

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.10.017

乌司他丁辅助治疗急性重症胰腺炎 60 例临床观察

巴娜, 华国栋[△], 顾媛媛, 巩颖, 张谦

(北京中医药大学东方医院药学部, 北京 100078)

摘要:目的 观察奥曲肽联合乌司他丁治疗急性重症胰腺炎(SAP)的疗效及对血清炎症因子的影响。方法 选取2012年1月至2016年12月收治的SAP患者120例,根据治疗方法的不同分为对照组和观察组,各60例。两组患者均予以持续胃肠减压、抑制消化液分泌、禁饮食等常规治疗。对照组在此基础上给予奥曲肽静脉滴注,观察组在对照组用药基础上给予乌司他丁静脉滴注。结果 两组患者的临床疗效有显著性差异($Z=2.256, P<0.05$);观察组患者的腹痛消除时间、血淀粉酶改善时间和临床治愈时间分别为 $(5.40 \pm 1.88)d$, $(4.47 \pm 1.43)d$, $(10.73 \pm 2.56)d$,明显短于对照组患者的 $(8.70 \pm 2.75)d$, $(6.17 \pm 1.88)d$, $(15.02 \pm 3.28)d$ ($P<0.05$);观察组患者多器官功能障碍综合征(MODS)发生率为5.00%,明显低于对照组的18.33% ($P<0.05$);治疗3d和6d后两组患者肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-6、IL-8水平均随时间的增加而降低,IL-10水平均随时间的增加而升高,且观察组患者变化幅度更大 ($P<0.05$)。结论 奥曲肽联合乌司他丁治疗SAP效果显著,能有效调节血清炎症因子水平,值得临床推广。

关键词:急性重症胰腺炎;乌司他丁;奥曲肽;炎症因子;临床疗效

中图分类号:R969.4;R576

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)10-0054-03

Clinical Observation on Ulinastatin in Adjuvant Treatment of 60 Patients with Severe Acute Pancreatitis

Ba Na, Hua Guodong, Gu Yuanyuan, Gong Ying, Zhang Qian

(Department of Pharmacy, Dongfang Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, China 100078)

Abstract: Objective To observe the clinical effect of octreotide combined with ulinastatin in the treatment of patients with severe acute pancreatitis(SAP) and its effect on serum inflammatory factors. **Methods** Totally 120 patients with SAP admitted to our hospital from January 2012 to December 2016 were selected and divided into the control group and the observation group according to different treatment methods, 60 cases in each group. The two groups were treated with conventional treatment such as continuous gastrointestinal decompression, inhibition of secretion of digestive juice, fasting and so on. On this basis, the control group was given intravenous drip of octreotide, the observation group was given intravenous drip of ulinastatin on the basis of the control group. **Results** There were significant differences in clinical efficacy between the two groups ($Z=2.256, P<0.05$). The elimination time of abdominal pain, the improvement time of blood amylase and the time of clinical cure in the observation group were $(5.40 \pm 1.88)d$, $(4.47 \pm 1.43)d$ and $(10.73 \pm 2.56)d$, respectively, which were significantly shorter than $(8.70 \pm 2.75)d$, $(6.17 \pm 1.88)d$ and $(15.02 \pm 3.28)d$ in the control group ($P<0.05$). The incidence rate of MODS in the observation group was 5.00%, which was significantly lower than 18.33% in the control group ($P<0.05$). After 3, 6 d of treatment, the levels of TNF- α , IL-6 and IL-8 in the two groups were decreased with the time. The level of IL-10 was increased with the time, and improvement of the observation group was more significant ($P<0.05$). **Conclusion** Octreotide combined with ulinastatin is effective in the treatment of SAP, it can effectively regulate the levels of serum inflammatory factors, which is worthy of clinical promotion.

Key words: severe acute pancreatitis; ulinastatin; octreotide; inflammatory factors; clinical effect

急性重症胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)病情重、并发症多、预后较差、死亡率较高,为临床常见急腹症,但其发病机制目前尚未完全明确,胰酶失活与炎症反应是目前临床研究热点。奥曲肽为人工合成的天然生长抑素,能抑制胰腺分泌,保护胰腺细胞膜,减轻SAP病情,是临床常用的SAP治疗药物,但由于其对炎症反应无明显控制作用,在一定程度上限制了其应用^[1]。乌司他丁为精制酸性糖蛋白,能有效抑制多种水解酶的活性及炎症因子的释放,并可较好地保护SAP患者的

脏器及功能^[2]。本研究中探讨了上述2种药物联用治疗SAP的疗效,以及对血清炎症因子的影响,以期为SAP的临床治疗提供参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:发病时间在48h以上;急性生理和慢性健康状况(APACHE)评分大于8分;CT分级为D级或E级;符合中华医学会消化病学分会2004年制订的SAP临床诊断及分级标准^[1]。本研究经医院医学伦理委

第一作者:巴娜(1980-),女,大学本科,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)bana8025@163.com。

[△]通信作者:华国栋,主任药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)zhaojhuagd@126.com。

员会批准,患者或其家属均签署知情同意书。

排除标准:伴自身免疫缺陷;具有手术指征;妊娠或哺乳期女性;肝、肾疾病;近期有急性感染性疾病;对本研究所用药物过敏。

病例选择与分组:选取我院2012年1月至2016年12月收治的SAP患者120例。发病诱因包括高脂血症30例,胆道疾病31例,暴食26例,酗酒22例,诱因不明确11例。根据治疗方法的不同分为对照组和观察组,各60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($n=60$)

组别	性别	年龄	APACHE II评分	合并症(例)	
	(男/女,例)	($\bar{X} \pm s$,岁)	($\bar{X} \pm s$,分)	胆道疾病	腹腔高压
对照组	32/28	42.3 ± 7.2	14.7 ± 3.2	13	37
观察组	29/31	43.4 ± 6.9	14.2 ± 3.7	15	32
χ^2/t 值	0.30	0.85	0.79	0.19	0.85
P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

1.2 方法

两组患者均给予常规治疗,包括营养支持、抗感染、胃肠减压、禁食、抑制消化液分泌、维持水电解质平衡等。对照组患者给予醋酸奥曲肽注射液(商品名善宁,瑞士诺华制药有限公司,进口药品注册证号H20080123,规格为每支1 mL:0.1 mg)/50 μ g/h静脉滴注,持续7 d。观察组患者在对照组患者用药基础上将注射用乌司他丁(商品名天普洛安,广东天普生化医药公司,国药准字H19990134,规格为每瓶10万U)3 000 U/kg加入5%葡萄糖注射液250 mL静脉滴注,每8 h 1次,持续7 d。

1.3 观察指标及疗效判定标准

分别在患者入院时及治疗后3、7 d采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测试剂盒(上海伯易生物科技有限公司)检测血清炎症因子,包括肿瘤坏死因子- α

(TNF- α)、白细胞介素(IL)-6、IL-8、IL-10水平。观察并比较两组患者腹痛消除时间、血淀粉酶改善时间、临床治愈时间及多器官功能障碍综合征(MODS)发生率、死亡率。参照文献[3]判定疗效:7 d内患者所有症状及体征消失,CT及实验室检查均正常,为治愈;7 d内症状及体征均显著改善,CT及实验室检查显著恢复,为显效;7 d内临床症状体征改善,血淀粉酶水平显著下降,CT结果显示减轻,为有效;未达到有效标准及患者死亡为无效。前三者合计为总有效。

1.4 统计学处理

采用SPSS 16.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,采用 t 检验,等级资料采用秩和检验;计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验,重复计量资料采用方差分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表4。两组患者治疗期间均未见明显不良反应。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n=60$]

组别	治愈	显效	有效	无效	总有效
对照组	10(16.67)	15(25.00)	16(26.67)	19(31.67)	41(68.33)
观察组	14(23.33)	21(35.00)	18(30.00)	7(11.67)	53(88.33)
Z 值			2.26		
P			<0.05		

表3 两组患者临床指标比较($n=60$)

组别	腹痛消除时间 ($\bar{X} \pm s$, d)	血淀粉酶改善 时间($\bar{X} \pm s$, d)	临床治愈时间 ($\bar{X} \pm s$, d)	MODS [例(%)]
对照组	8.70 ± 2.75	6.17 ± 1.88	15.02 ± 3.28	11(18.33)
观察组	5.40 ± 1.88	4.47 ± 1.43	10.73 ± 2.56	3(5.00)
t/χ^2 值	7.683	5.574	7.977	5.175
P	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表4 两组患者炎症因子水平比较($\bar{X} \pm s$, ng/mL, $n=60$)

组别	TNF- α			IL-6		
	治疗前	治疗后3 d	治疗后7 d	治疗前	治疗后3 d	治疗后7 d
对照组	52.38 ± 8.30	40.06 ± 6.74	32.51 ± 6.23	84.23 ± 6.87	77.18 ± 8.00	43.40 ± 4.72
观察组	51.86 ± 7.69	35.31 ± 5.97	20.17 ± 7.56	84.59 ± 6.13	70.52 ± 8.40	29.43 ± 6.87
组间比较	$F=21.204, P=0.000$			$F=29.560, P=0.000$		
组内各时间点比较	$F=6189.529, P=0.000$			$F=29271.601, P=0.000$		
组间各时间点比较	$F=685.671, P=0.000$			$F=1697.561, P=0.000$		

组别	IL-8			IL-10		
	治疗前	治疗后3 d	治疗后7 d	治疗前	治疗后3 d	治疗后7 d
对照组	92.36 ± 10.14	86.94 ± 5.90	50.15 ± 6.12	30.98 ± 5.92	37.66 ± 6.36	63.49 ± 6.95
观察组	93.82 ± 5.97	75.31 ± 6.59	33.06 ± 5.19	31.71 ± 4.46	47.89 ± 4.74	81.89 ± 7.19
组间比较	$F=60.043, P=0.000$			$F=81.688, P=0.000$		
组内各时间点比较	$F=22241.157, P=0.000$			$F=31991.656, P=0.000$		
组间各时间点比较	$F=1207.309, P=0.000$			$F=1787.464, P=0.000$		

3 讨论

SAP病机较复杂,以往公认的“胰腺胰酶自身消化”学说认为,暴饮暴食、酗酒等造成胰管内压急剧上升,导致胰泡破裂,而后胰酶被释放激活各种酶系统而引起自身性消化^[4]。研究发现,炎症因子和微循环障碍在SAP发病进程中发挥重要作用^[5]。SAP发病时,机体的胰酶被异常激活,不但严重损伤胰腺,还会激活单核-巨噬系统,导致大量炎性介质合成、释放,进入血液系统,继而导致全身性炎症反应综合征,患者死亡率大幅上升^[6]。因此,如何有效降低炎症因子水平及阻断炎性介质的合成、扩散,对于改善SAP患者的预后具有重要意义。TNF- α , IL-6, IL-8等炎症因子与SAP的发生和发展具有密切的联系,其水平变化可用于SAP预后及转归的考察^[7]。

奥曲肽为人工合成的天然生长素,在有效抑制胰酶分泌、降低胰酶含量的同时,能稳定溶酶体膜,刺激机体产生肝网状系统,使内毒素血症得到改善,血小板活化因子的释放受到抑制^[8],从而达到治疗SAP、降低并发症发生率的目的,但在控制机体炎症反应方面尚有欠缺。乌司他丁为蛋白酶抑制剂,由143个氨基酸组成,相对分子质量约为6 700 Da,能抑制纤溶酶、胰蛋白酶等多种酶的活性,抑制炎性介质的产生与释放,维护血管内皮细胞功能,减少内毒素吸收,改善微循环,减轻组织损伤;此外,还能通过抑制心肌抑制因子的产生来阻断急性胰腺炎休克的发生,降低并发症发生率。

本研究结果显示,观察组总有效率明显高于对照组,患者腹痛消除时间、血淀粉酶恢复时间和临床治愈时间均明显短于对照组,可能的机制为奥曲肽抑制了胃酸、胰酶、胰高血糖素和胰岛素的分泌,直接保护了胰腺实质细胞膜,而乌司他丁抑制了胰蛋白酶等多种蛋白水解酶的活性,两药联用可从抑制胰酶的释放和激活2条途径有效阻断胰腺的内消化,从而有利于改善患者预后,缩短住院时间,降低并发症发生率^[9]。

血清炎性因子如TNF- α , IL-6, IL-8等的水平变化,可反映急性胰腺炎的严重程度。其中,TNF- α 能激发一系列级联反应,诱导IL-6生成,增加毛细血管通透性,形成血栓^[10];IL-8为趋化因子,诱导细胞增殖,介导免疫应答,参与迟发型超敏型炎症;IL-10为抗炎细胞因子,可减少促炎因子合成,控制T细胞、粒细胞等免疫细胞增殖、分化,限制炎症反应^[11]。本研究结果显示,两组患者的TNF- α , IL-6, IL-8水平均随时间的增加而降低,IL-10水平均随时间的增加而升高,且观察组患者治疗3,7 d时的血清炎性因子的变化幅度比对照组大($P < 0.05$)。提示奥曲肽与乌司他丁联用有协同作用,能有效降低TNF- α , IL-6, IL-8水平,

提高IL-10水平,并能加强抑制蛋白酶,抵抗炎症。欧云崧等^[12]的研究表明,生长抑素联合乌司他丁治疗SAP优于单用生长抑素,且起效快。张海明^[13]研究发现,奥曲肽联合乌司他丁治疗SAP可优势互补,明显降低血清炎性因子水平,显著缩短病程。

综上所述,乌司他丁联合奥曲肽治疗SAP能进一步改善临床疗效,缩短腹痛消除时间、血淀粉酶恢复时间和临床治愈时间,降低MODS发生率,其作用机制可能与乌司他丁调控炎症因子的过度释放有关,仍需进一步研究。

参考文献:

- [1] 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(草案)[J]. 中华消化杂志, 2004, 24(3): 190-192.
- [2] 李如取, 邓海成, 麦佐镰, 等. 生长抑素联合乌司他丁治疗重症急性胰腺炎的疗效观察[J]. 中国医药导报, 2012, 9(15): 89-92.
- [3] 邓超, 李景辉, 吴平安, 等. 奥曲肽联合乌司他丁治疗急性重症胰腺炎的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(18): 1653-1656.
- [4] 邹科文. 奥曲肽联合乌司他丁治疗重症急性胰腺炎疗效观察[J]. 中国医药导刊, 2012, 14(5): 846-847.
- [5] 梅雪, 李春盛, 王烁. 全身炎症反应综合征患者血清细胞因子动态变化的研究[J]. 中国危重病急救医学, 2006, 18(2): 85-88.
- [6] 许爱平, 李淑德. 重症急性胰腺炎治疗研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2010, 18(3): 213-216.
- [7] Majidi S, Golembioski A, Wilson SL, et al. Acute Pancreatitis: Etiology, Pathology, Diagnosis, and Treatment[J]. South Med J, 2017, 110(11): 727-732.
- [8] Buddingh KT, Koudstaal LG, van Santvoort HC, et al. Early angiopoietin-2 levels after onset predict the advent of severe pancreatitis, multiple organ failure, and infectious complications in patients with acute pancreatitis[J]. J Am Coll Surg, 2014, 218(1): 26-32.
- [9] Wang CL, Li N, Ma T, et al. Ulinastatin promotes T lymphocyte apoptosis in rats with severe acute pancreatitis via mitochondrial pathways[J]. Genet Mol Res, 2015, 14(2): 5511-5518.
- [10] Lakhey PJ, Bhandari RS, Kaffle B, et al. Validation of 'moderately severe acute pancreatitis' in patients with acute pancreatitis[J]. JNMA J Nepal Med Assoc, 2013, 52(192): 580-585.
- [11] Kumar A, Chari ST, Vege SS. Can the time course of systemic inflammatory response syndrome score predict future organ failure in acute pancreatitis[J]. Pancreas, 2014, 43(7): 1101-1105.
- [12] 欧云崧, 贾利猛, 王明锋, 等. 生长抑素联合乌司他丁治疗急性重症胰腺炎患者的临床分析[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2014, 6(4): 84-86.
- [13] 张海明. 奥曲肽联合乌司他丁对重症急性胰腺炎患者疗效及血清炎症因子的影响[J]. 中国实用医药, 2013, 8(22): 152-154.

(收稿日期: 2017-12-09; 修回日期: 2018-01-04)