

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.08.023

奥曲肽联合益生菌治疗急性胰腺炎 51 例 及对血管生成素 2 的影响

翁德民¹, 许志育²

(1. 海南省乐东黎族自治县人民医院, 海南 乐东 572500; 2. 海南省人民医院, 海南 海口 570311)

摘要:目的 探讨奥曲肽联合益生菌对急性胰腺炎的疗效及对血管生成素 2(Ang-2)水平的影响。方法 将 102 例急性胰腺炎患者随机分为对照组与观察组,各 51 例。对照组患者在常规治疗基础上加用奥曲肽 0.6 mg/d,以 25 μ g/h 的速率静脉泵入,疗程为 1 周;观察组患者在对照组治疗基础上联合益生菌(培菲康)420 mg/d,每天 3 次。结果 治疗后,两组患者 CT 严重度指数(CTSI)评分及胃肠道功能障碍评分均显著下降,且观察组下降更明显($P < 0.05$);治疗第 7 天,两组患者 Ang-2 及 C 反应蛋白(CRP)水平均较治疗第 1 天显著降低,且观察组显著低于对照组($P < 0.05$)。结论 奥曲肽联合益生菌可显著改善急性胰腺炎患者的影像学指标,并能促进胃肠道功能恢复,显著降低 Ang-2 和 CRP 水平。

关键词:奥曲肽;益生菌;急性胰腺炎;血管生成素 2;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)08-0071-03

Clinical Efficacy of Octreotide Combined with Probiotics in Treating 51 Patients with Acute Pancreatitis and Its Effect on Angiopoietin - 2

Weng Demin¹, Xu Zhiyu²

(1. Ledong People's Hospital, Ledong, Hainan, China 572500; 2. Hainan General Hospital, Haikou, Hainan, China 570311)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of octreotide combined with probiotics in the treatment of acute pancreatitis and its effect on angiopoietin - 2(Ang - 2). **Methods** Totally 102 patients with acute pancreatitis were randomly divided into the control group and the observation group, 51 cases in each group. The control group was treated with octreotide on the basis of conventional treatment, the dose was 0.6 mg/d, and the rate of intravenous infusion was 25 μ g/h, the course of treatment was 1 week. The observation group was treated with probiotics(Bifico) on the basis of the control group, the dose was 420 mg/d, 3 times/day. **Results** After treatment, the CTSI score and gastrointestinal dysfunction score in the two groups were significantly decreased, and the decrease in the observation group was more significant($P < 0.05$). On the 7th day of treatment, the levels of Ang - 2 and CRP in the two groups were significantly lower than those on the 1st day of treatment, and those in the observation group were significantly lower than those in the control group($P < 0.05$). **Conclusion** Octreotide combined with probiotics can significantly improve the imaging indexes and promote the recovery of gastrointestinal function of patients with acute pancreatitis, and it can significantly reduce the levels of Ang - 2 and CRP.

Key words: octreotide; probiotics; acute pancreatitis; angiopoietin - 2; inflammatory factors

急性胰腺炎为临床常见危重症,发病急骤,并发症多,死亡率高,继发全身炎症反应是其预后不良的重要因素^[1]。奥曲肽是人工合成的八肽环状生长抑素类似物,不仅能抑制胰腺外分泌腺的分泌作用,还可阻碍炎症递质释放和细胞因子生成,改善肠道菌群,促进肠道功能恢复,是急性胰腺炎的常规治疗药物^[2]。双歧杆菌三联活菌胶囊(培菲康)是临床常用的肠道益生菌类药物,可促进急性胰腺炎患者肠道功能的早期恢复,降低肠道感染的风险^[3]。血管生成素(Ang)是选择性作用于血管内皮细胞的分泌型血管生长因子,其亚型血管生成素 2(Ang - 2)在早期预测急性胰腺炎的严重程度、器官功能衰竭及预后评估等方面具有重要价值^[4]。本研究中采用奥曲肽联合培菲康治疗急性胰腺炎,并观察治疗后

患者 Ang - 2 水平的变化。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合中华医学会有关急性胰腺炎的诊断标准^[5];发病时间未超过 48 h;年龄 18 ~ 70 岁;对研究知情同意,本研究经医院医学伦理委员会批准。

排除标准:入院前已行相关治疗;合并急性胆管结石或继发化脓性胆管炎;妊娠及哺乳期;合并恶性肿瘤;对本研究相关药物过敏。

病例选择与分组:选择医院 2016 年 10 月至 2017 年 7 月收治的急性胰腺炎患者 102 例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各 51 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($n=51$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	病程 ($\bar{X} \pm s$, d)	APACHE II 评分 ($\bar{X} \pm s$, 分)	病因[例(%)]		
					胆源性	酒精性	其他
对照组	37/14	44.61 $\pm$ 6.29	1.55 $\pm$ 0.73	6.18 $\pm$ 1.13	25(49.02)	19(37.25)	7(13.73)
观察组	32/19	42.89 $\pm$ 4.03	1.61 $\pm$ 0.82	6.35 $\pm$ 1.85	26(50.98)	17(33.33)	8(15.69)
χ^2/t 值	1.199	0.277	1.052	0.821	0.663	0.729	0.598
P 值	0.131	0.283	0.074	0.102	0.072	0.061	0.080

注:APACHE II 为急性生理与慢性健康评分。

1.2 治疗方法

为规范合理用药,受试患者药物治疗方案均由临床医师和临床药师共同制订。患者均予以生命体征监测,禁食,胃肠减压,补液,纠正水、电解质及酸碱平衡紊乱,抑酸,抑酶,抗感染等对症治疗。给予合并器官功能不全患者以呼吸机、血液净化等高级生命支持治疗。对于胃肠功能恢复良好者,早期经鼻肠管予以肠内营养。对照组患者在此基础上加用醋酸奥曲肽注射液(瑞士诺华公司,进口药品注册证号 H20090948,规格为每支 1 mL:0.1 mg)0.6 mg/d,加入 0.9% 氯化钠注射液 500 mL 中,以 25 μ g/h 的速率经微量静脉泵持续静脉泵注,每天 1 次,持续 1 周。观察组患者在对照组治疗基础上联用双歧杆菌三联活菌胶囊(商品名培菲康,上海信谊药厂有限公司,国药准字 S10950032,规格为每粒 210 mg)420 mg/次,胃管内给药或口服,每日 3 次,疗程至胃肠功能恢复、相关生化指标好转为止。

1.3 观察指标

入院时及治疗结束后 1 周均行腹部增强 CT 检查,结合检查结果进行 Balthazar 分级:A 级,胰腺组织正常,无水肿及坏死现象;B 级,胰腺局部或弥漫性水肿;C 级,在 B 级基础上,胰腺周围有炎性渗出;D 级,除胰腺病变外,胰腺周围出现单个积液影;E 级,胰腺及胰腺周围出现至少 2 个积液区。在此基础上进行 CT 严重度指数评分(CTSI):Balthazar 分级为 D 级、E 级,分别记 1 分和 2 分;胰腺坏死范围分为无,<33%,33%~50%,>50%,分别记 0,2,4,6 分;2 种积分相加即为 CTSI,分值范围为 1~8 分,分值越大,提示胰腺病变程度越严重。

结合胃肠道功能障碍评分表(详见表 2),于入院时及治疗 7 d 后对患者胃肠功能障碍进行分级。其中胃潴

留定义为 24 h 胃管引流液量大于 200 mL,腹泻定义为每日排便次数超过 3 次或每次大便量大于 300 mL。

分别于入院后第 1,7 日晨抽取患者动脉血,进行血乳酸检测(采用雅培床旁血气分析仪及配套专用试纸);同时抽取患者外周静脉血,采用酶联免疫吸附法(ELISA)分别检测 Ang-2(试剂盒由美国 Abcam 公司提供),另采用免疫比浊法分别检测 C 反应蛋白(CRP)水平。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 20.0 统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对 t 检验;计数资料以百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 3 和表 4。

3 讨论

急性胰腺炎现阶段的治疗方法主要包括禁食,胃肠减压,止痛,补充水、电解质,纠正酸碱平衡失调,预防和控制感染,抑制胃液和胰液的分泌^[6]。奥曲肽是目前广泛应用于治疗急性胰腺炎的一线药物,具有双向免疫调节功能,既能抑制促炎因子的分泌,又能抑制抗炎因子的活性。奥曲肽可有效减少胰液分泌,松弛 Oddis 括约肌,并改善胰腺微循环,故早期应用奥曲肽对降低患者体内炎症反应及预防相关并发症效果明显^[7]。在急性胰腺炎患者发病过程中,肠道黏膜正常细胞结构和细胞间连接及绒毛高度有明显破坏,从而使得肠黏膜机械屏障受损,这可能会导致肠道内机会致病菌及其分泌的内毒素的不正常迁移诱发肠道及腹腔感染^[8]。培菲康为双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、肠球菌的混合物,为临床常用肠道益生菌制剂。益生菌等微生态制剂对急性胰腺炎肠道功能的早期恢复和降低肠道来源感染有重要意义^[9]。急性胰腺炎发病时,体内免疫环境等内环境发生严重紊乱,导致肠道菌群失调明显,益生菌比例显著下降,致病菌比例上升。加用益生菌制剂后可提供肠道正常菌,从而加强肠道自身的屏障功能,提高肠黏膜免疫系统功能,并通过竞争机制降低肠道内致病菌及其分泌内毒素的含

表 2 胃肠道功能障碍评分表(分)

项目	评分	项目	评分
胃肠减压	1	反流	2
腹泻	2	腹胀	2
禁食	1	肠鸣音减弱	1
腹痛	2	便秘	1
肠鸣音消失	2	胃潴留	2

表3 两组患者CTSI评分及胃肠道功能障碍评分比较($\bar{X} \pm s$, 分, $n=51$)

组别	CTSI 评分				胃肠道功能障碍评分			
	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
对照组	5.31 ± 1.12	3.28 ± 1.09	2.643	0.026	9.76 ± 3.42	4.82 ± 1.15	2.831	0.022
观察组	5.16 ± 1.87	2.17 ± 0.73	3.831	0.017	10.16 ± 2.35	3.63 ± 2.11	2.832	0.025
<i>t</i> 值	0.638	2.482			0.636	2.936		
<i>P</i> 值	0.227	0.028			2.251	0.011		

表4 两组患者Ang-2及CRP水平比较($\bar{X} \pm s$, $n=51$)

组别	Ang-2(pg/mL)				CRP(mg/L)			
	治疗1 d	治疗7 d	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗1 d	治疗7 d	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
对照组	1733.29 ± 113.25	1285.41 ± 109.27	2.027	0.038	103.28 ± 19.82	43.27 ± 8.19	1.882	0.041
观察组	1784.93 ± 178.29	969.82 ± 88.93	3.194	0.011	110.04 ± 11.49	39.28 ± 9.74	2.543	0.029
<i>t</i> 值	0.228	1.592			0.291	1.129		
<i>P</i> 值	0.871	0.041			0.668	0.057		

量,对促进人体肠道消化吸收和改善肠道微环境具有显著效果。本研究中,与单用奥曲肽患者相比,联合益生菌治疗后,患者的CT影像学指标及胃肠道功能等指标均有显著改善,且在Ang-2及CRP等炎症指标改善方面也表现出明显优势。

Ang为选择性作用于血管内皮的分泌型血管生长因子,包括Ang-1,Ang-2,Ang-3,Ang-4这4种亚型。Ang-1及Ang-2与机体的炎症反应及免疫功能密切相关^[10]。Ang-2由内皮细胞在损伤后活化释放,释放后的Ang-2可与酪氨酸激酶受体2相结合并导致血管内皮的分解。随着血管内皮细胞结构的破损,血管通透性增高,同时进一步诱导血管退化,促使内皮细胞释放更多血管生成因子和促炎细胞因子,从而造成恶性循环^[11]。目前,这一过程被认为是高危患者死亡的重要原因^[12]。在急性胰腺炎患者中同样也发现Ang-2呈高水平表达,其升高水平与患者的预后呈显著负相关。Ang-2对急性胰腺炎的预后具有重要的预测价值,且优于APACHE II、Imrie评分及相关炎症指标。本研究中,观察组患者Ang-2水平在治疗后显著下降且优于对照组,与同时期患者CT影像学及症状等指标相比具有一致性,而同时期CRP指标的变化则未见此差异,表明Ang-2作为炎症指标在判断急性胰腺炎患者预后方面优于CRP等相关指标。

综上所述,奥曲肽联合益生菌可显著改善急性胰腺炎患者影像学指标,并促进胃肠道功能恢复,同时能显著降低Ang-2,CRP等指标水平。但本研究受样本量不足等客观因素限制,可能存在数据偏倚,相关药物的长期影响及具体机制尚需进一步研究。

参考文献:

[1] Donnelly PE, Winch DE. Acute Pancreatitis[J]. N Engl J Med,

2017,376(6):597.

- [2] 李科军,向正国,陈旭峰,等. 早期大剂量乌司他丁联合奥曲肽治疗对重症急性胰腺炎患者炎症因子和T淋巴细胞的影响[J]. 海南医学院学报,2015,21(7):929-932.
- [3] 卜仁梅,傅石明. 双歧杆菌三联活菌胶囊联合大黄赤芍汤对肝硬化患者内毒素血症及肠黏膜屏障功能的影响[J]. 中国药房,2016,27(5):676-678.
- [4] Zhang YP, Liu C, Ye L, et al. Early Prediction of Persistent Organ Failure by Serum Angiopoietin-2 in Patients with Acute Pancreatitis[J]. Dig Dis Sci, 2016,61(12):3584-3591.
- [5] 楼文晖. 急性胰腺炎严重程度新的分级——基于重要临床影响因素的专家共识[J]. 中国实用外科杂志,2013,33(1):4-5.
- [6] 张著杰,张振名,赵晓晨. 不同配方肠内营养支持对重症急性胰腺炎患者应用效果比较[J]. 中国普通外科杂志,2016,25(3):339-344.
- [7] Sakaguchi S, Higa T, Suzuki M, et al. Prophylactic use of octreotide for asparaginase-induced acute pancreatitis[J]. Int J Hematol, 2017,106(2):266-268.
- [8] 苏赛赛,鲍丽莎. 大黄通便颗粒联合早期肠内营养治疗重症急性胰腺炎的临床疗效及对肠道黏膜屏障功能的影响[J]. 世界华人消化杂志,2016,24(17):2720-2725.
- [9] 王丽,白晓黎,杜娟. 双歧杆菌三联活菌对急性胰腺炎血清内毒素、TNF- α 及D-乳酸水平的影响[J]. 河南科技大学学报(医学版),2017,36(2):124-125.
- [10] Nussbag C, Osberghaus A, Baumann A, et al. Deregulation of levels of angiopoietin-1 and angiopoietin-2 is associated with severe courses of hantavirus infection[J]. J Clin Virol, 2017,94:33-36.
- [11] 董育玮,陆伦根. 血管生成素/Tie系统在血管生成中的作用[J]. 诊断学理论与实践,2014,13(3):331-335.
- [12] 栾健,李柯桢,刘美玲,等. 血管生成素样蛋白2在糖尿病大鼠肾脏中的表达及其干预研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2015,23(3):271-274.

(收稿日期:2017-10-12;修回日期:2017-12-19)