

· 临床研究 ·

生大黄防治急性胰腺炎患者器官功能障碍的队列研究

张志忠¹ 王国兴¹ 葛旭¹ 谢苗荣¹ 郭立志² 刘勇志² 许艳华³ 李春盛^{1,2}

¹首都医科大学附属北京友谊医院急诊科, 北京 100050; ²北京朝阳中西医结合急诊抢救医院急诊科, 北京 100020; ³北京朝阳中西医结合急诊抢救医院检验科, 北京 100020

通信作者: 李春盛, Email: lcscyy@163.com

【摘要】目的 探讨生大黄对急性胰腺炎 (acute pancreatitis, AP) 患者器官功能障碍 (organ dysfunction, OD) 的预防效果及可能机制。**方法** 基于 AP 生大黄多中心随机对照试验 (注册号 ChiCTR2100052568) 事后队列分析。纳入 2021 年 11 月至 2024 年 9 月符合 2012 年修订版亚特兰大标准的 AP 患者; 按随机分配分为生大黄组和对照组。于入院第 1、7 天采集静脉血, 采用酶联免疫吸附法检测炎症及内皮指标, 凝血四项检测凝血功能。采用 *t* 检验、Mann-Whitney *U* 检验、 χ^2 检验及多因素 Logistic 回归分析进行统计分析。**结果** 共纳入 346 例 AP 患者 (生大黄组 171 例, 对照组 175 例), 基线特征均衡可比。生大黄组 OD 发生率低于对照组 (15.20% vs. 33.71%, 校正 $RR=0.45$, 95% CI : 0.28~0.70, $P<0.001$); 第 7 天 C 反应蛋白、白细胞介素 -6、乙酰肝素酶、多配体蛋白聚糖 -1、毛细血管渗漏指数及 D-二聚体、活化部分凝血活酶时间、国际标准化比值和纤维蛋白原均优于对照组 (均 $P<0.05$); 住院时间缩短 (9.5 d vs. 10.5 d, $P=0.021$), 腹腔间隔室综合征 (abdominal compartment syndrome, ACS) 发生率降低 (18.7% vs. 29.7%, $P=0.017$); 腹泻发生率较高 (23.4% vs. 12.0%, $P=0.005$), 28 d 全因病死亡率、ICU 入住率及肝肾功能指标差异无统计学意义。**结论** AP 早期联用生大黄可显著降低 OD 及 ACS 风险, 缩短住院时间, 安全性可控; 其机制可能与抗炎、保护内皮糖萼及改善微循环有关。

【关键词】 器官功能障碍; 急性胰腺炎; 大黄; Syndecan-1; 毛细血管渗漏指数

基金项目: 2023 年国家临床重点专科 (急诊医学) 建设项目 (国卫办医政函 [2023]213 号); 高层次公共卫生技术人才建设项目 (学科带头人 03-15); 吴阶平基金 (320.6750.20022-26-15)

DOI: 10.3760/cma.j.cn114656-20260404-00291

A cohort study on raw Rhubarb for the prevention and treatment of organ dysfunction in patients with acute pancreatitis

Zhang Zhizhong¹, Wang Guoxing¹, Ge Xu¹, Xie Miaorong¹, Guo Lizhi², Liu Yongzhi², Xu Yanhua³, Li Chunsheng^{1,2}

¹Department of Emergency, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China; ²Department of Emergency, Beijing Chaoyang Integrative Medicine Rescue And First Aid Hospital, Beijing 100020, China; ³Department of Laboratory, Beijing Chaoyang Integrative Medicine Rescue And First Aid Hospital, Beijing 100020, China

Corresponding author: Li Chunsheng, Email: lcscyy@163.com

【Abstract】Objective To investigate the preventive effect and potential mechanism of raw Rhubarb on organ dysfunction (OD) in patients with acute pancreatitis (AP). **Methods** A post-hoc cohort analysis based on a multicenter randomized controlled trial of raw Rhubarb for AP (registration number ChiCTR2100052568). AP patients who met the revised 2012 Atlanta criteria from November 2021 to September 2024 were included and randomly assigned to either the raw Rhubarb group or the control group. Venous blood samples were collected on days 1 and 7 of admission, and inflammatory and

endothelial markers were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. Coagulation function was assessed by four coagulation tests. Statistical analysis was performed using t-test, Mann-Whitney *U* test, χ^2 test, and multivariate logistic regression analysis. **Results** A total of 346 AP patients were included (171 in the raw Rhubarb group and 175 in the control group), with balanced and comparable baseline characteristics. The incidence of OD in the raw Rhubarb group was significantly lower than that in the control group (15.20% vs. 33.71%, adjusted *RR*=0.45, 95%*CI*: 0.28-0.70, *P*<0.001). On day 7, levels of C-reactive protein, interleukin-6, heparanase, syndecan-1, capillary leakage index, D-dimer, activated partial thromboplastin time, international normalized ratio, and fibrinogen were significantly better in the experimental group compared to the control group (all *P*<0.05). Hospital stay was shortened (9.5 d vs. 10.5 d, *P*=0.021), and the incidence of abdominal compartment syndrome (ACS) was reduced (18.7% vs. 29.7%, *P*=0.017). The incidence of diarrhea was higher in the raw Rhubarb group (23.4% vs. 12.0%, *P*=0.005), but there was no significant difference in 28-day all-cause mortality, ICU admission rate, or liver and kidney function indicators. **Conclusions** Early combined use of raw Rhubarb in AP can significantly reduce the risk of OD and ACS, shorten hospital stay, and have controllable safety. Its mechanism may be related to anti-inflammatory effects, protection of the endothelial glycocalyx, and improvement of microcirculation.

【**Keywords**】 Organ dysfunction; Acute pancreatitis; Rhubarb; Syndecan-1; Capillary leakage index

Fund programs: National Key Clinical Specialties Construction Project (Emergency Medicine) in 2023 (National Health Commission Office Medical Administration Letter [2023] No. 213); High-Level Public Health Technology Talent Construction Project (Discipline Leader 03-15); Wu Jieping Medical Foundation (320.6750.20022-26-15)

DOI: 10.3760/cma.j.cn114656-20260404-00291

急性胰腺炎 (acute pancreatitis, AP) 是一种以急性腹部炎症为特征的疾病, 重症急性胰腺炎 (severe acute pancreatitis, SAP) 约占所有 AP 病例的 20%~30%。SAP 患者中器官功能障碍 (organ dysfunction, OD) 的发生率显著增高^[1], OD 是影响 AP 患者预后的关键因素, 进一步发展会导致多脏器功能衰竭 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS), MODS 的病死率高达 47%^[2]。OD 的发生显著延长了 AP 患者的住院时间、增加了 ICU 入住率以及死亡风险^[3]。

AP 引发的全身炎症反应综合征 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) 是导致 OD 的主要机制之一。炎症介质通过血液循环广泛传播, 影响多个器官系统, 如肾脏、肺部、胃肠道和心脏, 进而诱发急性肾衰竭、急性呼吸窘迫综合征、腹腔间隔室综合征 (abdominal compartment syndrome, ACS) 和心律失常等并发症^[4]。毛细血管渗漏综合征也被视为 AP 患者发展为 OD 的重要早期标志, 此外微循环内皮相关生物标志物的动态变化与患者预后紧密相关^[5]。

针对 AP 合并 OD, 治疗策略包括早期干预的连续性肾脏替代治疗, 可有效清除炎症介质, 降低

MODS 发生率^[6]。多学科协作方法, 如腹腔灌洗、机械通气和营养支持, 改善患者血流动力学状态^[7]。然而, 中医药在防治 AP 继发 OD 方面的作用尚需高质量临床证据。基于前期随机对照试验的发现, 本研究通过队列分析, 进一步探讨生大黄对 AP 患者 OD 的预防效果及相关机制。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究为一项事后队列分析, 数据来源于“中药生大黄治疗急性胰腺炎的多中心、随机、对照试验”(注册号: ChiCTR2100052568)。原 RCT 共初筛 1 010 例疑似 AP 患者, 排除 401 例不符合入组标准者后, 609 例患者按 1 : 1 随机分配至生大黄组 (*n*=304) 或对照组 (安慰剂组, *n*=305)。本队列分析从上述随机对照试验中, 连续纳入在 2021 年 11 月至 2024 年 9 月期间入组并且具有完整实验室检测数据的患者。原试验样本量计算基于主要结局指标, 设定检验效能为 80%, α 水平为 0.05, 该样本量足以满足本队列分析的需求。

本研究纳入标准: (1) 年龄范围在 18 岁以上; (2) 根据 2012 年修订版亚特兰大急性胰腺炎分类

及定义的国际共识^[8], AP 的诊断需要满足以下三个标准中的至少两个: ①典型的临床症状和腹痛; ②血清淀粉酶和(或)脂肪酶水平超过正常值上限的三倍; ③腹部影像学(超声或增强 CT)检查发现胰腺特征性表现。(3)有完整凝血、炎症因子、内皮因子检测数据的患者。排除标准:(1)既往慢性脏器功能不全病史者;(2)入院时即被发现存在慢性脏器功能不全事件;(3)患有终末期慢性疾病;(4)无法完成鼻置胃空肠管置入。

本次分析进一步从上述随机人群中筛选,共排除 263 例,其中生大黄组排除 133 例(排除比例 43.75%),对照组排除 130 例(排除比例 42.62%),两组排除比例相近。最终共 346 例患者纳入分析,其中生大黄组 171 例,对照组 175 例,两组基线特征均衡可比。流程图见图 1。

研究方案获相关机构伦理委员会批准[批准号:2022-P2-012-02(首都医科大学附属北京友谊医院生命伦理委员会),2021 伦审第 7 号(北京朝阳中西医结合急诊抢救中心医学伦理委员会)],所有参与者均已签署知情同意书。

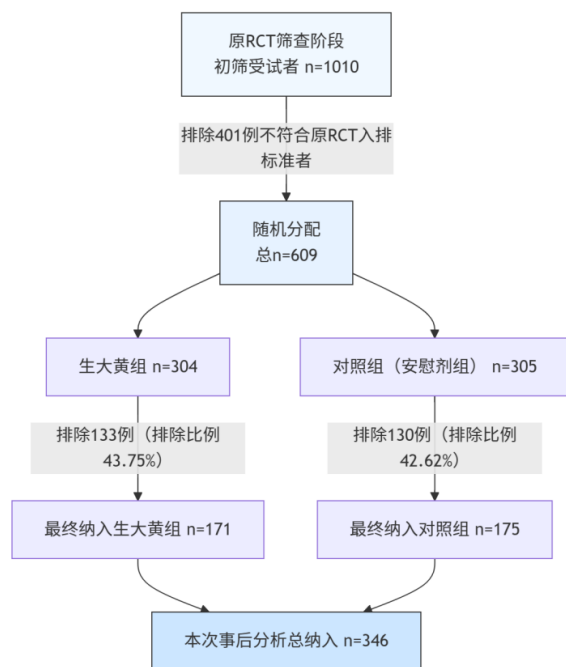


图1 本研究受试者的纳入与排除流程图

Fig 1 Flowchart of inclusion and exclusion criteria for participants in this study

1.2 研究方法

所有患者均在入院后接受经鼻置胃空肠管治疗。对照组患者按照 2012 年修订版亚特兰大急性

胰腺炎分类及定义的国际共识推荐的治疗方法进行治疗,入组后 2 h 内同时给予维生素 B2 50 mg(天津力生制药)用 30 mL 温矿泉水混溶,分 2 次/d 通过胃空肠管注入。入组后 2 h 内生大黄组患者在对照组的基础上,使用北京鹤延龄药业发展有限公司正品生大黄打粉,以 0.3 g/(kg·d)的剂量与温矿泉水 30 mL 混溶,分 2 次/d 通过胃空肠管注入,每个疗程为 7 d。

本研究主要结局为入院第 7 天 OD,依据 Sepsis-3 国际共识,SOFA 评分增加 ≥ 2 分反映具有临床意义的显著器官功能受损^[9]。参考序贯器官衰竭(sequential organ failure assessment, SOFA)评分表的分项阈值^[10],本研究定义:任一器官系统 SOFA 评分 ≥ 2 分即判定为该系统发生 OD,分为有 OD 组和无 OD 组。评估时间点设定为入组后第 7 天,与生大黄完整疗程一致,以避免早期一过性器官功能波动对结局判定的干扰。参照 Tee 等^[11]在 SAP 中的研究,入院第 7 天是 SOFA 评分再评估的合理时间窗,该时间点的 SOFA 评分对 OD 及不良预后的预测价值最优(AUC=0.858)。因此,本研究选择在入院第 7 天评估 OD 发生率。考虑到部分患者入院时可能已存在急性 OD,本研究的主要结局定义为入院第 7 天 OD 状态(包含新发及入院时已存在的急性 OD 持续存在),而非仅限于新发事件。

次要结局指标为以下实验室检测指标:血液炎症标志物:C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6);内皮功能指标:乙酰肝素酶(heparanase, HPA)、多配体蛋白聚糖-1(syndecan-1, SDC1)、毛细血管渗漏指数(capillary leak index, CLI,计算公式为 CRP/Alb)^[12];凝血功能相关指标:血小板计数(platelet count, PLT)、凝血酶原时间活动度(prothrombin time activity, PTA)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、D-二聚体(D-dimer)和国际标准化比率(international normalized ratio, INR)。

次要临床结局:包括 28 d 全因病死率、ICU 入住率、住院时间、腹胀缓解时间和 ACS 发生率。

ACS 诊断标准^[13]:采用 WSACS 2013 共识定义,即经膀胱测压法测得持续 IAP >20 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),同时合并 OD(呼吸、循环、肾脏、胃肠或中枢神经系统中任一系统)。IAP 测量方法:患者仰卧位,腋中线水平归零,经导尿

管向膀胱注入 25 mL 无菌生理盐水, 呼气末读数, 每 4~6 h 测量一次。IAH 定义为 $IAP \geq 12 \text{ mmHg}$ ($1 \text{ mmHg}=0.133 \text{ kPa}$), ACS 为 $IAP > 20 \text{ mmHg}$ 伴新发器官衰竭。

检测血标本均在入院后第 1 天和第 7 天抽取静脉血抗凝后, 以 $1\,000 \text{ g}$ 离心 15 min 进行血浆分离, 并将分离后的血浆试管储存在 -80°C 。分别利用人 IL-6 双抗夹心 ELISA 检测试剂盒 (Proteintech, USA) 检测; Heparanase in vitro SimpleStep ELISA® 试剂盒 (Abcam, GB); SDC1 双抗夹心 ELISA 检测试剂盒 (Proteintech, USA)。凝血功能相关指标: 凝血 4 项检测。

安全性结局主要观察临床表现, 如: 腹泻、过敏反应和用药后出现无法用疾病本身解释的新症状以及常规生化指标包括肝功能、肾功能异常。

1.3 统计学方法

正态分布的计量数据采用均值 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 进行描述, 两组间比较采用独立样本 t 检验。计量资料的正态性采用 Shapiro-Wilk 检验进行评估, 对于非正态分布的计量数据, 采用中位数 (上四分位数, 下四分位数) [$M(Q_1, Q_3)$] 进行描述, 两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数数据以绝对数和百分比表示, 两组间比较采用卡方检验。为了评估 AP 器官衰竭的发生率, 计算两组间的风险差异 (absolute risk difference) 及其 95% 置信区间 (CI) 作为绝对效应指标, 并计算相对风险 (relative risk, RR) 及其 95% CI 作为相对效应指标。为减少潜在混杂因素的影响, 采用多因素 Logistic 回归控制组间混杂因素, 校正的混杂因素包括: 年龄、性别、BMI、胆源性胰腺炎、脂源性胰腺炎、酒精性胰腺炎、其他原因的胰腺炎、急性生理学及慢性健康状况 (acute physiology and chronic health evaluation, APACHE)-II 评分、SIRS 评分、Ranson 评分和急性胰腺炎床旁严重度指数 (bedside index for severity in acute pancreatitis, BISAP) 评分, 并据此计算调整后风险差异及其 95% CI 和调整后 RR 及其 95% CI。所有报告的 P 值均为双尾, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。所有统计分析均使用 R 软件 (版本 4.2.2) 进行。

2 结果

2.1 两组患者的基线特征比较

在入组 AP 的患者中, 胆源性占比 47.40%; 脂

源性占比 34.10%, 酒精性占比 6.64%; 其他原因引起的占比 11.86%。在年龄、性别构成、体质指数、病因、疾病严重程度等基线特征方面, 两组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 入院后第 1 天, AP 相关评分系统, 包括 Ranson 评分、APACHE II 评分、SIRS 评分和 BISAP 评分, 在两组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。血液炎症标志物 CRP、IL-6 在两组间的差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 内皮功能指标: HPA、SDC1、CLI 在两组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 凝血功能相关指标: PLT、PTA、FIB、D-dimer 和 INR, 在两组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者 AP 的 OD 发生率

两组患者 OD 发生率比较: 治疗组中, OD 26 例 (15.20%)。对照组中, OD 59 例 (33.71%)。多因素分析结果显示, 与对照组相比, 治疗组 OD 的发生风险降低 18.51% ($RR=0.45$, 95% CI: 0.30~0.68), 校正混杂因素后, 生大黄组 OD 发生率的绝对风险较对照组降低 17.76 个百分点 (95% CI: -26.42%~-9.10%; 校正后 $RR=0.45$, 95% CI: 0.28~0.70, $P < 0.001$) 见表 2。

2.3 实验室指标比较

治疗 7 d 后, 与对照组相比, 生大黄组患者的系统性炎症指标 (CRP, IL-6)、内皮损伤标志物 (HPA, SDC1, CLI) 及凝血功能指标中 APTT、INR、D-二聚体和 FIB 均改善 (均 $P < 0.05$), 而 PLT、PTA 在组间差异无统计学意义。此外, 生大黄组尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN) 水平低于对照组差异达到统计学意义 ($P < 0.001$), 而肌酐 (creatinine, Cr) 差异未达到统计学意义 ($P > 0.05$)。肝功能 (AST 和 ALT) 及不良反应发生率在两组间差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$) 见表 3。

2.4 两组患者临床结局与安全性结局比较

临床结局方面, 生大黄组 28 d 全因病死率为 2.3% (4/171), 低于对照组的 5.1% (9/175), 但差异无统计学意义 ($P=0.170$)。两组 ICU 入住率比较差异亦无统计学意义 ($P=0.621$)。生大黄组住院时间为 (9.5 ± 3.8) d, 短于对照组的 (10.5 ± 3.7) d, 差异有统计学意义 ($P=0.021$)。

安全性结局方面, 生大黄组腹泻发生率为 23.4% (40/171), 高于对照组的 12.0% (21/175), 差异有统计学意义 ($P=0.005$)。症状缓解方面, 生大黄组腹胀缓解时间为 (3.11 ± 1.70) d, 短于对照

表 1 两组患者基线特征比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups

指标	生大黄组 (n=171)	对照组 (n=175)	统计值	P 值
人口学特征				
年龄 (岁) ^a	57 ± 17	57 ± 18	-0.11	0.909
女性 ^b	60(35.1)	64(36.6)	0.08	0.774
BMI (kg/m ²) ^a	25.3 ± 4.6	25.4 ± 4.0	0.09	0.929
病因分类 ^b				
胆源性	82(46.9)	82(48.0)	0.54	0.838
酒精性	14(8.0)	9(5.3)	0.54	0.307
脂源性	59(33.7)	59(34.5)	0.21	0.877
其他原因	20(11.4)	21(12.3)	0.24	0.806
疾病严重程度分类 ^b			0.03	0.983
轻症	60(35.1)	63(36.0)		
中重症	49(28.7)	49(28.0)		
重症	62(36.3)	63(36.0)		
疾病严重程度评分 ^c				
APACHE II (分)	6.00(4.00, 8.00)	6.00(4.00, 8.00)	15 178.00	0.816
SIRS (分)	3.00(2.00, 4.00)	3.00(2.00, 4.00)	15 789.50	0.365
BISAP (分)	3.00(2.00, 3.00)	3.00(2.00, 3.00)	15 818.50	0.358
Ranson (分)	4.00(2.00, 5.00)	4.00(2.00, 5.00)	15 260.50	0.742
炎症指标 ^c				
CRP(mg/L)	22 (6, 72)	19 (5, 69)	0.58	0.563
IL-6(pg/mL)	31 (17, 48)	29 (17, 46)	0.84	0.658
内皮功能指标 ^c				
SDC1(pg/mL)	1.24 (0.79, 2.50)	1.33 (0.90, 2.07)	-0.77	0.442
HPA(pg/mL)	2 338(1 450, 3 861)	2 418 (1 519, 3 689)	-0.45	0.452
CLI	0.57 (0.15, 1.86)	0.51 (0.11, 1.90)	0.43	0.667
凝血功能指标 ^c				
PLT(× 10 ⁹ /L)	200 (159, 242)	185 (148, 242)	0.93	0.349
APTT(s)	27.2 (24.9, 29.6)	27.4 (25.6, 29.3)	-0.59	0.437
PTA(%)	82 (74, 90)	84 (74, 90)	-1.54	0.256
INR	1.13 (1.04, 1.19)	1.14 (1.05, 1.22)	-0.78	0.424
FIB(g/L)	3.99 (2.99, 5.00)	4.15 (2.96, 5.22)	-0.94	0.395
D-二聚体 (mg/L)	1.47 (0.67, 3.38)	1.22 (0.67, 3.12)	1.21	0.225
肝功能指标 ^c				
AST(U/L)	40 (20, 117)	41 (21, 126)	-0.16	0.470
ALT(U/L)	38 (18, 153)	51 (20, 197)	-1.04	0.299
肾功能指标 ^c				
CREA(μmol/L)	65 (53, 80)	65 (53, 78)	-0.01	0.464
BUN(mmol/L)	4.70 (3.46, 6.12)	4.85 (3.28, 5.91)	-0.72	0.431

注: BMI 为体质指数, APACHE II 为急性生理与慢性健康评分 II, SIRS 为全身炎症反应综合征, BISAP 为急性胰腺炎严重程度评分, CRP 为 C 反应蛋白, IL-6 为白细胞介素 -6, SDC1 为多配体蛋白聚糖 -1, HPA 为肝素结合蛋白, CLI 为毛细血管渗漏指数, PLT 为血小板计数, APTT 为活化部分凝血活酶时间, PTA 为凝血酶原时间活动度, INR 为国际标准化比值, FIB 为纤维蛋白原, AST 为天门冬氨酸氨基转移酶, ALT 为丙氨酸氨基转移酶, CREA 为肌酐, BUN 为血尿素氮; ^a 为 $\bar{x} \pm s$, ^b 为 (例, %), ^c 为 $M(Q_1, Q_3)$

组的 (3.99 ± 1.61) d ($P < 0.001$)。生大黄组 ACS 发生率为 18.7% (32/171), 低于对照组的 29.7% (52/175), 差异有统计学意义 ($P = 0.017$) 见表 4。

3 讨论

AP 的病理生理涉及炎症反应、免疫抑制、微

表 2 生大黄对 AP 患者 OD 发生风险的影响

Table 2 The effect of raw rhubarb on the risk of OD in patients with acute pancreatitis

组别	例数	OD 发生 ^a	OD 未发生 ^a	绝对风险差 (95%CI)	调整后 RR (95%CI) ^b	P 值
生大黄组	171	26(15.20)	145(84.80)	(-17.76%) (-26.42%~-9.10%)	0.45 (0.28-0.70)	<0.001
对照组	175	59(33.71)	116(66.29)	1.00(参考)	1.00(参考)	-

注: OD 为器官功能障碍; ^a 为 (例, %); ^b 调整因素包括年龄、性别、BMI、胆源性胰腺炎、脂源性胰腺炎、酒精性胰腺炎、其他原因胰腺炎、APACHE II 评分、SIRS 评分、Ranson 评分、BISAP 评分

表 3 两组患者住院第 7 天炎症、内皮功能、血小板、凝血功能及肝肾功能的比较 [$M(Q_1, Q_3)$]Table 3 Comparison of inflammation, endothelial function, platelets, coagulation, and renal and liver function between the two groups on day 7 of hospitalization [$M(Q_1, Q_3)$]

指标	生大黄组 (n=171)	对照组 (n=175)	统计值	P 值
炎症指标				
CRP(mg/L)	7 (3, 16)	64 (23, 126)	-3.46	0.008
IL-6(pg/mL)	17 (9, 27)	24 (13, 40)	-3.48	<0.001
内皮功能指标				
HPA(pg/mL)	2 569 (1 584, 3 725)	3 318 (1 958, 4 974)	-3.48	<0.001
SDC1(pg/mL)	1.10 (0.69, 1.87)	1.43 (0.78, 2.56)	-2.70	0.007
CLI	0.20 (0.09, 0.44)	2.09 (0.61, 4.03)	-3.55	<0.001
血小板指标				
PLT(× 10 ⁹ /L)	207 (160, 265)	214 (164, 271)	-0.33	0.739
凝血功能指标				
APTT(s)	27.8 (25.0, 29.8)	29.6 (27.3, 32.7)	-3.57	<0.001
PTA(%)	84 (76, 89)	81 (74, 88)	1.94	0.053
INR	1.17 (1.11, 1.27)	1.21 (1.14, 1.30)	-2.12	0.034
FIB(g/L)	3.74 (2.99, 4.90)	4.56 (3.48, 5.62)	-3.48	<0.001
D-二聚体 (mg/L)	1.5 (0.9, 2.7)	2.6 (1.3, 5.5)	-3.48	<0.001
肝功能指标				
AST(U/L)	22 (16, 36)	25 (17, 34)	-0.38	0.701
ALT(U/L)	27 (16, 50)	25 (15, 47)	0.77	0.440
肾功能指标				
CREA(μmol/L)	66 (55, 79)	65 (50, 80)	0.57	0.567
BUN(mmol/L)	2.77 (1.95, 3.91)	3.47 (2.49, 4.92)	3.50	<0.001

注: CRP 为 C 反应蛋白, IL-6 为白细胞介素 -6, HPA 为肝素结合蛋白, SDC1 为多配体蛋白聚糖 -1, CLI 为毛细血管渗漏指数, PLT 为血小板计数, APTT 为活化部分凝血活酶时间, PTA 为凝血酶原活动度, INR 为国际标准化比值, FIB 为纤维蛋白原, AST 为天门冬氨酸氨基转移酶, ALT 为丙氨酸氨基转移酶, CREA 为肌酐, BUN 为血尿素氮, ACS 为腹腔间隔室综合征

表 4 两组患者临床结局和安全性结局的比较

Table 4 Comparison of clinical and safety outcomes between the raw rhubarb and control groups

指标	生大黄组 (n=171)	对照组 (n=175)	统计值	P 值
临床结局				
住院时间 (d) ^a	9.5 ± 3.8	10.5 ± 3.7	-2.32	0.021
腹胀缓解时间 (d) ^a	3.11 ± 1.70	3.99 ± 1.61	-4.96	<0.001
28 d 全因死亡 ^b	4 (2.3)	9 (5.1)	1.88	0.170
ICU 入住 ^b	41 (24.0)	46 (26.3)	0.25	0.621
ACS 发生率 ^b	32 (18.7)	52 (29.7)	5.69	0.017
安全性结局 ^b				
腹泻	40 (23.4)	21 (12.0)	7.73	0.005

注: ACS 为腹腔间隔室综合征; 住院时间及腹胀缓解时间经 Shapiro-Wilk 检验呈正态分布, 组间比较采用独立样本 t 检验; 其余计数资料组间比较采用 χ^2 检验; ^a 为 $\bar{x} \pm s$, ^b 为 (例, %)

循环障碍和胰腺酶异常激活。胰腺酶异常激活可能导致胰腺组织损伤,触发全身性炎症反应。早期表现为局部炎症,但可能进展为 SIRS。在 SAP 中,免疫抑制和蛋白分解代谢综合征是导致反复感染和器官障碍的关键因素^[14]。SIRS 可进一步发展为细胞内炎症,出现 OD,最终导致 MODS^[15]。在此过程中,炎症介质如 IL、肿瘤坏死因子和趋化因子在毛细血管损伤和器官衰竭中起关键作用^[16]。

AP 患者常表现出微循环障碍,特征为血管内皮损伤和凝血功能紊乱^[17-18]。研究表明,肿瘤坏死因子 α 等炎症介质的增多与血管内皮损伤紧密相关^[18]。在 AP 中,胰腺微循环的受损是导致 OD 的关键因素。HPA 是一种内切糖苷酶,能降解肝素硫酸,在 AP 中被认定是内皮损伤的核心因子^[19]。研究发现,HPA 通过激活自噬、炎症反应以及 NF- κ B 和 STAT3 信号通路,促进炎症因子的释放,从而加重胰腺炎症的发生和发展^[20]。SDC1 是一种肝素硫酸化糖蛋白,在 AP 中,SDC1 缺失或功能受损的小鼠模型显示出胰腺炎病理学表型的改善,表明 SDC1 在胰腺炎中可以导致炎症加重和组织损伤^[21]。HPA 的过度表达导致硫酸肝素的降解,SDC1 的脱落增加,破坏了血管屏障功能。这些变化导致毛细血管通透性增加,CLI 的升高反映了血管通透性的异常,使液体和细胞成分从血管内渗出,进一步加剧胰腺和其他器官的损伤^[22],直接导致肺水肿、肾灌注不足等多器官衰竭^[23]。凝血功能异常在 AP 中与疾病的严重程度紧密相关^[24]。研究表明,D-dimer 的升高与 AP 的严重程度呈正相关,是预测疾病严重性和预后的重要指标^[25]。此外,PT 和 FIB 等指标的变化也反映了疾病的严重程度^[26]。凝血功能异常不仅影响血液系统,还可能导致 MODS^[27]。

在本项研究中,与对照组相比,接受生大黄治疗的患者在给药 7 d 后,HPA ($P<0.001$)、SDC1 ($P=0.007$) 以及 CLI ($P<0.001$) 均显著降低,凝血功能指标中凝血功能指标中 APTT ($P<0.001$)、INR ($P=0.034$)、D-二聚体 ($P<0.001$) 和 FIB ($P<0.001$) 显著改善,而 PTA 在组间差异无统计学意义。本研究发现,生大黄治疗与患者 HPA、SDC1 及 CLI 水平的显著降低相关,提示生大黄可能通过减少 HPA 介导的内皮糖萼脱落,保护内皮屏障功能,从而减轻毛细血管渗漏和改善微循环障碍和凝血功能障碍。

生大黄是一种广泛应用的中草药,具有通便、

清热和活血化瘀的功效。生大黄的主要活性成分(如大黄素、芦荟大黄素等)已被证实具有抗炎、抗氧化、改善微循环及调节凝血功能等药理作用^[28-30]。本研究观察到的炎症减轻、内皮功能及凝血指标改善,可能与生大黄的上述药理效应有关,为其预防 OD 提供了潜在的解释。本研究结果显示,生大黄治疗组器官衰竭发生率明显低于对照组,证明了生大黄在防治 AP 的 OD 发生方面的积极作用。两组患者的肝功能(AST、ALT)、肾功能(Cr)指标在治疗前后均无显著恶化,且治疗组腹泻发生率高于对照组(23.4% vs. 12.0%, $P=0.005$),考虑为药物泻下通腑的预期药理反应,均为轻中度、可自限,未导致停药或严重不良事件;肝功能指标两组间差异无统计学意义,未观察到过敏反应,提示生大黄安全性可控。治疗组肾功能指标 BUN 水平低于对照组差异达到统计学意义($P<0.001$),Cr 差异未达到统计学意义($P>0.05$),主要是因为治疗组减轻了炎症介导的肾小管损伤和间质水肿改善肾脏微循环,从而保护了肾功能,降低了血清中的尿素氮水平^[31]。在本研究的 346 例亚组人群中,生大黄治疗在显著降低 OD 发生率的基础上,进一步转化为切实的临床获益:患者住院时间较对照组缩短 1 d (9.5 d vs. 10.5 d, $P=0.021$),且 ACS 这一严重并发症的发生率显著降低(18.7% vs. 29.7%, $P=0.017$)。尽管生大黄组腹泻发生率较高(23.4% vs. 12.0%, $P=0.005$),但这是药物发挥泻下通腑作用的预期表现,并未导致 ICU 入住率的增加(24.0% vs. 26.3%, $P=0.621$)。值得注意的是,生大黄组虽未显著降低 28 d 全因病死率(2.3% vs. 5.1%, $P=0.170$),但呈现出明确的降低趋势,其绝对风险降幅达 2.8%。考虑到本亚组分析的样本量限制,结合母体 RCT 的总体趋势,这一生存获益值得在更大规模的研究中进一步验证。

本研究仅纳入原 RCT 中具有完整实验室检测数据和需要置入经鼻空肠营养管的患者进行分析,所以轻症患者及危重患者数量会偏少。尽管两组基线均衡,但未纳入分析的病例可能与本研究人群在病情或预后上存在差异,可能引发选择偏倚。未来研究需在前瞻性设计中确保所有关键指标的完整收集,以进一步验证结论的普适性。此外,本研究未常规采集入院时基线 SOFA 评分,无法区分第 7 天 OD 为新发事件还是入院时急性 OD 的持续存在,可能对“预防”作用的解读产生一定影响。尽管两

组基线严重程度评分均衡可比,且多因素分析已充分校正病情差异,但这一局限仍需在结果解读时予以考虑。未来研究应在前瞻性设计中纳入入院时基线 SOFA 评分,以明确区分生大黄在预防 OD 与促进已有 OD 恢复中的各自作用。

综上所述,本研究基于多中心 RCT 亚组分析证实,AP 早期联用生大黄可显著降低 OD 及 ACS 风险,缩短住院时间,且安全性可控。其作用机制可能与抗炎、保护内皮屏障及改善微循环有关,为中医“通腑泄热”提供了现代依据。该方案简便经济,适于急诊应用。受限于样本量,28 d 病死率为明显降低,其不同病情分层中的疗效仍需大样本研究进一步验证。

利益冲突 所有作者均声明无利益冲突

作者贡献声明 张志忠:实验设计、论文撰写;王国兴 谢苗荣:科研方法和数据审查;葛旭 郭立志 刘勇志 数据收集及处理;许艳华:化验检查;李春盛:实验设计,数据核对,文章修改

参 考 文 献

- [1] Gao ZL, Yin SM, Jin K, et al. Effectiveness and safety of probiotics on patients with severe acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine*, 2023, 102(50): e36454. DOI:10.1097/MD.00000000000036454.
- [2] Luo YL, Li ZX, Ge P, et al. Comprehensive mechanism, novel markers and multidisciplinary treatment of severe acute pancreatitis-associated cardiac injury - a narrative review[J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 3145-3169. DOI:10.2147/JIR.S310990.
- [3] Machicado JD, Gougol A, Tan XQ, et al. Mortality in acute pancreatitis with persistent organ failure is determined by the number, type, and sequence of organ systems affected[J]. *UEG Journal*, 2021, 9(2): 139-149. DOI:10.1002/ueg2.12057.
- [4] 中华医学会急诊医学分会,上海市医学会急诊专科分会.急性胰腺炎急诊诊治专家共识[J]. *中华急诊医学杂志*, 2024, 33(4): 470-479. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2024.04.004.
- [5] Patel BK, Patel KH, Bhatia M, et al. Gut microbiome in acute pancreatitis: a review based on current literature[J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(30): 5019-5036. DOI:10.3748/wjg.v27.i30.5019.
- [6] Chen ZL, Luo JL, Rao JY, et al. Assessing the influence of personalized nursing services on severe acute pancreatitis patients who undergoing therapeutic plasma exchange[J]. *AJNS*, 2020, 9(3): 112. DOI:10.11648/j.ajns.20200903.15.
- [7] Lin LJ, Liu T, Deng BL, et al. A new sight to acute pancreatitis through paracolic gutter exudation, a multicenter retrospective study[J]. *Heliyon*, 2024, 10(8): e29531. DOI:10.1016/j.heliyon.2024.e29531.
- [8] Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis: 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus[J]. *Gut*, 2013, 62(1): 102-111. DOI:10.1136/gutjnl-2012-302779.
- [9] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)[J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 801-810. DOI:10.1001/jama.2016.0287.
- [10] Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure[J]. *Intensive Care Med*, 1996, 22(7): 707-710. DOI:10.1007/BF01709751.
- [11] Tee YS, Fang HY, Kuo IM, et al. Serial evaluation of the SOFA score is reliable for predicting mortality in acute severe pancreatitis[J]. *Medicine*, 2018, 97(7): e9654. DOI:10.1097/MD.00000000000009654.
- [12] Zhao Y, Xia WW, Lu Y, et al. Predictive value of the C-reactive protein/albumin ratio in severity and prognosis of acute pancreatitis[J]. *Front Surg*, 2022, 9: 1026604. DOI:10.3389/fsurg.2022.1026604.
- [13] Kirkpatrick AW, Roberts DJ, de Waele J, et al. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome[J]. *Intensive Care Med*, 2013, 39(7): 1190-1206. DOI:10.1007/s00134-013-2906-z.
- [14] Vaz J, Akbarshahi H, Andersson R. Controversial role of toll-like receptors in acute pancreatitis[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(5): 616-630. DOI:10.3748/wjg.v19.i5.616.
- [15] Zhang B, Xiao QG, Ma QY, et al. Clinical treatment for persistent inflammation, immunosuppression and catabolism syndrome in patients with severe acute pancreatitis (Review)[J]. *Exp Ther Med*, 2023, 26(4): 495. DOI:10.3892/etm.2023.12194.
- [16] Yao JX, Zhang SS, Zhou F, et al. The relationship between inflammatory cytokines and in-hospital complications of acute pancreatitis[J]. *Immun Inflamm Dis*, 2024, 12(2): e1203. DOI:10.1002/iid3.1203.
- [17] Qi SR, Wu ZY, Jia HY, et al. Digestive system disease and sudden death[M]//*Sudden Death: Advances in Diagnosis and Treatment*. Singapore: Springer Singapore, 2021: 369-422. DOI:10.1007/978-

- 981-15-7002-5_23.
- [18] Ge N, Xia Q, Yang ZH, et al. Vascular endothelial injury and apoptosis in rats with severe acute pancreatitis[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2015, 2015: 235017. DOI:10.1155/2015/235017.
- [19] Lei YY, Tang L, Liu S, et al. Parabacteroides produces acetate to alleviate heparanase-exacerbated acute pancreatitis through reducing neutrophil infiltration[J]. *Microbiome*, 2021, 9(1): 115. DOI:10.1186/s40168-021-01065-2.
- [20] Hamo-Giladi DB, Fokra A, Sabo E, et al. Involvement of heparanase in the pathogenesis of acute pancreatitis: Implication of novel therapeutic approaches[J]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28(17): e18512. DOI:10.1111/jcmm.18512.
- [21] Couchman JR. Syndecan-1 (CD138), carcinomas and EMT[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(8): 4227. DOI:10.3390/ijms22084227.
- [22] Zhou ZG, Chen YD. Influencing factors of pancreatic microcirculatory impairment in acute pancreatitis[J]. *World J Gastroenterol*, 2002, 8(3): 406-412. DOI:10.3748/wjg.v8.i3.406.
- [23] 崔梦巍, 何倩倩, 王海峰, 等. PCT/PLT 和 CRP/ALB 对重症急性胰腺炎及并发肝损伤的预测价值[J]. *中华急诊医学杂志*, 2024, 33(10): 1369-1375. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2024.10.005.
- [24] Dumnicka P, Kuśnierz-Cabala B, Sporek M, et al. Serum concentrations of angiopoietin-2 and soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) are associated with coagulopathy among patients with acute pancreatitis[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(4): 753. DOI:10.3390/ijms18040753.
- [25] Liu CN, Zhou XF, Ling LQ, et al. Prediction of mortality and organ failure based on coagulation and fibrinolysis markers in patients with acute pancreatitis: a retrospective study[J]. *Medicine*, 2019, 98(21): e15648. DOI:10.1097/MD.00000000000015648.
- [26] Maeda K, Hirota M, Ichihara A, et al. Applicability of disseminated intravascular coagulation parameters in the assessment of the severity of acute pancreatitis[J]. *Pancreas*, 2006, 32(1): 87-92. DOI:10.1097/01.mpa.0000186248.89081.44.
- [27] Wollny T, Wątek M, Wnorowska U, et al. Hypogelsolinemia and decrease in blood plasma sphingosine-1-phosphate in patients diagnosed with severe acute pancreatitis[J]. *Dig Dis Sci*, 2022, 67(2): 536-545. DOI:10.1007/s10620-021-06865-y.
- [28] 王虑, 何超, 瞿金龙, 等. 大黄单体对脓毒症大鼠肠黏膜上皮细胞凋亡和增殖的影响[J]. *中华急诊医学杂志*, 2017, 26(2): 155-160. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2017.02.007.
- [29] Huang YH, Zhao CR, Zheng GD, et al. Dictamnine ameliorates DNFB-induced atopic dermatitis like skin lesions in mice by inhibiting M1 macrophage polarization and promoting autophagy[J]. *Biol Pharm Bull*, 2024, 47(1): 175-186. DOI:10.1248/bpb.b23-00436.
- [30] Liudvytska O, Kolodziejczyk-Czepas J. A review on rhubarb-derived substances as modulators of cardiovascular risk factors-a special emphasis on anti-obesity action[J]. *Nutrients*, 2022, 14(10): 2053. DOI:10.3390/nu14102053.
- [31] 谢文瑞, 阳小雅, 吴礼浩, 等. 生大黄联合白蛋白治疗重症急性胰腺炎[J]. *中华全科医学*, 2014, 12(2): 174-177. DOI:10.13457/j.cnki.jncm.2019.04.046.

(收稿日期 : 2026-04-04)

(本文编辑 : 姜宇婷)