

乌司他丁联合连续肾脏替代疗法治疗重症急性胰腺炎的临床研究

张 瑶, 李海红, 张 虹*

牡丹江医学院红旗医院 重症医学科, 黑龙江 牡丹江 157000

摘要: **目的** 探究乌司他丁联合连续肾脏替代疗法治疗重症急性胰腺炎的临床疗效。**方法** 选取2012年3月—2015年1月牡丹江医学院红旗医院收治的重症胰腺炎患者80例,随机分为对照组和治疗组,每组各40例。对照组在基础治疗之上采用连续肾脏替代疗法。治疗组在对照组基础之上给予乌司他丁注射液20万单位/次,3次/d,加入生理盐水或5%葡萄糖溶液至50 mL持续泵入。两组均连续治疗14 d。观察两组患者的临床疗效,同时比较两组治疗前后C反应蛋白(CPR)、肿瘤坏死因子(TNF- α)、白细胞介素6(IL-6)的变化,比较两组症状体征减轻时间、实验室检查改善时间和ICU住院时间。**结果** 治疗后,两组患者的总有效率分别为65.0%、87.5%,两组比差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组CPR、TNF- α 、IL-6均显著降低,同组治疗前后差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组的下降程度优于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组患者的临床症状体征减轻时间、实验室指标改善时间以及ICU住院时间均显著短于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 乌司他丁联合连续肾脏替代疗法治疗重症急性胰腺炎具有较好的临床疗效,可降低全身炎症反应和TNF- α 、IL-6水平,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 乌司他丁注射液;连续肾脏替代疗法;重症急性胰腺炎;C反应蛋白(CPR);肿瘤坏死因子(TNF- α)

中图分类号: R975 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2015)08-0967-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2015.08.014

Clinical study on ulinastatin combine with continuous renal replacement therapy in treatment of severe acute pancreatitis

ZHANG Yao, LI Hai-hong, ZHANG Hong

Department of Critical Care Medicine, Hongqi Hospital of Mudanjiang Medical College, Mudanjiang 157000, China

Abstract: Objective To explore the clinical effects of ulinastatin combine with continuous renal replacement therapy in treatment of severe acute pancreatitis. **Methods** Patients (80 cases) with severe acute pancreatitis in Hongqi Hospital of Mudanjiang Medical College from March 2012 to January 2015 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 40 cases. Patients in control group were given continuous renal replacement therapy on the basis of foundation treatment. Patients in treatment group were iv administered with Ulinastatin Injection on the basis of the control group, three times daily, 200 000 U/time adding into saline solution or 5% glucose solution 50 mL, by iv continuous pumping. Two groups were treated for 14 d. After treatment, the efficacy was evaluated, and the changes of CPR, TNF- α , and IL-6 in two groups before and after treatment were compared. At the same time, clinical symptoms and signs relieve time, laboratory indexes improve time and stay time in ICU between two groups were compared. **Results** After treatment, the efficacies in the control and treatment groups were 65.0% and 87.5%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, CPR, TNF- α and IL-6 in two groups were significantly reduced, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And these indicators in treatment group improved better than those in the control group, with significant differences between two groups ($P < 0.05$). Clinical symptoms and signs relieve time, laboratory indexes improve time and stay time in ICU in treatment group were shorter than those in the control group, with significant differences between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Ulinastatin combine with continuous renal replacement therapy has good clinical efficacy in treatment of severe acute pancreatitis, and can reduce systemic inflammatory response and the level of TNF- α and IL-6, which has a certain clinical application value.

Key words: Ulinastatin Injection; continuous renal replacement therapy; severe acute pancreatitis; CPR; TNF- α

收稿日期: 2015-04-17

作者简介: 张 瑶 (1983—), 女, 主治医师, 研究方向是急危重病的诊断和治疗。Tel: 13614600288 E-mail: mdjzhangyao@126.com

*通信作者 张 虹, 主治医师。Tel: 13694535928 E-mail: zhanghong5928@126.com

重症急性胰腺炎占急性胰腺炎的 15%~20%，是病死率较高的急腹症，其死亡率可达到 30%~40%，导致死亡的主要原因是多器官功能衰竭^[1-2]。连续肾脏替代疗法能够稳定患者血流动力学，具有较高的溶质清除率，生物相容性较好，还可进行充分的营养支持，在临床上逐渐应用到重症急性胰腺炎的治疗中^[3]。乌司他丁具有抑制炎症介质过度释放、改善微循环，减轻各种因子对细胞的损伤的作用，近些年也常见于应用急性胰腺炎和许多重症疾病的治疗^[4]。本研究应用乌司他丁注射液联合连续肾脏替代疗法治疗重症急性胰腺炎，取得了较好的临床疗效。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2012 年 3 月—2015 年 1 月牡丹江医学院红旗医院收治的重症胰腺炎患者 80 例，其中，男 50 例，女 30 例，年龄 26~71 岁，平均年龄 (39.1 ± 4.5) 岁。所有患者诊断标准均符合《重症急性胰腺炎诊治指南》^[5]，患者临床表现在急性胰腺炎的基础上伴有脏器功能障碍，出现坏死、脓肿或假性囊肿等局部并发症，或两者兼有；腹部体征包括明显的压痛、反跳痛、肌紧张、腹胀、肠鸣音减弱或消失，可有腹部包块，偶见腰部皮下瘀斑征（Grey-Turner 征）和脐周皮下瘀斑征（Cullen 征），可有一个或多个脏器功能障碍，也可伴有严重的代谢功能紊乱、休克；实验室检查血、尿淀粉酶增高；B 超、CT 等影像学检查表明胰腺水肿。排除标准：患者合并严重的心脑血管疾病；妊娠，哺乳期妇女；患者有精神疾病，有严重的肝肾功能不全。所有患者及家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 药物

乌司他丁注射液由广东天普生化医药股份有限公司生产，规格 1 mL：5 万单位，产品批号 031407124。

1.3 分组和治疗方法

采用随机数字表法将所有患者随机分为对照组和治疗组，每组各 40 例。其中，对照组男性 25 例，女性 15 例，年龄 27~71 岁，平均年龄 (38.8 ± 4.2) 岁；暴饮暴食 4 例，高脂血症 3 例，胆结石 23 例，病因不明确 10 例。治疗组患者男性 25 例，女性 15 例，年龄 26~71 岁，平均年龄 (39.8 ± 4.6) 岁；暴饮暴食 4 例，高脂血症 4 例，胆结石 24 例，病因不明 8 例。所有患者的疾病严重程度分级均为 I~II 级。两组患者的性别组成、年龄、病因、疾病严重程度

等一般资料比较差异无统计学意义，具有可比性。

两组患者均给予禁食禁水、胃肠减压、抗感染、抑制胰酶分泌、营养支持等基础治疗，并加强重症监护。对照组在基础治疗之上采用连续肾脏替代疗法。治疗组在对照组基础之上给予乌司他丁注射剂 20 万单位/次，3 次/d，加入生理盐水或 5%葡萄糖溶液至 50 mL 中持续泵入（均从中心静脉给予）。两组均连续治疗 14 d。

1.4 临床疗效判定标准^[6]

显效：患者治疗后临床症状改善显著，体征、实验室检查及影像学检查均显著改善；有效：患者治疗后临床症状有较好的改善，体征、实验室及影像学检查显示病变减轻，血淀粉酶下降；无效：患者治疗后临床症状未改善或者加重。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

采用比浊法检测两组患者治疗前后血清 C 反应蛋白（CPR）水平；采用 ELISA 双抗体夹心法测定肿瘤坏死因子（TNF- α ）、白细胞介素 6（IL-6）的变化情况。比较两组患者治疗后的症状体征减轻时间、实验室检查改善时间和 ICU 住院时间。

1.6 不良反应

记录并比较两组患者治疗过程中有无过敏等不良反应发生情况。

1.7 统计学方法

对所有数据采用 SPSS 19.0 统计软件进行分析，计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 形式表示，采用 t 检验；计数资料用率来表示，采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，对照组患者显效 8 例，有效 18 例，总有效率为 65.0%；治疗组患者显效 12 例，有效 23 例，总有效率为 87.5%，两组总有效率比较差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表 1。

2.2 两组观察指标比较

治疗后，两组 CPR、TNF- α 、IL-6 均显著降低，同组治疗前后差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；且治疗组的下降程度优于对照组，两组比较差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表 2。

2.3 两组临床症状及体征改善情况比较

治疗组的临床症状体征减轻时间、实验室指标改善时间以及 ICU 住院时间均显著短于对照组，两组比较差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表 3。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	40	8	18	14	65.0
治疗	40	12	23	5	87.5*

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group表2 两组观察指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 40$)Table 2 Comparison on observational indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 40$)

组别	n/例	CPR/(mg·L ⁻¹)		TNF- α /(pg·mL ⁻¹)		IL-6/(pg·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	40	201.5 $\pm$ 19.3	21.4 $\pm$ 3.5*	35.3 $\pm$ 4.7	17.3 $\pm$ 2.5*	76.9 $\pm$ 7.6	45.3 $\pm$ 5.7*
治疗	40	202.6 $\pm$ 18.1	4.2 $\pm$ 1.6* [▲]	35.9 $\pm$ 5.0	11.7 $\pm$ 1.9* [▲]	77.1 $\pm$ 7.8	28.4 $\pm$ 5.1* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment表3 两组临床症状及体征改善情况比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 40$)Table 3 Comparison on improvement of clinical symptoms and signs between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 40$)

组别	症状体征减轻时间/d	实验室指标改善时间/d	ICU 住院时间/d
对照	8.4 $\pm$ 1.5	9.3 $\pm$ 1.0	21.3 $\pm$ 2.5
治疗	5.7 $\pm$ 1.7*	6.2 $\pm$ 1.2*	14.1 $\pm$ 3.1*

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group

2.4 两组不良反应

两组在治疗过程中均无过敏等不良反应发生。

3 讨论

随着人民生活水平的提高,人们的饮食结构也在发生改变,重症急性胰腺炎的发病率有上升的趋势,已经成为目前消化内科常见的、病情较危重的急性病^[7]。重症急性胰腺炎的临床表现主要有剧烈的腹痛、恶心呕吐,严重患者可发生休克、肾功能障碍、呼吸功能障碍、全身炎症综合征以及多器官功能障碍综合征,甚至可导致死亡^[8]。重症急性胰腺炎的主要发病机制是胰腺分泌的胰液对胰腺自身组织及周围组织的自身消化作用。正常情况下,胰酶存在的主要形式是酶原,一旦机体的防御功能遭到破坏,胰腺内的腺泡破裂,可在较短的时间内释放出大量的胰酶,脂肪酶、蛋白水解酶、胶原酶等酶解系统被激活,造成炎症介质的扩散;损伤血管壁,导致出血;坏死的组织扩散,可在胰腺附近形成坏死区域^[9]。重症急性胰腺炎造成全身炎症反应的过程中,炎症因子起着重要作用。受损的胰腺组织激活巨噬细胞,导致大量的炎症介质被释放出来,

进而促使机体免疫功能紊乱,被认为是造成全身炎症反应综合征和多器官功能衰竭的主要机制^[10]。

连续肾脏替代疗法是较新的肾脏替代疗法,具有特有的优势,不仅能够超滤患者体内的液体,纠正机体内环境的酸碱平衡紊乱,清除肌酐,还能滤过小分子物质;此外还可借助滤过膜清除一部分大分子物质,治疗效果较好,且尽早治疗效果较满意^[11-13]。乌司他丁是一种胰蛋白酶抑制剂,是由欧洲科学家于1909年从男性尿液中分离纯化的酸性糖蛋白。乌司他丁能够明显降低弹性蛋白酶、胰蛋白酶、透明质酸酶等活性,降低各种水解酶对患者组织器官的损害,因此在水解酶外溢、溶酶体膜破裂等引发的疾病治疗中有较好的疗效,也可适用于重症急性胰腺炎的治疗^[14]。

本研究中治疗组患者的总有效率、CPR和各炎症因子水平、临床指标以及ICU住院时间等均优于对照组,考虑原因为乌司他丁能够拮抗细胞毒性蛋白和氧自由基,减轻全身性炎症反应;还能抗休克、抗感染,减轻患者病程加重;可降低氧自由基的释放,并抑制患者体内TNF- α 的释放;乌司他丁还能

在减少促炎因子的同时增加抗炎因子,迅速终止炎症反应的“瀑布效应”,降低重症急性胰腺炎发生全身炎症反应和多器官功能衰竭综合征的概率。

综上所述,乌司他丁联合连续肾脏替代疗法治疗重症急性胰腺炎具有较好的临床疗效,可降低全身炎症反应和TNF- α 、IL-6水平,值得在临床上进一步推广和应用。

参考文献

- [1] 杨 军,顾元龙,姜东林,等.早期急性重症胰腺炎患者肠黏膜屏障失功能与免疫应答的相关性研究[J].中华肝胆外科杂志,2014,20(4):269-273.
- [2] Miyoshi H, Uehida K, Taniguchi T, *et al.* Circulating naive and CD₄CD₂₅ high regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis [J]. *Pancreas*, 2008, 36(2): 133-140.
- [3] 李瑞果. CRRT 在重症急性胰腺炎患者中的临床应用与观察 [J]. 中国现代药物应用, 2015(2): 79-80.
- [4] 杨振林,郑树森,朱 峰,等.两种不同途径应用乌司他丁治疗重症急性胰腺炎的疗效观察 [J]. 中华肝胆外科杂志,2005,11(2):101-103.
- [5] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组.重症急性胰腺炎诊治指南 [J]. 中华外科杂志,2007,45(11):727-729.
- [6] 吴 杰,梁英姿.乌司他丁与奥曲肽联合治疗重症急性胰腺炎 41 例的临床研究 [J]. 国际医药卫生导报,

2009,15(2):59-61.

- [7] 陈 健,黄 莹,王 磊,等.乌司他丁对急性重症胰腺炎患者血清 ZO-1、occludin、IL-18 水平影响的多中心研究 [J]. 中国生化药物杂志,2014,34(5):101-103.
- [8] Hostle E A, Dhondt A. Clinical review: use of renal replacement therapies in special groups of ICU patients [J]. *Crit Care*, 2012, 16(1): 201.
- [9] 姚红兵,曾荣城,文明波,等.早期肠内营养与延迟肠内营养治疗重症急性胰腺炎的临床疗效比较 [J]. 实用医学杂志,2014(14):2231-2233.
- [10] 卢世云,潘秀珍.重症急性胰腺炎发病机制研究现状 [J]. 世界华人消化杂志,2011,19(23):2421-2425.
- [11] Dichtwald S, Weinbroum A A, Sorkine P, *et al.* Metformin-associated lactic acidosis following acute kidney injury. Efficacious treatment with continuous renal replacement therapy [J]. *Diabet Med*, 2012, 29(2): 245-250.
- [12] Regueira T, Andresen M, Mercado M, *et al.* Physiopathology of acute renal failure during sepsis [J]. *Med Intensiva*, 2011, 35(7): 424-432.
- [13] 邱合信.连续性肾脏替代治疗联合血液灌流对重症急性胰腺炎的治疗作用 [J]. 中国现代药物应用,2014(4):152-153.
- [14] 倪红英,方 强,章云涛,等.乌司他丁对重症脓毒症患者炎症反应的影响及疗效评价 [J]. 中国急救医学,2008,28(4):342-345.