

临床研究

DOI: 10.11699/cyxb20130735

奥曲肽联合加贝酯治疗重症急性胰腺炎临床疗效的初步探讨

李宗军

(重庆市急救医疗中心肝胆外科, 重庆 400014)

【摘要】目的:初步探讨奥曲肽联合加贝酯治疗重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)的临床疗效。**方法:**将 2008 年 10 月到 2010 年 10 月我院收治的 SAP46 例患者随机分为 A、B 2 组, 每组 23 例; A 组:奥曲肽联合加贝酯治疗, B 组:奥曲肽治疗。观察 2 组患者腹部体征消失、胃肠道功能恢复正常时间, 2 组总有效率和并发症发生率。**结果:**A 组腹部体征消失、胃肠道功能恢复正常时间均低于 B 组($P<0.05$), A 组总有效率高于 B 组, 但差异无统计学意义($P>0.05$), 并发症发生率、手术率 A 组(13.04%)低于 B 组(30.43%)。**结论:**奥曲肽联合加贝酯治疗 SAP 临床疗效较好, 可提高总有效率和降低并发症发生率。

【关键词】重症急性胰腺炎;奥曲肽;加贝酯;临床疗效

【中国图书分类法分类号】R657.5*1

【文献标志码】A

【收稿日期】2013-02-04

Preliminary study of clinical curative effect of octreotide combined with gabexate in the treatment of severe acute pancreatitis

LI Zongjun

(Department of Hepatobiliary Surgery, Emergency Medical Center of Chongqing)

【Abstract】Objective: To preliminarily discuss clinical curative effect of octreotide combined with gabexate in the treatment of severe acute pancreatitis(SAP). **Methods:** Totally 46 patients with SAP from October 2008 to October 2010 in our hospital were randomly divided into groups A($n=23$) and B($n=23$). Octreotide combined with gabexate were used in group A while only octreotide was used in group B. Patients' normal time of disappearance of abdominal signs, recovery of gastrointestinal function and recovery of hematuria amylase in two groups were observed. Total effective rate and complication incidence in two groups were observed. **Results:** Time of abdominal signs' disappearance, gastrointestinal function's recovery and hematuria amylase's recovery were shorter in group A than in group B($P<0.05$). Total effective rate in group A is higher than that in group B, but without significant differences($P>0.05$). Incidence of complication and operation rate in group A(13.04%) was lower than that in group B(30.43%). **Conclusions:** Octreotide combined with gabexate is the better choice in the treatment of SAP, which can improve the total effective rate and reduce complication incidence.

【Key words】severe acute pancreatitis; octreotide; gabexate; clinical effect

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是一种病情险恶、并发症多、病死率较高的急腹症, 占整个急性胰腺炎的 15%~30%, 死亡率可高达 22.7%^[1]。随着对其发病机制、病例演变的进一步研究, 近年来提出综合治疗措施^[2], 使 SAP 的治疗效果有明显提高。本文对我院 2008 年 10 月到 2010 年 10 月期间治疗的 46 例 SAP 患者回顾性分析, 现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

46 例 SAP 患者中男 21 例, 女 25 例, 年龄范围 29~77 岁,

平均年龄 52.5 岁。按照入院先后分为 A、B 2 组, 每组 23 例。A 组为实验组, 为 2009 年 7 月到 2010 年 10 月间入院患者; B 组为对照组, 为 2008 年 10 月到 2010 年 10 月间入院患者。所有患者均因突发性上腹部疼痛伴明显压痛、反跳痛入院。上述 2 组患者性别、病因采用 χ^2 检验, 年龄、入院 24 h 内 APACHE-II 评分、入院 24 h 内血淀粉酶等采用 t 检验后显示均无统计学差异, 详见表 1。

1.2 病例纳入标准

参照中华医学会消化病分会胰腺病学组制定的重症急性胰腺炎内科规范治疗建议^[3]制定纳入标准纳入 46 例患者, 包括:①有 SAP 的临床表现;②APACHE-II 评分 ≥ 8 分;③Balthazar CT 分级指标在 D、E 级;④发病 48 h 内入院;⑤除外合并有胆道梗阻的 SAP 患者。

1.3 治疗方法

2 组常规治疗措施相同, 包括心电监护、禁食禁饮、胃肠减压、维持水电解质和酸碱平衡、营养支持、预防感染、保护

作者介绍:李宗军, Email: hansom-lee@163.com,

研究方向:肝胆胰外科。

重要脏器功能。密切观察患者临床症状,体征变化,定期复查血淀粉酶、血常规、电解质、肝肾功、凝血功能等生化指标,定期复查 CT。A 组使用加贝酯 0.3 g 加入 5%葡萄糖液 500 ml 静脉滴注,每天 2 次,3 d 后改为每天 1 次;奥曲肽 0.3 g 加入生理盐水 50 ml 静脉持续泵入,每次 12 h,每天 2 次。B 组仅使用奥曲肽 0.3 g 加入生理盐水 50 ml 静脉持续泵入,每次 12 h,每天 2 次。奥曲肽和加贝酯均使用至患者腹部体征消失、胃肠道功能恢复、血淀粉酶恢复正常后停药。

1.4 疗效判定

显效:患者 7 d 内腹部体征消失、胃肠道功能恢复,血尿淀粉酶恢复正常;有效:患者 7~10 d 内腹部体征消失、胃肠道功能恢复,血尿淀粉酶恢复正常;无效:患者经内科保守治疗病情未见好转并转入手术或出现严重并发症以及死亡^[4]。

1.5 统计学处理

选择 SPSS 19.0 对数据予以统计学处理,用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示数据,对计量资料统计使用 t 检验,计数资料统计用 χ^2 检验,以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

总 46 例患者中行内科保守治疗治愈 36 例,10 例保守治疗无效。保守治疗无效患者中 3 例患者保守治疗时死亡;7 例转入手术治疗,术后死亡 1 例。A 组 23 例患者中转入手术治疗 2 例,术后均痊愈;全组因急性肾功能衰竭死亡 1 例。B 组 23 例患者中转入手术共 5 例,术后痊愈 4 例,1 例患者因胰周严重感染后死亡;本组中 1 例因急性呼吸窘迫综合征

(acute respiratory distress syndrome, ARDS) 死亡,1 例因胰腺广泛坏死而死亡。A 组的总有效率高于 B 组,差异无统计学意义 ($\chi^2=1.15, P>0.05$),详见表 2。A 组腹部体征消失时间、胃肠道功能恢复和血淀粉酶恢复正常时间快于 B 组 ($P<0.05$),详见表 3。2 组均未出现严重不良反应。

3 讨论

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是多种病因导致胰酶在胰腺内被激活后引起胰腺组织自身消化、水肿、出血甚至坏死的炎症反应^[5]。AP 分为轻症急性胰腺炎(mild acute pancreatitis, MAP)和 SAP 两类,SAP 因其病情凶险、死亡率高受到重视。目前认为 MAP 进展为 SAP 主要是因为异常激活的胰酶在自身消化损伤胰腺的同时,激活了胰腺内的炎症细胞使其释放炎症介质入血,引起“瀑布样”反应,进而形成全身炎症反应综合症。SAP 治疗方面目前多数学者主张采用“个体化综合治疗”方案^[6-7]。

奥曲肽是人工合成八肽环状化合物,由 Bauer 等于 1982 年首先人工合成,有与天然内源性生长抑素类似作用,作用较强且持久,半衰期较天然抑素长 30 倍,其作为胰酶分泌抑制剂在“个体化综合治疗”方案中起着必不可少的作用。国内吴云和周亚魁^[8]研究显示奥曲肽对胰腺及胰外器官均有保护作

表 1 A、B 2 组患者详细信息

Tab.1 Detailed information of patients in group A and group B

组别	年龄范围/平均年龄(岁)	男/女 (n)	病因(n)				入院 24 h 内 APACHE-II 评分(分)	入院 24 h 内 血淀粉酶 (U/L)
			暴饮暴食	酒精性	胆道性	原因不明		
A 组	29~77/50.39	10/13	8	7	3	5	12.17 $\pm$ 2.90	1230 $\pm$ 515
B 组	37~71/54.61	11/12	6	9	4	4	11.83 $\pm$ 2.20	1304 $\pm$ 556
t 值/ χ^2 值	1.202	0.088		0.790			0.448	0.603
P 值	0.236	0.767		0.852			0.656	0.550

表 2 A、B 2 组疗效对比

Tab.2 Comparison of clinical efficacy between group A and group B

组别	例数(n)	显效(n, %)	有效(n, %)	无效(n, %)	并发症(n, %)	手术(n, %)	死亡(n, %)	总有效率(%)
A 组	23	12 (52.17%)	8 (34.78)	3 (13.04)	3 (13.04)	2 (8.70)	1 (4.35)	86.96
B 组	23	8 (34.78%)	8 (34.78)	7 (30.43)	7 (30.43)	5 (21.74)	3 (13.04)	69.57

注:总有效率 $\chi^2=2.040, P=0.153$

表 3 A、B 2 组治疗后临床指标比较 ($\bar{h}, \bar{x} \pm s$)

Tab.3 Comparison of clinical indicators between group A and group B ($\bar{h}, \bar{x} \pm s$)

组别	腹部体征消失时间	胃肠道功能恢复时间	血淀粉酶恢复正常时间
A 组	84.05 $\pm$ 13.15	50.90 $\pm$ 8.12	142.20 $\pm$ 18.61
B 组	121.13 $\pm$ 14.26	68.25 $\pm$ 10.21	161.19 $\pm$ 18.43
t 值	8.096	5.683	3.056
P 值	0.000	0.000	0.004

用,在 AP 中其可直接或间接抑制胰酶分泌,松弛 Oddi 括约肌降低胰管内压力,改善胰腺微循环,抑制炎症介质等作用。同时奥曲肽还能减少胰腺血流,进一步使 AP 时入血的胰酶量相对减少。另外,奥曲肽还能有效提高肝脏网状内皮系统功能,进而减少内毒素对机体的损害。有最新研究显示奥曲肽能明显降低 SAP 患者体内血管内皮生长因子和 D-二聚体水平^[9]。目前常用的奥曲肽使用剂量为 0.3 g/12 h 静脉泵入,病情危重时可将剂量增加到 0.6 g/12 h 静脉泵入。Wang 等^[10]1 项最新的随机对照实验研究表明使用高剂量(50 μ g/h $\times$ 3 d+25 μ g/h $\times$ 4 d)的奥曲肽较低剂量(25 μ g/h $\times$ 7 d)能有效地降低 SAP 发病 48 h 内进展的风险,并能降低体内白细胞介素-6 和肿瘤坏死因子- α 的水平。另一项 SAP 大鼠模型动物实验研究表明奥曲肽还能通过抑制核因子- κ B 蛋白来减轻大鼠的脑损伤^[11]。Li 等^[12]在国内进行大宗临床研究表明奥曲肽能防止 ERCP 术后胰腺炎和高淀粉酶血症的发生。目前,奥曲肽作为一种生长抑素类似物已广泛用于胰腺炎的治疗。

加贝酯是上世纪 70 年代研制出的一种非肽类蛋白的抑制剂,分子质量为 417,由肝脏代谢,肾脏排泄,易于渗入胰腺组织。其防治胰腺炎的机制包括:可抑制胰蛋白酶、激肽释放酶、纤维蛋白溶酶、凝血酶等蛋白酶的活性,从而制止这些酶所造成的病理生理变化^[13];还有相关研究发现加贝酯能松弛由 ERCP 或胆管结石引起的 Oddi 括约肌痉挛^[14],同时国内研究也证实加贝酯能减少 Oddi 括约肌的收缩频率和运动指数^[15]。因此加贝酯作为胰酶抑制剂的代表药物在 SAP 的治疗上成为首选药物。较早期的研究发现加贝酯并不能降低 AP 并发症的发生率^[16]。近年研究发现由于 SAP 导致全身炎症介质大量的产生是引起胰腺局部损害、远处脏器功能障碍的主要原因,也是影响导致并发症发生的重要因素^[17]。因此,目前采用加贝酯联合生长抑素或生长抑素类药物联合治疗 SAP 以减少 SAP 的并发症发生率成为近年 SAP 治疗研究的热点和趋势。而且,最新的荟萃分析显示加贝酯对 ERCP 术后胰腺炎的发生有预防作用^[18]。

本研究中实验组联合使用奥曲肽联合加贝酯治疗 SAP,既抑制胰酶的分泌,同时也抑制已分泌胰酶的活性,进一步减轻胰腺的损害和引起的全身炎症反应综合征等全身性反应。其结果显示总有效率高于仅使用奥曲肽的对照组,但由于本研究总病例数较少,2 组间总有效率差异无统计学意义;并发

症发生率、手术率均低于对照组;因此,还需要更大样本的随机对照实验进一步研究证实。实验组腹部体征消失时间、胃肠道功能恢复时间快于对照组,差异有统计学意义,说明奥曲肽联合加贝酯总的疗效优于单用奥曲肽,因此本研究认为奥曲肽联合加贝酯治疗 SAP 能够减少并发症的发生率,改善患者的预后并提高其生活质量,为 SAP 的治疗提供一个不错的选择。

参 考 文 献

- [1] Chiang D T, Anozie A, Fleming W R, et al. Comparative study on acute pancreatitis management[J]. ANZ J Surg, 2004, 74(4): 218-221.
- [2] 李华伟, 张英. 重症胰腺炎 32 例内科保守治疗分析[J]. 中国误诊学杂志, 2010, 10(12): 412-413.
- [3] Li H W, Zhang Y. Conservative treatment of 32 cases of severe acute pancreatitis in department of internal medicine[J]. Chinese Journal of Misdiagnostics, 2010, 10(12): 412-413.
- [4] 中华医学会消化病学分会胰腺病学组. 重症急性胰腺炎内科规范治疗建议[J]. 中华消化杂志, 2009, 29(2): 75-77.
- [5] Pancreatic Disease Study Group, Digestive Disease Branch, Chinese Medical Association. Internal medicine for treatment of severe acute pancreatitis[J]. Chinese Journal of Digestion, 2009, 29(2): 75-77.
- [6] 蔡少龙, 杨小旭, 张焕, 等. 小剂量肝素联合 5-氟尿嘧啶治疗急性重症胰腺炎的研究[J]. 现代诊断与治疗, 2012, 23(3): 167-168.
- [7] Cai S L, Yang X X, Zhang H, et al. Study of low dose heparin combined with 5-fluorouracil in the treatment of severe acute pancreatitis[J]. Modern Diagnosis & Treatment, 2012, 23(3): 167-168.
- [8] 钱家鸣. 胰腺炎//陆再英, 钟南山. 内科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 469-478.
- [9] Qian J M. Pancreatitis//Lu Z Y, Zhong N S. Medicine[M]. 7th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2008: 469-478.
- [10] 张圣道. 重症急性胰腺炎“个体化治疗方案”评估[J]. 临床外科杂志, 2004, 12(1): 18-19.
- [11] Zhang S D. 'Individualized treatment plan' for severe acute pancreatitis[J]. Journal of Clinical Surgery, 2004, 12(1): 18-19.
- [12] 刘天锡, 方登华, 高瑞岗, 等. 重症急性胰腺炎 74 例“个体化治疗”体会[J]. 中国现代普通外科进展, 2009, 12(4): 359-360.
- [13] Liu T X, Fang D H, Gao R G, et al. Experience of 'individual treatment' for severe acute pancreatitis in 74 cases[J]. Chinese Journal of Current Advances in General Surgery, 2009, 12(4): 359-360.
- [14] 吴云, 周亚魁. 生长抑素对急性胰腺炎血液流变学影响的实验研究[J]. 中华普通外科杂志, 1999, 14(6): 427-429.
- [15] Wu Y, Zhou Y K. The effect of somatostatin on blood rheology in murine experimental acute pancreatitis[J]. Chinese Journal of General Surgery, 1999, 14(6): 427-429.
- [16] 杨远征, 陈勉, 林尤冠, 等. 奥曲肽对重症急性胰腺炎患者血浆中 D-二聚体及 VEGF 的影响[J]. 海南医学院学报, 2012, 18(9): 110-112.

临床研究

DOI: 10.11699/cyxb20130736

多通道微通道与标准单通道经皮肾镜取石术治疗
复杂性肾结石的对比研究程洪林, 郭 闯, 李旭明, 程宗勇, 李 锋, 张 力, 李元仲
(重庆市长寿区人民医院泌尿外科, 重庆 401220)

【摘要】目的:探讨多通道微通道与标准单通道经皮肾镜取石术治疗复杂性肾结石的有效性与安全性。**方法:**回顾分析 2006 年 12 月至 2011 年 12 月我院收治的复杂性肾结石共 78 例, 其中 40 例采用多通道微通道经皮肾镜取石术治疗, 38 例采用标准单通道经皮肾镜取石术治疗。比较 2 组的手术时间、住院时间、一期术后结石清除率、辅助治疗、二期术后结石清除率、术中出血量。**结果:**多通道组和单通道组的手术时间分别为 (132.11 ± 12.54) min 和 (137.85 ± 16.52) min ($P=0.09$); 两组的住院时间分别为 (12.32 ± 2.15) d 和 (11.45 ± 1.92) d ($P=0.06$); 一期经皮肾术后结石清除率, 多通道组和单通道组分别为 77.5% (31/40) 和 52.63% (20/38) ($P=0.02$); 术后辅助治疗, 多通道组为 20.0% (8/40), 单通道组为 44.74% (17/38) ($P=0.02$); 多通道组和单通道组二期术后结石清除率分别为 92.5% (37/40) 以及 71.05% (27/38) ($P=0.01$); 多通道组和单通道组的术中出血量分别为 (88.3 ± 7.5) ml 和 (85.6 ± 8.2) ml ($P=0.13$)。**结论:**多通道微通道经皮肾镜取石术治疗复杂性肾结石较标准单通道结石清除率高, 更加有效。

【关键词】经皮肾镜取石术; 多通道; 单通道; 复杂性肾结石**【中国图书分类法分类号】**R692.4**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2013-01-07A comparative study of multiple-tract mini and standard single-tract
percutaneous nephrolithotomy in the treatment of complex renal calculi

CHENG Honglin, GUO Chuang, LI Xuming, CHENG Zongyong, LI Feng, ZHANG Li, LI Yuanzhong

(Department of Urologic Surgery, People's Hospital of Changshou Chongqing)

【Abstract】Objective: To assess the safety and feasibility of multiple-tract mini and standard single-tract percutaneous nephrolithotomy.**作者介绍:**程洪林, Email: chenghonglin2006@126.com,

研究方向: 泌尿系结石。

通信作者:郭 闯, Email: 158085865008@qq.com。

Yang Y Z, Chen M, Ling Y G, et al. Influence of octreotide on plasma D-dimer and WEGF in patients with severe acute pancreatitis[J]. Journal of Hainan Medical College, 2012, 18(9): 110-112.

[10] Wang R, Yang F, Wu H, et al. High-dose versus low-dose octreotide in the treatment of acute pancreatitis: a randomized controlled trial[J]. Peptides, 2012, 40C: 57-64.

[11] Jingmin O, Xiping Z, Chun W, et al. Study of dexamethasone, baicalin and octreotide on brain injury of rats with severe acute pancreatitis[J]. Inflamm Res, 2012, 61(3): 265-275.

[12] Li Z S, Pan X, Zhang W J, et al. Effect of octreotide administration in the prophylaxis of post-ERCP pancreatitis and hyperamylasemia: a multicenter, placebo-controlled, randomized clinical trial[J]. Am J Gastroenterol, 2007, 102(1): 46-51.

[13] Cavallini G, Frulloni L. Antiprotease agent in the prevention of post-ERCP pancreatitis: rationale for use and clinical results[J]. JOP, 2003, 4(1): 75-82.

[14] Francesco D V, Marriani A, Angelini G, et al. Effects of gabexate mesilate, a protease inhibitor, on human sphincter of Oddi motility[J].

Dig Dis Sci, 2002, 47(4): 714-715.

[15] 吴叔明, 徐 华, 戈之铮, 等. 加贝酯对 Oddi 括约肌运动的影响[J]. 中华消化杂志, 2004, 24(8): 464-467.

Wu S M, Xu H, Ge Z Z, et al. Effects of protease inhibitor gabexate mesilate on motility of human Oddi's sphincter[J]. Chinese Journal of Digestion, 2002, 47(4): 714-715.

[16] Büchler M, Malfertheiner P, Uhl W, et al. Gabexate mesilate in human acute pancreatitis. German Pancreatitis Study Group[J]. Gastroenterology, 1993, 104(4): 1165-1170.

[17] Dobosz M, Mionskowska L, Hac S, et al. Heparin improves organ microcirculatory disturbances in caerulein-induced acute pancreatitis in rats[J]. World J Gastroenterol, 2004, 10(17): 2553-2556.

[18] 张 俊, 李 菲. 加贝酯预防 ERCP 术后胰腺炎的 Meta 分析[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2012, 1: 48-57.

Zhang J, Li F. Role of Gabexate Mesilate in prevention of post-ERCP pancreatitis: a Meta analysis[J]. Chinese Journal of Bases and Clinics in General Surgery, 2012, 1: 48-57.

(责任编辑: 冉明会)