

乌司他丁与加倍酯治疗急性胰腺炎的疗效比较

白一彤, 郭晓钟, 李宏宇, 邵晓冬, 崔忠敏, 王迪, 赵佳钧

白一彤, 郭晓钟, 李宏宇, 邵晓冬, 崔忠敏, 王迪, 赵佳钧, 中国人民解放军沈阳军区总医院消化内科 辽宁省沈阳市 110016

白一彤, 主要从事急性慢性胰腺炎的发病机制及临床研究.

作者贡献分布: 此课题由白一彤与郭晓钟设计; 资料统计由白一彤、李宏宇、邵晓冬、崔忠敏、王迪及赵佳钧共同完成; 数据分析由白一彤完成; 本论文写作由白一彤完成.

通讯作者: 郭晓钟, 教授, 主任医师, 110016, 辽宁省沈阳市沈河区文化路83号, 中国人民解放军沈阳军区总医院消化内科.

baiyt_2008@163.com

收稿日期: 2013-03-04 修回日期: 2013-03-29

接受日期: 2013-04-12 在线出版日期: 2013-05-18

Therapeutic effect of ulinastatin vs gabexate mesilate in management of acute pancreatitis

Yi-Tong Bai, Xiao-Zhong Guo, Hong-Yu Li, Xiao-Dong Shao, Zhong-Min Cui, Di Wang, Jia-Jun Zhao

Yi-Tong Bai, Xiao-Zhong Guo, Hong-Yu Li, Xiao-Dong Shao, Zhong-Min Cui, Di Wang, Jia-Jun Zhao, Department of Gastroenterology, Shenyang General Hospital of PLA, Shenyang 110016, Liaoning Province, China

Correspondence to: Xiao-Zhong Guo, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Shenyang General Hospital of PLA, 83 Wenhua Road, Shenhe District, Shenyang 110016, Liaoning Province, China. baiyt_2008@163.com

Received: 2013-03-04 Revised: 2013-03-29

Accepted: 2013-04-12 Published online: 2013-05-18

Abstract

AIM: To compare the therapeutic effect of ulinastatin vs gabexate mesilate in the management of acute pancreatitis.

METHODS: One hundred and twenty-four patients with acute pancreatitis who were treated by gabexate mesilate and/or ulinastatin were enrolled. The time required for the relief of symptoms, signs and for the recovery of laboratory parameters after medication were compared between the two groups.

RESULTS: Compared to ulinastatin treatment, treatment with gabexate mesilate was associated with shorter time required for the relief of symptom, signs ($3.72 \text{ d} \pm 1.84 \text{ d}$ vs $6.56 \text{ d} \pm 3.25 \text{ d}$; $5.89 \text{ d} \pm 2.51 \text{ d}$ vs $9.58 \text{ d} \pm 3.54 \text{ d}$, both $P < 0.05$) and

for the recovery of amylase, WBC, GR% ($4.83 \text{ d} \pm 1.13 \text{ d}$ vs $7.52 \text{ d} \pm 2.89 \text{ d}$; $6.23 \text{ d} \pm 2.10 \text{ d}$ vs $9.23 \text{ d} \pm 3.56 \text{ d}$; $8.01 \text{ d} \pm 1.58 \text{ d}$ vs $12.12 \text{ d} \pm 2.56 \text{ d}$; all $P < 0.05$) in patients with biliary pancreatitis; however, these parameters showed no significant difference in patients with non-biliary pancreatitis. Combined use of gabexate mesilate and ulinastatin could significantly shorten the time required for the relief of symptoms, signs ($3.15 \text{ d} \pm 1.23 \text{ d}$ vs $5.78 \text{ d} \pm 2.56 \text{ d}$; $4.12 \text{ d} \pm 0.55 \text{ d}$ vs $7.25 \text{ d} \pm 2.12 \text{ d}$, both $P < 0.05$) and for the recovery of amylase, lipase, WBC, GR% ($4.22 \text{ d} \pm 1.77 \text{ d}$ vs $7.18 \text{ d} \pm 2.25 \text{ d}$; $8.23 \text{ d} \pm 1.36 \text{ d}$ vs $14.56 \text{ d} \pm 2.03 \text{ d}$; $4.23 \text{ d} \pm 2.56 \text{ d}$ vs $8.89 \text{ d} \pm 2.35 \text{ d}$; $6.87 \text{ d} \pm 0.79 \text{ d}$ vs $11.23 \text{ d} \pm 2.03 \text{ d}$; $7.89 \text{ d} \pm 1.24 \text{ d}$ vs $11.23 \text{ d} \pm 2.75 \text{ d}$; all $P < 0.05$) and blood glucose.

CONCLUSION: Both gabexate mesilate and ulinastatin are effective in the management of acute pancreatitis; however, their therapeutic effects differ significantly between patients with biliary pancreatitis and those with non-biliary pancreatitis.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Acute pancreatitis; Gabexate mesilate; Ulinastatin

Bai YT, Guo XZ, Li HY, Shao XD, Cui ZM, Wang D, Zhao JJ. Therapeutic effect of ulinastatin vs gabexate mesilate in management of acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(14): 1339-1342 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1339.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i14.1339>

摘要

目的: 回顾性比较及分析乌司他丁与加倍酯治疗急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)的疗效.

方法: 回顾我院2008-2012年收治的AP患者, 筛选应用乌司他丁和/或加倍酯的患者共124例, 比较其用药后症状(腹痛)、体征(腹部压痛)及实验室指标恢复正常所需的时间.

结果: 胆源性胰腺炎应用加倍酯较单用乌司他丁, 其血淀粉酶、白细胞、中性粒细胞分数

■背景资料

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是指胰酶被激活后引起的胰腺组织自身消化的化学性炎症, 是临床常见的急腹症, 发病急, 可导致多器官功能衰竭. 我国AP患者常见的发病诱因包括胆石症、大量饮酒、暴饮暴食、脂代谢异常等. 本文主要针对不同的胰酶抑制剂对AP疗效比较, 拟在总结经验, 进一步指导临床用药.

■同行评议者

宋振顺, 教授, 西京医院肝胆外科; 沈薇, 教授, 重庆医科大学附属第二医院消化内科

■研发前沿

胰酶抑制剂是治疗AP的常用药物,近年来类似药物层出不穷,不同胰酶抑制剂的作用机制及如何正确选择用药成为AP治疗的焦点。

恢复正常所需时间(4.83 d±1.13 d vs 7.52 d±2.89 d; 6.23 d±2.10 d vs 9.23 d±3.56 d; 8.01 d±1.58 d vs 12.12 d±2.56 d)及症状、体征缓解时间(3.72 d±1.84 d vs 6.56 d±3.25 d; 5.89 d±2.51 d vs 9.58 d±3.54 d)明显缩短,差异显著,有统计学意义($P<0.05$)。非胆源性胰腺炎单用加倍酯或乌司他丁其临床症状、体征缓解时间及各实验室指标恢复正常所需时间均无明显差异。联合应用乌司他丁与加倍酯可明显缩短血淀粉酶、脂肪酶、白细胞、中性粒细胞分数、血糖恢复时间(4.22 d±1.77 d vs 7.18 d±2.25 d; 8.23 d±1.36 d vs 14.56 d±2.03 d; 4.23 d±2.56 d vs 8.89 d±2.35 d; 6.87 d±0.79 d vs 11.23 d±2.03 d; 7.89 d±1.24d vs 11.23 d±2.75 d)及腹痛、腹部压痛缓解时间(3.15 d±1.23 d vs 5.78 d±2.56 d; 4.12 d±0.55 d vs 7.25 d±2.12 d),差异显著,有统计学意义($P<0.05$)。

结论:加倍酯及乌司他丁均可有效的治疗急性胰腺炎,针对胰腺炎是否为胆源性,其作用疗效不同。因此,针对胰腺炎的诱发原因选用不同的抑酶制剂,可取得事半功倍的效果。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词:急性胰腺炎;加倍酯;乌司他丁

核心提示:胆源性胰腺炎应用加倍酯较单用乌司他丁,其血淀粉酶、白细胞、中性粒细胞分数恢复正常所需时间及症状、体征缓解时间明显缩短。非胆源性胰腺炎联合应用乌司他丁与加倍酯较单用二者之一可明显缩短血淀粉酶、脂肪酶、白细胞、中性粒细胞分数、血糖恢复时间及腹痛、腹部压痛缓解时间。

白一彤, 郭晓钟, 李宏宇, 邵晓冬, 崔忠敏, 王迪, 赵佳钧. 乌司他丁与加倍酯治疗急性胰腺炎的疗效比较. 世界华人消化杂志 2013; 21(14): 1339-1342 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1339.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i14.1339>

■创新盘点

胰酶抑制剂治疗AP临床应用广泛,但针对不同诱因的AP如何选择胰酶抑制剂研究甚少。本文将入组的AP患者分为胆源性组与非胆源性组,分别对两组患者应用不同的胰酶抑制剂进行疗效比较。拟在进一步指导临床合理用药。

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是临床常见急腹症,发病急,病情进展迅速,易出现全身并发症,严重者可导致多器官功能衰竭,如治疗不当可危及患者生命。临床上按病情严重程度将AP分为轻型急性胰腺炎(mild acute pancreatitis, MAP)与重型急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)。本研究选取MAP患者,根据是否为胆源性诱发,对两种抑酶制剂,即加倍酯与乌司他丁进行疗效对比,旨在发现两种药物MAP的疗

效差异,以进一步指导临床合理用药。

1 材料和方法

1.1 材料 选取我院2008-2012年收治的MAP患者共124例,男56例,女68例,年龄18-65岁,平均年龄45.21岁±12.25岁。其中胆源性胰腺炎65例,非胆源性胰腺炎59例。所选病例均符合2012-02中国消化疾病诊治指南和共识意见对AP的诊断标准。由于MAP与SAP在临床症状、体征、实验室检查、影像学检查、其他器官功能障碍及远期预后等方面均存在较大差异,为使组间均衡可比,本研究纳入患者均为MAP。即具备AP的临床表现和生化改变,无器官功能障碍或局部并发症。Ranson评分<3,或APACHE II<8,或CT分级为A、B、C。由于近年来生长抑素在临床上的广泛应用,为避免对本次研究结果造成影响,筛选病例时,均剔除应用生长抑素者。旨在单独分析加倍酯与乌司他丁对MAP的疗效差异。分组:乌司他丁组;加倍酯组;乌司他丁联合加倍酯组。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法:所有入组患者均给予早期禁食水、胃肠减压、抑酸、抗炎、营养支持等综合治疗。乌司他丁组在综合治疗的基础上给予乌司他丁20万单位,加入0.9%氯化钠溶液500 mL中,1次/d静脉点滴。加倍酯组在综合治疗的基础上给予加倍酯0.3 g,加入5%葡萄糖溶液500 mL中,1次/d静脉点滴。乌司他丁联合加倍酯组在综合治疗的基础上联合应用上述两种药物。

1.2.2 观察指标:血清淀粉酶、脂肪酶、白细胞、中性粒细胞分数、C-反应蛋白、血糖、血钙恢复时间,及腹痛、上腹部压痛缓解时间的指标差异。

1.2.3 治疗有效指标:血清淀粉酶、脂肪酶、白细胞、中性粒细胞分数、C-反应蛋白、血糖、血钙水平恢复至正常范围。临床症状:腹痛消失;体征:腹部压痛消失。

统计学处理 各参数以mean±SD表示,经方差齐性检验后,采用t检验。应用SPSS17.0统计软件进行统计学分析, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

胆源性胰腺炎患者加倍酯组与乌司他丁组比较:血淀粉酶、白细胞、中性粒细胞分数恢复正常所需时间及腹痛、腹部压痛缓解时间明显缩短,差异显著,有统计学意义($P<0.05$),而血脂肪酶、

表 1 胆源性胰腺炎患者治疗后血淀粉酶、脂肪酶、白细胞、中性粒细胞分数、C-反应蛋白、血糖、血钙恢复时间的比较 (mean ± SD, d)

分组	n	血淀粉酶	血脂肪酶	白细胞	中性粒细胞分数	C-反应蛋白	血糖	血钙
乌司他丁组	21	7.52 ± 2.89	15.32 ± 3.21	9.23 ± 3.56	12.12 ± 2.56	5.23 ± 1.86	12.14 ± 2.56	8.17 ± 1.89
加倍酯组	19	4.83 ± 1.13 ^a	14.82 ± 2.95	6.23 ± 2.10 ^a	8.01 ± 1.58 ^a	5.01 ± 1.24	11.52 ± 2.71	7.45 ± 2.11
乌司他丁联合加倍酯组	25	4.01 ± 2.12 ^a	14.79 ± 2.24	6.02 ± 1.22 ^a	7.89 ± 1.84 ^a	4.89 ± 0.56	11.09 ± 2.01	7.36 ± 1.86

^aP<0.05 vs 乌司他丁组.

表 2 胆源性胰腺炎患者治疗后腹痛、上腹部压痛缓解时间比较 (mean ± SD, d)

分组	n	腹痛缓解时间	上腹部压痛缓解时间
乌司他丁组	21	6.56 ± 3.25	9.58 ± 3.54
加倍酯组	19	3.72 ± 1.84 ^a	5.89 ± 2.51 ^a
乌司他丁联合加倍酯组	25	3.56 ± 2.01 ^a	5.78 ± 2.45 ^a

^aP<0.05 vs 乌司他丁组.

表 3 非胆源性胰腺炎患者治疗后血淀粉酶、脂肪酶、白细胞、中性粒细胞分数、C-反应蛋白、血糖、血钙恢复时间比较 (mean ± SD, d)

分组	n	血淀粉酶	血脂肪酶	白细胞	中性粒细胞分数	C-反应蛋白	血糖	血钙
乌司他丁组	15	7.18 ± 2.25 ^a	14.56 ± 2.03 ^a	8.89 ± 2.35 ^a	11.23 ± 2.03 ^a	4.18 ± 1.03	11.23 ± 2.75 ^a	8.05 ± 1.05
加倍酯组	20	6.96 ± 1.13 ^a	12.89 ± 1.66 ^a	8.45 ± 2.01 ^a	10.89 ± 1.98 ^a	4.89 ± 0.76	11.01 ± 2.02 ^a	7.89 ± 2.67
乌司他丁联合加倍酯组	24	4.22 ± 1.77	8.23 ± 1.36	4.23 ± 2.56	6.87 ± 0.79	4.56 ± 0.42	7.89 ± 1.24	7.35 ± 1.87

^aP<0.05 vs 乌司他丁联合加倍酯组.

表 4 非胆源性胰腺炎患者治疗后腹痛、上腹部压痛缓解时间比较 (mean ± SD, d)

分组	n	腹痛缓解时间	上腹部压痛缓解时间
乌司他丁组	15	5.78 ± 2.56 ^a	7.25 ± 2.12 ^a
加倍酯组	20	5.02 ± 1.81 ^a	7.03 ± 1.89 ^a
乌司他丁联合加倍酯组	24	3.15 ± 1.23	4.12 ± 0.55

^aP<0.05 vs 乌司他丁联合加倍酯组.

血糖、血钙、C-反应蛋白恢复正常所需时间无显著性差异($P>0.05$). 加倍酯组与乌司他丁联合加倍酯组之间比较各项观察指标无显著性差异.

非胆源性胰腺炎患者乌司他丁组与加倍酯组比较, 各项观察指标无显著性差异. 两组分别与乌司他丁联合加倍酯组比较: 血淀粉酶、脂肪酶、白细胞、中性粒细胞分数、血糖恢复正常所需时间及腹痛、腹部压痛缓解时间组间有显著性差异($P<0.05$), 而C-反应蛋白、血钙恢复

正常所需时间组间无显著性差异(表1-4).

3 讨论

AP是临床常见急腹症, 其发病机制复杂, 主要由胰腺内多种酶活化后导致胰腺组织的自身消化而引起的急性化学性炎症^[1]. 随着我国医学的不断进步, 非手术疗法在的治疗上占据主导地位. 包括禁食水、胃肠减压、抑酸、抗炎、胰酶抑制及抗休克等疗法^[2,3]. 目前临床常用的抑酶制

■应用要点

胰酶抑制剂是治疗AP的常用药物, 临床应用广泛. 近年来不同种类的胰酶抑制剂涌入市场, 使得临床医生对如何选择用药产生困惑, 本文通过对常用胰酶抑制剂的作用机制及临床疗效进行分析, 旨在帮助临床医生正确、合理的选择用药.

■名词解释

全身炎症反应综合征: 因感染或非感染病因作用于机体而引起的机体失控的自我持续放大和自我破坏的全身性炎症反应, 他是机体修复和生存而出现过度应激反应的一种临床过程. 当机体受到外源性损伤或感染毒性物质的打击时, 可促发初期炎症反应, 同时机体产生的内源性免疫炎症因子而形成“瀑布效应”.

■同行评价

本文是关于两种药物治疗AP的回顾性比较研究,针对不同诱因采用不同的胰酶抑制剂,对临床选择药物有一定的参考价值。

剂包括加倍酯和乌司他丁。本文主要对两种抑酶制剂的作用机制及临床疗效进行分析对比。

加倍酯是一种非肽类蛋白酶抑制剂,从大豆中提取,对胰蛋白酶、血管舒缓素、磷脂酶A2、凝血酶、激肽释放酶、纤维蛋白溶酶等蛋白酶的活性均有强烈的抑制作用。研究表明,加倍酯不仅能降低胰管内压,降低Oddi括约肌收缩频率和幅度^[4],还能抑制腺泡内胰蛋白酶原的活化及炎症级联反应,对抑制血清淀粉酶、脂肪酶活性及降低尿素氮有明显效果,由肝脏代谢,肾脏排泄。近年来研究发现,加倍酯对胆源性胰腺炎患者细胞因子及免疫功能有一定影响,可使肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素(interleukin, IL)-10、T抑制细胞(suppressor T cell, Ts)百分比下降,同时增高总T淋巴细胞、T辅助细胞、单核细胞HLA-DR的表达和单核细胞数目,进而提高患者单核细胞抗原呈递能力,改善预后^[5]。本研究分别对胆源性胰腺炎与非胆源性胰腺炎患者应用加倍酯后的作用疗效进行分析对比,结果发现,胆源性胰腺炎患者应用加倍酯效果要明显好于乌司他丁,可能与加倍酯可松弛Oddi括约肌,降低胰管内压有关。而对于非胆源性胰腺炎患者,加倍酯治疗效果无明显优势。

乌司他丁是一种从尿中分离出来的单链多肽糖蛋白,为广谱的酶抑制剂,他可竞争性抑制胰蛋白、糜蛋白酶、透明质酸酶及血液中的纤溶酶,反竞争性抑制弹性蛋白酶和羧肽酶^[6]。具有抑制胰蛋白酶、纤溶酶、透明质酸酶、淀粉酶、弹性蛋白酶等糖类、脂类水解酶的作用。研究发现,乌司他丁还可对抗白细胞弹力蛋白酶、稳定溶酶体膜、抑制溶酶体酶的释放及抑制心肌抑制因子产生^[7-9]。近年来研究证实,乌司他丁能够清除自由基,抑制炎症介质的产生和释放^[10-12],保护远处器官,减少全身炎症反应综合征的发生^[13],并下调TNF- α 与IL-6两种细胞因子的表达^[14,15]。王淑君等^[16]研究发现乌司他丁能显著降低血浆D-二聚体水平,防止高凝状态,进而改善患者凝血功能。主要经肾脏排泄。本研究对胆源性胰腺炎与非胆源性胰腺炎患者应用乌司他丁后的作用疗效进行比较,结果发现对于非胆源性胰腺炎患者,联合应用乌司他丁与加倍酯其作用效果要好于单用两者之一,可能与抑酶谱广有关。而对于胆源性胰腺炎,单用乌司

他丁效果不如加倍酯。

总之,AP是临床常见急腹症,病因包括胆石症、暴饮暴食、脂代谢异常、感染、药物等多种因素。本文通过对比加倍酯与乌司他丁对于胆源性与非胆源性胰腺炎患者的作用疗效,进而分析两种抑酶药物的作用机制。旨在进一步指导临床正确、合理的选择用药,以取的良好治疗效果。

4 参考文献

- 1 贺竞敏. 奥曲肽联合乌司他丁治疗急性胰腺炎疗效观察. 临床合理用药 2011; 4: 44-45
- 2 罗小平, 黄华容, 廖锦歧, 李胜新, 段进东. 急性重症胰腺炎手术与非手术治疗的对比研究. 中国现代医生 2007; 45: 17-18
- 3 梁培明, 张玉龙, 刘宇斌, 冼志勇. 急性胆源性胰腺炎的治疗方式探讨. 实用医学杂志 2005; 21: 1842-1843
- 4 吴叔明, 徐华, 戈之铮, 莫剑忠, 陈胜良, 杨川华. 加贝酯对Oddi括约肌运动的影响. 中华消化病杂志 2004; 24: 464-467
- 5 王云徽, 吴海鹰, 王锦, 李涛, 刘荣, 钱传云. 加贝酯对胆源性重症胰腺炎免疫功能的影响. 昆明医学院学报 2009; 30: 100-104
- 6 黄延年, 陈思文, 汤志威, 曾完成. 乌司他丁与奥曲肽联合治疗急性胰腺炎的疗效观察. 中国医院药学杂志 2006; 26: 1391-1393
- 7 中华医学会外科学会胰腺学组. 急性胰腺炎临床诊断和分级标准. 中华外科杂志 1997; 35: 773-775
- 8 顾瑞香, 刘学敏. 乌司他丁治疗急性胰腺炎的疗效分析. 临床合理用药杂志 2010; 3: 34-35
- 9 吴小力, 田德安, 刘南植, 康谊, 张诚. 思他宁治疗急性重症胰腺炎的疗效观察与经济学分析. 胃肠病学 2001; 6: 99-100
- 10 薛镇平. 乌司他丁治疗急性胰腺炎62例临床观察. 临床医学 2011; 31: 47-48
- 11 上海乌司他丁临床试验协作组. 国产乌司他丁治疗急性胰腺炎的多中心临床研究. 中华消化杂志 2001; 21: 293-296
- 12 Koizumi R, Kanai H, Maezawa A, Kanda T, Nojima Y, Naruse T. Therapeutic effects of ulinastatin on experimental crescentic glomerulonephritis in rats. *Nephron* 2000; 84: 347-353 [PMID: 10754412 DOI: 10.1159/000045610]
- 13 Aosasa S, Ono S, Mochizuki H, Tsujimoto H, Ueno C, Matsumoto A. Mechanism of the inhibitory effect of protease inhibitor on tumor necrosis factor alpha production of monocytes. *Shock* 2001; 15: 101-105 [PMID: 11220636 DOI: 10.1097/00024382-200115020-00004]
- 14 Kast RE. Ritonavir and disulfiram may be synergistic in lowering active interleukin-18 levels in acute pancreatitis, and thereby hasten recovery. *JOP* 2008; 9: 350-353 [PMID: 18469453]
- 15 徐毅晖, 陈垦, 崔淑兰, 王晖. 促炎和抗炎因子在急性胰腺炎发病机制中的研究进展. 世界华人消化杂志 2010; 18: 1912-1918
- 16 王淑君, 陈由达, 岑光力, 杨建毓. 乌司他丁对重症急性胰腺炎患者血浆D-二聚体的影响. 现代实用医学 2010; 22: 42-43

编辑 田滢 电编 闫晋利

