管损伤及组织病理损害程度^[2]。川芎嗪能明显改善 AP 模型大鼠间质微血管微血栓形成^[3]。有观察到急性坏死性胰腺炎模型大鼠栀子治疗组较对照组能使血流指数接近正常水平,胰腺毛细血管通透性改善,病理损害减轻^[4]。又有以承气汤,通下药为主组方中药制剂 WPY 对 AP 小鼠微循环的影响,发现能改善胰腺微循环^[5]。

2 抑制细胞因子和炎症介质的产生和活性,抑制全身炎症反应综合征(SIRS)

AP 早期由于炎症引起组织大量炎症介质产生和释放,触发了 SIRS,临床多表现为低血容量性休克,急性肾功能不全,急性呼吸窘迫综合征,甚至循环衰竭等一系列相应的症状或导致多脏器功能不全(MODS),是早期病人死亡的主要原因。有学者观察到大承气汤能抑制大鼠支气管肺泡灌洗液中总磷脂、白蛋白水平,降低表面张力值,改善肺组织中 6-Keto-PGF $_{1\alpha}$ -XB2 的比值而对肺起明显的保护作用^[6]。大承气汤治疗犬 AHNP 模型能明显降低血清及 BALF 中 TNF 活性而对肺起保护作用^[7]。又有观察到活血化瘀药物在炎症 I 期模型上能明显抑制组胺等化学致炎剂所致毛细血管通透性升高,抑制甲醛所致渗出性腹膜炎的炎症反应程度,部分活血化瘀中药能抑制炎症 II 期白细胞游走和趋化现象及抑制以增殖为主的第三期炎症反应。并能抑制腹膜炎大鼠腹腔巨噬细胞生成白三烯的能力,认为抑制血中单个核细胞分泌 THF α , IL-6 的能力可能是活血化瘀药物抗炎作用的机制之一^[8]。

3 抑酶

AP 是各种原因导致胰腺激活,胰腺及胰周组织自身消

化进而导致一系列病理改变。有学者应用体外筛选法观察九味中药对胰蛋白酶的抑制作用,发现具有活血化瘀作用的元胡、大黄作用最强,赤芍、丹皮能明显抑制胰蛋白酶活性^[9]。由学者用 HHI-1 静脉注射 AP 模型家兔,能够引起胰腺外分泌的现象,胰液的流量明显受抑制,而蛋白浓度明显升高,蛋白排出无明显变化,提示 HHI-1 可通过减少胰液的流量而降低胰管内的张力。HHI-1 与元胡注射液联合静脉注射 AP 模型家兔,具有抑制家兔胰酶活性,改善胰腺循环,抑制细胞因子分泌的综合作用^[1]。另有学者运用胰胆插管法研究栀子及其不同提取物对大鼠胆胰流量及胰酶活性的影响,发现栀子及其提取物京尼平甙,京尼平具有明显抑制胰淀粉酶作用,尤以京尼平作用最为显著^[10]。

4 抗氧化

AP 时组织脂质过氧化物(LPO)升高,超氧化物歧化酶(SOD)减少,可加重多器官功能损害。有学者观察生脉注射液治疗大鼠坏死性胰腺炎模型,发现生脉注射液治疗组能明显降低胰、肾组织中 LPO 水平,升高胰、肺、肾组织 SOD 水平而表现抗脂质过氧化作用^[11]。又有观察益气养阴注射液(枳实、丹参、人参、麦冬)对休克家兔主要脏器脂质过氧化物的作用,结果表明该药能够降低晚期失代偿失血型休克家兔心、脑、肾、肺、肾上腺、小肠过氧化脂质,降低肠系膜夹团型休克家兔心、小肠、肺、肾、肝、肾上腺、脑的过氧化物脂质的含量^[12]。又有用丹参注射液静滴治疗,能明显升高红细胞 SOD 活性,降低血浆和胰组织 LPO 水平^[13]。

5 抗内毒素

AP 时内毒素大量吸收入血,造成内毒素血症或中毒性休克,严重危及生命。有学者研究发现茵陈蒿汤及其组分能降低外周及门静脉血内毒素水平^[14]。又有发现 100% 大承气汤煎液稀释至 1:256 时,体外试验仍能阻断内毒素与鲎试剂间的凝胶反应,电镜下观察与大承气汤共孵后的内毒素结构,其正常的链状结构已遭破坏,提示大承气汤体外可直接灭活内毒素^[15]。观察到以通下药为主组方的中药制剂 TCM-X 能明显减少肠道细菌至肠系膜淋巴结和胰腺的移位,降低血中内毒素水平,作用较庆大霉素更强,用具通下作用的 AA-3 合剂(生大黄、丹参、栀子)治疗 AP 模型大鼠发现肠系膜淋巴结、胰腺等脏器细菌移位检出率明显降低,空肠上皮亚细胞结构损害减轻。

6 增加胃肠运动,保护肠屏障功能,减少内毒素吸收,防止细菌移位

AP 早期, 由于应激反应和渗出物刺激腹腔神经, 引起胃肠功能减退, 造成麻痹性肠梗阻, 肠内毒素吸收增加, 细菌移位。因而增强胃肠运动, 解除麻痹性肠梗阻是 AP 早期治疗目标之一。近年来应用细胞内微电极技术观察下法观察药物对豚鼠结肠带平滑肌收缩和细胞电活动影响, 发现该类药物可使平滑肌强直收缩转化为分节律收缩, 并通过升高细胞膜静息点位, 促进去极化, 缩短膜电位波动周期, 而增加平滑肌收缩强度^[16,17]。有学者发现清胰汤能够保护肠道屏障, 防治肠源性内毒素血症^[18]。又有观察大承气汤及单味大黄对细菌移位的作用, 发现均能抑制肠道细菌移位, 大承气汤还有降内毒素作用^[19]。

7 利胆

胆源性 AP 时胆汁返流不畅, 造成胰酶激活, 故利胆至为重要。有研究发现茵陈蒿汤、栀子利胆作用为促进毛细胆管胆汁形成, 促进胆汁分泌, 降低奥狄氏括约肌张力, 认为其组中大黄利胆作用最强, 栀子降张力最强, 三药合用增加胆汁流量和降低奥狄氏括约肌张力作用最强^[9]。

8 抗休克

AP 时常因炎症因子大量释放, 血管通透性增加, 内毒素大量吸收入血, 机体调节能力下降, 极易出现低血容量性、低血压性、中毒性休克。有研究发现生脉注射液具有广泛的药理作用, 能增加冠脉血流量, 改善心肌缺血, 调整心肌代谢, 提高耐氧能力, 降低血液粘度和血小板聚集, 抑制血栓形成, 改善血液流变性和微循环, 提高机体活力和肝脏能量代谢, 提高内源性糖皮质激素水平, 对抗毛细血管通透性升高而变为非特异性抗炎作用, 激活吞噬功能, 以致 IgE 介导的体液免疫而显著提高机体的细胞免疫功能, 这些广泛的药理作用对于从多个环节阻断 AP 的病机演变、预防和治疗休克及 MSOF, 促进机体器官功能的恢复具有积极作用。

9 改善血流变学

AP 时血管通透性增加, 血管内液体大量渗出, 血液浓缩, 造成微循环淤滞, 进一步加重疾病。有学者发现川芎嗪能明显降低正常家兔血细胞比容和红细胞聚集指数, 降低不同切变率下血液表现粘度, 特别是低切变率下血液表现粘度, 降低血液粘度的粘性分量、弹性分量和储存模量。能使犬 AHNP 模型早期全血粘度、红细胞聚集指数、红细胞和血小板电泳率的异常改变明显降低^[3,20]。另有学者观察以活血化瘀药为主腹腔灌洗治疗 AHNP 家兔能降低全血粘度, 血小板聚集性, 纠正血流变异常, 疏通微循环^[21]。观察丹参治疗术后 AP 患者能降低血细胞比容, 降低高切和低切全血粘度^[13]。

10 保护胰腺细胞

AP 时胰腺细胞正常功能被打乱引起自身消化。研究发现 AP 模型动物细胞膜 Na-K-ATP 酶和 Ca-Mg-ATP 酶活性较正常组低下, 而栀子治疗组可使其保持正常。另有研究观察到茵陈蒿汤及其组分能提高胰腺组织线粒体琥珀酸脱氢酶活性, 改善线粒体生物氧化, 提高胰腺组织 cAMP/cGMP 比值, 减轻胰腺组织损伤程度而对胰腺具有保护作用。又有

研究发现川芎嗪可通过抗氧化、抑制钙离子内流等作用而起到保护胰腺细胞的作用。^[22]

综上, 对中医药治疗急性胰腺炎机制的现代药理研究目前主要集中在通下、活血、清热解毒方药, 覆盖动物实验和临床观察, 取得了相当多的成就, 但主要是单方向单机制研究, 对多方向复合调控机制研究深度不够, 随着科学手段的进步, 相信将会逐渐阐明。

参考文献

- [1] 赵连根, 张艳军, 陈玉玲, 等. 活血化瘀注射液对大鼠肠系膜活体微循环作用的观察[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2001, 7(1): 18~20
- [2] 范林军, 顾红光, 段恒春, 等. 丹参对大鼠急性出血坏死性胰腺炎的作用[J]. 第三军医大学学报, 1996, 18(4): 334~337
- [3] 王兴鹏, 袁耀宗, 徐家裕, 等. 犬急性坏死性胰腺炎血液流变学变化及川芎嗪的影响[J]. 上海第二医科大学学报, 1995, 15(4): 281~285
- [4] 贾玉杰, 姜妙娜. 急性胰腺炎时胰腺毛细血管壁通透性的变化及栀子的影响[J]. 大连医学院学报, 1994, 16(2): 130~133
- [5] 贾鹏辉, 张肇达, 周总光. WPY 对小鼠实验性急性胰腺炎早期胰腺微循环改变的影响[J]. 华西医科大学学报, 2001, 32(1): 92~95
- [6] 田在善, 沈长虹, 李东华, 等. 大承气汤对内毒素引致肺损伤保护作用的研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 1997, 3(1): 12~14
- [7] 夏庆, 龚旭, 蒋俊明, 等. 通下法抗急性坏死性胰腺炎肺损害的实验研究[J]. 中国中西医结合外科杂志, 1997, 3(5): 336~339
- [8] 张风云, 房杰. 活血化瘀药对胰腺炎大鼠生成白三烯的影响[J]. 中国中西医结合外科杂志, 1996, 2(4): 269~270
- [9] 陈琪, 赵连根, 陈玉玲. 清胰汤 I 号主要药味对胰蛋白酶活性的抑制作用(体外实验)[J]. 中国中西医结合外科杂志, 1998, 4(5): 303~305
- [10] 杨稚珍. 栀子及其提取物对大白鼠胆胰功能的影响[J]. 大连医学院学报, 1989, 11(3): 53
- [11] 蒋俊明. 生脉注射液治疗急性胰腺炎合并多器官衰竭 32 例[J]. 华西医科大学学报, 1996, 26(增刊): 16~19
- [12] 朱荃. 益气救阴注射液降低休克家兔主要脏器脂质过氧化物的作用[J]. 南京中医药大学学报, 1995, 11(2): 68~69
- [13] 谢敏, 金遵禹, 叶耿辉, 等. 复方丹参注射液治疗重症胰腺炎的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志, 1995, 5(5): 269~270
- [14] 李冬冬, 贾玉杰, 王冬梅, 等. 茵陈蒿汤及其组分对急性出血坏死性胰腺炎防治作用的正交设计研究[J]. 中国中西医结合脾胃杂志, 1996, 4(3): 163~165
- [15] 沈长虹. 大承气汤对肠源性内毒素血症大鼠组织 PLA₂, SOD 活性变化的影响[J]. 中国中西医结合外科杂志, 1996, 21(6): 463~465
- [16] 杨文修, 金正根, 许文胜. 大承气汤和大黄对豚鼠结肠带平滑肌电活动的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 1993, 13(1): 33
- [17] 杨文修, 与海鹰, 许文胜. 大黄素对豚鼠结肠带平滑肌细胞电和收缩性能的影响[J]. 生物物理学学报, 1994, 10(1): 82~86
- [18] 吴承堂, 黎粘良. 中药清胰汤对犬急性坏死性胰腺炎肠粘膜损伤修复的影响[J]. 中国普外基础与临床杂志, 1998, 5(6): 326~328
- [19] 陈海龙, 刘艳, 吴咸中, 等. 多器官功能不全综合征对肠道细菌易位及通里攻下法影响的实验研究[J]. 中国微生物杂志, 1998, 10(6): 342
- [20] 肖静, 罗红琳, 郭慧琳, 等. 川芎嗪对家兔血液流变学指标的影响[J]. 中药药理与临床, 1996, 12(4): 26~27
- [21] 侯以岸, 王宇. 中药腹腔灌洗队家兔 AHNP 血液流变学的影响[J]. 新消化病学杂志, 1997, 5(5): 297~298
- [22] 王兴鹏, 徐家裕, 袁耀宗, 等. 川芎嗪对急性胰腺炎大鼠胰腺细胞保护作用的机制[J]. 中华医学杂志, 1996, 76(11): 860~861

(收稿日期: 2005-04-15)