

· 临床研究 ·

乌司他丁联合奥曲肽治疗急性重症胰腺炎的临床疗效

邓伟婧¹, 白云飞², 李虹义¹, 刘丽阳², 张忠涛³

1. 中国人民解放军陆军总医院消化科, 北京 100700; 2. 解放军 263 医院消化科, 北京 101149;
3. 首都医科大学附属北京友谊医院消化科, 北京 100050

摘要: **目的** 比较不同药物治疗方案在急性重症胰腺炎患者中的应用效果。**方法** 选取 2013 年 6 月至 2016 年 6 月收治的 92 例急性重症胰腺炎患者为研究对象, 采用随机数表法分为对照组和观察组, 各 46 例。在综合治疗基础上, 对照组患者予奥曲肽治疗, 观察组患者予奥曲肽联合乌司他丁治疗。比较两组患者的临床疗效、血浆中细胞因子变化、各项临床症状及相关实验室指标恢复时间及并发症发生情况。**结果** 观察组与对照组患者的临床总有效率分别为 89.13% 和 65.22%, 观察组显著高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。治疗前和治疗 1 d 两组患者的血浆中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素 (IL)-6、IL-8、IL-10、细胞间黏附分子-1 (ICAM-1) 等细胞因子水平差异无统计学意义 (P 均 > 0.05)。治疗 3~14 d 两组患者的 TNF- α 、IL-6、IL-8、ICAM-1 水平较治疗前均逐渐降低, 且各时间点观察组均低于对照组, 治疗 3~14 d 两组患者的 IL-10 水平较治疗前均升高, 观察组在治疗 3 d 达到顶峰, 各时间点观察组均高于对照组, 差异有统计学意义 (P 均 < 0.05)。观察组患者各项临床症状 (腹胀、腹痛、肠鸣音) 及相关实验室检查指标 (血清淀粉酶、脂肪酶、C 反应蛋白) 恢复正常时间均显著短于对照组, 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。对照组患者急性呼吸窘迫综合征、急性肾功能衰竭、休克的发生率均高于观察组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05, P < 0.01$)。**结论** 急性重症胰腺炎患者奥曲肽联合乌司他丁治疗可清除炎性因子, 提高临床疗效, 并发症发生率较低。

关键词: 奥曲肽; 乌司他丁; 急性重症胰腺炎; 炎性因子; 肿瘤坏死因子- α ; 白细胞介素; 细胞间黏附分子-1
中图分类号: R 576 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2017)08-1043-04

Clinical effect of ulinastatin combined with octreotide in treatment of severe acute pancreatitis

DENG Wei-jing*, BAI Yun-fei, LI Hong-yi, LIU Li-yang, ZHANG Zhong-tao

* Department of Gastroenterology, PLA Army General Hospital, Beijing 100700, China

Abstract: Objective To compare the effects of different drug treatment regimens in patients with severe acute pancreatitis. **Methods** A total of 92 patients with severe acute pancreatitis received and cured between June 2013 and June 2016 were selected and randomly divided into control group and observation group by random digital table method ($n = 46$, each). On the basis of comprehensive treatment, octreotide was administered in control group, and octreotide combined with ulinastatin was administered in observation group. The clinical curative effect, changes of plasma cytokines, time of returning to normal of clinical symptoms and related laboratory examination indexes and incidence of adverse reactions were compared between two groups. **Results** The total effective rate in observation group was significantly higher than that in control group (89.13% vs 65.22%, $P < 0.01$). There were no significant differences in changes of plasma cytokines including tumor necrosis factor, - α (TNF- α), interleukin (IL)-6, IL-8, IL-10 and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) before treatment and 1-day after treatment between two groups (all $P > 0.05$). Levels of TNF- α , IL-6, IL-8, ICAM-1 gradually decreased 3-day to 14-day after treatment compared with pre-treatment in both two groups and were lower in observation group than those in control group at each time point (all $P < 0.05$). Level of IL-10 increased significantly 3-day to 14-day after treatment compared with pre-treatment in both two groups (all $P < 0.05$) and peaked at 3-day after treatment and increased significantly at each time point in observation group compared with control group (all $P < 0.05$). The time of returning to normal of clinical symptoms (abdominal distension, abdominal pain, gurgling sound) and related laboratory examination indexes (serum amylase, lipase, c-reactive protein) in observation group were all significantly less than those in control group (all $P < 0.05$). The incidences of acute respiratory distress syndrome (ARDS), acute renal

failure (ARF) and shock in control group were significantly higher than those in observation group ($P < 0.05$, $P < 0.01$).

Conclusion The therapeutic regimen of octreotide combined with ulinastatin can remove inflammatory factors and improve the clinical efficacy with low incidence of adverse reactions in patients with acute severe pancreatitis.

Key words: Octreotide; Ulinastatin; Severe acute pancreatitis; Inflammatory factors; Tumor necrosis factor- α ; Interleukin; Intercellular adhesion molecule-1

急性重症胰腺炎是常见的消化内科疾病,可由多种因素引起,病情凶险,主要临床症状为胰腺局部炎症反应,进展迅速,容易导致全身炎症反应,若患者得不到及时且有效的治疗可能会引发多器官功能障碍综合征进而危及生命^[1]。近年来随着人们饮食习惯的不断变化,急性重症胰腺炎的发病率逐年升高^[2]。目前临床中多给予急性重症胰腺炎患者奥曲肽或乌司他丁治疗,但病死率仍高达 17%,临床疗效达不到令人满意的程度^[3]。因而本研究对给予急性重症胰腺炎患者奥曲肽联合乌司他丁治疗较单纯使用奥曲肽治疗的应用效果进行比较。现分析报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 6 月至 2016 年 6 月我院收治的 92 例急性重症胰腺炎患者为研究对象。纳入标准:(1)诊断为胰腺炎^[4];(2)无肺功能衰竭、胰腺坏死、严重并发症等器官衰竭;(3)无药物过敏史;(4)自愿参加本项研究并已经签署知情书者。排除标准:(1)合并严重心脑血管疾病;(2)合并多种急慢性免疫系统疾病;(3)严重的精神疾病者。采用随机数表法分为对照组和观察组,各 46 例。观察组男性 25 例,女性 21 例;年龄 20 ~ 76 (45.72 \pm 4.28) 岁;病程为 4 h ~ 3 d,平均 (5.73 \pm 0.66) h;发病原因:胆源性 18 例,酒精性 16 例,饱餐性 4 例,三阴性乳腺癌 (ER-PE) 术后 1 例,其他 7 例。对照组男性 24 例,女性 22 例;年龄 22 ~ 78 (47.28 \pm 4.72) 岁;病程为 3 h ~ 3 d,平均 (5.92 \pm 0.81) h;发病原因:胆源性 19 例,酒精性 17 例,饱餐性 3 例,ER-PE 术后 1 例,其他 6 例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义 (P 均 > 0.05)。具有可比性。

1.2 方法 给予对照组患者奥曲肽(厂家:上海丽珠制药有限公司;生产批号:国药准字 H20090272)治疗,给予观察组患者奥曲肽联合乌司他丁(厂家:广东天普生化医药股份有限公司;生产批号:国药准字 H19990133)治疗。两组患者入院后均经禁食、纠正水电紊乱、纠正电解质紊乱、胃肠减压、抗感染等常规治疗。同时采用血液净化治疗,置换量为 3 L/h,连续透析 3 d。对照组:将 0.1 mg 奥曲肽溶于 20 ml 生理盐水中,采用静脉注射治疗,每 8 小时注射 1 次,每天

3 次,连续治疗 7 ~ 14 d。观察组:在注射奥曲肽的基础上加用乌司他丁治疗,将 10 万 U 的乌司他丁溶于 250 ml 的 10% 葡萄糖注射液中,采用静脉滴注,每天 2 次,连续治疗 3 d 后,将 10 万 U 乌司他丁减量为 5 万 U 溶于 250 ml 的 10% 葡萄糖注射液中,每天 2 次,连续治疗 7 ~ 14 d。

1.3 观察指标 比较两组患者的临床疗效、血浆中细胞因子变化、各项临床症状恢复时间及不良反应发生情况。(1)临床疗效:治疗后 3 d 内患者腹部疼痛腹胀的症状消失,上腹部压痛消失,无呕吐恶心症状,各项指标恢复正常为治愈;治疗后 7 d 内患者腹部疼痛腹胀的症状消失,上腹部压痛消失,无呕吐恶心症状,各项指标恢复正常为显效;治疗后 10 d 内患者腹部疼痛腹胀的症状消失,上腹部压痛消失,无呕吐恶心症状,各项指标恢复正常为有效;治疗后 10 d 以上患者的各项指标均未得到改善甚至加重为无效。(2)血浆中细胞因子:抽取患者 5 ml 清晨空腹静脉血,以 3 000 r/min 离心(产品名称: TG1850-WS 台式高速离心机;最高转速: 18 500 r/min,离心力: 23797 $\times g$,最大容量: 100 ml \times 4)后取上层血清待测,采用酶联免疫吸附法对肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素 (IL)-6、IL-8、IL-10、细胞间黏附分子-1 (ICAM-1) 进行检测。(3)各项临床症状恢复时间:记录各项临床症状恢复时间,包括腹胀消失时间、腹痛消失时间、肠鸣音恢复时间、血淀粉酶恢复正常时间、脂肪酶恢复正常时间、C 反应蛋白 (CRP) 恢复正常时间。(4)不良反应:记录各项不良反应,包括急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)、急性肾功能衰竭、休克、代谢紊乱、多器官功能障碍综合征 (MODS) 和胰性脑病。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用重复测量资料方差分析及两两比较和 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 观察组与对照组患者的临床总有效率分别为 89.13% 和 65.22%,观察组显著高于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。见表 1。

2.2 两组血浆中细胞因子变化比较 治疗前和治疗

1 d 两组患者的血浆中细胞因子水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 3 ~ 14 d 两组患者的 TNF- α 、IL-6、IL-8、ICAM-1 水平较治疗前均逐渐降低,且各时间点观察组均低于对照组 (P 均 < 0.05)。治疗 3 ~ 14 d 两组患者的 IL-10 水平较治疗前均升高,观察组在治疗 3 d 达到顶峰,各时间点观察组均高于对照组,差异有统计学意义 (P 均 < 0.05)。见表 2。

表 2 各时间点两组血浆中细胞因子水平比较 ($n = 46, \bar{x} \pm s$)

检查指标	组别	治疗前	1 d	3 d	7 d	14 d
TNF- α (ng/L)	观察组	60.83 \pm 29.74	55.83 \pm 27.66	29.75 \pm 8.85 ^{*#}	20.35 \pm 7.91 ^{*#}	15.35 \pm 7.62 ^{*#}
	对照组	59.73 \pm 29.66	55.03 \pm 26.84	41.04 \pm 15.93 [#]	32.67 \pm 12.41 [#]	18.03 \pm 9.45 [#]
IL-6 (ng/L)	观察组	90.93 \pm 72.11	93.76 \pm 70.62	48.73 \pm 17.64 ^{*#}	31.02 \pm 9.94 ^{*#}	15.92 \pm 12.24 ^{*#}
	对照组	89.11 \pm 66.42	90.74 \pm 41.23	78.73 \pm 36.39 [#]	41.67 \pm 15.63 [#]	25.59 \pm 9.95 [#]
IL-8 (ng/L)	观察组	90.67 \pm 43.77	83.32 \pm 39.65	42.65 \pm 12.04 ^{*#}	30.17 \pm 7.77 ^{*#}	21.16 \pm 10.03 ^{*#}
	对照组	89.63 \pm 50.15	85.66 \pm 41.72	77.53 \pm 32.27 [#]	37.19 \pm 15.66 [#]	30.11 \pm 11.24 [#]
IL-10 (ng/L)	观察组	40.83 \pm 4.92	43.36 \pm 5.55	98.93 \pm 12.67 ^{*#}	80.64 \pm 10.14 ^{*#}	79.75 \pm 12.99 ^{*#}
	对照组	39.95 \pm 12.74	44.68 \pm 10.22	46.43 \pm 29.38 [#]	60.62 \pm 12.28 [#]	75.53 \pm 15.53 [#]
ICAM-1 (μ g/L)	观察组	4.32 \pm 2.33	3.71 \pm 2.16	3.12 \pm 1.96 ^{*#}	2.47 \pm 1.54 ^{*#}	1.32 \pm 0.89 ^{*#}
	对照组	4.12 \pm 2.21	3.97 \pm 2.04	3.65 \pm 1.86 [#]	3.59 \pm 1.98 [#]	2.43 \pm 1.16 [#]

注:与对照组比较, * $P < 0.05$; 与治疗前比较, # $P < 0.05$ 。

表 3 两组临床症状及相关实验室指标恢复时间比较 ($d, \bar{x} \pm s$)

组别	例数	腹胀消失	腹痛消失	肠鸣音恢复	血淀粉酶恢复	脂肪酶恢复	CRP 恢复
		时间	时间	时间	正常时间	正常时间	正常时间
观察组	46	3.79 \pm 1.93	3.81 \pm 1.94	3.67 \pm 1.86	3.78 \pm 1.92	5.13 \pm 2.47	7.07 \pm 2.89
对照组	46	5.12 \pm 2.41	5.45 \pm 2.27	5.15 \pm 2.17	5.27 \pm 2.63	6.23 \pm 2.87	8.91 \pm 2.75
t 值		2.573	2.013	2.377	2.559	2.435	1.996
P 值		0.011	0.045	0.033	0.014	0.029	0.047

表 4 两组并发症比较 例(%)

组别	例数	ARDS	急性肾功能衰竭	休克	代谢紊乱	MODS	胰性脑病
观察组	46	4 (8.69)	1 (2.17)	6 (13.04)	1 (2.17)	0	0
对照组	46	17 (36.95)	10 (21.73)	15 (32.60)	3 (6.52)	1 (2.17)	1 (2.17)
χ^2 值		10.428	8.364	4.998	0.261	0.000	0.000
P 值		< 0.01	< 0.01	< 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05

2.3 两组临床症状及相关实验室指标恢复时间比较
观察组患者各项临床症状及相关实验室检查指标恢复正常时间均短于对照组,差异有统计学意义 (P 均 < 0.05)。见表 3。

2.4 两组并发症比较 对照组患者 ARDS、急性肾功能衰竭、休克发生率均高于观察组,差异有统计学意义 ($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 4。

3 讨论

急性重症胰腺炎的发病因素较多,目前临床上普遍认为这是由于多种因素激活了患者体内的酶,对正常的胰腺泡细胞造成破坏,促进大量炎症因子的释放,进而引起级联放大反应,造成全身性炎症反应^[5-6]。同时部分细胞因子等炎症介质进入患者的血液循环中,严重的会导致多器官功能障碍^[7]。因而对急性重症胰腺炎患者治疗的关键为阻断胰酶的

表 1 两组临床疗效比较 例(%)

组别	例数	治愈	显效	有效	无效	总有效
观察组	46	29 (63.04)	7 (15.22)	5 (10.87)	5 (10.87)	41 (89.13)
对照组	46	21 (45.66)	5 (10.87)	4 (8.69)	16 (34.78)	30 (65.22)
χ^2 值						7.466
P 值						< 0.01

分泌,并快速调节各项炎症因子的水平^[8]。

奥曲肽是与天然内源性生长抑素有相似作用的人工合成的八肽环状化合物,且奥曲肽的作用较强并持久,半衰期为天然内源性生长抑素的 30 倍。因而奥曲肽可以一直胰腺的分泌,降低碳酸氢盐、胰液量和消化酶的分泌,并抑制磷脂酶 A2 的活性和胰酶的活性,消除坏死性毒素,降低胰管内压,促进肠道电解质的吸收和水的吸收,松弛 Oddi 括约肌,对单核巨噬细胞系统产生刺激作用,进而减轻内毒素血症^[9-10]。乌司他丁是从成年健康男性的新鲜尿液中分离并纯化出的一种广谱的蛋白酶抑制剂,其能够对胰酶的活性产生抑制作用,稳定溶酶体膜,对粒细胞弹性蛋白酶活性产生抑制,并改善患者的胰腺血循环,抑制炎症因子的释放,清除氧自由基,进而阻碍急性重症胰腺炎的进一步加重^[11-12]。治疗 3 ~ 14 d 两组患者的 TNF- α 、IL-6、IL-8、ICAM-1 水平较治疗前均逐渐降

低,且各时间点观察组均低于对照组,治疗 3 ~ 14 d 两组患者的 IL-10 水平较治疗前均升高,观察组在治疗 3 d 达到顶峰,各时间点观察组均高于对照组。观察组患者各项临床症状恢复时间均显著短于对照组患者。这是由于奥曲肽能够抑制胰腺和胃肠道的分泌,降低胰酶的分泌,缓解胰腺实质细胞膜的损伤,同时维持肠道微生态平衡,抑制血小板的活性,进而预防胆汁的返流,预防低钙血症的发生,促进肠道蠕动,减轻腹胀和腹痛的症状,减少内毒素的生成^[13];而乌司他丁属于蛋白酶抑制剂,能够对胰蛋白酶等各种胰酶的活性产生抑制作用,从而有效的缓解急性重症胰腺炎的病情进展,且将乌司他丁与奥曲肽联合使用能够从抑制胰酶的活性和抑制胰酶的释放两个途径来阻断胰腺的内消化,进而缩短患者的住院时间,提高临床疗效^[14]。其次,本文研究结果显示,对照组患者 ARDS、急性肾功能衰竭、休克的发生率均高于观察组,差异有统计学意义。说明乌司他丁与奥曲肽联合使用可降低并发症的发生率。这可能由于乌司他丁能够稳定溶酶体功能,清除氧自由基,降低内毒素的吸收,进而改善微循环,缓解机体组织的损伤,同时乌司他丁也能够通过降低 IL-6 水平和 CRP 水平抑制机体炎症反应的过程,阻断急性胰腺炎休克的发生,进而预防远处脏器和局部脏器的损害,降低各种并发症的发生率^[15],因而观察组患者经奥曲肽和乌司他丁联合治疗的不良反应发生率较低。

综上所述,给予急性重症胰腺炎患者奥曲肽联合乌司他丁治疗可清除炎症因子,提高临床疗效,并发症发生率较低。

参考文献

[1] Heeter ZR, Hauptmann E, Crane R, et al. Pancreaticocolonic fistulas secondary to severe acute pancreatitis treated by percutaneous drainage: successful nonsurgical outcomes in a single-center case series

[J]. J Vasc Interv Radiol, 2013, 24(1): 122 - 129.

- [2] Guo J, Huang W, Yang XN, et al. Short-term continuous high-volume hemofiltration on clinical outcomes of severe acute pancreatitis [J]. Pancreas, 2014, 43(2): 250 - 254.
- [3] 郭华, 陈昊, 索冬卫. 奥曲肽联合乌司他丁治疗急性重症胰腺炎临床疗效及安全性分析 [J]. 中华医学杂志, 2015, 95(19): 1471 - 1474.
- [4] 李建洪. 急性重症胰腺炎的诊断与治疗 [J]. 中外医疗, 2016, 35(15): 42 - 44.
- [5] Liu R, Qi H, Wang J, et al. Ulinastatin activates the renin-angiotensin system to ameliorate the pathophysiology of severe acute pancreatitis [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2014, 29(6): 1328 - 1337.
- [6] Tong Z, Yu W, Ke L, et al. Acute cholecystitis in the late phase of severe acute pancreatitis: a neglected problem [J]. Pancreas, 2013, 42(3): 531 - 536.
- [7] 张美华, 黄建伟, 温凌, 等. 血必净联合血液净化对急性重症胰腺炎的疗效观察 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2015, 36(10): 1476 - 1478.
- [8] 王海燕. 乌司他丁联合生长抑素治疗老年急性重症胰腺炎患者的疗效及对血清炎症因子的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(19): 5554 - 5555.
- [9] 陈劲松, 梁庆模. 奥曲肽与氟尿嘧啶联合对人结肠癌细胞 SW480 增殖抑制作用的研究 [J]. 中国药房, 2008, 19(22): 1698 - 1699.
- [10] 余慧敏. 奥曲肽不同应用方式治疗胰腺炎的效果比较 [J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(7): 757 - 759.
- [11] 王小红, 胡江鸿, 沈云志. 醒脑静联合乌司他丁对重症急性胰腺炎大鼠脑损伤的保护作用 [J]. 天津医药, 2013, 41(4): 349 - 352, 后插 2.
- [12] 朱叶珊. 乌司他丁联合奥曲肽治疗胰腺炎有效性及不良反应 [J]. 中国实用医药, 2016, 11(5): 200 - 201.
- [13] 孙强, 郑正. 奥曲肽治疗急性水肿型胰腺炎 72 例临床研究 [J]. 中华全科医学, 2013, 11(5): 714 - 715.
- [14] 张勇. 乌司他丁对老年重症急性胰腺炎患者腹内压及肠黏膜功能的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(6): 1277 - 1279.
- [15] 王兵. 乌司他丁联合生长抑素治疗老年急性胰腺炎的临床疗效 [J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(18): 4562 - 4563.

收稿日期: 2017 - 02 - 20 修回日期: 2017 - 03 - 20 编辑: 王国品