

双歧杆菌四联活菌片联合乌司他丁治疗急性胰腺炎的临床研究

巩会杰, 张逸强, 胡景岚

驻马店市中心医院 消化内科, 河南 驻马店 463000

摘要: **目的** 探讨双歧杆菌四联活菌片联合注射用乌司他丁治疗急性胰腺炎的临床疗效。**方法** 选取2014年6月—2017年6月在驻马店市中心医院消化内科进行治疗的急性胰腺炎患者206例为研究对象,根据用药的差别将入组患者分为对照组和治疗组,每组各103例。对照组静脉滴注注射用乌司他丁,20万单位加入到5%葡萄糖注射液250 mL中,1次/d。治疗组在对照组基础上给予双歧杆菌四联活菌片,1.5 g进行水化后自胃管灌注,夹管2 h,3次/d。两组患者均连续治疗7 d。观察两组的临床疗效,比较两组的临床症状恢复时间、血清因子水平、急性生理与慢性健康评分(APACHE II评分)和生活质量调查表(SF-36)评分。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为84.47%、98.06%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,治疗组腹痛、腹胀、腹膜刺激征恢复时间均短于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组血清C反应蛋白(CRP)、降钙素(PCT)、可溶性细胞黏附因子-1(sICAM-1)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组血淀粉酶(BAMY)、尿淀粉酶(UAMY)水平均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组APACHE II评分显著下降,SF-36评分明显升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);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** 双歧杆菌四联活菌片联合注射用乌司他丁治疗急性胰腺炎具有较好的临床疗效,可改善临床症状,降低炎症水平,改善生存质量,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 双歧杆菌四联活菌片;注射用乌司他丁;急性胰腺炎;临床症状恢复时间;血清因子;CRP;PCT;sICAM-1;IL-1 β ;TNF- α ;APACHE II评分;SF-36评分

中图分类号: R975 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2018)03-0564-05

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2018.03.025

Clinical study on Combined Bifidobacterium, Lactobacillus, Enterococcus and Bacillus Cereus Tablets combined with ulinastatin in treatment of acute pancreatitis

GONG Hui-jie, ZHANG Yi-qiang, HU Jing-lan

Department of Gastroenterology, Zhumadian Central Hospital, Zhumadian 463000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Combined Bifidobacterium, Lactobacillus, Enterococcus and Bacillus Cereus Tablets combined with Ulinastatin for injection in treatment of acute pancreatitis. **Methods** Patients (206 cases) with acute pancreatitis in Zhumadian Central Hospital from June 2014 to June 2017 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 103 cases. Patients in the control group were iv administered with Ulinastatin for injection, 200 000 unit added into 5% glucose solution 250 mL, once daily. Patients in the treatment group were given Combined Bifidobacterium, Lactobacillus, Enterococcus and Bacillus Cereus Tablets on the basis of the control group, 1.5 g affused by gastric tube after hydration, clipped tube for 2 h, three times daily. Patients in two groups were treated for 7 d. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the recovery time of clinical symptoms, the level of serum factors, APACHE II score, and SF-36 score in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 84.47% and 98.06%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the recovery time of abdominal pain, abdominal distention and peritoneum irritation sign in the treatment group were shorter than those in the control group, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of CRP, PCT, sICAM-1, IL-1 β , and TNF- α in two groups were significantly decreased,

收稿日期: 2017-09-20

作者简介: 巩会杰(1980—),女,硕士,主治医师,研究方向为消化内科。Tel: 15836627320 E-mail: zxyyghj@163.com

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 ($P < 0.05$). After treatment, the levels of BAMY and UAMY 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 ($P < 0.05$). After treatment, the APACHE II score in two groups were significantly decreased, but the SF-36 score 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** Combined Bifidobacterium, Lactobacillus, Enterococcus and Bacillus Cereus Tablets combined with Ulinastatin for injection has clinical curative effect in treatment of acute pancreatitis, can improve clinical symptoms, decrease inflammation level, and improve quality of life, which has a certain clinical application value. **Key words:** Combined Bifidobacterium, Lactobacillus, Enterococcus and Bacillus Cereus Tablets; Ulinastatin for injection; acute pancreatitis; recovery time of clinical symptom; serum factor; CRP; PCT; sICAM-1; IL-1 β ; TNF- α ; APACHE II score; SF-36 score

急性胰腺炎是临床上常见的急腹症之一，绝大部分为轻型，预后良好，但也有 15%~20% 患者发展为危重型，具有较高死亡率^[1]。急性胰腺炎发病机制较为复杂，多数学者认为肠黏膜屏障功能障碍在本病的发生、发展中有着重要作用，所以对肠黏膜保护的治疗对治疗急性胰腺炎来说极为重要^[2]。乌司他丁具有抑制胰蛋白酶等各种胰酶活性的作用，常用于胰腺炎的治疗^[3]。双歧杆菌四联活菌片可促进肠道菌群恢复，形成肠菌群生物屏障，减少细菌和内毒素吸收，提高肠道黏膜局部防御功能^[4]。因此，本研究对 2014 年 6 月—2017 年 6 月在驻马店市中心医院消化内科进行治疗的 206 例急性胰腺炎患者采用双歧杆菌四联活菌片联合注射用乌司他丁治疗，取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 6 月—2017 年 6 月在驻马店市中心医院消化内科进行治疗的急性胰腺炎患者 206 例为研究对象，所有患者均符合《急性胰腺炎的诊治共识解读》中急性胰腺炎的诊断标准^[5]。其中男 124 例，女 82 例；年龄 25~68 岁，平均年龄 (45.42 ± 1.36) 岁；发病至入院时间 2~8 h，平均发病至入院时间 (5.35 ± 0.36) h。

排除标准：(1) 对本研究药物过敏者；(2) 伴有严重肝肾功能不全者；(3) 伴有有机体恶性肿瘤、严重感染者；(4) 妊娠、哺乳期妇女；(5) 具有手术指征者；(6) 伴有精神疾病者；(7) 未取得知情同意者。

1.2 药物

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 2 mL : 10 万单位，产品批号

140507、160703；双歧杆菌四联活菌片由杭州龙达新科生物制药有限公司生产，规格 0.5 g/片，产品批号 140315、160907。

1.3 分组和治疗方法

根据用药的差别将入组患者分为对照组和治疗组，每组各 103 例。对照组男 63 例，女 40 例；年龄 25~66 岁，平均 (45.38 ± 1.31) 岁；发病至入院时间 2~7 h，平均 (5.26 ± 0.31) h。治疗组男 61 例，女 42 例；年龄 25~68 岁，平均 (45.49 ± 1.42) 岁；发病至入院时间 2~8 h，平均 (5.43 ± 0.38) h。两组患者年龄、发病至入院时间等资料之间比较差异均无显著性，具有可比性。

入组患者均给予抗感染、抑酸、抑泌、禁食水、持续胃肠减压、营养支持等对症治疗。对照组静脉滴注注射用乌司他丁，20 万单位加入到 5% 葡萄糖注射液 250 mL 中，1 次/d。治疗组在对照组基础上给予双歧杆菌四联活菌片，1.5 g 进行水化后自胃管灌注，夹管 2 h，3 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：经过 3 d 治疗后患者相关症状、体征均消失，血淀粉酶、尿淀粉酶也恢复正常；有效：经过治疗 4~7 d，患者相关症状、体征基本消失，血淀粉酶、尿淀粉酶基本恢复正常；无效：经过治疗 7 d 后患者相关症状、体征、血淀粉酶、尿淀粉酶均未达到上述标准或需要转为手术治疗者。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 临床症状恢复时间 观察并比较两组患者治疗后腹痛、腹胀、腹膜刺激征恢复时间。

1.5.2 血清因子水平 采用 TBA-30 型全自动分析仪检测血淀粉酶 (BAMY)、尿淀粉酶 (UAMY)

水平, 采用酶联免疫吸附实验 (ELISA) 法检测 C 反应蛋白 (CRP)、可溶性细胞黏附因子-1 (sICAM-1)、降钙素 (PCT)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平。

1.5.3 急性生理与慢性健康评分 (APACHE II 评分)^[7] 评价内容包括所有患者的慢性健康、急性生理、年龄。得分越高, 表明患者的病情越重, 治疗后的预后则越差。

1.5.4 生活质量调查表 (SF-36) 评分^[8] 内容包括生理职能、精神健康、社会功能、情感职能、精力、躯体疼痛、生理功能、总体健康。总分 100 分, 得分越高预后越好。

1.6 不良反应观察

观察并比较两组患者在治疗期间出现的一系列不良反应情况。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 18.0 软件进行数据处理, 两组治疗前后临床症状恢复时间、BAMY、UAMY、血清学

指标、APACHE II 评分及 SF-36 评分比较采用 *t* 检验, 有效率的比较采用 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 56 例, 有效 31 例, 总有效率为 84.47%; 治疗组显效 85 例, 有效 16 例, 总有效率为 98.06%, 两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组临床症状恢复时间比较

治疗后, 治疗组腹痛、腹胀、腹膜刺激征恢复时间均短于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血清学指标比较

治疗后, 两组血清 CRP、PCT、sICAM-1、IL-1 β 、TNF- α 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标明显低于对照组, 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	103	56	31	16	84.47
治疗	103	85	16	2	98.06*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组临床症状恢复时间比较 ($\bar{x} \pm s, n = 103$)

Table 2 Comparison on the recovery time of clinical symptoms between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 103$)

组别	腹痛恢复时间/d	腹胀恢复时间/d	腹膜刺激征恢复时间/d
对照	4.36 \pm 0.42	3.28 \pm 0.23	4.14 \pm 0.37
治疗	2.45 \pm 0.23*	1.53 \pm 0.16*	1.75 \pm 0.31*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 103$)

Table 3 Comparison on serological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 103$)

组别	观察时间	CRP/(mg·L ⁻¹)	PCT/(ng·mL ⁻¹)	sICAM-1/(ng·mL ⁻¹)	IL-1 β /(ng·L ⁻¹)	TNF- α /(ng·L ⁻¹)
对照	治疗前	221.55 \pm 17.36	2.87 \pm 0.58	324.51 \pm 42.47	27.52 \pm 8.68	439.78 \pm 32.29
	治疗后	65.45 \pm 9.78*	1.82 \pm 0.18*	129.87 \pm 8.82*	14.85 \pm 1.78*	274.36 \pm 16.35*
治疗	治疗前	221.52 \pm 17.34	2.82 \pm 0.53	324.46 \pm 42.43	27.47 \pm 8.65	439.76 \pm 32.27
	治疗后	21.65 \pm 9.74* \blacktriangle	1.14 \pm 0.15* \blacktriangle	58.65 \pm 8.74* \blacktriangle	8.72 \pm 1.73* \blacktriangle	128.73 \pm 16.12* \blacktriangle

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

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

2.4 两组 BAMY 和 UAMY 水平比较

治疗后, 两组 BAMY、UAMY 水平均显著降低, 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明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 两组 BAMY 和 UAMY 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 103$)
Table 4 Comparison on the levels of BAMY and UAMY between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 103$)

组别	观察时间	BAMY/(U·L ⁻¹)	UAMY(U·L ⁻¹)
对照	治疗前	1 016.81 ± 235.32	2 873.63 ± 176.32
	治疗后	179.75 ± 14.29*	751.94 ± 32.75*
治疗	治疗前	1 016.76 ± 235.28	2 873.56 ± 176.38
	治疗后	83.82 ± 13.16* [▲]	274.27 ± 32.63* [▲]

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

2.5 两组 APACHE II 评分和 SF-36 评分比较

治疗后, 两组 APACHE II 评分显著下降, SF-36 评分明显升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 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 5。

表 5 两组 APACHE II 评分和 SF-36 评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 103$)
Table 5 Comparison on APACHE II score and SF-36 score between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 103$)

组别	观察时间	APACHE II 评分	SF-36 评分
对照	治疗前	17.26 ± 3.18	62.41 ± 12.45
	治疗后	10.63 ± 1.27*	82.36 ± 13.21*
治疗	治疗前	17.23 ± 3.16	62.38 ± 12.43
	治疗后	6.35 ± 1.23* [▲]	94.53 ± 13.27* [▲]

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

2.6 两组不良反应比较

两组在治疗期间均无过敏、转氨酶升高、白细胞减少等不良反应发生。

3 讨论

急性胰腺炎是多种病因导致胰酶在胰腺内被激活后引起胰腺组织自身消化、水肿、出血甚至坏死的炎症反应。急性胰腺炎的病情发展十分迅速, 如得不到及时有效治疗极易发展为急性重症胰腺炎, 严重者可导致死亡。相关研究指出, 急性胰腺炎发

病机制同胰腺血液循环障碍、白细胞过度激活及胰酶的自身消化有关, 特别是白细胞过度激活后导致各种炎症因子释放致使病情加重^[9]。因此, 积极控制炎症反应对治疗胰腺炎十分重要。

乌司他丁为蛋白酶抑制剂, 除了具有抑制胰蛋白酶等各种胰酶活性作用外, 还具有稳定溶酶体膜、抑制溶酶体酶的释放、抑制心肌抑制因子产生, 并可抑制炎症因子的释放, 缓解机体微循环, 使组织损伤减轻, 因此也用于急性循环衰竭的抢救治疗当中^[3]。双歧杆菌四联活菌片可促进肠道菌群恢复, 形成肠菌群生物屏障, 减少细菌和内毒素的吸收, 提高肠道黏膜局部防御功能, 还可激发机体免疫力、促进维生素合成等作用^[4]。因此本研究对急性胰腺炎患者采用双歧杆菌四联活菌片联合乌司他丁治疗, 取得了满意效果。

CRP 是一种急性时向反应蛋白, 其水平的改变可有效反映机体炎症程度^[10]。sICAM-1 为血清细胞间粘附分子, 主要用于炎症细胞的定位以及渗出, 是白细胞或者内皮细胞受损的标志^[11]。PCT 为降钙素原, 是一种反映机体炎症反应存在和程度的炎症指标之一, 在一些细菌、病毒性感染等疾病的诊断方面有一定的意义^[12]。IL-1 β 是种炎症细胞因子, 参与了多种机体组织破坏、损伤等过程, 可以作为评价体内炎症损伤的指标^[13]。TNF- α 为促炎症因子, 可促进炎性细胞聚集和活化, 加重炎症反应^[10]。本研究, 同治疗前比较, 两组治疗后血清 CRP、sICAM-1、PCT、IL-1 β 、TNF- α 水平均降低, 且治疗组降低更显著 ($P < 0.05$)。说明双歧杆菌四联活菌片联合乌司他丁可有效降低机体炎症反应。此外, 治疗后, 治疗组有效率为 98.06%, 对照组为 84.47%, 两组差别间比较具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组在腹痛、腹胀、腹膜刺激征恢复时间均短于对照组, 两组差别间比较有统计学意义 ($P < 0.05$)。同治疗前比较, 两组治疗后 BAMY、UAMY 水平均降低, 且治疗组降低更显著 ($P < 0.05$)。同治疗前比较, 两组治疗后 APACHE II 评分、SF-36 评分均明显改善, 且治疗组改善更显著 ($P < 0.05$)。说明双歧杆菌四联活菌片联合乌司他丁治疗急性胰腺炎疗效显著。

综上所述, 双歧杆菌四联活菌片联合注射用乌司他丁治疗急性胰腺炎具有较好的临床疗效, 可改善临床症状, 降低炎症水平, 改善生存质量, 具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 张欣中, 叶 子. 急性胰腺炎患者肠道屏障保护和炎症反应调控的研究 [J]. 中国微生态学杂志, 2008, 20(2): 186, 188.
- [3] 崔小英, 都义日, 于建设, 等. 乌司他丁的药理作用与临床应用进展 [J]. 内蒙古医科大学学报, 2015, 37(S1): 31-35, 40.
- [4] 王卫强, 陈涵清. 双歧杆菌四联活菌片对急性胰腺炎患者血清内毒素和降钙素原水平的影响及疗效观察 [J]. 中国微生态学杂志, 2014, 26(6): 671-673.
- [5] 曲鹏飞, 王 红, 刘鸿泽, 等. 急性胰腺炎的诊治共识解读 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 2015, 21(2): 207-211.
- [6] 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 241.
- [7] 樊景云, 黄宗文, 郭 佳, 等. APACHE II 评分系统在重症急性胰腺炎预后评估中的应用 [J]. 世界华人消化杂志, 2008, 16(7): 792-795.
- [8] 陈 红, 谭 艳, 郑思琳. 运用 SF-36 量表评价重症急性胰腺炎患者的生存质量分析 [J]. 中国农村卫生, 2014, 8(13): 7-8.
- [9] Oiva J, Mustonen H, Kylänpää M L, *et al.* Patients with acute pancreatitis complicated by organ dysfunction show abnormal peripheral blood polymorphonuclear leukocyte signaling [J]. *Pancreatology*, 2013, 3(13): 118-124.
- [10] 罗心静, 谢江文. 急性胰腺炎患者血清 TNF- α 和 CRP 水平的测定及其临床意义 [J]. 实验与检验医学, 2005, 23(3): 207-208.
- [11] 刘香萍, 汪小娟, 胡 钊, 等. 重症胰腺炎患者血清 sICAM-1、IL-6 和 TNF- α 含量的变化及意义 [J]. 医学临床研究, 2006, 23(1): 40-42.
- [12] 张呈祥, 侯 明, 鲍海咏. 降钙素原对急性胰腺炎的早期诊断价值分析 [J]. 中国全科医学, 2012, 15(11): 1246-1247.
- [13] 杨健鹰, 方茂勇, 徐周纬, 等. 血清 IL-1 β 、IL-6 及 IL-10 对急性胰腺炎预后判断的研究 [J]. 安徽医药, 2013, 17(7): 1185-1187.