

Seldinger法区域动脉乌司他丁灌注联合奥曲肽治疗重症急性胰腺炎的疗效及其机制

大连大学附属新华医院 濮娜* 吴莹 张彩萍,辽宁 116000

摘要 目的：探讨 Seldinger 法区域动脉乌司他丁灌注联合奥曲肽对重症急性胰腺炎(SAP)患者血清 Ghrelin、巨噬细胞炎性蛋白-1 α (MIP-1 α)、巨噬细胞炎性蛋白-1 β (MIP-1 β)水平的影响及临床疗效。方法：将 132 例 SAP 患者按照随机数字表法，分为观察组(乌司他丁+奥曲肽)和对照组(奥曲肽)，每组 66 例。比较 2 组的临床疗效和血清中 C 反应蛋白(CRP)、白介素-6(IL-6)以及 Ghrelin、MIP-1 α 、MIP-1 β 水平，并分析 2 组并发症发生率及病死率。结果：观察组治疗有效率高于对照组(80.3% vs 60.6%， $P < 0.05$)，且在腹痛缓解时间、首次排便时间、胃肠减压时间及住院时间上均短于对照组(均 $P < 0.05$)；治疗 7 d 后，2 组血清中 CRP、IL-6、Ghrelin、MIP-1 α 、MIP-1 β 水平均较治疗前明显下降，且观察组均低于对照组($P < 0.05$)；观察组急性肾衰竭、急性呼吸窘迫综合征、休克及病死率均低于对照组(均 $P < 0.05$)。结论：应用 Seldinger 法区域动脉乌司他丁灌注联合奥曲肽治疗 SAP 患者，有利于抑制 Ghrelin、MIP-1 α 、MIP-1 β 表达，抑制炎症反应，提高临床疗效。

关键词 重症急性胰腺炎；乌司他丁；奥曲肽；炎症反应

中图分类号 R576 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzz20190507

Efficacy and anti-inflammatory mechanism of eustatin combined with octreotide in the treatment of severe acute pancreatitis with Seldinger method PU Na* WU Ying ZHANG Cai-ping. Xinhua Hospital Affiliated to Dalian University, Liaoning 116000, China

Abstract Objective: To investigate the clinical efficacy of ulinastatin perfusion combined with octreotide in patients with severe acute pancreatitis (SAP) by Seldinger's method and its effect on serum Ghrelin, macrophage inflammatory protein -1 α (MIP-1 α), macrophage inflammatory protein-1 β (MIP-1 β) expression levels. Methods: A total of 132 patients with SAP were included in the observation group (ulinastatin + octreotide) or control group (octreotide) according to a random number table, with 66 patients in each group. The difference in clinical efficacy and clinical symptoms, and the difference in C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), Ghrelin, MIP-1 α and MIP-1 β were compared between two groups. The incidence of complications and mortality were analyzed. Results: The effective rate in observation group was 80.3% (53/66), which was higher than in control group (60.6%, 40/66), and the time to relieve abdominal pain, defecation time, decompression time and hospital stay in observation group were all shorter than in control group ($P < 0.05$). The serum levels of CRP, IL-6, Ghrelin, MIP-1 α and MIP-1 β after treatment in observation group and control group were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$). The serum levels of CRP, IL-6, Ghrelin, MIP-1 α and MIP-1 β after treatment in observation group were significantly lower than in control group (all $P < 0.05$). The incidence of acute renal failure, acute respiratory distress syndrome, shock and mortality in observation group were significantly lower than in control group (all $P < 0.05$). Conclusion: The regional artery ulinastatin perfusion combined with octreotide using Seldinger method for SAP patients is beneficial to inhibit the expression of Ghrelin, MIP-1 α and MIP-1 β , suppress the inflammatory response, thereby reducing the incidence of adverse complications and improving the clinical efficacy.

Key words Severe acute pancreatitis; Ulinastatin; Octreotide; Inflammatory response

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis,SAP)是一种起病急、进展快、治疗难度大、预后不良的急腹症之一。临床发现，通过奥曲肽抑制胰酶分泌，减少胰酶对胰腺细胞的内消化作用，有助于遏制 SAP 疾病进展^[1]。但部分 SAP 患者仍因为过度的炎症反应而疗效欠佳或出现并发症^[2]。乌司他丁

除了可以抑制蛋白酶活性外，还可以抑制炎症因子的释放。研究证实 Ghrelin 以及巨噬细胞炎性蛋白-1 α (macrophage inflammatory protein 1 α , MIP-1 α)、巨噬细胞炎性蛋白-1 β (macrophage inflammatory protein1 β , MIP-1 β) 均参与 SAP 的炎症级联反应，且与 SAP 疾病严重程度存在一定相关性^[3,4]。本文观察奥曲肽联合乌司他丁对 SAP 的临床疗效以及相关炎症因子的水平，报道如下。

* 通信作者：濮娜，E-mail：deng_dian@163.com

资料与方法

一般资料 选取 2014 年 4 月~2017 年 6 月在大连大学附属新华医院重症医学科就诊的 132 例 SAP 患者,按照随机数字表法,将患者分为对照组和观察组,每组 66 例。纳入标准:(1)符合急性胰腺炎诊治指南相关标准^[5]或在 72 h 内出现如下疾病之一者:①肾衰竭、②呼吸衰竭、③休克、④凝血功能障碍、⑤非细菌感染所致的脓毒症、⑥非细菌感染所致的全身炎症反应综合征^[6];(2)急性持续性腹痛。排除标准:(1)早期采取血液净化、早期胰腺周围液体引流治疗者;(2)哺乳及妊娠期妇女;(3)合并自身免疫性疾病者;(4)近半年内有肝、肾等器官病变史者。对照组 66 例(男 36,女 30),平均年龄(48.5 ± 5.3)岁;发病原因:胆源性 28 例,酒精性 24 例,饱餐性 7 例,其他 7 例;其中合并腹腔高压 51 例,合并胆道疾病 15 例;观察组 66 例(男 38,女 28);平均年龄(48.9 ± 5.1)岁;发病原因:胆源性 26 例,酒精性 25 例,饱餐性 8 例,其他 7 例;合并腹腔高压 53 例,合并胆道疾病 13 例。经统计,2 组患者在性别组成、年龄、病因及并发症方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),可纳入统计分析。本研究经我院伦理委员会批准,且患者均知情并签署知情同意书。

方法 2 组患者均接受常规 SAP 治疗,均采取禁食、胃肠减压、抗感染、解痉止痛以及给予相应的营养支持、水、电解质等。对照组患者在确诊当日即给予奥曲肽,静脉推注 100 μg,随后以 25 μg/h 的剂量经静脉微量泵持续泵入。7 d 为 1 个疗程,持续 1~2 个疗程或病情稳定后停药。观察组在此治疗基础上,采用 Seldinger 法,在 X 线监视器下将导管经右侧股动脉插管至胰腺炎炎症区域的供血动脉内(胰头及胰体部置管于胃十二指肠动脉,胰尾部置管于脾动脉)^[7],将含有 10 万 IU 的乌司他丁 100 mL 生理盐水,以 5 mL/h 速度,通过微量泵灌至供血动脉内,1 次/d,停药时间与奥曲肽同步。

评估标准 ①疗效判断:依据临床症状如腹部疼痛、呕吐消失以及实验室指标恢复正常时间为治愈(3 d 内)、显效(7 d 内)、有效(10 d 内)和无效(10 d 以上未消失或加重)^[8]。治疗有效率 = (治愈例数 + 显效例数 + 有效例数)/总例数 × 100%;②记录 2 组患者腹痛缓解时间、首次排便时间、胃肠减压时间、住院时间;③收集 2 组患者治疗前及治疗 7 d 后静脉血 3~5 mL,室温静置,离心取血清。采用酶联免疫技术检测血清 C 反应蛋白(CRP)、白介素-

6(IL-6)、Ghrelin、MIP-1α、MIP-1β 的表达水平;④记录 2 组患者在治疗期间急性肾衰竭、急性呼吸窘迫综合征、多器官功能障碍、休克、代谢紊乱(包括电解质紊乱或糖代谢紊乱)发生情况及病死率。

统计学处理 采用 SPSS 25.0 统计学软件。计数资料以例(%)表示,进行秩和检验或 χ^2 检验;计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用成组 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

疗效 观察组治疗有效率高于对照组(80.3% vs 60.6%, $P < 0.05$);在治愈及显效人数上均高于对照组($P < 0.05$),见表 1。

临床症状及相关指标比较 观察组在腹痛缓解时间、首次排便时间、胃肠减压时间及住院时间上均短于对照组(均 $P < 0.05$),见表 2。

血清 CRP 及 IL-6 水平 治疗 7 d 后,2 组患者血清中 CRP 及 IL-6 水平均较治疗前显著下降,且观察组均低于对照组(均 $P < 0.05$),见表 3。

血清 Ghrelin、MIP-1α 及 MIP-1β 水平 治疗 7 d 后,2 组患者血清中 Ghrelin、MIP-1α、MIP-1β 水平均较治疗前显著下降,且观察组均低于对照组(均 $P < 0.05$),见表 4。

并发症发生率 观察组急性肾衰竭、急性呼吸窘迫综合征及休克发生率均低于对照组(均 $P < 0.05$),2 组多器官功能障碍及代谢紊乱发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组病死率均低于对照组(1.5% vs 10.6%, $P < 0.05$),见表 5。

讨 论

在 SAP 治疗过程中,除了保护胰腺细胞外,炎症水平的控制同样至关重要。由于胰腺的解剖学特征及血供特点,静脉注射乌司他丁往往无法在病灶局部达到足够的血药浓度,从而影响整体疗效;而区域动脉灌注方式,使乌司他丁通过胰腺供血血管直接进入胰腺实质,从而大大提高病灶局部的血药浓度,发挥更强的治疗效果^[9]。

本研究中观察组疗效明显高于对照组,同时,观察组多项临床指标的改善均优于对照组。奥曲肽与内源性的生长抑素具有类似结构,可抑制胰腺内激素的过多分泌,从而减少胰腺细胞自消化影响^[10];广谱蛋白酶抑制剂乌司他丁可以直接抑制胰蛋白酶在内的多种蛋白水解酶功效^[11,12]。因此,联合用药兼具有抑制胰蛋白酶释放及抑制胰蛋白酶活性双重

表1 2组疗效比较

[例(%)]

组别	例	治愈	显效	有效	无效	总有效率
观察组	66	28(42.4) [*]	16(24.2) [*]	9(13.6)	13(19.7) [*]	53(80.3) [*]
对照组	66	12(18.2)	14(21.2)	14(21.2)	26(39.4)	40(60.6)

注:与对照组比较,^{*}P<0.05

表2 2组临床症状及相关指标比较

(d, $\bar{x} \pm s$)

组别	例	腹痛缓解时间	首次排便时间	胃肠减压时间	住院时间
观察组	66	3.4 ± 1.0 [*]	3.2 ± 0.8 [*]	7.7 ± 0.5 [*]	18.6 ± 3.6 [*]
对照组	66	4.3 ± 1.3	4.1 ± 1.2	9.3 ± 0.9	26.2 ± 4.2

注:与对照组比较,^{*}P<0.05

表3 2组炎症相关指标比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	例	CRP(mg/L)		IL-6(ng/L)	
		治疗前	治疗7d后	治疗前	治疗7d后
观察组	66	189.6 ± 35.7	105.6 ± 29.3 ^{*#}	66.3 ± 9.8	28.1 ± 5.3 ^{*#}
对照组	66	192.7 ± 36.8	159.8 ± 32.7	65.2 ± 10.7	43.9 ± 7.2

注:与同组治疗前比较,^{*}P<0.05;与对照组治疗后比较,[#]P<0.05表4 血清Ghrelin、MIP-1 α 及MIP-1 β 水平比较(ng/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例	Ghrelin		MIP-1 α		MIP-1 β	
		治疗前	治疗7d后	治疗前	治疗7d后	治疗前	治疗7d后
观察组	66	314.5 ± 35.3	184.5 ± 18.3 ^{*#}	722.8 ± 69.5	295.6 ± 34.1 ^{*#}	64.9 ± 9.5	19.7 ± 4.4 ^{*#}
对照组	66	307.9 ± 36.5	242.8 ± 27.5	738.6 ± 70.7	425.8 ± 45.9	65.2 ± 8.9	35.3 ± 5.2

注:与同组治疗前比较,^{*}P<0.05;与对照组治疗后比较,[#]P<0.05

表5 2组并发症发生率比较

[例(%)]

组别	例	急性肾衰竭	急性呼吸窘迫综合征	多器官功能障碍	休克	代谢紊乱	病死率
观察组	66	3(4.5) [*]	7(10.6) [*]	0	8(12.1) [*]	1(1.5)	1(1.5) [*]
对照组	66	14(21.2)	23(34.8)	3(4.5)	21(31.8)	5(7.6)	7(10.6)

注:与对照组比较,^{*}P<0.05

功效,从而在SAP治疗中也更具有积极的治疗价值。

本文发现联合乌司他丁可以有效抑制Ghrelin、MIP-1 α 及MIP-1 β 的表达。由于血清中Ghrelin高表达会破坏胰腺功能的完整性,并抑制胰腺细胞的增殖及增加炎症因子释放,因此,抑制Ghrelin表达意味着有效的胰腺保护及抗炎效果^[13]。另外,炎症反应区域存在大量的免疫细胞,减少免疫细胞的浸润,对于抑制炎症级联反应具有重要意义,而MIP-1 α 及MIP-1 β 正是起到了免疫细胞的趋化作用;研究发现,血清中MIP-1 α 及MIP-1 β 的表达下调会抑制T淋巴细胞、自然杀伤细胞表面粘附分子表达,从而使免疫细胞无法有效地结合到炎症部位^[14,15]。本文通过CRP及IL-6水平检测也进一步证实联合用药可以有效抑制机体的炎症反应。

参考文献

- Sakaguchi S, Higa T, Suzuki M, et al. Prophylactic use of octreotide for asparaginase-induced acute pancreatitis [J]. Int J Hematol, 2017,

106(2): 266-268.

- Bi Y, Atwal T, Vege SS. Drug therapy for acute pancreatitis[J]. Curr Treat Options Gastroenterol, 2015, 13(3): 354-368.

- Tang X, Tang G, Liang Z, et al. Effects of ghrelin mRNA on inflammation and calcium pathway in pancreatic acinar cells of acute pancreatitis[J]. Pancreas, 2017, 46(10): 1305-1313.

- Gentili A, Zaibi MS, Alomar SY, et al. Circulating levels of the adipokines monocyte chemotactic protein-4 (MCP-4), macrophage inflammatory protein-1 β (MIP-1 β), and eotaxin-3 in severe obesity and following bariatric surgery[J]. Horm Metab Res, 2016, 48(12): 847-853.

- 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 急性胰腺炎诊治指南(2014)[J]. 中国实用外科杂志, 2015, 35(1): 4-7.

- Yong FJ, Mao XY, Deng LH, et al. Continuous regional arterial infusion for the treatment of severe acute pancreatitis: a meta-analysis[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2015, 14(1): 10-17.

- 肖定,游建,金鑫,等.区域灌注天普洛安治疗重症急性胰腺炎的研究[J].中华实验外科杂志,2015,32(11):2844-2846.

- 郭华,陈灵,索冬卫.奥曲肽联合乌司他丁治疗急性重症胰腺炎疗效及安全性分析[J].中华医学杂志,2015,95(19):1471-1474.

(下转第409页)

声区分甲状腺结节良性和恶性的重要特征之一。很多研究表明钙化现象在恶性结节中更为普遍^[12,13]。本研究发现钙化组结节恶变发生率(11.94%)明显高于无钙化组(5.06%),这一点与前面提到的研究结果是一致的,且钙化组的恶变中位时间(48.5个月)要明显短于无钙化组(66.5个月),意味着发生钙化的甲状腺结节患者更容易发生恶变。

甲状腺结节钙化有微钙化、粗大钙化、环状钙化和弧形钙化等多种形式^[14],李斐等^[15]报道,微小钙化的甲状腺结节恶变发生率为78.5%,粗大钙化的结节恶变发生率只有7.2%,而环状钙化基本没有恶变的风险^[5]。更有研究指出,超声诊断中微小钙化对甲状腺癌有高度特异性^[16,17]。甲状腺癌有多种类型,如乳头状癌、髓样癌、滤泡状癌等。而乳头状癌是最常见的甲状腺癌类型。有文献报道,甲状腺结节相关的癌症中,有90%的癌症都被诊断为乳头状癌^[8]。Wang等^[18]报道,微钙化与乳头状癌在超声检测中有高度特异性,高达96.74%。本研究中,观察组恶变的病患中,微钙化94.12%占据所有钙化的最大比例,只有3例为非微钙化,与这些报道相符。

参 考 文 献

- Russ G, Royer B, Bigorgne C, et al. Prospective evaluation of thyroid imaging reporting and data system on 4550 nodules with and without elastography[J]. Eur J Endocrinol 2013;168(5):649-655.
- Brander AE, Viikinkoski VP, Nickels JI, et al. Impotence of thyroid abnormalities detected at US screening: a 5 year follow up[J]. Radiology, 2000,215(3):801-806.
- 刘晓云,杨涛.甲状腺结节的临床评估及处理[J].内科急危重症杂志,2014,20(2):79-82.
- Yang TT, Huang Y, Jing XQ, et al. CT-detected solitary thyroid calcification: an important imaging feature for papillary carcinoma[J]. On-
- co Targets Ther. 2016 9(10):6273-6279.
- 王帅,徐辉雄,徐军妹,等.甲状腺结节微钙化、粗大钙化及环状钙化与甲状腺癌的相关性分析[J].影像诊断与介入放射学,2015,24(3):212-215.
- Stavros KK, Chrisoula DS, Apostolos KC, et al. Relative Risk of Cancer in Sonographically Detected Thyroid Nodules with Calcifications [J]. J Clin Ultras. 2000, 28(7):347-352.
- 郝儒田,张筱骅,潘贻飞.甲状腺乳头状癌与甲状腺结节钙化的关系探讨[J].中国肿瘤临床,2007,34(20):1178-1180.
- Xing M, Alzahrani AS, Carson KA, et al. Association between BRAF V600E mutation and mortality in patients with papillary thyroid cancer [J]. JAMA 2013;309(14):1493-1501.
- 徐雯,李文波,朱庆莉,等.美国甲状腺协会指南甲状腺结节超声分类系统的临床应用价值[J].中华医学超声杂志,2017,14(7):526-531.
- 周琦,李诗懿,姜珏,等.超声造影鉴别甲状腺钙化结节性质及其与年龄、性别的相关性分析[J].中华超声影像学杂志,2016,25(4):313-317.
- Seiberling KA, Dutra JC, Grant T, et al. Role of intrathyroidal calcifications detected on ultrasound as a marker of malignancy[J]. Laryngoscope, 2004,114(10):1753-1757.
- Koike E, Noguchi S, Yamashita H, et al. Ultrasonographic characteristics of thyroid nodules: prediction of malignancy [J]. Arch Surg, 2001,136(3):334-337.
- Bu KK, Young SC, Hye JK, et al. Relationship between patterns of calcification in thyroid nodules and histopathologic findings[J]. Endo J, 2013,60(2):155-160.
- 刘晓云.甲状腺结节的临床评估及处理.内科急危重症杂志,2014,20(2):79-82.
- 李斐,陈国新.甲状腺结节内钙化的高频彩超诊断与分析[J].中国实用医药,2010,5(1):100-101.
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association Guidelines Task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer[J]. Thyroid, 2016,26(1):1-133.
- Shi C, Li S, Shi T, et al. Correlation between thyroid nodule calcification morphology on ultrasound and thyroid carcinoma[J]. J Int Med Res, 2012,40(1):350-357.
- Wang N, Xu Y, Ge C, et al. Association of sonographically detected calcification with thyroid carcinoma[J]. Head Neck, 2006,28(12):1077-1083.

(2017-10-16 收稿 2019-03-28 修回)

(上接第 380 页)

- Yong FJ, Mao XY, Deng LH, et al. Continuous regional arterial infusion for the treatment of severe acute pancreatitis: a meta-analysis [J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2015,14(1):10-17.
- Bukowczan J, Warzecha Z, Czeranowicz P, et al. Therapeutic effect of ghrelin in the course of ischemia/reperfusion-induced acute pancreatitis[J]. Curr Pharm Des, 2015,21(17): 2284-2290.
- 张军鹏,候大乔,郭静贤.不同途径应用乌司他丁治疗重症急性胰腺炎临床效果对比[J].中国临床研究,2016,29(4):509-511.
- Merza M, Hartman H, Rahman M, et al. Neutrophil extracellular traps induce trypsin activation, inflammation, and tissue damage in mice with severe acute pancreatitis[J]. Gastroenterology, 2015,149(7):1920-1931.
- Wu LM, Premkumar R, Phillips ARJ, et al. Ghrelin and gastroparesis as early predictors of clinical outcomes in acute pancreatitis[J]. Pancreatology, 2016,16(2):181-188.
- 杨远征,冼丽娜,邓小彦,等.MIP-1 α 、MIP-1 β 和 MCP-1 在急性胰腺炎中的表达及其临床意义[J].海南医学院学报,2017,23(9):1217-1219.
- Jain MK, Adamshuet B, Terekhova D, et al. Acute and chronic immune biomarker changes during interferon/ribavirin treatment in HIV-HCV Co-infected patients[J]. J Viral Hepat, 2015,22(1):25-36.

(2018-04-03 收稿 2019-09-15 修回)