

# 生长抑素联合大黄对急性胰腺炎患者的疗效及对肠道黏膜屏障和菌群多样性的影响\*

李超<sup>1</sup> 郎恒亮<sup>2</sup> 柏敏丽<sup>2</sup> 马寿强<sup>1</sup> 钟月圆<sup>2</sup> 韦伍英<sup>2</sup> 卢月儿<sup>2</sup>

**[摘要]** **目的:**探讨生长抑素联合大黄对急性胰腺炎患者的疗效及对肠道黏膜屏障和菌群多样性的影响。**方法:**选择 2021 年 1 月—2022 年 6 月期间就诊的 96 例急性胰腺炎患者为研究对象,按照随机数字表法将所有患者分为大黄组( $n=48$ )和对照组( $n=48$ )。将同期就诊的健康体检人群作为健康对照组( $n=48$ )。所有患者均在基础治疗的基础上予以生长抑素静脉推注,大黄组在此基础上加用生大黄饮剂。比较两组患者的疗效,同时于入院时及治疗后 7 d 时收集大黄组、对照组及健康对照组大便标本,对肠道菌群情况进行检测,分析治疗前后两组患者的大便菌群变化情况以及与健康对照组之间的关系。同时对治疗前后两组患者的肠道黏膜屏障功能进行评估并分析之间的差异。**结果:**治疗后 1、3 及 7 d 时,大黄组患者的急性生理与慢性健康 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II) 评分、淀粉酶、白细胞及 C 反应蛋白均低于对照组( $P<0.05$ )。大黄组患者的腹痛、腹胀消失时间及住院天数均少于对照组,转 ICU 及手术占比均低于对照组( $P<0.05$ )。治疗后 7 d 时,大黄组患者的二胺氧化酶、D-乳酸及细菌内毒素均低于对照组( $P<0.05$ );Chao1 指数、ACE 指数及 Shannon 指数均高于对照组,而 Simpson 指数低于对照组( $P<0.05$ )。两组患者干预前的菌群特征差异无统计学意义,干预后两组菌群均发生显著改变,且大黄组患者的菌群向健康对照组靠近的趋势较对照组更加明显。大黄组患者治疗前肠道优势菌群为拟杆菌门、埃希氏杆菌属、变形菌门、肠杆菌科、厚壁菌门及肠球菌,而治疗后 7 d 优势菌群转化为放线菌门、厚壁菌门、双歧杆菌、栖粪杆菌属、普氏菌及双歧杆菌属( $LDA>2\log_{10}$ )。**结论:**大黄联合生长抑素能够通过改善肠道微生态环境,从而促进急性胰腺炎患者的病情更快缓解。

**[关键词]** 急性胰腺炎;生长抑素;大黄;肠道菌群;肠道黏膜屏障

**DOI:**10.3969/j.issn.1671-038X.2023.05.10

**[中图分类号]** R969.4 **[文献标志码]** A

## Effects of somatostatin combined with rhubarb on intestinal mucosal barrier and microbial diversity in patients with acute pancreatitis

LI Chao<sup>1</sup> LANG Hengliang<sup>2</sup> BO Minli<sup>2</sup> MA Shouqiang<sup>1</sup> ZHONG Yueyuan<sup>2</sup>  
WEI Wuying<sup>2</sup> LU Yueer<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Department of Intensive Medicine, Brain Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Liuzhou, Guangxi, 545005, China; <sup>2</sup>Department of Gastroenterology, Brain Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region)

Corresponding author: LI Chao, E-mail: li13597025343@126.com

**Abstract Objective:** To investigate the effects of somatostatin combined with rhubarb on intestinal mucosal barrier and microbial diversity in patients with acute pancreatitis. **Methods:** From January 2021 to June 2022, 96 patients with acute pancreatitis who visited our hospital were selected as research objects, all patients were divided into rhubarb group ( $n=48$ ) and control group ( $n=48$ ) according to the random number table method. In addition, the healthy people who visited the physical examination center of our hospital during the same period were selected as the healthy control group ( $n=48$ ). All patients were given somatostatin intravenous injection on the basis of basic treatment according to the guidelines, and rhubarb group was given raw rhubarb drink on the basis of this. The efficacy of the two groups was compared. At the same time, stool samples of the rhubarb group, control group and healthy control group were collected at admission and seven days after treatment to detect the intestinal flora, and the changes of stool flora of the two groups of patients before and after treatment and the relationship between the two groups and the healthy control group were analyzed. At the same time, intestinal mucosal barrier function was evaluated and the difference between the two groups before and after treatment was analyzed. **Re-**

\*基金项目:广西卫健委自筹经费科研课题(No:Z20211245)

<sup>1</sup>广西壮族自治区脑科医院重症医学科(广西柳州,545005)

<sup>2</sup>广西壮族自治区脑科医院消化内科

通信作者:李超, E-mail: li13597025343@126.com

引用本文:李超,郎恒亮,柏敏丽,等.生长抑素联合大黄对急性胰腺炎患者的疗效及对肠道黏膜屏障和菌群多样性的影响[J].中国中西医结合消化杂志,2023,31(5):374-380. DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2023.05.10.

**results:** The acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score, amylase, leukocyte and C-reactive protein in rhubarb group were lower than those in the control group at one, three, and seven days after treatment ( $P < 0.05$ ). The disappearance time of abdominal pain and abdominal distension and hospitalization days in rhubarb group were lower than those in the control group, and the proportion of ICU transfer and operation were lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The DOx, D-L and bacterial endotoxin in rhubarb group were lower than those in the control group at seven days after treatment ( $P < 0.05$ ). On the day seven after treatment, Chao1 index, ACE index and Shannon index in rhubarb group were higher than those in the control group, while Simpson index was lower than those in control group ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the microflora characteristics between the two groups before intervention, but the microflora of the two groups changed significantly, and the trend of the microflora of the rhubarb group was more obvious than that of the control group after intervention. Before treatment, the dominant intestinal bacteria in the rhubarb group were *Bacteroidetes*, *Escherichia*, *Proteobacteria*, *Enterobacteriaceae*, *Tenericutes*, *Enterococcus*. After seven days of treatment, the dominant bacteria were transformed into *Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Bifidobacteria*, *Faecalibacterium*, *Prevotella*, *Bifidobacterium* ( $LDA > 2\log_{10}$ ). **Conclusion:** Rhubarb combined with somatostatin can improve the intestinal microecological environment and promote the faster remission of AP patients.

**Key words** acute pancreatitis; somatostatin; rhubarb; intestinal flora; intestinal mucosal barrier

急性胰腺炎 (acute pancreatitis, AP) 是外科急腹症中相对常见的一类疾病,近年来肥胖、饮酒等重症 AP 高危因素在人群中较为常见,故重症 AP 的发病率也在逐年升高<sup>[1-2]</sup>。由于胰腺属于消化系统中的重要分泌器官,其周围血管相对丰富,发生炎症后大量炎性因子入血会导致器官功能障碍,而肠道内血管分布较为密集,故受到炎性因子浸润后会导致肠道屏障功能障碍,从而导致肠道内细菌内毒素等透过肠道屏障进入循环系统,这也是 AP 患者需要使用抗生素的重要原因<sup>[3-5]</sup>。无独有偶,肠道菌群与炎性反应之间的相关性在国内外研究中已被指出,其分布情况也是导致炎性疾病进展的重要影响因素,需要指出的是在 AP 患者中肠道菌群多样性与患者疾病的严重程度具有显著的相关性<sup>[6-7]</sup>。

在祖国传统医学中大黄具有凉血解毒、逐瘀通经的功效,而根据近年来的分子学研究结果,大黄当中的主要成分大黄素具有调节免疫、抑制炎症反应的效果,故单剂大黄应用于 AP 的治疗也被纳入我国 AP 诊疗指南中<sup>[8]</sup>。本研究在既往研究的基础上对大黄调节肠道黏膜屏障及菌群多样性进行更深入的评价,旨在进一步了解大黄作用于 AP 的具体机制,现将研究内容报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选择 2021 年 1 月—2022 年 6 月期间于我院就诊的 AP 患者为研究对象,报我院伦理委员会审核通过 (No: K202012153)。共计 96 例患者纳入本研究,患者入组后采用随机数字表法分为大黄组 ( $n = 48$ ) 和对照组 ( $n = 48$ )。将同期就诊的 48 例健康体检人群作为健康对照组,其中男 29 例,女 19 例;年龄 ( $46.97 \pm 8.03$ ) 岁。两组 AP 患者的临床资料比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),具有可比性,见表 1。

### 1.2 纳入及排除标准

纳入标准:①符合《急性胰腺炎基层诊疗指南 (实践版·2019)》<sup>[9]</sup>中对于 AP 的诊断标准;②年龄  $\geq 18$  周岁;③发病时间在 48 h 之内;④患者及家属充分知情同意。

排除标准:①合并胰腺炎手术的绝对指征;②重症 AP 经评价后预后较差,可能导致患者近期死亡;③既往有胰腺炎病史;④半个月内有抗生素使用史;⑤合并有慢性肠道炎症性疾病史;⑥3 个月内有严重感染性疾病史;⑦合并有恶性肿瘤疾病;⑧长期使用免疫抑制类药物;⑨对本次治疗所用的药物不耐受。

### 1.3 治疗和指标检测方法

治疗方案:所有患者均根据文献<sup>[9]</sup>当中的基础治疗方案进行,具体如下:①禁食;②积极补液,24 h 内按照  $5 \sim 10 \text{ mL}/(\text{kg}/\text{h})$  的等渗晶体溶液进行补液;③质子泵抑制剂,采用注射用奥美拉唑 (规格:40 mg/支),40 mg/次,静脉滴注,1 次/d;④抗感染,考虑胆道感染者采用注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠 (规格:1.0 g/支),2.0 g/次,静脉滴注 2 次/d;⑤抑制胰酶活性,注射用生长抑素 (规格:0.25 mg/支),按  $3.5 \mu\text{g}/(\text{kg}/\text{h})$  的速度持续 24 h 进行静脉泵注直至症状明显改善;⑥乌司他丁注射液 (规格:100 000 IU/支),100 000 IU/次,静脉滴注,2 次/d;⑦镇痛,根据患者情况,采用注射用氯诺昔康 (规格 8 mg/支),8 mg/次,肌肉注射,最多 2 次/d,在氯诺昔康无法有效缓解疼痛的情况下,可考虑使用盐酸哌替啶注射液 (规格为 1 mL:50 mg),50 mg/次,肌肉注射,最多 2 次/d。大黄组在以上治疗的基础上加用生大黄片 50 g 于 100 mL 80 °C 水浸泡 10~15 min,口服,根据患者大便次数加减大黄量,确保大便次数在 2~4 次/d。

肠道菌群特征分析:所有患者留取入院时及治

疗 7 d 后清晨大便样本 10 g, 使用密封盒进行密封, 并于 -80 °C 环境中保存。取样过程中严格遵循无菌取样原则。使用快速 DNA 提取检测试剂盒(北京天根生化)提取大便中的总 DNA, 操作过程严格遵守试剂盒操作流程, 而后将样本委托金域医学检验中心进行 16S rRNA 测序分析与菌群鉴定, 经质检合格后使用 16S rRNA V4 区引物进行 27 个循环的 PCR。产物经 NanoDrop 检测合格后使用 HiSeq 第二代高通量测序平台(美国 Illumina 公司)进行双端测序。测序完成后采用 Silva 数据库对样本进行物种对比和注释, 使用 BugBase 进行

表型预测。主要分析肠道微生物群结构及其  $\alpha$  多样性。微生物群  $\alpha$  多样性指标包括菌群丰度指标(Chao1 和 ACE)以及菌群多样性(Shannon 和 Simpson 指数)。

肠道屏障相关指标检测: 分别于治疗前及治疗 7 d 时抽取清晨空腹静脉血样本后委托金域医学检验公司使用 JY-DLT 型肠道屏障功能生化指标分析系统对标本中的二胺氧化酶(diamine oxidase, DOx)、D-乳酸(D-Lactic acid, D-L)及细菌内毒素指标进行检测, 通过上述指标反映肠道内屏障功能情况。

表 1 两组 AP 患者的临床资料比较

$\bar{X} \pm S$ , 例(%)

临床资料	大黄组(n=48)	对照组(n=48)	$t/\chi^2$	P
年龄/岁	47.23±6.78	46.55±7.04	0.482	0.631
性别			0.711	0.399
男	32(66.67)	28(58.33)		
女	16(33.33)	20(41.67)		
BMI	24.78±2.04	24.33±2.77	0.906	0.367
发病时间/h	12.43±3.04	13.11±4.23	0.904	0.368
吸烟史	24(50.00)	27(56.25)	0.367	0.539
饮酒史	15(31.25)	13(27.08)	0.202	0.653
高血压	15(31.25)	13(27.08)	0.301	0.584
糖尿病	9(18.75)	7(14.58)	0.394	0.661
使用抗生素	32(66.67)	34(70.83)	0.884	0.385
镇痛药物			0.071	0.789
氯诺昔康	37(77.08)	33(68.75)		
盐酸哌啶定	9(18.75)	8(16.67)		
病情			0.211	0.646
轻症	34(70.83)	36(75.00)		
重症	14(29.17)	12(25.00)		
病因			0.479	0.923
胆源性	31(64.58)	30(62.50)		
高甘油三酯	2(4.17)	1(2.08)		
酒精性	9(18.75)	10(20.83)		
其他	6(12.50)	7(14.58)		

1.4 疗效评价

通过以下方式对患者的治疗效果进行评价: ① 治疗后 1、3、7 d 时的急性生理与慢性健康评分(acute physiology and chronic health evaluation, APACHE II)、淀粉酶、白细胞、C 反应蛋白情况; ② 腹痛、腹胀消失时间; ③ 住院天数; ④ 转 ICU 情况; ⑤ 手术率。

1.5 统计学方法

数据处理采用 SPSS 25.0 软件。计数资料以例(%)表示, 等级资料比较采用 Kruskal-Wallis 检验, 组间比较采用  $\chi^2$  检验, 理论频数 < 1 时采用 Fisher 确切检验; 计量资料以  $\bar{X} \pm S$  表示, 组间服从正态分布采用独立样本 t 检验, 不服从正态分布

采用 Mann-Whitney U 检验, 重复资料采用重复测量方差分析。线性判别分析(linear discriminant analysis, LDA)及 LDA 效应尺寸分析(LDA effect size, LEfSe)分析组间菌群差异。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 AP 患者的疗效比较

重复测量方差分析结果显示: 各指标的组间、时间及交互比较整体均差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。组内比较结果显示, 两组 AP 患者治疗前及治疗后 1、3、7 d 时所有指标随时间变化均呈下降趋势( $P < 0.05$ )。组间比较结果显示, 两组 AP 患者的基线所有指标比较差异无统计学意义( $P >$

0.05);治疗后 1、3 及 7 d 时,大黄组患者的 APACHE II 评分、淀粉酶、白细胞及 C 反应蛋白低于对照组( $P < 0.05$ )。见表 2。大黄组患者的腹痛、腹胀消失时间及住院天数均少于对照组,转 ICU 及手术占比均低于对照组( $P < 0.05$ )。见表 3。

## 2.2 两组 AP 患者治疗前及治疗后 7 d 时肠道屏障功能比较

重复测量方差分析结果显示:各指标的组间、时间及交互比较整体均差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。组内比较结果显示,两组患者治疗前及治疗后 7 d 时所有指标随时间变化均呈下降趋势( $P < 0.05$ )。组间比较结果显示,两组患者基线所有指标比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后 7 d 时,大黄组患者的 DOx、D-L 及细菌内毒素低于对照组( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 2 两组 AP 患者各时间点 APACHE II 评分、淀粉酶等指标的比较

		$\bar{X} \pm S$				
组别	例数	时间	APACHE II 评分/分	淀粉酶/(U/L)	白细胞/( $\times 10^9$ /L)	C 反应蛋白/(mg/L)
大黄组	48	基线	11.04 $\pm$ 3.13	873.24 $\pm$ 104.27	17.52 $\pm$ 4.21	93.43 $\pm$ 14.59
		治疗后 1 d	8.12 $\pm$ 2.73	744.33 $\pm$ 121.47	15.04 $\pm$ 3.08	70.53 $\pm$ 10.24
		治疗后 3 d	6.24 $\pm$ 1.03	432.13 $\pm$ 79.83	11.09 $\pm$ 1.97	35.19 $\pm$ 8.04
		治疗后 7 d	3.75 $\pm$ 0.94	147.24 $\pm$ 52.13	7.34 $\pm$ 2.19	16.23 $\pm$ 4.32
对照组	48	基线	11.78 $\pm$ 3.42	862.49 $\pm$ 123.47	17.84 $\pm$ 4.09	94.22 $\pm$ 15.37
		治疗后 1 d	9.92 $\pm$ 2.61	803.27 $\pm$ 102.49	16.52 $\pm$ 3.04	76.37 $\pm$ 11.76
		治疗后 3 d	7.85 $\pm$ 1.73	499.54 $\pm$ 81.55	13.43 $\pm$ 2.87	39.87 $\pm$ 7.11
		治疗后 7 d	4.83 $\pm$ 0.47	179.54 $\pm$ 62.13	9.01 $\pm$ 1.88	19.52 $\pm$ 4.94
组间比较	F/P	9.516/ $<0.001$	12.839/ $<0.001$	6.523/ $<0.001$	17.433/ $<0.001$	
时间比较	F/P	172.481/ $<0.001$	1 207.429/ $<0.001$	219.955/ $<0.001$	1 157.953/ $<0.001$	
交互比较	F/P	6.973/ $<0.001$	17.522/ $<0.001$	9.347/ $<0.001$	24.563/ $<0.001$	

表 3 两组 AP 患者腹痛、腹胀消失时间等指标的比较

		$\bar{X} \pm S$ , 例(%)				
组别	例数	腹痛消失时间/d	腹胀消失时间/d	住院天数/d	转 ICU	手术
大黄组	48	4.14 $\pm$ 0.97	7.23 $\pm$ 1.22	14.17 $\pm$ 4.21	2(4.17)	1(2.08)
对照组	48	5.03 $\pm$ 1.02	8.49 $\pm$ 1.47	16.99 $\pm$ 4.52	8(16.67)	6(12.50)
$t/\chi^2$		4.381	4.569	3.162	4.019	3.947
P		$<0.001$	$<0.001$	0.002	0.045	0.049

表 4 两组 AP 患者治疗前及治疗后 7 d 时肠道屏障功能比较

		$\bar{X} \pm S$			
组别	例数	时间	DOx/(IU/L)	D-L/( $\mu$ g/L)	细菌内毒素/(pg/mL)
大黄组	48	治疗前	18.24 $\pm$ 4.13	11.18 $\pm$ 2.21	53.47 $\pm$ 7.98
		治疗后 7 d	6.78 $\pm$ 1.74	4.21 $\pm$ 1.77	13.47 $\pm$ 2.98
对照组	48	治疗前	17.83 $\pm$ 4.02	11.04 $\pm$ 2.83	52.09 $\pm$ 9.12
		治疗后 7 d	8.33 $\pm$ 1.55	5.99 $\pm$ 2.37	16.47 $\pm$ 3.22
组间比较	F/P	11.592/ $<0.001$	7.984/ $<0.001$	14.593/ $<0.001$	
时间比较	F/P	74.592/ $<0.001$	69.437/ $<0.001$	104.599/ $<0.001$	
交互比较	F/P	8.247/ $<0.001$	4.987/ $<0.001$	11.951/ $<0.001$	

## 2.3 两组 AP 患者治疗前及治疗后 7 d 时粪便微生物群 $\alpha$ 多样性的比较

重复测量方差分析结果显示:各指标的组间、时间及交互比较整体均差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。组内比较结果显示,两组患者治疗前及治疗后 7 d 时 Chao1 指数、ACE 指数及 Shannon 指数随时间变化均呈下降趋势,而 Simpson 指数呈上升趋势( $P < 0.05$ )。组间比较结果显示,两组患者的基线所有指标比较差异无统计学意义( $P >$

0.05);治疗后 7 d 时,大黄组患者的 Chao1 指数、ACE 指数及 Shannon 指数高于对照组,而 Simpson 指数低于对照组( $P < 0.05$ )。见表 5。

## 2.4 两组 AP 患者肠道菌群分布情况比较

PCA 分析显示,两组 AP 患者干预前菌群特征差异无统计学意义,干预后两组患者的菌群均发生显著改变,且大黄组菌群向健康对照组靠近的趋势较对照组更加明显,见图 1。大黄组患者治疗前肠道优势菌群为拟杆菌门(*Bacteroidetes*)、埃希氏杆

菌属(*Escherichia*)、变形菌门(*Proteobacteria*)、肠杆菌科(*Enterobacteriaceae*)、厚壁菌门(*Tenericutes*)及肠球菌(*Enterococcus*),而治疗 7 d 后优势菌群转化为放线菌门(*Actinobacteria*)、厚壁菌门

(*Firmicutes*)、双歧杆菌(*Bifidobacteria*)、栖粪杆菌属(*Faecalibacterium*)、普氏菌(*Prevotella*)及双歧杆菌属(*Bifidobacterium*)( $LDA > 2\log_{10}$ )。见图 2。

表 5 两组 AP 患者治疗前及治疗后 7 d 时粪便微生物群 α 多样性的比较

组别	例数	时间	菌群丰度		菌群多样性	
			Chao1 指数	ACE 指数	Shannon 指数	Simpson 指数
大黄组	48	治疗前	319.49±98.53	309.57±92.49	3.14±0.69	0.12±0.04
		治疗后 7 d	237.49±73.52	214.59±63.77	1.73±0.39	0.22±0.05
对照组	48	治疗前	324.59±103.49	317.43±95.47	3.11±0.78	0.11±0.03
		治疗后 7 d	192.53±63.59	180.33±52.49	1.55±0.27	0.25±0.06
组间比较	F/P		5.743/<0.001	4.375/0.007	5.032/<0.001	3.784/0.013
时间比较	F/P		39.433/<0.001	38.574/<0.001	79.842/<0.001	84.327/<0.001
交互比较	F/P		3.524/0.037	3.251/0.045	4.634/0.003	4.022/0.012

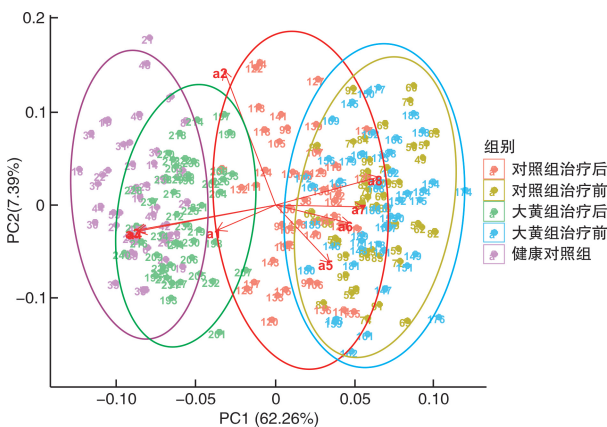


图 1 两组 AP 患者干预前后粪便菌群 PCA 分析情况比较

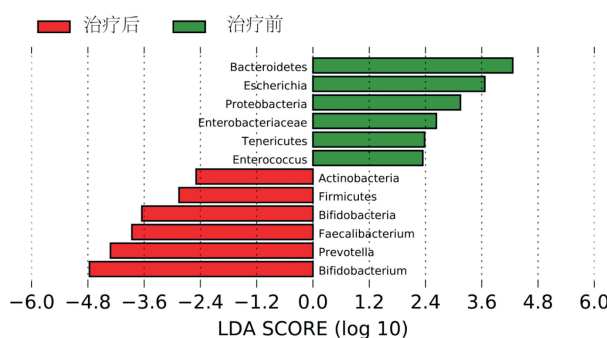


图 2 大黄组患者治疗前及治疗后 7 d 菌群 LDA 值分布柱状图

3 讨论

目前国内对于大黄及其相关制剂影响胰腺炎患者肠道菌群变化情况仅在动物模型上进行过实验,结果提示大黄及其制剂可以有效地改善 AP 动物模型肠道菌群多样性及有害细菌作为优势菌群的情况,从而促进模型病情恢复,但在人体内进行实验的相关研究较少<sup>[10-11]</sup>。本研究通过对大黄单

剂药物干预 AP 患者的治疗效果、肠道屏障及菌群变化情况进行全方位研究,进一步明确了大黄辅助治疗 AP 的效果及其可能的影响因素。

APACHE II 评分、淀粉酶、白细胞及 C 反应蛋白均是 AP 病情及预后的重要评价指标,国内外多个研究基于上述指标通过多种方式构建预测模型,对于 AP 患者病情及预后程度评价均取得了较好的效果<sup>[12-14]</sup>。在本研究中,大黄组患者在治疗后 3 个时间点内上述指标均低于对照组患者,充分说明了加入大黄治疗的患者病情缓解程度更快,疗效更加显著。具体原因如下:①大黄中的主要成分大黄素可以诱导损伤的胰腺细胞凋亡,减少巨噬细胞浸润胰腺清除受损胰腺细胞,降低胰腺内的炎症反应,故大黄组患者炎症反应指标白细胞、C 反应蛋白等指标均较低<sup>[15-16]</sup>;②大黄素通过促进 TGF-β1 表达,从而增强健康胰腺细胞的分化功能,促进胰腺功能恢复,故大黄组患者淀粉酶水平低于对照组<sup>[17-18]</sup>。在随后的腹痛、腹胀消失时间、住院天数、转 ICU 率及手术率指标比较中也再次从另一个方面证实了大黄辅助治疗 AP 的效果更好。大黄素进入人体后可以起到清除体内自由基、提高血浆渗透压、减轻细胞内水肿的作用<sup>[19-20]</sup>。故可以缓解大量自由基释放后导致平滑肌损伤所致的痉挛诱发的疼痛;还能补充血容量,避免血容量降低导致的靶器官功能损害;减轻炎症导致的细胞水肿,加速病情恢复<sup>[21-22]</sup>。

随后对比了两组患者的肠道屏障功能,结果提示大黄组患者的肠道屏障功能恢复更快。在 AP 的发生、发展过程中,脂多糖介导的炎症反应是其中的重要步骤,当脂多糖被 TLR4 识别后向细胞内传导,激活 NF-κB/MAPK 途径是肠道炎症反应的重要部分<sup>[23-24]</sup>。而 ERK 和 p38 作为该途径的下游因子表达量相应增高,导致 NO 等炎症递质过度激

活,进一步促进巨噬细胞浸润靶器官大量释放 TNF- $\alpha$  和 IL-6,同时通过 ROS 途径产生氧化应激反应,最终导致炎症反应加强<sup>[25-26]</sup>。大量研究结果提示,大黄当中的大黄素可以直接通过抑制 NF- $\kappa$ B/MAPK 途径激活从源头上解决肠道局部炎症反应,故能够尽快恢复 AP 患者的肠道屏障功能<sup>[27-28]</sup>。

后续的肠道菌群多样性分析结果提示,大黄能有效提升 AP 患者的肠道内菌群多样性。van den Berg 等<sup>[29]</sup>的研究指出,AP 患者肠道菌群受到胰酶含量增加、炎症反应等因素的影响,导致肠道菌群多样性下降,进而导致患者消化功能发生异常,甚至可能因为肠道有害菌群的代谢产物导致胰性脑病等并发症的发生。而在之前的分析中已经指出,大黄素可以促进胰腺功能恢复,降低胰酶分泌,同时还可以抑制炎症反应,改善肠道炎症环境,从而避免了导致肠道菌群多样性下降的主要因素,促进肠道菌群多样性的恢复。在随后的 LDA 分析中还可以看出,使用大黄治疗的患者,治疗后肠道内的益生菌成为优势菌群,进一步促进了胃肠功能的恢复,但其具体作用机制尚需要开展基础研究予以证实。

#### 4 结束语

本研究为单中心、小样本量研究,结果可能存在一定偏倚,同时研究结果分析是建立在其他研究的基础上,缺少基础实验对大黄作用于肠道菌群的具体机制进行深入探讨,笔者会在今后的研究中针对上述问题进行补充研究,力求更加精准的明确大黄对于 AP 患者肠道菌群改善的具体机制。综上,大黄联合生长抑素能够通过改善肠道微生态环境,从而促进 AP 患者病情更快缓解。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 朱国玲,陈朔华,樊学东,等.基线 BMI 水平对急性胰腺炎发病风险影响的前瞻性队列研究[J].中华流行病学杂志,2021,42(12):2131-2137.
- [2] Boxhoorn L, Voermans RP, Bouwense SA, et al. Acute pancreatitis[J]. Lancet, 2020, 396(10252):726-734.
- [3] Li XY, He C, Zhu Y, et al. Role of gut microbiota on intestinal barrier function in acute pancreatitis[J]. World J Gastroenterol, 2020, 26(18):2187-2193.
- [4] Wang ZJ, Li F, Liu J, et al. Intestinal microbiota-an unmissable bridge to severe acute pancreatitis-associated acute lung injury[J]. Front Immunol, 2022, 13:913178.
- [5] Zhu XD, Duan FX, Zhang Y, et al. Acadesine alleviates acute pancreatitis-related lung injury by mediating the barrier protective function of pulmonary microvascular endothelial cells[J]. Int Immunopharmacol, 2022, 111:109165.
- [6] Zhao HB, Jia L, Yan QQ, et al. Effect of *Clostridium*

- butyricum* and butyrate on intestinal barrier functions: study of a rat model of severe acute pancreatitis with intra-abdominal hypertension[J]. Front Physiol, 2020, 11:561061.
- [7] 满意,常加伟,汤亲青.重症急性胰腺炎不同病程的细菌移位及肠道菌群组成结构的变化研究[J].中国急救医学,2019,39(1):71-76.
- [8] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组.中国急性胰腺炎诊治指南(2021)[J].中华外科杂志,2021,59(7):578-587.
- [9] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会消化病学分会,等.急性胰腺炎基层诊疗指南(实践版·2019)[J].中华全科医师杂志,2019,18(9):954-959.
- [10] 宋轶,刘杰,路晓光,等.大黄附子汤改善重症急性胰腺炎大鼠肠道动力障碍的机制研究[J].中华急诊医学杂志,2021,30(8):954-959.
- [11] Gao ZM, Sui JD, Fan R, et al. Emodin protects against acute pancreatitis-associated lung injury by inhibiting NLPR3 inflammasome activation via Nrf2/HO-1 signaling[J]. Drug Des Devel Ther, 2020, 14:1971-1982.
- [12] 韦艳萍,黄勤英,廖帅,等.重症急性胰腺炎继发感染危险因素及外周血炎症指标预测价值[J].中华医院感染学杂志,2021,31(15):2332-2336.
- [13] Yu SS, Wu D, Jin K, et al. Low serum ionized calcium, elevated high-sensitivity C-reactive protein, neutrophil-lymphocyte ratio, and body mass index (BMI) are risk factors for severe acute pancreatitis in patients with hypertriglyceridemia pancreatitis[J]. Med Sci Monit, 2019, 25:6097-6103.
- [14] Cai YL, Wang SQ, Zhong HJ, et al. The effect of anemia on the severity and prognosis of patients with acute pancreatitis: a single-center retrospective study[J]. Medicine, 2022, 101(52):e32501.
- [15] Zhang QK, Hu FL, Guo FY, et al. Emodin attenuates adenosine triphosphate-induced pancreatic ductal cell injury *in vitro* via the inhibition of the P2X7/NLRP3 signaling pathway[J]. Oncol Rep, 2019, 42(4):1589-1597.
- [16] Tong HF, Huang Z, Chen H, et al. Emodin reverses gemcitabine resistance of pancreatic cancer cell lines through inhibition of IKK $\beta$ /NF- $\kappa$ B signaling pathway[J]. Onco Targets Ther, 2020, 13:9839-9848.
- [17] Carver W, Fix E, Fix C, et al. Effects of emodin, a plant-derived anthraquinone, on TGF- $\beta$ 1-induced cardiac fibroblast activation and function[J]. J Cell Physiol, 2021, 236(11):7440-7449.
- [18] Yin J, Zhao XS, Chen XJ, et al. Emodin suppresses hepatocellular carcinoma growth by regulating macrophage polarization via microRNA-26a/transforming growth factor beta 1/protein kinase B[J]. Bioengineered, 2022, 13(4):9548-9563.
- [19] Xian MH, Cai JL, Zheng KN, et al. Aloe-emodin prevents nerve injury and neuroinflammation caused by ischemic stroke via the PI3K/AKT/mTOR and NF-

- $\kappa$ B pathway [J]. Food Funct, 2021, 12 (17): 8056-8067.
- [20] Mandal B, Mondal HK, Das S. In situ eactivity of electrochemically generated semiquinone on Emodin and its Cu/Mn omplexes with pyrimidine based nucleic acid bases and calf thymus DNA; insight into free radical induced cytotoxicity of anthracyclines [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 515(3): 505-509.
- [21] Li QQ, Gao J, Pang XH, et al. Molecular mechanisms of action of emodin: As an anti-cardiovascular disease drug[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 559607.
- [22] Guo RM, Li YJ, Han M, et al. Emodin attenuates acute lung injury in Cecal-ligation and puncture rats [J]. Int Immunopharmacol, 2020, 85: 106626.
- [23] Ren CX, Wang YJ, Lin XF, et al. A combination of formic acid and monolaurin attenuates enterotoxigenic *Escherichia coli* induced intestinal inflammation in piglets by inhibiting the NF- $\kappa$ B/MAPK pathways with modulation of gut microbiota [J]. J Agric Food Chem, 2020, 68(14): 4155-4165.
- [24] Kong LM, Deng J, Zhou X, et al. Sitagliptin activates the p62-Keap1-Nrf2 signalling pathway to alleviate oxidative stress and excessive autophagy in severe acute pancreatitis-related acute lung injury [J]. Cell Death Dis, 2021, 12(10): 928.
- [25] Layunta E, Latorre E, Grasa L, et al. Intestinal serotonergic system is modulated by Toll-like receptor 9 [J]. J Physiol Biochem, 2022, 78(3): 689-701.
- [26] Cohen-Kedar S, Keizer D, Schwartz S, et al. Commensal fungi and their cell-wall  $\beta$ -glucans direct differential responses in human intestinal epithelial cells [J]. Eur J Immunol, 2021, 51(4): 864-878.
- [27] Wang WB, Li JT, Hui Y, et al. Combination of pseudoephedrine and emodin ameliorates LPS-induced acute lung injury by regulating macrophage M1/M2 polarization through the VIP/cAMP/PKA pathway [J]. Chin Med, 2022, 17(1): 19.
- [28] 郭静, 尚海, 马丽炎, 等. 芦荟大黄素衍生物 AE-YJ 通过 PI<sub>3</sub>K-Akt/NF- $\kappa$ B 和 MAPK/NF- $\kappa$ B 途径抑制 LPS 诱导 RAW<sub>264.7</sub> 细胞炎症介质的释放 [J]. 中国药理学通报, 2021, 37(12): 1700-1708.
- [29] van den Berg FF, van Dalen D, Hyoju SK, et al. Western-type diet influences mortality from necrotising pancreatitis and demonstrates a central role for butyrate [J]. Gut, 2021, 70(5): 915-927.

(收稿日期: 2023-02-12)

## 数字使用中的注意事项

数字使用中的注意事项: ①尾数“0”多的 5 位以上数字, 可以改写为以万和亿为单位的数。一般情况下不得以十、百、千、十万、百万、千万、十亿、千亿等作单位(百、千、兆等词头除外)。如 1800 000 可写成 180 万; 142 500 可写成 14.25 万, 不能写成 14 万 2 千 5 百; 5 000 字不能写 5 千字。②纯小数必须写出小数点前用以定位的“0”。数值有效位数末尾的“0”也不能省略, 即应全部写出。如“1.500、1.750、2.000”不能写作“1.5、1.7、2”。③数值的修约不能简单地采用“四舍五入”, 应按照 GB 8170-87 的规则修约, 其简明口诀为“4 舍 6 入 5 看齐, 5 后有数进上去, 尾数为零向左看, 左数奇进偶舍弃”。如: 修约到一位小数, 12.149 修约为 12.1; 16.169 修约为 16.2; 12.150 修约为 12.2, 12.250 修约为 12.2。④附带长度单位的数值相乘, 每个数值后单位不能省略。例如: 50 cm×80 cm×100 cm, 不能写成 50×80×100 cm 或 50×80×100 cm<sup>3</sup>。⑤一系列数值的计量单位相同时, 可以仅在最末一个数字后写出单位符号。例如: 60、80、100 mmol/L, 不必写作 60 mmol/L、80 mmol/L、100 mmol/L。⑥“大约”、“多”、“余”、“左右”、“上下”等均可表示概数的词, 不要与表示范围的数据重叠使用。例如: 3~5 cm 不要写成 3~5 cm 左右、约 3~5 cm、或 3~5 cm 多等等。