

DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20160921.001
网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/46.1049.R.20160921.1535.002.html>

甲磺酸加贝酯与乌司他丁联合治疗对胰腺炎患者免疫功能、血液流变学和肠粘膜功能的影响

穆小松¹, 吴珮毓²✉, 汪 威³

(1.重庆市肿瘤研究所综合科, 重庆 400000; 2.重庆市人民医院老年科, 重庆 400016; 3.重庆医科大学, 重庆 400016)

[摘要] **目的:**探究甲磺酸加贝酯与乌司他丁联合治疗对急性胰腺炎患者免疫功能、血液流变学和肠粘膜功能的影响,为急性胰腺炎患者的临床治疗提供帮助。**方法:**选取我院收治的170例急性胰腺炎患者,随机分为联合治疗组和对照组,每组各85例,对照组采用常规治疗同时应用乌司他丁,联合治疗组在常规治疗基础上给予甲磺酸加贝酯与乌司他丁治疗。治疗前后检测并分析各组免疫细胞、肠粘膜功能、炎症因子和血液流变学相关指标。**结果:**与治疗前相比,两组经治疗后血液流变学指标(BVH、PV、TL以及PAdT)、CD8⁺、肠粘膜功能(D-乳酸、DAO、内毒素和L/M值)、炎症因子(CRP、TNF-α、IL-6)显著降低,免疫细胞(CD3⁺、CD4⁺和CD4⁺/CD8⁺)显著升高,差异存在统计学意义($P<0.05$);与治疗后的对照组相比,治疗后的联合治疗组血液流变学指标(BVH、PV、TL和PAdT)、CD8⁺、肠粘膜功能(D-乳酸、DAO、内毒素和L/M值)、炎症因子(CRP、TNF-α、IL-6)显著降低,免疫细胞(CD3⁺、CD4⁺和CD4⁺/CD8⁺)显著升高,组间差异存在统计学意义($P<0.05$)。**结论:**甲磺酸加贝酯联合乌司他丁能够显著改善急性胰腺炎患者免疫细胞、肠粘膜功能、炎症因子和血液流变学相关指标,对急性胰腺炎患者的治疗具有十分重要的临床意义。

[关键词] 急性胰腺炎;甲磺酸加贝酯;乌司他丁;联合治疗;机制
[中图分类号] R657.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-1237(2016)24-2985-04

Influences of Gabexate Mesylate and Ulinastatin combined therapy on immune function, hemorheology and intestinal mucosal function of pancreatitic patients

MU Xiao-song¹, WU Pei-yu², WANG Wei³ ✉

(1. Integrated Department, Chongqing Tumor Research Institute, Chongqing 400000; 2. Geriatric Department, Chongqing People's Hospital, Chongqing 400016; 3. Chongqing Medical University, Chongqing 400016)

[Foundation Project]: This study was supported by Chongqing municipal health science and technology planning commission (20152988).
[Author]: MU Xiao-song (1979-), Male, Luzhou Sichuan, M.M., Attending physician, Tel: 13594631279, E-mail: muxiaosong49@163.com.

[Correspondence to]: WU Pei-yu, Female, M.M., Attending physician.

Received: 2016-08-23 **Revised:** 2016-09-22 J HMC, 2016;22(24):2985-2988

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[ABSTRACT] **Objective:** To discuss the influences of Gabexate Mesylate and Ulinastatin combined therapy on immune function, hemorheology and intestinal mucosal function of patients with acute pancreatitis, and offer help to the clinical therapy for these patients. **Methods:** A total of 170 patients with acute pancreatitis treated in our hospital were selected and divided into combined therapy group and control group based on table of random digit. 85 cases were set for each group. For patients in con-

[基金项目] 重庆市卫生科技计划项目(20152988)
[作者简介] 穆小松(1979-),男,四川泸州人,研究生,主治医师,电话:13594631279, E-mail: muxiaosong49@163.com.
[通讯作者] 吴珮毓,女,研究生,主治医师,主要从事老年内科相关疾病的诊治工作。
[收稿日期] 2016-08-23 **[修回日期]** 2016-09-22 **网络出版时间:** 2016-9-21 15:35

trol group, conventional therapy was adopted, and Ulinastatin was added to the therapy. For patients in combined therapy group, Gabexate Mesylate and Ulinastatin were given on the basis of conventional therapy. Immune cells, intestinal mucosal function, inflammatory factors and relevant indexes of hemorheology on two groups of patients were detected and analyzed before and after therapy. **Results:** Hemorheological indexes (BVH, PV, TL and PAdT), $CD8^+$, intestinal mucosal function (D-Lactic acid, DAO, endotoxin and L/M value), inflammatory factors (CRP, $TNF-\alpha$, IL-6) on the two groups of patients were significantly increased after therapy compared with that before therapy, the differences showed statistical significance ($P < 0.05$). Hemorheological indexes (BVH, PV, TL and PAdT), $CD8^+$, intestinal mucosal function (D-Lactic acid, DAO, endotoxin and L/M value), inflammatory factors (CRP, $TNF-\alpha$, IL-6) in combined therapy group were significantly decreased when compared with the control group after therapy, and immune cells ($CD3^+$, $CD4^+$ and $CD4^+/CD8^+$) were significantly increased, the differences showed statistical significance ($P < 0.05$). **Conclusion:** Gabexate Mesylate and Ulinastatin combined therapy could significantly improve immune cells, intestinal mucosal function, inflammatory factors and hemorheology relevant indexes for patients with acute pancreatitis. It is of vital clinical significance for the therapy of patients with acute pancreatitis.

[KEY WORDS] Acute pancreatitis; Gabexate Mesylate; Ulinastatin; Combined therapy; Mechanism

急性胰腺炎是一种严重的急腹部疾病,具有病情发展迅速、相关并发症多、治疗效果和预后效果差以及死亡率高等特点,其发病率也呈逐年上升的趋势^[1]。其致病因素多,发病过程复性导致了急性胰腺炎治疗的困难^[2]。有效的抑制体内相关酶类、细胞因子和炎症因子的释放和激活、改善患者的微循环系统和肠粘膜功能将对急性胰腺炎患者的治疗以及预后效果具有重要的现实意义^[3,4]。本研究探究甲磺酸加贝酯与乌司他丁联合治疗对急性胰腺炎患者免疫功能、血液流变学和肠粘膜功能的影响,为急性胰腺炎患者的临床治疗提供帮助。

1 资料方法

1.1 一般资料

收集我院 2014 年 6 月~2016 年 6 月期间收治的 170 例急性胰腺炎患者,经过腹腔镜穿刺、B 超检查、生化检测以及通过临床症状确认所有患者均符合《中国急性胰腺炎诊治指南》中的诊断标准。将 170 例患者按随机数字表法分为联合治疗组 and 对照组;联合治疗组 85 例,男性 45 例、女性 40 例,年龄 25~55 岁;对照组 85 例,男性 47 例、女性 38 例,年龄 25~55 岁。每位急性胰腺炎患者经过相关检查,不存在其他心、脾、肾、肝、肺、免疫系统、内分泌等疾病,所有患者对相关治疗药物不存在过敏体质,近 3 个月未接受任何治疗并且治疗前均有详细的资料,同时能够积极配合相关治疗。本研究经我院伦理委员会批准同意,并且经急性胰腺炎患者或家属签署之情同意书后开展实施。两组在年龄差异、性别差异、相关症状、严重程度、疾病类型、患病时间、身体状况等方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),

1.2 治疗方法

两组入院后进行禁食、纠正酸碱、胃肠减压、预防感染、营养支持等的常规治疗;对照组在此基础上给予乌司他丁(国药准字:H19990134,广东天普生化医药股份有限公司)治疗,每天 10 万单位;联合治疗组在常规治疗的基础上给予乌司他丁(国药准字:H19990134,广东天普生化医药股份有限公司)每天 10 万单位以及甲磺酸加贝酯(国药准字:

H20059767,常州四药制药有限公司)0.3 g/500 mL 葡萄糖静脉滴注;两组治疗时间为 5 天。

1.3 指标检测

对对照组和联合治疗组急性胰腺炎患者治疗前和治疗 5 天后抽取 5 mL 外周血,至于-80℃待检。采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定肿瘤坏死因子- α ($TNF-\alpha$)、内毒素、超敏反应蛋白(CRP)、D-乳酸、血清二胺氧化酶(DAO)以及白介素-6(IL-6),试剂盒由上海江莱生物科技有限公司提供。应用酶标仪型号(Infinite 200,公司:TECAN,瑞士)

在测定450nm处的吸光度OD值,并通过标准曲线计算相应的浓度,操作流程严格按照说明书进行。尿乳果糖/甘露醇(L/M)值采用高效液相色谱示差检测;通过流式细胞仪(BD公司,型号 FACSCalibur/Calibur,美国)检测 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、和 $CD4^+/CD8^+$ 细胞比例,相关抗体由上海恒斐生物科技有限公司提供,实验室操作严格按照说明书进行。

应用全自动血液流变学检测仪(贝克曼库尔特,型号:DxH 800)检测患者全血比粘度高切(BVH)、血浆比黏度(PV)、血栓长度(TL)以及血小板粘附率(PAdT),实验操作严格按照说明书进行。

1.4 统计学处理

所有数据采用 SPSS18.0 统计软件进行分析处理,免疫细胞、肠粘膜功能、炎症因子和血液流变学指标采用均数±标准差的方式表示,联合治疗组和对照组组间和组内的比较通过 *t* 检验进行,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。

2 结果

2.1 两组治疗前后免疫细胞比较

治疗前,联合治疗组与对照组急性胰腺炎患者免疫细胞 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 和 $CD4^+/CD8^+$ 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);与治疗前相比,联合治疗组经过甲磺酸加贝酯与乌司他丁联合治疗后免疫细胞 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 和 $CD4^+/CD8^+$ 显著升高、 $CD8^+$ 显著降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$);对照组经相关治疗后免疫细胞 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 和 $CD4^+/CD8^+$ 显著升高、 $CD8^+$ 显著降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$);联合治疗组经过治疗后免疫细胞 $CD3^+$ 、

CD4⁺和 CD4⁺/CD8⁺显著高于治疗后的对照组,CD8⁺显著低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组治疗前后免疫细胞比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	CD8 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4 ⁺
		(%)	(%)	(%)	/CD8 ⁺
联合治疗组	治疗前	41.29±3.12	28.53±3.28	27.54±5.23	1.35±0.23
	治疗后	54.33±4.55 * #	39.47±4.07 * #	19.75±4.11 * #	2.10±0.27 * #
对照组	治疗前	40.96±3.78	28.48±2.98	27.38±5.01	1.33±0.24
	治疗后	47.14±4.00 *	33.06±3.63 *	23.47±4.66 *	1.67±0.25 *

注:与同组治疗前相比,* $P<0.05$;与对照组治疗后相比,# $P<0.05$ 。

2.2 两组治疗前后炎症因子比较

治疗前,联合治疗组与对照组急性胰腺炎患者炎症因子 CRP、TNF- α 、IL-6 比较,差异无统计学意义($P>0.05$);与治疗前相比,联合治疗组经过甲磺酸加贝酯与乌司他丁联合治疗后炎症因子 CRP、TNF- α 、IL-6 显著降低,差异具有统计学意义($P<0.05$);对照组组经相关治疗后炎症因子 CRP、TNF- α 、IL-6 显著降低,差异具有统计学意义($P<0.05$);联合治疗组经过治疗后炎症因子 CRP、TNF- α 、IL-6 显著低于治疗后的对照组,组间差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组治疗前后炎症因子比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	CRP	TNF- α	IL-6
		(mg/L)	(pg/mL)	(pg/mL)
联合治疗组	治疗前	276.68±6.17	31.42±3.28	84.34±6.37
	治疗后	160.55±10.85 * #	17.85±2.96 * #	33.47±7.06 * #
对照组	治疗前	274.21±5.44	32.00±3.11	85.11±7.25
	治疗后	210.85±11.23 *	26.25±3.22 *	58.49±6.57 *

注:与同组治疗前相比,* $P<0.05$;与对照组治疗后相比,# $P<0.05$ 。

2.3 两组治疗前后血液流变学比较

治疗前,联合治疗组与对照组急性胰腺炎患者血液流变学指标 BVH、PV、TL 以及 PAdT 比较,差异无统计学意义($P>0.05$);与治疗前相比,联合治疗组经过甲磺酸加贝酯与乌司他丁联合治疗后血液流变学指标 BVH、PV、TL 以及 PAdT 显著降低,差异存在统计学意义($P<0.05$);对照组经相关治疗后血液流变学指标 BVH、PV、TL 以及 PAdT 显著降低,差异存在统计学意义($P<0.05$);联合治疗组经过治疗后血液流变学指标 BVH、PV、TL 以及 PAdT 显著低于治疗后的对照组,组间差异显著($P<0.05$),如表 3 所示。

表 3 两组治疗前后血液流变学比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	BVH	PV	TL	PAdT
		(map·s)	(%)	(mm)	(%)
联合治疗组	治疗前	6.28±0.17	2.15±0.13	55.25±5.74	81.56±8.35
	治疗后	5.68±0.19 * #	1.80±0.09 * #	29.35±6.11 * #	33.16±6.78 * #
对照组	治疗前	6.31±0.20	2.16±0.11	55.56±5.26	82.01±7.95
	治疗后	5.98±0.18 *	1.94±0.11 *	43.77±6.51 *	55.24±8.19 *

注:与同组治疗前相比,* $P<0.05$;与对照组治疗后相比,# $P<0.05$ 。

2.4 两组治疗前后肠粘膜功能比较

治疗前,联合治疗组与对照组急性胰腺炎患者 DAO、内毒素、D-乳酸以及 L/M 值比较,差异无统计学意义($P>$

0.05);与治疗前相比,联合治疗组经过甲磺酸加贝酯与乌司他丁联合治疗后 DAO、内毒素、D-乳酸以及 L/M 值显著降低,差异具有统计学意义($P<0.05$);对照组组经相关治疗后 DAO、内毒素、D-乳酸以及 L/M 值显著降低,差异具有统计学意义($P<0.05$);联合治疗组经过治疗后 DAO、内毒素、D-乳酸以及 L/M 值显著低于治疗后的对照组,组间差异显著($P<0.05$)。见表 4。

表 4 两组治疗前后肠粘膜功能比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	D-乳酸	DAO	内毒素	L/M 值
		(mg/L)	(U/L)	(EU/L)	
联合治疗组	治疗前	12.12±0.93	17.32±1.45	1.89±0.34	0.38±0.08
	治疗后	5.38±0.87 * #	4.23±1.28 * #	0.62±0.28 * #	0.14±0.06 * #
对照组	治疗前	12.18±0.85	17.26±1.33	1.92±0.31	0.37±0.07
	治疗后	8.24±0.90 *	9.81±1.01 *	1.20±0.27 *	0.25±0.06 *

注:与同组治疗前相比,* $P<0.05$;与对照组治疗后相比,# $P<0.05$ 。

3 讨论

急性胰腺炎具有病情发展迅速、相关并发症多、治疗效果和预后效果差以及死亡率高等特点,目前已经成为了重症监护室内的受关注程度最高的危重急腹部疾病之一^[5,6]。胆道感染、长期酗酒以及不正常的饮食是导致急性胰腺炎发病的主要原因^[7],急性胰腺炎如果得不到及时有效的治疗,常会发生全身炎症反应综合征,进一步导致多器官功能障碍综合征或者多器官衰竭的发生,严重的导致死亡^[8,9]。目前,急性胰腺炎的死亡率高达 50%,其发病率也呈逐年上升的趋势,急性胰腺炎致病因素多样性、发病过程复杂性导致了其治疗的困难,如何及时有效的治疗急性胰腺炎显得尤为重要^[10]。随着急性胰腺炎的研究深入,其发病机制也不断被深入研究,同时其治疗策略也发生了改变,由手术治疗逐渐转移到了非手术治疗,并取得了令人满意的治疗效果,但由于个体的差异、病情的严重程度不同,仍需要探索合适的急性胰腺炎治疗方案^[11,12]。

急性胰腺炎患者发病早期如果快速有效的抑制体内相关酶类、相关细胞因子以及炎症因子的释放和激活、改善患者的微循环系统和肠粘膜功能将对急性胰腺炎患者的治疗以及预后效果具有重要的现实意义^[13,14]。乌司他丁是一种由氨基酸组成的蛋白酶抑制剂,能够有效的抑制弹性蛋白酶、胰蛋白酶、纤溶酶等同时还能够稳定溶酶体膜以减少溶酶体酶的释放^[15]。更重要的是,对炎症因子和自由基的产生具有重要的抑制作用,还能够改善患者的免疫功能、蛋白质代谢情况以及减少疾病对患者身体各个器官组织的损伤^[16]。甲磺酸加贝酯是一种非肽类的蛋白抑制剂,能够有效的抑制纤维蛋白酶、胰蛋白酶、凝血酶以及激肽酶等的释放和活化^[17],同时还能够抑制淀粉酶、脂肪酶以及尿素氮的升高,在

胰腺炎的治疗、肾功能的改善和血液系统的调节方面发挥重要作用^[18]。乌司他丁和甲磺酸加贝酯的联合使得酶的抑制范围更广、身体各系统的调节更加良好,有利于急性胰腺炎的治疗^[19,20]。

本研究发现,急性胰腺炎患者应用乌司他丁治疗的同时应用甲磺酸加贝酯能够显著改善患者的免疫细胞、肠粘膜功能、炎症因子和血液流变学相关指标,并且效果优于乌司他丁的治疗。分析可能的原因是,乌司他丁和甲磺酸加贝酯作为多肽类和非多肽类的蛋白酶抑制剂,广泛的抑制了胰蛋白酶、弹性蛋白酶、纤溶酶等酶的活性以及分泌释放,有利于减少胰腺的损伤,同时减少了身体内环境对抑制剂的影响;重要的是,乌司他丁能够减少体内的炎症因子,有利于损伤的胰腺的快速恢复;乌司他丁还能够改善患者的免疫系统,有利于免疫细胞的活化,从而达到清除体内病原菌的作用。甲磺酸加贝酯还能够改善患者的肠粘膜功能,从而促进营养物质的摄入,为身体的康复和能量的供体奠定了基础;其改善了患者的血液循环系统,有利于病区去血液、氧气、营养物质的供应,有利于受损胰腺组织的修复。

综上所述,甲磺酸加贝酯联合乌司他丁能够显著改善急性胰腺炎患者的免疫细胞、肠粘膜功能、炎症因子和血液流变学相关指标,对急性胰腺炎患者的治疗具有十分重要的临床意义。

参考文献

1 Gupta AK,Raj S,Chaudhary P,et al.A prospective comparative study of bedside index for assessing severity in acute pancreatitis, APACHE II and computed tomography severity index scoring in predicting outcome in acute pancreatitis[J]. Hellenic Journal of Surgery,2015,87(6): 473-478.

2 Thomsen RW,Pedersen L,Kahlert J,et al.Incretin-Based Therapy and Risk of Acute Pancreatitis: A Nationwide Population-Based Case-Control Study[J].Diabetes Care,2015,38(6): 108-109.

3 Hofmeyr S,Meyer C,Warren BL.Serum lipase should be the laboratory test of choice for suspected acute pancreatitis[J]. S Afr J Surg,2014,52(3):72-75.

4 陈伟峰,周丹,熊丽红,等.甘氨酸对重症急性胰腺炎大鼠肺损伤保护机制的研究[J].海南医学院学报,2014,20(5):599-601.

5 Quinlan CS,Mcdermott R,Moran N,et al.Standardization of management in acute pediatric pancreatitis: a tertiary centre perspective[J]. Scand J Gastroentero, 2014,49(12):1-2.

6 Satoh K,Shimosegawa T,Masamune A,et al.Nationwide epidemiological survey of acute pancreatitis in Japan[J]. Pancreas, 2014,40(4):503-507.

7 张浩,张宏,刘丽,等.胆源性复发性急性胰腺炎 41 例临床分析[J].贵州医药,2015,39(2):148-149.

8 Bakker OJ, Van BS,van Santvoort HC,et al.Early versus on-demand nasoenteric tube feeding in acute pancreatitis[J]. New England Journal of Medicine,2014,371(21):1983-1993.

9 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.

10 Alonso A,Maclehose RF,Lutsey PL,et al.Association of amiodarone use with acute pancreatitis in patients with atrial fibrillation; a nested case-control study[J].Jama Internal Medicine, 2015,175(3):449-450.

11 Acevedo - Piedra NG,Moya - Hoyo N,Rey - Riveiro M,et al.Validation of the Determinant-based Classification and Revision of the Atlanta Classification Systems for Acute Pancreatitis [J]. Clin Gastroenterol H,2014,12(2):311-316.

12 Buddingh KT,Koudstaal LG,Santvoort HCV, et al.Early Angiopietin-2 Levels after Onset Predict the Advent of Severe Pancreatitis, Multiple Organ Failure, and Infectious Complications in Patients with Acute Pancreatitis[J]. J Am Coll Cardiol, 2014,218(1):26-32.

13 Wen L,Voronina S,Javed MA,et al.Inhibitors of ORAI1 Prevent Cytosolic Calcium-associated Injury of Human Pancreatic Acinar Cells and Acute Pancreatitis in 3 Mouse Models[J]. Gastroenterology, 2015,149(2):481-492.

14 于冬男,马珏,于卫,等.乌司他丁对肝部分切除术应激性高血糖的作用及其药效与年龄的相关性分析[J].实用医学杂志, 2015,31(3):460-463.

15 Wang G,Yan L,Zhou SF,et al.Effect of Somatostatin, Ulinastatin and Gabexate on the Treatment of Severe Acute Pancreatitis [J].Am J Med SCI, 2016,351(5):506-512.

16 Liu R,Qi H,Wang J,et al.Ulinastatin activates the renin-angiotensin system to ameliorate the pathophysiology of severe acute pancreatitis[J].J Gastroen Hepatol, 2014,29(6):1328-1337.

17 Akahoshi T,Sugimori H,Kaku N,et al.Comparison of recombinant human thrombomodulin and gabexate mesylate for treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC) with sepsis following emergent gastrointestinal surgery: a retrospective study[J].Eur J Trauma Emerg S, 2014,41(5):1-8.

18 Naing A,Dalal S,Abdelrahim M,et al.Olanzapine for cachexia in patients with advanced cancer: an exploratory study of effects on weight and metabolic cytokines[J].Support Care Cancer, 2015, 23(9): 2649-2654.

19 Anzellotti F,Capasso M,Frazzini V,et al.Olanzapine - related repetitive focal seizures with lingual dystonia[J]. Epileptic Disorder, 2016,18(1):83-86.

20 VanHaerents S,Herman ST,Pang T,et al.Repetitive transcranial magnetic stimulation; A cost-effective and beneficial treatment option for refractory focal seizures[J].Clin Neurophysiol, 2015,126(9):1840-1842.