

• 综 述 •

血必净注射液治疗急性胰腺炎的新进展*

贺蛟龙, 聂芳菲 综述, 胡 龙[△] 审校

(吉首大学第一附属医院/湘西自治州人民医院重症医学科, 湖南 吉首 416000)

[摘要] 急性胰腺炎是一种自消化不良疾病, 识别参与消化蛋白酶/抗蛋白酶途径的基因突变, 使胰酶在胰腺内激活, 从而导致胰腺自身组织消化水肿, 甚至出血、坏死的炎性损伤。现代药理学研究证明, 血必净注射液可减通过少单核/巨噬细胞系统产生的内源性炎症递质生成及瀑布式释放的作用, 调节免疫反应。我国大量研究表明, 血必净注射液可通过抑制炎症因子及免疫细胞的浸润作用, 改善免疫功能, 清除氧自由基, 保护肝脏及肾脏、肺、肠黏膜功能, 进而降低急性胰腺炎的炎症指标、淀粉酶、脂肪酶, 改善急性胰腺炎的预后。该文对血必净注射液治疗急性胰腺炎的研究进展作一综述, 以期为该方面的研究提供依据。

[关键词] 血必净注射液; 急性胰腺炎; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.11.024

中图分类号:R576;R287

文章编号:1009-5519(2023)11-1917-04

文献标识码:A

New progress of Xuebijing injection in the treatment of acute pancreatitis

HE Jiaolong, NIE Fangfei, HU Long[△]

(Department of Critical Medicine, The First Affiliated Hospital of Jishou University/Xiangxi Autonomous Prefecture People's Hospital, Jishou, Hunan 416000, China)

[Abstract] Acute pancreatitis is a kind of dyspeptic disease that identifies mutations in genes involved in the digestive protease/anti-protease pathway that activate pancreatic enzymes in the pancreas, leading to digestive edema and even inflammatory injury of the pancreas's own tissues such as bleeding and necrosis. Modern pharmacological studies have proved that Xuebijing injection can reduce the generation and waterfall release of endogenous inflammatory transmitters produced by the monocyte/macrophage system and regulate immune response. A large number of Chinese studies have shown that Xuebijing injection can inhibit the infiltration of inflammatory factors and immune cells, improve immune function, scavenge oxygen free radicals, protect the function of liver, kidney, lung and intestinal mucosal, and then reduce the inflammatory index, amylase and lipase of acute pancreatitis, and improve the prognosis of acute pancreatitis. This study reviewed the research progress of xuebijing injection in the treatment of acute pancreatitis, in order to provide a basis for this aspect of research.

[Key words] Xuebijing injection; Acute pancreatitis; Review

重症急性胰腺炎在临床十分常见, 属于急腹症之一, 机体的发病与胆源性疾病、暴饮暴食、长期酗酒这些情况有密切的关系, 这一疾病的发生, 使得患者出现病情危重、高的病死率等, 而且患者所发生的并发症也比较多, 部分患者会出现上腹部急性疼痛的情况, 一些炎症患者会发生休克等, 对患者的生命安全造成明显的威胁^[1-3]。这一疾病是严重的腹部疾病, 对患者的健康影响十分明显, 患者一旦发病, 则需要进行分析, 并且给予积极的治疗, 以缓解患者的临床症状。关于其发病机制, 主要是胰腺组织能够

刺激机体单核细胞, 从而使得机体能够释放促炎细胞因子和多种炎症介质, 最终造成胰腺局部炎症迅速发展成全身炎症的情况^[4-6]。研究其治疗措施对于选择合适的治疗方法, 有一定的借鉴意义。

1 急性胰腺炎

急性胰腺炎是一种自限性疾病, 其范围从持续数天的轻度炎症到严重的胰腺炎, 这是一种严重且危及生命的疾病, 需要密切观察和多学科管理, 特别是在存在多器官衰竭或严重胰腺感染。重症胰腺炎包括 2 个阶段。早期阶段-疾病发作后的前 14 d 以全身炎症

* 基金项目: 吉首大学校级科研资助项目(Jdzd21014)。

[△] 通信作者, E-mail: yvtv_420@163.com。

反应综合征(SIRS)为特征,可能并发为多器官功能障碍综合征(MODS)。在 15%~20%的病例中,这可能随后是发炎胰腺内的继发性细菌感染阶段,通常在胰腺炎发作后 2~3 周。该病病死率高,对机体的危害大^[7-9]。早期阶段可以在数分钟及数小时内出现全身炎症反应,最初发生的细胞损伤导致胰蛋白酶原激活胰蛋白酶导致进一步的细胞损伤及其他消化酶的激活,最终导致胰腺组织的大量破坏。后期阶段,随着病情的进展,胰腺坏死,特别是胰腺坏死大于 30%时,在坏死胰腺区域形成感染灶。

2 血必净注射液治疗急性胰腺炎

2.1 血必净注射液 董芸等^[10]探讨了血必净注射液对这一类患者的疗效及安全性,以 2016 年 10 月至 2018 年 10 月医院接诊的急性重症胰腺炎患者 78 例为研究对象,将患者身份证最后一位数的单双分成观察组和对照组,每组 39 例,对照组采用以奥曲肽和乌司他丁为主对患者进行治疗,观察组在对照组治疗方法的基础上使用血必净注射液,对比治疗前后两组的血清 C 反应蛋白(CRP)、淀粉酶(AMS)、脂肪酶(LPS)水平、谵妄发生率、机械通气维持时间、重症监护病房(ICU)停留时间、生活质量和握力、治疗效果。最终结果显示,血必净在治疗急性胰腺炎患者中,可以缩短治疗时间,降低 CRP、AMS、LPS 水平。该研究结果显示,血必净注射液对急性重症胰腺炎患者而言,使 CRP、AMS、LPS 水平降低,缩短治疗时间,提升生活质量和治疗效果,降低不良反应的效果更加明显。

2.2 血必净注射液联合 CRRT 疗法 赵菊馨等^[11]探讨了血必净注射液联合连续性肾脏替代治疗(CRRT)治疗重症急性胰腺炎患者的效果。在这一研究中,作者研究了 70 例重症急性胰腺炎患者,按照随机数字表法分两组,各 35 例。对照组患者采取的治疗方法是血必净注射液治疗,观察组则是采取血必净注射液联合 CRRT 疗法对患者进行治疗。结果表明,CRRT 疗法联合血必净注射液治疗重症急性胰腺炎,效果比较好,能够降低血清炎症因子水平,改善患者的肾功能,疗效显著。从研究结果可以看出,血必净注射液在一定程度上,可以改善重症急性胰腺炎患者的肿瘤坏死因子(TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、尿素氮(BUN)、肌酐(Scr)水平。

2.3 血必净注射液对急性重症胰腺炎患者血清 AMY、WBC、TNF- α 水平的影响 李智勇^[12]采用随机数表法将 2018 年 1 月至 2020 年 1 月接受治疗的 SAP 患者 97 例分为对照组 49 例,观察组 48 例。对照组予以常规治疗,观察组在此基础上加用血必净注射液。结果表明,针对 SAP 患者采取血必净注射液静脉给药能够降低 TNF- α 、AMY 及 WBC 等指标水

平,提高疗效,改善患者的临床症状。从研究结果可以看出,血必净在治疗急性重症胰腺炎方面,可以改善患者的 AMY、WBC、TNF- α 水平,从而改善患者的预后。

2.4 血必净注射液治疗重症急性胰腺炎对炎症细胞因子的干预效果 WALLER 等^[13]观察了血必净注射液治疗重症急性胰腺炎的疗效。选取了 58 例这样疾病的患者为研究对象,随机分为 A 组和 B 组,每组 29 例。A 组通过常规治疗方法进行干预,B 组则是在 A 组治疗的基础上,对患者实施了血必净注射液干预。结果显示,患者治疗效果较好,降低了患者的内毒素水平。从研究结果也是可以看出,血必净注射液治疗重症急性胰腺炎的时候,是能够恢复患者的炎症因子水平的。

2.5 以药代动力学检测指标探讨血必净注射液联合左氧氟沙星治疗急性胰腺炎的增效作用机制 杨巧虹等^[14]把 108 只小鼠随机分为实验组和对照组,每组获得了 54 只小鼠。通过研究后发现,血必净注射液能够较好地提高左氧氟沙星在胰腺组织中的药物质量浓度。这一研究结果提示,在治疗急性胰腺炎方面,血必净注射液可以发挥一定的价值。

2.6 大柴胡汤联合血必净注射液治疗早期重症急性胰腺炎疗效及对胃肠功能的影响 罗孝全^[15]探讨了大柴胡汤联合血必净注射液治疗早期重症急性胰腺炎的疗效及对胃肠功能的影响。在这篇文章中,作者通过把 62 例符合要求的患者随机分为研究组与对照组,在干预方案方面,对照组患者进行西医常规治疗联合血必净治疗,研究组患者的治疗方案则是在对照组治疗的基础上,采取了大柴胡汤口服的方法实施的。最终的结果表明,在西医治疗基础上联合大柴胡汤与血必净注射液治疗,能够较好地改善患者的胃肠功能,减轻机体的炎症反应。从研究结果可以看出,早期重症急性胰腺炎患者,通过使用血必净注射液,在一定程度上可以改善患者的胃肠功能,减轻机体的炎症反应,从而提高治疗效果。

3 血必净注射液治疗急性胰腺炎的作用机制

3.1 抑制炎症介质 重症急性胰腺炎患者,其发病有一定的机制,关于其发病机制,各个研究有不同的观点,一般认为,当机体内的胰酶被激活以后,使得胰腺组织被消化,然后,对于机体而言,就会释放大量的炎症介质,同时,这些炎症介质还会作用于全身各个器官组织,这样就会最终使得机体发生炎症反应综合征^[16-17]。研究认为,参与这一疾病的炎症反应的炎症介质,包括了 IL-1、IL-6、IL-8 等,以及 TNF- α 、血小板活化因子、核转录因子- κ B 及内毒素等这些因子^[18-20]。其中,TNF- α 以巨噬细胞产生为主,而且这一因子也是该疾病所表现出来的最早升高的炎症细胞因子之

一。另外,IL-10 能够有效改变胰腺组织的炎症程度,同时,该物质还能够降低血清淀粉酶水平。已有研究证实,血必净可以较好地抑制 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8、C 反应蛋白等炎性细胞因子水平,使得机体的炎症情况得到缓解,提升抗炎性因子 IL-10 的水平,同时,明显阻断炎症介质介导的级联反应,从而达到了一定的治疗效果^[21-22]。单核细胞趋化蛋白 1 对巨噬细胞有一定的作用,该物质是由单核巨噬细胞、内皮细胞及成纤维细胞合成的碱性蛋白,该因子是炎症级联反应的始动因子,属于胰腺炎的主要炎症介质之一。

3.2 改善免疫功能 血必净能够限制血浆内皮素产生,另外,该物质还可以减少血管挛缩情况的发生,对机体是有利的。另外,该物质还可以降低胰腺细胞坏死的情况。还有一些研究则证实,血必净还能够降低纤原的含量,升高 SOD 的活性。从这些方面来看,其本身具有调节机体免疫的效果,减少机体免疫亢进或免疫抑制过程的发生。HLA-DR 是体内一种高的组织相容性抗原,能够参加抗原加工、处理、递呈及 CD4⁺T 细胞活化,另外,还可以防止 CD8⁺T 淋巴细胞的免疫抑制情况的发生^[23-24]。有研究认为,血必净可以较好地改善患者单核细胞 HLA-DR 表达,从而有效地提高机体的免疫能力^[25]。

3.3 改善微循环 微循环是向组织和细胞输送氧气的主要场所。急性胰腺炎会使内皮细胞受损,其通透性受到影响。随后,平滑肌细胞、红细胞、血小板、白细胞和其他血流动力学指标均因缺氧而降低,进而引起胰腺组织和其他器官微循环障碍,导致 NO 释放减少,最终造成血管内皮功能障碍和血栓形成^[26-27]。基于细胞和动物研究表明,血必净有抗栓、内皮保护、血管扩张、抗凝等特性^[28],能够提高血浆 NO 水平,使血清 TM、血栓素 A2 和 VWF 水平的下降,从而减少血栓的形成,改善机体微循环情况,提高了机体抵抗毒素的能力。另有研究发现,这一疾病的患者,在治疗过程中,协同使用血必净,会较好的降低机体的炎症反应,还可以减弱炎症物质对机体的毒性作用,从而缩短病程,促进机体的恢复^[29]。

4 小 结

急性胰腺炎在临床发病率较高,其对机体的危害较大,是造成人体死亡的主要疾病之一。临床在治疗这一疾病的时候,主要是多种措施联合干预,以快速缓解患者的临床症状,提高预后。随着研究的进展,中医的优势表现得比较明显。其中,血必净注射液作为临床常用的中成药之一,其本身在扩血管、活血化瘀、解毒等方面有着明显的效果,对于重症急性胰腺炎的治疗,也有一定的协同作用。该药物能够维护细胞屏障、清除炎症介质、维护免疫系统稳定,对整个机体的恢复是有重要价值。并且该药物还能够平稳血

流动力学,改善酸碱失衡,消除体内内毒素,为临床治疗提供了一定的价值。通过前期的大量临床研究表明,血必净注射液在改善患者临床表现、炎症指标、血清淀粉酶水平方面具有显著的疗效,预示血必净注射液能明显改善急性胰腺炎的致死率及预后,但血必净注射液作为一种中药提取液制剂,需警惕中药提取注射液成分中的不明成分带来的不良反应,从总体来看,绝大部分的急性胰腺炎患者都能通过血必净注射液获益。

参考文献

- [1] JAMES T W, CROCKETT S D. Management of acute pancreatitis in the first 72 hours[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2018, 34(5): 330-335.
- [2] 杨巧虹,姚高琼,周远大,等. 以药代动力学检测指标探讨血必净注射液联合左氧氟沙星治疗急性胰腺炎的增效作用机制[J]. *国际检验医学杂志*, 2021, 42(17): 2084-2089.
- [3] 孙亚慧,刘哲,李甜甜. 血必净联合乌司他丁治疗重症急性胰腺炎的临床疗效[J]. *中华胰腺病杂志*, 2021, 21(4): 293-296.
- [4] GARG P K, SINGH V P. Organ failure due to systemic injury in acute pancreatitis[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(7): 2008-2023.
- [5] GARG P K, SINGH V P. Organ failure due to systemic injury in acute pancreatitis[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(7): 2008-2023.
- [6] 郭俊,闵飞. 血必净注射液联合奥曲肽对重症急性胰腺炎患者胰腺血流灌注及血流动力学的影响[J]. *天津中医药*, 2021, 38(6): 732-735.
- [7] MOURAD M M, EVANS R, KALIDINDI V, et al. Prophylactic antibiotics in acute pancreatitis: endless debate[J]. *Ann R Coll Surg Engl*, 2016, 99: 107-112.
- [8] GREENBERG J A, HSU J, BAWAZEER M, et al. Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis[J]. *Can J Surg*, 2016, 59(2): 128-140.
- [9] ORTIZ MORALES C M, GIRELA BAENA E L, OLALLA MUÑOZ J R, et al. Radiology of acute pancreatitis today: the Atlanta classification and the current role of imaging in its diagnosis and treatment[J]. *Radiologia (Engl Ed)*, 2019, 61(6): 453-466.
- [10] 董芸,张飞,倪华栋. 血必净注射液对急性重症胰腺炎的治疗效果[J]. *中华中医药学刊*, 2020, 38(9): 237-240.

- [11] 赵菊馨, 吴金海. 血必净注射液联合 CRRT 疗法治疗 35 例重症急性胰腺炎患者的临床研究[J]. 黑龙江中医药, 2019, 48(6): 49-50.
- [12] 李智勇. 血必净注射液对急性重症胰腺炎患者血清 AMY、WBC、TNF- α 水平的影响[J]. 航空航天医学杂志, 2021, 32(6): 668-670.
- [13] WALLER A, LONG B, KOYFMAN A, et al. Acute pancreatitis: Updates for emergency clinicians[J]. J Emerg Med, 2018, 55(6): 769-779.
- [14] 杨巧虹, 姚高琼, 周远大, 等. 以药代动力学检测指标探讨血必净注射液联合左氧氟沙星治疗急性胰腺炎的增效作用机制[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(17): 2084-2089.
- [15] 罗孝全. 大柴胡汤联合血必净注射液治疗早期重症急性胰腺炎疗效及对胃肠功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(21): 2348-2351.
- [16] 山院飞, 谭志军. 血必净注射液治疗重症急性胰腺炎作用机制的研究进展[J]. 武警后勤学院学报(医学版), 2019, 28(11): 76-80.
- [17] 赵紫楠, 张碧华, 李可欣, 等. 血必净注射液的快速卫生技术评估[J]. 中国合理用药探索, 2020, 17(9): 6-14.
- [18] 刘丽丽, 洪路贤, 屈苗. 血必净注射液对重症急性胰腺炎患者肺损伤的保护作用[J]. 中国现代普通外科进展, 2020, 23(1): 54-56.
- [19] SAEED S A. Acute pancreatitis in children: Updates in epidemiology, diagnosis and management [J]. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care, 2020, 50(8): 100839.
- [20] 黄耀星, 严青青, 苏伟, 等. 血必净注射液对 ANP 大鼠肠道菌群及肠黏膜屏障功能的影响[J]. 广州医药, 2020, 51(3): 14-20.
- [21] 雷吉娜, 牛慧云, 赵彩萍. 血必净注射液联合生长抑素对急性胰腺炎患者的临床疗效及对炎性、免疫因子的影响[J]. 中国处方药, 2020, 18(3): 6-7.
- [22] ROCHA APC, SCHAWKAT K, MORTELE K J. Imaging guidelines for acute pancreatitis: when and when not to image[J]. Abdom Radiol (NY), 2020, 45(5): 1338-1349.
- [23] 董小鹏, 王丽娟, 赵春霖, 等. 血必净注射液对急性胰腺炎大鼠肺损伤及肺组织 TLR4、NF- κ B、TNF- α 表达的影响[J]. 中成药, 2020, 42(11): 3025-3030.
- [24] 李晴, 金鑫瑶, 周霞, 等. 血必净注射液临床安全性评价不同研究类型间差异化分析[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(3): 712-721.
- [25] 熊伟, 费润欢, 周克湘, 等. 双歧杆菌乳杆菌三联活菌片联合血必净注射液对急性胰腺炎患者炎性介质、细胞免疫指标及肠黏膜屏障功能的影响[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(18): 3498-3501.
- [26] FONSECA SEPÚLVEDA E V, GUERRERO-LOZANO R. Acute pancreatitis and recurrent acute pancreatitis: an exploration of clinical and etiologic factors and outcomes [J]. J Pediatr (Rio J), 2019, 95(6): 713-719.
- [27] TANG Q L, TIAN Q X, GAO C, et al. The efficacy and safety of Xuebijing injection as an adjunctive treatment for acute pancreatitis: Protocol for a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(4): e18743.
- [28] Li X X, CHENG C, WANG F Q, et al. (2016). Pharmacokinetics of catechols in human subjects intravenously receiving XueBiJing injection, an emerging antiseptic herbal medicine [J]. Drug Metab Pharmacokinet, 2016, 31(1): 95-98.
- [29] LEE P J, PAPACHRISTOU G I. New insights into acute pancreatitis [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019, 16(8): 479-496.

(收稿日期: 2022-10-14 修回日期: 2023-02-23)