

不同剂量奥曲肽治疗重症急性胰腺炎患者的临床效果

郝永霞¹ 燕振崇² 李建敏¹ 马中平¹ 史家星³ 高少科³

(1 冀中能源邢台矿业集团有限责任公司邢台分公司邢台矿医院,河北 邢台 054000; 2 巨鹿县医院;

3 冀中能源邢台矿业集团有限责任公司总医院)

[摘要] **目的** 探讨不同剂量奥曲肽治疗重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis,SAP)患者的临床效果。**方法** 选取我院 2018 年 10 月—2022 年 10 月收治的 SAP 患者 154 例,随机分为观察组和对照组,每组各 77 例。两组患者在接受乌司他丁等常规治疗的基础上,对照组患者接受 0.6 mg 奥曲肽静脉滴注治疗,观察组患者则接受 1.2 mg 奥曲肽静脉滴注治疗,均每天 1 次,连续治疗 12 d,比较两组患者治疗 12 d 时的治疗总有效比例、不良反应发生比例、临床症状消失时间及血淀粉酶复常时间,同时比较两组患者治疗前后血清炎症因子 C 反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、T 淋巴细胞水平及急性生理与慢性健康评分(APACHE II 评分)、改良 CT 严重指数(MCTSI)评分的变化。**结果** 观察组患者治疗总有效比例明显高于对照组($\chi^2=5.140,P<0.05$);治疗 12 d 时,观察组患者发热、腹胀及腹痛症状消失时间及血淀粉酶复常时间明显少于对照组($t=14.703\sim 22.543,P<0.01$);观察组患者治疗前后 CRP、TNF- α 、IL-6、CD8⁺、CD4⁺ 水平及 CD4⁺/CD8⁺ 比值的差值明显高于对照组($t=4.706\sim 17.498,P<0.05$);观察组治疗前后 APACHE II 及 MCTSI 评分差值均显著高于对照组($t=15.629,19.676,P<0.01$);两组不良反应发生比例比较差异无显著性($P>0.05$)。**结论** 大剂量奥曲肽可有效提高 SAP 患者的疗效,增强患者机体免疫功能,减轻患者的炎症反应水平,且安全性较高,值得临床推广应用。

[关键词] 胰腺炎;奥曲肽;C 反应蛋白质;肿瘤坏死因子 α ;白细胞介素 6;T 淋巴细胞;急性病生理学和长期健康评价;改良 CT 严重指数评分;不良反应;治疗结果

[中图分类号] R576

[文献标志码] A

Clinical effect of different doses of octreotide in treatment of patients with severe acute pancreatitis

HAO Yongxia, YAN Zhenchong, LI Jianmin, MA Zhongping, SHI Jiaxing, GAO Shaoko (Jizhong Energy Xingtai Mining Group Co, Ltd. General Hospital, Xingtai 054000, China)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the clinical effect of different doses of octreotide in the treatment of patients with severe acute pancreatitis (SAP). **Methods** A total of 154 patients with SAP who were admitted to our hospital from October 2018 to October 2022 were enrolled and randomly divided into observation group and control group, with 77 patients in each group. In addition to the conventional treatment methods including ulinastatin, the patients in the control group received intravenous drip of 0.6 mg octreotide, and those in the observation group received intravenous drip of 1.2 mg octreotide, once a day for 12 consecutive days. The two groups were compared in terms of overall response rate, proportion of patients with adverse reactions, time to clinical symptom disappearance, and time to normalization of blood amylase on day 12 of treatment, as well as the changes in the serum levels of inflammatory factors [C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α), and interleukin-6 (IL-6)], the levels of T lymphocytes, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) score, and modified CT severity index (MCTSI) score. **Results** The observation group had a significantly higher overall response rate than the control group ($\chi^2=5.140,P<0.05$), and compared with the control group on day 12 of treatment, the observation group had significantly shorter time to symptom disappearance (pyrexia, abdominal distension, and abdominal pain) and time to normalization of blood amylase ($t=14.703-22.543,P<0.01$). Compared with the control group, the observation group had significantly greater changes in CRP, TNF- α , IL-6, CD8⁺, CD4⁺, and CD4⁺/CD8⁺ ratio after treatment ($t=4.706-17.498,P<0.05$), as well as significantly greater changes in APACHE II and MCTSI scores after treatment ($t=15.629,19.676,P<0.01$). There was no significant difference in the proportion of patients with adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** High-dose octreotide can effectively improve the treatment outcome of patients with SAP, enhance their immune function, and reduce inflammatory response with a favorable safety profile, and therefore, it holds promise for clinical application.

[KEY WORDS] Pancreatitis; Octreotide; C-reactive protein; Tumor necrosis factor-alpha; Interleukin-6; T-lymphocytes; APACHE; MCTSI; Adverse reactions; Treatment outcome

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是常见的

消化系统疾病。酗酒、胆管或十二指肠病变等均可造成胰酶激活,具有活性的胰酶可引发炎症反应致胰腺损伤^[1]。AP 的胰腺病变程度个体间存在较大的差异,按照临床表现及预后,可分为轻症、中度重

[收稿日期] 2023-08-15; **[修订日期]** 2023-11-16

[基金项目] 河北省邢台市科技计划项目(2018zc092)

[通讯作者] 郝永霞,Email:haoyongxia2019@163.com

症以及重症 AP(SAP)。SAP 在 AP 的基础上往往伴有持续的器官功能衰竭(>48 h),如后期合并感染则病死率极高^[2]。目前 SAP 治疗重点为降低患者体内炎症反应强度,减轻脏器损伤,避免出现并发症^[3]。奥曲肽为一种人工合成的类生长抑素类药物,抗炎效果显著,但其剂量标准仍有待探讨^[4]。有报道称增大奥曲肽的使用剂量可提高疗效,且未明显增加不良反应^[5-6]。本研究通过观察不同剂量奥曲肽对于 SAP 患者的治疗效果以及不良反应,探讨大剂量奥曲肽的临床应用前景,从而为临床更好治疗该病提供数据参考。现将本研究的相关结果报告如下。

1 对象和方法

1.1 研究对象

选取我院 2018 年 10 月—2022 年 10 月收治的 SAP 患者 154 例。患者纳入标准:患者临床症状符合《中国急性胰腺炎诊治指南(2019 年,沈阳)》中关于 SAP 的分类诊断标准^[7]。排除标准:①半年内接受免疫抑制剂治疗者;②合并严重实质性脏器疾病及恶性肿瘤者;③妊娠或哺乳期妇女;④对本研究所用药物过敏者;⑤有手术禁忌证者。根据治疗方法不同将其分为观察组和对照组,每组 77 例。观察组男 46 例,女 31 例;平均年龄为(46.85±7.26)岁;平均病程为(2.53±0.42)d;SAP 分级 I 级 54 例,II 级 23 例。对照组男 43 例,女 34 例;平均年龄(46.13±10.13)岁;平均病程(2.57±0.43)d;SAP 分级 I 级 52 例,II 级 25 例。两组患者的性别、年龄、疾病病程以及 SAP 分级等一般资料进行比较,差异均无显著性($P>0.05$)。

1.2 方法

所有患者入院后均立即实施常规治疗,包括生命体征监测及抗休克、抗感染、抑酸、禁饮食、胃肠减压、静脉营养支持等治疗,同时针对 SAP 引起的脏器功能衰竭,采取早期液体复苏、呼吸机辅助通气等治疗措施。同时两组患者均给予乌司他丁(广东天普生化医药股份有限公司,H19990132)100 kU 加入 500 mL 生理盐水中静脉滴注,每天 3 次。在此基础上,观察组于生理盐水中同时加入奥曲肽(长春金赛药业有限责任公司,H20051860)1.2 mg 静脉滴注,每天 1 次,对照组奥曲肽剂量减半,两组患者均连续治疗 12 d。

1.3 观察指标

①患者治疗 12 d 时总有效比例;参照相关文献

提供的 SAP 疗效标准进行评价^[8]。②患者临床症状(包括发热、腹胀及腹痛等)消失时间以及血淀粉酶复常时间。③治疗前后的血清炎症因子水平:包括治疗前后的 C 反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)水平,以及治疗前后的 T 淋巴细胞水平(CD4⁺百分比、CD8⁺百分比以及 CD4⁺/CD8⁺比值)的变化。④急性生理与慢性健康(APACHE II)评分^[9]以及改良 CT 严重指数(MCTSI)评分^[10]。⑤不良反应:包括胃肠道反应、血糖升高、皮肤瘙痒等情况。

2 结果

2.1 两组患者治疗总有效比例比较

对照组、观察组治疗 12 d 时总有效比例分别为 74.03%、88.31%,观察组的治疗总有效比例明显高于对照组($\chi^2=5.140, P<0.05$)。

2.2 两组患者临床症状消失时间及血淀粉酶复常时间比较

观察组患者的发热、腹胀及腹痛消失时间以及血淀粉酶复常时间均明显低于对照组($t=14.703\sim 22.543, P<0.01$)。见表 1。

表 1 两组患者临床症状消失时间及血淀粉酶复常时间比较($t/h, n=77, \bar{x} \pm s$)

组别	发热症状消失时间	腹胀症状消失时间	腹痛症状消失时间	血淀粉酶复常时间
对照组	5.64±0.87	5.44±0.58	4.62±0.53	3.45±0.33
观察组	2.85±0.65	4.21±0.45	3.07±0.45	2.52±0.24

2.3 两组患者治疗前后血清炎症因子水平及 T 淋巴细胞水平比较

两组患者治疗前血清炎症因子水平及 T 淋巴细胞水平比较差异均无显著性($P>0.05$);观察组患者治疗前后的 CRP、TNF- α 、IL-6、CD8⁺、CD4⁺水平及 CD4⁺/CD8⁺比值的差值比较明显大于对照组($t=4.706\sim 17.498, P<0.05$)。见表 2。

2.4 两组患者治疗前后 APACHE II 和 MCTSI 评分比较

治疗前两组患者 APACHE II 评分和 MCTSI 评分比较差异无显著性($P>0.05$);观察组治疗前后 APACHE II 评分和 MCTSI 评分差值大于对照组($t=15.629, 19.676, P<0.01$)。见表 3。

2.5 两组患者不良反应发生情况比较

对照组出现胃肠道反应 2 例、血糖升高 2 例、皮肤瘙痒 3 例,不良反应发生比例为 9.09%;观察组出现胃肠道反应 2 例、血糖升高 2 例、皮肤瘙痒 2 例,

不良反应发生比例为 7.79%，两组患者比较无显著差异($P>0.05$)。

表 2 两组患者血清炎症因子和 T 淋巴细胞水平比较 ($n=77, x \pm s$)

组别	CRP($\rho/\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)			TNF- α ($\rho/\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)			IL-6($\rho/\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)		
	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
对照组	150.78±20.16	71.32±18.20	-79.46±9.45	34.82±3.29	18.54±2.21	-16.28±1.08	75.24±5.92	47.68±5.02	-27.56±2.90
观察组	147.26±21.34	52.34±16.47	-94.92±11.56	34.62±3.27	13.68±1.75	-20.94±1.52	74.98±5.88	27.53±4.69	-47.45±3.19

组别	CD4 ⁺ (X/%)			CD8 ⁺ (X/%)			CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 比值		
	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
对照组	27.62±6.51	38.43±7.36	10.81±3.85	26.91±3.41	21.39±2.43	-5.52±1.98	1.19±0.27	1.83±0.34	0.64±0.07
观察组	27.53±6.47	41.93±7.11	14.40±4.64	26.72±3.38	19.62±2.35	-7.10±2.01	1.21±0.25	2.11±0.36	0.90±0.11

表 3 两组患者治疗前后 APACHE II 和 MCTSI 评分比较 (分, $n=77, x \pm s$)

组别	APACHE II 评分			MCTSI 评分		
	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
对照组	15.15±1.49	7.34±1.15	-7.81±1.12	8.26±1.63	5.97±0.74	-2.29±0.53
观察组	15.23±1.51	3.69±0.79	-11.54±1.23	8.03±1.27	3.68±0.28	-4.35±0.99

3 讨 论

SAP 发病急、病情凶险,病死率较高,且近年来发病率呈逐年上升趋势^[11]。其发病机制为机体胰酶在多种因素刺激下过度分泌,前磷脂酶等被激活,胰腺因炎症出现微循环障碍,进而引发胰腺自身消化,血供破坏严重者可致胰腺坏死^[12-13];最终甚至危及患者生命^[14]。相较于其他检查方式而言,CT 具有直观反映胰腺解剖结构和周边脏器受累情况的优势,胰腺 CT 平扫有助于 AP 起病初期的诊断,而胰腺增强 CT 检查则可精确判断胰腺坏死和渗出的范围,并判断胰腺外并发症是否存在, MCTSI 评分有助于评估 AP 的严重程度^[15-16]。目前临床上对于 SAP 的治疗重点为降低胰液分泌量和胰管内压,同时减轻机体炎症反应强度,在保护胰腺的同时尽可能避免并发症发生^[17]。

CRP 是肝细胞在 IL-6 刺激下合成的一种急性时相反应蛋白,属于介导 SAP 炎症反应的主要因子,其浓度可以反映机体有无炎症反应及反应强度^[18]。而 TNF- α 主要来自单核巨噬细胞,可参与机体免疫功能的调控和增强抗感染能力,同时与炎症反应导致的多脏器损伤密切相关^[19]。IL-6 在淋巴细胞的增殖与活化过程中发挥重要作用,且能够促进 CRP 的合成和血细胞的发育,但其浓度过高可刺激粒细胞大量释放氧自由基和蛋白酶类,破坏血管内皮,从而加重脏器损伤^[20]。T 细胞亚群分布还可以反映机体的免疫功能,包括 CD4⁺、CD8⁺ 百分比及 CD4⁺/CD8⁺ 比值^[21]。研究发现, SAP 患者以上指标均偏离正常范围,提示有免疫功能异常,故改

善 T 细胞亚群水平以维持免疫功能平衡,对于 SAP 治疗具有重要意义^[22-23]。

目前治疗 SAP 的首选药物为生长抑素类,可通过直接抑制胰腺外分泌发挥作用,通过作用于血管平滑肌降低内脏及门脉血流量,从而控制食管静脉和门静脉压^[24-25]。奥曲肽属于生长抑素衍生物,既往研究表明,奥曲肽用于肠梗阻治疗时可减少细胞免疫促炎因子的产生,从而减轻局部炎症反应强度^[26-27]。奥曲肽在药效强度及作用时间方面均优于同类药物,可降低 Oddi 括约肌紧张度,从而加速胰腺排空,缓解自身消化作用,目前广泛用于 SAP 的临床治疗中^[28]。但因药物本身存在一定副作用,最佳药物剂量尚未确定。近年来研究认为提高剂量对于提高疗效具有正面作用^[29]。于波^[30] 研究显示,乌司他丁联合奥曲肽治疗 SAP 抗炎效果优于单一药物治疗。本研究结果显示,观察组患者治疗总有效比例更高,临床症状消失时间、血淀粉酶复常时间均明显短于对照组,且未增加不良反应,提示增加奥曲肽剂量可提高疗效,且无不良反应。观察组治疗后 CT 平扫显示治疗前后的 MCTSI 评分差值明显大于对照组,同时数据显示,其治疗前后的免疫功能、炎症因子指标及 APACHE II 评分差值也均明显大于对照组,提示随着奥曲肽剂量增加,药物对于 SAP 患者体内炎症反应和免疫功能的改善效果增强。但因样本量较小,本研究结论还需后续扩大样本量进一步确定。

综上所述,大剂量奥曲肽可以有效提高 SAP 患者治疗的效果,改善患者 MCTSI 评分及机体免疫功能,减轻患者炎症反应,且安全性较高,值得临床

推广应用。

伦理批准和知情同意:本研究涉及的所有试验均已通过冀中能源邢台矿业集团有限责任公司邢台分公司邢台矿医院科学伦理委员会的审核批准[文件号 2018(KY-0053)]。所有试验过程均遵照《涉及人的生物医学研究的国际伦理准则》的条例进行。受试对象或其亲属已经签署知情同意书。

作者声明:郝永霞、燕振崇、李建敏参与了研究设计;郝永霞、马中平、史家星、高少科参与了论文的写作和修改。所有作者均阅读并同意发表该论文,且均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

[1] 郭晓钟. 急性胰腺炎营养支持治疗的研究进展[J]. 中华消化杂志, 2020,40(7):437-440.

[2] DU C, CHAI N L, LINGHU E Q. The diagnostic value of EUS-guided fine-needle aspiration/biopsy for solid pancreatic lesions: Contrast-enhanced versus conventional EUS[J]. Gastrointest Endosc, 2021,94(1):200-201.

[3] SINGH A, AGGARWAL M, GARG R, et al. Spontaneous internal pancreatic fistulae complicating acute pancreatitis[J]. Am J Gastroenterol, 2021,116(7):1381-1386.

[4] 李冉,段炼,潘慧,等. 奥曲肽敏感试验预测长效生长抑素受体配体治疗垂体 GH 腺瘤的疗效[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2022,38(4):288-293.

[5] 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.

[6] 冯丹阳,杨玉丹,于玉兰,等. 不同剂量奥曲肽治疗重症急性胰腺炎的有效性和安全性的系统评价[J]. 药物评价研究, 2021,44(10):2234-2241.

[7] 杜奕奇,陈其奎,李宏宁,等. 中国急诊胰腺炎诊治指南(2019,沈阳)[J]. 临床肝病杂志, 2019,35(12):2706-2711.

[8] 高亚洲,徐之超,殷国志. CT 评分联合 CRP 检测评估重症急性胰腺炎的预后价值分析[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2022,20(1):122-124.

[9] TENG T Z J, TAN J K T, BAEY S, et al. Sequential organ failure assessment score is superior to other prognostic indices in acute pancreatitis[J]. World J Crit Care Med, 2021,10(6):355-368.

[10] SHAIKH R, NAZ N, ZAHEER S, et al. Role of modified CT severity index in assessment of acute pancreatitis at tertiary care hospital ABSTRaCT[J]. J Islam Med Dent Coll, 2021,7(3):189-194.

[11] NIKKOLA A, NIKKOLA J, KARI E, et al. The incidence and etiology of acute pancreatitis in Finland have changed—A population-based study in 2014—2015[J]. Pancreatology, 2020, 20:S80.

[12] LARA L F, NEMER L, HINTON A, et al. Acute and severe acute pancreatitis and the effect of cannabis in states before and after legalization compared with states without legalized cannabis[J]. Pancreas, 2021,50(5):766-772.

[13] LEE E W, SHAHROUKI P, PETERSON S, et al. Safety of irreversible electroporation ablation of the pancreas[J]. Pancreas, 2021,50(9):1281-1286.

[14] 李敏利,周俊明,冯颖,等. 血清炎症相关因子在急性胰腺炎患者的表达及临床意义[J]. 江苏医药, 2021,47(10):992-995.

[15] KURBONOV K M, NAZIRBOEV K R. Percutaneous puncture-draining interventions under ultrasound monitoring of fluid collections in acute pancreatitis[J]. Grekov's Bull Surg, 2019,178(4):26-28.

[16] 王贞,李文华. 腹部 CT 平扫在急性胰腺炎诊断和预后预测中的应用[J]. 影像科学与光化学, 2022,40(5):1205-1210.

[17] 丘文凤,廖金明,吴洁,等. 早期连续性血液净化联合腹腔微创穿刺引流对重症急性胰腺炎腹内压、肝功能及炎症因子的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2022,32(9):91-96.

[18] 盛明辉,赵建勇. 奥曲肽联合乌司他丁对重症急性胰腺炎氧化应激及血清炎症因子的影响[J]. 贵州医药, 2019,43(1):25-27.

[19] 谭云辉. 乌司他丁与奥曲肽对重症急性胰腺炎 PAF、ICAM-1、免疫功能水平影响及临床治疗效果分析[J]. 解放军预防医学杂志, 2019,37(1):32-35.

[20] 王杰民,庄剑波,凌成军,等. CRP、IL-6、IL-8、TNF- α 表达水平对 ERCP 术后胰腺炎的诊断及与病情程度的相关性[J]. 热带医学杂志, 2021,21(6):757-761.

[21] ABU-EL-HAJJA M, HORNUNG L, LIN T K, et al. Drug induced pancreatitis is the leading known cause of first attack acute pancreatitis in children[J]. Pancreatology, 2020, 20(6):1103-1108.

[22] 黄晓东,蔺际,杜鹏辉,等. 高脂血症性急性胰腺炎 T 淋巴细胞亚群和细胞因子的变化及意义[J]. 中华急诊医学杂志, 2022,31(1):92-97.

[23] 邵素花,万娅莉,林莉,等. 急性胰腺炎患者应激性高血糖与免疫功能以及临床预后的关系研究[J]. 华南国防医学杂志, 2021,35(4):262-265.

[24] 吕宇航,任倩,李青松. 生长抑素联合早期肠内营养治疗对重症胰腺炎患者炎症反应及肠道功能的影响[J]. 浙江医学, 2022,44(10):1090-1092,1096.

[25] KESSING L V. Lithium as the drug of choice for maintenance treatment in bipolar disorder[J]. Acta Psychiatr Scand, 2019, 140(2):91-93.

[26] 吴灿,邓行行,黄帅,等. 电针疗法联合奥曲肽治疗重症急性胰腺炎伴麻痹性肠梗阻的临床观察[J]. 中医药导报, 2021,27(7):105-108.

[27] 白江江,宗新玲,高维东,等. 奥曲肽治疗术后早期炎症性肠梗阻临床疗效和安全性的 Meta 分析[J]. 中国现代医学杂志, 2021,31(24):50-57.

[28] 蔡宇,邱新平,张宁宁,等. 生长抑素和奥曲肽分别与乌司他汀联用对重症急性胰腺炎大鼠胰腺组织损伤及免疫指标的影响比较[J]. 临床和实验医学杂志, 2021,20(10):1039-1042.

[29] 李君,牟一,王俊益. 不同剂量奥美拉唑联合内镜下止血治疗 PU 合并 UGB 效果比较[J]. 西南国防医药, 2019,29(3):323-326.

[30] 于波. 乌司他丁联合奥曲肽治疗重症急性胰腺炎对患者免疫功能及血清 HMGB-1、MCP-1、IL- β 水平的影响[J]. 药物生物技术, 2022,29(4):385-388,424.