

乌司他丁联合血必净对重症急性胰腺炎的疗效

胡云明, 单云峰, 黄佩佩

摘要 **目的:** 研究乌司他丁联合血必净注射液治疗重症急性胰腺炎的临床疗效及其对氧化应激、肠黏膜保护作用的效果。**方法:** 收集 134 例重症急性胰腺炎患者, 按照随机数表方法分为对照组 (常规治疗加用乌司他丁)、研究组 (常规治疗加用乌司他丁联合血必净注射液) 各 67 例, 对比两组炎症因子指标 (IL-6、IL-8、TNF- α 、CRP)、氧化应激指标 (SOD、MDA、NO)、免疫功能指标 (CD_3^+ 、 CD_4^+ 、 CD_8^+ 、 CD_4^+/CD_8^+)、肠黏膜受损程度指标 (DAO、内毒素、D-乳酸)、临床相关指标以及临床疗效。**结果:** 治疗后研究组 IL-6、IL-8、TNF- α 、CRP 水平均明显低于对照组 ($P<0.05$), 研究组降低炎症反应效果优于对照组; 研究组 SOD、NO 水平明显高于对照组, MDA 水平明显低于对照组 ($P<0.05$), 研究组改善氧化应激明显优于对照组; 研究组 CD_3^+ 略高于对照组, 但无统计学差异 ($P>0.05$); CD_4^+ 、 CD_4^+/CD_8^+ 明显高于对照组, CD_8^+ 明显低于对照组 ($P<0.05$), 可见, 研究组对调节机体免疫功能效果优于对照组; 研究组 DAO、内毒素、D-乳酸指标均明显低于对照组 ($P<0.05$), 研究组改善肠黏膜受损程度的效果优于对照组; 研究组腹痛消失时间、腹胀消失时间及血清淀粉酶恢复时间均明显的短于对照组 ($P<0.05$); 研究组总有效率 96%, 与对照组比较有统计学差异 ($P<0.05$)。**结论:** 乌司他丁联合血必净注射液治疗重症急性胰腺炎, 临床疗效显著, 与单用乌司他丁相比, 更有助于改善炎症反应, 抑制氧化应激, 提升机体免疫功能, 更好地保护肠黏膜, 促进康复。

关键词: 乌司他丁; 血必净注射液; 重症急性胰腺炎; 氧化应激; 肠黏膜保护

中图分类号: R657.5⁺1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1007-6948(2019)05-0674-05

doi: 10.3969/j.issn.1007-6948.2019.05.004

Effect of Ulinastatin Combined with Xuebijing on Severe Acute Pancreatitis HU Yun-ming, CHAN Yun-feng, HUANG Pei-pe. *Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou (325000), China*

Abstract: Objective To study the clinical efficacy of ulinastatin combined with Xuebijing Injection in the treatment of severe acute pancreatitis and its effect on oxidative stress and intestinal mucosal protection. **Methods** Totally 134 patients with severe acute pancreatitis were enrolled in this study. According to the random number table method, they were divided into control group (conventional treatment+ulinastatin) and treatment group (conventional treatment+ulinastatin combined with Xuebijing Injection), 67 cases in each group. The inflammatory factor indicators (IL-6, IL-8, TNF- α and CRP), oxidative stress indicators (SOD, MDA and NO), immune function indicators (CD_3^+ , CD_4^+ , CD_8^+ and CD_4^+/CD_8^+), indexes of intestinal mucosal damage (DAO, endotoxin and D-lactic acid), clinically relevant indicators and clinical efficacy in two groups were compared. **Results** After treatment, the levels of IL-6, IL-8, TNF- α and CRP in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). The reduction of inflammatory response in the treatment group was better than that in the control group; the SOD and NO levels in the treatment group were significantly higher than those in the control group. In the treatment group, the MDA level was significantly lower than that in the control group ($P<0.05$). The oxidative stress in the treatment group was significantly better than that in the control group. The CD_3^+ in the treatment group was slightly higher than that in the control group, but there was no statistical difference ($P>0.05$); CD_4^+ and CD_4^+/CD_8^+ were significantly higher than those in the control group, CD_8^+ was significantly lower than that in the control group ($P<0.05$). It can be seen that the

treatment group was better than the control group in regulating the immune function of the body; the DAO, endotoxin and D-lactic acid indexes in the treatment

group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$), the effect of improving the degree of intestinal mucosal damage was better in the treatment group than that in the control group; the disappearance time of abdominal pain, disappearance time of abdominal distension and recovery time of serum amylase in the treatment group were significantly shorter than those in the control group ($P<0.05$). The total effective rate of the treatment group was 96%, which was statistically different from the control group ($P<0.05$). **Conclusion** The clinical efficacy of ulinastatin combined with Xuebijing Injection in the treatment of severe acute pancreatitis is significant, and it is more helpful to improve inflammatory response, inhibit oxidative stress, improve immune function, better protect intestinal mucosa, and promote the recovery of patients.

Key words: Ulinastatin; Xuebijing Injection; severe acute pancreatitis; oxidative stress; intestinal mucosal protection

急性胰腺炎是由多种因素导致机体内胰酶在胰腺组织内被激活,继而引发胰腺及周围组织炎性水肿、出血、坏死等的一种自身消化性疾病,因其致病因素及发病复杂,临床治疗难度较大,发病迅速、并发症多、治疗及预后效果差等特点而备受临床重视^[1-2]。临床表现主要为腹部疼痛、恶心呕吐以及血胰酶升高等,且随着病情不断发展,10%~15%患者将转变为重症急性胰腺炎^[3],从而导致全身炎症反应综合征和多器官功能不全综合征等,严重危及生命安全^[4-5]。临床研究显示,重症急性胰腺炎发病机制与炎症因子、酶活性、免疫功能、血液流变学等存在密切联系^[6]。所以,有效抑制炎症因子释放和激活,改善机体免疫功能及肠黏膜功能对有效治疗、改善预后意义重大。大量研究表明,乌司他丁治疗急性重症胰腺炎有较好的临床疗效^[7]。本次研究收集2016年2月—2018年3月本院救治的134例急性胰腺炎患者为研究对象,观察比较乌司他丁联合血必净注射液治疗的临床疗效及对炎症因子、氧化应激反应、免疫功能、肠黏膜保护方面作用机制,报道如下。

1 资料和方法

1.1 临床资料 本组共134例,经临床症状、B超检查、腹腔镜穿刺、生化检查,均符合《中国急性胰腺炎诊治指南(2013年,上海)》^[8]相关诊断标准。按照随机数表方法分为对照组(常规治疗加用乌司他丁)、研究组(常规治疗加用乌司他丁联合血必净注射液)各67例。对照组男39例,女28例;年龄27~59岁,平均 (41.36 ± 7.92) 岁。病程8 h~4 d,平均 (2.39 ± 1.32) d。研究组男40例,女27例;年龄26~58岁,平均 (41.53 ± 8.42) 岁。病程9 h~4 d,平均 (2.42 ± 1.29) d。

纳入标准:符合急性胰腺炎诊断标准;既往无急性胰腺炎史;自愿参与本研究,签署知情同意

书;近1个月未服用抗炎或抑制胰酶分泌类药物;获得医院伦理委员会批准。排除标准:合并其他严重心、肺、肝、肾、胃肠、血液系统、免疫系统、内分泌疾病;伴恶性肿瘤;严重过敏史,对所有药物过敏;妊娠期、哺乳期妇女;治疗依从性差,不能积极配合研究。两组一般基线资料比较无差异($P>0.05$),有可比性。

1.2 治疗方法 两组均给予胃肠减压、抗感染、禁食、纠正水、酸碱平衡、营养支持等常规治疗,时乌司他丁(常州天普制药有限公司,国药准字H20040476)10万U加入250 mL 5%葡萄糖注射液中静脉滴注,1次/d。研究组同时给予血必净注射液(天津红日药业股份有限公司,国药准字Z20040033)100 mL加入100 mL 5%葡萄糖注射液中静脉滴注,1次/d。两组均治疗10 d。

1.3 观察指标 (1)实验室指标。治疗前后于清晨抽取外周静脉血5 mL,离心分离,于-80℃保存。经酶联免疫吸附法检测TNF- α 、IL-6、IL-8、CRP、血清内毒素、D-乳酸以及DAO。所有操作均严格按照试剂盒说明书要求进行。(2)免疫功能指标。采用美国BD公司的流式细胞仪,测定细胞免疫CD₃⁺、CD₄⁺、CD₈⁺、CD₄⁺/CD₈⁺。操作严格按照说明书完成。采用采取黄嘌呤氧化酶法检测SOD水平,采取硫代巴托酸显色法检测MDA水平,采取硝酸还原酶法检测NO水平。详细记录两组治疗期间腹痛消失时间、腹胀消失时间及血清淀粉酶恢复时间。

1.4 疗效判定 参照临床疗效评判标准^[7]分为痊愈、显效、有效、无效。痊愈:治疗4天临床症状基本消失,实验室指标恢复正常;显效:治疗7天临床症状基本消失,实验室指标检测正常;有效:连续治疗10天临床症状基本消失,实验室指标检测基本正常;无效:连续治疗10天临床症状或者实验室指标检测均无好转,甚至恶化。总有效率=

(治愈 + 显效 + 有效) / 组人数 $\times 100\%$ 。

1.5 统计学方法 通过 Excel 将数据录入后, 由 SPSS 18.0 完成数据分析, 计数资料“率(%)”表示, 由 χ^2 检验; 计量资料“平均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$)”表示, 经正态性、方差齐性验证, 组内组间由 t 检验。若 $P < 0.05$ 时, 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 炎症因子 两组治疗前炎症因子 IL-6、IL-8、TNF- α 、CRP 指标水平比较无差异 ($P > 0.05$)。治疗后研究组 IL-6、IL-8、TNF- α 、CRP 水平均明显低于对照组 ($P < 0.05$), 表明研究组炎症反应改善程度优于对照组。见表 1。

表 1 两组患者治疗前后炎症因子指标比较

指标	时间	对照组 ($n=67$)	研究组 ($n=67$)	t	P
IL-6 (pg/mL)	治疗前	83.75 $\pm$ 8.95	84.42 $\pm$ 9.07	0.4304	0.6676
	治疗后	41.45 $\pm$ 4.52 ^a	35.73 $\pm$ 6.67 ^a	5.8109	0.0000
IL-8 (pg/mL)	治疗前	95.34 $\pm$ 11.73	94.13 $\pm$ 9.57	0.6542	0.5141
	治疗后	45.07 $\pm$ 5.95 ^a	37.75 $\pm$ 4.78 ^a	7.8505	0.0000
TNF- α (pg/mL)	治疗前	44.72 $\pm$ 9.48	43.28 $\pm$ 7.02	0.9992	0.3195
	治疗后	28.71 $\pm$ 6.45 ^a	20.52 $\pm$ 5.97 ^a	7.6276	0.0000
CRP (mg/L)	治疗前	108.13 $\pm$ 18.56	103.92 $\pm$ 15.40	1.4289	0.1554
	治疗后	54.31 $\pm$ 4.13 ^a	43.53 $\pm$ 3.76 ^a	15.7985	0.0000

注: ^a组内治疗前后比较, $P < 0.05$

2.2 氧化应激 治疗前两组氧化应激指标 SOD、MDA、NO 水平比较无明显差异 ($P > 0.05$)。治疗后研究组 SOD、NO 水平明显高于对照组, MDA

水平明显低于对照组 ($P < 0.05$)。表明研究组治疗后抑制氧化应激反应更加显著。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后氧化应激指标比较

指标	时间	对照组 ($n=67$)	研究组 ($n=67$)	t	P
SOD (U/mL)	治疗前	58.76 $\pm$ 5.98	59.27 $\pm$ 6.15	0.4867	0.6273
	治疗后	73.97 $\pm$ 4.17 ^a	80.74 $\pm$ 5.24 ^a	8.2749	0.0000
MDA (μ mol/mL)	治疗前	12.08 $\pm$ 2.57	11.85 $\pm$ 2.78	0.4973	0.6198
	治疗后	7.53 $\pm$ 1.71 ^a	6.41 $\pm$ 1.38 ^a	4.1720	0.0001
NO (nmol/mL)	治疗前	44.83 $\pm$ 7.79	43.85 $\pm$ 6.29	0.8012	0.4245
	治疗后	63.85 $\pm$ 5.29 ^a	67.72 $\pm$ 4.32 ^a	4.6381	0.0000

注: ^a组内治疗前后比较, $P < 0.05$

2.3 免疫功能 治疗前两组免疫细胞 CD₃⁺、CD₄⁺、CD₈⁺、CD₄⁺/CD₈⁺ 比较无统计学差异 ($P > 0.05$)。治疗后研究组 CD₃⁺ 略高于对照组, 但无统计学差异 ($P > 0.05$); CD₄⁺、CD₄⁺/CD₈⁺ 明

显高于对照组, CD₈⁺ 明显低于对照组 ($P < 0.05$)。表明研究组治疗后免疫功能改善程度优于对照组。见表 3。

表 3 两组患者治疗前后免疫功能指标水平比较

指标	时间	对照组 ($n=67$)	研究组 ($n=67$)	t	P
CD ₃ ⁺ (%)	治疗前	50.51 $\pm$ 6.63	51.16 $\pm$ 7.32	0.5387	0.5910
	治疗后	55.39 $\pm$ 4.67	56.73 $\pm$ 5.12	1.5828	0.1159
CD ₄ ⁺ (%)	治疗前	28.36 $\pm$ 4.03	29.03 $\pm$ 4.78	0.8772	0.3820
	治疗后	34.53 $\pm$ 4.86 ^a	36.75 $\pm$ 3.98 ^a	2.8928	0.0045
CD ₈ ⁺ (%)	治疗前	28.10 $\pm$ 2.48	27.69 $\pm$ 2.68	0.9191	0.3597
	治疗后	23.71 $\pm$ 2.45 ^a	21.52 $\pm$ 1.97 ^a	5.7020	0.0000
CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺	治疗前	1.09 $\pm$ 0.21	1.10 $\pm$ 0.23	0.2628	0.7931
	治疗后	1.52 $\pm$ 0.43 ^a	1.76 $\pm$ 0.51 ^a	2.9449	0.0038

注: ^a组内治疗前后比较, $P < 0.05$

2.4 肠黏膜受损程度 治疗前两组 DAO、内毒素、D-乳酸比较无明显差异 ($P>0.05$)。治疗后研究组 DAO、内毒素、D-乳酸指标均明显低于对照

组 ($P<0.05$)，表明研究组联合用药治疗对肠黏膜保护作用更优。见表 4。

表 4 两组患者治疗前后肠黏膜受损程度指标比较

指标	时间	对照组 ($n=67$)	研究组 ($n=67$)	t	P
DAO (U/L)	治疗前	15.92 ± 1.03	16.13 ± 1.32	1.0266	0.3065
	治疗后	8.13 ± 0.63^a	5.69 ± 1.21^a	14.6404	0.0000
内毒素 (EU/L)	治疗前	1.92 ± 0.62	1.89 ± 0.56	0.2939	0.7693
	治疗后	0.86 ± 0.31^a	0.63 ± 0.38^a	3.8389	0.0002
D-乳酸 (mg/L)	治疗前	12.83 ± 1.37	12.72 ± 1.29	0.4785	0.6331
	治疗后	7.30 ± 1.06^a	6.21 ± 1.38^a	5.1273	0.0000

注：^a组内治疗前后比较， $P<0.05$

2.5 临床指标 研究组治疗后腹痛消失时间、腹胀消失时间及血清淀粉酶恢复时间均明显的短于

对照组 ($P<0.05$)。见表 5。

表 5 两组患者治疗后临床相关指标比较

组别	例数 (n)	腹痛消失时间 (d)	腹胀消失时间 (d)	血清淀粉酶恢复正常时间 (d)
对照组	67	3.86 ± 0.82	5.56 ± 2.03	5.23 ± 1.16
研究组	67	3.02 ± 0.63^a	4.19 ± 1.78^a	4.10 ± 0.68^a
t		6.6492	4.1535	6.8789
P		0.0000	0.0001	0.0000

注：^a研究组与对照组比较有显著差异， $P<0.05$

2.6 疗效 研究组治疗总有效率 96%，与对照组比较统计学差异 ($P<0.05$)。表明联合用药治疗

的临床疗效更显著。见表 6。

表 6 两组患者治疗总有效率比较

组别	例数 (n)	治愈 (n)	显效 (n)	有效 (n)	无效 (n)	总有效率 (%)
对照组	67	19	22	15	11	84
研究组	67	28	25	11	3	96 ^a
χ^2						5.1048
P						0.0239

注：^a研究组与对照组比较有显著差异， $P<0.05$

3 讨论

重症急性胰腺炎发病迅速，并发症较多、治疗及预后情况较差，若不及时有效治疗，可能引发全身性炎症反应，进一步引发肝肾等多功能损伤、障碍，甚至器官衰竭，大大增加死亡率。目前，该病已成为重症监护室中关注度最高的急腹症疾病之一^[9]。所以，重症急性胰腺炎及早进行药物治疗，有效抑制炎症因子释放，改善机体内微循环系统，抑制相关酶的活性，改善自身肠黏膜对降低并发症发生，促进患者早日康复意义重大^[10]。

目前，临床治疗重症急性胰腺炎主要以胃肠减

压、药物抗感染、维持水电解质及酸碱平衡以及营养支持等综合治疗方式。乌司他丁作为一种内源性蛋白酶抑制剂，治疗重症急性胰腺炎可有效抑制机体内炎症反应，改善微循环系统，降低胰腺坏死或水肿发生，对改善预后具有重要意义^[11]。目前临床研究显示，药物联合用药对于促进重症急性胰腺炎病情恢复，保护肠黏膜功能，改善患者预后意义重大^[12]。血必净能有效清除急性胰腺炎患者体内氧自由基，改善微循环，降低炎症反应，保护血管内皮细胞。研究表明，其对肝、肾损伤等有保护作用^[13-14]。本次研究针对重症急性胰腺

炎给予乌司他丁与血必净注射液联合用药治疗,探究对氧化应激、炎症反应、免疫功能及肠黏膜保护的积极作用。当机体内胰腺及周围组织受到伤害或扩大时,促炎因子 IL-6、IL-8、TNF- α 、CRP 将进一步引发炎症介质的释放、合成,从而引发全身炎症反应。所以,有效抑制炎症反应是控制病情恶化的关键。本次研究结果显示,联合用药治疗后,患者 IL-6、IL-8、TNF- α 、CRP 水平平均明显的低于单用乌司他丁 ($P<0.05$)。可见,联合用药治疗后炎症反应改善程度更优。NO 是舒张血管物质,除有较强的舒展血管的作用之外,还具有抑制血液中内皮细胞及白细胞的黏附,抑制氧自由基的产生,对血管具有保护作用。SOD 作为机体内非常重要的氧自由基清除剂,也是目前唯一的以自由基为底物的酶,正常生理期间和氧自由基维持动态平衡。MDA 是胰腺病变后过剩氧自由基攻击细胞膜不饱和脂质酸而产生连锁降解的终产物。已有研究表明,NO、SOD、MDA 均可作为胰腺炎严重程度的重要指标^[15]。本次研究结果表明,联合用药治疗后,SOD、NO 水平明显高于单纯乌司他丁组,MDA 水平明显低于单纯乌司他丁组,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。可见,联合用药更有助于清除体内过剩氧自由基,抑制氧化应激反应更加显著,同时对提高机体抗氧化能力及免疫功能的效果更优。DAO、内毒素、D-乳酸均是肠黏膜受损程度的重要指标,其中 DAO 作为小肠标志性酶,肠黏膜受损后机体内 DAO 将升高,D-乳酸是机内肠道黏膜分泌,肠外几乎不分泌,肠黏膜受损后血清中会出现大量 D-乳酸。所以,检测血清中 DAO、内毒素、D-乳酸含量,能有效反应肠黏膜功能损伤程度^[16]。本次研究显示,联合用药治疗后 DAO、内毒素、D-乳酸指标均明显低于单纯乌司他丁组,差异显著 ($P<0.05$)。可见,研究组联合用药治疗,对患者肠黏膜保护作用更优。乌司他丁与血必净注射液联合用药治疗重症急性胰腺炎,更有助于改善患者胰腺微循环系统,缓解胰腺周围炎症反应,降低胰腺细胞坏死,清除血清氧自由基含量,抑制氧化应激反应,提升机体免疫功能,从而对肠黏膜保护、促进康复,提升临床疗效具有重要作用。

乌司他丁联合血必净注射液治疗重症急性胰腺炎,临床疗效显著。与单用乌司他丁比较,更有助于改善炎症反应,抑制氧化应激,提升机体免疫功能,更好的保护肠黏膜,安全性高。

参考文献:

- [1] Trikudanathan G, Vege SS. Current concepts of the role of abdominal compartment syndrome in acute pancreatitis-an opportunity or merely an epiphenomenon [J]. *Pancreatol*, 2014, 14(4): 238-243.
- [2] Thomsen RW, Pedersen L, Moller N, et al. Incretin-based therapy and risk of acute pancreatitis: a nationwide population-based case-control study[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(6): 1089-1098.
- [3] 崔乃强, 赵二鹏, 崔云峰, 等. 重症急性胰腺炎局部并发症的中西医结合微创化治疗 [J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2014, 20(4): 343-345.
- [4] Hofmeyr S, Meyer C, Warren BL. Serum lipase should be the laboratory test of choice for suspected acute pancreatitis[J]. *S Afr J Surg*, 2014, 52(3): 72-75.
- [5] Zhu H, Liao X, Guo S, et al. Embryonal natural orifice transluminal endoscopic surgery treating severe acute pancreatitis complicated by abdominal compartment syndrome[J]. *Hepatogastroenterology*, 2014, 61 (135): 2096-2101.
- [6] She WH, Chan AC, Cheung TT, et al. Acute pancreatitis induced by transarterial chemoembolization: a single-center experience of over 1500 cases[J]. *Hbpd Int*, 2016, 15(1): 93-98.
- [7] 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.
- [8] 王兴鹏, 李兆中, 袁耀宗, 等. 中国急性胰腺炎诊治指南 (2013 年, 上海) [J]. *临床肝胆病杂志*, 2013, 33(9): 656-660.
- [9] Yong FJ, Mao XY, Deng LH, et al. Continuous regional arterial infusion for the treatment of severe acute pancreatitis: a meta-analysis [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2015, 14(1): 10-17.
- [10] Zhu K, Wang JP, Su JG, et al. Prophylactic ulinastatin administration for preventing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: A meta-analysis[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(4): 3036-3056.
- [11] Li X, Li J, Ou YJ, et al. Hepatoprotective effect of ulinastatin in a rat model of major hepatectomy after obstructive jaundice[J]. *Dig Dis Sci*, 2015, 60(6): 1680-1689.
- [12] 穆小松, 吴珮毓, 汪威. 甲磺酸加贝酯与乌司他丁联合治疗对胰腺炎患者免疫功能、血液流变学和肠黏膜功能的影响 [J]. *海南医学院学报*, 2016, 22(24): 2985-2988.
- [13] 黄鹏, 黄寨, 秦文波, 等. 血必净注射液辅助治疗重症急性胰腺炎的临床观察 [J]. *中国药房*, 2016, 27(32): 4580-4581.
- [14] 袁伟燕, 黄中伟, 陈卫昌, 等. 血必净对重症急性胰腺炎大鼠肝损伤的保护作用及其机制 [J]. *山东医药*, 2016, 56(8): 30-32.
- [15] 刘斌钰, 刘斌钰, 李祥, 等. 紫草对重症急性胰腺炎肾组织的影响 [J]. *中药药理与临床*, 2013, 29(3): 119-122.
- [16] Anzellotti F, Capasso M, Frazzini V, et al. Olanzapine-related repetitive focal seizures with lingual dystonia [J]. *Epileptic Discord*, 2016, 18(1): 83-86.

(收稿: 2018-11-22 发表: 2019-09-30)