

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.09.022

文章编号: 1005-8982 (2018) 09-0113-04

奥曲肽联合地芬诺酯对急性胰腺炎的治疗效果及对血清 Ghrelin、PCT、IL-6 的影响

张利勇

(四川省雅安市人民医院 普外科, 四川 雅安 625000)

摘要: **目的** 探讨奥曲肽联合地芬诺酯对急性胰腺炎的治疗效果及对血清生长素 (Ghrelin)、降钙素原 (PCT)、白细胞介素 6 (IL-6) 的影响。**方法** 96 例急性胰腺炎患者按随机数表法分为对照组和试验组, 每组 48 例。对照组接受奥曲肽治疗, 试验组基于对照组加地芬诺酯, 两组均持续治疗 7 d。比较两组临床疗效, 临床指标缓解时间, 血清 Ghrelin、PCT、IL-6 表达水平及不良反应。**结果** 试验组和对照组总有效率分别为 95.83% 和 79.17%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。试验组临床指标缓解时间均短于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。试验组和对照组血清 Ghrelin 分别为 (155.92 ± 20.03) 和 (189.11 ± 20.00) ng/L、PCT 分别为 (0.62 ± 0.09) 和 (0.97 ± 0.14) μ g/L、IL-6 分别为 (9.50 ± 1.31) 和 (14.39 ± 1.84) ng/L, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组均有厌食、腹痛及呕吐发生, 试验组和对照组不良反应率分别为 20.83% 和 25.00%, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.235$, $P = 0.627$)。**结论** 奥曲肽联合地芬诺酯对急性胰腺炎患者的治疗效果优于单用奥曲肽者, 能够降低血清 Ghrelin、PCT、IL-6 水平, 利于患者恢复。

关键词: 急性胰腺炎; 奥曲肽; 地芬诺酯; 临床疗效; 饥饿激素; 降钙素原; 白细胞介素 6

中图分类号: R657.51

文献标识码: A

Therapeutic effect of Octreotide combined with Diphenoxylate on acute pancreatitis and its effect on serum Ghrelin, PCT and IL-6

Li-yong Zhang

(Department of General Surgery, People's Hospital of Ya'an, Sichuan Province,
Sichuan, Ya'an 625000, China)

Abstract: Objective To discuss the therapeutic effect of Octreotide combined with Diphenoxylate for acute pancreatitis and influence on serum Ghrelin, PCT and IL-6. **Methods** Totally 96 patients with acute pancreatitis were randomly divided into control group ($n = 48$) and treatment group ($n = 48$). The control group received Octreotide therapy, subcutaneous injection of Octreotide, (0.1 mg, qd); the treatment group was based on the control group plus Diphenoxylate, and both groups lasted for 7 days. Clinical efficacy, clinical indicator remission time, expression levels and side effects of serum Ghrelin, PCT and IL-6 were compared between the groups. **Results** Total effective rates of treatment group and control group were 95.83% and 79.17%, respectively; the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Clinical indicator remission time of the treatment group was shorter than the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Serum Ghrelin of treatment group and control group was (155.92 ± 20.03) ng/L and (189.11 ± 20.00) ng/L, respectively; PCT was (0.62 ± 0.09) μ g/L and (0.97 ± 0.14) μ g/L, respectively; IL-6 was (9.50 ± 1.31) μ g/L and (14.39 ± 1.84) ng/L, respectively; the differences were statistically significant ($P < 0.05$).

收稿日期: 2017-07-10

Anorexia, abdominal pain and vomiting occurred in both groups, adverse reaction rate was 20.83% and 25.00%, respectively, there was no statistically significant difference ($\chi^2 = 0.235, P = 0.627$). **Conclusion** The therapeutic effect of Octreotide combined with Diphenoxylate on acute pancreatitis is better than the Octreotide only, which can reduce levels of serum Ghrelin, PCT and IL-6, and is better for patient's habilitation.

Keywords: acute pancreatitis; Octreotide; Diphenoxylate; clinical efficacy; ghrelin; PCT; IL-6

急性胰腺炎主要是因梗阻、代谢或医源性等因素诱导胰腺内胰酶激活,从而诱发胰腺组织产生水肿、出血及坏死等炎症反应,其分为出血坏死和水肿型。其中水肿型发病率相对较高,能引起系列临床表现,病情多为自限性,患者预后较为良好,但未能及时诊治者能够进展为重型胰腺炎,引起多个器官受累甚至功能衰竭,增加病死率^[1]。非手术治疗是水肿型急性胰腺炎的首选方式,奥曲肽作为生长抑素的一种类似物,能够使胰内分泌激素、生长激素等病理性分泌受到抑制。地芬诺酯属哌替啶的一种衍生物,能于肠黏膜感受器产生作用,使肠道运动受到抑制,缓解疼痛,但具体作用机制并不明确^[2]。有研究指出,炎症及细胞因子在急性胰腺炎发病中起到关键作用,其中生长素(Ghrelin)、降钙素原(procalcitonin, PCT)、白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)表现较为明显,二者联合治疗是否能够影响急性弥漫性胰腺炎中细胞因子的表达仍有待临床考察^[3]。本研究旨在观察奥曲肽联合地芬诺酯对急性胰腺炎的治疗效果和对血清 Ghrelin、PCT 及 IL-6 的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2014 年 7 月-2016 年 7 月于该院接受治疗的 96 例急性胰腺炎患者,本研究已征得医院伦理会批准,并且签署家属知情同意书。诊断和纳入标准符合《中国急性胰腺炎诊治指南(2013 年上海)》中关于急性水肿型胰腺炎诊断标准:①骤然出现恶心、呕吐、上腹剧痛及腹胀症状,腹膜刺激征呈阳性,血清淀粉酶上升,CT 和超声提示胰实质与周围未见脂肪坏死,排除肠梗阻、胃肠穿孔等急腹症;②无手术指征;③无本研究药物禁忌证;④非妊娠或者哺乳阶段;⑤年龄 18 ~ 68 岁;⑥病程 4 ~ 24 h;⑦心率 75 ~ 90 次/min;⑧舒张压 70 ~ 90 mmHg;⑨收缩压 100 ~ 120 mmHg;⑩体重指数 20 ~ 24 kg/m²。排除标准:①心、肝肾等严重病变;②恶性肿瘤;③重症急性胰腺炎;④过敏体质。

1.2 药品与仪器

奥曲肽(1 ml:0.1 mg,批号:140521,山东齐都药业有限公司),地芬诺酯(2.5 mg/片,批号:140310,江西华太药业有限公司),Ghrelin、PCT 及 IL-6 试剂盒(购自上海江莱生物科技有限公司)。台式低速离心机(LC-450,北京恒伟瀚邦科技有限公司),酶标仪[M69134,捷普科技(上海)有限公司]。

1.3 分组与方法

96 例急性胰腺炎患者按随机数表法分为对照组与试验组,各 48 例。对照组予以奥曲肽治疗,皮下注射 0.1mg 奥曲肽,1 次/d。试验组基于对照组加以地芬诺酯治疗,口服 0.25 mg 地芬诺酯,2 次/d。两组均持续治疗 7 d,均实施保持电解质平衡、胃肠减压、解痉止痛、静脉补液、营养支持及禁食等基础治疗。于治疗结束时进行疗效评估,并统计期间的临床指标恢复情况及不良反应。

1.4 疗效评价与指标观察

1.4.1 临床疗效 按美国急性胰腺炎临床指南(治疗部分)进行评估。痊愈:临床体征与症状全部消失,血清指标未见异常;显效:临床体征与症状基本缓解,血清指标基本恢复;好转:临床症状与体征有所减轻,血清指标有一定改善;无效:临床体征与症状、血清指标改变不明显或者加剧。痊愈、显效、好转均视作有效^[5]。

1.4.2 检测指标 于用药前及结束时抽取患者晨起静脉血 2 ml,予以血清分离机进行血清分离,并于低温环境中保存待检。采用酶联免疫法进行 Ghrelin、PCT、IL-6 测定,以上操作均由同组检验人员严格参照说明书进行。

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 18.0 统计软件,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验,计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验,等级资料选择秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较

两组患者性别、年龄、病程及心率比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 1。

2.2 两组临床疗效比较

试验组总有效率高于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 2。

2.3 两组临床指标缓解时间

试验组血淀粉酶恢复时间、首次通气时间、肠鸣音消失时间、胃肠减压时间及腹痛缓解时间均优于对

照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 3。

2.4 两组治疗前后的血清 Ghrelin、PCT 及 IL-6 水平比较

治疗前, 两组血清 Ghrelin、PCT 及 IL-6 比较无统计学意义; 治疗后, 两组血清 Ghrelin、PCT 及 IL-6 均下降, 试验组下降程度更明显, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应发生情况比较

用药期间, 两组不良反应比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 5。

表 1 两组基线资料比较 ($n=48$)

组别	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x}\pm s$)	病程/(h, $\bar{x}\pm s$)	心率/(次/min, $\bar{x}\pm s$)	舒张压/(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	收缩压/(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	体重指数/ (kg/m^2 , $\bar{x}\pm s$)
对照组	23/25	49.56 \pm 6.89	11.93 \pm 3.16	83.21 \pm 5.69	83.13 \pm 7.89	112.10 \pm 6.18	20.93 \pm 1.78
试验组	26/22	47.61 \pm 4.03	10.67 \pm 3.81	85.19 \pm 4.55	81.00 \pm 5.10	114.04 \pm 5.05	21.52 \pm 1.30
χ^2/t 值	0.375#	1.693	1.764	1.883	1.571	1.684	1.855
P 值	0.540	0.094	0.081	0.063	0.120	0.096	0.067

注: # 为 χ^2 检验

表 2 两组临床疗效比较 [$n=48$, 例(%)]

组别	痊愈	显效	好转	无效	总有效率
对照组	14 (29.17)	10 (20.83)	14 (29.17)	10 (20.83)	38 (79.17)
试验组	21 (43.74)	17 (35.42)	8 (16.67)	2 (4.17)	46 (95.83)
u/χ^2 值	2.665 [†]	-	-	-	6.095
P 值	0.008	-	-	-	0.013

注: [†] 为 u 值

表 3 两组临床指标缓解时间比较 ($n=48$, d, $\bar{x}\pm s$)

组别	血淀粉酶恢复时间	首次通气时间	肠鸣音消失时间	胃肠减压时间	腹痛缓解时间
对照组	6.69 \pm 0.74	6.80 \pm 0.74	4.62 \pm 0.60	10.74 \pm 1.02	9.39 \pm 1.23
试验组	3.64 \pm 0.99	4.66 \pm 0.74	2.84 \pm 0.34	6.66 \pm 0.76	4.59 \pm 0.66
t 值	17.096	14.167	17.882	22.222	23.823
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

表 4 两组治疗前后血清 Ghrelin、PCT、IL-6 比较 ($n=48$, $\bar{x}\pm s$)

组别	Ghrelin/(ng/L)		PCT/($\mu\text{g}/\text{L}$)		IL-6/(ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	308.88 \pm 40.16	189.11 \pm 20.00	3.18 \pm 0.46	0.97 \pm 0.14	21.44 \pm 2.78	14.39 \pm 1.84
试验组	315.70 \pm 38.62	155.92 \pm 20.03	3.27 \pm 0.33	0.62 \pm 0.09	20.59 \pm 3.51	9.50 \pm 1.31
t 值	0.848	8.123	1.101	14.569	1.315	14.999
P 值	0.399	0.000	0.274	0.000	0.192	0.000

表 5 两组不良反应发生情况比较 [n =48, 例 (%)]

组别	厌食	腹痛	呕吐	不良反应发生率
对照组	3 (6.25)	4 (8.33)	5 (10.42)	12 (25.00)
试验组	4 (8.33)	3 (6.25)	3 (6.25)	10 (20.83)
χ^2 值	0.154	0.154	0.546	0.235
P 值	0.695	0.695	0.460	0.627

3 讨论

急性胰腺炎是临床常见的急腹症之一, 目前其发病率呈上升趋势, 病变程度不一, 少数患者可引起胰腺发生出血坏死, 并继发休克、腹膜炎及感染等, 并引起机体其他重要脏器损伤, 存在一定的病死率^[6]。临床研究表示, 急性胰腺炎患者血清胰蛋白酶浓度上升, 并刺激其他相关酶的激活, 导致血管受损, 造成胰腺发生出血, 并使微循环出现一定程度的障碍。药物是急性胰腺炎治疗的重要手段, 奥曲肽为环状化合物, 能够使胰酶的分泌产生抑制, 使其活性减弱, 包含胰腺实质细胞膜, 其作用较为持久^[7]。同时奥曲肽能够使门静脉压力下降, 使胰腺血流量减少, 促进肠壁水肿吸收, 消除肠腔内液体, 确保水电解质维持平衡, 利于患者修复, 汤小龙等人^[8]研究表示, 较单独用药, 奥曲肽联合用药能够增加临床效果。地芬诺酯为阿片类替代剂, 可直接作用于黏膜感受器, 使蠕动减弱, 且可使中枢神经系统产生抑制, 缓解疼痛, 既往多应用于慢性肠炎及功能性腹泻, 少有关于其应用于急性胰腺炎的报道。本研究显示, 奥曲肽联合地芬诺酯治疗后总有效率高于奥曲肽单用者, 仅少数患者效果较差, 说明其可行性高, 能够利于患者恢复, 考虑与两者联合治疗能够发挥不同功效, 从而起到协同作用有关。

内毒素、细菌等刺激物质能够诱导机体 T 细胞及巨噬细胞的激活, 引起干扰素、白细胞介素等因子的释放, 适当的炎症反应能够促进机体抵抗力, 但其释放过度则可引起炎症的级联反应, 从而造成胰腺等组织的损伤, 加重病情^[9]。Ghrelin 结合受体后能够促进血清 Ghrelin、PCT、IL-6 释放生长激素, 影响炎症因子生成, 发挥抗氧化作用, 并抑制胰腺内外分泌, 保护胰腺功能的完整性, 急性胰腺炎发病时 Ghrelin 为避免胰腺受损浓度相应增加^[10]。IL-6 可刺激炎症因子的释放, 导致全身炎症反应, 引起组织受损。机体感染病原微生物后能够诱导该基因表达上调, 增加血清 PCT

浓度, 是机体严重感染的可靠指标, 可客观反映机体病情程度。本研究显示, 奥曲肽联合地芬诺酯治疗后血清 Ghrelin、PCT、IL-6 下降, 提示两者联合治疗能够缓解机体内环境状态, 从而改善炎症反应, 降低血清相关因子表达。且两组治疗期间的不良反应较少, 均未对后续治疗形成影响。

综上所述, 奥曲肽联合地芬诺酯对急性胰腺炎的治疗效果肯定, 能够降低血清 Ghrelin、PCT、IL-6 水平。

参 考 文 献:

- [1] ALESSANDRI G, AMODIO A, LANDONI L, et al. Recurrent acute pancreatitis in bowel malrotation[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016, 20(22): 4719-4724.
- [2] 马万里, 谢永铮, 张军杰, 等. 乌司他丁联合地芬诺酯治疗 110 例老年急性胰腺炎的疗效 [J]. 中国老年学, 2014(9): 2580-2581.
- [3] 高明, 项和平, 李贺, 等. 血清 Ghrelin 及胸腔积液变化对急性胰腺炎患者病情的评估价值 [J]. 重庆医学, 2015, 44(1): 71-72.
- [4] 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组. 中国急性胰腺炎诊治指南 (2013 年上海) [J]. 中华消化杂志, 2013, 33(4): 428-433.
- [5] 廖家智, 王家. 美国急性胰腺炎临床指南 (治疗部分) [J]. 临床内科杂志, 2007, 24(2): 136-139.
- [6] BALCI Z, KILIÇ M Ö, ŞENOL K, et al. Prognostic scores in acute pancreatitis: a review [J]. Acta Gastroenterol Belg, 2016, 79(3): 337-347.
- [7] WANG Y F, WU M, MA B J, et al. Role of high mobility group box-1 and protection of growth hormone and somatostatin in severe acute pancreatitis [J]. Braz J Med Biol Res, 2014, 47(12): 1075-1084.
- [8] 汤小龙, 向正国, 李科军, 等. 乌司他丁联合奥曲肽治疗急性胰腺炎的疗效及对细胞因子和淀粉酶的影响 [J]. 海南医学院学报, 2014, 20(12): 1639-1641.
- [9] BAJ J, RADZIKOWSKA E, MACIEJEWSKI M, et al. Prediction of acute pancreatitis in the earliest stages - role of biochemical parameters and histopathological changes [J]. Pol Przegl Chir, 2017, 89(2): 31-38.
- [10] ALGABA-CHUECA F, DE-MADARIA E, LOZANO-RUIZ B, et al. The expression and activation of the AIM2 inflammasome correlates with inflammation and disease severity in patients with acute pancreatitis [J]. Pancreatol, 2017, 17(3): 364-371.

(唐勇 编辑)