

奥曲肽不同给药方式对急性胰腺炎患者肠黏膜通透性及血液流变学指标的影响

赵锦华,刘耀刚,曹雅,涂成志,程相超*

河南省直第三人民医院 消化病诊疗中心,郑州 450000

【摘要】目的 探讨奥曲肽不同给药方式对急性胰腺炎患者肠黏膜通透性及血液流变学指标的影响。**方法** 选取2021年2月至2022年10月河南省直第三人民医院收治的急性胰腺炎患者,随机分为对照组和观察组,均给予奥曲肽治疗,对照组采取常规静脉滴注方式,观察组采取静脉微量泵入方式。比较两组患者治疗前后肠黏膜功能指标、血液流变学指标和炎症因子变化情况。**结果** 共纳入患者106例,对照组与观察组各53例。治疗后观察组二胺氧化酶(DAO)、D-乳酸、乳果糖/甘露醇(L/M)比值 $[(4.56\pm0.78)\text{U/mL}, (5.04\pm0.46)\text{mg/L}, 0.24\pm0.04]$ 比对照组 $[(7.04\pm0.86)\text{U/mL}, (6.23\pm0.57)\text{mg/L}, 0.51\pm0.06]$ 降低;血液流变学指标如全血比黏度(高切)、血小板黏附率、血浆比黏度、红细胞压积 $[(4.96\pm0.32)\text{map/s}, 36.73\%\pm3.54\%, 1.75\%\pm0.14\%, 40.35\%\pm3.47\%]$ 比对照组 $[(5.67\pm0.45)\text{map/s}, 52.96\%\pm3.62\%, 1.97\%\pm0.12\%, 44.24\%\pm3.52\%]$ 下降;C反应蛋白(CRP)、IL-17、IL-6水平 $[(52.62\pm3.72)\text{mg/L}, (6.56\pm0.57)\text{ng/L}, (5.06\pm0.45)\text{ng/L}]$ 比对照组 $[(68.34\pm3.94)\text{mg/L}, (8.25\pm0.78)\text{ng/L}, (7.74\pm0.63)\text{ng/L}]$ 降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 静脉微量泵入奥曲肽治疗急性胰腺炎,可以有效改善肠黏膜功能,降低炎症因子水平。

【关键词】 奥曲肽;急性胰腺炎;给药方式;肠黏膜功能

【中图分类号】 R975.6

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2024)02-0037-04

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2024.02.008

Effects of different administration methods of octreotide on intestinal mucosal permeability and hemorheology in patients with acute pancreatitis

ZHAO Jin-hua, LIU Yao-gang, CAO Ya, TU Cheng-zhi, CHENG Xiang-chao*

Digestive Disease Diagnosis and Treatment Center, Henan Provincial Third People's Hospital, Zhengzhou 450000, China

【Abstract】 Objective To explore the effects of different administration methods of octreotide on intestinal mucosal permeability and hemorheology in patients with acute pancreatitis. **Methods** Patients with acute pancreatitis in the Henan Province Third People's Hospital from February 2021 to October 2022 were selected as the study objects and were randomly divided into the control group and the observation group, both receiving octreotide treatment. The control group received a routine intravenous drip, while the observation group received an intravenous micropump. The efficacy and the adverse reactions between the two groups and compared the changes in intestinal mucosal functional indicators, hemorheological indicators, and inflammatory factors, between the two groups before and after treatment were observed. **Results** A total of 106 patients were included, with 53 in each group. After treatment, the levels of diamine oxidase (DAO), D-lactate, lactulose/mannitol (L/M) ratio $[(4.56\pm0.78)\text{U/mL}, (5.04\pm0.46)\text{mg/L}, 0.24\pm0.04]$, hemorheology indexes such as whole blood viscosity (high shear) value, platelet adhesion rate, the ratio of viscosity and hematocrit $[(4.96\pm0.32)\text{map/s}, 36.73\%\pm3.54\%, 1.75\%\pm0.14\%, 40.35\%\pm3.47\%]$, C-reactive protein(CRP), IL-17, and IL-6 $[(52.62\pm3.72)\text{mg/L}, (6.56\pm0.57)\text{ng/L}, (5.06\pm0.45)\text{ng/L}]$ in the observation group were lower than those in the control group $[(7.04\pm0.86)\text{U/mL}, (6.23\pm0.57)\text{mg/L}, 0.51\pm0.06]$, $[(5.67\pm0.45)\text{map/s}, 52.96\%\pm3.62\%, 1.97\%\pm0.12\%, 44.24\%\pm3.52\%]$, $[(68.34\pm3.94)\text{mg/L}, (8.25\pm$

基金项目:河南省医学科技攻关计划(联合共建)项目(LHGJ20190856)

*通信作者:程相超,硕士,主任医师,研究方向:胃肠及肝胆疾病临床诊治。E-mail:1693791584@qq.com

0.78) ng/L, (7.74±0.63) ng/L], and the differences were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Micro intravenous infusion of octreotide in the treatment of acute pancreatitis can effectively improve intestinal mucosal function, and reduce inflammatory factor expression levels.

【Key words】 octreotide; acute pancreatitis; administration method; intestinal mucosal function

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是一种常见的消化系统疾病,其发病急、进展快,若不及时治疗,可导致患者死亡^[1]。AP临床表现主要为恶心、呕吐、急性上腹痛、发热等,常伴有炎症因子过度释放,大量炎性渗出物,引发肠黏膜屏障功能受损,甚至引起脓毒血症,对脏器产生继发性损伤,引发多器官功能障碍综合征、急性肾衰竭等^[2]。奥曲肽是一种人工合成的天然生长抑素,可对胰腺起到保护作用,对治疗AP有着明显疗效^[3]。奥曲肽在AP治疗中,给药方式有皮下注射、直接静脉滴注以及静脉微量泵入。本研究观察奥曲肽静脉微量泵入与静脉滴注治疗AP的疗效,以期临床合理使用提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料

选取2021年2月至2022年10月河南省直第三人民医院收治的AP患者。纳入标准:①符合AP的诊断标准^[4],影像学检查显示胰腺肿大、有炎症、胰周液体渗出;②APACHE II评分 ≥ 8 分。排除标准:①自身免疫病者;②恶性肿瘤者;③对本研究药物过敏者。本研究经该院医学伦理委员会审核批准(审批号:2020-SZSYKY-003),患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 抽样与分组方法 根据预试验的疗效结果,设定 $\alpha=0.05$, $\beta=0.10$,采用PASS 11软件计算,每组样本量需要53例,依据随机数字表法分为观察组和对照组。

1.2.2 治疗方法 所有患者均给予止痛、保护器官、禁食、维持酸碱代谢平衡、纠正水电解质紊乱及奥曲肽注射液(生产厂家:本溪恒康制药有限公司;批准文号:国药准字H20183115)治疗。对照组采用常规静脉滴注给药方式,0.6 mg奥曲肽溶于250 mL的0.9%氯化钠注射液中,1 h时内输注完毕,每日1次,治疗2周。观察组使用微量静脉泵泵入奥曲肽,将

0.6 mg奥曲肽溶于500 mL的0.9%氯化钠注射液,持续静脉泵入,泵速50 μ g/h,每日1次,治疗2周。

1.2.3 观察指标 ①肠黏膜功能指标:治疗前及治疗后2周,分别采集患者(清晨未进食)静脉血5 mL,离心15 min(3000 r/min,离心半径10 cm),取上清液,-70℃储存待测。采用紫外分光光度法对血清二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)、D-乳酸进行测定;采用高效液相色谱法对乳果糖/甘露醇(lactulose/mannito, L/M)比值进行测定。②血液流变学指标:治疗前及治疗后2周,分别对患者血液流变学指标进行检测,包括全血比黏度(高切)、血小板黏附率、血浆比黏度、红细胞压积。③炎症因子:治疗前及治疗后2周,分别采用酶联免疫吸附试验对患者血清中C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、IL-17、IL-6水平进行测定。④不良反应发生情况。

1.2.4 疗效评价 无效:治疗2周后,临床症状加剧或者未见好转;有效:治疗2周后,患者生命体征平稳,临床症状改善;显效:治疗2周后,临床症状基本消失,病情基本治愈^[5]。

1.2.5 统计分析 使用SPSS 19.0软件处理数据,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料比较

共纳入患者106例,对照组和观察组各53例。两组患者性别、年龄等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表1。

2.2 临床疗效比较

观察组临床疗效优于对照组,差异有统计学意义($Z=3.215$, $P<0.05$),见表2。

表1 两组患者一般资料比较

组别	例数	性别(例,男/女)	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	治疗前APACHE II 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	病因[n(%)]		
					酗酒	高血脂症	胆石症
观察组	53	28/25	39.45±7.36	17.78±2.54	17(32.08)	22(41.51)	14(26.42)
对照组	53	24/29	39.17±7.28	17.83±2.36	18(33.96)	19(35.85)	16(30.19)
t/χ^2 值		0.340	0.197	0.105		0.381	
P 值		0.560	0.844	0.917		0.826	

注:APACHE II表示急性生理与慢性健康评分II

表2 两组患者疗效比较[n(%)]

组别	例数	显效	有效	无效
观察组	53	32(60.38)	16(30.19)	5(9.43)
对照组	53	17(32.08)	24(45.28)	12(22.64)

2.3 肠黏膜功能比较

与治疗前相比,治疗后两组患者DAO、D-乳酸、L/M比值均降低,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表3。

2.4 血液流变学指标比较

与治疗前相比,治疗后两组患者血液流变学指标均下降,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表4。

2.5 炎症水平比较

与治疗前相比,治疗后两组患者CRP、IL-17、IL-6水平均降低,且观察组低于对照组,差异均有统计学

意义($P<0.05$),见表5。

2.6 不良反应发生情况比较

观察组不良反应总发生率显著低于对照组,差异均有统计学意义($\chi^2=4.371, P<0.05$),见表6。

3 讨论

AP是临床常见的一种消化系统危重病,近些年,其在国内外的发病率均呈增长趋势^[6]。AP的发病原因较多,包括酗酒、胆石、创伤、暴食、自身免疫病、高钙血症、高脂血症、感染及遗传等因素^[7]。AP的发病机制尚不明确,包括肠道细菌易位学说、炎症因子学说、微循环障碍、氧化应激学说等,通常认为AP是受各种因素影响,机体胰酶被大量激活,使胰腺及其周围组织发生水肿、坏死而引起发AP^[8]。目前临床主要采取胃肠减压、禁食禁饮、预防感染、维持循环平衡稳

表3 两组患者治疗前后肠黏膜功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	DAO(U/mL)		D-乳酸(mg/L)		L/M比值	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	53	13.32±1.24	4.56±0.78 [#]	9.53±1.09	5.04±0.46 [#]	0.69±0.12	0.24±0.04 [#]
对照组	53	13.28±1.18	7.04±0.86 [*]	9.49±1.08	6.23±0.57 [*]	0.67±0.15	0.51±0.06 [*]

注:与同组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[#] $P<0.05$;DAO表示二胺氧化酶;L/M表示乳果糖/甘露醇表4 两组患者治疗前后血液流变学指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	全血比黏度(高切)(map/s)		血小板黏附率(%)		血浆比黏度(%)		红细胞压积(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	53	6.58±0.57	4.96±0.32 [#]	86.42±3.73	36.73±3.54 [#]	2.19±0.13	1.75±0.14 [#]	55.23±3.26	40.35±3.47 [#]
对照组	53	6.63±0.48	5.67±0.45 [*]	86.37±3.85	52.96±3.62 [*]	2.21±0.15	1.97±0.12 [*]	55.78±3.35	44.24±3.52 [*]

注:与同组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[#] $P<0.05$ 表5 两组患者治疗前后血清炎症水平指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CRP(mg/L)		IL-17(ng/L)		IL-6(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	53	178.51±3.83	52.62±3.72 [#]	12.36±1.21	6.56±0.57 [#]	11.29±1.25	5.06±0.45 [#]
对照组	53	178.12±3.85	68.34±3.94 [*]	12.45±1.34	8.25±0.78 [*]	11.38±1.21	7.74±0.63 [*]

注:与同组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[#] $P<0.05$;CRP表示C反应蛋白

表6 两组患者不良反应发生情况比较[n(%)]

组别	例数	恶心呕吐	腹泻	头晕	总发生
观察组	53	1(1.89)	3(5.66)	0(0.00)	1(1.89)
对照组	53	4(7.55)	2(3.77)	2(3.77)	8(15.09)

定、抑制胰酶分泌等常规治疗,但其疗效并不理想,会伴有各种并发症,还会对多脏器官造成继发性损伤。

3.1 静脉微量泵入奥曲肽较静脉滴注能增强急性胰腺炎患者肠道黏膜屏障功能

AP发病时,患者的肠道黏膜屏障功能,如免疫及机械屏障等会受到损伤,并引起肠黏膜的通透性增加^[9]。目前AP的肠道黏膜屏障功能障碍的机制尚未完全明确,但可通过肠道黏膜通透性对其进行反映。DAO属于一种细胞内酶,具有高活性,可反映肠黏膜通透性的变化^[10]。D-乳酸是由肠道内细菌产生的一种碳水化合物,甘露醇、乳果糖均是一种无毒性的不被肠道代谢的糖,均可在一定程度反映肠黏膜通透性^[11]。本研究结果显示,两组患者治疗后的DAO、D-乳酸、L/M降低,且观察组降低更明显,提示静脉微量泵入奥曲肽常规静脉滴注可增强AP患者肠道黏膜屏障功能。原因可能是由于静脉滴注需要短时间内注入较多液体,输液速度和血药浓度不易控制;而静脉微量持续泵入能更准确、匀速、持续注入静脉,提高了药物利用率,同时根据患者实际情况保证药物浓度适应性,确保维持有效的血药浓度,进而更加有效地控制胰酶分泌过程,促进食物中营养物质在肠道的吸收,达到上皮细胞再生、黏膜修复的目标,对肠道屏障功能起到保护作用。

患者肠道免疫屏障受损,导致内毒素、大量细菌入侵到肝脏,造成肝脏损伤,易形成高促炎因子血症,并突破肝脏屏障进入体循环,对其他组织器官形成损伤,引起炎症反应^[12]。CRP是一种可反映炎症反应程度的急性期反应蛋白;IL-17是一种参与炎症反应的细胞因子,在炎症反应中起重要作用;IL-6是一种双向作用的急性期反应淋巴细胞因子,在炎症反应中起重要作用。本研究结果显示,治疗后两组患者CRP、IL-17、IL-6水平均降低,观察组降低更明显,间接说明了静脉微量持续泵入奥曲肽较静脉滴注能增强肠道屏障功能。

3.2 静脉微量持续泵入奥曲肽较静脉滴注能改善急性胰腺炎患者血液流变学指标

AP发病时患者的血液流变会发生异常,微循环出现障碍,发生缺血再灌注伤,进而对多器官造成继发性损伤。本研究结果显示,两组患者治疗后血液流变学指标均下降,观察组下降更明显。分析其原因,可能由于通过静脉微量泵入给药,可避免回血堵管,输注速度不受其他因素影响,可使药物更快更顺利地进入患者体内,快速发挥作用;同时静脉滴注需要注入较多液体,静脉微量持续泵入所需液体量明显减少,减轻了对血液流变学指标的影响。

综上所述,与常规静脉滴注相比,微量静脉泵入奥曲肽治疗AP,可改善肠黏膜功能,增强疗效,且安全可靠。

【参考文献】

[1] Huang ZW, Tan P, Yi XK, et al. Sinapic acid alleviates acute pancreatitis in association with attenuation of inflammation, pyroptosis, and the AMPK/NF- κ B signaling pathway[J]. Am J Chin Med, 2022, 50(8):2185-2197.

[2] 杨成彬, 蔺际, 赖丽仁, 等. 高脂血症性重症急性胰腺炎早期预测模型的建立[J]. 中华急诊医学杂志, 2021, 30(7):856-861.

[3] 潘飞龙, 王立明, 牛泽群, 等. 乌司他丁联合奥曲肽对重症急性胰腺炎患者炎症风暴和肺损伤的作用及机制[J]. 肝胆外科杂志, 2021, 33(3):147-151.

[4] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 中国急性胰腺炎诊治指南(2021)[J]. 中国实用外科杂志, 2021, 41(7):739-746.

[5] 俞薇, 刘超. 奥曲肽联合乌司他丁治疗急性重症胰腺炎疗效及安全性分析[J]. 河北医药, 2021, 43(4):578-581.

[6] Nayar MK, Bekkali N, Bourne D, et al. Novel multidisciplinary hub-and-spoke tertiary service for the management of severe acute pancreatitis[J]. BMJ Open Gastroenterology, 2021, 8(1):e000501.

[7] Li HY, Lin YJ, Zhang L, et al. Progress of pyroptosis in acute pancreatitis[J]. Chin Med J(Engl), 2021, 134(18):2160-2162.

[8] Huang Z, Guo X, Tan P, et al. Luzhou-Feier powder reduces inflammatory response and improves intestinal immune barrier in rats with severe acute pancreatitis[J]. J Food Biochem, 2021, 45(10):e13905.

[9] 洪美琳, 张翠柳. 清胰汤合大承气汤加减治疗对重症急性胰腺炎患者炎性应激、肠黏膜功能及免疫功能的影响[J]. 四川中医, 2021, 39(8):86-89.

[10] 杨敏, 程雁. 血清二胺氧化酶和肠脂肪酸结合蛋白测定评价窒息新生儿胃肠功能障碍的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(23):2803-2806.

[11] 徐玉龙, 管建国, 宗桂荣, 等. 急性胰腺炎患者血清二胺氧化酶及D-乳酸水平与肠道功能的关系[J]. 重庆医学, 2021, 50(15):2583-2585, 2591.

[12] 黄志寅, 金泓宇, 马骁, 等. 环氧合酶-2抑制剂预防重症急性胰腺炎的理论与实践[J]. 现代预防医学, 2021, 48(2):359-362, 381.

收稿日期:2023-09-14 本文编辑:杨昕