

生长抑素辅助治疗急性胰腺炎患者对于外周血 NK 细胞和 TNF 的影响

吕飞^a, 田书芳^{b*}

(湖北省十堰市人民医院 湖北医药学院附属人民医院 a. 消化内科; b. 中医科, 湖北 十堰 442000)

【摘要】目的:探讨生长抑素(somatostatin, SS)辅助治疗急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)患者对于外周血自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)的影响。**方法:**选择2013年2月至2017年2月在湖北省十堰市人民医院重症监护室(intensive care unit, ICU)诊治的AP患者84例作为研究对象,根据随机双盲双模拟法分为观察组与对照组各42例。对照组给予乌司他丁治疗,观察组在对照组治疗的基础上给予生长抑素治疗,记录外周血NK细胞和TNF、内源性SS的变化,分析近期疗效与预后。**结果:**观察组总有效率(95.2%)高于对照组(81.0%),差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后2组的外周血NK细胞比例明显增加,TNF水平明显降低,与治疗前比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);治疗后观察组的外周血NK细胞比例($49.85\% \pm 4.26\%$)高于对照组($36.89\% \pm 4.12\%$),TNF水平 $[(8.36 \pm 4.25) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}]$ 低于对照组 $[(18.63 \pm 4.59) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}]$,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后观察组与对照组的血清SS水平为 $(16.44 \pm 4.33) \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 $(34.25 \pm 3.78) \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$,分别低于治疗前的 $(68.22 \pm 3.13) \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 $(68.14 \pm 4.09) \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$,差异具有统计学意义($P < 0.05$);治疗后观察组的血清SS水平低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。观察组的ICU住院时间、总住院时间与28d病死率均明显少于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论:**SS辅助治疗AP患者能有效抑制外周血TNF与内源性SS的表达,增加NK细胞比例,从而提高治疗疗效,促进患者康复,降低病死率,值得推广应用。

【关键词】生长抑素;急性胰腺炎;NK细胞;肿瘤坏死因子

【中图分类号】R977.1

【文献标志码】A

【文章编号】1672-3384(2019)05-0049-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.05.011

Effect of somatostatin adjuvant therapy on peripheral blood NK cells and TNF in the acute pancreatitis patients

LÜ Fei^a, TIAN Shu-fang^{b*}

(a. Department of Gastroenterology; b. Department of Traditional Chinese Medicine, Hubei Shiyan People's Hospital, People's Hospital Affiliated to Hubei Medical College, Hubei Shiyan 442000, China)

【Abstract】 Objective: To investigate the effect of somatostatin (SS) adjuvant therapy on peripheral blood NK cells and TNF in the treatment of acute pancreatitis (AP). **Methods:** From February 2013 to February 2017, 84 cases of AP in Hubei Shiyan People's Hospital ICU were selected as the research objects. All the cases were divided into observation group and control group with 42 cases in each group according to the randomized double blind method. The control group was given ulinastatin treatment, the observation group was given somatostatin treatment based on the control group, the peripheral blood NK cells, endogenous SS and tumor necrosis factor (TNF) changes were recorded, and the recent curative effect and prognosis were analyzed. **Results:** The total effective rate in the observation group (95.2%) was higher than the control group (81.0%), the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the peripheral blood NK cell ratio in the two groups were increased significantly, TNF was decreased, compared with before ($P < 0.05$); the percentage of NK cells in peripheral blood of the observation group ($49.85\% \pm 4.26\%$) was higher than that of the control group ($36.89\% \pm 4.12\%$), and the level of TNF ($8.36 \pm 4.25 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$) was lower than that of the control group ($18.63 \pm 4.59 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$), the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the serum SS levels of the observation group and

[收稿日期] 2018-08-20

[作者简介] 吕飞,男,主治医师;研究方向:消化内科;Tel: 13872756506; E-mail: lvf4203@163.com

[通信作者] *田书芳,女,主治医师;研究方向:消化内科;Tel: 18371955705; E-mail: tsf4203@163.com

the control group were $(16.44 \pm 4.33) \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ and $(34.25 \pm 3.78) \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively, both significantly lower than before of $(68.22 \pm 3.13) \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ and $(68.14 \pm 4.09) \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$; the observation group was lower than that of the control group ($P < 0.05$). The ICU hospitalization time, total hospitalization time and 28 d mortality of the observation group were significantly less than the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** SS adjuvant therapy in the treatment of AP patients can effectively inhibit the peripheral blood expression of TNF and endogenous SS, increase the proportion of NK cells, thereby improve the therapeutic effect, promote the rehabilitation and reduce the mortality. It is worthy of popularization and application.

【Key words】 somatostatin; acute pancreatitis; NK cells; tumor necrosis factor

急性胰腺炎 (acute pancreatitis, AP) 是常见的急腹症, 具有起病急、进展快等特点, 早期主要表现为腹痛、腹胀、呕吐等临床症状, 若不及时处理可导致患者休克甚至死亡^[1-2]。现代研究表明肠道菌群异位、肠道黏膜屏障功能损伤是造成 AP 患者全身炎症反应激活的重要因素^[3]。自然杀伤细胞 (natural killer cell, NK) 在早期炎症因子免疫应答中的关键作用受到普遍关注, NK 细胞抑制是免疫逃逸的重要环节, NK 细胞数量的多少与疾病状况及其预后密切相关^[4-6]。生长抑素 (somatostatin, SS) 是最初在下丘脑发现的一种激素, 广泛分布于消化系统和神经系统^[7], 可以抑制胰酶的分泌、减轻炎症反应、改善病情, 但是对于外周血 NK 细胞和肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 的作用还不明确^[8-10]。因此, 本研究探讨了生长抑素辅助治疗对于 AP 患者外周血 NK 细胞和 TNF 的影响, 期望为生长抑素的推广应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料

选择 2013 年 2 月到 2017 年 2 月在湖北省十堰市人民医院 (以下简称我院) 重症监护室 (intensive care unit, ICU) 诊治的 AP 患者 84 例作为研究对象。本研究已经我院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 纳入及排除标准 ①纳入标准: 患者知情同意本研究; 根据临床症状、体征、血淀粉酶及影

像学检查诊断为 AP; 临床表现为腹痛、恶心、呕吐、发热等; 年龄 < 70 岁、发病 72 h 内入院者; 血胰酶、淀粉酶水平异常升高。②排除标准: 有自身免疫性疾病或恶性肿瘤者; 哺乳期女性或孕妇; 精神障碍患者。

1.2.2 分组方法 根据随机双盲双模拟法分为观察组与对照组各 42 例, 2 组的性别、年龄、体质指数 (body mass index, BMI)、合并疾病、出血量等一般资料对比, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

1.2.3 治疗方法 对照组给予注射用乌司他丁 (生产厂家: 广东天普生化医药股份有限公司, 批准文号: 国药准字 H19990132) $100\,000 \text{ u}$ 溶于 500 mL 5% 葡萄糖注射液静脉滴注, 2 h 内滴完, 每日 1 次, 连续 5 d。观察组在对照组治疗的基础上给予注射用生长抑素 (生产厂家: 常州四药制药有限公司, 批准文号: 国药准字 H20043480) $250 \mu\text{g} \cdot \text{h}^{-1}$, 静脉滴注, 连续 120 h。2 组均给予胃肠减压、禁食以及抗生素等对症支持性治疗。

1.2.4 观察指标 ①效果评价: 显效为影像学显示胰腺的炎性渗出已完全吸收, 患者症状和体征均已恢复至正常; 有效为影像学显示胰腺的炎性渗出较治疗前有所减轻, 患者症状和体征有所好转; 无效为无达到上述标准或恶化。总有效率 (%) = (显效 + 有效) 例数 / 本组例数 $\times 100\%$ 。②TNF、SS 与 NK 细胞检测: 所有患者在治疗前后采集肘静脉外周血 9 mL , 分为 3 份。1 份血液标本静置 30 min 后, $3000 \text{ rpm} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 30 min, 取上层血清,

表 1 2 组患者基本情况比较

组别	性别 (男/女)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$, $\bar{x} \pm s$)	致病因素(饮食不合理/ 高脂血症/酗酒/胆道疾病)	发病时间 (h, $\bar{x} \pm s$)
观察组 ($n = 42$)	22/20	45.98 ± 2.34	21.45 ± 3.56	14/10/6/12	6.45 ± 1.92
对照组 ($n = 42$)	20/22	45.82 ± 3.13	21.33 ± 4.22	14/12/4/12	6.25 ± 1.49
t/χ^2 值	0.113	0.295	0.198	0.089	0.222
P 值	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05

采用酶联免疫吸附试剂盒测定TNF水平;1份处理方法同前,取血清,放射免疫法测定内源性SS水平;1份血液标本取全血,分离单个核细胞,以流式细胞仪检测NK细胞比例。所有实验操作严格按说明书进行,由我院实验室独立操作。③预后:记录2组患者ICU住院时间、总住院时间与28d病死率情况。

1.3 统计分析

采用SPSS 21.0软件进行数据分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料用率(%)表示,采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者总有效率比较

对照组的总有效率为81.0%,观察组为95.2%,观察组的总有效率明显高于对照组,差异具有统计学意义($\chi^2 = 6.944$, $P < 0.05$),见表2。

表2 2组患者总有效率比较

组别	显效(例)	有效(例)	无效(例)	总有效率(%)
观察组($n=42$)	34	6	2	95.2
对照组($n=42$)	22	12	8	81.0

2.2 治疗前后2组患者外周血NK细胞和TNF变化

治疗后2组患者的外周血NK细胞比例明显增加,TNF水平明显降低,与治疗前对比差异具有统计学意义($P < 0.05$);治疗后观察组的外周血NK细胞比例高于对照组,TNF水平低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

表3 治疗前后2组患者外周血NK细胞和TNF变化($\bar{x} \pm s$)

观察指标	观察组($n=42$)	对照组($n=42$)	t 值	P 值
NK细胞比例(%)				
治疗前	31.52 \pm 4.26	31.56 \pm 5.26	0.034	> 0.05
治疗后	49.85 \pm 4.26	36.89 \pm 4.12	6.392	< 0.05
t 值	11.732	5.393		
P 值	< 0.05	< 0.05		
TNF水平($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)				
治疗前	21.57 \pm 5.62	21.66 \pm 4.12	0.193	> 0.05
治疗后	8.36 \pm 4.25	18.63 \pm 4.59	9.184	< 0.05
t 值	12.814	4.845		
P 值	< 0.05	< 0.05		

2.3 治疗前后2组患者内源性SS水平比较

治疗后观察组与对照组的血清SS水平分别低于治疗前,差异具有统计学意义($P < 0.05$);治疗后观察组的血清SS水平低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表4。

表4 治疗前后2组患者内源性SS水平比较($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗后	t 值	P 值
观察组($n=42$)	68.22 \pm 3.13	16.44 \pm 4.33	34.583	< 0.05
对照组($n=42$)	68.14 \pm 4.09	34.25 \pm 3.78	26.441	< 0.05
t 值	0.112	8.245		
P 值	> 0.05	< 0.05		

2.4 2组患者预后比较

观察组的ICU住院时间、总住院时间与28d病死率(对照组死亡4例,观察组死亡0例)均明显低于对照组($P < 0.05$),见表5。

表5 2组患者预后比较

组别	ICU住院时间(d , $\bar{x} \pm s$)	总住院时间(d , $\bar{x} \pm s$)	28d病死率(%)
观察组($n=42$)	9.24 \pm 1.49	16.39 \pm 2.94	0.0
对照组($n=42$)	13.93 \pm 2.31	21.49 \pm 4.95	9.5
t 值	5.295	4.782	4.524
P 值	< 0.05	< 0.05	< 0.05

3 讨论

胰腺是兼具外分泌功能和内分泌功能的腺体,当各种原因导致胰酶在胰腺内被激活后,会引起胰腺组织自身水肿、出血、消化,导致炎症反应的发生,进而引起急性胰腺炎的发生^[11]。AP的病情比较危重,患者有发展为全身炎症反应综合征和多器官功能障碍综合征的高度风险^[12]。以往临床常选择手术方案对急性胰腺炎进行治疗,但在产生疗效的同时可能会引起较多的并发症,不利于改善预后,为此药物保守治疗得到了广泛应用^[13]。乌司他丁能够强化患者的血管平滑肌相关功能,有效控制血小板活性和血液黏度,抑制血小板异常聚集,有利于患者恢复^[14]。SS除具有选择性减少内脏血流,抑制胃蛋白酶、胃酸分泌外,还能减少细胞膜磷脂转变成花生四烯酸,降低对微血管的损害作用,减少

白细胞在微血管内的聚集^[15]。本研究结果显示,观察组的治疗总有效率明显高于对照组,观察组的ICU住院时间、总住院时间与28 d病死率明显少于对照组,表明SS辅助治疗能够通过协同增效的作用,更好地促进患者症状改善,效果更加明显。

在AP的发病机制中,由于中性粒细胞、内皮细胞、单核巨噬细胞及免疫系统的参与,使得AP在开始阶段就成为过度炎症反应的全身性疾病^[16]。白细胞介素等多种分子被证实与急性胰腺炎患者体内的炎症反应密切相关,比如IL-6是具有促炎作用的细胞因子,能够放大炎症反应^[17]。TNF是导致胰腺及胰外器官组织损伤的主要细胞因子,是AP发生后较早升高的炎症介质之一,也是判断急性胰腺炎严重程度和预后的重要指标。NK细胞的数量与AP的严重程度有关,NK细胞减少可能是预测AP发生的有效指标^[18]。

治疗后观察组与对照组的血清SS水平都明显低于治疗前,且观察组的血清SS水平低于对照组,说明SS能减少炎症细胞损伤和细胞因子链的启动,提高AP患者的免疫功能。主要原因可能在于SS可对胰腺分泌产生抑制作用,使得胰腺自身消化功能获得改善,有利于控制内毒素血症,从而抑制炎症因子的分泌。外源性SS的应用能选择性收缩内脏血管,减少胃肠道血流量,从而抑制内源性SS的表达。

综上,SS辅助治疗AP能有效抑制外周血TNF与内源性SS的表达,增加NK细胞比例,从而提高治疗疗效,促进患者康复,降低病死率,值得推广应用。

【参考文献】

- [1] de Pretis N, Capuano F, Amodio A, et al. Clinical and morphological features of paraduodenal pancreatitis: an Italian experience with 120 patients[J]. *Pancreas*, 2017, 46(4): 489-495.
- [2] Hu J, Li P L, Zhang T, et al. Role of somatostatin in preventing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) pancreatitis: an update meta-analysis [J]. *Front Pharmacol*, 2016, 15(7): 489.
- [3] 陈卓, 刘胜楠, 吴克俭. 前列地尔联合生长抑素治疗重症急性胰腺炎的Meta分析[J]. *重庆医学*, 2017, 46(2): 211-214.
- [4] Agapov K V, Shutov A A, Polivoda M D, et al. Use of somatostatin analogues in the pancreonecrosis therapy (kliniko-experimental research) [J]. *Khirurgiia (Mosk)*, 2016(12): 71-76.
- [5] Zhou Y, Wang L, Huang X, et al. Add-on effect of crude rhubarb to somatostatin for acute pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 24(194): 495-505.
- [6] 杨美荣, 刘斌, 张国顺, 等. 生长抑素联合早期血液灌流治疗急性重症胰腺炎临床分析[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2017, 31(2): 145-147.
- [7] Goto Y, Nishimura R, Nohara A, et al. Minimal contribution of severe hypertriglyceridemia in L-asparaginase-associated pancreatitis developed in a child with acute lymphocytic leukemia[J]. *Rinsho Ketsueki*, 2016, 57(8): 994-998.
- [8] Jakkampudi A, Jangala R, Reddy B R, et al. NF- κ B in acute pancreatitis: mechanisms and therapeutic potential [J]. *Pancreatology*, 2016, 16(4): 477-488.
- [9] 李虎年, 何婷. 重组人生长激素对重症急性胰腺炎肠黏膜屏障、肠道菌群及炎症因子的影响[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2017, 26(3): 331-334.
- [10] Wang Y F, Wu M, Ma B J, et al. Role of high mobility group box-1 and protection of growth hormone and somatostatin in severe acute pancreatitis [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2014, 12(10): 109-114.
- [11] Xu Y, Shao Q, Yang J, et al. Clinical experience of surgical intervention for severe acute pancreatitis [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2014, 127(11): 2097-2100.
- [12] 钟爱丽, 荣培姣, 覃建宏. 生长抑素联合头孢他啶预防内镜逆行胰胆管造影术后高淀粉酶血症和胰腺炎的临床观察[J]. *广西医学*, 2017, 39(2): 269-271.
- [13] Pendharkar S A, Asrani V M, Xiao A Y, et al. Relationship between pancreatic hormones and glucose metabolism: a cross-sectional study in patients after acute pancreatitis [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2016, 311(1): 50-58.
- [14] Wang G, Liu Y, Zhou S F, et al. Effect of somatostatin, ulinastatin and gabexate on the treatment of severe acute pancreatitis [J]. *Am J Med Sci*, 2016, 351(5): 506-512.
- [15] 刘卫. 急性胰腺炎消化内科治疗的临床效果分析[J]. *中国实用医药*, 2017, 12(2): 18-19.
- [16] 李结娣. 生长抑素联合乌司他丁对急性胰腺炎患者临床症状及血清学指标的影响[J]. *中国现代药物应用*, 2017, 11(6): 91-92.
- [17] Moggia E, Koti R, Belgaumkar A P, et al. Pharmacological interventions for acute pancreatitis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 21(4): 11384-11388.
- [18] Gillies N A, Pendharkar S A, Singh R G, et al. Fasting levels of insulin and amylin after acute pancreatitis are associated with pro-inflammatory cytokines [J]. *Arch Physiol Biochem*, 2017, 20(8): 1-11.

(本文编辑:许媛媛)