

生长抑素辅助治疗重症急性胰腺炎患者的有效性及不良反应分析

王小剑, 李玲, 罗驰, 谢先红, 孟莉

(四川成都市第七人民医院急诊科, 610021)

[摘要] **目的** 探讨生长抑素辅助治疗重症急性胰腺炎患者的有效性及不良反应情况。**方法** 选取我院2016年3月至2018年10月收治的81例重症急性胰腺炎患者作为研究对象, 将其按照随机数字表法分为两组, 对照组($n=40$)采用泮托拉唑钠治疗, 观察组($n=41$)在此基础上给予生长抑素治疗, 对比两组患者治疗效果差异。**结果** 观察组总有效率为95.12%, 明显高于对照组75.00% ($P<0.05$); 观察组各项症状体征缓解时间均明显短于对照组 ($P<0.05$); 两组患者治疗前白细胞介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)差异无统计学意义 ($P>0.05$), 治疗后两组炎症因子水平均明显改善, 其中观察组改善程度更明显 ($P<0.05$); 观察组不良反应发生率为4.88%, 明显低于对照组(20.00%), $P<0.05$ 。**结论** 生长抑素辅助治疗重症急性胰腺炎患者的有效性高, 不良反应少。

[关键词] 胰腺炎, 急性坏死性; 生长抑素; 药物治疗, 联合; 药物相关性副作用和不良反应

DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2020.03.019

The efficacy and adverse reactions of somatostatin in the adjuvant treatment of severe acute pancreatitis Wang Xiaojian, Li Ling, Luo Chi, Xie Xianhong, Meng Li (Department of Emergency, Chengdu Seventh People's Hospital, Chengdou 610021, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the efficacy and adverse reactions of somatostatin in the adjuvant treatment of severe acute pancreatitis. **Methods** 81 patients with severe acute pancreatitis admitted to our hospital from March 2016 to October 2018 were selected as the research objects. They were randomly divided into two groups according to the random number table method. The control group ($n=40$) was treated with pantoprazole sodium, and the observation group ($n=41$) was treated with somatostatin on this basis. The therapeutic effects of the two groups were compared. **Results** The total effective rate of the observation group was 95.12%, which was significantly higher than 75.00% of the control group ($P<0.05$). The remission time of symptoms and signs of the observation group was significantly shorter than that of the control group ($P<0.05$). The differences of serum IL-8 (IL-8), TNF-alpha (TNF-a), hs-CRP (high sensitivity C-reactive protein) between the two groups before treatment were significant. There was no statistical significance ($P>0.05$). After treatment, the levels of inflammatory factors in both groups were significantly improved, especially in the observation group ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was 4.88%, which was significantly lower than that (20.00%) in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Somatostatin is an effective adjuvant therapy for severe acute pancreatitis with few adverse reactions.

[Keywords] Pancreatitis, acute necrotizing; Somatostatin; Drug therapy, combination; Drug-related side effects and adverse reactions

重症急性胰腺炎(SAP)是临床常见急危重症, 具有“发病急促、并发症多、致死率高”等特点, 预后较差^[1]。温聪聪等^[2]研究发现, 导致SAP患者死亡的主要原因在于患者多器官功能衰竭, 该疾病预后改善效果除了与疾病严重程度相关外, 更重要的是

与治疗方法息息相关。当前关于SAP治疗方案仍是临床探讨的热点问题, 特别是早期SAP治疗多推荐使用非手术治疗方案。生长抑素是一种抑制激素分泌合成的药物, 经药理学证实能够影响胰消化酶生物活性, 从而控制其对机体自身的消化作

基金项目: 四川省教育厅科研基地项目(SWFZ18-38)

作者简介: 王小剑, 副主任医师, Email: wy89761@163.com

用^[3]。本研究旨在对生长抑素辅助治疗的效果进行观察。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2016年3月至2018年10月期间我院收治的符合以下纳入标准的重症急性胰腺炎患者作为研究对象,共81例。根据随机数字表法将其分为两组。对照组40例,其中男22例,女18例;年龄范围32~68岁,年龄(45.24±3.43)岁;就诊时间范围5~42h,就诊时间(23.51±1.72)h;急性生理学及慢性健康状况(APACHE)评分范围为11~16分,评分(13.55±1.33)分。观察组41例,其中男23例,女18例;年龄范围33~69岁,年龄(45.71±3.64)岁;就诊时间范围6~44h,就诊时(23.82±1.91)h;APACHE评分范围为10~16分,评分(13.82±1.56)分。两组基线资料对比均保持较好的一致性($P > 0.05$)。此研究方案经我院医学伦理委员会批准。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)符合中华医学会外科学会胰腺学组制定的中国急性胰腺炎诊治指南(草案)中SAP诊断标准^[4],经腹部B超、CT证实,伴有“上腹疼痛、恶心呕吐、发热”等临床症状;(2)发病72h内入院就诊;(3)临床资料完整,方便追踪随访;(4)签署知情同意书。排除标准:(1)存在药物过敏史或近期采用其他药物方案治疗者;(2)合并肝肾功不全、心脏疾病、血液系统疾病者;(3)伴有胆源性胰腺炎,需手术治疗者;(4)配合度差、难以沟通者。

1.3 方法 两组患者确诊后均给予常规治疗,包括营养支持、抗感染、维持水电解质平衡、镇痛、持续胃肠减压等。对照组:将40mg泮托拉唑钠(青岛海大科技制药有限公司生产)与100mL 0.9%氯化钠溶液混合静脉滴注,1天1次,持续用药1周。观察组:在对照组基础上辅助生长抑素(成都圣诺生物制药有限公司生产)治疗,将3mg生长抑素与500mL 0.9%氯化钠溶液混合,以微量静脉泵持续静脉泵入,速度控制在0.25mg/h,持续用药1周。

1.4 观察指标

1.4.1 治疗效果 显效:7d内“上腹疼痛、恶心呕吐、发热”等临床症状消失,血尿淀粉酶恢复正常;有效:10d内上述临床症状消失,血尿淀粉酶恢复正常;无效:以上标准均未达到者。总有效率=显效率+有效率。

1.4.2 症状体征改善时间 包括腹痛缓解时间、肠道功能恢复时间、体温恢复时间、脱离呼吸机时间、血淀粉酶恢复时间。

1.4.3 炎症因子 治疗前、治疗结束后分别抽取两组患者外周静脉血,作离心处理后进行炎症因子检测,指标包括:血清白细胞介素-8(IL-8)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)。所有操作均严格按照试剂说明书进行,IL-8、TNF- α 以酶联免疫法检测,hs-CRP采用免疫透射比浊法检测。

1.4.4 不良反应 统计两组患者不良反应(肺部感染、急性呼吸窘迫综合征、胰腺假性囊肿)发生率。

1.5 统计学处理 采用SPSS 20.0进行数据统计,计数资料以例数或率描述,当样本容量 $n > 40$,且理论频数 $T > 5$ 时,用 χ^2 检验,否则用精确概率检验;计量资料以描述,组间比较以成组 t 检验,组内比较以配对 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 观察组总有效率为95.12%,明显高于对照组75.00%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组患者临床疗效对比[例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照组	40	16(40.00)	14(35.00)	10(25.00)	30(75.00)
观察组	41	21(51.22)	18(43.90)	2(4.88)	39(95.12)

注:两组总有效率比较, $\chi^2 = 6.496, P = 0.011$

2.2 症状体征缓解时间 观察组各项症状体征缓解时间均明显短于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组患者症状体征缓解时间对比($\bar{x} \pm s, d$)

组别	例数	腹痛缓解时间	肠道功能恢复时间	体温恢复正常时间	脱离呼吸机时间	血淀粉酶恢复时间
对照组	40	3.58±1.14	4.95±1.02	3.38±1.34	5.93±1.52	7.42±1.63
观察组	41	1.95±0.96	3.01±0.83	2.23±1.19	3.57±1.36	4.28±1.36
t 值		6.967	9.400	4.086	7.368	9.423
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表3 两组患者治疗前后炎症因子水平对比($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-8 (ng/L)	TNF- α (ng/L)	hs-CRP (mg/L)
对照组				
治疗前	40	11.25 \pm 1.64	82.54 \pm 11.89	84.36 \pm 12.63
治疗后	40	7.98 \pm 1.32	65.28 \pm 12.16	55.41 \pm 10.42
配对 <i>t</i> 值, <i>P</i> 值		12.384, <0.001	6.164, <0.001	12.086, <0.001
观察组				
治疗前	41	11.18 \pm 1.59	82.49 \pm 11.73	84.21 \pm 12.15
治疗后	41	5.51 \pm 1.14	52.63 \pm 11.39	43.57 \pm 9.37
配对 <i>t</i> 值, <i>P</i> 值		29.759, <0.001	26.084, <0.001	16.522, <0.001
两组比较(成组 <i>t</i> 值, <i>P</i> 值)				
治疗前		0.195, 0.846	0.019, 0.985	0.054, 0.957
治疗后		9.020, <0.001	4.833, <0.001	5.380, <0.001

注:IL-8 为白细胞介素-8,TNF- α 为肿瘤坏死因子- α ,hs-CRP 为超敏 C 反应蛋白

2.3 炎症因子水平 两组患者治疗前 IL-8、TNF- α 、hs-CRP 差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后两组炎症因子水平均明显改善,其中观察组改善程度更明显($P < 0.05$)。见表3。

2.4 不良反应情况 观察组不良反应发生率为4.88%,明显低于对照组20.00%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

表4 两组患者不良反应发生情况[例(%)]

组别	例数	肺部感染	急性呼吸窘迫综合征	胰腺假性囊肿	不良反应发生数
对照组	40	3(7.50)	2(5.00)	3(7.50)	8(20.00)
观察组	41	1(2.44)	0(0.00)	1(2.44)	2(4.88)

注:两组不良反应发生率比较, $\chi^2 = 4.278, P = 0.039$

3 讨论

胰腺炎是一种以“胰腺弥漫性出血、组织坏死”为主要特点的全身性炎症反应疾病,一般而言,约20%患者会进展为SAP,不仅致死率高,还给家庭及社会带来了沉重的医疗负担^[5]。该病病因较为复杂,包括胆石症、高脂血症、酗酒等,近年来随着社会大众生活方式改变,SAP发病率逐步升高且趋于年轻化,发病后患者胰腺组织会产生炎症反应导致多项系统、器官组织功能发生损伤,危害较大,已引起医学界广泛关注。以往临床常采用手术方案进行SAP治疗,在改善患者临床症状的同时可能会引发多种并发症,甚至因不能控制病情进展而加重机体代谢紊乱、影响血液循环,严重者甚至死亡^[6-7]。现阶段,临床针对确诊的SAP患者多给予质子泵抑制剂治疗,但单一药物治疗特异性不强及不良反应较

多,整体治疗效果并不理想^[8]。

王士浩等^[9]研究指出,人体内生长抑素主要分布于胃肠道、下丘脑等组织器官中,不仅能够舒张Oddi括约肌、影响胰酶及胰液分泌,同时能够调节机体免疫功能。而人工合成的生长抑素化学结构与人体内合成的相同,作用机制、生理功能均具有相似性^[10]。当SAP患者发病后,体内胰腺细胞将会大量表达生长抑素受体,一方面能够与外源性生长抑素直接结合,降低体内环磷酸腺苷合成而减少胰腺分泌,另一方面还可影响胰腺组织血流量,通过作用于迷走神经而减少胰酶及胰液分泌,延缓疾病炎症反应进程,进而起到改善患者临床症状的作用^[11-12]。因而从理论上而言,给予SAP患者生长抑素治疗,对于控制疾病进展、改善预后具有可行性。本研究以81例患者进行分组对比,观察组在泮托拉唑钠治疗基础上辅助生长抑素治疗,治疗后总有效率为95.12%,且腹痛缓解时间、肠道功能恢复时间、体温恢复时间、脱离呼吸机时间、血淀粉酶恢复时间明显短于对照组($P < 0.05$),这与袁景等^[13]研究结果相一致,提示两种药物联合能够起到协同作用,加快疾病康复进程,增强疗效。王利茹等^[14]研究中提到,泮托拉唑钠、生长抑素两种药物作用机制完全不同,这也使得通过两药联合来提高SAP治疗效果具有可能性,为本研究提供了理论支持。另外观察组不良反应发生率为4.88%,明显低于对照组20.00%($P < 0.05$),提示泮托拉唑钠+生长抑素联合使用不会大幅增加药物毒性作用,反而会中和药性,降低泮托拉唑钠对患者身体的损害,因而临床用药安全性有保障。

多项研究^[15-16]报道, SAP 发生发展中炎症递质、细胞因子过度释放起着重要作用, 且与胰腺微循环障碍、胰腺腺泡细胞坏死及凋亡息息相关。hs-CRP 是机体受到微生物入侵、组织损伤等炎症性刺激时肝细胞合成的急性相蛋白, 是临床常见的急慢性炎症后标志物, 相比 CRP 而言灵敏度更高, 在炎症开始数小时内逐步升高, 48 h 即可达峰值, 在反映体内炎症状态方面可靠、精确^[17]。IL-8 是趋化因子家族的一种细胞因子, 在调节人类生殖生理、病理方面扮演着重要角色, 能够改变血管通透性, 加大中性粒细胞对血管内皮细胞的黏附、穿透能力。TNF- α 在触发炎症反应中处于核心地位, 是炎症、免疫应答的重要介质, 能够通过诱导炎症因子生成、黏附因子表达而刺激细胞生长。研究^[18]发现, 与健康人群相比, SAP 患者 IL-8、TNF- α 、hs-CRP 均处于异常上升状态。鉴于此, 本研究通过检测两组患者上述炎症因子变化来观察联合用药对 SAP 患者炎症反应的影响, 结果发现治疗后两组上述指标均明显降低, 可见单一泮托拉唑钠及联合用药均可起到抑制炎症反应的作用。但观察组 IL-8、TNF- α 、hs-CRP 下降程度更明显, 这与姜素伟、程子安^[19]研究结果相一致, 说明联合用药在改善 SAP 患者炎症反应方面效果更为显著, 一方面生长抑素能够抑制胃酸、胃蛋白酶分泌, 降低炎症因子水平, 避免 SAP 患者出现过度炎症反应; 另一方面泮托拉唑钠可作用于胃壁细胞, 抑制胃蛋白酶活性及减少胃酸分泌, 不仅可以减轻炎症反应, 还可避免对胰腺、肝、肾产生进一步损害。

综上所述, 生长抑素辅助治疗重症急性胰腺炎具有“疗效好、安全性高”等优势, 能够有效改善胰腺炎性反应。

参考文献

[1] 曹斌, 吕德超, 王家宝, 等. 重症急性胰腺炎早期肠功能障碍与继发胰腺感染的关系[J]. 中国临床保健杂志, 2014, 17(5): 478-479.

[2] 温聪聪, 王颖, 吴德卿, 等. 重症急性胰腺炎胃肠功能障碍的诊治和发生机制研究进展[J]. 中华胰腺病杂志, 2019, 19(2): 143-145.

[3] 启卓, 郭彩霞. 上消化道出血中应用生长抑素对止血效果的影响[J]. 血栓与止血学, 2019, 25(5): 777-779.

[4] 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组, 《中华胰腺病杂志》编辑委员会, 《中华消化杂志》编辑委员会. 中国急性胰腺炎诊治指南(2019, 沈阳)[J]. 中华胰腺病杂志, 2019, 19(5): 321-331.

[5] 何书典, 杨远征, 庄桂凤, 等. 连续性血液净化联合甲磺酸加贝酯对重症急性胰腺炎的治疗效果及作用机制[J]. 山东医药, 2017, 14(48): 84-86.

[6] 李赛莲, 许保, 陈正义, 等. 艾普拉唑联合生长抑素治疗重症急性胰腺炎的效果及安全性分析[J]. 河北医科大学学报, 2019, 40(11): 1261-1264.

[7] 朱芳丽, 韩俊岭, 孙腾飞, 等. 半剂量生长抑素联合奥曲肽治疗急性胰腺炎临床效果及其作用机制研究[J]. 贵州医药, 2019, 43(2): 250-253.

[8] 马金霞, 苏斌斌. 质子泵抑制剂与老年共病常见用药的代谢性相互作用的研究进展[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(34): 2770-2772.

[9] 王士浩, 汤小刚, 施新秀, 等. 低分子肝素加用生长抑素治疗高脂性重症胰腺炎效果及其对炎症因子水平影响[J]. 中国药物与临床, 2019, 19(11): 1898-1900.

[10] 吕飞, 田书芳. 生长抑素辅助治疗急性胰腺炎患者对于外周血 NK 细胞和 TNF 的影响[J]. 临床药物治疗杂志, 2019, 10(5): 49-52.

[11] 史增辉, 代金玉, 苏卫仙, 等. 重组人生长激素联合生长抑素治疗重症急性胰腺炎的效果及对炎症、免疫因子的影响[J]. 临床误诊误治, 2019, 32(7): 20-25.

[12] 陈霞, 乔江蓉, 孙巍, 等. 生长抑素联合艾司奥美拉唑治疗 SAP 的疗效观察[J]. 西南国防医药, 2019, 29(8): 834-836.

[13] 袁景, 崔平, 王建强. 生长抑素联合泮托拉唑治疗急性胰腺炎的疗效及对炎症递质的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(4): 397-399.

[14] 王利茹, 杨萍, 王海英, 等. 生长抑素对急性胰腺炎患者胰蛋白酶原-2、铜蓝蛋白、淀粉酶和胰腺血流的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2017, 16(19): 1925-1928.

[15] 卢世云, 林志辉, 潘秀珍. 降钙素原、C 反应蛋白与急性胰腺炎严重程度和预后的关系[J]. 中国临床保健杂志, 2013, 16(6): 585-587.

[16] 黄玺, 吕德超, 叶宁, 等. T 淋巴细胞亚群和 C 反应蛋白对急性胰腺炎严重程度与预后的早期预测价值[J]. 中国临床保健杂志, 2016, 19(6): 605-607, 680.

[17] 杨帆, 程黎娜, 张玲娟, 等. 清胰汤联合生长抑素对高脂血症性胰腺炎患者胃肠与凝血功能及免疫系统影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2019, 14(7): 954-957.

[18] 李松霏, 李文波, 董倩倩, 等. 生长抑素及其类似物在急性胰腺炎治疗中的研究进展[J]. 中华胰腺病杂志, 2017, 17(2): 140-143.

[19] 姜素伟, 程子安. 生长抑素联合泮托拉唑钠治疗重症急性胰腺炎的临床观察[J]. 中国药房, 2015, 13(18): 2493-2495.