

清胰利胆颗粒联合乌司他丁和生长抑素治疗急性重症胰腺炎的临床研究

王 军

海南医学院附属医院 急危重症医学部 创伤医学中心, 海南 海口 571200

摘要:目的 探讨清胰利胆颗粒联合乌司他丁和生长抑素治疗急性重症胰腺炎的临床疗效。方法 选取2015年3月—2016年3月在海南医学院附属医院接受治疗的急性胰腺炎患者88例,根据治疗方案的差别分为对照组和治疗组,每组各44例。对照组给予注射用乌司他丁,10万U微量泵24h持续输入;同时给予注射用生长抑素,6mg/d,微量泵24h持续输入。治疗组在对照组基础上口服清胰利胆颗粒,1袋/次,3次/d。两组患者均治疗7d。观察两组患者的临床疗效,比较两组的临床症状消失时间、炎症因子、淀粉酶(AMS)、脂肪酶(LPS)和对氧磷酶1(PON1)的变化。结果 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为81.82%、95.45%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,治疗组腹胀、腹痛、恶心呕吐及腹膜刺激征消失时间明显短于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者血清肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)的水平均显著降低,而白细胞介素-10(IL-10)的水平明显升高,同组治疗前后差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标的改善程度明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者AMS和LPS水平显著降低,而PON1水平明显升高,同组治疗前后差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标的改善程度明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。结论 清胰利胆颗粒联合乌司他丁和生长抑素治疗急性重症胰腺炎疗效显著,可明显改善患者临床症状,降低血清炎症因子水平,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 清胰利胆颗粒;注射用乌司他丁;注射用生长抑素;急性重症胰腺炎;炎症因子

中图分类号: R975 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2016)09-1477-05

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2016.09.037

Clinical study on Qingyi Lidan Granula combined with ulinastatin and somatostatin in treatment of severe acute pancreatitis

WANG Jun

Trauma Medical Center, Department of Emergency and Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 571200, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Qingyi Lidan Granula combined with ulinastatin and somatostatin in treatment of severe acute pancreatitis. **Methods** Patients (88 cases) with severe acute pancreatitis in the Affiliated Hospital of Hainan Medical University from March 2015 to March 2016 were enrolled in this study. According to the different treatment plans, patients were divided into the control and treatment groups, and each group had 44 cases. Patients in the control group were given Ulinastatin for injection, micro pump infusion of 100 000 U for 24 h. And patients in the control group were given Somatostatin for injection, micro pump infusion of 6 mg/d for 24 h. Patients in the treatment group were po administered with Qingyi Lidan Granula on the basis of the control group, 1 bag/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 7 d. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the changes of clinical symptoms disappearance time, inflammatory factors, AMS, LPS, and PON1 in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 81.82% and 95.45%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the disappearance time of abdominal distension, abdominal pain, nausea and vomiting, and peritoneal irritation in the treatment group were shorter than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of TNF- α , IL-6, and IL-6 in two groups were significantly decreased, but the levels of IL-10 in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in

收稿日期: 2016-05-24

作者简介: 王 军 (1975—), 男, 本科, 主治医师, 研究方向为多发伤, 胸部腹部创伤。Tel: 13136095848 E-mail: wangj19751@163.com

the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of AMS and LPS in two groups were significantly decreased, but the levels of PON1 in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$).

Conclusion Qingyi Lidan Granula combined with ulinastatin and somatostatin has the clinical curative effect in treatment of severe acute pancreatitis, and could significantly improve clinical symptoms, reduce the level of serum inflammatory factors, which has a certain clinical application value.

Key words: Qingyi Lidan Granula; Ulinastatin for injection; Somatostatin for injection; severe acute pancreatitis; inflammatory factors

急性重症胰腺炎是消化系统常见的一种急腹症, 多为胆道疾病、酗酒和不合理的饮食习惯而导致的, 此病具有起病急、病情严重、进展迅速及病死率高等特点, 必须采取及时有效的方法来控制炎症反应, 降低死亡率^[1]。研究显示, 急性重症胰腺炎的病死率高达 20.8%^[2]。因此, 寻找安全有效的一种措施, 对提高患者生存质量是极为重要的。乌司他丁具有抑制胰蛋白酶及多种蛋白酶水解作用, 还可抑制溶酶体酶释放以及清除氧自由基和抑制炎症因子释放等作用^[3]。生长抑素具有抑制胰酶分泌, 降低血小板活性因子释放, 进而使肝脏吞噬细胞被激活, 以及增加功能性毛细血管密度, 使胰腺毛细血管血流速度得以改善, 起到减轻炎症反应和减轻胰腺组织损害的目的^[4]。清胰利胆颗粒具有舒肝利胆、行气解郁、解毒通便及活血止痛等作用^[5]。基于上述药物作用, 本研究对急性重症胰腺炎患者采用清胰利胆颗粒联合乌司他丁和生长抑素进行治疗, 取得了满意疗效。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2015 年 3 月—2016 年 3 月在海南医学院附属医院接受治疗的急性胰腺炎患者 88 例进行回顾性分析, 所有患者均符合急性重症胰腺炎诊断标准^[6]。其中男 45 例, 女 43 例; 年龄 31~66 岁, 平均 (52.48 ± 2.47) 岁; 发病到入院时间 1~7 h, 平均 (3.41 ± 0.45) h; 病情严重程度经急性生理和慢性健康评估 (APACHE) II 的评分为 9~15 分, 平均 (12.39 ± 2.78) 分。

排除标准: (1) 伴有胆道梗阻、自身免疫系统疾病等影响疗效者; (2) 严重肝肾功能不全者; (3) 胰腺假性囊肿或胰腺癌者; (4) 妊娠及哺乳期妇女; (5) 具有手术指征者; (6) 对研究药物过敏者; (7) 患有精神疾病及不配合治疗者; (8) 未签署知情同意书者。

1.2 药物

清胰利胆颗粒由吉林省抚松制药股份有限公司生产, 规格 10 g/袋, 产品批号 150208; 注射用乌司他丁由广东天普生化医药股份有限公司生产, 规格 100 000 U/支, 产品批号 1502014; 注射用生长抑素由康哲(湖南)制药有限公司生产, 规格 3 mg/支, 产品批号 150216。

1.3 分组和治疗方法

所有患者根据治疗方案的差别分为对照组和治疗组, 每组各 44 例。其中对照组男 23 例, 女 21 例; 年龄 32~66 岁, 平均 (52.48 ± 2.47) 岁; 发病到入院时间 2~7 h, 平均 (3.41 ± 0.45) h; 病情严重程度经 APACHE II 的评分为 9~14 分, 平均 (12.34 ± 2.73) 分。治疗组男 22 例, 女 22 例; 年龄 31~65 岁, 平均 (52.45 ± 2.46) 岁; 发病到入院时间 1~6 h, 平均 (3.38 ± 0.43) h; 病情严重程度经 APACHE II 的评分为 9~15 分, 平均 (12.36 ± 2.75) 分。两组患者一般临床资料间比较没有明显差别, 具有可比性。

所有患者入院后均给予禁食水、持续胃肠减压、抑酸、营养支持及纠正水、电解质和酸碱平衡等常规治疗。对照组给予注射用乌司他丁, 100 000 U 微量泵 24 h 持续输入; 同时给予注射用生长抑素, 6 mg/d, 微量泵 24 h 持续输入。治疗组在对照组基础上口服清胰利胆颗粒, 1 袋/次, 3 次/d。两组患者均治疗 7 d。

1.4 临床疗效评价标准^[6]

治疗后患者临床症状及体征完全消失, 实验室检查及 CT 检查均正常为治愈; 治疗后患者临床症状及体征较治疗前明显缓解, 实验室检查及 CT 检查均正常为显效; 治疗后患者临床症状及体征较治疗前有所缓解, CT 检查提示炎症反应消失面积大于 50%为有效; 治疗后患者临床症状及体征没有改善甚至加重为无效。

总有效率 = (治愈 + 显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

观察两组患者治疗后腹胀、腹痛、恶心呕吐及腹膜刺激征等临床症状完全恢复的时间；采用全自动生化分析仪对两组患者治疗前后血清淀粉酶(AMS)、血清脂肪酶(LPS)进行测定；采用自动化检测法对血清中对氧磷酶1(PON1)活性进行检测；采用酶联免疫吸附法检测两组患者治疗前后肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)、白细胞介素-10(IL-10)水平。

1.6 不良反应

观察两组患者在用药后可能出现的皮疹、恶心呕吐、乏力、腹泻、头痛等药物不良反应情况。

1.7 统计分析

采用SPSS 19.0软件进行统计分析，连续变量分析使用t检验，率的比较选用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，对照组治愈12例，显效16例，有效

8例，总有效率为81.82%；治疗组治愈18例，显效14例，有效10例，总有效率为95.45%，两组总有效率比较差异有统计学意义($P < 0.05$)，见表1。

2.2 两组临床症状消失时间比较

治疗后，治疗组腹胀、腹痛、恶心呕吐及腹膜刺激征消失时间明显短于对照组，两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)，见表2。

2.3 两组血清炎症因子比较

治疗后，两组患者血清IL-6、IL-8、TNF- α 的水平均显著降低，而IL-10的水平明显升高，同组治疗前后差异有统计学意义($P < 0.05$)；且治疗组这些观察指标的改善程度明显优于对照组，两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)，见表3。

2.4 两组AMS、LPS和PON1比较

治疗后，两组患者AMS和LPS水平显著降低，而PON1水平明显升高，同组治疗前后差异有统计学意义($P < 0.05$)；且治疗组这些观察指标的改善程度明显优于对照组，两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)，见表4。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	治愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	44	12	16	8	8	81.82
治疗	44	18	14	10	2	95.45*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组临床症状消失时间比较 ($\bar{x} \pm s, n = 44$)

Table 2 Comparison on clinical symptoms disappearance time between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 44$)

组别	临床症状消失时间/d			
	腹胀	腹痛	恶心呕吐	腹膜刺激征
对照	4.12 \pm 0.43	3.24 \pm 0.46	3.72 \pm 0.28	4.16 \pm 0.33
治疗	2.32 \pm 0.34*	1.65 \pm 0.22*	2.07 \pm 0.25*	1.83 \pm 0.21*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表3 两组血清炎症因子比较 ($\bar{x} \pm s, n = 44$)

Table 3 Comparison on serum inflammatory factors between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 44$)

组别	观察时间	IL-6/(ng·mL ⁻¹)	IL-8/(ng·mL ⁻¹)	IL-10/(ng·mL ⁻¹)	TNF- α /(ng·mL ⁻¹)
对照	治疗前	85.41 \pm 6.38	97.41 \pm 7.31	28.42 \pm 5.41	42.49 \pm 5.92
	治疗后	43.26 \pm 3.38*	49.47 \pm 4.76*	64.42 \pm 7.24*	28.37 \pm 4.38*
治疗	治疗前	85.38 \pm 6.35	97.37 \pm 7.26	28.38 \pm 5.34	42.46 \pm 5.85
	治疗后	30.32 \pm 3.26* [▲]	35.36 \pm 4.62* [▲]	81.32 \pm 7.54* [▲]	18.58 \pm 3.63* [▲]

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4 两组 AMS、LPS 和 PON1 比较 ($\bar{x} \pm s, n = 44$)
Table 4 Comparison on AMS, LPS and PON1 between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 44$)

组别	观察时间	AMS/(U·L ⁻¹)	LPS/(U·L ⁻¹)	PON1/(U·L ⁻¹)
对照	治疗前	113.16±8.51	133.54±9.53	341.48±55.32
	治疗后	26.67±4.28*	81.26±7.63*	496.79±81.85*
治疗	治疗前	112.52±8.43	133.42±9.48	341.53±55.35
	治疗后	14.25±3.14*▲	60.48±7.25*▲	568.63±82.49*▲

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

2.5 两组患者不良反应情况比较

两组患者在治疗过程中均未出现皮疹、恶心呕吐、乏力、腹泻、头痛等药物相关不良反应情况。

3 讨论

急性重症胰腺炎是消化系统常见的一种急腹症, 多为胆道疾病、酗酒和不合理的饮食习惯而导致的全身急性炎症反应综合征^[7]。急性重症胰腺炎具有起病急、病情严重、进展迅速及病死率高等特点, 临床上主要以抗感染、抑制胰酶分泌、减轻临床症状及控制并发症等进行常规治疗, 虽然具有一定的临床效果, 但整体疗效较差, 很难迅速改善患者临床症状。因此, 寻找安全有效的一种措施, 对提高患者生存质量是极为重要的。

乌司他丁是从健康人尿中提炼出来的一种广谱胰酶抑制剂, 对胰蛋白酶具有强效的抑制作用, 可抑制多种蛋白酶水解作用, 还可抑制溶酶体酶释放以及清除氧自由基和抑制炎症因子释放等作用, 进而使急性重症胰腺炎进展得到控制, 使患者临床症状得以缓解^[3]。生长抑素是一种环状多肽, 具有抑制胰酶分泌, 降低血小板活性因子释放, 进而使肝脏吞噬细胞被激活, 以及增加功能性毛细血管密度, 使胰腺毛细血管血流速度得以改善, 起到减轻炎症反应和减轻胰腺组织损害的目的^[4]。清胰利胆颗粒是由牡蛎、赤芍、大黄、金银花、牡丹皮、姜黄、延胡索(醋制)及柴胡等中药经现代工艺制成的中药制剂, 具有舒肝利胆、行气解郁、解毒通便及活血止痛等作用^[5]。基于上述药物作用, 本研究对急性重症胰腺炎患者采用清胰利胆颗粒联合乌司他丁和生长抑素进行治疗, 取得了满意疗效。

急性重症胰腺炎的严重程度是由机体炎症反应所决定的, 而机体的炎症反应是由多种细胞因子共同参与的。IL-6 是由巨噬细胞、淋巴细胞及上皮细胞等产生的一种白细胞趋化因子, 是炎症反应的重

要递质之一, 在炎症反应中表现为对多种细胞的促炎作用和诱导急性反应蛋白生成, 在胰腺细胞凋亡中起重要作用, 并与急性重症胰腺炎的严重程度呈正相关^[8]。IL-8 是由单核细胞进而血管内皮细胞等产生的, 其表达水平与病情进展有着密切关系, 其参与炎症反应和免疫调节, 在炎症反应中可促进中性粒细胞和 T 淋巴细胞聚集与活化, 可作为判断急性重症胰腺炎的严重程度的一个指标^[9]。IL-10 为细胞因子合成的抑制因子, 属于抗炎因子, 具有调节免疫和抗炎作用, 可下调由单核-巨噬细胞合成分泌的 IL-6、IL-8 及 TNF- α 等细胞因子, 可减轻炎症反应^[10]。TNF- α 是由单核巨噬细胞合成和分泌的, 有着杀伤和抑制肿瘤细胞、抗感染、增强中性粒细胞吞噬功能及促进 T 细胞增殖和分化等多种生物活性, TNF- α 为炎症标志物之一, 通过病原体的刺激会触发细胞因子的级联反应, 导致中性粒细胞及单核细胞等黏附和浸润^[11]。当胰腺发生炎症反应时胰腺腺泡细胞通透性发生改变, 脂肪酶和淀粉酶被释放入血, 导致血清中脂肪酶和淀粉酶水平上升, 因此脂肪酶和淀粉酶也是目前急性胰腺炎诊断常用的生化指标^[12]。PON1 是一种由肝脏合成的与高密度脂蛋白结合的芳香酯酶, 兼有抗氧化酶和抗炎症因子功能, 对机体抗氧化、氧化平衡及抗炎等至关重要^[13]。本研究中, 治疗后两组患者血清 TNF- α 、IL-6、IL-8、AMS 和 LPS 水平均较同组治疗前明显降低, 而 IL-10 水平和 PON1 活性均高于同组治疗前, 但治疗组的上述指标改善的更为显著 (P<0.05), 说明清胰利胆颗粒联合乌司他丁和生长抑素可明显降低急性重症胰腺炎患者机体炎性反应。此外, 治疗组与对照组的总有效率分别为 95.45%、81.82%, 两组比较差异具有统计学意义 (P<0.05)。治疗后, 治疗组相关临床症状恢复时间早于对照 (P<0.05)。两组在不良反应发生率上比较没有明显差别。说明

急性重症胰腺炎采用清胰利胆颗粒联合乌司他丁和生长抑素治疗效果确切。

综上所述,清胰利胆颗粒联合乌司他丁和生长抑素治疗急性重症胰腺炎疗效显著,可明显改善患者临床症状,降低血清炎性因子水平,值得临床推广应用。

参考文献

[1] 冯睿智,吕建琴,潘慧,等.重症急性胰腺炎胰腺感染的危险因素研究进展 [J]. 华西医学, 2014, 29(12): 2391-2393.

[2] 汪明飞.重症急性胰腺炎患者死亡的相关危险因素分析 [J]. 现代预防医学, 2011, 38(16): 3174-3175.

[3] 金晓琳.乌司他汀治疗急性胰腺炎的疗效评价 [J]. 临床医学, 2013, 33(9): 75-76.

[4] 白建刚,饶红霞.生长抑素临床应用进展 [J]. 中国药事, 2008, 22(9): 823-824.

[5] 白俊超.清胰利胆颗粒联合醋酸奥曲肽治疗重症胰腺50例 [J]. 中国卫生产业, 2011, 8(8): 41.

[6] 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) [J]. 中华肝胆外科杂志, 2015, 21(1): 1-4.

[7] 芦波,钱家鸣.重症急性胰腺炎病因及发病机制研究进展 [J]. 中国实用外科杂志, 2012, 32(7): 590-592.

[8] Sinha A, Cader R, Akshintala V S, et al. Systemic inflammatory response syndrome between 24 and 48 h after ERCP predicts prolonged length of stay in patients with post-ERCP pancreatitis: a retrospective study [J]. *Pancreatology*, 2015, 15(2): 105-110.

[9] 林瑶光,覃锦耀,陈远能,等.重症急性胰腺炎血清IL-6、IL-8和T细胞亚群的变化及临床意义 [J]. 医师进修杂志, 2001, 24(11): 26-27.

[10] Sit M, Aktas G, Yilmaz E E, et al. Effects of the inflammatory response on serum omentin levels in early acute and chronic pancreatitis [J]. *Clin Ter*, 2014, 165(2): e148-e152.

[11] 华锋. TNF- α 在抗感染中的作用 [J]. 南昌大学学报: 医学版, 2012, 52(5): 96-99.

[12] 李锡敬,陈艳芝,许柳芹.血清淀粉酶和脂肪酶联合检测在急性胰腺炎诊断中的应用 [J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(21): 2503-2504.

[13] Mackness B, Mackness M. Anti-inflammatory properties of paraoxonase-1 in atherosclerosis [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2010, 660(10): 143-151.