

血必净对胰十二指肠切除术后炎症反应的防治作用

梁晓路, 王恺, 周杰

南方医科大学南方医院肝胆外科, 广东 广州 510515

摘要: **目的** 探讨血必净对胰十二指肠切除术后炎症反应的影响及其临床应用价值。**方法** 采用回顾性病例对照研究方法, 回顾性分析 2016 年 1 月至 2017 年 9 月南方医院收治的 120 例因恶性肿瘤行胰十二指肠切除术患者的临床资料, 按术后是否使用血必净注射液分为血必净组和对照组, 其中对照组 60 例, 术后给予基础药物治疗; 血必净组 60 例, 在基础药物治疗的基础上给予血必净注射液治疗。比较两组患者术前及术后 1、3、5 d 发热情况及炎症指标(C 反应蛋白、血白细胞计数、血中性粒细胞百分比)水平, 同时比较两组患者围手术期死亡率、术后住院时间、住院费用情况。**结果** 两组患者均治愈出院, 无围手术期死亡。血必净组患者术后 1、3 d 的 C 反应蛋白水平、血白细胞计数、血中性粒细胞百分比显著低于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$)。对照组术后发热发生率为 73.3% (44/60), 高于血必净组的 53.3% (32/60) ($\chi^2 = 5.217$, $P = 0.022$)。在术后住院时间及住院费用方面, 两组对比差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。**结论** 血必净应用于胰十二指肠切除术安全有效, 具有良好的抗炎作用, 有一定的临床应用价值。

关键词: 胰十二指肠切除术; 炎症反应; 围手术期; 血必净

中图分类号: R 285.6 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2019)01-0050-04

Preventive and therapeutic effects of Xuebijing injection on inflammatory response after pancreaticoduodenectomy

LIANG Xiao-lu, WANG Kai, ZHOU Jie

Department of Hepatobiliary Surgery, Nanfang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510515, China

Correspondence author: ZHOU Jie, E-mail: jacky@smu.edu.cn

Abstract: Objective To explore the effects of Xuebijing injection on inflammatory response after pancreaticoduodenectomy and its clinical value. **Methods** A retrospective case-control study was conducted to analyze the clinical data of 120 patients who underwent pancreaticoduodenectomy for malignant tumors in Nanfang Hospital from January 2016 to September 2017. All patients were divided into Xuebijing group in which Xuebijing injection was given on the basis of conventional treatment and control group in which basic drug therapy was performed ($n = 60$, each). The body temperature and the inflammation indexes of C-reactive protein (CRP), leukocytes, neutrophil percentage were observed before operation and on 1-, 3- and 5- day after operation and compared between two groups. The perioperative mortality rate, hospital stay and hospitalization expenses were also compared between two groups. **Results** All patients were cured and discharged without perioperative death. The levels of CRP, leukocytes and neutrophil percentage on postoperative 1-, 3-day in Xuebijing group were significantly lower than those in control group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). The incidence of postoperative fever in control group was significantly higher than that in Xuebijing group (73.3% vs 53.3%, $\chi^2 = 5.217$, $P = 0.022$). There were no statistical differences in postoperative hospital stay and hospitalization expenses between two groups (all $P > 0.05$). **Conclusion** Xuebijing injection has anti-inflammatory effect after pancreaticoduodenectomy with safety and has a certain clinical application value in clinic.

Key words: Pancreaticoduodenectomy; Inflammatory response; Perioperative period; Xuebijing injection

Fund program: 2016 National Natural Science Foundation Youth Project of China (81600462); Guangzhou Science and Technology Project (201400000001-3); 2016 Outstanding Youth Training Program of Nanfang Hospital (2016006)

胰十二指肠切除术是治疗胰头、胆总管中下段、十二指肠以及壶腹周围良/恶性肿瘤的一种手术方式。该手术范围大、操作复杂、持续时间长,是腹部外科最为复杂的手术之一,术后机体容易出现由手术创伤诱导的过度炎症反应,而过度炎症反应是影响腹部手术术后并发症发生率及死亡率的重要原因,过度的炎症反应可引起肝、肾、肺等多器官功能不全,严重时可能诱发器官衰竭甚至死亡。因此,积极干预过度炎症反应,是减少术后并发症发生率及死亡率的有效措施^[1]。

血必净注射液是临床常用的一种化瘀解毒中成药制剂,常用于治疗因感染诱发的全身炎症反应综合征(SIRS)、脓毒血症及多器官功能衰竭综合征(MODS)等疾病。血必净注射液具有抗氧化、中和内毒素、降低炎症反应的作用,还可以改善凝血功能、调节免疫功能、保护脏器功能,从而改善患者预后,目前已经被广泛应用于肺部、肾脏、肝脏和严重感染性烧伤、脓毒血症等多种炎症相关性疾病^[2]。但血必净注射液对胰十二指肠切除术后炎症反应的影响,目前仍缺乏相关的研究报道。本研究通过回顾性分析 2016 年 1 月至 2017 年 9 月南方医科大学南方医院因恶性肿瘤行胰十二指肠切除术患者的临床资料,对比血必净注射液对胰十二指肠切除术后炎症指标、发热情况、死亡率、住院时间、住院费用等的影响,评估其临床使用的安全性及价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2016 年 1 月至 2017 年 9 月南方医科大学南方医院收治的 120 例因胰头、胆总管或十二指肠恶性肿瘤行胰十二指肠切除术的患者的临床资料,其中术后给予基础药物治疗的 60 例作为对照组,术后在基础药物治疗的基础上给予血必净注射液治疗的 60 例作为血必净组。本研究通过医院伦理委员会审批。患者对治疗方法均知情同意。

1.2 纳入标准 (1) 年龄为 40~70 岁;(2) 临床需要行胰十二指肠切除术;(3) 术后病理证实为胰头、胆总管或十二指肠恶性肿瘤。

1.3 排除标准 (1) 患者意识不清;(2) 有心脑血管并发症(如心肌梗死、脑梗死);(3) 严重基础疾病(如心功能不全、肾功能不全);(4) 既往有上腹部手术史;(5) 术后转入 ICU 的患者。

1.4 治疗方案 两组患者均由具有丰富经验的主任医师完成行胰十二指肠切除术。对照组术后给予护胃、生长抑素、抗生素及静脉支持等常规治疗。治疗组术后在对照组的基础上给予血必净注射液(天津

红日药业,批准文号:国药准字 Z20040033,规格:10 ml/支),于术后 2 h 开始静脉滴注,连续使用 5 d,50 ml/次,2 次/d。

1.5 观察指标 (1) 基本资料:年龄、性别、BMI、基础病;(2) 手术资料:手术持续时间、术中出血量、肿瘤直径;(3) 术后发热情况、术前及术后 1、3、5 d 炎症指标[C 反应蛋白(CRP)、血白细胞计数(WBC)、中性粒细胞百分比(NE,%)];(4) 围手术期死亡率、术后住院时间、住院费用。

1.6 出院标准 患者生活基本自理;疼痛缓解或口服止痛药能良好控制;能正常进食,不需静脉补液;排气排便通畅;各器官功能恢复正常或接近正常;切口愈合良好无感染。

1.7 统计学分析 采用 SPSS 20.0 软件进行数据处理分析。服从正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 描述,组间比较采用两独立样本 t 检验,多个时间点的比较采用重复测量方差分析及两两比较的 LSD- t 检验。服从偏态分布数据采用中位数(第 25 百分位数,第 75 百分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,采用秩和检验;计数资料组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的基本资料 两组患者均治愈出院,无围手术期死亡。两组患者年龄、BMI、性别、手术持续时间、术中出血量、肿瘤直径等资料比较,差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表 1。

2.2 两组患者术前、术后炎症相关指标及其他情况 两组患者炎症指标(WBC、NE、CRP)水平术后高于术前($P < 0.05, P < 0.01$);除血必净组 CRP 外,其他术后 1、3、5 d 呈持续下降趋势,且血必净组患者术后 1、3 d 低于对照组($P < 0.05, P < 0.01$),术后 5 d 两组间差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。术后 5 d 内,对

表 1 两组患者基本情况比较 ($n = 60$)

基本情况	血必净组	对照组	$t/\chi^2/Z$ 值	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	53.7 ± 9.1	51.8 ± 9.6	0.786	0.553
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	21.6 ± 7.4	21.1 ± 8.9	2.101	0.314
性别[例(%)]				
男	40(66.7)	42(70.0)	0.154	0.695
女	20(33.3)	18(30.0)		
基础病[例(%)]				
高血压	10(16.7)	6(10.0)	1.165	0.283
糖尿病	8(13.3)	6(10.0)	3.230	0.570
手术时长(min, $\bar{x} \pm s$)	400.9 ± 176.8	413.5 ± 143.1	0.302	0.098
术中出血(ml, $\bar{x} \pm s$)	217.1 ± 162.3	200.0 ± 126.9	0.447	0.306
肿瘤直径	2.5(1,6)	2.25(0.8,6)	0.248	0.804
	[cm, $M(P_{25}, P_{75})$]			

表 2 两组术前、术后炎症相关指标及其他情况比较

(n = 60)

指标	血必净组	对照组	$t/\chi^2/Z$ 值	P 值
WBC ($\times 10^9/L, \bar{x} \pm s$)				
术前	7.7 ± 2.5	6.5 ± 1.4	2.218	0.701
D1	13.4 ± 5.3 *	18.4 ± 4.9 *	3.795	0.045
D3	11.7 ± 3.0 *	13.0 ± 4.5 *	1.365	0.028
D5	10.9 ± 4.7 *	11.6 ± 8.3 *	0.557	0.485
NE (% , $\bar{x} \pm s$)				
术前	67.6 ± 8.8	61.6 ± 8.8	2.642	0.973
D1	84.7 ± 7.0 *	88.6 ± 5.2 *	1.348	0.003
D3	80.2 ± 7.0 *	83.1 ± 5.3 *	4.195	0.004
D5	78.5 ± 8.3 *	80.9 ± 7.9 *	1.094	0.960
CRP (mg/L, $\bar{x} \pm s$)				
术前	5.7 ± 3.0	4.1 ± 3.0	1.743	0.793
D1	54.9 ± 60.4 *	106.9 ± 53.4 **	2.840	0.007
D3	86.2 ± 28.4 *	93.3 ± 63.9 **	3.544	0.001
D5	69.1 ± 54.2 *	71.8 ± 70.4 **	0.126	0.901
术后发热[例(%)]	32(53.3)	44(73.3)	5.217	0.022
术后住院时间 [d, M(P_{25}, P_{75})]	14(7, 44)	14(8, 63)	0.951	0.342
费用(元, $\bar{x} \pm s$)	114341.9 ± 59401.9	138567 ± 45746.7	1.782	0.086

注:与术前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

对照组发热发生率高于血必净组($P < 0.05$)。两组术后住院时间和住院费用比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

3 讨论

胰十二指肠切除术一直被认为是腹部外科手术之中最具有挑战性的手术之一,具有手术范围大、操作复杂、持续时间长、对患者创伤大、术后炎症反应重等特点。数十年来,尽管胰十二指肠切除术手术方式不断规范,技术及手术器械不断改善,其术后死亡率已经降低至 5% 左右,但其术后并发症发生率仍高达 60%^[3-6]。而炎症反应是影响术后并发症发生率及死亡率的重要原因之一,严重的炎症反应可导致 SIRS、MODS 的发生。因此,如何有效降低胰十二指肠切除术术后炎症反应,从而降低术后死亡率及并发症发生率,是促进患者术后康复的关键点。

血必净注射液是一种化瘀解毒中成药制剂,主要成分为红花、赤芍、川芎、丹参、当归等,具有清热凉血、行气活血之功效,适用于脓毒血症、急性胰腺炎等炎症相关性疾病^[7-8]。张淑文等^[9]通过对脓毒血症大鼠的研究发现,血必净可明显降低脓毒血症血液中 IL-10 水平,通过维持促炎、抗炎反应平衡,改善免疫功能,从而改善预后。而血必净注射液应用于重症急性胰腺炎的治疗,可明显降低患者 TNF- α 、IL-1、IL-8 等炎症因子水平;随着治疗时间延长,使用血必净注射液的患者炎症指标也较对照组明显下降,同时生命体征也有相应的改善^[10-11]。不仅如此,血必净可能

通过阻挡、干扰 TLR4-NF- κ B 信号通路的传导,阻断 TNF- α 等炎症因子的过度表达,降低内毒素对内皮细胞的损伤,保护内皮细胞,进而减少内毒素诱导的 MODS 的发生,对重症患者的大脑、心脏、肾脏、肝脏等重要脏器功能可能具有一定的保护作用^[12-14]。血必净注射液现已应用于泌尿系、胃肠道、胆道、肺部、骨科手术,可有效抑制炎症反应,降低术后感染发热及 SIRS 发生率,保护器官功能,减少术后严重并发症,改善预后,降低病死率,安全性高^[15-18]。此外,血必净注射液联用右美托咪啶还可抑制炎症反应和氧化应激,降低老年患者腹部手术后认知功能障碍的发生^[19]。

CRP、WBC、NE(%)均是临床常用实验室指标,用于感染性疾病及术后炎症反应的监测。本研究中,两组患者术后 1 d 该三项指标都较术前显著升高,说明胰十二指肠切除术确实会给患者带来较重的炎症反应。血必净组患者术后 1、3 d 的 CRP、WBC、NE(%)和对照组相比显著降低,说明血必净应用于胰十二指肠切除术,具有一定的抗炎作用。而术后 5 d 内血必净组的发热发生率更低,也证实血必净注射液的抗炎作用。

不少报道指出,应用血必净注射液可能会带来一些不良反应,如呼吸系统损害、皮肤损害、心血管损害等,表现为胸闷、呼吸困难、皮肤瘙痒、心悸等,严重时致过敏性休克^[20]。本研究中,两组患者均未出现严重药物不良反应,血必净组仅有 3 例出现皮肤瘙痒,休息后均可缓解。术后住院时间与住院费用两组比较均无统计学差异。提示血必净注射液应用于胰十二指肠切除术术后抗炎,具有较好的安全性,并不增加术后住院时间及住院费用。但本研究纳入的病例数量较少,尚需进一步扩大样本量进行验证。

综上所述,胰十二指肠切除术术后应用血必净注射液,可以有效减少术后炎症反应,降低术后发热的发生,促进患者术后康复,临床治疗效果好,药物不良反应低,具有较高的安全性。

参考文献

- [1] 孙宝房,陈强谱. 腹部外科围手术期过度炎症反应机制及对机体的影响[J]. 世界华人消化杂志,2017,25(2):178-184.
- [2] 郭宁. 血必净注射液的临床应用进展[J]. 天津药学,2016,8(3):58-61.
- [3] de Wilde RF, Besselink MG, van der Tweel I, et al. Impact of nationwide centralization of pancreaticoduodenectomy on hospital mortality [J]. Br J Surg,2012,99(3):404-410.

(下转第 56 页)

- and zinc levels after bariatric surgery in patients recommended to take multivitamin-mineral supplementation [J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2015, 31: 167 - 172.
- [2] Jaiser SR, Winston GP. Copper deficiency myelopathy [J]. *J Neurol*, 2010, 257(6): 869 - 881.
- [3] Kumar N, Ahlskog JE, Klein CJ, et al. Imaging features of copper deficiency myelopathy: a study of 25 cases [J]. *Neuroradiology*, 2006, 48(2): 78 - 83.
- [4] Kumar N, Low PA. Myeloneuropathy and anemia due to copper malabsorption [J]. *J Neurol*, 2004, 251(6): 747 - 749.
- [5] Mason KE. A conspectus of research on copper metabolism and requirements of man [J]. *J Nutr*, 1979, 109(11): 1979 - 2066.
- [6] Vashchenko G, MacGillivray RT. Multi-copper oxidases and human iron metabolism [J]. *Nutrients*, 2013, 5(7): 2289 - 2313.
- [7] Kodama H, Fujisawa C, Bhadhrasit W. Inherited copper transport disorders: biochemical mechanisms, diagnosis, and treatment [J]. *Curr Drug Metab*, 2012, 13(3): 237 - 250.
- [8] 肖仕明, 姜淮芜, 陈进, 等. 全胃切除调节型双通道间置空肠消化道重建 [J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2008, 15(1): 23 - 26.
- [9] 郝希山, 李强, 张忠国. 胃癌患者全胃切除术后消化道重建方式的临床研究 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2003, 6(2): 89 - 92.
- [10] 熊丽萍, 周建明, 阎冀, 等. 火焰原子吸收法测定微量全血清铜的正常参考值制订 [J]. *现代预防医学*, 2008, 35(14): 2730 - 2731.
- [11] Prodan CI, Holland NR, Wisdom PJ, et al. CNS demyelination associated with copper deficiency and hyperzincemia [J]. *Neurology*, 2002, 59(9): 1453 - 1456.
- [12] Shike M. Copper in parenteral nutrition [J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(5 Suppl): S13 - S17.
- [13] Olivares M, Figueroa C, Pizarro F. Acute Copper and Ascorbic Acid Supplementation Inhibits Non-heme Iron Absorption in Humans [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2016, 172(2): 315 - 319.
- [14] 邵乐寨, 张波, 吴本国, 等. 新型连续性功能性间置空肠代胃术的临床应用研究 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2009, 16(5): 386 - 387.
- [15] Gong JQ, Cao YK, Zhang GH, et al. Uncut Esophagojejunostomy with Double Jejunum Pouch: An Alternative Reconstruction Method that Improves the Quality of Life of Patients after Total Gastrectomy [J]. *J Invest Surg*, 2017, 30(2): 125 - 132.
- [16] 陶小亮, 姜淮芜, 徐亮. 全胃切除术后调节型双通道空肠间置代胃术重建消化道效果观察 [J]. *山东医药*, 2017, 57(40): 60 - 62.
- [17] Kumar N. Copper deficiency myelopathy (human swayback) [J]. *Mayo Clin Proc*, 2006, 81(10): 1371 - 1384.

收稿日期: 2018-06-17 修回日期: 2018-07-05 编辑: 王国品

(上接第 52 页)

- [4] DeOliveira ML, Winter JM, Schafer M, et al. Assessment of complications after pancreatic surgery: a novel grading system applied to 633 patients undergoing pancreaticoduodenectomy [J]. *Ann Surg*, 2006, 244(6): 931 - 939.
- [5] Gouma DJ, van Geenen RC, van Gulik TM, et al. Rates of complications and death after pancreaticoduodenectomy: risk factors and the impact of hospital volume [J]. *Ann Surg*, 2000, 232(6): 786 - 795.
- [6] 赵玉沛. 胰十二指肠切除术现状与展望 [J]. *中国实用外科杂志*, 2016, 36(8): 817 - 820.
- [7] 曹鹏飞. 血必净注射液治疗脓毒症血症临床疗效分析与研究 [J]. *世界最新医学信息文摘*, 2016, 16(84): 42 - 43.
- [8] 曲荣广, 高婕. 血必净注射液的临床应用及评价 [J]. *中国医药指南*, 2012, 10(31): 598 - 600.
- [9] 张淑文, 孙成栋, 文艳, 等. 血必净注射液对脓毒症大鼠血清炎症介质及 Th1/2 的影响 [J]. *中国危重病急救医学*, 2006, 18(11): 673 - 676.
- [10] 邵建伟, 周伟君, 盛慧球, 等. 血必净注射液对重症急性胰腺炎治疗中炎症因子的影响 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2013, 32(5): 379 - 382.
- [11] 孙长江, 范辉, 葛建彬. 血必净对急性胰腺炎患者血清肿瘤坏死因子- α 、白介素-1 β 及白介素-6 质量浓度的影响 [J]. *实用临床医药杂志*, 2013, 17(9): 83 - 85, 90.
- [12] 刘八一, 谢昌联. 血必净注射液治疗心脏骤停心肺复苏后多器官功能障碍综合征临床观察 [J]. *中国中医急症*, 2016, 25(6): 1180 - 1182.
- [13] 陈科平, 郑勇. 血必净对重症胰腺炎患者内毒素清除及肾损伤保护机制分析 [J]. *山西医药杂志*, 2017, 46(8): 948 - 951.
- [14] 张佳, 韩彬, 柴文戎. 血必净对内毒素诱导血管内皮细胞 TLR4-NF- κ B 炎症信号通路表达的影响 [J]. *锦州医科大学学报*, 2016, 37(5): 10 - 12.
- [15] 徐朝军, 宋岚, 刘丹薇, 等. 血必净注射液对体外循环心脏直视手术肺保护的临床研究 [J]. *中国急救医学*, 2017, 37(4): 322 - 325.
- [16] 楚朝辉. 血必净在急性化脓性胆管炎围手术期的临床应用 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2013, 22(4): 420 - 421.
- [17] 王玉滨. 血必净注射液在肠胃肿瘤外科手术中的应用 [J]. *中国医药指南*, 2013, 11(24): 631 - 632.
- [18] 郑翔, 金希彪. 血必净注射液对单肺通气肺叶切除术患者炎症反应调控的影响 [J]. *浙江中医杂志*, 2011, 46(3): 222 - 223.
- [19] 张贤亮, 孟宪坤, 唐国强, 等. 右美托咪定联合血必净注射液对老年腹部手术后患者炎症反应、氧化应激及认知功能的影响 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2017, 26(8): 882 - 884.
- [20] 郭华, 任艳丽, 王培, 等. 血必净注射液的不良反应用文献分析 [J]. *安徽医药*, 2017, 21(8): 1548 - 1551.

收稿日期: 2018-07-18 修回日期: 2018-09-27 编辑: 王国品