

异甘草酸镁联合奥曲肽治疗急性重症胰腺炎疗效及对患者血清 sTREM-1 和 sB7-H2 表达影响

苗瑛晖¹ 韩同翔² 姜苏珊¹ 王浩文¹

(青岛市城阳区人民医院 1. 消化内科; 2. 急诊内科 山东青岛 266109)

摘要 目的:观察异甘草酸镁联合奥曲肽治疗急性重症胰腺炎的疗效,及对患者血清可溶性髓系细胞触发受体-1(sTREM-1)和可溶性 B7-H2(sB7-H2)表达的影响。**方法:**急性重症胰腺炎患者 90 例随机分为观察组与对照组,每组 45 例。对照组给予奥曲肽治疗,观察组给予奥曲肽联合异甘草酸镁治疗。治疗 3 周后观察两组疗效、死亡率和药品不良反应发生率,比较两组患者治疗前后血清炎症因子(TNF- α 、IL-6、IL-10)、sTREM-1、sB7-H2、生化指标(淀粉酶、LDH、Alb)和免疫球蛋白(IgG、IgA、IgM)水平变化。**结果:**观察组有效率为 86.67%,明显高于对照组的 62.22%($P < 0.05$)。治疗后,两组患者血清 IgG、IgA、IgM、IL-10 和 Alb 水平均较前明显升高,血清 TNF- α 、IL-6、淀粉酶、LDH、sTREM-1 和 sB7-H2 水平则较前明显下降($P < 0.05$);且观察组各项指标均明显优于对照组($P < 0.05$)。两组药品不良反应发生率和死亡率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:**异甘草酸镁联合奥曲肽治疗急性重症胰腺炎能显著提高疗效,减轻炎症反应,减少胰酶分泌,调节免疫,具有一定临床价值。

关键词 异甘草酸镁;奥曲肽;急性重症胰腺炎;可溶性髓系细胞触发受体-1;可溶性 B7-H2

中图分类号:R975 **文献标识码:**A **文章编号:**1005-0698(2020)10-0662-04

Effect of Isoglycyrrhizinate Combined with Octreotide in the Treatment of Acute Severe Pancreatitis and Its Effect on the Expression of Serum Strem-1 and SB7-H2 in Patients

Miao Yinghui¹, Han Tongxiang², Jiang Sushan¹, Wang Haowen¹

1. Department of Gastroenterology, 2. Department of Emergency Medicine, People's Hospital of Chengyang District, Qingdao 266109, Shandong, China

ABSTRACT Objective: To observe the effect of isoglycyrrhizinate combined with octreotide in the treatment of acute severe pancreatitis and its effect on the expression of serum Strem-1 and SB7-H2 in patients. **Methods:** Totally 90 patients with severe acute pancreatitis were randomly divided into observation group and control group, 45 cases in each group. The control group was treated with octreotide, and the observation group was treated with octreotide and magnesium isoglycyrrhizinate. The therapeutic effect, mortality rate, adverse drug reaction was observed after 3 weeks treatment. The changes of TNF- α , IL-6, IL-10, sTREM-1, sB7-H2, amylase, LDH, Alb, IgG, IgA, IgM were compared between the two groups before and after treatment. **Results:** The effective rate of the observation group was 86.67%, which was significantly higher than 62.22% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum IgG, IgA, IgM, IL-10 and Alb in the two groups were higher than before, while the levels of TNF- α , IL-6, amylase, LDH, sTREM-1 and sB7-H2 were significantly lower than before ($P < 0.05$). The indexes of the observation group were obviously better than those of the control group ($P < 0.05$). There were no significant differences in the adverse drug reaction and mortality rate of the two groups ($P < 0.05$). **Conclusion:** Magnesium isoglycyrrhizinate combined with octreotide could improve the clinical symptoms of patients with acute severe pancreatitis, improve the therapeutic effect, reduce the inflammatory response, reduce the secretion of pancreatin, regulate the immune system, which has a certain clinical value.

KEY WORDS Magnesium isoglycyrrhizinate; Octreotide; Acute severe pancreatitis; sTREM-1; sB7-H2

急性重症胰腺炎是消化内科常见的急危重症之一,临床发病率约为 15%~25%,病死率可达 5%~10%,具有高死亡率的特点,目前研究表明急性重症胰腺炎的病因与暴饮暴食、胆管引流不畅、酗酒等多种因素相关^[1]。可溶性髓系细胞触发受体-1(soluble

myeloid cells express receptor-1, sTREM-1)属于免疫球蛋白超家族成员之一,是反映全身炎症反应的炎症因子,研究发现其在重症急性胰腺炎患者中的表达显著升高;可溶性 B7-H2(sB7-H2)主要在单核-巨噬细胞和 B 细胞中表达,是目前研究较热的新型炎症因子,

尤其是对于判断重症急性胰腺炎的严重程度和鉴别急性重症胰腺炎的类型有较高的临床价值^[2,3]。急性重症胰腺炎起病急,病情进展快,并可进展为全身炎症反应综合征和多器官功能衰竭,严重危害患者的生命健康和生活质量。目前急性重症胰腺炎的治疗主要包括控制炎症反应、减轻脏器衰竭、清除胰腺周围坏死物质和改善生活质量等,但临床治疗效果仍需进一步提高^[4]。奥曲肽是重要的胰酶抑制药,具有抑制生长激素和胃肠道消化液分泌的功能^[5],异甘草酸镁具有解毒、抗炎、清除体内自由基、抗生物氧化的作用,目前研究证实对急性重症胰腺炎有一定的治疗效果^[6]。本文观察异甘草酸镁联合奥曲肽治疗急性重症胰腺炎的疗效,并探讨其对患者血清 sTREM-1 和 sB7-H2 的影响。报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准 (1)符合《重症急性胰腺炎诊治指南》^[7]中关于急性重症胰腺炎的诊断标准,符合以下前3项特征中的2项加第4项即可诊断:①与急性胰腺炎相符合的腹痛,②血清淀粉酶和(或)脂肪酶活性至少高于正常上限值3倍,③腹部影像学检查符合急性胰腺炎影像学改变,④伴有持续的器官功能衰竭(>48 h);(2)急性肾功能衰竭或经补液后尿量 $\leq 0.5 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$;(3)对本研究所用药物成分无禁忌;(4)患者自愿签署知情同意书。

1.1.2 排除标准 (1)合并恶性肿瘤患者;(2)糖尿病患者;(3)合并严重精神疾病患者;(4)血管脆弱或存在局部炎症无法建立静脉通道者;(5)有糖皮质激素长期使用史者;(6)肺结核患者或肝病者。

1.2 一般资料

本研究方案经我院伦理委员会批准。选取2018年1月~2019年12月在青岛市城阳区人民医院消化内科就诊的急性重症胰腺炎患者90例,均符合“1.1”项下标准。采用随机数字表法将纳入患者随机分为观察组与对照组,每组45例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

表1 两组患者一般资料($n, \bar{x} \pm s, n=45$)

项目	观察组	对照组
性别(男/女)	23/22	20/25
年龄(岁)	38.91±4.87	39.63±5.35
白细胞计数($\times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$)	1.84±0.17	1.82±0.21
病程(h)	58.23±3.57	59.17±4.01
APACHE II评分(分)	12.56±1.54	12.14±1.48
腹内压(cmH_2O)	16.73±2.71	17.12±2.14

1.3 治疗方法

两组患者均给予重症监护、胃肠道减压、营养支

持等常规治疗;患者于入院后3d即给予早期肠内营养,首日以 $60 \text{ ml} \cdot \text{h}^{-1}$ 的速率注入0.9%氯化钠注射液250ml,次日后改为肠内营养乳剂(瑞能,华瑞制药有限公司,规格:200ml,生产批号:20171124)200ml,逐渐增加到 $104.6 \sim 146.4 \text{ kJ/kg}$ 的目标热卡,疗程为3周。

对照组在此基础上采用注射用奥曲肽(北京双鹭药业股份有限公司,规格:1ml:0.1mg,批号:S53800)0.6mg加入0.9%氯化钠注射液50ml后持续静脉泵入。观察组在对照组治疗基础上,给予异甘草酸镁注射液(正大天晴药业集团股份有限公司,规格:10ml:50mg,批号:20170313)100mg加入葡萄糖注射液250ml,ivd,qd。两组均连续治疗3周。

1.4 观察指标

1.4.1 临床疗效评价标准^[7] 治愈:全部症状、体征均消失,临床指标均正常;显效:主要症状及体征消失,实验室检查及CT检查,临床指标均正常;有效:症状缓解,血淀粉酶水平显著降低,临床指标有所缓解;无效:未达到上述临床治疗标准或者死亡。临床总有效率=(治愈+显效+有效)/例数。

1.4.2 炎症因子、sTREM-1、sB7-H2、生化指标及血清免疫球蛋白检测 分别于治疗前和治疗3周后抽取患者空腹外周静脉血10ml,离心后静置取上清备用。采用全自动生化检测仪检测淀粉酶、乳酸脱氢酶(LDH)、白蛋白(Alb),以及免疫球蛋白IgG、IgA及IgM;采用免疫比浊法检测C反应蛋白(CRP)水平,采用酶联免疫吸附法检测肿瘤坏死因子(TNF- α)、白细胞介素6(IL-6)及白细胞介素10(IL-10),以及sTREM-1和sB7-H2水平,试剂盒购于美国Cell Signaling Technology公司,所有操作严格按照说明书执行。

1.4.3 患者不良反应和死亡率 观察两组患者治疗期间药品不良反应和死亡发生情况,计算不良反应发生率和死亡率。

1.5 统计学处理

数据处理采用SPSS 19.0统计软件,计数资料以率的形式表示,比较采用 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者疗效比较

观察组总有效率为86.67%,明显高于对照组的62.22%,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表 2 两组患者疗效比较 (n, %, n=45)

组别	治愈	显效	有效	无效	总有效率 (%)
观察组	19	13	7	6	86.67 ^a
对照组	12	10	6	17	62.22

注:与对照组比较, ^aP<0.05。

2.2 两组患者免疫球蛋白比较

治疗前,两组患者 IgG、IgA 及 IgM 水平比较,差异无统计学意义 (P>0.05)。治疗后,两组患者的 IgG、IgA 及 IgM 水平较治疗前明显升高 (P<0.05),且观察组高于对照组 (P<0.05)。见表 3。

表 3 两组患者免疫球蛋白比较 ($\bar{x}\pm s, g \cdot L^{-1}, n=45$)

组别		IgG	IgA	IgM
观察组	治疗前	9.86±1.38	1.19±0.07	2.31±0.43
	治疗后	24.43±2.94 ^{ab}	1.61±0.15 ^{ab}	3.39±0.74 ^{ab}
对照组	治疗前	10.11±1.41	1.24±0.11	2.35±0.37
	治疗后	18.17±2.41 ^a	1.39±0.11 ^a	2.81±0.96 ^a

注:与本组治疗前比较, ^aP<0.05;与对照组同时点比较, ^bP<0.05。

2.3 两组患者 TNF-α、IL-6 及 IL-10 变化

治疗前两组患者的血清 TNF-α、IL-6 及 IL-10 水平比较,差异无统计学意义 (P>0.05)。治疗后,两组患者的血清 TNF-α、IL-6 水平较治疗前明显下降,IL-10 水平则较治疗前升高 (P<0.05);且观察组 TNF-α、IL-6 水平低于对照组,IL-10 水平高于对照组 (P<0.05)。见表 4。

表 4 两组患者 TNF-α、IL-6 及 IL-10 变化 ($\bar{x}\pm s, ng \cdot L^{-1}, n=45$)

组别		TNF-α	IL-6	IL-10
观察组	治疗前	103.41±14.83	112.43±18.76	61.23±14.43
	治疗后	52.61±12.76 ^{ab}	61.64±16.78 ^{ab}	86.73±13.79 ^{ab}
对照组	治疗前	98.37±15.69	99.74±21.73	58.46±11.57
	治疗后	73.96±15.94 ^a	79.61±19.76 ^a	71.74±10.48 ^a

注:与本组治疗前比较, ^aP<0.05;与对照组同时点比较, ^bP<0.05。

2.4 两组治疗前后生化指标水平变化

治疗前两组患者的淀粉酶、LDH、Alb 等指标比较,差异无统计学意义 (P>0.05)。治疗后两组患者的淀粉酶及 LDH 水平下降,Alb 水平升高 (P<0.05);且观察组的淀粉酶及 LDH 水平低于对照组,Alb 水平高于对照组 (P<0.05)。见表 5。

表 5 两组治疗前后生化指标水平变化 ($\bar{x}\pm s, n=45$)

组别		淀粉酶 (U·L ⁻¹)	LDH (U·L ⁻¹)	Alb (g·L ⁻¹)
观察组	治疗前	617.73±27.79	416.74±28.79	30.74±0.53
	治疗后	311.73±34.64 ^{ab}	136.64±20.97 ^{ab}	38.11±0.43 ^{ab}
对照组	治疗前	101.76±21.43	403.13±25.34	30.63±0.41
	治疗后	453.76±31.76 ^a	224.43±19.01 ^a	33.92±0.32 ^a

注:与本组治疗前比较, ^aP<0.05;与对照组同时点比较, ^bP<0.05。

2.5 两组患者 sTREM-1 和 sB7-H2 比较

治疗前两组患者的血清 sTREM-1 和 sB7-H2 水平比较,差异无统计学意义 (P>0.05)。治疗后两组患者的血清 sTREM-1 和 sB7-H2 水平较治疗前明显下降 (P<0.05),且观察组血清 sTREM-1 和 sB7-H2 水平低于对照组 (P<0.05)。见表 6。

表 6 两组患者 sTREM-1 和 sB7-H2 变化 ($\bar{x}\pm s, n=45$)

组别		sTREM-1 (pg·ml ⁻¹)	sB7-H2 (μg·L ⁻¹)
观察组	治疗前	104.31±19.76	32.94±2.68
	治疗后	51.68±11.94 ^{ab}	18.93±3.76 ^{ab}
对照组	治疗前	628.79±30.42	33.43±3.17
	治疗后	76.79±10.63 ^a	25.96±2.74 ^a

注:与本组治疗前比较, ^aP<0.05;与对照组同时点比较, ^bP<0.05。

2.6 患者不良反应和死亡率

对照组 3 例患者发生腹泻、腹痛,药品不良反应发生率为 6.67%;观察组 4 例患者发生水肿、皮疹,药品不良反应发生率为 8.89%。两组发生率比较,差异无统计学意义 (P>0.05),对照组 5 例患者死亡,死亡率 11.11%;观察组有 6 例患者死亡,死亡率 13.33%;两组死亡率比较,差异无统计学意义 (P>0.05)。

3 讨论

急性重症胰腺炎是由于胰腺炎性病变而导致的以腹痛、恶心呕吐等消化道不适等症状为主要临床表现的消化道常见疾病之一,并且起病急、进展快、预后差、死亡率高的特点,是目前治疗难度较大的疾病之一^[8]。目前研究发现重症急性胰腺炎患者胰腺功能的紊乱,不仅会导致各类消化酶的分泌功能严重受损,胰腺在大量酶的作用下出现出血、水肿甚至坏死等症状,而且炎性因子的大量释放,会导致肠黏膜的通透性增加,进一步加剧胰腺的坏死,导致腹痛、腹泻呕吐等症状^[4,9]。因此,急性重症胰腺炎的治疗重在抗炎、补液、抑制胰酶分泌等,奥曲肽是治疗急性重症胰腺炎的常用药物之一,但治疗效果仍需进一步分析探讨。异甘草酸镁是一种肝细胞保护药物,具有抗炎、保护肝细胞膜及改善肝功能的作用,主要用于肝病的治疗,但对于胰腺炎的治疗是否有效尚未明确。因此,本研究拟探讨异甘草酸镁联合奥曲肽对急性重症胰腺炎的治疗效果。

本研究结果显示观察组有效率为 86.67%,明显高于对照组的 62.22%,表明异甘草酸镁联合奥曲肽能明显改善患者的临床症状。异甘草酸镁注射液是由甘草中提取的甘草酸等物质,不仅具有解毒、

保护肝细胞等作用,而且具有抗炎、抗生物氧化、清除自由基的作用^[6],联合奥曲肽能减轻炎症反应,改善患者症状。进一步研究发现,治疗后两组患者的血清 TNF- α 、IL-6、淀粉酶、LDH 水平较治疗前明显下降,而 Alb、IL-10 水平则较前明显升高;且观察组各项指标均明显优于对照组($P < 0.05$)。表明异甘草酸镁联合奥曲肽能改善患者全身炎症反应状态和调节胰酶的分泌。异甘草酸镁不仅可通过降低磷酸酶 A2 活性从而调节毛细血管通透性,抑制巨噬细胞和白细胞进入炎症区域,并调节炎症因子的分泌和补体的释放,减轻炎症反应,并且可以抑制 NF- κ B 通道激活,下调炎症因子的表达,此外奥曲肽能提高营养物质转换率,改善负氮平衡,促进营养物质和免疫球蛋白的合成,并调节细胞免疫。本研究结果显示治疗后两组患者的 IgG、IgA 及 IgM 水平均明显升高,且观察组各项指标均高于于对照组($P < 0.05$),与既往研究结果一致。

sTREM-1 是一种主要表达于中性粒细胞和单核细胞表面的炎症激发受体,不仅为反应全身炎症状态的因子之一,广泛用于脓毒血症、重症肺炎、炎性胸腔积液等疾病的辅助诊断,也是胰蛋白酶原的原型,研究发现,在急性重症胰腺炎患者体内 sTREM-1 的表达增加,可以作为判断疾病严重程度和治疗效果的指标^[10,11]。sB7-H2 属于 B7 家族成员,主要表达于肥大细胞、B 细胞、单核细胞,在淋巴细胞的活化过程中发挥作用,可与相应受体结合促进炎症因子的释放增加,在一定程度上反映了炎症的严重程度^[12]。本研究结果显示,治疗后两组患者的血清 sTREM-1 和 sB7-H2 水平均明显降低,且观察组低于对照组($P < 0.05$)。奥曲肽为生长抑素抑制药,能控制多种消化道酶,尤其是胰蛋白酶的分泌,减轻胰腺组织的自我消化,进而减缓全身炎症状态的激活,改善炎症状态^[5]。异甘草酸镁能阻断补体经典激活途径、降低血清 IL-6 水平,抑制炎症反应,此外,异甘草酸镁注射液还可以通过抑制单核巨噬细胞释放细胞因子,减轻炎症反应,改善患者症状^[13]。

综上,异甘草酸镁联合奥曲肽能明显改善急性重症胰腺炎患者临床症状,提高治疗效果,减轻炎症反应,减少胰酶分泌,调节免疫,具有一定临床价值,适合运用于临床。

参 考 文 献

- 1 Ha XQ, Song YJ, Zhao HB, et al. Endothelial progenitor cells in peripheral blood may serve as a biological marker to predict severe acute pancreatitis[J]. World Journal of Gastroenterology, 2017, 23(14):2592-2600
- 2 杨晓丽,刘华,余宏鑫,等.可溶性 B7-H2 及 IL-6 在支气管哮喘急性发作期患者血清中的表达及其临床意义[J].国际呼吸杂志,2016(13):972-975
- 3 徐建,宿冬远,刘绍田,等.施他宁联合乌司他丁治疗重症急性胰腺炎的疗效及其对免疫功能、sTREM-1 和 sB7-H2 水平的影响[J].实用药物与临床,2016,19(4):442-446
- 4 许建明,刘晓昌.重症急性胰腺炎多学科诊治及其中国共识意见解读[J].中华胰腺病杂志,2018,18(3):145-149
- 5 王磊,沙春洁,余飞.醋酸奥曲肽缓释微球在大鼠体内的药动学与药效指标评价研究[J].中国新药杂志,2019,28(11):1318-1324
- 6 张长青,张葵玲,王育斌,等.谷氨酰胺联合异甘草酸镁治疗重症急性胰腺炎的临床研究[J].中国现代应用药学,2018,12(7):231-234
- 7 中华医学会外科学分会胰腺外科学组.重症急性胰腺炎诊治指南[J].中华外科杂志,2007,45(11):727-729
- 8 Thandassery RB, Choudhary N, Bahl A, et al. Characterization of cardiac dysfunction by echocardiography in early severe acute pancreatitis[J]. Pancreas, 2017, 46(5):626
- 9 李赛莲,许保,陈正义,等.艾普拉唑联合生长抑素治疗重症急性胰腺炎的效果及安全性分析[J].河北医科大学学报,2019,40(11):1261-1264
- 10 李瑞萍,宋伟.血浆 sTREM-1、sFLT-1 及 APACHE II 评分对重症肺炎患者预后评估价值[J].国际呼吸杂志,2018,38(13):968-971
- 11 Coimbra R. sTREM-1 as a predictor of severity and outcome in acute pancreatitis: the magic bullet or just another inflammatory mediator? [J]. Critical Care Medicine, 2008, 36(7):2197-2198
- 12 黄坚,张光波,何广胜,等.可溶性 B7-H2 在早期急性胰腺炎严重程度判定中的应用及其临床意义[J].中国实用内科杂志,2015,035(003):236-238
- 13 徐君南,李美静,李晓睿,等.异甘草酸镁注射液联合紫杉醇诱导乳腺癌细胞株凋亡及其机制[J].安徽医药,2019,23(1):41-45

(2020-05-22 收稿 2020-08-24 修回)