

卡托普利治疗重症急性胰腺炎肺损伤的临床研究

王 静¹, 赵 亮^{2*}

1. 鄂东医疗集团黄石市中心医院(湖北理工学院附属医院)普爱院区 消化内科, 湖北 黄石 435000

2. 鄂东医疗集团黄石市中心医院(湖北理工学院附属医院)普爱院区 腹部肿瘤外科, 湖北 黄石 435000

摘 要: **目的** 观察卡托普利治疗重症急性胰腺炎肺损伤的临床疗效。**方法** 选取2014年4月—2016年3月鄂东医疗集团黄石市中心医院收治的重症急性胰腺炎肺损伤患者82例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各41例。对照组给予常规治疗, 包括禁饮禁食, 补液, 维持水、电解质及酸碱平衡, 持续胃肠减压, 抑制胰酶分泌, 防治胰腺继发感染, 静脉营养支持。治疗组在对照组基础上静脉滴注卡托普利注射液, 50 mg 加入到0.9%氯化钠溶液100 mL中, 1次/d。两组患者均连续治疗7 d。观察两组的临床疗效, 比较两组肺功能指标、白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为80.5%、92.7%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组血氧分压(PaO₂)和PaO₂/吸入氧浓度(FiO₂)均显著升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的升高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IL-6和TNF- α 均显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的下降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** 卡托普利治疗重症急性胰腺炎肺损伤具有较好的临床疗效, 能改善肺功能, 降低炎症因子, 安全性较好, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 卡托普利注射液; 重症急性胰腺炎; 肺损伤; 肺功能指标; 白细胞介素-6; 肿瘤坏死因子- α

中图分类号: R974

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2016)12-2009-04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2016.12.032

Clinical study on captopril in treatment of severe acute pancreatitis associated lung injury

WANG Jing¹, ZHAO Liang²

1. Department of Gastroenterology, Puai Hospital District, Huangshi Central Hospital, Edong Healthcare Group (Affiliated Hospital of Hubei Polytechnic University), Huangshi 435000, China

2. Department of Surgical Oncology, Puai Hospital District, Huangshi Central Hospital, Edong Healthcare Group (Affiliated Hospital of Hubei Polytechnic University), Huangshi 435000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of captopril in treatment of severe acute pancreatitis associated lung injury. **Methods** Patients (82 cases) with severe acute pancreatitis associated lung injury in Huangshi Central Hospital of Edong Healthcare Group from April 2014 to March 2016 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 41 cases. Patients in the control group were given conventional treatment, including fasting, fluid infusion, maintain water, electrolyte and acid-base balance, continuous gastrointestinal decompression, inhibiting pancreatic secretion, prevention and treatment of secondary infection of the pancreas, and parenteral nutrition support. Patients in the treatment group were iv administered with Captopril Injection on the basis of the control group, 50 mg added into normal saline 100 mL, once daily. Patients in two groups were treated for 7 d. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and lung function indexes, IL-6, and TNF- α in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 80.5% and 92.7%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, PaO₂ and PaO₂/FiO₂ 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 higher than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After

收稿日期: 2016-05-27

作者简介: 王 静 (1977—), 女, 本科, 主治医师, 研究方向为消化内科。Tel: (0714)3062078 E-mail: fangzhi198012@163.com

*通讯作者 赵 亮 (1977—), 男, 本科, 主治医师, 研究方向为腹部肿瘤外科疾病的诊疗。Tel: (0714)3062078

treatment, IL-6 and TNF- α in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Captopril has clinical curative effect in treatment of severe acute pancreatitis associated lung injury, can improve lung function, decrease inflammatory factors, with good safety, which has a certain clinical application value.

Key words: Captopril Injection; severe acute pancreatitis; lung injury; lung function index; IL-6; TNF- α

重症急性胰腺炎是一种临床常见的消化内科急症,其起病急、进展快,如果救治不及时会损伤机体多个器官^[1],在胰外器官早期损伤中,尤以急性肺损伤最为突出,约有 65% 的重症急性胰腺炎患者死于急性肺损伤。重症急性胰腺炎致急性肺损伤的机制极其复杂,其中炎性介质级联放大效应导致的全身炎症反应综合征是肺损伤的主要原因^[2]。重症急性胰腺炎急性肺损伤的治疗手段有限,目前主要是对症治疗,因此研究出新的针对性治疗策略是临床工作者努力的方向^[3]。卡托普利是血管紧张素转换酶抑制剂,临床主要用于降压治疗,但临床使用中观察到卡托普利抑制脂质过氧化反应、清除氧自由基、减轻组织水肿及炎性渗出、降低肺动脉高压、增加肺顺应性,对急性肺损伤具有保护作用^[4]。本研究观察了卡托普利辅助治疗对重症胰腺炎致急性肺损伤的保护作用,以此为重症胰腺炎肺损伤治疗提供有效的临床依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 4 月—2016 年 3 月鄂东医疗集团黄石市中心医院收治的重症急性胰腺炎肺损伤患者 82 例,重症急性胰腺炎诊断参照《中国急性胰腺炎多学科诊治(MDT)共识意见(草案)》^[5],急性肺损伤诊断参照《急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征的诊断标准(草案)》^[6]。其中男 39 例,女 43 例;年龄 21~72 岁,平均 (41.7 ± 8.6) 岁;病程 8.4~29.4 h,平均 (18.9 ± 4.5) h;急性生理与慢性健康评分(APACHE II 评分)为 (17.0 ± 3.6) 分;急性胰腺炎严重程度估计指标(Ranson 评分)为 (5.4 ± 1.6) 分。本研究的所有操作均经过本院伦理委员会的批准,所有患者知情并签署知情同意书。

排除标准:(1)既往有心、脑、肝、肾等脏器严重功能障碍者;(2)伴发胰腺坏死、假性囊肿、胰腺脓肿等需要外科手术治疗者;(3)肺结核、急慢性肺部炎症性疾病者;(4)伴发肿瘤患者。

1.2 药物

卡托普利注射液由常州制药厂有限公司生产,

规格 1 mL:25 mg,产品批号 20131206。

1.3 分组和治疗方法

所有患者使用数字法随机分为对照组和治疗组,每组各 41 例。对照组男 20 例,女 21 例;年龄 21~70 岁,平均 (41.6 ± 8.5) 岁;病程 8.4~28.5 h,平均 (18.7 ± 4.3) h;APACHE II 评分为 (17.1 ± 3.8) 分;Ranson 评分为 (5.3 ± 1.5) 分;治疗组男 19 例,女 22 例;年龄 24~72 岁,平均 (42.3 ± 8.8) 岁;病程 8.6~29.4 h,平均 (19.1 ± 4.6) h;APACHE II 评分为 (16.9 ± 3.5) 分;Ranson 评分为 (5.6 ± 1.7) 分。两组患者在性别、年龄、病程、APACHE II 评分和 Ranson 评分方面无统计学差异,具有可比性。

对照组给予常规治疗,包括禁饮禁食,补液,维持水、电解质及酸碱平衡,持续胃肠减压,抑制胰酶分泌,防治胰腺继发感染,静脉营养支持。治疗组在对照组基础上静脉滴注卡托普利注射液,50 mg 加入到 0.9%氯化钠溶液 100 mL 中,1 次/d。两组患者均连续治疗 7 d。

1.4 临床疗效评价标准^[6]

显效:临床症状、体征消失,肺功能指标血氧分压(PaO_2)和氧合指数 $[\text{PaO}_2/\text{吸入氧浓度}(\text{FiO}_2)]$ 恢复正常;有效:临床症状、体征显著减轻, PaO_2 和 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 显著改善;无效:临床症状、体征以及 PaO_2 和 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 无改善,甚至恶化。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

在治疗前后抽取桡动脉血 5 mL,使用 IL-1400 型全自动血气分析仪检测动脉 PaO_2 和 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$;在治疗前后清晨取空腹静脉血 2 mL,1 500×g 离心 10 min,上层血清采用酶联免疫吸附实验(ELISA)检测白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α),测定试剂盒均购于武汉博士德公司,并严格按照试剂盒说明书操作,全自动生化分析仪使用日本岛津公司 CL-770。

1.6 统计分析

应用 SPSS 16.0 软件处理数据。计量资料采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 17 例, 有效 16 例, 总有

效率为 80.5%; 治疗组显效 23 例, 有效 15 例, 总有效率为 92.7%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

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	41	17	16	25	80.5
治疗	41	23	15	8	92.7*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.2 两组肺功能指标比较

治疗后, 两组 PaO_2 和 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 均显著升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的升高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 2。

2.3 两组 IL-6 和 TNF- α 比较

治疗后, 两组 IL-6 和 TNF- α 均显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的下降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。

表 2 两组肺功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 41$)

Table 2 Comparison on lung function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 41$)

组别	观察时间	PaO_2/mmHg	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2/\text{mmHg}$
对照	治疗前	43.16 ± 8.23	217.63 ± 42.18
	治疗后	$68.22 \pm 9.27^*$	$321.36 \pm 51.25^*$
治疗	治疗前	42.84 ± 8.35	212.94 ± 41.87
	治疗后	$79.65 \pm 10.32^{*\Delta}$	$383.12 \pm 58.33^{*\Delta}$

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\Delta P < 0.05$
(1 mmHg=133 Pa)

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group after treatment (1 mmHg=133 Pa)

表 3 两组 IL-6 和 TNF- α 比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 41$)

Table 3 Comparison on IL-6 and TNF- α between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 41$)

组别	观察时间	IL-6/($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	TNF- α /($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)
对照	治疗前	46.25 ± 8.16	59.63 ± 10.27
	治疗后	$30.25 \pm 6.23^*$	$41.23 \pm 6.18^*$
治疗	治疗前	45.93 ± 8.14	58.48 ± 10.15
	治疗后	$21.58 \pm 4.46^{*\Delta}$	$32.04 \pm 6.62^{*\Delta}$

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\Delta P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 两组治疗后临床不良反应的比较

在治疗过程中, 对照组头晕 1 例、恶心 2 例、胃肠道不适 1 例, 不良反应发生率为 9.8%; 治疗组头痛 2 例、恶心 1 例、皮疹 1 例、胸闷 1 例, 不良反应发生率为 12.2%, 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

重症急性胰腺炎是一种严重的全身炎症反应综合征, 炎症常常损伤肺、肝、肾和肠道等胰腺外器官, 多器官损伤后导致病情更为复杂, 死亡率增加, 目前的治疗趋势是采用非手术的综合治疗, 纠正内稳态失调, 防止继发性的胰腺外器官损伤^[7]。重症急性胰腺炎发病机制至今还未完全阐明, 局部损伤释放大量的活性氧, 产生氧自由基引起炎症细胞、炎性介质等激活, 导致了炎症的级联扩增, 被认为在疾病损伤进展过程中发挥着关键作用^[8]。重症急性胰腺炎诱发肺损伤的机制有: 内毒素破坏微循环或者直接损伤血管内皮细胞, 血管通透性增加, 促进肺水肿的形成, 诱发组织细胞的低氧血症; 激发的炎性因子和氧自由基诱导白细胞和血小板与内皮的黏附损伤肺泡毛细血管内皮细胞, 影响血氧交换^[2]。IL-6 和 TNF- α 是体内经典的炎症反应因子, 本研究显示卡托普利治疗组治疗后患者 IL-6 和 TNF- α 显著低于对照组, 说明了卡托普利显著抑制重症急性胰腺炎所诱发的“瀑布样炎症级联反应”, 刘红梅^[9]在急性肺损伤大鼠的模型中也发现了卡托普利可以通过减低炎性因子 TNF- α 和 IL-8, 发挥肺损伤保护作用。本研究中肺功能指标检测显示治疗组对 PaO_2 和 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 的升高作用显著优于对照组, 说明了卡托普利有利于重症急性胰腺炎肺损伤的恢复, 对炎症反应的抑制作用可能是其发挥重症急性胰腺炎肺损伤保护作用的主要机制。

重症急性胰腺炎的胰腺外器官损伤必然会加重患者病情,增加临床治疗的难度,本研究的临床疗效分析显示治疗组有效率显著高于对照组,说明了卡托普利在保护重症急性胰腺炎肺损伤的同时也促进了患者的恢复以及临床疗效的提高。李顺乐等^[10]在重症急性胰腺炎肺损伤大鼠模型中发现卡托普利通过清除氧自由基、抑制炎症细胞因子的表达,来发挥肺损伤保护作用。药物的安全性是阻止临床使用的关键因素,本研究两组治疗过程中未出现严重的不良反应或毒副作用,安全性评价显示治疗组临床不良反应发生率与对照组无显著性差异,说明了卡托普利在重症急性胰腺炎临床治疗安全性方面也有一定的保障。

综上所述,卡托普利治疗重症急性胰腺炎肺损伤具有较好的临床疗效,能改善肺功能,降低炎性因子,安全性较好,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] Gasparović V, Daković K, Gornik I, *et al.* Severe acute pancreatitis as a part of multiple dysfunction syndrome [J]. *Coll Antropol*, 2014, 38(1): 125-128.
- [2] 赵翠娟, 陈吉, 崔宏, 等. 重症急性胰腺炎合并肺损伤相关发病机制 [J]. 国际消化病杂志, 2014, 34(5): 320-322.
- [3] 周璨, 齐海宇, 阴宏. 重症急性胰腺炎的治疗 [J]. 中国医刊, 2016, 51(3): 25-27.
- [4] 何晓静, 邱枫, 肇丽梅. 卡托普利对急性肺损伤大鼠的保护作用 [J]. 中国医院药学杂志, 2010, 30(18): 1583-1586.
- [5] 中国医师协会胰腺病学专业委员会. 中国急性胰腺炎多学科诊治(MDT)共识意见(草案) [J]. 中国实用内科杂志, 2015, 35(12): 1004-1010.
- [6] 中华医学会呼吸病学分会. 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征的诊断标准(草案) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2002, 14(3): 161.
- [7] Jaipuria J, Bhandari V, Chawla A S, *et al.* Intra-abdominal pressure: Time ripe to revise management guidelines of acute pancreatitis [J]. *World J Gastrointest Pathophysiol*, 2016, 7(1): 186-198.
- [8] 李奇智, 吴新民, 郭亚民. 相关细胞因子在重症急性胰腺炎相关肺损伤中的作用 [J]. 中国普外基础与临床杂志, 2011, 18(3): 258-260.
- [9] 刘红梅. 卡托普利对急性肺损伤大鼠 TNF- α 、IL-8 的影响研究 [J]. 河北北方学院学报: 自然科学版, 2014, 30(6): 102-103.
- [10] 李顺乐, 陈熹, 张心武, 等. 卡托普利在大鼠重症急性胰腺炎肺损伤中的保护作用 [J]. 南方医科大学学报, 2010, 30(12): 2742-2745.