

氧化苦参碱联合乌司他丁治疗老年急性胰腺炎临床研究*

任鹏程¹, 张登军^{2△}

(1. 浙江省舟山市普陀仁济医院, 浙江 舟山 316100; 2. 浙江省宁波大榭开发区医院, 浙江 宁波 315812)

摘要:目的 探讨氧化苦参碱联合乌司他丁治疗老年急性胰腺炎的临床疗效。方法 采用分层随机化法将舟山市普陀仁济医院 2015 年 10 月至 2017 年 10 月收治的老年急性胰腺炎患者 104 例分为观察组(50 例)和对照组(54 例), 对照组予乌司他丁静脉滴注, 观察组采用氧化苦参碱联合乌司他丁静脉滴注, 均连续用药 2 周。结果 治疗 1 周后及治疗 2 周后, 两组患者的血清淀粉酶、C 反应蛋白(CRP)、白细胞计数(WBC)及炎症因子水平均较治疗前明显下降, 且观察组均较对照组降低更明显($P < 0.05$); 与对照组比较, 观察组患者腹痛缓解时间、平均住院时间、急性生理学及慢性健康状况(APACHE II)评分均显著减少($P < 0.01$); 观察组治疗总有效率为 94.00%, 显著高于对照组的 79.63% ($P < 0.05$); 并发症发生率为 14.00%, 显著低于对照组的 35.18% ($P < 0.05$)。结论 氧化苦参碱联合乌司他丁治疗老年急性胰腺炎临床疗效确切, 可降低生化指标及炎症因子水平, 预后良好, 并发症少, 值得推广。

关键词:老年; 急性胰腺炎; 氧化苦参碱; 乌司他丁; 临床疗效; 炎症因子

中图分类号: R969.4; R975

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2018)17-0066-03

Clinical Study on Oxymatrine Combined with Ulinastatin in the Treatment of Elderly Patients with Acute Pancreatitis

Ren Pengcheng¹, Zhang Dengjun²

(1. Zhoushan Putuo Renji Hospital, Zhoushan, Zhejiang, China 316100; 2. Ningbo Daxie Development Zone Hospital, Ningbo, Zhejiang, China 315812)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of oxymatrine combined with ulinastatin in the treatment of elderly patients with acute pancreatitis(AP). **Methods** Totally 104 elderly patients with AP admitted to Zhoushan Putuo Renji Hospital from October 2015 and October 2017 were divided into the observation group(50 cases) and the control group(54 cases) by the stratified randomization method. The control group was given intravenous drip of ulinastatin, while the observation group was given intravenous drip of oxymatrine combined with ulinastatin. The two groups were continuously treated for 2 weeks. **Results** 1 week and 2 weeks after treatment, the levels of serum amylase, CRP, WBC and inflammatory factor of the two group were lower than those before treatment, and the decrease in the observation group was more significant and that in the control group($P < 0.05$). Compared with the control group, the abdominal pain relief time, average hospital stay, APACHE II score of the observation group were significantly reduced($P < 0.05$). The total effective rate of the observation group was 94.00%, which was significantly higher than 79.63% of the control group($P < 0.05$). The incidence rate of complications in the observation group was 14.00%, which was significantly lower than 35.18% in the control group($P < 0.05$). **Conclusion** Oxymatrine combined with ulinastatin in the treatment of elderly patients with AP has a definite clinical effect, it can reduce the levels of biochemical indicators and inflammatory factors, and it has good prognosis and fewer complications, which is worthy of promotion.

Key words: elderly patients; acute pancreatitis; oxymatrine; ulinastatin; clinical effect; inflammatory factor

近年,急性胰腺炎发病率逐年增加,重症胰腺炎的病死率可达 1/5~3/10^[1]。目前,临床治疗常用药物有奥曲肽、生长抑素、乌司他丁、氧化苦参碱等。乌司他丁为针对蛋白酶、水解酶的抑制剂,可减少炎症反应、改善微循环。氧化苦参碱从多方面抗炎及免疫调节,治疗急性胰腺炎也有良好效果,但单药疗效有限。本研究中采用氧化苦参碱联合乌司他丁治疗老年急性胰腺炎,能明显抑制胰酶,有效减少炎症反应,临床疗效显著。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《中国急性胰腺炎诊治指南(2013, 上海)》中急性胰腺炎的诊断标准^[2],经临床症状、体征、生化检查及影像学确诊;年龄不低于 60 岁;患者生命体征平稳;本研究经医院医学伦理委员会审核批准,患者签署知情同意书。

排除标准:既往有脑器质性疾病、精神疾病及服用抗精神药物史;严重心、肺、肝、肾等功能异常;消化道恶

*基金项目:浙江省宁波市科技创新项目[20161247]。

第一作者:任鹏程,男,主治医师,主要从事消化内科诊治工作,(电子信箱)zjhz4568@126.com。

△通信作者:张登军,男,大学本科,主治医师,主要从事肿瘤诊治工作,(电子信箱)807079736@qq.com。

性肿瘤;对氧化苦参碱或乌司他丁过敏。

病例选择与分组:选取舟山市普陀仁济医院内科2015年10月至2017年10月收治的急性胰腺炎患者104例,按分层随机化法分为观察组(50例)和对照组(54例)。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较

组别	性别(男/女,例)	年龄($\bar{X} \pm s$,岁)	病程($\bar{X} \pm s$,d)
对照组($n=54$)	31/23	68.89 $\pm$ 5.62	1.37 $\pm$ 0.41
观察组($n=50$)	29/21	68.73 $\pm$ 5.25	1.43 $\pm$ 0.35
t/χ^2 值	0.003 74	0.150	0.800
P 值	0.951	0.881	0.426

1.2 方法

两组患者均采用急性胰腺炎常规治疗和护理,监测生命体征,禁食、禁饮,持续胃肠减压,给予质子泵抑制剂抑酸、抗生素抗感染、抗胆碱药解痉镇痛、补充血容量、静脉营养支持、维持水电解质平衡等常规治疗。对照组患者静脉滴注注射用乌司他丁(广东天普生化医药股份有限公司,国药准字H19990134,规格为每支10万U),每次10万U,用5%葡萄糖注射液500 mL稀释,每日2次。观察组患者在对照组患者治疗基础上加用苦参素注射液(正大天晴药业集团股份有限公司,国药准字H20057480,规格为每支2 mL:0.6 g)静脉滴注,每次2 mL,用5%葡萄糖注射液250 mL稀释,每日1次。两组患者均连续治疗2周。

1.3 观察指标与疗效判定标准

血生化指标:分别于治疗前、治疗后1周及治疗后2周采外周静脉血,采用DXC-800型全自动生化仪(美国贝克曼)检测血清淀粉酶、C反应蛋白(CRP)、白细胞计

数(WBC);采外周静脉血5 mL,静置后以3 000 r/min的转速离心15 min,取上清液,采用酶联免疫吸附(ELISA)法试剂盒(上海船夫生物科技有限公司)检测,包括肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)6及IL-8。

疗效评估标准^[3]:显效,临床症状及体征消失,血、尿淀粉酶恢复正常,影像学检查示胰腺炎症消退,形态正常;有效,临床症状及体征有改善,血、尿淀粉酶有所降低,影像学检查示胰腺炎症缓解,水肿形态改善;无效,临床症状体征无改善或加重,血、尿淀粉酶未降低或进一步升高,影像学检查示胰腺炎症未改善或加重,水肿严重,或可见胰周积液。总有效=显效+有效。

病情相关指标评估:腹痛缓解时间、平均住院时间、急性生理学及慢性健康状况评分(APACHE II)^[4]。

并发症发生情况:急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、胰腺假囊肿、休克、消化道出血、多器官功能障碍综合征(MODS)。

1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件分析,计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以百分比率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表6。

3 讨论

急性胰腺炎为消化系统常见疾病,多由暴饮暴食、进食油腻、胆源性疾病、酗酒等病因引起^[5]。其发病机制普遍认为是胰腺自身消化学说和全身炎症反应,病理过程中可见多种渗出的胰液及激活的胰酶引起胰腺自身消化,破坏胰腺及周围组织,促使炎症反应,大量炎症因

表2 两组患者生化指标比较($\bar{X} \pm s$)

组别	血清淀粉酶(U/L)			CRP(mg/L)			WBC($\times 10^9$ /L)		
	治疗前	治疗1周后	治疗2周后	治疗前	治疗1周后	治疗2周后	治疗前	治疗1周后	治疗2周后
对照组	826.96 $\pm$ 116.31	171.91 $\pm$ 84.38	74.78 $\pm$ 15.43	52.05 $\pm$ 17.69	38.68 $\pm$ 11.13	18.35 $\pm$ 4.73	12.40 $\pm$ 3.88	9.52 $\pm$ 2.07	7.37 $\pm$ 1.53
观察组	827.11 $\pm$ 116.28	91.75 $\pm$ 46.58	49.89 $\pm$ 9.13	51.98 $\pm$ 17.56	28.77 $\pm$ 9.45	9.55 $\pm$ 2.96	12.41 $\pm$ 3.90	7.02 $\pm$ 1.87	5.69 $\pm$ 1.23
t 值	0.006 57	5.931	9.910	0.020 2	3.278	11.268	0.013 1	6.445	6.140
P 值	0.995	<0.001	<0.001	0.984	0.001 43	<0.001	0.990 0	<0.001	<0.001

表3 两组患者炎症因子水平比较($\bar{X} \pm s$,ng/mL)

组别	TNF- α			IL-6			IL-8		
	治疗前	治疗1周后	治疗2周后	治疗前	治疗1周后	治疗2周后	治疗前	治疗1周后	治疗2周后
对照组	46.11 $\pm$ 3.71	37.40 $\pm$ 2.88	33.02 $\pm$ 2.08	80.99 $\pm$ 7.86	68.68 $\pm$ 5.93	44.15 $\pm$ 4.56	95.97 $\pm$ 9.11	79.12 $\pm$ 7.48	56.53 $\pm$ 6.67
观察组	46.09 $\pm$ 3.70	30.37 $\pm$ 2.35	25.45 $\pm$ 1.78	81.12 $\pm$ 7.90	56.75 $\pm$ 5.76	32.44 $\pm$ 4.06	96.15 $\pm$ 9.07	66.07 $\pm$ 6.34	41.37 $\pm$ 5.81
t 值	0.027 5	13.574	19.864	0.084 1	10.392	13.789	0.101	9.559	12.315
P 值	0.978	<0.001	<0.001	0.933	<0.001	<0.001	0.920	<0.001	<0.001

表4 两组患者病情相关指标比较($\bar{X} \pm s$)

组别	腹痛缓解时间 (d)	平均住院时间 (d)	APACHE II 评分 (分)
对照组($n=54$)	5.22 ± 1.08	30.19 ± 3.43	7.55 ± 2.79
观察组($n=50$)	$2.70 \pm 0.77^*$	$20.88 \pm 3.58^*$	$5.12 \pm 1.81^*$
t 值	13.599	13.542	5.224
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

表5 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组($n=54$)	23(42.59)	20(37.04)	11(20.37)	43(79.63)
观察组($n=50$)	29(58.00)	18(36.00)	3(6.00)	47(94.00)*

注:与对照组比较, $\chi^2=4.602$, $^*P=0.032<0.05$ 。

表6 两组患者并发症情况比较[例(%)]

组别	ARDS	胰腺假囊肿	休克	消化道出血	MODS	合计
对照组($n=54$)	6(11.11)	5(9.26)	2(3.70)	5(9.26)	1(1.85)	19(35.18)
观察组($n=50$)	3(6.00)	2(4.00)	1(2.00)	1(2.00)	0(0.00)	7(14.00)*

注:与对照组比较, $\chi^2=6.214$, $^*P=0.031<0.05$ 。

子产生和释放。目前认为与胰腺炎病程进展最相关的致炎因子为 $\text{TNF}-\alpha$, $\text{IL}-6$, $\text{IL}-8$ 。这3种致炎因子互相协同作用,促进全身炎症蔓延^[6-8]。另外,急性胰腺炎发病机制中除去自身消化学说和全身炎症反应还涉及氧自由基产生和胰腺微血管循环障碍^[9]。急性胰腺炎增加氧自由基产生,导致细胞 Ca^{2+} 内流,介导多种炎性物质、细胞因子等损伤胰腺细胞^[10];同时,炎性因子促使胰腺血管内皮损伤,微小血管血栓形成,加之胰腺血流量变化,导致胰腺微血管灌注减少,最终导致循环障碍,加速胰腺缺血坏死^[11]。因此治疗急性胰腺炎关键在于抑制胰酶分泌,遏制胰酶激活,减少炎性分子生成,降低氧自由基产生,改善胰腺血流及微循环,最终减少胰腺自身消化,减轻胰腺组织水肿坏死,以达到治疗目的。

乌司他丁为广谱蛋白酶抑制药物,是从人体尿液中提取的单链多肽糖蛋白,除了能抑制糖类、脂肪等水解酶作用外,还能高效抑制多种蛋白酶的活性,如胰蛋白酶、淀粉酶、透明质酸酶、磷脂酶 A_2 、弹性蛋白酶等,减少胰酶对胰腺的伤害;同时,对多种致炎因子释放有抑制作用,阻断致炎因子级联放大反应,减少心肌抑制因子,降低血管内皮损伤,使胰腺微血管循环得到改善;还有清除氧自由基功能,有效阻止氧自由基介导对胰腺的损伤^[12]。氧化苦参碱又称苦参素,是提取于山豆根、苦参、苦豆子等植物中的生物碱,其在保肝、抗肝纤维化、抗心律失常、抗炎、抗肿瘤、免疫功能调节等方面功效显著,在治疗急性胰腺炎时能减少致炎因子释放,减轻胰腺炎性反应,促进修复损伤的肠道黏膜屏障,避免肠道

定菌群移位引起继发感染^[13-14]。

本研究结果显示,单用乌司他丁治疗急性胰腺炎有明显疗效,但仍有局限性,联合使用氧化苦参碱后,临床疗效、生化指标、炎性因子水平均改善更显著,且 APACHE II 评分提高明显,并发症也减少。两种药物相辅相成,协同抗炎,多方面控制疾病进程,促进痊愈。

综上所述,氧化苦参碱联合乌司他丁治疗老年急性胰腺炎临床疗效确切,预后良好,并发症少,值得推广。

参考文献:

- [1] 柏 愚. 中国急性胰腺炎流行病学调查(附 6 223 例病例分析)[D]. 上海:第二军医大学,2006.
- [2] 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组. 中国急性胰腺炎诊治指南(2013,上海)[J]. 中华胰腺病学杂志,2013,13(2): 73-78.
- [3] 王武彬. 乌司他丁联合奥曲肽治疗急性胰腺炎的效果分析[J]. 海峡药学,2017,29(6): 173-174.
- [4] 马天威,马明远,邓梦华,等. 乌司他丁、奥曲肽联合应用于急性胰腺炎 30 例的疗效与 APACHE II 分析[J]. 北方药学,2017,14(3): 19-20.
- [5] 王延国,王跃涛. 乌司他丁联合生长抑素治疗急性胰腺炎的临床疗效[J]. 中国卫生产业,2014,11(33): 113-114.
- [6] 甄海洋,朱 宁. 乌司他丁对急性胰腺炎患者疗效及炎性因子的影响观察[J]. 河北医药,2016,38(12): 1768-1770.
- [7] 丁全华,张优萍,李建阳,等. 乌司他丁对重症急性胰腺炎患者血清 $\text{TNF}-\alpha$ 、 $\text{IL}-6$ 、 $\text{IL}-10$ 水平的影响[J]. 浙江医学,2015,37(12): 1068-1069.
- [8] Zhang J, Niu J, Yang J. Interleukin-6, interleukin-8 and interleukin-10 in estimating the severity of acute pancreatitis: an updated meta-analysis[J]. Hepato gastroenterology, 2014, 61: 215-220.
- [9] 周秋根. 奥曲肽联合乌司他丁治疗重症急性胰腺炎临床分析[J]. 基层医学论坛,2017,21(1): 55-56.
- [10] Wang G, Liu Y, Zhou SF, et al. Effect of Somatostatin, ulinastatin and gabexate on the treatment of severe acute pancreatitis[J]. Am J Med Sci, 2016, 351(5): 506-512.
- [11] 张 利. 丹参酮 II_A 磺酸钠联合乌司他丁对重症急性胰腺炎患者炎症及血管内皮功能的影响[J]. 河北医药,2016, 38(19): 2923-2926.
- [12] 范月娟,周 磊,冒鹏飞,等. 乌司他丁联合血塞通注射液治疗老年急性胰腺炎的疗效及对血清 $\text{IL}-2$ 、 $\text{TNF}-\alpha$ 及 sICAM-1 水平的影响[J]. 中国老年学杂志,2017,35(9): 2227-2229.
- [13] 石 磊,史丽娟. 中药单体-氧化苦参碱药理作用研究新进展[J]. 山西医药杂志,2015,44(2): 123-126.
- [14] 李 军,张志强,臧 辉,等. 氧化苦参碱不同应用方式结合早期肠内营养治疗重症急性胰腺炎的效果观察[J]. 医学理论与实践,2016,29(6): 758-760.

(收稿日期:2017-12-28;修回日期:2018-02-24)