

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.13.029

维生素 C 辅助奥曲肽治疗对急性胰腺炎患者肠黏膜屏障功能和外周血 T 淋巴细胞亚群的影响 *

孙永刚 李海山 徐礼友 季流 王小银 郑婷婷

(安徽省合肥市第二人民医院急诊科 安徽 合肥 230000)

摘要 目的:探讨维生素 C 辅助奥曲肽治疗急性胰腺炎(AP)患者对肠黏膜屏障功能和外周血 T 淋巴细胞亚群的影响。**方法:**选取 2020 年 1 月~2022 年 1 月安徽省合肥市第二人民医院收治的 65 例 AP 患者作为研究对象,使用信封法将其随机分为试验组(33 例)和对照组(32 例)。对照组予以奥曲肽+常规治疗,试验组在对照组治疗基础上,另予维生素 C 治疗。比较两组患者治疗后胃肠功能恢复指标、治疗前后肠黏膜屏障功能和外周血 T 淋巴细胞亚群指标及不良反应。**结果:**治疗后,试验组患者腹痛消失时间、呕吐缓解时间、肠鸣音复常时间和肛门首次排气时间均明显少于对照组($P<0.05$),且内毒素、二胺氧化酶(DAO)及 D-乳酸水平均明显低于对照组($P<0.05$);试验组 CD8⁺ 明显水平低于对照组($P<0.05$),而 CD4⁺ 水平及 CD4⁺/CD8⁺ 均显著高于对照组($P<0.05$);试验组不良反应发生率(18.18%)与对照组(12.50%)无显著性差异($P>0.05$)。**结论:**使用维生素 C 辅助奥曲肽治疗 AP 患者,可有效改善肠黏膜屏障功能和外周血 T 淋巴细胞亚群指标,安全性高。

关键词:维生素 C;奥曲肽;急性胰腺炎;肠黏膜屏障功能;外周血 T 淋巴细胞亚群

中图分类号:R657.5;R576 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2023)13-2546-04

Effect of Vitamin C-assisted Octreotide Treatment on Intestinal Mucosal Barrier Function and Peripheral Blood T Lymphocyte Subsets in Patients with Acute Pancreatitis*

SUN Yong-gang, LI Hai-shan, XU Li-you, JI Liu, WANG Xiao-yin, ZHENG Ting-ting

(Department of Emergency, The Second People's Hospital of Hefei, Hefei, Anhui, 230000, China)

ABSTRACT Objective: To explore the effect of vitamin C-assisted octreotide treatment on intestinal mucosal barrier function and peripheral blood T lymphocyte subsets in patients with acute pancreatitis (AP). **Methods:** A total of 65 patients with AP admitted to Hefei Second People's Hospital from January 2020 to January 2022 were randomly assigned to the experimental group (33 cases) and the control group (32 cases). The control group was given octreotide treatment and conventional treatment, while the experimental group was treated with vitamin C on this basis. Gastrointestinal function recovery indicators, intestinal mucosal barrier function, peripheral blood T lymphocyte subsets and adverse reactions were compared between groups. **Results:** After treatment, the disappearance time of abdominal pain, remission time of vomiting, recovery time of bowel sounds and first anal exhaust time in experimental group were significantly shorter than those in control group ($P<0.05$). The levels of endotoxin, diamine oxidase (DAO) and D-lactic acid were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). CD8⁺ in experimental group was significantly lower than that in control group ($P<0.05$), while CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ were significantly higher than those in control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between experimental group and control group (18.18% vs. 12.50%, $P>0.05$). **Conclusion:** Vitamin C-assisted octreotide treatment can effectively improve intestinal mucosal barrier function and peripheral blood T lymphocyte subsets in AP patients, with high safety.

Key words: Vitamin C; Octreotide; Acute pancreatitis; Intestinal mucosal barrier function; Peripheral blood T lymphocyte subset

Chinese Library Classification(CLC): R657.5; R576 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2023)13-2546-04

前言

急性胰腺炎(AP)是临床上常见的消化系统急症之一,随着生活节奏的加快和饮食结构的改变,其发病率有逐年上升的趋势^[1],若不及时采取有效治疗措施,可发展为伴有持续性器官

衰竭的重症 AP^[2],严重者可导致死亡^[3]。有研究^[4]认为 AP 主要因体内胰酶激活异常而引起,通常伴有肠黏膜屏障功能损害表现和全身炎症反应^[5,6],炎症细胞在释放大量氧自由基后,可进一步加重 AP 炎症损伤程度,导致其他脏器功能障碍。目前对于 AP 的治疗包括禁食、药物、手术及对症支持等,但临床效果

* 基金项目:安徽省医药卫生科技计划项目(C2021zyrc239)

作者简介:孙永刚(1979-),男,硕士,主治医师,研究方向:胰腺炎预后评估,E-mail: sunyg780207@126.com

(收稿日期:2022-12-23 接受日期:2023-01-18)

并不理想,如手术治疗为有创性操作,且需预防术后并发症^[7],故尚无统一的标准治疗方案。因此,亟需寻求安全有效的治疗方法解决这一难题。奥曲肽药理作用与生长抑素类似,是治疗 AP 的常用药物^[8],但单独使用效果有限。维生素 C 具有抗氧化作用,在辅助治疗感染、肿瘤及神经系统疾病时疗效显著^[9-11]。基于此,本研究通过使用维生素 C 辅助奥曲肽治疗 AP 患者,探讨其对肠黏膜屏障功能和外周血 T 淋巴细胞亚群的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 1 月~2022 年 1 月安徽省合肥市第二人民医院收治的 65 例 AP 患者作为研究对象,使用信封法将其随机分为试验组(33 例)和对照组(32 例)。本研究经医院医学伦理委员会批准。纳入标准:(1)均符合《中国急性胰腺炎诊治指南(2019 年,沈阳)》^[12]中 AP 的诊断标准,且经影像学检查确诊;(2)轻型胰腺炎;(3)首次发病;(4)18 岁≤年龄≤60 岁;(5)无认知障碍或精神类疾病,可正常沟通;(6)患者及家属均知情,自愿签署同意书。排除标准:(1)生命体征不平稳,处于危重状态,或入院 24 h 内死亡者;(2)伴有其他消化系统疾病,如肠痿、肠道梗阻、消化道肿瘤等;(3)合并有凝血功能异常、自身免疫性疾病者;(4)伴有严重感染、心脑血管疾病及肾功能异常者;(5)妊娠期或哺乳期女性;(6)对本研究药物过敏者。

1.2 方法

1.2.1 常规治疗 两组患者均予以禁食、补液、胃肠减压、抑酸护胃、解痉镇痛和营养支持等对症治疗。

1.2.2 对照组 予以奥曲肽治疗,静脉滴注醋酸奥曲肽注射液(生产厂家:上海上药第一生化药业有限公司,国药准字 H20060176,规格:1 mL:0.1 mg)0.5 mg+0.9%氯化钠注射液 100 mL,1 次/d。

1.2.3 试验组 在对照组治疗基础上,另予维生素 C 治疗。静

脉滴注维生素 C 注射液(生产厂家:中孚药业股份有限公司,国药准字 H37020962,规格:2 mL:0.1 g)0.2 g+0.9%氯化钠注射液 100 mL,2 次/d。

两组均连续治疗 7 d。

1.3 观察指标

(1)胃肠功能恢复指标:开始治疗后,密切观察患者病情变化,及时记录患者胃肠功能恢复相关指标,如腹痛消失时间、呕吐缓解时间、肠鸣音复常时间和肛门首次排气时间等。

(2)肠黏膜屏障功能指标:分别于治疗前及治疗 7 d 后,抽取两组患者清晨空腹肘静脉血 3 mL,静置 30 min 后离心取上清液,分别使用鲎试剂法检测内毒素水平、分光光度法检测二胺氧化酶(DAO)及 D-乳酸水平。

(3)外周血 T 淋巴细胞亚群:取血方法同前,分别于治疗前及治疗 7 d 后,使用流式细胞仪检测两组患者 CD4⁺、CD8⁺ 水平及 CD4⁺/CD8⁺。

(4)不良反应:开始治疗后,观察患者是否出现不良反应,如头晕、恶心、腹泻、胰腺囊肿等,最后计算总发生率。

1.4 统计学分析

使用 SPSS21.0 统计学软件对所得数据进行分析,计量资料如年龄、病程、体质量指数(BMI)、胃肠功能恢复指标、肠黏膜屏障功能指标及外周血 T 淋巴细胞亚群指标,以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料如性别、病因及不良反应,以频数和率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较

经比较可知,两组患者在性别、年龄、病程、BMI 及病因方面,无统计学差异($P > 0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s, n(\%)$)

Table 1 Comparison of general data between the two groups of patients [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

Item	N	Gender		Age(year)	Course of disease(h)	BMI(kg/m ²)	Causes		
		Male	Female				Biliary	Alcoholic	Hyperlipidemic
Experimental group	33	18(54.55)	15(45.45)	48.06± 5.11	14.15± 3.27	22.04± 1.83	9(27.27)	13(39.39)	11(33.33)
Control group	32	13(40.62)	19(59.38)	47.93± 5.29	13.87± 3.46	22.37± 1.95	7(21.88)	15(46.88)	10(31.25)
t/χ^2		1.262		0.101	0.335	0.704	0.425		
<i>P</i>		0.261		0.920	0.738	0.484	0.808		

2.2 两组患者胃肠功能恢复指标比较

经比较可知,治疗后,试验组患者腹痛消失时间、呕吐缓解时间、肠鸣音复常时间和肛门首次排气时间均明显少于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组患者肠黏膜屏障功能指标比较

经比较可知,两组患者治疗前内毒素、DAO 及 D-乳酸水平无统计学差异($P > 0.05$);两组患者治疗后内毒素、DAO 及 D-乳酸水平均低于治疗前,且试验组明显低于对照组($P < 0.05$)。

见表 3。

2.4 两组患者 T 淋巴细胞亚群指标比较

经比较可知,两组患者治疗前 CD4⁺、CD8⁺ 水平及 CD4⁺/CD8⁺ 无统计学差异($P > 0.05$);两组患者治疗后 CD8⁺ 水平低于治疗前,CD4⁺ 水平及 CD4⁺/CD8⁺ 均高于治疗前,且试验组 CD8⁺ 水平明显低于对照组($P < 0.05$),而 CD4⁺ 水平及 CD4⁺/CD8⁺ 均显著高于对照组($P < 0.05$)。见表 4。

表 2 两组患者胃肠功能恢复指标比较($\bar{x} \pm s, d$)

Table 2 Comparison of gastrointestinal function recovery indicators between the two groups of patients ($\bar{x} \pm s, d$)

Item	N	Disappearance time of abdominal pain	Remission time of vomiting	Recovery time of bowel sounds	First anal exhaust time
Experimental group	33	3.21± 0.84	1.98± 0.62	4.62± 1.39	6.92± 1.47
Control group	32	4.05± 1.13	2.64± 0.85	5.83± 1.76	8.23± 1.51
t		3.408	3.585	3.081	3.544
P		0.001	0.001	0.003	0.001

表 3 两组患者肠黏膜屏障功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of intestinal mucosal barrier function indicators between the two groups of patients ($\bar{x} \pm s$)

Item	N	Endotoxin(EU/mL)		D-lactate(mg/L)		DAO(ng/L)	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Experimental group	33	8.95± 2.17	3.86± 0.97*	17.15± 4.36	9.86± 1.85*	5.62± 1.38	2.96± 0.87*
Control group	32	9.03± 2.14	5.02± 1.64*	16.93± 4.52	12.31± 2.47*	5.49± 1.27	4.17± 1.08*
t		0.150	3.484	0.200	4.536	0.395	4.982
P		0.882	0.001	0.842	<0.001	0.694	<0.001

Note: Compared with the same group before treatment, *P<0.05.

表 4 两组患者 T 淋巴细胞亚群指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of T lymphocyte subsets between the two groups of patients ($\bar{x} \pm s$)

Item	N	CD4 ⁺ (%)		CD8 ⁺ (%)		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Experimental group	33	24.86± 2.15	41.28± 3.64*	26.14± 2.08	15.87± 2.64*	0.95± 0.21	2.61± 0.37*
Control group	32	25.07± 2.13	37.96± 3.85*	25.93± 2.17	19.13± 2.81*	0.97± 0.24	2.15± 0.34*
t		0.395	3.573	0.398	4.822	0.358	5.215
P		0.694	0.001	0.692	<0.001	0.722	<0.001

Note: Compared with the same group before treatment, *P<0.05.

2.5 两组患者不良反应比较

12.50%，试验组高于对照组，但无显著性差异(P>0.05)。见表5。

治疗后，试验组不良反应发生率为 18.18%，对照组为

表 5 两组患者不良反应比较($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of adverse reactions between the two groups of patients ($\bar{x} \pm s$)

Item	N	Dizziness	Nausea	Diarrhea	Pancreatic cyst	Total incidence
Experimental group	33	2(6.06)	2(6.06)	1(3.03)	1(3.03)	6(18.18)
Control group	32	1(3.12)	2(6.25)	0	1(3.12)	4(12.50)
χ^2						0.403
P						0.526

3 讨论

AP 发作时，因胰腺异常激活引起体内胰蛋白酶等多种酶大量分泌^[13]，可诱发胰腺出现充血、水肿及坏死，若大量液体涌入胰腺后间隙，可造成微循环障碍^[14]，逐步引发其他器官功能丧失，导致多器官功能障碍综合征(MODS)^[15]，严重者甚至死亡。若不及时采取有效的治疗措施，近 25% 的患者可进展为重症 AP^[16]，因此，必须尽早采取科学有效的治疗。

奥曲肽是人工合成类八肽环状化合物，其药理作用类似于生长抑素，但半衰期更长，作用更强且长久^[17]。奥曲肽可有效抑制胃酸和胰高血糖素分泌^[18]，直接保护胰腺实质细胞膜，以缓解因 AP 引起的腹痛、腹胀症状。但奥曲肽单独使用效果有限，部分患者疗效欠佳^[19]。

氧化应激是导致 AP 早期炎症反应及并发症发生的重要介质，同时也是引发 MODS 的关键因素。Fawzy 等^[20]发现使用普拉克索(PMX)治疗 AP 疗效显著，考虑与 PMX 具有抗氧化、

抗凋亡和抗炎作用,可有效抑制机体内炎症细胞因子释放,改善 AP 相关症状,表明抗氧化治疗可使 AP 患者获益。维生素 C 是临床上常用的抗氧化剂,可有效清除氧自由基、抗脂质过氧化。李航宇等^[21]在 PM2.5 悬浊液诱导的大鼠肺组织炎症损伤模型中,使用维生素 C 进行治疗,结果表明维生素 C 可有效缓解其肺部炎症损伤,改善氧化应激状态。

在本研究中,经治疗后,试验组患者腹痛消失时间、呕吐缓解时间、肠鸣音复常时间和肛门首次排气时间均明显少于对照组($P<0.05$),且内毒素、DAO 及 D-乳酸水平均低于明显低于对照组($P<0.05$),说明使用维生素 C 辅助奥曲肽治疗 AP 患者,可有效改善肠粘膜屏障功能,缩短胃肠功能恢复时间。Pham 等^[22]提出使用维生素 C 可调节人体肠道微生物群,改善其屏障功能、促进恢复。AP 患者因缺血再灌注损伤、胰腺微循环障碍、炎症细胞因子大量释放及肠黏膜细胞凋亡等机制,易出现肠粘膜屏障功能障碍,这些也是导致 MODS 的重要因素。肠黏膜通透性增加可刺激产生内毒素,而内毒素又可诱导机体释放大量 DAO 和 D-乳酸并进入血液循环,导致 AP 患者血液中 DAO 和 D-乳酸水平出现异常升高。谢齐贵等^[23]认为 AP 患者血清内毒素、DAO 及 D-乳酸水平偏高,且与病情严重程度呈明显相关性,可作为该病诊断、病情判断及疗效评估的依据。经比较可知,治疗后,试验组 CD8⁺ 明显水平低于对照组($P<0.05$),而 CD4⁺ 水平及 CD4⁺/CD8⁺ 均显著高于对照组($P<0.05$),表明使用维生素 C 辅助治疗可改善外周血 T 淋巴细胞亚群指标,增强免疫功能。与之类似,Urbalejo 等^[24]证实使用大剂量维生素 C 治疗骨髓移植患者,可有效降低感染风险,增强机体免疫功能。另外,王明蕾等^[25]在报道中指出维生素 C 联合奥曲肽治疗肝硬化消化道出血患者,不仅可显著提高治疗效果,改善患者的肝功能,还能有效缩短临床症状缓解时间,安全可靠。与上述结论一致,在本研究中,试验组不良反应发生率为 18.18%,对照组为 12.50%,试验组高于对照组,但无显著性差异($P>0.05$),提示维生素 C 辅助奥曲肽治疗 AP 安全性高。

综上所述,使用维生素 C 辅助奥曲肽治疗 AP 患者,可有效改善肠黏膜屏障功能和外周血 T 淋巴细胞亚群指标,安全性高。

参考文献(References)

- [1] Iannuzzi JP, King JA, Leong JH, et al. Global incidence of acute pancreatitis is increasing over time: a systematic review and meta-analysis[J]. *Gastroenterology*, 2022, 162(1): 122-134
- [2] Szatmary P, Grammatikopoulos T, Cai W, et al. Acute pancreatitis: Diagnosis and treatment[J]. *Drugs*, 2022, 82(12): 1251-1276
- [3] Boxhoorn L, Voermans RP, Bouwense SA, et al. Acute pancreatitis[J]. *Lancet*, 2020, 396(10252): 726-734
- [4] 中国医疗保健国际交流促进会急诊医学分会, 脓毒症预防与阻断联盟. 重症急性胰腺炎预防与阻断急诊专家共识 [J]. *中国急救医学*, 2022, 42(5): 369-379
- [5] 顾俊文, 包小云, 折仑. 重症急性胰腺炎患者血清 NETs 水平与肠黏膜屏障功能障碍的相关性 [J]. *临床消化病杂志*, 2022, 34(2): 119-124
- [6] 毛恩强, 李梦娇. 重症急性胰腺炎早期液体复苏与器官功能维护[J]. *中华消化杂志*, 2020, 40(7): 441-443
- [7] 秦萍, 梁爱敏, 李鹏. 腹腔镜下胰腺坏死组织清除术治疗重症急性坏死性胰腺炎价值及术后并发症预防措施[J]. *创伤与急危重病医学*, 2021, 9(5): 403-405
- [8] 林山, 肖冰. 不同剂量奥曲肽治疗重症急性胰腺炎有效性与安全性的 Meta 分析[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2021, 26(5): 558-564
- [9] 都丽萍, 梅丹, 李大魁, 等. 大剂量静脉输注维生素 C 在重症呼吸道病毒感染中的应用[J]. *临床药物治疗杂志*, 2020, 18(7): 67-71
- [10] 徐丽, 张玉坤, 陈军, 等. 维生素 C 注射液联合右美托咪定对口腔颌面部恶性肿瘤术后炎症反应和氧化应激的影响[J]. *临床麻醉学杂志*, 2021, 37(10): 1065-1069
- [11] 李英杰, 布祖克拉·阿布都艾尼, 康绍涛, 等. 维生素 C 辅助治疗不同疾病的应用探讨 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2021, 28(2): 248-252
- [12] 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组,《中华胰腺病杂志》编辑委员会,《中华消化杂志》编辑委员会. 中国急性胰腺炎诊治指南(2019, 沈阳)[J]. *中华胰腺病杂志*, 2019, 19(5): 321-331
- [13] 李雪鹏, 朱楚月, 蒋波, 等. STING 通路在急性胰腺炎中的研究进展[J]. *现代免疫学*, 2021, 41(3): 236-239, 254
- [14] 张仕勇, 明兵, 李浩, 等. 急性胰腺炎局部并发症对上腹部多脏器微循环影响的初步研究[J]. *中华消化杂志*, 2020, 40(6): 387-392
- [15] Li XY, He C, Zhu Y, et al. Role of gut microbiota on intestinal barrier function in acute pancreatitis[J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(18): 2187-2193
- [16] Heckler M, Hackert T, Hu K, et al. Severe acute pancreatitis: surgical indications and treatment [J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2021, 406: 521-535
- [17] 张惠霞, 王小月, 张芳宾, 等. 奥曲肽联合双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊治疗急性胰腺炎的临床效果及对肠黏膜屏障的影响[J]. *中华生物医学工程杂志*, 2022, 28(2): 183-188
- [18] 田娜, 李会龙. 唐氏治血四法联合奥曲肽治疗消化性溃疡合并上消化道出血的有效性研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(3): 240-243
- [19] 王润之, 孙强. 盐酸雷尼替丁胶囊联合奥曲肽注射液治疗胰腺炎患者的临床研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(15): 1967-1973
- [20] Fawzy HA, Mohammed AA, Fawzy HM, et al. Reorienting of pramipexole as a promising therapy for acute pancreatitis in a rat model by suppressing TLR4/NF- κ B p65/NLRP3 inflammasome signaling[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2022, 100(6): 542-552
- [21] 李航宇, 张寒凝, 梁璐瑶, 等. 维生素 C 对 PM2.5 悬浊液诱导的大鼠肺组织炎症损伤的缓解作用[J]. *营养学报*, 2021, 43(4): 389-394
- [22] Pham VT, Fehlbaum S, Seifert N, et al. Effects of colon-targeted vitamins on the composition and metabolic activity of the human gut microbiome—a pilot study[J]. *Gut Microbes*, 2021, 13(1): 1-20
- [23] 谢齐贵, 陈湛蕾, 朱世峰, 等. 急性胰腺炎患者早期血清 D-乳酸、内毒素、DAO 水平及临床意义 [J]. *重庆医学*, 2020, 49(9): 1421-1424
- [24] Urbalejo-Ceniceros VI, Rocha-González HI, Acosta-Maldonado BL, et al. Effect of vitamin C on immune reconstitution after bone marrow transplantation[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2022, 60(9): 384-391
- [25] 王明蕾, 丛海铭, 许辅田, 等. 维生素 C 联合奥曲肽治疗肝硬化消化道出血的效果[J]. *中国临床保健杂志*, 2021, 24(2): 251-254