

中图分类号:R969.4;R576

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2023)10-0105-04

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.10.026



双歧杆菌三联活菌联合奥曲肽治疗急性胰腺炎临床观察*

崔光锐,杨维忠,邱 坚,林文会

(海南医学院第二附属医院,海南 海口 570311)

摘要:目的 探讨双歧杆菌三联活菌联合奥曲肽治疗急性胰腺炎(AP)的临床疗效。方法 选取医院2019年1月至2021年6月收治的AP患者130例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各65例。两组患者均予常规内科治疗及醋酸奥曲肽注射液皮下注射,观察组患者加用双歧杆菌三联活菌胶囊(口服或营养管鼻饲给药)。结果 观察组总有效率为93.85%,显著高于对照组的81.54%($P < 0.05$)。与对照组比较,观察组患者治疗后的肠鸣音恢复正常、腹痛消失、体温恢复正常及尿淀粉酶、血淀粉酶水平恢复正常的时间均显著短于对照组($P < 0.05$)。与治疗前比较,两组患者治疗后的外周血T淋巴细胞 CD_3^+ 、 CD_4^+ 水平, CD_4^+/CD_8^+ 均显著升高,乳杆菌及双歧杆菌数量均显著增加, CD_8^+ 、D-乳酸、内毒素、二胺氧化酶的水平均显著降低,肠杆菌、肠球菌数量均显著减少($P < 0.05$);且观察组上述指标变化均较对照组更显著($P < 0.05$)。观察组与对照组不良反应发生率相当(6.15%比10.77%, $P > 0.05$)。结论 双歧杆菌三联活菌联合奥曲肽治疗AP,能改善患者机体免疫状态,保护肠黏膜屏障功能,纠正肠道菌群失调状态。

关键词:急性胰腺炎;双歧杆菌三联活菌;奥曲肽;免疫功能;肠道菌群;临床疗效

Clinical Observation of Live Combined *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* and *Enterococcus* Combined with Octreotide in the Treatment of Acute Pancreatitis

CUI Guangrui, YANG Weizhong, QIU Jian, LIN Wenhui

(The Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou, Hainan, China 570311)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of live combined *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* and *Enterococcus* combined with octreotide in the treatment of acute pancreatitis (AP). **Methods** A total of 130 patients with AP admitted to the hospital from January 2019 to June 2021 were selected and divided into the observation group and the control group by the random

*基金项目:海南省卫生计生行业科研项目[20A200212]。

第一作者:崔光锐,男,大学本科,主治医师,研究方向为消化系统疾病的诊治,(电子信箱)runmouan5@163.com。

麻杜仲丸同时能增强成骨细胞活性,减弱破骨细胞活性,从而有效对抗服用激素后的骨质疏松及肌腱韧带损伤效应^[12],故观察组患者神疲乏力症状较轻。

两组患者发生的不良反应相似,且均存在消化道反应及骨髓抑制,这与血管炎治疗中抗风湿药物的使用密切相关。但本研究因纳入样本量较少,研究结果有一定的局限性,故还需进一步扩大样本量,以便深入探讨强力天麻杜仲丸的作用机制及作用靶点,为MPA继发周围神经病变提供更广阔的治疗思路。

综上所述,强力天麻杜仲丸联合基础免疫治疗MPA继发周围神经病变,可有效改善患者的周围神经传导及MPO抗体滴度,减轻炎症反应及中医症状,并提高其生活质量。

参考文献

- [1] 董荣芳,钟延丰,张英爽,等. 血管炎周围神经病临床病理学研究[J]. 中国现代神经疾病杂志,2014,14(6):518-525.
- [2] 侯晓钰,杨婷婷. 系统性血管炎神经系统受累[J]. 中国实用内科杂志,2020,40(4):279-281.
- [3] 徐双艳,邓丹琪. ANCA相关性血管炎的诊疗进展[J]. 皮肤科学通报,2019,36(1):9-14.
- [4] 王立,丽晶,钱敏,等. 显微镜下多血管炎周围神经

病变的特点[J]. 中华医学杂志,2015,95(27):2190-2193.

- [5] 汤晓芙. 临床肌电图学[M]. 北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社,1995:59-60.
- [6] SINICO RA, DI TOMA L, RADICE A. Renal involvement in antineutrophil cytoplasmic autoantibody associated vasculitis [J]. Rheum Dis Clin North Am, 2010, 36(3):545-558.
- [7] 林森,张文. 抗中性粒细胞胞质抗体相关性血管炎神经损害的病理和临床特点[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2013, 7(3):282-286.
- [8] KOIKE H, SOBUE G. Clinicopathological features of neuropathy in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis [J]. Clin Exp Nephrol, 2013, 17(5):683-685.
- [9] 郭丽,贾金艳,李霞,等. RP-HPLC法同时测定强力天麻杜仲胶囊中6种成分[J]. 中成药,2016,38(8):1744-1748.
- [10] 赵小霞,台桂香,马吉春,等. 强力天麻杜仲胶囊活性成分的提取及其对巨噬细胞的抑制作用[J]. 吉林大学学报(医学版), 2009, 35(1):55-58.
- [11] 杨涓,董江川. 强力天麻杜仲丸在风湿免疫性疾病中的应用[J]. 中国中医药现代远程教育,2020,18(13):121-122.
- [12] 王恒,李彬,谢金华. 他克莫司联合糖皮质激素治疗特发性膜性肾病的临床疗效及其对肾功能的影响[J]. 临床合理用药杂志,2022,15(24):112-114.

(收稿日期:2022-05-16;修回日期:2022-10-19)

number table method, with 65 patients in each group. Patients in the two groups were given the conventional medical treatment and subcutaneous injection of Octreotide Acetate Injection, on this basis, the patients in the observation group were given Live Combined *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* and *Enterococcus* Capsules (oral or nasal feeding administration by feeding tube). **Results** The total effective rate in the observation group was 93.85%, which was significantly higher than 81.54% in the control group ($P < 0.05$). Compared with those in the control group, the recovery time of bowel sound, abdominal pain, body temperature, urinary amylase level and serum amylase level in the observation group was significantly shorter after treatment ($P < 0.05$). Compared with those before treatment, the levels of peripheral blood T lymphocyte CD_3^+ , CD_4^+ and CD_4^+ / CD_8^+ in the two groups were significantly higher after treatment, the numbers of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* in the two groups were significantly more, the levels of CD_8^+ , D -lactic acid, endotoxin and diamine oxidase (DAO) in the two groups were significantly lower, the numbers of *Enterobacter* and *Enterococcus* in the two groups were significantly less ($P < 0.05$), and the changes of the above indexes in the observation group were more significant ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was similar to that in the control group (6.15% vs. 10.77%, $P > 0.05$). **Conclusion** Live combined *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* and *Enterococcus* combined with octreotide in the treatment of AP can improve the immune status of the body, protect the intestinal mucosal barrier function, and improve the intestinal flora disorder.

Key words: acute pancreatitis; live combined *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* and *Enterococcus*; octreotide; immune function; intestinal flora; clinical efficacy

急性胰腺炎(AP)为严重急腹症^[1],发病急骤,病情进展迅速,可继发感染、休克、多器官功能衰竭等并发症^[2]。患者需禁食并配合营养支持治疗,减少消化液分泌,以缓解症状,但长时间禁食会导致肠道上皮绒毛萎缩,肠道菌群失调,肠道结构和功能受损,增加肠源性感染风险^[3-4]。奥曲肽是临床治疗AP的一线药物,可通过抑制胰酶分泌,降低胰腺自身消化作用,从而保护胰腺功能^[5]。肠道益生菌制剂能辅助调节肠道菌群平衡,增强肠道屏障功能,预防肠道细菌移位而造成的感染,降低并发症发生率^[6]。本研究中探讨了双歧杆菌三联活菌联合奥曲肽治疗AP的临床疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合AP诊断标准^[7],并经影像学检查确诊;发病致入院时间短于48 h;近3个月内未使用过抗生素、微生物制剂及影响免疫指标相关药物;对本研究拟用药物无禁忌证,治疗依从性良好。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者或其家属签署知情同意书。

排除标准:恶性肿瘤、其他部位感染、慢性胰腺炎发作;心、肺、肾等脏器功能严重异常;免疫系统、血液系统疾病;过敏性体质;认知或沟通障碍、精神疾病;妊娠期或哺乳期;临床资料不完整;干预期间死亡、转院或退出研究。

病例选择与分组:选取医院2019年1月至2021年6月收治的AP患者130例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各65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(其中RAC分级即修订版Atlanta分级)。

表1 两组患者一般资料比较($n = 65$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ($n = 65$)

组别	性别	年龄	病程	RAC分级	病因(例)			
	(男/女,例)	($\bar{X} \pm s$,岁)	($\bar{X} \pm s$,h)	(轻症/中症,例)	暴饮暴食	酒精性	胆源性	其他
观察组	35/30	45.72 $\pm$ 8.69	13.86 $\pm$ 4.58	39/26	15	19	26	5
对照组	32/33	45.43 $\pm$ 8.53	14.25 $\pm$ 4.93	35/30	14	17	28	6
χ^2/t 值	0.277	0.246	0.475	0.502	0.311			
P 值	0.599	0.806	0.636	0.479	0.958			

1.2 方法

两组患者均予常规内科治疗,包括胃肠减压、抗感染、维持酸碱平衡、抑酸护胃、维护器官功能等,并予醋酸奥曲肽注射液(Novartis Pharma Schweiz AG,进口药品注册证号H20090948,规格为每支1 mL:0.1 mg)0.1 mg,皮下注射,每8 h 1次。观察组患者加用双歧杆菌三联活菌胶囊(上药信谊药厂有限公司,国药准字S10950032,规格为每粒0.21 g),每次2粒,口服或营养管鼻饲给药,每日2次。两组患者均连续给药1周。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:观察患者肠鸣音恢复正常、腹痛消失、体温恢复正常及(血、尿)淀粉酶恢复正常的时间;采集患者治疗前后空腹静脉血各5 mL,离心,分离,得血清,采用鲎试剂法检测内毒素水平,分光光度法检测 D -乳酸和二胺氧化酶(DAO)水平;以流式细胞仪测定外周血中T淋巴细胞 CD_3^+ , CD_4^+ , CD_8^+ 的比例,计算 CD_4^+ / CD_8^+ 。收集患者治疗前后清晨粪便各1 g,用无菌溶液梯度稀释,取20 μ L稀释菌液涂布于平板培养,以活菌计数法统计乳杆菌、双歧杆菌、肠杆菌和肠球菌菌落数,计算1 g粪便中目标菌菌落数,目标菌菌落数 = 菌落数 $\times$ 50 $\times$ 稀

释倍数。

疗效判定^[7]:显效,临床症状及体征消失,(血、尿)淀粉酶水平基本恢复正常,腹部CT或B超显示胰腺组织影像学表现恢复正常;有效,临床症状及体征减轻,(血、尿)淀粉酶水平下降,腹部CT或B超显示胰腺组织影像学表现改善;无效,临床症状及体征无明显改善,(血、尿)淀粉酶水平无明显下降,胰腺组织影像学表现无明显改善。总有效=显效+有效。

安全性:统计患者治疗期间头痛、恶心呕吐、皮疹、嗜酸性粒细胞增多等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0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7。

3 讨论

目前,AP尚无特效治疗方案,临床主要采取常规禁食、胃肠减压、对症支持治疗。奥曲肽为人工合成的生长抑素,不仅能保护胰腺组织,还能减轻胰管压力,促

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n=65$]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%), $n=65$]				
组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	46(70.77)	15(23.08)	4(6.15)	61(93.85)
对照组	33(50.77)	20(30.77)	12(18.46)	53(81.54)
χ^2 值	4.561			
P 值	0.033			

表6 两组患者免疫功能比较($\bar{X} \pm s, n=65$)

Tab. 6 Comparison of immune function between the two groups ($\bar{X} \pm s, n=65$)								
组别	CD ₃ ⁺ (%)		CD ₄ ⁺ (%)		CD ₈ ⁺ (%)		CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	52.28 ± 6.27	70.51 ± 3.74*	32.15 ± 4.71	42.34 ± 4.92*	28.62 ± 3.83	23.24 ± 3.91*	1.14 ± 0.22	1.87 ± 0.33*
对照组	52.75 ± 5.96	62.61 ± 4.21*	31.95 ± 4.62	37.15 ± 4.86*	28.43 ± 4.02	25.54 ± 3.43*	1.14 ± 0.21	1.49 ± 0.28*
t 值	0.437	11.327	0.233	6.050	0.283	3.581	0.186	6.583
P 值	0.663	0.000	0.816	0.000	0.778	0.000	0.853	0.000

表7 两组患者肠道菌群数比较($\bar{X} \pm s, \lg \text{cfu/g}, n=65$)

Tab. 7 Comparison of intestinal flora count between the two groups ($\bar{X} \pm s, \lg \text{cfu/g}, n=65$)								
组别	乳杆菌		双歧杆菌		肠杆菌		肠球菌	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	4.55 ± 0.57	6.92 ± 0.85*	3.62 ± 0.38	5.16 ± 0.53*	9.62 ± 2.27	5.83 ± 1.55*	6.73 ± 1.26	4.22 ± 1.25*
对照组	4.62 ± 0.56	5.58 ± 0.73*	3.55 ± 0.33	4.32 ± 0.45*	9.67 ± 2.13	6.75 ± 1.69*	6.82 ± 1.14	5.58 ± 1.33*
t 值	0.750	8.657	1.100	10.402	0.121	3.045	0.467	5.232
P 值	0.455	0.000	0.273	0.000	0.904	0.003	0.641	0.000

表3 两组患者临床症状、体征及淀粉酶水平恢复正常时间比较($\bar{X} \pm s, d, n=65$)

Tab. 3 Comparison of recovery time of clinical symptom, sign and amylase level between the two groups ($\bar{X} \pm s, d, n=65$)					
组别	肠鸣音恢复 正常	腹痛消失	体温恢复 正常	尿淀粉酶水平 恢复正常	血淀粉酶水平 恢复正常
观察组	2.51 ± 0.46	3.25 ± 0.78	4.12 ± 0.65	3.89 ± 0.73	4.96 ± 0.88
对照组	4.43 ± 0.72	4.96 ± 1.05	5.43 ± 1.27	5.51 ± 1.05	6.07 ± 0.96
t 值	9.817	7.073	6.588	6.132	4.280
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

表4 两组患者肠道屏障功能比较($\bar{X} \pm s, n=65$)

Tab. 4 Comparison of intestinal barrier function between the two groups ($\bar{X} \pm s, n = 65$)						
组别	D-乳酸(mg/L)		内毒素(EU/L)		DAO(U/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	12.76 ± 1.96	6.18 ± 1.21 [*]	2.09 ± 0.38	0.69 ± 0.15 [*]	14.72 ± 2.53	5.78 ± 1.05 [*]
对照组	12.59 ± 2.01	9.26 ± 1.36 [*]	2.05 ± 0.35	1.22 ± 0.24 [*]	14.56 ± 2.61	8.52 ± 1.29 [*]
<i>t</i> 值	0.495	11.062	0.553	13.272	0.333	13.365
<i>P</i> 值	0.622	0.000	0.581	0.000	0.739	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表6、表7同。

Note: Compared with those before treatment, * $P < 0.05$ (for Tab. 4 and Tab. 6 - 7).

表5 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n=65$]

Tab. 5 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups [case (%), $n=65$]					
组别	头痛	恶心呕吐	皮疹	嗜酸性粒细胞增多	合计
观察组	1(1.54)	2(3.08)	0(0)	1(1.54)	4(6.15)
对照组	2(3.08)	3(4.62)	1(1.54)	1(1.54)	7(10.77)
χ^2 值	0.894				
P 值	0.344				

进坏死性毒素的吸收,缓解内毒素对机体的影响。但单用无法有效纠正肠道内环境紊乱或促进肠黏膜免疫功能恢复^[8]。

双歧杆菌三联活菌是由乳杆菌、双歧杆菌和粪肠球菌组成的益生菌制剂,能纠正肠道菌群失调,抑制肠道病原菌,促进肠黏膜屏障的修复。另外,肠道益生菌通过代谢产生乳酸等物质,抑制有害病菌的生长繁殖,阻止致病菌的侵入^[9]。本研究结果显示,观察组总有效率显著高于对照组,且观察组的临床症状、体征缓解时间也显著缩短,表明联合用药有助于快速缓解AP症状,提高临床疗效。

肠黏膜是人体营养消化、吸收的重要场所,能阻挡肠道致病菌和有害代谢产物进入血液及腹腔,避免肠源性感染的发生^[10]。AP患者因内环境紊乱,肠道内致病菌繁殖加快,益生菌含量降低,肠道原有微生物屏障功能破坏^[11],加之机体炎性反应、肠道缺血再灌注等因素,导致胃肠道黏膜屏障功能受损,肠道细菌和内毒素移位,继发全身性感染或肝脏等功能损害^[12-13]。*D*-乳酸、内毒素及DAO是判断肠黏膜功能的重要指标,其中*D*-乳酸为肠道菌的代谢产物,内毒素则是革兰阴性菌细胞壁的成分,具有毒性作用,细菌死亡溶解后被释放。肠道屏障功能受损时,肠黏膜通透性增加,*D*-乳酸和内毒素经肠黏膜进入血液循环,导致在血液中的水平升高。DAO是肠道绒毛细胞中的高活性酶,能反映肠黏膜受损程度。本研究结果显示,观察组患者治疗后的血清*D*-乳酸、内毒素及DAO水平显著降低,乳杆菌、双歧杆菌数量增加,肠杆菌、肠球菌数量减少,说明微生态制剂能纠正肠道菌群紊乱,增强肠道屏障的保护作用。

AP发生过程中会释放大量炎性因子,导致机体免疫功能紊乱^[14]。T淋巴细胞是机体的重要免疫细胞,通过胸腺激素的诱导分化成熟,然后通过循环系统分布于全身免疫组织,发挥免疫应答功能。正常的微生态环境能促进肠道形态功能稳定,增强肠道免疫,抑制炎性免疫反应。双歧杆菌、乳酸菌等益生菌可与肠黏膜结合形成生物屏障,维护正常的肠道免疫功能,预防各种炎症性肠病^[15-16]。益生菌还被发现可作用于宿主免疫系统,刺激胸腺等免疫器官发育,诱导淋巴细胞的产生,从而增强机体免疫功能^[17]。本研究结果显示,观察组患者治疗后的T淋巴细胞水平优于对照组,提示加服双歧杆菌三联活菌能提高机体细胞免疫功能,加快康复速度。

综上所述,双歧杆菌三联活菌联合奥曲肽治疗AP,能改善机体免疫状态,保护肠黏膜屏障功能,纠正肠道菌群失调状态。

参考文献

- [1] 郑智,曲元旭,丁乙轩,等. 急性胰腺炎发病机制的研究进展[J]. 中华肝胆外科杂志,2021,27(2):152-155.
- [2] 刘敏星,陆士奇,陈国林,等. 奥美拉唑及乌司他丁联合大剂量奥曲肽治疗重症急性胰腺炎临床评价[J]. 中国药业,2018,27(22):46-49.
- [3] 黄晓东,简际斐,杜鹏辉,等. 高脂血症性急性胰腺炎T淋巴细胞亚群和细胞因子的变化及意义[J]. 中华急诊医学杂志,2022,31(1):92-97.
- [4] BRUBAKER L, LUU S, HOFFMAN K, et al. Microbiome changes associated with acute and chronic pancreatitis: A systematic review [J]. Pancreatology, 2021, 21(1): 1-14.
- [5] 张云云,巩想平. 埃索美拉唑联合奥曲肽、生长抑素治疗重症胰腺炎疗效及对患者血乳酸水平、肠道黏膜屏障功能的影响[J]. 陕西医学杂志,2021,50(11):1420-1422.
- [6] 郑冰峰,马刚,王少渊,等. 早期肠内营养联合微生态制剂治疗重症急性胰腺炎疗效的荟萃分析[J]. 中华肝胆外科杂志,2021,27(2):128-134.
- [7] 中华中医药学会脾胃病分会. 急性胰腺炎中医诊疗专家共识意见(2017)[J]. 临床肝胆病杂志,2017,33(11):2052-2057.
- [8] 诸小飞,傅恺,曹婷婷. 奥曲肽联合早期肠内营养对老年重症急性胰腺炎患者肠黏膜屏障功能、肠道菌群和细胞因子的影响[J]. 中国老年学杂志,2022,42(3):588-590.
- [9] 黄乔,蒙钊,李媛. 益生菌联合谷氨酰胺对重症急性胰腺炎患者肠道菌群变化、血清炎性因子及胃肠功能的影响[J]. 中国煤炭工业医学杂志,2020,23(1):86-89.
- [10] KANTHASAMY KA, AKSHINTALA VS, SINGH VK. Nutritional Management of Acute Pancreatitis [J]. Gastroenterol Clin North Am, 2021, 50(1): 141-150.
- [11] 龚亮,宋晓,苏磊,等. 急性胰腺炎肠道微生态的研究进展[J]. 中华临床营养杂志,2021,29(5):308-314.
- [12] 宋小静,高伟波,朱继红. 中性粒细胞/淋巴细胞比率联合血小板/淋巴细胞比率检测对于重症急性胰腺炎早期预测价值[J]. 中华急诊医学杂志,2021,30(8):948-953.
- [13] SU SY, TANG QQ. Altered intestinal microflora and barrier injury in severe acute pancreatitis can be changed by zinc [J]. Int J Med Sci, 2021, 18(14): 3050-3058.
- [14] 方琦,陶京,常剑. 重症急性胰腺炎持续炎症-免疫抑制-分解代谢综合征的诊断与治疗研究进展[J]. 中华消化外科杂志,2019,18(7):701-704.
- [15] 肖剑辉,刘作良,王琴,等. 早期肠内营养联合微生态制剂对重症急性胰腺炎患者的临床疗效及其对免疫功能的影响[J]. 中国微生态学杂志,2022,34(2):195-200.
- [16] 孟宝,伍婷,苏丛,等. 肠道菌群参与细菌性肺炎的免疫调控研究进展[J]. 中华传染病杂志,2022,40(3):181-184.
- [17] 徐浩,陈玲,姜丽,等. 口服鼠李糖乳杆菌对早产儿肠道菌群及免疫的影响[J]. 中华新生儿科杂志,2021,36(3):14-19.

(收稿日期:2022-04-22;修回日期:2022-10-18)