中西医结合治疗重症急性胰腺炎不预防性使用抗生素的临床研究

杨晓楠，邓力芳，薛平，赵龙，金涛，万美华，夏庆
四川大学华西医院中西医结合科，四川 成都 610041

目的：探讨中西医结合疗法对重症急性胰腺炎（severe acute pancreatitis, SAP）患者不预防性使用抗生素预防的作用。

方法：依据病例选择标准，纳入2005年1月至12月华西医院中西医结合科收治的SAP患者，按1：1随机分成试验组和对照组。两组采用相同方案的中西医结合治疗。试验组使用亚胺培南、西司他丁钠0.5 g静脉滴注，每日1次，疗程为10d。观察入院48 h Ranson 和24 h急性生理和慢性健康评价指标II（acute physiology and chronic health evaluation II，APACHE II）评分，检测第1、3、7和第10天血清C反应蛋白含量，计算并发症的发生率，通过细菌或真菌培养观察感染的发生情况。

结果：试验组和对照组分别纳入26例和28例SAP患者。两组入院时的人口学及基线资料比较，差异均无统计学意义；两组并发症及感染发生率比较，差异亦无统计学意义。对照组培养出的真菌菌株数均多于试验组（P < 0.05），两组G^-和G^+菌株感染种类比较，差异无统计学意义。肺部、腹膜、血液、肠道和尿道均有发生感染。两组第1、3、7和第10天CRP含量比较，差异亦无统计学意义，但是感染病例第1、3、7和第10天CRP含量均高于非感染病例（P < 0.05，P < 0.01）。

结论：该研究未能证实中西医结合治疗SAP过程中，预防性使用亚胺培南西司他丁钠可降低继发感染的发生率。

关键词：急性胰腺炎；抗生素；感染；随机对照试验

Non-preventive use of antibiotics in patients with severe acute pancreatitis treated with integrated traditional Chinese and Western medicine therapy: a randomized controlled trial

Xiao-nan YANG, Li-hui DENG, Ping XUE, Long ZHAO, Tao JIN, Mei-hua WAN, Qing XIA
Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Objective: To investigate the prognostic effects of integrated traditional Chinese and Western medicine therapy without antibiotics in treatment of patients with severe acute pancreatitis (SAP).

Methods: SAP patients were randomly divided into treatment group (26 cases included) and control group (28 cases included). In addition to the same protocol of integrated traditional Chinese and Western medicine treatment for both groups, intravenous drip infusion of 0.5 g imipenem-cilastatin was administered to the patients in the control group every eight hours for ten days. The 48-hour Ranson score, 24-hour acute physiology and chronic heath evaluation II score, and incidence rates of complications were observed. The concentrations of serum C-reactive protein (CRP) on days 1, 3, 7 and 10 were measured, and strains of infection were detected with smear and culture examination for bacteria and fungi.

基金项目：四川省中医药管理局科研专项基金（No. 2007B03）；四川省人事厅省学科带头人培养基金（No. 07SRC-13）
Results: There were no statistical differences in demographic information, baseline data and incidence rates of complications between the two groups (P > 0.05), but fungal infection rate in the control group was higher than that in the treatment group (P < 0.05). There were no statistical differences in infection rates of G- and G+ germs between the two groups; blood and some organs including lung, pancreas, intestine, and urethra were infected with bacteria and fungi. There were also no significant differences in the serum CRP concentrations on days 1, 3, 7 and 10 between the two groups (P > 0.05), but the serum CRP concentrations on days 1, 3, 7 and 10 in infected patients were higher than those in non-infected patients (P < 0.05, P < 0.01).

Conclusion: The study cannot confirm that the incidence rates of secondary infection and mortality in SAP patients treated with integrated traditional Chinese and Western medicine are reduced by prophylaxis with imipenem-cilastatin.

Keywords: acute pancreatitis; antibiotics; infection; randomized controlled trial

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是常见的外科疾病之一，其中20%左右表现为重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)[1]。随着急诊医学的发展，虽然有相当部分患者度过了早期(14 d内)全身炎性反应综合症(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)引起的多器官功能衰竭，但是SAP后期(14 d后)死亡病例的60%～80%与感染有关[1,2]，因此，预防后期感染是进一步降低SAP病死率的关键。

是否使用抗生素预防SAP仍存在争议[1]。在中西医结合治疗SAP的过程中是否应该预防性使用抗生素尚无定论。本研究旨在通过临床随机对照试验，探讨益、活、清、下[3](益气解毒，活血化瘀，清热解毒，通里攻下)为主要内容的中西医结合疗法治疗SAP的过程中不预防性使用抗生素对SAP患者继发感染及病死率的影响。

1 资料与方法

1.1 临床资料

1.1.1 病例的选择 采用曼谷会议SAP的诊断标准[1]。SAP 指在急性胰腺炎基础上有以下之一者：(1)脏器功能障碍；(2)Ransons 评分≥3 分；(3)急性生理和慢性健康评价指标Ⅱ(acute physiology and chronic health evaluationⅡ, APACHEⅡ) 评分≥8 分；(4)Balthazar CT 分级Ⅱ级或Ⅲ级以上。

1.1.2 纳入标准 符合SAP的诊断标准，年龄18～80岁，发病72 h内入院。

1.1.3 排除标准 (1)发病前已有严重的肝肾功能不全或外伤手术史的患者；(2)入院前经过抗生素治疗的患者；(3)合并感染性疾病，免疫性疾病及妊娠的患者。

1.1.4 剔除标准 7 d内死亡或10 d内进行手术治疗的患者。

1.2 研究方法

1.2.1 基础治疗 所有患者入院后均在重症监护、胃肠减压、抑制胃酸、维持体内酸碱及电解质平衡等西医治疗的基础上，予以益气活血下法治疗，根据华西医院蒋俊明教授提出的热病气分、血分，败血、恢复分期概括本病的病机传变规律。气分证初期以通里攻下为主，佐以疏肝理气、清热解毒；血分证，败血证初期以清热解毒、益气解毒为主，佐以通里攻下，活血化瘀；恢复期运用益气健脾、健脾除湿和活血化瘀药物进行调理。中药方剂以柴芩承气汤为主，柴胡15 g，黄芩15 g，厚朴12 g，积实12 g，生大黄(后下)20 g，芒硝(冲服)20 g，根据证型和分期不同加减化裁，每剂中药煎成300 mL(相当于生药120 g)，先抽空胃室，再经胃管注人中药50 mL，夹闭胃管2 h一次。呕吐症状减轻，改为口服，夹闭胃管1 d后，无呕吐，则停止胃肠减压。严重肠麻痹者同时给予中药200 mL/次灌肠，3～5次/d，配合针刺促进肠蠕动。肠蠕动恢复，大便通畅，生大黄，芒硝减量或停药，同时给予益气解毒利尿针剂生脉注射液，活血化瘀针剂丹参注射液或灯盏细辛注射液等静脉滴注。热型积液多，肝脾肿大明显者，于左腰肋部及左肋腹部外敷气行活血止痛的外敷中药六合丹(大黄、黄柏、白及、乌梅、薄荷等7味药)，1次/d。在后期如出现感染症状，则结合细菌培养及药敏试验的结果选用敏感抗生素。

1.2.2 治疗分组 用SAS 软件，按1：1生成随机号，将2005年1月1日～12月31日华西医院中西医结合科收治的符合病例选择标准的SAP患者，随机分成对照组( n =30)和实验组( n =29)。对照组在基础治疗的同时给予亚胺培南西司他丁0.5 g (4.17 g/L，生产批号为J20040047)，每8小时1次，静脉滴注，疗程为10 d；实验组除不予以抗生素治疗以外，其他治疗与对照组相同。两组患者在后期如出现感染的临床表现均根据细菌培养及药敏试验的结果选用敏感抗生素。

1.2.3 观察指标 入院第1、3、7及第10天C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)含量、Ransons评分、第1天APACHEⅡ评分、CT评分、并发症、病情(发病到出院的时间，但SAP病情稳定后，因胆石症
转外科手术治疗的住院时间不列入住院时间统计)、中转手术率(中转手术指因出现下列情况之一而手术者: (1) 胰腺感染性坏死且全身中毒症状持续恶化者; (2) 胰腺脓肿; (3) 大量假性囊肿，有压迫症状，经保守治疗无效; (4) 肠瘘、胰瘘、胰腺及胰周大出血)，病死率(病死是指住院期间病死的 SAP 患者)以及感染(通过细菌或真菌培养找到病原菌证据)。

1.3 统计学方法 计量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示，应用 SPSS 10.0 于 Windows 软件，进行 $t$ 检验和 $\chi^2$ 检验。检验水准 $a = 0.05$。

2 结 果

2.1 一般资料 本研究共纳入 59 例 SAP 患者，试验组 29 例和对照组 30 例。试验组剔除 3 例，其中 1 例于入院第 3 天死亡，2 例分别在第 7 天和第 9 天因病情恶化接受手术治疗;对照组剔除 2 例，分别在入院第 2 天和第 5 天死亡。最后纳入统计的试验组 26 例患者包括胆系疾病 14 例，高脂血症 2 例，酒精肝 2 例，特发性 8 例;对照组 28 例患者包括胆系疾病 15 例，高脂血症 4 例，酒精肝 2 例，特发性 7 例。

2.2 临床资料 两组性别、年龄、病因、入院时 Ranson 评分，24 h APACHE II 评分及 CT 评分比较，无统计学意义 $(P > 0.05)$，具有可比性。见表 1。治疗期间并发症的发生率、中转手术率、住院时间及病死率比较，差异均无统计学意义 $(P > 0.05)$。见表 2。

2.3 CRP 的变化 试验组和对照组第 1、3、7 和第 10 天血清 CRP 浓度比较，差异均无统计学意义 $(P > 0.05)$。试验组第 1、3、7 和第 10 天血清 CRP 浓度分别为 $(38.4 \pm 29.4)、(116.5 \pm 42.7)、(58.7 \pm 19.3)、(47.2 \pm 20.1) ng/L$，对照组第 1、3、7 和第 10 天血清 CRP 浓度分别为 $(80.9 \pm 27.8)、(110.6 \pm 40.3)、(69.4 \pm 21.2)、(45.0 \pm 19.5) ng/L$。但是感染病例的 CRP 含量高于非感染病例 $(P < 0.05\) 或 $P < 0.01)$，感染病例第 1、3、7 和第 10 天血清 CRP 浓度分别为 $(176.9 \pm 46.7)、(158.1 \pm 27.5)、(110.7 \pm 20.3)、(112.3 \pm 22.9) ng/L$，非感染病例第 1、3、7 和第 10 天的血清 CRP 浓度分别为 $(121.1 \pm 29.6)、(100.3 \pm 30.1)、(31.5 \pm 11.3)、(29.6 \pm 10.5) ng/L$。

2.4 感染部位 对照组有 8 例患者共感染 19 个部位，培养出 29 个菌株。其中肺部有 7 个部位被 5 种 G- 菌，2 种 G+ 菌和 4 种真菌感染，胰腺有 6 个部位被 6 种 G- 菌，2 种 G+ 菌和 4 种真菌感染，肠道有一个部位感染了一种 G- 菌和一种真菌，血液未感染，尿道有 3 个部位感染了一种 G- 菌和 2 种真菌。试验组有 10 例患者并发感染，共感染 17 个部位，培养出 26 个菌株。其中肺部有 6 个部位被 9 种 G- 菌和 3 种 G+ 菌感染，胰腺有 8 个部位被 6 种 G- 菌，2 种 G+ 菌和 3 种真菌感染，肠道有一个部位感染了一种 G- 菌，血液感染了一种真菌，尿道有一个部位感染了一种真菌。两组 G- 和 G+ 菌株感染种类比较，差异无统计学意义，但对照组感染的真菌类型多于试验组 $(P < 0.05)$。

表 1 试验组和对照组基线资料

<table>
<thead>
<tr>
<th>Table 1 Baseline data in treatment group and control group</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Baseline data</td>
</tr>
<tr>
<td>---------------</td>
</tr>
<tr>
<td>Sex (male/female, cases)</td>
</tr>
<tr>
<td>Age ($\bar{x} \pm s$, years)</td>
</tr>
<tr>
<td>Ranson score ($\bar{x} \pm s$)</td>
</tr>
<tr>
<td>CT score ($\bar{x} \pm s$)</td>
</tr>
<tr>
<td>24 h APACHE II score ($\bar{x} \pm s$)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

表 2 试验组和对照组的预后

<table>
<thead>
<tr>
<th>Table 2 Prognosis data in treatment group and control group</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Prognosis data</td>
</tr>
<tr>
<td>----------------</td>
</tr>
<tr>
<td>Complication</td>
</tr>
<tr>
<td>Acute respiratory distress syndrome</td>
</tr>
<tr>
<td>Acute renal failure</td>
</tr>
<tr>
<td>Acute hepatitis</td>
</tr>
<tr>
<td>Acute heart failure</td>
</tr>
<tr>
<td>Infection</td>
</tr>
<tr>
<td>Surgery</td>
</tr>
<tr>
<td>Hospital stay</td>
</tr>
<tr>
<td>Fatality</td>
</tr>
</tbody>
</table>

3 讨 论

SAP 继发感染是其后期患者死亡的主要原因。SAP 早期，大量炎性介质释放，抗炎因子和促炎因子失衡，发生 SIRS。急性期过度 SIRS 反应，以及随后的代偿性抗炎反应综合征 (compensatory anti-inflammatory response syndrome, CARS) 可导致免疫抑制。SAP 外周血淋巴细胞总数明显降低，CD3+、CD4+、CD8- 减少; 早期暴露在内毒素的环境，使补体系统 C1~C3 由于形成免疫复合物而大量消耗，可能导致体液免疫低下，进而导致 SAP 后期感染的发生。APACHE Ⅱ评分越高，SAP 感染发生率越大。有学者认为，APACHE Ⅱ评分≥11 分的 SAP 患者即使度过早期的过度炎症反应阶段，后期发生感染的可能性仍较大。也有学者认
为\[4\]，胰腺坏死大于30％，感染的可能性就增加。

近年来，我们采用益生菌疗法的中西医结合治疗SAP取得很好疗效\[5\]，对其治疗SAP的干预研究也进行了大量研究，但在此治疗过程中，是否应该使用抗生素预防继发性感染，尚未做研究。本研究在中西医结合治疗SAP的基础上，探讨了早期预防性应用能很好穿透血管屏障且被2005年英国循证指南推荐使用的抗生素亚胺培南西司他丁钠\[6\]对SAP患者感染的影响，通过随机对照试验发现，在入院时各类严重指数评分相似的情况下，早期预防性使用抗生素不但不能降低感染的发生率，反而增加了真菌感染的风险；预防性使用和不使用抗生素的患者第1、3、7和第10天血清CRP浓度无明显变化，但是继发感染的患者血清CRP含量显著高于非感染患者。本研究尚不能证实对中西医结合治疗SAP的过程中，早期预防性使用亚胺培南西司他丁钠可降低细菌感染的风险。

REFERENCES