

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.15.025

醋酸奥曲肽联合乌司他丁对重症急性胰腺炎患者血清 ET、MCP-1、TNF- α 、IL-6 水平及预后的影响 *

李俊稷 李晓萍 邓朝霞 张 雷 刘明华[△]

(陆军军医大学第一附属医院 急诊科 重庆 400038)

摘要 目的:探讨醋酸奥曲肽联合乌司他丁对重症急性胰腺炎血清内皮素(ET)、单核细胞趋化因子蛋白 1(MCP-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-6(IL-6)水平及预后的影响。**方法:**纳入我院 2017 年 1 月至 2018 年 9 月收治的 94 例重症急性胰腺炎患者,并依据随机数字表法将其分为对照组 47 例与观察组 47 例。对照组患者给予乌司他丁治疗,观察组在对照组基础上结合醋酸奥曲肽治疗,两组疗程均为 7~14 d。比较两组治疗的疗效,血淀粉酶和尿淀粉酶恢复正常时间,腹痛缓解时间、肠鸣音恢复时间和腹胀缓解时间,治疗前后血清 ET、MCP-1、TNF- α 、IL-6 水平的变化及预后。**结果:**观察组治疗总有效率(93.62%)显著高于对照组(72.34%)($P<0.05$)。观察组血淀粉酶和尿淀粉酶恢复时间、腹痛缓解时间、肠鸣音恢复时间和腹胀缓解时间明显短于对照组($P<0.05$)。两组治疗后血清 ET、MCP-1、TNF- α 和 IL-6 水平均较治疗前降低($P<0.05$),且观察组以上指标均显著低于对照组($P<0.05$)。观察组出院时生存率高于对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**与单用乌司他丁相比,醋酸奥曲肽联合乌司他丁治疗重症急性胰腺炎患者疗效更好,其可显著降低患者血清 ET、MCP-1、TNF- α 和 IL-6 水平。

关键词:醋酸奥曲肽;乌司他丁;重症急性胰腺炎;内皮素;单核细胞趋化因子蛋白 1;肿瘤坏死因子- α ;白介素-6;预后

中图分类号:R576 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)15-2911-04

Effect of Octreotide Acetate combined with Ulinastatin on the Serum ET, MCP-1, TNF- α , IL-6 levels and Prognosis of Patients with Severe Acute Pancreatitis*

LI Jun-ji, LI Xiao-ping, DENG Chao-xia, ZHANG Lei, LIU Ming-hua[△]

(Department of Emergency, First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing, 400038, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of octreotide acetate combined with ulinastatin on the serum endothelin (ET), monocyte chemokine protein-1 (MCP-1), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) and prognosis of severe acute pancreatitis. **Methods:** 94 cases of patients with severe acute pancreatitis admitted to our hospital from January 2017 to September 2018 were divided into the control group (47 cases) and the observation group (47 cases) according to the random number table method. The control group was treated with ulinastatin, while the observation group was treated with octreotide acetate on the basis of control group. The course of treatment was 7-14 days in both groups. The therapeutic effects including the recovery time of blood amylase and urinary amylase, the relief time of abdominal pain, the recovery time of bowel sounds and the relief time of abdominal distension, changes of serum ET, MCP-1, TNF- α , IL-6 levels before and after treatment and prognosis were compared between two groups. **Results:** The total effective rate of observation group (93.62%) was significantly higher than that of the control group (72.34%) ($P<0.05$). The recovery time of blood amylase and urine amylase, abdominal pain relief time, bowel sounds recovery time and abdominal distension relief time in the observation group were significantly shorter than those in the control group ($P<0.05$). The abdominal pain relief time, bowel sounds recovery time and abdominal distension relief time in the observation group were better than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the levels of serum ET, MCP-1, TNF- α and IL-6 in the two groups were lower than those before treatment ($P<0.05$), and the above indexes in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). The survival rate of the observation group at discharge was higher than that of the control group, but there was no significant difference ($P>0.05$). **Conclusion:** Compared with ulinastatin alone, octreotide acetate combined with ulinastatin is more effective in the treatment of severe acute pancreatitis. It can significantly reduce the levels of serum ET, MCP-1, TNF- α and IL-6 in patients with severe acute pancreatitis, and has a good prognosis.

Key words: Octreotide acetate; Ulinastatin; Severe acute pancreatitis; Endothelin; monocyte chemokine protein 1; Tumor necrosis factor- α ; Interleukin-6; Prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R576 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)15-2911-04

* 基金项目:重庆市科技攻关项目(CSTC2010AC5026)

作者简介:李俊稷(1982-),男,本科,主治医师,研究方向:危急重症、中毒、创伤

[△] 通讯作者:刘明华(1966-),男,博士,主任医师,研究方向:危急重症、中毒、创伤

(收稿日期:2019-01-24 接受日期:2019-02-19)

前言

急性胰腺炎是由多种病因引起胰酶激活导致胰腺组织自身消化的疾病,主要为胰腺局部炎症反应,临床表现主要为腹痛、腹胀、发热、恶心、呕吐等症状^[1]。随着人们生活水平的提高和生活方式的改变,急性胰腺炎发病率呈上升趋势,重症急性胰腺炎是一种常见的危重症,具有病情发展迅速且严重的特点,病死率可高达 50%^[3,4]。因此,采取及时有效的治疗重症急性胰腺炎方法对改善预后具有重要意义^[5]。

乌司他丁是一种广谱蛋白酶抑制剂,具有保护重要器官和多种生物学活性作用。醋酸奥曲肽可抑制胃肠道和胰酶分泌过多,减少胰酶分泌而治疗胰腺炎。但目前临床关于醋酸奥曲肽联合乌司他丁对急性胰腺炎研究甚少,缺乏有效的参考依据。相关研究发现,乌司他丁联合奥曲肽可减弱胰酶对胰腺的消化,有效抑制胰酶的活性^[6]。近年来,研究发现内皮素(ET)、单核细胞趋化因子蛋白 1(MCP-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-6(IL-6)与急性胰腺炎发生、发展密切相关,但尚无有关醋酸奥曲肽联合乌司他丁对其影响研究^[7]。因此,本研究主要探讨了醋酸奥曲肽联合乌司他丁对重症急性胰腺炎血清内皮素(ET)、单核细胞趋化因子蛋白 1(MCP-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-6(IL-6)及预后的影响,旨在为临床治疗及相关作用机制提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

纳入我院 2017 年 1 月至 2018 年 9 月收治的 94 例重症急性胰腺炎患者,依据随机数字表法分为对照组 47 例与观察组 47 例。对照组中,男性患者 30 例,女性患者 17 例;患者年龄 28~72 岁,平均年龄(54.39 $\pm$ 5.61)岁;发病至入院时间 2~34 h,平均(18.34 $\pm$ 3.12)h。观察组中,男性患者 31 例,女性患者 16 例;患者年龄 27~75 岁,平均年龄(56.01 $\pm$ 8.19)岁;发病至入院时间 3~36 h,平均(19.25 $\pm$ 2.78)h。两组一般资料比较差异无统计学意义($P<0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

依据《急性胰腺炎诊治指南(2014 版)》[8]中相关诊断标准:(1)急性胰腺炎相关的腹痛(急性持续的、剧烈的、突发的上腹疼痛);(2)血清脂肪酶或淀粉酶>正常值上限的 3 倍;(3)B 超或 CT/MRI 检查示急性胰腺炎改变。符合上述三项中两项可诊断为急性胰腺炎。重症急性胰腺炎具备急性胰腺炎实验室检查和临床表现变化,还需伴相关器官功能的持续性衰竭(不可自愈、

48 h 以上的肾脏或心肺功能衰竭,可累及一个或多个器官)。

1.3 纳入标准与排除标准

纳入标准:(1)患者发病 48 h 内;(2)患者年龄 $\geq$ 24 岁或者 $\leq$ 75 岁;(3)与患者家属签订知情同意书者。

排除标准:(1)轻、中度急性胰腺炎;(2)合并肝肾功能、心肺功能严重异常者;(3)合并肠坏死、肠瘘、肠出血;(4)精神疾病者;(5)妊娠期或者哺乳期妇女。

1.4 治疗方法

两组入院后给予维持水电解质平衡、禁食、液体复苏、抑制胰酶分泌、胃肠减压及清除感染灶等。对照组:给予乌司他丁(广东天普生化医药股份有限公司)10 万 U,溶于 250 mL 的 10%葡萄糖注射液,每日 3 次,3 d 后静脉滴注 50 万 U,每日 2 次;观察组:在对照组基础上结合醋酸奥曲肽(上海丽珠制药有限公司)0.1 mg+20 mL 生理盐水中,静脉注射,每 8 小时 1 次,每日 3 次,再按照体质量以 25~50 μ g/h 速率静脉持续泵入。两组疗程均为 7~14 d。

1.5 疗效判定标准

(1)显效:患者主要临床表现腹痛等基本消失,且实验室指标恢复正常或基本恢复正常,及通过影像学检查见患者胰腺无水肿现象;(2)好转:患者主要临床表现腹痛等改善,且实验室指标改善,及通过影像学检查患者胰腺水肿好转 $>30\%$;(3)无效:患者主要临床表现腹痛等无改善,且实验室指标无改善,及通过影像学检查患者胰腺水肿好转 $\leq 30\%$,甚至加重。总有效率=显效率+有效率^[9]。

1.6 观察指标

(1)观察两组血淀粉酶和尿淀粉酶恢复时间变化;(2)观察两组腹痛缓解时间、肠鸣音恢复时间和腹胀缓解时间变化;(3)观察两组治疗前后血清 ET、MCP-1、TNF- α 、IL-6 水平变化,分别于治疗前后抽取 3 mL 患者外周静脉血,分离血清,放置于-20℃下,采用酶联免疫吸附法测定血清 ET、MCP-1、TNF- α 、IL-6 含量;(4)观察两组预后情况,于患者出院时以生存和死亡评价预后。

1.7 统计学方法

运用 SPSS22.0 软件处理数据,计量资料行 t 检验,计数资料行 χ^2 检验, $P<0.05$ 示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较

治疗后,观察组治疗总有效率为 93.62%,显著高于对照组(72.34%, $P<0.05$)。

表 1 两组临床疗效的比较

Table 1 Comparison of the efficacy between two groups

Groups	Cases	Excellence(%)	Improvement(%)	Invalid(%)	Total Effective Rate(%)
Observation Group	47	31(65.96)	13(27.66)	3(6.38)	44(93.62)
Control Group	47	23(48.94)	11(23.40)	13(27.66)	34(72.34)
χ^2	-	-	-	-	7.532
P	-	-	-	-	<0.05

2.2 两组血淀粉酶和尿淀粉酶恢复时间比较

治疗后,观察组血淀粉酶和尿淀粉酶恢复时间显著短于对

照组($P<0.05$)。

表 2 两组血淀粉酶和尿淀粉酶恢复时间比较($\bar{x}\pm s, d$)Table 2 Comparison of the recovery time of blood amylase and urine amylase between two groups($\bar{x}\pm s, d$)

Groups	Cases	Recovery time of blood amylase	Recovery time of urinary amylase
Observation group	47	4.83± 1.24	5.01± 1.54
Control group	47	6.52± 1.37	7.12± 1.06
T	-	6.270	7.737
P	-	<0.05	<0.05

2.3 两组腹痛缓解时间、肠鸣音恢复时间和腹胀缓解时间比较 解时间均明显短于对照组($P<0.05$)。
治疗后, 观察组腹痛缓解时间、肠鸣音恢复时间和腹胀缓

表 3 两组腹痛缓解时间、肠鸣音恢复时间和腹胀缓解时间比较($\bar{x}\pm s, d$)Table 3 Comparison of the abdominal pain relief time, bowel sounds recovery time and abdominal distension relief time between two groups($\bar{x}\pm s, d$)

Groups	Cases	Abdominal pain relief time	Recovery time of bowel sounds	Abdominal distension relief time
Observation group	47	4.13± 0.76	2.31± 0.52	3.87± 0.68
Control group	47	6.36± 0.98	3.82± 0.76	5.46± 0.72
T		12.328	11.242	11.007
P		<0.05	<0.05	<0.05

2.4 两组治疗前后血清 ET、MCP-1、TNF- α 和 IL-6 水平比较 $t=8.734, 15.815, 5.274, 9.566, P<0.05$); 且观察组以上指标均显著降低 (观察组: $t=14.913, 26.348, 17.332, 26.744$, 对照组: $t=10.165, 13.156, 8.008, 19.807, P<0.05$)。

表 4 两组治疗前后血清 ET、MCP-1、TNF- α 和 IL-6 水平的比较($\bar{x}\pm s$)Table 4 Comparison of the serum ET, MCP-1, TNF-alpha and IL-6 levels before and after treatment between two groups($\bar{x}\pm s$)

Groups		Cases	ET(pg/mL)	MCP-1(pg/mL)	TNF-α(pg/mL)	IL-6(pg/mL)
Observation group	Before treatment	47	57.38± 7.25	67.48± 6.51	38.65± 4.21	102.31± 8.92
	After treatment	47	32.41± 8.90* [#]	26.91± 8.31* [#]	21.30± 5.42* [#]	57.37± 7.29* [#]
Control group	Before treatment	47	59.01± 4.52	66.59± 5.42	39.31± 5.67	103.02± 9.76
	After treatment	47	48.83± 6.59*	47.12± 6.47*	32.09± 7.48*	86.35± 6.89*

Note: *and [#]were compared with those before treatment and after treatment in the control group, $P<0.05$.

2.5 两组预后的比较 意义($P>0.05$)。
出院时, 观察组生存率高于对照组, 但组间差异无统计学

表 5 两组预后的比较

Table 5 Comparison of the prognosis between two groups

Groups	Cases	Existence(%)	Death(%)
Observation group	47	46(97.87)	1(2.13)
Control group	47	44(93.62)	3(6.38)
χ^2	-	0.261	
P	-	>0.05	

3 讨论

重症急性胰腺炎具体发病机制尚未完全阐明, 及时有效的治疗对改善患者的预后具有重要意义^[9-14]。醋酸奥曲肽是一种天然的生长抑素八肽类似物, 具有生长抑素的作用, 能够通过抑制胰腺和胃肠道分泌过多减少胰酶分泌, 进一步减轻胰腺实

质细胞膜的损伤^[15]。此外, 醋酸奥曲肽还能够维持肠道微生态平衡, 减少胆汁反流, 抑制血小板活性, 促进肠蠕动, 减少内毒素及减轻腹痛、腹胀等^[16]。乌司他丁是一种由尿液精制提取物蛋白, 是普遍应用的广谱高效蛋白酶抑制剂, 能够减轻组织的损伤及改善微循环, 以及减轻炎症反应而阻断凝血功能障碍发生, 还可阻断休克的发生, 达到胰腺炎治疗目的^[17-21]。本研究结

果显示醋酸奥曲肽联合乌司他丁治疗的重症胰腺炎患者总有效率显著高于单用乌司他丁治疗,血淀粉酶和尿淀粉酶恢复时间、腹痛缓解时间、肠鸣音恢复时间和腹胀缓解时间均明显短于单用乌司他丁治疗,提示醋酸奥曲肽联合乌司他丁可显著提高重症急性胰腺炎的临床疗效,减轻患者临床症状和体征。

近年来,研究表明血管活性物质与其发病和病情进展密切相关^[2]。ET 作为血管内重要的一种活性物质,其水平在正常情况下呈动态平衡,以维持脏内的正常血运。急性胰腺炎时,ET 水平会发生明显改变而促使脏内血管舒缩失衡,从而引发脏损伤及疼痛等^[23]。此外,MCP-1 激活可能早期诱导急性胰腺炎患者白细胞浸润,造成局部胰腺炎损伤且释放炎症介质,从而引起远隔脏器发生炎症反应^[24]。MCP-1 可分泌抗炎和促炎因子,从而调节免疫平衡,故而在机体炎症反应和免疫级联反应中发挥重要作用^[25]。重症急性胰腺炎患者 MCP-1 分泌增加可加重机体免疫失衡,预后不良。TNF- α 是急性胰腺炎发生后其含量较早升高的炎症介质之一,同时也是导致胰腺炎时胰腺及胰外器官组织损伤的主要细胞因子^[26,27]。IL-6 主要是由巨噬细胞、单核细胞等在白介素-1 β 、TNF- α 等诱导下释放的细胞因子之一,不仅对炎性细胞具有直接的毒性作用和激活作用外,同时还能够诱导急性期蛋白的合成,放大和催化炎症反应,引起组织细胞的损害^[28,29]。血清 IL-6 水平上升可反映急性胰腺炎的严重程度^[30]。本研究结果显示醋酸奥曲肽联合乌司他丁治疗后,患者血清 ET、MCP-1、TNF- α 和 IL-6 水平较单用乌司他丁治疗的患者明显降低,说明醋酸奥曲肽联合乌司他丁可有效减轻机体的炎症反应。

综上所述,与单用乌司他丁相比,醋酸奥曲肽联合乌司他丁治疗重症急性胰腺炎患者疗效更好,其可显著降低患者血清 ET、MCP-1、TNF- α 和 IL-6 水平。

参考文献(References)

- [1] Palestino-Dominguez M, Pelaez-Luna M, Lazzarini-Lechuga R, et al. Recombinant human hepatocyte growth factor provides protective effects in cerulein-induced acute pancreatitis in mice[J]. J Cell Physiol, 2018, 233(12): 9354-9364
- [2] Wang CY, Zhao L, Hong YP, et al. Serum thyroid hormones levels are significantly decreased in pregnant rats with acute pancreatitis[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 505(3): 657-663
- [3] 李萌芳,任晓蕊,支绍册,等.老年重症急性胰腺炎患者的临床特点及预后分析[J].医学研究杂志,2017,46(1): 84-87
- [4] 王瑞,黄志寅,王默进,等.防治重症急性胰腺炎临床研究进展[J].中华内科杂志,2016,55(6): 490-493
- [5] 朱松妹,曹岐新.中西医结合治疗重症急性胰腺炎的临床效果观察[J].浙江临床医学,2016,18(10): 1888-1889
- [6] 孙文栋,徐诗雄,陈实.乌司他丁和奥曲肽联合治疗重症急性胰腺炎的疗效及血流变学的观察[J].中国生化药物杂志,2014,34(5): 113-115
- [7] 佚名.急性胰腺炎患者血清 ET、MCP-1、TNF- α 、IL-6 水平变化及意义[J].山东医药,2018,58(41): 48-50
- [8] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组.急性胰腺炎诊治指南(2014 版)[J].中华消化外科杂志,2015,14(1): 1-5
- [9] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[S].北京:中国医药科技出版社,2002: 89-93
- [10] Otsuka Y, Kamata K, Minaga K, et al. Acute Pancreatitis with Disturbed Consciousness Caused by Hyperparathyroidism[J]. Intern Med, 2018, 57(21): 3075-3078
- [11] Sternby H, Hartman H, Johansen D, et al. Predictive Capacity of Biomarkers for Severe Acute Pancreatitis [J]. European Surgical Research, 2016, 56(3-4): 154-163
- [12] 王道军,王晨,徐庆春,等.丙氨酰谷氨酰胺联合奥曲肽对重症急性胰腺炎患者的临床疗效[J].现代生物医学进展,2017,17(25): 4952-4955
- [13] Kwong T Y, Ondrejková A, Vege S S. Predictors and outcomes of moderately severe acute pancreatitis - Evidence to reclassify [J]. Pancreatology, 2016, 16(6): 940-945
- [14] Portelli M, Jones C D. Severe acute pancreatitis: pathogenesis, diagnosis and surgical management [J]. Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International, 2017, 16(2): 155-159
- [15] 王贵良,邱萍,徐林芳,等.生长抑素联合丹参或乌司他丁治疗重症急性胰腺炎疗效观察[J].重庆医学,2016,45(6): 731-733
- [16] 徐建,宿冬远,刘绍田,等.施他宁联合乌司他丁治疗重症急性胰腺炎的疗效及其对免疫功能、sTREM-1 和 sB7-H2 水平的影响[J].实用药物与临床,2016,19(4): 442-446
- [17] 符兰桂,曾源.舒血宁联合乌司他丁治疗急性胰腺炎 46 例疗效观察[J].中国药业,2018,46(9): 77-79
- [18] 洪琛,向正国,陈旭峰,等.乌司他丁联合奥曲肽治疗急性胰腺炎的疗效及对细胞因子影响的研究[J].山西医药杂志,2017,46(16): 2011-2013
- [19] 马毅.奥曲肽联合乌司他丁治疗急性胰腺炎的疗效分析[J].临床医学研究与实践,2017,2(13): 44-45
- [20] 杜国强,黄培铭,李达生,等.奥曲肽与乌司他丁联合治疗急性胰腺炎的疗效观察[J].锦州医科大学学报,2017,38(1): 49-52
- [21] 吴育美,李继昌,刘海霞,等.乌司他丁治疗急性胰腺炎的临床疗效及对患者血清炎症因子水平的影响[J].现代生物医学进展,2017,17(7): 1331-1334
- [22] 周才旺,吴国平.乌司他丁联合生长抑素治疗重症急性胰腺炎对免疫及血管内皮功能的影响[J].中国卫生标准管理,2017,8(23): 87-90
- [23] 赵振中,谢中华,汪铁军,等.前列地尔注射液对急性胰腺炎患者肠黏膜屏障功能的保护作用[J].中华胰腺病杂志,2018,12(1): 16-19
- [24] 朱琼媛,王明春,陶清元,等.单核细胞趋化因子蛋白 1、白细胞介素 8 的动态变化对急性胰腺炎严重度评估价值分析[J].中国普通外科杂志,2017,26(10): 1365-1370
- [25] 杨远征,洗丽娜,邓小彦,等. MIP-1 α 、MIP-1 β 和 MCP-1 在急性胰腺炎中的表达及其临床意义[J].海南医学院学报,2017,23(9): 1217-1219
- [26] 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,2017,35(2): 124-125
- [27] 郭文君,杨明,雷鸣.急性胰腺炎患者血清 IL-33 和 TNF- α 水平与病情严重程度及预后的关系[J].国际检验医学杂志,2017,38(15): 2071-2073
- [28] 黄大海,王日兴,李诗阳,等.乌司他丁联合血液净化对急性胰腺炎患者血清 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的影响[J].河北医药,2017,39(3): 378-380
- [29] 张晓辉,陈海涛,张旭,等.泮托拉唑联合奥曲肽治疗小儿急性胰腺炎对血清 IL-2 和 IL-6 的影响[J].河北医药,2016,38(12): 1833-1835
- [30] 戴绍军,马鹏,金灿,等.乌司他丁联合大黄对急性胰腺炎患者血清淀粉酶、IL-6 及 TNF- α 水平的影响[J].现代中西医结合杂志,2017,26(11): 1160-1163