

热毒宁注射液辅助治疗对急性胆囊炎术后患者炎症指标及免疫功能的影响

陈佳骏¹ 张海阳¹ 曲岩¹ 曹学冬¹ 宋鑫¹

[摘要] 目的:探讨热毒宁注射液(下称热毒宁)辅助治疗对急性胆囊炎术后患者炎症指标及免疫功能的影响。方法:将2020年1月—2020年6月期间在本院接受腹腔镜胆囊切除术治疗的急性胆囊炎患者纳入研究,采用随机数字表法将患者随机分为热毒宁干预组和对照组。两组患者均接受手术及预防性抗感染等常规治疗,热毒宁干预组患者加用热毒宁注射液干预,比较两组患者体温改善时长、炎症指标、淋巴细胞亚群及不良反应发生率的差异。结果:热毒宁干预组患者更快恢复至正常体温($P < 0.05$)。热毒宁干预组患者治疗2 d后,血液中CD3⁺、CD4⁺淋巴细胞水平增高更显著,CD8⁺淋巴细胞水平下降更明显,且血清CRP、PCT水平更低,与对照组比较,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。热毒宁注射液的应用不增加不良反应的发生率($P > 0.05$)。结论:在腹腔镜胆囊切除及预防性抗感染治疗等常规治疗基础上,加用热毒宁注射液可有效缩短急性胆囊炎患者体温恢复至正常水平的的时间,其机制可能与抑制炎症反应并改善患者免疫状态相关。

[关键词] 热毒宁;急性胆囊炎;炎症因子;免疫功能

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2021.08.006

[中图分类号] R285.6 **[文献标志码]** A

Effect of adjuvant Reduning injection on inflammatory reaction and immune function in patients with acute cholecystitis after operation

CHEN Jiajun ZHANG Haiyang QU Yan CAO Xuedong SONG Xin

(Department of Hepatobiliary Surgery, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 201203, China)

Corresponding author: ZHANG Haiyang, E-mail: 13918287755@163.com

Abstract Objective: To investigate the effect of adjuvant Reduning injection on inflammatory indexes and immune function in patients with acute cholecystitis after surgery. **Methods:** The patients with acute cholecystitis who underwent laparoscopic cholecystectomy in our hospital from January 2020 to June 2020 were included in the present study, and the patients were randomly divided into the Reduning intervention group and the control group using a random number table method. Both groups of patients received conventional treatments such as surgery and pre-

¹上海中医药大学附属曙光医院肝胆外科(上海,201203)

通信作者:张海阳, E-mail: 13918287755@163.com

- [12] 邴艳萍,宋璇,姜楠,等. lncRNA NEAT1 调控 miR-206 对缺氧复氧大鼠心肌细胞氧化应激损伤和凋亡的影响[J]. 中国动脉硬化杂志,2020,28(12):27-34.
- [13] Yao D, Sen L, Qi Z, et al. Long noncoding RNA THRIL contributes in lipopolysaccharide-induced HK-2 cells injury by sponging miR-34a[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(2):1444-1456.
- [14] Moharamoghli M, Hassan-Zadeh V, Dolatshahi E, et al. The expression of GAS5, THRIL, and RMRP lncRNAs is increased in T cells of patients with rheumatoid arthritis[J]. Clin Rheumatol, 2019, 38(11):3073-3080.
- [15] Xia J, Jiang N, Li Y, et al. The long noncoding RNA THRIL knockdown protects hypoxia-induced injuries of H9C2 cells through regulating miR-99a[J]. Cardiol J, 2018, 26(5):564-574.
- [16] 金翌,李聪慧,程杨,等. 长链非编码 RNA NEAT1 在银屑病中的表达及其与疾病活动度和炎症因子水平的关联分析[J]. 福建医科大学学报, 2020, 54(1):13-17.
- [17] Xia LX, Ke C, Lu JM. NEAT1 contributes to neuropathic pain development through targeting miR-381/HMGB1 axis in CCI rat models[J]. J Cell Physiol, 2018, 233(9):7103-7111.
- [18] 崔益明,徐小良,楼炳恒. 动态监测氧合指数和降钙素原评估感染性休克合并急性呼吸窘迫综合征预后的应用价值[J]. 中国卫生检验杂志, 2019, 29(12):108-111.
- [19] Bendib I, Chaisemartin LD, Granger V, et al. Neutrophil Extracellular Traps Are Elevated in Patients with Pneumonia-related Acute Respiratory Distress Syndrome[J]. Anesthesiology, 2019, 131(2):581-591.
- [20] 胡振奎,张建国,张德厚. 重症急性胰腺炎患者并发急性呼吸窘迫综合征的影响因素研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26(12):62-65.

ventive anti-infection. Patients in the Reduning intervention group were treated with Reduning injection. The duration of temperature improvement, inflammation indicators, lymphocyte subsets and incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results:** The patients in the Reduning intervention group recovered to normal body temperature faster ($P < 0.05$). After 2 days of treatment in the Reduning treatment group, level of CD3+ and CD4+ lymphocytes in the blood increased more significantly, level of CD8+ lymphocytes decreased more significantly, and the serum CRP and PCT levels were lower. The differences compared with the control group were statistically significant ($P < 0.05$). Reduning application did not increase the incidence of adverse reactions ($P > 0.05$). **Conclusion:** On the basis of conventional treatment such as laparoscopic cholecystectomy and prophylactic use of antibiotics, Reduning intervention can effectively shorten the time length for recovering to normal temperature in patients with acute cholecystitis after operation, and its mechanism may be related to inhibit inflammatory reaction and improve immune status of patients.

Key words Reduning; acute cholecystitis; inflammatory indexes; immune function

急性胆囊炎是临床急腹症常见的病因之一,且随着饮食习惯的改变,胆石症、胆囊炎的发病率呈现上升的趋势,是外科、急诊、感染等领域关注的重点^[1]。急性胆囊炎的病因主要与感染、胆结石、消化不良相关,可出现胆汁外泄甚至胆囊穿孔,引起腹腔感染或腹膜炎的发生,并可导致系统性炎症反应综合征,部分进展非常凶险。目前,胆囊炎的治疗主要包括以抗感染、利胆为主导的内科治疗和以手术为主导的外科治疗。在感染、手术、应激的影响下,胆囊炎患者常常出现免疫功能紊乱,继而出现机体清除病原体的能力减弱,严重影响患者预后。热毒宁注射液是一种以清热解毒、祛邪解郁为主要功效的中药制剂,其被证实对部分细菌和病毒具有抑制作用,并具有良好的免疫调控功效^[2-5]。本研究选择接受手术治疗的急性胆囊炎患者为研究对象,采用热毒宁注射液治疗胆囊炎 90 例,旨在观察热毒宁制剂对急性胆囊炎患者血清炎症因子及淋巴细胞亚群表达的影响,综合验证热毒宁注射液在急性胆囊炎治疗中的作用。

1 资料与方法

1.1 纳入和排除标准

纳入标准:①2020年1月—2020年6月期间我院接受腹腔镜下胆囊切除术治疗的急性胆囊炎;②符合《东京指南(2018)》(TG18)关于急性胆系感染的诊断标准;③就诊前未接受相关治疗;④已由患者或家属签署本研究的知情同意书,并经过本院伦理委员会批准。

TG18 诊断依据患者局部表现、全身表现以及影像学改变 3 个方面进行诊断。①局部表现:墨菲征(Murphy),右上腹疼痛、压痛或包块;②全身表现:体温升高($> 37.3^{\circ}\text{C}$),C-反应蛋白(CRP)水平增高,白细胞计数增高;③影像学提示急性胆囊炎表现。当同时存在一项及一项以上的局部和全身表现,同时伴典型影像学改变时,可诊断为急性胆囊炎。

排除标准:①对热毒宁注射液过敏者;②有支气管炎、肺炎等感染者;③有心血管系统、肝脏、肾

脏等原发脏器疾病者;④有精神障碍不能配合治疗者;⑤有造血功能障碍者。

1.2 分组与干预

获得知情同意后,通过随机数字表法将 180 例患者分别分入热毒宁干预组和对照组,每组 90 例。两组患者均接受腹腔镜下胆囊切除术,且术后均接受常规抗感染治疗,热毒宁干预组在此基础上加用热毒宁制剂,并在治疗 2 d 后收集静脉血复测相关指标。

药物配置方法如下:①抗生素(注射用头孢西丁钠),2.0 g,0.9%氯化钠注射液 100 mL,静脉滴注,2次/d。②热毒宁注射液,20 mL,0.9%氯化钠注射液 250 mL,静脉滴注,滴速 30~60 滴/min,1次/d。

1.3 基线资料与观察指标采集

基线资料:收集两组患者性别、年龄、体温峰值以及病程天数。

体温改善时长:比较两组患者体温恢复时间。

免疫功能:使用含肝素钠的采血管于治疗前、后留取患者外周静脉血 2 mL,分离外周血淋巴细胞。采用流式细胞术(Beckman-Coulter, Epics-XL)检测 CD3+、CD4+及 CD8+水平。

炎症指标:分别治疗在治疗前、后留取外周静脉血 2 mL,通过离心处理分离血清(3000 r/min),使用酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒,依据说明书操作要求,测定血清中 C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)的水平。

不良反应:记录两组患者治疗过程中不良反应的发生情况。

1.4 统计学方法

使用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料以率(%)表示,分别使用 t 检验和 χ^2 检验进行统计分析,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线数据

在为期 6 个月的研究周期中,两组均分别纳入

90 例患者,其中热毒宁干预组男性患者 39 例,占比 43.3%;女性患者 51 例,占比 56.7%,平均年龄(44.38±5.11)岁。对照组男性患者 36 例,占比 40.0%,女性患者 54 例,占比 60%,平均年龄(43.05±5.28)岁;两组性别比例比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。热毒宁干预组患者体温峰值为(37.75±0.53)℃,病程为(32.15±4.13)d,而对照组则分别为(38.11±0.48)℃和(26.63±4.05)d,两组间比较均差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 体温改善时长

与对照组相比,热毒宁干预组患者体温恢复正常的时间更短[(26.83±3.56)h vs. (30.23±4.45)h],差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 炎症指标水平比较

在治疗前,两组患者血清 CRP 及 PCT 的水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。与治疗前相比,两组患者接受治疗后的血清 CRP 及 PCT 的水平均显著降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。与

对照组相比,治疗后热毒宁干预组患者血清 CRP 及 PCT 更低,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.4 免疫功能比较

治疗前,两组患者 CD3+、CD4+ 及 CD8+ 细胞水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。与治疗前相比,两组患者接受治疗后的 CD3+ 及 CD4+ 细胞水平均增高,而 CD8+ 细胞水平则呈现降低趋势,差异有统计学意义($P<0.05$)。与对照组相比,热毒宁干预组 CD3+ 及 CD4+ 细胞水平提高以及 CD8+ 细胞水平下降更为显著,差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.5 不良反应发生情况

在整个治疗周期中,对照组患者出现皮疹、胃肠道反应各 1 例,总的不良反应率为 2.22%(2/90);热毒宁干预组组的不良反应率为 3.33%(3/90),包括皮疹、胃肠道反应和头晕各 1 例,组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 两组患者血清炎症指标水平比较

组别	例数	采血时机	CRP/(mg·L ⁻¹)	PCT/(μg·L ⁻¹)
对照组	90	治疗前	46.35±12.75	2.57±0.39
		治疗后	21.57±4.65 ¹⁾	1.08±0.30 ¹⁾
热毒宁干预组	90	治疗前	45.76±13.55	2.43±0.31
		治疗后	14.25±3.89 ¹⁾²⁾	0.72±0.13 ¹⁾²⁾

与治疗前比较,¹⁾ $P<0.05$;与对照组比较,²⁾ $P<0.05$ 。

表 2 两组患者 CD3+、CD4+ 及 CD8+ 淋巴细胞水平比较

组别	例数/例	采血时机	CD3+	CD4+	CD8+
对照组	90	治疗前	60.39±11.35	25.37±5.39	31.24±6.42
		治疗后	65.77±9.25 ¹⁾	28.08±6.62 ¹⁾	27.67±5.76 ¹⁾
热毒宁干预组	90	治疗前	59.86±10.65	25.15±5.11	30.98±6.02
		治疗后	70.65±8.79 ¹⁾²⁾	31.79±7.13 ¹⁾²⁾	24.82±4.63 ¹⁾²⁾

与治疗前比较,¹⁾ $P<0.05$;与对照组比较,²⁾ $P<0.05$ 。

3 讨论

急性胆囊炎术后并发感染一直是临床关注的焦点和治疗的难点。在感染、胆石刺激等因素作用下,胆囊局部胆汁渗出,胆汁囊壁充血、水肿,出现急性炎症改变,同时由于胆囊管肿胀等因素会引起胆汁引流不畅而滋生细菌,诱发系统性炎症反应。及时有效的治疗对胆囊炎患者至关重要,延误治疗可能诱发胆管炎、腹膜炎,影响疾病预后。虽然现如今通过腹腔镜进行胆囊切除快速清除感染灶,可有效减小手术创伤,加速患者的恢复,缩短病程^[6],但急性胆囊炎患者病情复杂,仅进行病变胆囊的切除是不够的;同时免疫功能的抑制会在一定程度影响机体自身抵抗病原微生物的能力,导致治疗疗效不佳。热毒宁注射液是一种提取自金银花、青蒿、

栀子三种植物的中药制剂,目前临床上主要用于临床急性支气管炎和上呼吸道感染的治疗中^[7-8];青蒿性味苦、辛、寒。辛用于解热,寒用于清热,用于清热、退烧、凉血^[9]。现代研究表明,青蒿中含有倍半萜内酯、黄酮类化合物和香豆挥发性成分。青蒿素具有抗菌、抗病毒、解热、抗炎、镇痛作用,提高免疫力^[10]。金银花味甘,性寒,它具有清热解毒的作用,它可以提高君药青蒿清热散布的功能。研究表明,金银花含有有机酸、绿原酸、环烯醚萜苷等,具有抗病原微生物的作用,对多种病原菌有一定的抑制作用^[11]。栀子花性苦寒,具有清热解毒、凉血、泻火、除烦功效。作为佐剂,帮助金银花用于解毒。栀子中含有熊果酸、栀子苷等多甙,具有镇静、清凉作用^[12-13]。在近年的 COVID-19 的治疗过程中,热

毒宁注射液也被推荐用于重症 COVID-19 的治疗,并被纳入中国国家卫生健康委员会发布的《2019 年新型冠状病毒肺炎诊疗指南(第七次修订)》方案中^[14]。以往的临床研究认为其同时具有清热解毒、祛邪解郁的功效,并被证实对部分细菌和病毒具有抑制作用,且有良好的免疫调控功效,维持免疫系统功能正常^[2-5]。

本研究探讨热毒宁注射液对急性胆囊炎患者接受腹腔镜下胆囊切除手术术后康复的影响。本研究发现,相较于对照组患者,接受热毒宁注射液治疗的患者体温恢复至正常水平的时间更短,且并未表现出更多的不良反应发生率,提示热毒宁注射液有助于急性胆囊炎患者的治疗。本研究我们还进一步探讨了热毒宁注射液对急性胆囊炎患者血清炎症指标及淋巴细胞亚群表达水平的影响,CRP 是一种急性期反应蛋白,可在多种炎症反应的早期显著升高,临床常用作为炎症反应的指标^[15]。PCT 是 1992 年发现的人类降钙素的前体物质^[16],是临床常用的细菌性疾病感染的关键指标。细菌内毒素对机体的刺激是诱发 PCT 产生的主要原因^[17],当体内发生细菌、真菌、寄生虫感染、败血症和器官衰竭时,患者体内的 PCT 水平会显著升高。严重感染后,CRP、PCT 等炎症因子可出现瀑布样反应,进而失衡。T 细胞在免疫反应和炎症级联反应中发挥重要作用^[18]。当 CD3+降低时,表明患者的免疫功能受损。CD4+主要负责识别和协助免疫系统的其他细胞,增强它们对入侵机体的病原体的抵抗力。CD8+是一种抑制性 T 细胞,其升高表明患者免疫功能下降^[19-20]。结果可见,相较于对照组,热毒宁干预组在接受治疗 2 d 后 CRP 及 PCT 等炎症指标下降幅度更为显著,且 CD3+、CD4+水平显著高于前者,而 CD8+淋巴细胞水平则较前者更低,提示热毒宁注射液在抑制急性胆囊炎患者术后炎症反应程度,改善免疫抑制方面存在良好的作用。

综上所述,在腹腔镜下胆囊切除术及预防性使用抗生素的基础上,加用热毒宁注射液可有效抑制炎症反应并改善免疫系统功能,患者临床症状消退更迅速。

参考文献

[1] 张惠颖.疏肝利胆汤对急性胆囊炎中医证候积分、免疫球蛋白及血清炎症因子表达的影响[J].中国中医急症,2018,27(7):1239-1241.

[2] 吴彩霞,张娟娟,顾雪竹,等.热毒宁注射液的临床应用概况[J].中国药房,2014,25(7):666-669.

[3] 葛雯,李海波,于洋,等.热毒宁注射液化学成分、药理作用及临床应用研究进展[J].中草药,2017,48(5):1027-1036.

[4] 孙兰,周军,王振中.热毒宁注射液药理作用与临床研

究进展[J].中国中医急症,2014,23(12):2247-2249.

[5] 赵吟,邓彧斐.热毒宁注射液对儿童急性喉气管炎免疫功能及炎症反应的影响[J].世界中医药,2019,14(4):962-965.

[6] 李红松.腹腔镜胆囊切除术联合中药治疗急性结石性胆囊炎的疗效观察[J].海南医学,2014,25(5):658-660.

[7] Duan X,Wang K,Wu J,et al. Comparative efficacy of Chinese herbal injections combined with azithromycin for mycoplasma pneumonia in children: A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials [J]. J Clin Pharm Ther,2019,44(5):675-684.

[8] Cao C,Zhen Z,Kuang S,et al. Reduning injection combined with western medicine for pneumonia: A protocol for systematic review and meta-analysis[J]. Medicine(Baltimore),2020,99(43):e22757.

[9] 张丽勇,林秀梅,战月,等.不同方法提取青蒿挥发油成分分析及抗菌活性比较[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(22):60-63.

[10] 姚财文.热毒宁注射液的药理作用、临床应用及不良反应分析[J].中国医学文摘(耳鼻咽喉科学),2017,32(5):256-257,264.

[11] 冯欣煜,姚志凌,李明辉.金银花的现代药理和临床运用研究进展[J].中医研究,2015,28(9):4.

[12] 杨宜花,洪婷.中药栀子复方配伍中的功效发微[J].中医文献杂志,2016,34(5):24-26.

[13] 韩建萍,陈士林,张文生,等.不同产地栀子药材 HPLC 指纹图谱研究[J].世界科学技术-中医药现代化,2007,9(4):56-60.

[14] Zhang D,Zhang B,Lv JT,et al. The clinical benefits of Chinese patent medicines against COVID-19 based on current evidence [J]. Pharmacol Res, 2020, 157: 104882.

[15] 余长升,马艳红,辛晓婷.降钙素原、C 反应蛋白清除率对脓毒性休克患者的预后价值[J].临床急诊杂志,2020,21(6):482-487.

[16] Becker KL,Snider R,Nylen ES. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations [J]. Crit Care Med, 2008, 36(3):941-52.

[17] 张红,倪净,张丽英,等.急诊快速 PCT 检测对评估脓毒症预后的意义[J].临床急诊杂志,2015,16(1):21-23.

[18] 郭伟,李平,陈翠.脓毒症诱导 T 细胞功能紊乱及免疫治疗进展[J].临床急诊杂志,2020,21(9):758-762.

[19] Li SL,Xu YH,Wang X,et al. Effects of enteral immunonutrition on immune function in patients with multiple trauma[J]. World J Emerg Med,2011,2(3):206-209.

[20] 伍伟光,蔡芳芳,林幼萍,等. mHLA-DR% 联合 CD4+/CD8+ 比值对严重创伤患者临床结局的预测作用[J].临床急诊杂志,2017,18(10):763-767.

(收稿日期:2021-06-23)