

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.21.024

不同剂量乌司他丁对急性胰腺炎患者血清 TNF- α , IL-1, IL-6 及 IL-8 水平的影响 *

周海鸥¹ 余 跃¹ 施 燕¹ 徐其远¹ 张琳琳^{1Δ} 张 涛²

(1 安徽省肿瘤医院 安徽 合肥 230001; 2 安徽医科大学第一附属医院 安徽 合肥 230001)

摘要 目的:探讨不同剂量乌司他丁对急性胰腺炎患者血清 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8 含量影响。**方法:**收集我院消化内科收治的急性胰腺炎患者 72 例,随机分为试验组和对照组,各 36 例。对照组予以 10 万 IU 静点,每 8 h 1 次;试验组患者予以乌司他丁 30 万 IU 静点,每 8 h 1 次。治疗后比较患者临床症状、血清 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8 含量、血淀粉酶、肝脏功能以及不良反应发生情况。**结果:**治疗后,与治疗前相比两组 AMY、ALT 以及 Cr 水平均降低($P < 0.05$),血清 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8 水平均降低($P < 0.05$)。与对照组相比,试验组治疗有效率较高($P < 0.05$);试验组临床症状消失时间、实验室指标恢复时间以及住院天数缩短($P < 0.05$);试验组 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8 水平较低($P < 0.05$);试验组 AMY、ALT 以及 Cr 水平较低($P < 0.05$)。**结论:**大剂量乌司他丁应用于急性胰腺炎的治疗安全有效,较正常剂量相比,能够缩短治疗时间,降低 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8 等炎症因子水平。

关键词:乌司他丁;急性胰腺炎;肿瘤坏死因子- α ;白介素-1;白介素-6;白介素-8

中图分类号:R576 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)21-4096-04

Effects of Different Doses of Ulinastatin on Serum Levels of TNF- α , IL-1, IL-6 and IL-8 in Patients with Acute Pancreatitis*

ZHOU Hai-ou¹, YU Yue¹, SHI Yan¹, XU Qi-yuan¹, ZHANG Lin-lin^{1Δ}, ZHANG Tao²

(1 Anhui province tumor hospital, Hefei, Anhui, 230001, China;

2 First affiliated hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui, 230001, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of different doses of ulinastatin on the serum levels of TNF- α , IL-1, IL-6 and IL-8 in patients with acute pancreatitis. **Methods:** 72 patients with acute pancreatitis were selected and randomly divided into the treatment group and the control group ($n=36$). The patients in the control group were treated with 10 million IU static, while the patients in the treatment group were treated with 30 million IU static. Then the serum levels of serum TNF- α , IL-1, IL-6 and IL-8, the liver function and the adverse reactions in the two groups were observed and compared before and after the treatment. **Results:** Compared with before treatment, the serum levels of AMY, ALT, Cr, TNF- α , IL-1, IL-6 and IL-8 in the two groups decreased after the treatment ($P < 0.05$); Compared with the control group, the effective rate of the treatment group was higher ($P < 0.05$); The time of disappearance of clinical symptoms, the recovery time of laboratory indexes and hospitalization in the treatment group were shorter, and the serum levels of TNF- α , IL-6, IL-8, AMY, ALT and Cr were lower ($P < 0.05$). **Conclusion:** Ulinastatin was effective and safe in the treatment of acute pancreatitis. It can shorten the treatment time and lower the levels of TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 and other inflammatory factors compared with the normal dose.

Key words: Ulinastatin; Acute pancreatitis; Tumor necrosis factor- α ; Interleukin-1; Interleukin-6; Interleukin-8

Chinese Library Classification(CLC): R576 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)21-4096-04

前言

急性胰腺炎(acute pancreatitis)是一种常见的消化系统疾病^[1],由于胰酶在胰腺内被活化对胰腺和其附近组织自身消化的炎症性疾病,临床具有发病急、进展快、病情严重等特点^[2],严重者易引起感染、腹膜炎、休克,甚至全身炎症反应综合征等,同时本病多伴有脏器功能障碍,坏死、脓肿以及假性囊肿等局部并发症者。研究显示,急性胰腺炎死亡率为 20%,并发症者

发生率为 50%^[3],是当今医疗界处理最棘手的疾病,是研究的重点课题。治疗本病应尽快控制炎症反应,并提高机体免疫功能。乌司他丁是具有广谱酶抑制作用的尿蛋白酶抑制剂,提取自健康成年男性尿液中的糖蛋白^[4]。现代研究显示,乌司他丁能够抑制促炎性因子的释放从而治疗急性胰腺炎等疾病^[5],同时对急性循环衰竭的抢救辅助用药。现代研究显示,乌司他丁对感染性疾病具有一定的治疗作用,安全性较高^[6]。但是使用何种剂量治疗急性胰腺炎更为有效,一直备受研究人员热议。因此

* 基金项目:安徽省科技计划项目(12014402136)

作者简介:周海鸥(1984-),男,本科,医师,主要从事消化系统疾病研究

Δ 通讯作者:张琳琳(1968-),女,硕士,主任医师,主要从事消化系统疾病的临床研究

(收稿日期:2017-02-05 接受日期:2017-02-27)

本文就不同剂量乌司他丁对急性胰腺炎患者血清 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8 含量进行研究。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集 2013 年 12 月~2016 年 12 月在我院消化内科收治的急性胰腺炎患者 72 例,男性 42 例,女性 30 例,年龄 18~69 岁,平均(35.17 $\pm$ 4.52)岁;按就诊先后顺序,采取随机数字法分为试验组和对照组,各 36 例,试验组男性 22 例,女性 16 例,患者年龄 20~69 岁,平均(36.61 $\pm$ 5.11)岁;对照组男性 20 例,女性 14 例,患者年龄 18~68 岁,平均(34.98 $\pm$ 5.09)岁。两组平均年龄以及性别比例等经统计学处理,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 纳入标准

诊断均符合英国胃肠病协会,英国和爱尔兰外科医师协会、胰腺病协会以及上消化道外科医师协会推荐制订的《英国急性胰腺炎诊治指南》^[7]中规定急性胰腺炎的诊断标准,患者病程低于 7 日,实验室检查血淀粉酶超过 500 IU,或短期内增高至上一轮的 2 倍或以上,CT 或 MRI 等实验室检查证实为急性胰腺炎。患者年龄超过 16 岁,自愿接受各种检查或实验,实验经伦理委员会批准,患者或其家属签署知情同意书。

1.3 排除标准

妊娠期或哺乳期妇女;患者近期服用免疫抑制剂治疗,存在手术指征或已进行手术患者;存在肿瘤等器质性疾病;合并颅脑占位性病变、心肺疾病、肝功能不全、严重感染以及免疫缺陷等疾病;患者年龄 <16 岁,对本实验应用药物过敏的患者。

1.4 治疗方法

入院后,两组患者均予以常规急性胰腺炎治疗方法,监控生命体征,禁止饮食、饮水,抗休克,补充有效血容量,可适当应用血管活性物以缓解微循环障碍,抗生素抗感染,解痉止痛以及予以营养支持等。对照组予以常规剂量的乌司他丁治疗本病,注射用乌司他丁(商品名天普洛安)(规格:每支 10 万 IU,生产批号:20121028,广东天普生化医药股份有限公司)10 万 IU+50 mL 0.9%氯化钠经静脉点滴,每 8 h 1 次;醋酸奥曲肽注射液(商品名依普比善)(规格:每支 0.1 mL,生产批号:20120508,北京四环制药有限公司)0.6 mg+50 mL 0.9%氯化钠微泵静推,以 25 μ g/h 速度进行,每日 1 次。试验组患者予以大剂量乌司他丁治疗,乌司他丁 30 万 IU+50 mL 0.9%氯化钠经

静脉点滴,每 8 h 1 次;醋酸奥曲肽注射液 0.6 mg+50 mL 0.9%氯化钠微泵静推,以 25 μ g/h 速度进行,每日 1 次。两组患者均以 7 日为 1 周期,共治疗 2 周期。

1.5 观察指标

观察两组患者临床疗效、症状消失时间以及实验室检查,如血氧、血钙以及血、尿淀粉酶等的恢复时间和住院天数,并观察治疗期间出现的不良反应。

1.6 疗效评定

治疗结束后,根据下列方法对患者的临床疗效进行评定。显效为患者治疗后临床症状均消失,实验室指标恢复正常范围;有效为治疗后临床症状明显好转,实验室指标趋近于正常;无效为治疗后临床症状未改善或恶化,病情未好转。总有效率=显效率+有效率。

1.7 血清炎症因子检测

治疗前后隔夜空腹 8h 后抽取清晨左肘静脉血 5 mL,静置后以 2500 r $\cdot$ min⁻¹ 离心 10 min,分离血清置于低温冰箱进行保存等待检测。采用上海远慕生物科技有限公司提供的 TNF- α ELISA 试剂盒检测肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平;采用上海樊克生物科技有限公司提供的 IL-1、IL-6、IL-8 ELISA 试剂盒检测 IL-1、IL-6、IL-8 水平。

1.8 血淀粉酶以及肝脏功能检测

肝功能指标谷草转氨酶(ALT)以及淀粉酶(AMY)采用速率法检测,采用钼酸法检测血清肌酐(Cr)水平,试剂由厦门慧嘉生物科技有限公司提供。

1.9 统计学处理

采用 SAS8.1 统计进行统计学分析,消失时间、实验室指标恢复时间、住院天数、血清炎症因子水平、血淀粉酶以及肝脏功能均采用均数 $\pm$ 标准差表示,计量资料采用单因素方差法,计数资料采用独立性卡方检验方法,临床疗效总有效率以及不良反应发生率均采用%表示,正态分布资料间比较采用配对或两独立样本 t 检验,非正态分布资料间比较采用配对或两独立样本秩和检验。以 $P<0.05$ 具有统计学差异。

2 结果

2.1 两组患者治疗效果分析

试验组治疗有效率 91.67%(26/29),对照组治疗有效率 75.00%(19/29),试验组高于对照组,具有统计学意义($\chi^2=4.5997, P=0.032, P<0.05$)。

表 1 两组临床疗效比较(n,%)

Table 1 Comparison of the clinical effect rate between two groups(n,%)

Groups	Cases	Markedly	Effective	Invalid	Efficient rate
Treatment group	36	17(47.22)	18(54.55)	3(8.33)	33(91.67)*
Control group	36	12(33.33)	15(41.67)	9(25.00)	27(75.00)

Note: compared with the control group, * $P<0.05$.

2.2 临床症状消失时间、实验室指标恢复时间以及住院天数比较

治疗后,与对照组相比,试验组临床症状消失时间、实验室指标恢复时间以及住院天数缩短($P<0.05$),如表 2。

2.3 血清炎症因子水平比较

治疗前两组患者血清 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8 水平无统计学差异($P>0.05$)。治疗后两组血清 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8 水平平均降低($P<0.05$);与对照组相比,试验组 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8 水平较低($P<0.05$),如表 3。

表 2 两组患者临床症状消失时间、实验室指标恢复时间以及住院天数比较($\bar{x} \pm s, d$)

Table 2 Comparison of clinical symptoms disappeared time, laboratory index recovery time and hospitalization between the two groups ($\bar{x} \pm s, d$)

Groups	Cases	Clinical symptoms disappeared time	Laboratory index recovery time	Number of days in hospital
Treatment group	36	8.68 $\pm$ 1.26*	9.89 $\pm$ 1.43*	18.79 $\pm$ 2.33*
Control group	36	10.93 $\pm$ 1.57	12.59 $\pm$ 1.78	21.67 $\pm$ 2.65

Note: compared with the control group, *P<0.05.

表 3 两组患者血清炎症因子水平比较

Table 3 Comparison of serum inflammatory factors between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups		TNF- α (ng/L)	IL-1(pg/L)	IL-6(ng/L)	IL-8(ng/L)
Treatment group (n=36)	Before treatment	460.39 $\pm$ 50.73	68.27 $\pm$ 7.14	51.28 $\pm$ 5.98	430.28 $\pm$ 50.72
	After treatment	210.92 $\pm$ 27.87* [#]	42.33 $\pm$ 4.82* [#]	31.80 $\pm$ 3.87* [#]	104.57 $\pm$ 10.52* [#]
Control group (n=36)	Before treatment	457.66 $\pm$ 51.02	69.03 $\pm$ 7.13	50.98 $\pm$ 5.89	425.39 $\pm$ 50.78
	After treatment	298.70 $\pm$ 36.67*	50.19 $\pm$ 6.21*	40.39 $\pm$ 4.41*	198.72 $\pm$ 25.47*

Note: compared with before treatment, *P<0.05; compared with the control group, [#]P<0.05.

2.4 血淀粉酶以及肝脏功能比较

治疗前 AMY、ALT 以及 Cr 水平比较无显著差异 (P>0.05); 治疗后, 与治疗前相比两组 AMY、ALT 以及 Cr 水平平均

降低(P<0.05); 与对照组相比, 试验组 AMY、ALT 以及 Cr 水平较低(P<0.05), 如表 4。

表 4 两组患者血淀粉酶以及肝脏功能比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of serum amylase and liver function between two groups ($\bar{x} \pm s$)

Groups		AMY(u/L)	ALT(u/L)	Cr(μ mol/L)
Treatment group (n=36)	Before treatment	4.27 $\pm$ 0.57	193.52 $\pm$ 23.92	189.77 $\pm$ 20.33
	After treatment	0.57 $\pm$ 0.09* [#]	36.58 $\pm$ 4.56* [#]	94.72 $\pm$ 10.23* [#]
Control group (n=36)	Before treatment	4.39 $\pm$ 0.59	194.00 $\pm$ 23.72	190.26 $\pm$ 19.82
	After treatment	1.13 $\pm$ 0.15*	80.77 $\pm$ 9.15*	123.52 $\pm$ 13.41*

Note: compared with before treatment, *P<0.05; compared with the control group, [#]P<0.05.

2.5 不良反应情况

试验期间, 对照组出现 2 例恶心呕吐, 1 例腹泻, 不良反应总发生率 8.33%(3/36), 试验组出现 1 例恶心呕吐, 1 例血管痛, 2 例恶心呕吐, 心血管事件总发生率 11.11%(4/36), 两组不良反应发生情况相比, 差异无统计学意义(P>0.05)。

3 讨论

急性胰腺炎是一种临床常见的急危病症^[8], 病情凶险异常, 发病机制极为复杂^[9], 若不及时救治可导致严重并发症, 甚至死亡。本病可诱发器官功能衰竭以全身炎症反应综合征(SIRS)等^[10]。本病的常见病因有胆管结石、暴饮暴食, 上述病因加速胰液分泌, 胰液分泌过量, 无法排出体外, 诱发无活性胰酶激活, 产生自体的胰腺和周围组织消化作用^[11], 并导致神经及体液等多方面影响。本病的临床治疗难度较大, 临床胃肠减压、抗炎、抑制胰腺分泌以及镇痛解痉等常规治疗, 仅能够缓解患者短期症状或疗效不显著, 无法逆转病情进展方向, 无法满足患者和医师的需求^[12]。乌司他丁是一类广谱蛋白酶抑制剂^[13], 能够抑制机体多种蛋白质水解酶活性, 清除自由基及细胞炎症介质的释放, 提高机体的抗氧化能力。在 SAP 发病过程中能够分泌大量的水解酶发挥抑制作用, 从而预防靶器官受损, 此外还能够使稳定细胞膜, 使溶酶体酶的活性以及心肌抑制因子(MDF)水平

受抑制^[14], 调控炎症因子水平, 使机体即使在严重应急状态下, 也能避免内脏器官不受损害, 改善休克下机体循环状态, 起到缓解胰腺组织学损害的作用^[15]。近年来, 随着针对性药物以抑制急性胰腺炎的消化液和炎症因子研究的不断深入, 乌司他丁治疗急性胰腺炎的应用剂量, 逐渐成为热点问题。本研究发现治疗后与对照组相比, 证实大剂量乌司他丁应用于急性胰腺炎的临床疗效更为显著, 安全有效。

急性胰腺炎发生时机体受刺激而释放出多种细胞因子和炎性介质, 例如白细胞介素, 家族中 IL-1、IL-6、IL-8 以及 TNF- α 等, 直接或间接的导致瀑布效应, 刺激全身各个组织器官, 最终导致器官功能衰竭以及 ARDS 的发生。现代研究显示, 肥大细胞、中性粒细胞等炎症细胞分泌的炎性递质在急性胰腺炎疾病进程中具有关键作用^[16]。TNF- α 在急性胰腺炎发生过程中具有始动作用, 从而诱导 IL-1、IL-6、IL-8 等基因表达, 直接或间接的导致上述炎症介质失控性释放, 其中 IL-6 能够促进中性粒细胞功能上调, 促进和调节细胞因子、黏附分子以及一氧化氮等炎症介质分泌, 与疾病严重程度呈正相关^[17]; IL-8 由单核细胞和血管内皮细胞分泌生成, 急性胰腺炎发生时其水平迅速升高^[18]。IL-1 在炎症反应中传递信息、激活以及调节免疫细胞、增殖与分化炎症其关键作用^[19]。血淀粉酶是急性胰腺炎发生时, 机体内最早出现变化的生理指标, 现代研究显示, 血淀粉酶能

够直接表明急性胰腺炎的严重程度及治疗效果^[20]。我们研究显示,与对照组相比,试验组 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8 水平较低,试验组 AMY、ALT 以及 Cr 水平较低。证实大剂量乌司他丁应用于急性胰腺炎较正常剂量相比,能够降低 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8 等炎症因子水平,降低血淀粉酶值并改善肝肾功能,优化血清炎症因子水平。

综上所述,大剂量乌司他丁应用于急性胰腺炎的治疗安全有效,较正常剂量相比,能够缩短治疗时间,降低 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8 等炎症因子水平,值得临床应用推广。

参考文献(References)

- [1] De Waele J J. Acute pancreatitis [J]. Current Opinion in Critical Care, 2014, 20(2): 189-195
- [2] Yang J H, Surgery D O. Effect analysis of nursing intervention in hospitalized patients with acute pancreatitis[J]. China Modern Medicine, 2015, 109(19): E1192-E1200
- [3] Muddana V, Whitcomb D C, Papachristou G I. Current management and novel insights in acute pancreatitis. [J]. Expert Review of Gastroenterology & Hepatology, 2014, 3(4): 435-444
- [4] Wang G, Wen J, Wilbur R R, et al. The effect of somatostatin, ulinastatin and Salvia miltiorrhiza on severe acute pancreatitis treatment[J]. American Journal of the Medical Sciences, 2013, 346(5): 371
- [5] Ma T, Kang C, Shao H, et al. Protective effects of ulinastatin on proliferation and cytokine release of splenocytes from rats with severe acute pancreatitis[J]. European surgical research, 2006, 38(5): 445
- [6] Feng C, Su X, Chen L I, et al. Ulinastatin enhances the therapeutic effect of intraperitoneal lavage on severe acute pancreatitis in rats[J]. treatment group & Therapeutic Medicine, 2015, 9(5): 1651
- [7] 刘占举, 牛虹, 柯楠. 英国急性胰腺炎诊治指南 [J]. 医学与哲学, 2005, 26(20): 64-66
Liu Zhan-ju, Niu Hong, Ke Nan. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute pancreatitis in Britain [J]. Medicine and philosophy, 2005, 26(20): 64-66
- [8] Golay V, Roychowdhary A. Acute pancreatitis in chronic kidney disease--a common but often misunderstood combination[J]. Renal Failure, 2012, 34(10): 1338-1340
- [9] Cavestro G M, Leandro G, Leo M D, et al. A single-centre prospective, cohort study of the natural history of acute pancreatitis [J]. Digestive & Liver Disease, 2015, 47(3): 205-210
- [10] Okuturlar Y, Soyulu A, Dogan H, et al. Mean platelet volume in patients with biliary and non-biliary acute pancreatitis [J]. International Journal of Clinical Pathology, 2015, 8(2): 2051-2056
- [11] Albulushi A, Siddiqi A, Alqarshoubi I, et al. Pattern of acute pancreatitis in a tertiary care center in oman [J]. Oman Medical Journal, 2014, 29(5): 358-361
- [12] Xu H, Zhang L, Kang H, et al. Serum Metabonomics of Mild Acute Pancreatitis [J]. Journal of Clinical Laboratory Analysis, 2016, 30(6): 990-998
- [13] Jin-Gui Y U, Shuai X J, Zhou G L. The effect of ulinastatin on blood fibrinolytic system and platelet function during cardiopulmonary bypass[J]. Journal of Anhology, 2003, 23(10): 727-730
- [14] Li F, Zhang H, Xu K Y, et al. Role of the chemokine fractalkine in a rat model of acute necrotizing pancreatitis and the interventional effect of ulinastatin[J]. Archives of Iranian Medicine, 2013, 16(2): 83
- [15] Feng C, Xuan S U, Zhou X, et al. Early peritoneal lavage with ulinastatin improves outcome and enhances multi-organ protection in a model of severe acute pancreatitis [J]. Therapeutic Medicine, 2015, 9(4): 1171-1177
- [16] Dabrowski A, Osada J, Dabrowska M I, et al. Increased expression of the intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) on peripheral blood neutrophils in acute pancreatitis [J]. Advances in Medical Sciences, 2014, 59(1): 102-107
- [17] Ognjen Čulić, Eraković V, Ivana Čepelak, et al. Azithromycin modulates neutrophil function and circulating inflammatory mediators in healthy human subjects[J]. European Journal of Pharmacology, 2002, 450(3): 277-289
- [18] Oiva J, Mustonen HKylanpaa M L, Kyhala L, et al. Patients with acute pancreatitis complicated by organ failure show highly aberrant monocyte signaling profiles assessed by phospho-specific flow cytometry[J]. Crit Care Med, 2010, 38(8): 1702-1708
- [19] Sun Y O, Zheng T, Kim Y K, et al. A critical role of SHP-1 in regulation of type 2 inflammation in the lung. [J]. American Journal of Respiratory Cell & Molecular Biology, 2009, 40(5): 568
- [20] Cöl C, Dinler K, Hasdemir A O, et al. The effect of an intraperitoneal injection of melatonin on serum amylase levels in acute pancreatitis [J]. Journal of Pancreas, 2009, 10(3): 306-309

(上接第 4134 页)

- [18] Trivedi PP, Jena GB. Melatonin reduces ulcerative colitis-associated local and systemic damage in mice: investigation on possible mechanisms[J]. Dig Dis Sci, 2013, 58(12): 3460-3474
- [19] 康敏, 任美萍, 赵磊, 等. 锡类散与美沙拉嗪肠溶片保留灌肠治疗溃疡性结肠炎的疗效对比[J]. 临床合理用药, 2015, 8(8): 66-67
Kang Min, Ren Mei-ping, Zhao Lei, et al. Retention enema with Tin Powder and Mesalazin enteric-coated tablets in treatment of ulcerative colitis[J]. Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use, 2015, 8(8): 66-67
- [20] 倪广婷, 陈诗华. 锡类散灌肠联合美沙拉嗪肠溶片口服治疗溃疡性结肠炎的疗效观察[J]. 江西医药, 2011, 46(10): 923-924
Ni Guang-ting, Chen Shi-hua. The efficacy of Tin Powder with retention enema and Mesalazin enteric-coated tablets by oral administration in treatment of ulcerative colitis [J]. Jiangxi Medical Journal, 2011, 46(10): 923-924