

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.06.018

乌司他丁联合连续性血液净化治疗重症急性胰腺炎的疗效及对炎症因子和 T 细胞亚群的影响 *

徐 伟 李 佳 张黎姣 全军承 卢玉宝[△]

(陆军军医大学第二附属医院急诊 ICU 重庆 400037)

摘要 目的:探讨乌司他丁联合连续性血液净化(CBP)治疗重症急性胰腺炎(SAP)的疗效及对炎症因子和 T 细胞亚群的影响。**方法:**选取 2016 年 5 月~2018 年 9 月期间我院收治的 SAP 患者 117 例,根据随机数字表法将患者分为对照组(n=58)和研究组(n=59),对照组在基础对症治疗的基础上给予乌司他丁治疗,研究组在对照组基础上联合 CBP 治疗,比较两组临床疗效、临床各项指标改善情况、炎症因子以及 T 细胞亚群。**结果:**研究组治疗后临床总有效率为 66.10%(39/59),高于对照组患者的 46.55%(27/58)($P<0.05$)。研究组住院时间、血淀粉酶恢复正常时间、症状缓解时间均短于对照组($P<0.05$)。两组患者治疗后血清白介素-6(IL-6)、白介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平均较治疗前降低,且研究组低于对照组($P<0.05$)。两组患者治疗后 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 均较治疗前升高,且研究组高于对照组($P<0.05$),CD8⁺ 较治疗前降低,且研究组低于对照组($P<0.05$)。**结论:**乌司他丁联合 CBP 治疗 SAP 患者,疗效显著,可有效改善患者临床症状,提高机体免疫功能,减轻机体炎症反应。

关键词:乌司他丁;连续性血液净化;重症急性胰腺炎;疗效;炎症因子;T 细胞亚群

中图分类号:R657.5;R576 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2020)06-1083-04

Effects of Ulinastatin Combined with Continuous Blood Purification on Inflammatory Factors and T Cell Subsets in Severe Acute Pancreatitis*

XU Wei, LI Jia, ZHANG Li-jiao, QUAN Jun-cheng, LU Yu-bao[△]

(Emergency Intensive Care Unit, The Second Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing, 400037, China)

ABSTRACT Objective: To explore the effects of ulinastatin combined with continuous blood purification (CBP) on inflammatory factors and T cell subsets in severe acute pancreatitis (SAP). **Methods:** 117 patients with SAP who were admitted to our hospital from May 2016 to September 2018 were selected, the patients were randomly divided into control group (n=58) and study group (n=59) according to the digital table method. The control group was treated with ulinastatin on the basis of basic symptomatic treatment, and the study group was treated with CBP on the basis of the control group. The clinical efficacy, improvement of clinical indicators, inflammatory factors and changes of T cell subsets were compared between the two groups. **Results:** The total clinical effective rate of the study group after treatment was 66.10% (39/59), which was higher than 46.55% (27/58) of the control group ($P<0.05$). The hospital stay, the time of recovery of amylase and the time of remission of symptoms of the study group were shorter than those of the control group ($P<0.05$). The levels of serum interleukin-6(IL-6), interleukin-8(IL-8), tumor necrosis factor- α (TNF- α) in both groups after treatment were lower than those before treatment, and the study group were lower than those in the control group ($P<0.05$). The levels of CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ in both groups after treatment were higher than those before treatment, and the study group were higher than those in the control group ($P<0.05$), while the levels of CD8⁺ were lower than those before treatment, and the study group was lower than that in the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Ulinastatin combined with CBP in the treatment of SAP patients has a definite curative effect, which can effectively improve the clinical symptoms of patients, improve the immune function of the body, and reduce the inflammatory reaction of organism.

Key words: Ulinastatin; Continuous blood purification; Severe acute pancreatitis; Efficacy; Inflammatory factors; T cell subsets

Chinese Library Classification(CLC): R657.5; R576 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)06-1083-04

前言

急性胰腺炎(Acute pancreatitis, AP)是由多种原因引起的胰腺组织发炎,临床表现为持续性腹部胀痛、恶心及呕吐等症

状^[1]。若 AP 患者病情未能得到及时控制,可发展至重症急性胰腺炎(Severe acute pancreatitis, SAP),SAP 发病凶险,易在短时间内引起多脏器功能障碍,甚至危及患者性命^[2]。现临床针对 SAP 的主要治疗原则为维持血流动力学稳定、抑制胰酶及消化

* 基金项目:重庆市医学科研基金项目(2015A031761)

作者简介:徐伟(1988-),男,本科,住院医师,研究方向:急诊重症,E-mail: weiwork123@sohu.com

[△] 通讯作者:卢玉宝(1980-),女,本科,主治医师,研究方向:急诊重症,E-mail: snow198060@sohu.com

(收稿日期:2019-08-09 接受日期:2019-08-31)

酶分泌、维持水电解质平衡、控制机体炎症反应等^[34]。乌司他丁是治疗 SAP 的常用药物,在抑制胰腺分泌方面作用显著,但该药起效缓慢,尚需优化治疗^[56]。连续性血液净化(Continuous blood purification, CBP)是在超滤基础上发展起来的新型治疗手段,其应用于 SAP 的治疗中可尽早阻断并改善患者的全身炎症反应,避免病情持续恶化,减少死亡率^[78]。本研究对我院收治的 SAP 患者给予乌司他丁联合 CBP 治疗,疗效确切,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取我院于 2016 年 5 月~2018 年 9 月间接收的 SAP 患者 117 例,本研究经我院伦理委员会同意并批准实施。纳入标准:(1)均符合《中国急性胰腺炎诊治指南(草案)》中的相关诊断标准^[9],并经影像学等确诊;(2)具有 SAP 生化改变与临床表现;(3)对本次研究使用药物无禁忌症者;(4)具有 CBP 适应证;(5)患者家属知情并签署了同意书。排除标准:(1)合并肝肾功能损害者;(2)伴有精神障碍无法配合治疗者;(3)合并血液系统疾病、恶性肿瘤、免疫缺陷疾病者;(4)妊娠或哺乳期妇女。采用随机数字表法将患者分为对照组($n=58$)和研究组($n=59$),其中对照组男 37 例,女 21 例,年龄 27~69 岁,平均(46.82 ± 3.91)岁;病程 3~8 d,平均(5.16 ± 0.42)d;SAP 诱因:暴饮暴食 15 例,酗酒 12 例,胆道疾病史 18 例,其他 13 例。研究组男 35 例,女 24 例,年龄 26~72 岁,平均(47.29 ± 4.03)岁;病程 3~9 d,平均(5.27 ± 0.38)d;SAP 诱因:暴饮暴食 15 例,酗酒 14 例,胆道疾病史 19 例,其他 11 例。两组临床资料对比无统计学差异($P>0.05$),组间具有可比性。

1.2 方法

两组入院后均给予禁食、胃肠减压、补液、抗炎、抑酶、抑酸、维持水电解质平衡等基础对症治疗,在此基础上,对照组给予乌司他丁(广东天普生化医药股份有限公司,国药准字 H19990132,规格:2.5 万 U)治疗,静脉滴注,将 10 万 U 乌司他

丁注射液混入 250 mL 0.9% 的氯化钠溶液中,2 次/d,连续治疗 7 d。研究组在对照组基础上联合 CBP 治疗,经股静脉置管,建立血管通路,采用血液净化仪(瑞典金宝,型号:Prismaflex)、血液灌流机(珠海健帆生物科技股份有限公司,型号:JF-800A)、聚砜膜血滤器进行血液净化,视患者具体病情设置相关参数,血流量:180~300 mL/min,置换速度: >45 mL/kg,持续血液净化时间:48 h~72 h。净化过程中采用肝素抗凝。

1.3 观察指标

(1)对比两组患者治疗后的临床疗效,评判标准如下^[9]:无效:血淀粉酶水平未降低,患者临床症状、体征未见明显改善甚至加重;有效:血淀粉酶水平降低但未恢复至正常水平,患者体征、临床症状有所改善;显效:血淀粉酶恢复至正常水平,患者体征、临床症状显著改善或消失,总有效率=显效率+有效率。(2)对比两组患者治疗后的住院时间、血淀粉酶恢复正常时间、症状缓解时间。(3)于治疗前后抽取患者清晨空腹静脉血 6 mL,经 3300 r/min,离心 12 min,离心半径 12 cm,分离血清,置于 -40°C 冰箱中待检。采用酶联免疫吸附试验检测炎症因子指标:白介素-6(Interleukin-6, IL-6)、白介素-8(Interleukin-8, IL-8)、肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α),严格遵守试剂盒(苏州吉玛有限公司)说明书进行操作。采用 Facscan 型流式细胞仪(美国 Becton-Dickinson 公司生产)检测患者治疗前后免疫功能指标:CD4⁺、CD8⁺,计算 CD4⁺/CD8⁺ 的比值。

1.4 统计学方法

本研究数据采用 SPSS25.0 软件进行统计分析,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,计数资料以率表示,采用 χ^2 检验,检验标准设置为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 临床疗效比较

研究组治疗后临床总有效率为 66.10%(39/59),高于对照患者的 46.55%(27/58)($P<0.05$),详见表 1。

表 1 临床疗效比较[n(%)]
Table 1 Comparison of therapeutic effects[n(%)]

Groups	Effective	Good	Bad	Total effective rate
Control group (n=58)	6(10.34)	21(36.21)	31(53.45)	27(46.55)
Study group (n=59)	13(22.03)	26(44.07)	20(33.90)	39(66.10)
χ^2				4.557
P				0.033

2.2 临床指标比较

研究组血淀粉酶恢复正常时间、住院时间、症状缓解时间均短于对照组($P<0.05$),详见表 2。

2.3 炎症因子指标比较

两组治疗前血清 IL-6、IL-8、TNF- α 水平比较无统计学差异($P>0.05$),两组治疗后血清 IL-6、IL-8、TNF- α 水平均较治疗前降低,且研究组低于对照组($P<0.05$),详见表 3。

2.4 两组患者 T 细胞亚群比例比较

两组患者治疗前 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 比较无统计学差异($P>0.05$),两组治疗后 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 均较治疗前升高,且研究组高于对照组($P<0.05$),CD8⁺ 较治疗前降低,且研究组低于对照组($P<0.05$),详见表 4。

3 讨论

随着经济社会的发展,人们饮食结构的改变,导致 SAP 的发病率呈逐年上升趋势,尽管其治疗策略和手段在不断地探

索,治疗策略和手段也在不断地进步,但其死亡率仍高达 20%~30%,SAP 已成为临床的危急重症研究热点之一^[11]。SAP 是由激活的胰酶进入至胰腺组织中,导致胰腺发生自身消化,并引起胰腺组织及其周围组织发生炎症反应^[12]。目前临床上有关 SAP 的发病机制尚不十分明确,多数学者认为其发病与体内各种促炎、抗炎细胞因子失衡息息相关^[13-15]。乌司他丁是一种来源于人体尿液的蛋白酶抑制剂,对粒细胞弹性蛋白酶、胰蛋白酶、

纤溶酶、透明质酸酶等多种酶有抑制效果,还可抑制炎症因子的释放、调节机体微循环障碍等,临床已将乌司他丁应用于 SAP 的治疗当中^[16,17]。近年来,CBP 已成为重症医学领域的主要治疗措施之一,CBP 是采用弥散、对流及吸附的原理,连续性清除体内各种炎症因子、毒素、代谢性产物及致病因子,最终调节机体微循环、保护及支持重要脏器的正常功能等^[18-20]。

表 2 临床指标比较

Table 2 Comparison of clinical indicators

Groups	The hospital stay(d)	The time of recovery of amylase (d)	The time of remission of symptoms (d)
Control group(n=58)	15.52± 1.65	5.89± 0.52	7.28± 0.53
Stdudy group(n=59)	9.56± 1.42	3.67± 0.46	3.52± 0.67
t	20.953	24.469	33.629
P	0.000	0.000	0.000

表 3 炎症因子指标比较(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of inflammatory factors (pg/mL, $\bar{x} \pm s$)

Groups	IL-6		IL-8		TNF- α	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Control group(n=58)	85.82± 6.23	44.53± 5.28*	95.63± 6.57	51.65± 5.42*	42.92± 6.52	31.52± 5.21*
Stdudy group(n=59)	85.51± 7.62	29.53± 3.53*	94.82± 5.32	33.01± 6.32*	43.07± 5.61	18.68± 4.63*
t	0.241	18.093	0.733	17.112	0.133	14.097
P	0.810	0.000	0.465	0.000	0.894	0.000

Note: Compared with before treatment, * $P < 0.05$.

表 4 两组患者 T 细胞亚群比例比较($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of T lymphocyte subsets in two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	CD4 ⁺ (%)		CD8 ⁺ (%)		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Control group(n=58)	24.62± 2.52	35.65± 2.59*	26.42± 2.02	19.51± 2.62*	0.93± 0.23	1.83± 0.18*
Stdudy group(n=59)	24.59± 2.68	43.52± 2.54*	26.71± 2.62	15.62± 2.61*	0.92± 0.29	2.79± 0.23*
t	0.062	16.594	0.208	8.045	0.206	25.113
P	0.950	0.000	0.836	0.000	0.837	0.000

Note: Compared with before treatment, * $P < 0.05$.

本次研究结果显示,研究组治疗后住院时间、临床总有效率、症状缓解时间、血淀粉酶恢复正常时间均优于对照组,可见乌司他丁联合 CBP 治疗 SAP,可迅速改善患者临床症状,进一步提高治疗效果,促进患者恢复。罗金明^[21]等学者研究报道,SAP 患者经乌司他丁联合 CBP 治疗后,可迅速改善临床症状,并改善其预后。分析其原因,乌司他丁是所谓酸性糖蛋白的一种,可作用于 SAP 病理生理过程中的多个环节,可通过稳定各种酶的活性,以调节细胞内外离子紊乱,提高局部组织血液灌注,并恢复受损组织的正常形态及其功能^[22,23];同时,乌司他丁还可抑制各种酶的活性,以减少肠源性内毒素的吸收^[24];CBP 具有模拟人体肾功能的功能,可将机体内排泄物、毒素等清除,

达到改善患者病情的效果^[25]。SAP 患者发病过程中,常伴有全身炎症反应综合征,异常激活的白细胞可释放大量炎症细胞因子,产生 " 瀑布级联反应 ", IL-6 作为急性反应器炎性介质,可诱导全身炎症反应,增加血管通透性,致使胰腺发生持续的坏死^[26];IL-8 是一种趋化性细胞因子,可促进炎症细胞趋化、增殖,参与局部炎症反应发生过程^[27];TNF- α 则可作为始发因子,激发一系列级联反应^[28]。本研究中两组治疗后 IL-6、IL-8、TNF- α 均降低,且研究组低于对照组,可见乌司他丁联合 CBP 治疗的抗炎效果优于单用乌司他丁治疗,这主要是由于 CBP 的合成膜可诱导或渗透介质产生吸附、对流效果,从而使体内炎症因子水平明显下降。T 细胞是参与人体细胞免疫的重要淋

巴细胞,其中CD4⁺为辅助T淋巴细胞,CD8⁺主要介导细胞毒性作用,两者动态平衡维持着机体的正常免疫功能,当其比值降低时可提示机体免疫功能受损^[29,30]。本研究中经乌司他丁联合CBP治疗的患者,其CD4⁺/CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺的改善效果均优于单用乌司他丁治疗者,这主要是由于CBP可维持患者内环境稳态、控制机体高解代谢、有效清除代谢产物、纠正机体营养平衡,最终有效改善机体免疫功能。

综上所述,乌司他丁联合CBP治疗SAP患者,疗效确切,在改善机体炎症因子、T细胞亚群方面效果显著,具有一定的临床应用价值。

参考文献(References)

- [1] Aksoy EK, Sapmaz FP, Doğan Ö, et al. Serum interleukin-35 and pentraxin-3 levels in patients with mild acute pancreatitis [J]. *Prz Gastroenterol*, 2019, 14(1): 48-54
- [2] 李峰. 连续性血液净化对重症急性胰腺炎合并MODS患者血液流变学及血清炎症因子的影响[J]. *四川医学*, 2018, 39(5): 579-582
- [3] Chen X, Sun M, Mao X, et al. Effectiveness of continuous veno-venous hemofiltration in the treatment of severe acute pancreatitis [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(4): 2720-2724
- [4] Li J, Chen J, Tang W. The consensus of integrative diagnosis and treatment of acute pancreatitis-2017 [J]. *J Evid Based Med*, 2019, 12(1): 76-88
- [5] Wang Y, Li L. Predictive values of C-reactive protein for the therapeutic effects of ulinastatin combined with somatostatin in severe acute pancreatitis and for the severity of gastrointestinal failure [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(4): 3165-3171
- [6] Pan Y, Fang H, Lu F, et al. Ulinastatin ameliorates tissue damage of severe acute pancreatitis through modulating regulatory T cells [J]. *J Inflamm (Lond)*, 2017, 14(3): 7
- [7] Hu Y, Xiong W, Li C, et al. Continuous blood purification for severe acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(12): e14873
- [8] Yang M, Chen XM, Du XG, et al. Continuous blood purification ameliorates endothelial hyperpermeability in SAP patients with MODS by regulating tight junction proteins via ROCK [J]. *Int J Artif Organs*, 2013, 36(10): 700-709
- [9] 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]. *解放军医学杂志*, 2004, 29(7): 646-648
- [10] 马英杰. 连续性血液净化治疗重症胰腺炎30例疗效观察[J]. *临床消化病杂志*, 2018, 30(4): 254-256
- [11] 朱宗文, 李广洲, 王水平, 等. 老年中重症和重症急性胰腺炎死亡风险早期预测模型的建立及应用 [J]. *国际外科学杂志*, 2018, 45(9): 632-637
- [12] Nauka PC, Weinstein TA, Dolinger MT, et al. Validation of Lipase and Systemic Inflammatory Response Syndrome as Prognostic Indicators in Pediatric Acute Pancreatitis: A Retrospective Analysis [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2019, 68(3): 389-393
- [13] Chen Y, Zhao Q, Chen Q, et al. Melatonin attenuated inflammatory reaction by inhibiting the activation of p38 and NF-κB in taurocholate induced acute pancreatitis [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(4): 5934-5939
- [14] Gulcubuk A, Haktanir D, Cakiris A, et al. Effects of curcumin on proinflammatory cytokines and tissue injury in the early and late phases of experimental acute pancreatitis [J]. *Pancreatol*, 2013, 13(4): 347-354
- [15] 张红松, 冯芳, 付丽彬, 等. 持续性血液净化治疗联合清胰汤对重症急性胰腺炎细胞因子的影响 [J]. *中国急救医学*, 2017, 37(6): 506-510
- [16] Wang X, Zhuang X, Wei R, et al. Protective effects of Acanthopanax vs. Ulinastatin against severe acute pancreatitis-induced brain injury in rats [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 24(2): 285-298
- [17] Wang G, Liu Y, Zhou SF, et al. Effect of Somatostatin, Ulinastatin and Gabexate on the Treatment of Severe Acute Pancreatitis [J]. *Am J Med Sci*, 2016, 351(5): 506-512
- [18] Dai SR, Li Z, Zhang JB. Serum interleukin 17 as an early prognostic biomarker of severe acute pancreatitis receiving continuous blood purification [J]. *Int J Artif Organs*, 2015, 38(4): 192-198
- [19] 杨胜利, 陈元妹, 梁崇国, 等. 连续性血液净化联合生长抑素治疗重症急性胰腺炎效果及对患者炎症因子、T淋巴细胞亚群影响 [J]. *临床误诊误治*, 2018, 31(11): 34-38
- [20] 彭卓, 白郑海, 王海, 等. 连续性血液净化治疗重症急性胰腺炎的临床疗效分析 [J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(22): 4369-4371, 4390
- [21] 罗金明, 陈晓宇, 柯欣, 等. 乌司他丁联合连续性血液净化干预治疗重症急性胰腺炎的疗效观察 [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2013, 21(5): 266-268
- [22] Feng C, Su X, Chen LI, et al. Ulinastatin enhances the therapeutic effect of intraperitoneal lavage on severe acute pancreatitis in rats [J]. *Exp Ther Med*, 2015, 9(5): 1651-1655
- [23] 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
- [24] Feng C, Su X, Zhou X, et al. Early peritoneal lavage with ulinastatin improves outcome and enhances multi-organ protection in a model of severe acute pancreatitis [J]. *Exp Ther Med*, 2015, 9(4): 1171-1177
- [25] Shen Q, Gan H, Yang M, et al. Improving RhoA-mediated intestinal epithelial permeability by continuous blood purification in patients with severe acute pancreatitis [J]. *Int J Artif Organs*, 2013, 36(11): 812-820
- [26] Pérez S, Rius-Pérez S, Finamor I, et al. Obesity causes PGC-1α deficiency in the pancreas leading to marked IL-6 upregulation via NF-κB in acute pancreatitis [J]. *J Pathol*, 2019, 247(1): 48-59
- [27] Xu J, Cui Y, Tian X. Early Continuous Veno-Venous Hemofiltration Is Effective in Decreasing Intra-Abdominal Pressure and Serum Interleukin-8 Level in Severe Acute Pancreatitis Patients with Abdominal Compartment Syndrome [J]. *Blood Purif*, 2017, 44(4): 276-282
- [28] Yang YZ, Xiang Y, Chen M, et al. Clinical significance of dynamic detection for serum levels of MCP-1, TNF-α and IL-8 in patients with acute pancreatitis [J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2016, 9(11): 1111-1114
- [29] Minkov GA, Yovtchev YP, Halacheva KS. Increased Circulating CD4⁺CD25⁺CD127^{low/neg} Regulatory T-cells as a Prognostic Biomarker in Acute Pancreatitis [J]. *Pancreas*, 2017, 46(8): 1003-1010
- [30] Liu Y, Wang L, Cai Z, et al. The Decrease of Peripheral Blood CD4⁺ T Cells Indicates Abdominal Compartment Syndrome in Severe Acute Pancreatitis [J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0135768