

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.06.004

## 生长抑素联用丹参或乌司他丁治疗重症急性胰腺炎疗效观察\*

王贵良,邱萍,徐林芳,韩明,文萍,龚敏,文剑波<sup>△</sup>

(萍乡市人民医院消化内科,江西萍乡 337000)

**[摘要]** **目的** 探讨生长抑素联用丹参或乌司他丁治疗重症急性胰腺炎(SAP)的效果。**方法** 将 246 例 SAP 患者分成 4 组:生长抑素组(A组);生长抑素联合丹参组(B组);生长抑素联合乌司他丁组(C组);生长抑素联合乌司他丁和丹参组(D组)。观察 4 组患者腹痛及腹胀症状消失时间、心率及呼吸恢复正常时间、血淀粉酶及血糖恢复正常时间、住院时间、总住院费用及有效率。**结果** 患者腹痛及腹胀消失时间、心率及呼吸恢复正常时间、血淀粉酶及血糖恢复正常时间和住院时间最短为 D 组,其他依次为 C、B、A 组,4 组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );A、B、C、D 组总有效率分别为 65.57%、77.42%、81.54%、89.66%,4 组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );4 组不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** 生长抑素能有效治疗 SAP,与乌司他丁或丹参联用能提高疗效,但乌司他丁的疗效优于丹参,乌司他丁与丹参联用能进一步提高疗效。

**[关键词]** 重症急性胰腺炎;生长抑素;丹参;乌司他丁

**[中图分类号]** 657.51

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2016)06-0731-03

## Effect observation of somatostatin combined with Salvia miltiorrhiza or ulinastatin in treating severe acute pancreatitis\*

Wang Guiliang, Qiu Ping, Xu Lingfang, Han Ming, Wen Ping, Gong Min, Wen Jianbo<sup>△</sup>

(Department of Digestive Internal Medicine, Pingxiang Municipal People's Hospital, Pingxiang, Jiangxi 337000, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the effect of somatostatin combined with Salvia miltiorrhiza or ulinastatin in treating severe acute pancreatitis(SAP). **Methods** Two hundred and forty-six patients with SAP were randomly assigned into 4 groups: somatostatin group(A), somatostatin + Salvia miltiorrhiza group(B), somatostatin + ulinastatin (C) and somatostatin + Salvia miltiorrhiza + ulinastatin group(D). The disappearance time of abdominal pain and distention symptoms, time of heart rate and respiration rate recovering to normality, time of blood amylase and blood glucose recovering to normality, hospitalization time, total hospitalization cost and effective rate were observed and compared among 4 groups. **Results** The disappearance time of abdominal pain and distention symptoms, time of heart rate and respiration rate recovering to normality, time of blood amylase and blood glucose recovering to normality, and hospitalization time in the group D were shortest, followed by the group C, B and A in turn, the differences among them were statistically significant ( $P < 0.05$ ); the total effective rates in the group A, B, C and D were 65.57%, 77.42%, 81.54% and 89.66% respectively, and there were statistical significances among 4 groups ( $P < 0.05$ ); there were no statistical difference in the occurrence rate of adverse reactions among 4 groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Somatostatin is effective in the treatment of SAP, the combination use of ulinastatin or Salvia miltiorrhiza can improve the effect, but ulinastatin is superior to Salvia miltiorrhiza in the effect, their combination can further improve the therapeutic effect.

**[Key words]** severe acute pancreatitis; somatostatin; salvia miltiorrhiza; ulinastatin

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是消化内科的常见重症疾病,可由胆源性、特发性、酒精性及高脂血症等多种因素引起,在中国以胆源性多见,病情在短时间内可迅速恶化,导致多器官功能障碍综合征及全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)等,甚至危及患者生命,早期有效的治疗对于改善预后非常有必要<sup>[1-2]</sup>。联合用药方案已被广大临床医生采纳,生长抑素是公认的必备治疗药物,能可靠的抑制胰酶分泌,对 SAP 有很好的疗效<sup>[3-4]</sup>,丹参能改善微循环、促进组织的修复与再生,起到治疗胰腺炎的作用<sup>[5]</sup>,乌司他丁能抑制胰蛋白酶、弹性蛋白酶、纤溶酶等蛋白水解酶及透明质酸酶、淀粉酶、脂肪酶等糖类和脂类水解酶的作用,起到治疗胰腺炎的作用<sup>[6]</sup>,为了探讨此 3 种药物对 SAP 患者的临床疗效,本研究分析了 3 种药物 4 种组合方案对 SAP 的疗效,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集本院 2013 年 7 月至 2014 年 10 月 SAP 患者 246 例,其中男 132 例,女 114 例;年龄 16~70 岁,平均 40.50 岁。纳入标准:246 例患者均符合 2013 年中国 SAP 诊治指南中的诊断标准,具备急性胰腺炎的临床表现和生化改变,且具下列之一者:(1)出现全身炎症反应综合征;(2)出现器官衰竭;(3)起病后 72 h 的胰腺 CT 评分大于或等于 6 分;(4)APACHE II 评分大于或等于 8 分<sup>[7]</sup>。排除标准:胆源性胰腺炎已有胆道梗阻者,自发病至入院已超过 72 h 者,慢性胰腺炎患者。本研究经伦理委员会批准,经家属签署知情同意书,按数字表采用随机双盲原则将 246 例 SAP 患者分成 4 组:生长抑素组(A组)61 例;生长抑素联合丹参组(B组)62 例;生长抑素联合乌司他丁组(C组)65 例;生长抑素联合乌司他丁和丹参组(D组)58 例。4 组平均发病时间、年龄、病情程度比较,差

异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

## 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法** 4 组患者基本治疗相同,监测生命体征、禁食、抑酸、持续胃肠减压、扩容、抗感染、纠正水电解质紊乱、补液。A 组:应用生长抑素治疗,生长抑素(Merck Serono SA Aubonne Branch,瑞士)3 mg 加入 0.9%氯化钠注射液 48 mL 微量泵入 4 mL/h,24 h 维持,疗程 10 d;B 组:在 A 组基础上加用丹参治疗,丹参 0.4 g(哈药集团中药二厂)加入 5%葡萄糖 500 mL 内静脉滴注,每天 1 次,疗程 10 d;C 组:在 A 组基础上加用乌司他丁治疗,乌司他丁(广州天普生物化学制药有限公司)10 万单位加入 5%葡萄糖 250 mL,静脉滴注,每天 3 次,疗程 10 d;D 组:在 C 组基础上加用丹参治疗,丹参用药剂量及疗程与 B 组相同。

**1.2.2 疗效判定**<sup>[8]</sup> (1)腹痛、腹胀、恶心、呕吐、发热等症状消失情况,每 30 min 观察腹胀、腹痛情况,记录患者腹胀、腹痛完全消失时间。(2)腹部压痛、反跳痛、肌紧张等体征消失情况;判定呼吸、心率恢复正常时间,呼吸次数大于 20 次/分为异常,恢复为 16~18 次/分为正常;心率次数大于 100 次/分为异常,恢复为 60~100 次/分为正常,每 30 min 观察呼吸、心率,记录患者呼吸、心率恢复正常时间。(3)血、尿淀粉酶、肝功能及血常规等实验室指标恢复情况,判定血清淀粉酶、血糖恢复正常时间,每天化验 1 次,记录检查结果恢复正常时间。显效:腹部 CT 显示胰腺无形态学改变,血/尿淀粉酶均恢复正常,临床症状基本消失;有效:腹部 CT 显示胰腺水肿明显减轻,血/尿淀粉酶明显降低,临床症状有不同程度的好转;无效:治疗后临床表现无改善或加重。显效率加有效率之和为总有效率。并观察患者不良反应的发生情况。

**1.3 统计学处理** 使用 SPSS13.0 统计软件进行统计分析,计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,多组间比较采用方差分析;计数资料以率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 4 组患者腹胀、腹痛消失时间及平均住院时间等比较** 腹胀、腹痛消失时间及平均住院时间最短为 D 组,其他依次为 C、B、A 组,4 组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ );平均住院费用最多为 D 组,其他依次为 C、B、A 组,4 组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

表 1 4 组患者腹胀及腹痛消失时间等比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	<i>n</i>	腹胀消失时间(h)	腹痛消失时间(h)	住院时间(d)	住院费用(万元)
A 组	61	182.82±16.43	125.82±12.73	23.13±4.12	6.16±1.85
B 组	62	145.45±12.81 <sup>a</sup>	99.64±9.73 <sup>a</sup>	18.23±3.32	6.24±1.96
C 组	65	122.64±11.95 <sup>ab</sup>	80.91±7.35 <sup>ab</sup>	16.65±3.48 <sup>ab</sup>	6.86±2.13 <sup>ab</sup>
D 组	58	100.91±9.72 <sup>abc</sup>	61.84±5.62 <sup>abc</sup>	15.28±3.19 <sup>abc</sup>	7.17±2.88 <sup>ab</sup>

<sup>a</sup>: $P<0.05$ ,与 A 组比较;<sup>b</sup>: $P<0.05$ ,与 B 组比较;<sup>c</sup>: $P<0.05$ ,与 C 组比较。

**2.2 4 组患者呼吸、心率恢复正常时间比较** 呼吸及心率恢复正常时间最短为 D 组,其他依次为 C、B、A 组,4 组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

**2.3 4 组患者血清淀粉酶及血糖恢复正常时间比较** 血清淀粉酶及血糖恢复正常时间最短为 D 组,其他依次为 C、B、A

组,4 组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 3。

表 2 4 组患者呼吸及心率恢复正常时间比较( $\bar{x}\pm s, h$ )

组别	<i>n</i>	呼吸恢复正常时间	心率恢复正常时间
A 组	61	142.42±13.43	108.92±9.83
B 组	62	120.76±11.62 <sup>a</sup>	88.67±7.43 <sup>a</sup>
C 组	65	101.62±9.82 <sup>ab</sup>	75.82±5.82 <sup>ab</sup>
D 组	58	80.88±8.72 <sup>abc</sup>	62.94±5.75 <sup>abc</sup>

<sup>a</sup>: $P<0.05$ ,与 A 组比较;<sup>b</sup>: $P<0.05$ ,与 B 组比较;<sup>c</sup>: $P<0.05$ ,与 C 组比较。

表 3 4 组患者血清淀粉酶及血糖恢复正常时间比较( $\bar{x}\pm s, h$ )

组别	<i>n</i>	血清淀粉酶恢复正常时间	血糖恢复正常时间
A 组	61	99.74±8.45	94.94±7.88
B 组	62	80.72±7.73 <sup>a</sup>	75.68±5.23 <sup>a</sup>
C 组	65	65.67±6.84 <sup>ab</sup>	64.88±4.56 <sup>ab</sup>
D 组	58	54.84±5.43 <sup>abc</sup>	53.95±4.76 <sup>abc</sup>

<sup>a</sup>: $P<0.05$ ,与 A 组比较;<sup>b</sup>: $P<0.05$ ,与 B 组比较;<sup>c</sup>: $P<0.05$ ,与 C 组比较。

**2.4 4 组患者有效率比较** A、B、C、D 组总有效率分别为 65.57%、77.42%、81.54%、89.66%,4 组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 4。

表 4 4 组患者治疗效果比较[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效
A 组	61	31(50.82)	9(14.75)	21(34.43)	40(65.57)
B 组	62	40(64.52)	8(12.90)	14(22.58)	48(77.42) <sup>a</sup>
C 组	65	46(70.77)	7(10.77)	12(18.46)	53(81.54) <sup>ab</sup>
D 组	58	44(75.86)	8(13.79)	6(10.34)	52(89.66) <sup>abc</sup>

<sup>a</sup>: $P<0.05$ ,与 A 组比较;<sup>b</sup>: $P<0.05$ ,与 B 组比较;<sup>c</sup>: $P<0.05$ ,与 C 组比较。

**2.5 4 组患者不良反应发生率比较** 4 组患者均未出现明显的肝、肾功能损害等不良反应,个别出现一过性现恶心、呕吐的症状,均未影响治疗;A、B、C、D 组不良反应发生率分别为 4.92%(3/61)、6.45%(4/62)、4.62%(3/65)、5.17%(3/58),4 组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

## 3 讨论

SAP 是由于多种致病因素导致胰腺腺泡损伤,大量有活性的胰酶释放,弹性蛋白酶及磷脂酶 A 受到激活,胰腺自身消化,细胞脂肪膜和线粒体膜的甘油磷脂被破坏而分解成为脱脂酸卵磷脂,激活单核/巨噬细胞及中性粒细胞、释放大炎症因子,导致胰腺本身及周围组织坏死,大量有毒物质吸收入血,引发 SIRS 和多器官功能损害<sup>[9]</sup>。胰酶的过度激活是 SAP 发病中的关键,因此抑制胰酶分泌和胰酶活性是治疗 SAP 的关键。生长抑素可以抑制胰酶分泌、松弛 Oddi 括约肌、抑制核因子  $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)的活性,以及抑制肿瘤坏死因子  $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素 1(IL-1)、IL-6、IL-10、高迁移率族蛋白 1(HMGB1)和血小板活化因子(PAF)等炎症因子的释放,促进胰腺细胞表皮生长因子的表达、促进胰腺细胞的修复和增生,从而改善胰腺血液循环,减少胰腺自身组织损伤<sup>[10-11]</sup>。乌司他丁是一种高效广谱蛋白酶抑制剂,能稳定溶酶体膜、抑制胰蛋白酶、弹性蛋白酶、纤溶酶、透明质酸酶、淀粉酶、脂肪酶、心肌抑制因子、一氧化氮、肿瘤坏死因子、血栓素 A<sub>2</sub>、氧自由基的产生及释放,阻止炎性介质与白细胞之间的相互作用,防止白细胞的过度激活,

减少肠源性内毒素的吸收,减轻白细胞对组织的损伤从而阻止急性胰腺炎时 SIRS 的发展,减轻多器官功能的损害<sup>[12-13]</sup>。丹参注射液是一种应用非常广泛的中药制剂,具有活血化瘀、抗炎、防止钙超载、清除氧自由基、改善微循环、提高超氧化物歧化酶活性、降低丙二醛水平、保护胰腺血管内皮细胞、稳定细胞膜、减少胰酶释放、减少磷脂酶 A 的激活,减轻胰腺病变的作用<sup>[14-15]</sup>。

本研究发现生长抑素能有效治疗 SAP,联用丹参或乌司他丁能缩短患者腹痛和腹胀消失时间、心率和呼吸恢复正常时间、血淀粉酶和血糖恢复正常时间及住院时间,并提高有效率,乌司他丁的疗效优于丹参,乌司他丁加丹参能进一步提高疗效,且 3 种药物不良反应发生率低。由于丹参价格低廉,应用广泛,在基层医院能普及,联用后缩短了住院时间而未增加患者费用,适用于各种患者,乌司他丁价格较高,联用后增加了患者费用,适用于经济情况较好的患者。

综上所述,生长抑素能有效地治疗 SAP,与乌司他丁或丹参联用能提高疗效,但乌司他丁的疗效优于丹参,乌司他丁与丹参联用能进一步提高疗效。

#### 参考文献

- [1] Zerem E. Treatment of severe acute pancreatitis and its complications[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(38): 13879-13892.
- [2] Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis[J]. *Lancet*, 2015, 6736(14): 60649-60658.
- [3] 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.
- [4] Andriulli A, Leandro G, Clemente R, et al. Meta-analysis of somatostatin, octreotide and gabexate mesilate in the therapy of acute pancreatitis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 1998, 12(3): 237-245.
- [5] Xiping Z, Yan P, Xinmei H, et al. Effects of dexamethasone and *Salvia miltiorrhiza* on the small intestine and immune organs of rats with severe acute pancreatitis[J]. *Inflammation*, 2010, 33(4): 259-266.
- [6] Lee MF, Chang CW, Wang NM, et al. Serine protease inhibitor gabexate mesilate attenuates american cockroach

induced bronchial damage and inflammatory cytokine release[J]. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2014, 24(5): 338-345.

- [7] 王兴鹏,李兆申,袁耀宗,等. 中国急性胰腺炎诊治指南(2013,上海)[J]. *中国实用内科杂志*, 2013, 33(7): 530-535.
- [8] Talukdar R, Swaroop Vege S. Early management of severe acute pancreatitis[J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2011, 13(2): 123-130.
- [9] Harper SJ, Cheslyn-Curtis S. Acute pancreatitis[J]. *Ann Clin Biochem*, 2011, 48(Pt 1): 23-37.
- [10] Li J, Wang R, Tang C. Somatostatin and octreotide on the treatment of acute pancreatitis-basic and clinical studies for three decades[J]. *Curr Pharm Des*, 2011, 17(16): 1594-1601.
- [11] Abraham P, Rodrigues J, Moulick N, et al. Efficacy and safety of intravenous ulinastatin versus placebo along with standard supportive care in subjects with mild or severe acute pancreatitis [J]. *J Assoc Physicians India*, 2013, 61(8): 535-538.
- [12] Hou J, Zhu MW, He XW, et al. Effect of hyperbaric oxygen and ulinastatin on plasma endotoxin, soluble CD14, endotoxin-neutralizing capacity and cytokines in acute necrotizing pancreatitis[J]. *Can J Surg*, 2010, 53(4): 241-245.
- [13] Karnad DR, Bhadade R, Verma PK, et al. Intravenous administration of ulinastatin (human urinary trypsin inhibitor) in severe sepsis: a multicenter randomized controlled study[J]. *Intensive Care Med*, 2014, 40(6): 830-838.
- [14] Zhang XP, Jiang J, Yu YP, et al. Effect of Danshen on apoptosis and NF- $\kappa$ B protein expression of the intestinal mucosa of rats with severe acute pancreatitis or obstructive jaundice[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2010, 9(5): 537-546.
- [15] Xun LL, George CY. Studies on cardiovascular actions of *salvia miltiorrhiza*[J]. *Am J Chin Med*, 2012, 14(1/2): 26-32.

(收稿日期:2015-08-21 修回日期:2015-11-07)

(上接第 730 页)

- of heme oxygenase-1 in the sensitivity of acute myeloid leukemia cell line Kasumi-1 to ursolic acid[J]. *Anticancer Drugs*, 2014, 25(4): 406-414.
- [15] Daood M, Tsai C, Ahdab-Barmada M, et al. ABC transporter (P-gp/ABCB1, MRP1/ABCC1, BCRP/ABCG2) expression in the developing human CNS[J]. *Neuropediatrics*, 2008, 39(4): 211-218.
  - [16] Kläs J, Wolburg H, Terasaki T, et al. Characterization of immortalized choroid plexus epithelial cell lines for studies of transport processes across the blood-cerebrospinal fluid barrier[J]. *Cerebrospinal Fluid Research*, 2010, 7(1)

11.

- [17] Kruh GD, Belinsky MG. The MRP family of drug efflux pumps[J]. *Oncogene*, 2003, 22(47): 7537-7552.
- [18] Wei XL, Ni H, Wang QS, et al. Impact of STAT4 gene silencing on the expression profile of proteins in EL-4 cells [J]. *Chin Sci Bull*, 2009, 54(18): 3265-3270.
- [19] Asano T, Zwelling LA, An T, et al. Effect of transfection of a *Drosophila* topoisomerase II gene into a human brain tumour cell line intrinsically resistant to etoposide[J]. *Br J Cancer*, 1996, 73(11): 1373-1380.

(收稿日期:2015-07-19 修回日期:2015-10-24)