

· 临床研究 ·

生长抑素与泮托拉唑钠治疗重症急性胰腺炎的疗效及对血清炎性因子的影响

丁洪涛¹, 吴玉芳²

(华中科技大学同济医学院附属武汉市中西医结合医院:1. 急诊科;2. 消化内科, 武汉 430022)

摘要:目的 探讨生长抑素联合泮托拉唑钠治疗重症急性胰腺炎(SAP)的疗效及对血清炎性因子的影响。方法 将 74 例 SAP 患者随机分为对照组和治疗组, 每组各 37 例。在常规治疗基础上, 对照组单用泮托拉唑钠, 治疗组采用生长抑素和泮托拉唑钠联用。疗程均为 7 d。比较两组患者的临床指标(腹痛缓解时间、肠道功能恢复时间和撤离呼吸机时间)及血清炎性因子(血清白介素-8、高敏 C 反应蛋白和肿瘤坏死因子- α)的水平。结果 治疗组的腹痛缓解时间、肠道功能恢复时间和撤离呼吸机时间均优于对照组($P < 0.01$), 而血清白介素-8、高敏 C 反应蛋白和肿瘤坏死因子- α 水平低于对照组($P < 0.01$)。结论 生长抑素联合泮托拉唑钠治疗可显著降低 SAP 患者血清炎性因子水平, 并提高临床治疗效果。

关键词: 胰腺炎; 生长抑素; 泮托拉唑钠; 白细胞介素 8; 高敏 C 反应蛋白; 肿瘤坏死因子 α

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.06.013

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)06-0552-02

Clinical efficacy of somatostatin and pantoprazole sodium for treating severe acute pancreatitis and their effects on inflammatory cytokines

Ding Hongtao¹, Wu Yufang²

(1. Department of Emergency; 2. Department of Gastroenterology, Affiliated Wuhan Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430022, China)

Abstract Objective To study the clinical efficacy of somatostatin and pantoprazole sodium for treating severe acute pancreatitis (SAP) and their effects on inflammatory cytokines. **Methods** 74 cases of SAP were randomly divided into the control group and the treatment group, 37 cases in each group. Besides routine treatment, the control group received pantoprazole sodium and the treatment group was given the combination therapy of somatostatin and pantoprazole sodium with the treatment duration of 7 d. The clinical indexes including the alleviation time of abdominal pain, intestinal function recovery time and ventilator withdrawal time, and serum inflammatory cytokines including interleukins-8 (IL-8), high-sensitivity C-reactive protein (Hs-CRP) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were compared between the two groups. **Results** The alleviation time of abdominal pain, intestinal function recovery time and ventilator withdrawal time in the treatment group were better than those in the control group ($P < 0.01$). The levels of serum IL-8, Hs-CRP and TNF- α in the treatment group were lower than those in control group ($P < 0.01$). **Conclusion** Combination of somatostatin and pantoprazole sodium can significantly decrease serum inflammatory cytokine, and increase clinical efficacy in patients with SAP.

Key words: pancreatitis; somatostatin; pantoprazole sodium; interleukins-8; high-sensitivity C-reactive protein; tumor necrosis factor- α

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是腹部外科疾病中最危重的疾病之一,其发病机制尚未完全清楚^[1]。研究发现 SAP 发病机制除了与胰酶作用外,炎性因子在 SAP 的发生和发展中起着非常重要的作用,正是由于炎症细胞释放大量炎性介质促使全身炎症反应综合征和多器官功能衰竭。本文对生长抑素联合泮托拉唑钠治疗 SAP 进行研究,并观察两者对 SAP 患者血清炎性细胞因子的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2008 年 4 月至 2010 年 12 月在本院就诊的 SAP 患者 74 例纳入本次研究。所有纳入患者均符合中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组制定的急性胰腺炎诊断标准^[2],且均在发病 48 h 内就诊。随机将患者分为对照组和治疗组,每组各 37 例。排除严重心脏、肺脏、肝脏肾脏疾病及糖尿病、血液病、重度高脂血症等患者。两组患者的年龄、性别、体质量、就诊时间及急性生理慢性健康评分(APACHE II 评

分)差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 两组均给予常规治疗,包括禁食、解痉、胃肠减压、预防感染和补液治疗。对照组静脉滴注泮托拉唑钠(40 毫克/次,1 次/12 h),对照组静脉滴注泮托拉唑钠加生长抑素(泮托拉唑钠:40 毫克/次,1 次/12 h;生长抑素:3 毫克/次,1 次/12 h)。两组的疗程均为 7 d。

1.2.2 观察指标 临床观察指标包括腹痛缓解时间、肠道功能恢复时间和撤离呼吸机时间。另外患者治疗前、后分别肘静脉取血,分离血清后进行血清白介素-8(interleukin-8, IL-8)、高敏 C 反应蛋白(high sensitivity C-reactive, Hs-CRP)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)水平的测定。血清 Hs-CRP 采用免疫透射比浊法测定,IL-8 和 TNF- α 分别采用酶联免疫法进行检测,均严格按试剂盒说明书操作说明进行操作。

表 1 两组患者一般临床资料比较

组别	性别(男/女)	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	体质量($\bar{x}\pm s$,kg)	就诊时间($\bar{x}\pm s$,h)	APACHE II 评分($\bar{x}\pm s$,分)
对照组(n=37)	20/17	42.9±6.2	62.3±5.6	18.3±4.6	12.2±2.5
治疗组(n=37)	19/18	43.2±6.8	61.9±5.4	18.5±5.1	12.4±2.7

1.3 统计学处理 用 SPSS 10.0 软件包对数据进行统计学分析,计量资料采用 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者临床指标的比较 两组患者的腹痛缓解时间、肠道功能恢复时间和撤离呼吸机时间比较差异具有统计学意义($P<0.01$),具体见表 2。

2.2 两组患者治疗前后血清炎性因子水平的比较 治疗前两组患者血清 Hs-CRP、IL-8 和 TNF- α 水平比较差异无统计学

意义($P>0.05$),治疗后两组上述各炎性因子水平显著降低($P<0.01$),且组间比较差异有统计学意义($P<0.01$),见表 3。

表 2 两组临床指标的比较($\bar{x}\pm s$,d)

组别	腹痛缓解时间	胃肠道功能恢复时间	撤离呼吸机时间
对照组(n=37)	3.8±0.6	4.6±1.0	5.3±1.2
治疗组(n=37)	1.9±0.7*	2.9±0.8*	3.4±1.0*

* : $P<0.01$,与对照组比较。

表 3 两组患者治疗前后血清炎性因子水平的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	治疗前			治疗后		
	Hs-CRP(mg/L)	IL-8(ng/L)	TNF- α (ng/L)	Hs-CRP(mg/L)	IL-8(ng/L)	TNF- α (ng/L)
对照组(n=37)	86.3±13.2	11.2±1.6	84.7±12.1	56.1±11.4	7.3±1.8	64.2±13.1
治疗组(n=37)	85.4±13.6	11.3±1.8	85.1±11.8	42.6±9.8*#	5.2±1.4*#	51.3±12.6*#

* : $P<0.01$,与治疗前比较;# : $P<0.01$,与对照组比较。

3 讨 论

SAP 是一种全身性炎症反应,是以胰腺弥漫性出血和组织坏死为特征的急性炎症,发病急,病情凶险^[3]。急性胰腺炎中约有 20% 为 SAP,一般病情超过 2 周,其病情发展可分为急性期、全身感染期和残余感染期。在急性期由于多种原因可产生全身炎症反应综合征,继而导致多器官功能衰竭。因此,SAP 的治疗关键之一在于控制全身炎症反应综合征^[4]。

SAP 的综合治疗中抑酸剂是重要的措施之一,其可以明显减少胃酸、胰液的分泌,可以预防应激性溃疡出血。泮托拉唑钠为 H₂ 受体阻滞剂,动物研究显示其在 SAP 动物模型中可以减少炎性细胞的渗出及胰腺细胞的坏死^[5]。由于其抑酸作用明显并且作用持久,在临床广泛用于治疗 SAP^[6]。生长抑素是人工合成的环状十四氨基酸肽,其与天然生长抑素在化学结构和作用机制完全相同^[7]。生长抑素可以降低急性胰腺炎恒河猴模型的胰腺炎性评分,以及降低血清中淀粉酶或脂肪酶水平^[8]。研究显示生长抑素及其类似物是目前治疗胰腺炎的有效药物^[9]。由于两种药物作用机制不同,两者联用可能发挥更好疗效,故本研究考察生长抑素和泮托拉唑钠联用对 SAP 的疗效。本研究显示,两组患者的腹痛缓解时间、肠道功能恢复时间和撤离呼吸机时间差异有统计学意义($P<0.01$),治疗组优于对照组,因此生长抑素和泮托拉唑钠联用对 SAP 具有更好的疗效。

Raraty 等^[10]认为急性胰腺炎的发病机制与胰酶的激活、胰腺微循环障碍、胰腺腺泡细胞坏死及凋亡等诸多因素有关。但 Halonen 等^[11]研究表明,在 SAP 的发生和发展中炎症递质和细胞因子的过度释放扮演着重要的角色。CRP 是机体受到损伤或发生各种急慢性炎症后的标志物,而 hs-CRP 是比 CRP 更灵敏的一个生化指标,是反映体内炎症状态的可靠的、精确的、公认的炎症标志。IL-8 是一种具有广泛免疫调节作用的细胞因子,改变血管通透性,增强中性粒细胞对血管内皮细胞

的黏附和穿透能力^[12]。TNF- α 是机体炎症和免疫应答的重要介质^[13],在触发炎症反应中处于核心地位,能诱导炎性因子生成、激活及黏附分子表达并刺激细胞生长,其通过介导炎症级联反应、破坏血脑屏障、诱导细胞凋亡、促进脑水肿等^[14-15]。因此,本文通过检测血清中 Hs-CRP、IL-8 和 TNF- α 水平来观察生长抑素与泮托拉唑钠对 SAP 患者血清炎性因子的影响作用。本研究显示,治疗前两组患者血清 Hs-CRP、IL-8 和 TNF- α 水平比较差异无统计学意义($P<0.01$),治疗后两组上述血清炎性因子均降低($P<0.01$);此外组间比较发现,治疗组血清炎性因子水平低于对照组($P<0.01$)。这可能是生长抑素与泮托拉唑钠治疗 SAP 临床疗效良好的原因。

总之,生长抑素联合泮托拉唑钠治疗可显著降低 SAP 患者血清中炎性因子水平,并提高临床治疗效果。

参考文献:

[1] Brisinda G, Vanella S, Crocco A, et al. Severe acute pancreatitis: advances and insights in assessment of severity and management[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2011, 23(7):541-551.

[2] 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(草案)[J]. 胃肠病学, 2004, 9(2) 110-112.

[3] Andersson E, Axelsson J, Eckerwall G, et al. Tissue factor in predicted severe acute pancreatitis[J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(48):6128-6134.

[4] Gabbriellini A, Pezzilli R, Uomo G, et al. ERCP in acute pancreatitis: What takes place in routine clinical practice[J]. World J Gastrointest Endosc, 2010(9):308-313.

[5] Hackert T, Tudor S, Felix K, et al. Effects of pantoprazole in experimental acute pancreatitis[J]. Life Sci, 2010, 87(17/18):551-557.

(下转第 556 页)

中,两组患者麻醉用药基本一样,手术时间、手术医生、术中失血补液等差异都无统计学意义($P>0.05$),避免了麻醉用药、手术操作、失血补液等因素对自主神经系统的影响。T2、T3 时段 I 组患者 TP, LF, LF/HF 明显较 II 组升高,且差异有统计学意义($P<0.05$),说明 CO₂ 人工气腹使患者自主神经系统总张力及交感神经的活性明显增强,交感/副交感神经活性的均衡性明显失衡。这与崔建修等^[10]的报道一至。这种改变在人工气腹消除后还有短时间的影 响,对已有 HRV 改变的患者在行 CO₂ 人工气腹时要特别注意,交感神经和副交感神经张力的平衡一旦被打破,将引起心率的改变和心血管系统的功能紊乱^[11]。有研究表明交感神经和副交感神经均衡性的失衡在心血管事件的发生中可能具有重要意义^[12-14]。本研究 T2、T3 时段 I 组患者血流动力学改变与患者 HRV 的改变一致。这与李煜等^[15]报道相同。

综上所述,悬吊式腹腔镜技术免除了 CO₂ 气腹导致的腹腔内压力升高和 CO₂ 吸收入血导致的高碳酸血症对机体的不良刺激,降低了术中应激反应水平,较好地保持了患者自主神经的均衡性,有利于患者术中心血管系统功能的稳定。有可能降低有 HRV 改变患者术中心血管事件发生的可能性。

参考文献:

- [1] 史常旭. 妇科腹腔镜的发展与未来[J]. 重庆医学, 2004, 33(5):641-642.
- [2] 温泽清, 刘鸣. 妇科微创手术及其评价[J]. 山东医药, 2003, 43(24):55-56.
- [3] 王秋生. 非气腹技术在现代腹腔镜外科中的应用价值[J]. 中国微创外科杂志, 2005, 5(1):46-47.
- [4] Ogihara Y, Isshiki A, Kindscher JD, et al. Abdominal wall lift versus carbon dioxide insufflation for laparoscopic resection of ovarian tumors[J]. J Clin Anesth, 1999, 11(5):406-412.
- [5] Larsen JF, Ejstrup P, Svendsen F, et al. Systemic response in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy using

gasless or carbon dioxide pneumoperitoneum; a randomized study[J]. J Gastrointest Surg, 2002, 6(4):582-586.

- [6] 谢华. 心率变异性与自主神经功能活动[J]. 重庆医学, 1998, 27(4):236-237.
- [7] Widmark C, Olaison J, Reftel B. Related Articles, Links Spectral analysis of heart rate variability during desflurane and isoflurane anaesthesia in patients undergoing arthroscopy[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 1998, 42(2):204-210.
- [8] Sesti F, Melgrati L, Damiani A, et al. Isobaric (gasless) laparoscopic uterine myomectomy. An overview[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2006, 129(1):9-14.
- [9] 韩传宝, 钱燕宁, 刘华, 等. 悬吊式与气腹腹腔镜手术对机体应激反应的影响[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2008, 24(4):282-284.
- [10] 崔建修, 孙强, 赵国栋. 腹腔镜胆囊切除术中二氧化碳气腹对老年人心率变异性的影响[J]. 广东医学, 2005, 26(12):1654-1656.
- [11] 应文琦. 34 例冠心病无症状性心肌缺血患者动态心电图结果分析[J]. 山东医药, 2007, 47(26):107-108.
- [12] Vaishnav S, Stevenson R, Marchant B, et al. Relationship between heart rate variability early after acute myocardial infarction and long-term mortality [J]. Am J Cardiol, 1994, 73(9):653-657.
- [13] 权薇薇, 戚文航, 刘霞, 等. 急性心肌梗死早期的心率变异性测定[J]. 中华心血管病杂志, 1999, 27(2):107-110.
- [14] 刘艳阳, 陈军喜, 郭郁芝, 等. 冠心病患者心率变异性与心律失常关系的研究[J]. 江西医学, 2007, 42(4):285-287.
- [15] 李煜, 张永福, 金字林, 等. 妇科腹腔镜手术中二氧化碳气腹对血流动力学及 ST 段的影响[J]. 广东医学, 2005, 26(7):939-940.

(收稿日期:2011-08-18 修回日期:2011-09-20)

(上接第 553 页)

- [6] Devault KR. Pantoprazole; a proton pump inhibitor with oral and intravenous formulations[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2007, 1(2):197-205.
- [7] Tsibouris P, Zintzaras E, Lappas C. High-dose pantoprazole continuous infusion is superior to somatostatin after endoscopic hemostasis in patients with peptic ulcer bleeding[J]. Am J Gastroenterol, 2007, 102(6):1192-1199.
- [8] Chen P, Hu B, Tan Q, et al. Role of neurocrine somatostatin on sphincter of Oddi contractility and intestinal ischemia reperfusion-induced acute pancreatitis in macaques[J]. Neurogastroenterol Motil, 2010, 22(8):935-941.
- [9] Andersson B, Olin H, Eckerwall G, et al. Severe acute pancreatitis outcome following a primarily non-surgical regime [J]. Pancreatol, 2006, 6(6):536.
- [10] Raraty MG, Connor S, Criddle DN, et al. Acute pancreatitis and organ failure: pathophysiology, natural history, and management strategies [J]. Curr Gas Rep, 2004, 6(2):99-103.

- [11] Halonen KI, Pettila V, Leppaniemi AK, et al. Multiple organ dysfunction associated with severe acute pancreatitis [J]. Crit Care Med, 2002, 30(6):1274-1279.
- [12] Morganti-Kossmann MC, Satgunaseelan L, Bye N, et al. Modulation of immune response by head injury[J]. Injury, 2007, 38(12):1392-1400.
- [13] Navarro-González JF, Mora-Fernández C. The role of inflammatory cytokines in diabetic nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2008, 19(3):433-442.
- [14] Zhang H, Fu T, McGettigan S, et al. IL-8 and cathepsin B as melanoma serum biomarkers[J]. Int J Mol Sci, 2011, 12(3):1505-1518.
- [15] Haehling SV, Jankowska EA, Anker SD, et al. Tumour necrosis- α and the failing heart[J]. Basic Res Cardiol, 2004, 99(1):18-28.

(收稿日期:2011-07-09 修回日期:2011-09-22)