

# 急性胰腺炎药物治疗的现代观点

石卉 吴本俨 ( 中国人民解放军总医院 北京 100853 )

中图分类号:R576

文献标识码:B

文章编号:1672-3384(2003)-04-0018-03

正常情况下,胰腺分泌的消化酶通过胰管流入十二指肠,被十二指肠液和胆汁激活后才能发挥消化作用。如果在某种病理情况下胰液被十二指肠液或胆汁激活后,又反流到胰腺内,就可导致胰腺的自身消化而引起急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)。凡能引起胰液大量分泌的情况均可成为急性胰腺炎的诱因。常见的原因有暴饮暴食,特别是高蛋白、高脂肪饮食和大量饮酒,使胰腺大量分泌消化酶,还促进胆汁、胃液和肠液的分泌增加,导致十二指肠内压力增高,胰管和胆管共同开口段的压力增高,极易引起胰液反流,发生急性胰腺炎。另外,慢性胆囊炎和胆石症也是常见原因之一。因为绝大部分人的胰管和胆管在十二指肠有一共同开口,少数分别开口,当胆道反复发生炎症时,十二指肠共同开口处的括约肌就会增厚而影响胰液或胆汁的畅通,或者胆囊内的小结石排出后阻塞在共同开口处或单独开口的胰管处,这时胆汁或胰液就会倒流到胰管,激活胰酶使胰液反流,发生急性胰腺炎。急性胰腺炎的药物治疗包括抑制胰液分泌、营养支持、预防感染、调节水电解质平衡和积极处理并发症等。本文笔者结合国内外文献资料,简介现有的治疗急性胰腺炎的药物。

## 1 乌司他丁(尿抑制素, Ulinastatin)

乌司他丁是从人尿中提取精制的糖蛋白,由 143 个氨基酸组成, N 末端为丙氨酸, C 末端为亮氨酸,第 10 位的丝氨酸和 45 位的天冬酰胺上有糖链。乌司他丁分子由两个 Kunitz 型区域组成其基本骨架,属于自然界广泛存在的 Kunitz 型蛋白酶抑制剂<sup>[1]</sup>。有研究表明:乌司他丁分子中存在多种酶的结合位点,能同时独立抑制多种酶(如胰蛋白酶、弹性蛋白酶、纤溶酶、蛋白水解酶、透明质酸酶、淀粉酶、脂肪酶等)的活性,而且能稳定溶酶体膜、抑制溶酶体酶的释放,抑制心肌因子(myocardial depressive factor, MOF)的产生,能改善休克时的循环状态等,是治疗急性胰腺炎的有效药物。

日本在 20 世纪 80 年代中期进行的一系列有关急性胰腺炎的临床研究,证实了该药治疗胰腺炎的安全

性和有效性。一项以加贝酯为对照的多中心双盲临床试验<sup>[2]</sup>入选 223 例确诊急性胰腺炎或慢性胰腺炎急性发作患者,每次给予乌司他丁 25 000U(110 例),或加贝酯 100mg(113 例),每日 2 次,连续给药 2 周。结果显示治疗组整体改善率、有效率高于对照组。目前认为乌司他丁从多方面参与急性胰腺炎的治疗过程:对水解酶广谱、有效的抑制,尤其是对急性胰腺炎的发生发展起关键作用的胰蛋白酶、弹性蛋白酶、磷脂酶 A<sub>2</sub> 的有效抑制,与抑肽酶或加贝酯相比,后两者虽也抑制多种酶,但抑酶谱相对较窄,且不能同时抑制。乌司他丁对溶酶体膜有稳定作用,可抑制胰腺水解酶的进一步释放,改善循环,减少并发症的发生。

急性胰腺炎在发病早期是一个多种炎症因子及炎症介质(如 TNF- $\alpha$ 、血小板活化因子、氧自由基、磷脂酶 A<sub>2</sub>、一氧化氮等)参与的全身性炎症反应综合征(SIRS),重症者可导致多器官功能不全综合征(MODS),而启动全身性炎症反应与胰酶的大量释放和激活直接相关<sup>[3]</sup>。Okumura Y 等<sup>[4]</sup>对小鼠急性胰腺炎诱导的肺损伤中多型核白细胞积累的研究显示:乌司他丁明显抑制了中性粒细胞在小鼠肺的积累。王春友等<sup>[3]</sup>采用逆行性胰管注射 5% 牛磺胆酸钠建立大鼠重症急性胰腺炎模型,观察到血清中肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )、淀粉酶、氧自由基、一氧化氮含量明显增高。给予乌司他丁后,血清中肿瘤坏死因子、淀粉酶、氧自由基、一氧化氮明显下降,并显著降低了重症急性胰腺炎实验动物的死亡率。对 40 例急性胰腺炎患者给予乌司他丁 30 万 U/d 治疗,也观察到对血清 TNF- $\alpha$  水平升高的抑制作用。乌司他丁在临床上对重症胰腺炎的治疗也证实了它对器官功能有保护作用<sup>[6]</sup>。

## 2 生长抑素(antigrowth hormone)

生长抑素有较强的胰腺外分泌抑制作用,包括天然 14 肽生长抑素(施他宁)以及人工合成 8 肽生长抑素类似物(善宁)。国内大量的临床研究表明,生长抑素及类似物治疗急性水肿型胰腺炎及坏死型胰腺炎均有显著的疗效,可明显降低胰腺炎的并发症及死亡率,已成为目前有效的治疗胰腺炎的药物。生长抑素能抑

制胃肠胰多种内分泌多肽的分泌和生长激素的分泌。由于其可抑制胰酶的分泌,减轻已激活胰酶的损害作用,并对胰腺细胞具有保护作用,提高肝、脾网状内皮系统的抗炎功能,因此可用于急性胰腺炎患者的治疗。其中 14 肽生长抑素,其原始结果和生物效应与天然生长抑素相同,可抑制由试验餐和五肽胃泌素刺激的胃酸分泌,并抑制胃泌素和胃蛋白酶的释放,减少内脏血流,抑制胰、胆囊和小肠的分泌,保护胰内细胞。而 8 肽生长抑素则是人工合成的化合物,它保留了天然的生长抑素的药理学活性,且具有长效的作用。作用机理为抑制生长激素和胃肠肽(GEP)内分泌激素的病理性分泌,从而起到治疗作用。它对生长激素、胰高血糖素和胰岛素分泌的抑制作用,比天然的生长抑素的作用更强,特别对生长激素和胰高血糖素的抑制有选择性的作用。重型急性胰腺炎时,通常剂量为每 6h 0.1mg,连用 3~7d。与此观点有差异的是,美欧等国家的学者认为,尚无大样本且科学性强的资料证明应用生长抑素可缓解胰腺炎疼痛等症状,因此不提倡在胰腺炎患者中广泛使用生长抑素。

最近的研究发现,在不同急性胰腺炎模型中,急性胰腺炎严重程度与细胞凋亡呈负相关现象<sup>[7]</sup>,即在轻度胰腺炎模型中观察到大量的胰腺细胞凋亡,而在重症胰腺炎模型则观察到广泛的腺细胞坏死。细胞凋亡与胰腺炎严重程度呈负相关,表明细胞凋亡可能是对胰腺损伤的有利反应。新近多位学者<sup>[8~11]</sup>研究提出,诱导细胞凋亡可减轻胰腺炎的严重程度,并进一步证实<sup>[12]</sup>抑制细胞凋亡后可加重胰腺炎的病变程度。现已证实,细胞凋亡时细胞内成分(包括多种酶原)释放到细胞外大大减少,因而周围炎症反应减轻,因此,诱导损伤的胰腺细胞凋亡以减轻炎症反应不失为治疗急性胰腺炎的新策略。龚自华等<sup>[13]</sup>用 caerulein 诱导小鼠急性胰腺炎模型,并以人工合成 8 肽生长抑素类似物作治疗干预,着重观察其对胰腺细胞凋亡及凋亡调控基因的影响。将 30 只 CD-1 小鼠随机分为正常组( $n=6$ )、非治疗组( $n=12$ )及人工合成 8 肽生长抑素类似物治疗组( $n=12$ ),每组再分 5h、14h 两个时点组。制模方法:禁食不禁水 12h 以上,caerulein 50 $\mu$ g/kg ip 1 次/h,共 12h,诱导小鼠急性胰腺炎模型。人工合成 8 肽生长抑素类似物治疗组:造模后即用人工合成 8 肽生长抑素类似物 0.25mg/kg ip,14h 时点组在首次注射后 7h 再次注射 0.25mg/kg ip,非治疗组在相同时间仅给予注射生理盐水。制模后人工合成 8 肽生长抑素类似物治疗组和非治疗组均在 5h 和 14h 分别抽取血标本用于测定血清淀粉酶

并处死小鼠,取胰腺组织,福尔马林液固定,盲法评定胰腺病理组织学变化。结果发现:人工合成 8 肽生长抑素类似物可以诱导损伤的胰腺细胞凋亡以减轻炎症反应,而且该细胞凋亡机制可能与凋亡调控基因 bax 的表达有关,而与 p53 的表达无关。

### 3 肠内营养

AP 的传统营养支持均采用肠外营养(PN),但是长期采用 PN,病人可出现医源性饥饿综合征,表现为肠蠕动减慢、肠粘膜萎缩、绒毛变短,蛋白质及 DNA 的合成均减少,同时肠腔内分泌型 IgA 亦明显减少。实践证明,长期 PN 可致肠腔内菌群失调,细菌移位,易发生肠源性感染和毒血症。当前对于急性胰腺炎的营养支持,更倾向于肠内营养(EN)。所谓 EN,即采用经鼻空肠管,置导管达到空肠水平(超过 Treitz 韧带)。EN 有助于维持肠道的机械、生物、免疫屏障功能。防止细菌移位、减少感染率。由于肠内营养能使肠粘膜维持正常的细胞结构、细胞连接及绒毛高度,使肠粘膜的机械屏障不致受损,肠道固有菌群正常生长,有助于肠道细胞分泌 S-IgA。摄入营养素后刺激消化液分泌和胃肠激素的分泌,促进胆囊收缩和胃肠蠕动,增加内脏血流,更符合生理需求。最近国外资料<sup>[14]</sup>发现重症胰腺炎病人采取 EN 后腹腔脓肿发生率由 50% 降至 28%,总发生率(44%)显著低于肠外营养(75%)。

由于胰腺炎是自身消化性疾病,减少胰腺分泌是治疗的主要目的,因此禁食治疗被认为是必需的治疗措施,而肠内营养一直是临床医生所顾忌的。近几年来随着对肠道屏障功能认识的深入,发现重症胰腺炎患者 90% 的感染是肠道细菌移位<sup>[15]</sup>。长期禁食带来的问题也很严重,如导管感染率可达 17%,禁食超过 1 周后肠道粘膜功能受损,肠道细菌移位,肠源感染增加。因此有学者提出早期开展肠内营养不仅可促进肠道功能的恢复和营养状况的维持,而且还可减少肠源感染的发生。国外临床实践证明了胰腺炎早期肠内营养病人完全能够耐受,而且不增加胰腺负担,对胰腺炎的自然病程不产生影响。秦怀龙等<sup>[16]</sup>以近年来的急性重症胰腺炎(ASP)作试验组,与既往的 ASP 治疗结果作对比,观察住院天数、各种并发症、死亡率和费用差异,探讨 EN 在 ASP 中应用的安全性和有效性。结果发现,试验组平均住院日、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)和其他感染性并发症均低于对照组,死亡率明显下降,治疗总费用显著减少。说明 EN 在 ASP 的应用是安全有效的。邹书兵等<sup>[17]</sup>对 38 例急性出血坏死性胰腺炎术后病人,经空肠造瘘管早期滴注肠内营养

液,以观察病人的营养状况及并发症。结果显示:治疗后病人血浆白蛋白恢复,营养状况改善,仅 79% 和 52% 的病人出现可控制的腹泻和腹胀,不引起胰腺出血坏死的加重。结果表明:急性出血坏死性胰腺炎术后早期肠内营养是一条安全、有效、简便的营养支持途径。

急性胰腺炎肠内营养初始阶段应以碳水化合物为主,蛋白和脂肪的含量应低。市售的肠内营养液还没有资料明确哪种最好。目前多采用能全力和能全素。能全力、能全素是一类以酪蛋白、植物油和麦芽糖糊精为基质全聚合的肠内管饲营养药,可分为含膳食纤维型和整合蛋白纤维型。一些副食如米汤、菜汤、牛奶也可。给予量应由少到多,循序渐进,注意温度(37~40℃),注意观察病人腹痛、腹胀、腹泻情况,可借助输液泵缓慢匀速输入,以 40~60mL/h 为宜,如出现腹部不适,可减慢输注速度,无需特殊处理。

至于何时给予肠内营养,目前报道不一致。但都倾向于当急性胰腺炎腹痛症状减轻时尽早给予。一般急性水肿型胰腺炎在 48h 后给予<sup>[18]</sup>,一些 ASP 患者由于常合并弥漫性腹膜炎和肠麻痹,宜在 1 周左右开始给予。开始可给予一些盐水、糖水,使肠道有个适应过程,然后再逐步给予正常肠内营养。

#### 4 抗生素

由于急性胰腺炎原则上是化学性炎症,并非细菌、病毒所引起,所以早期应用抗生素的目的是防止继发感染。但是急性胰腺炎的继发感染已成为本病的主要死亡原因。因此及时确诊细菌感染,选择有效抗菌药物治疗,已显得十分重要。本病的感染常为多种细菌混合感染,且往往是肠道来的 G<sup>-</sup> 杆菌,如大肠杆菌、绿脓杆菌、产碱杆菌等,故应选用广谱抗菌药物。对于出血坏死性胰腺炎,首选第三代头孢菌素如头孢曲松或头孢哌酮,联合甲硝唑抗厌氧菌。临床上也有人推荐应用亚胺培南(Imipenem),该药对 G<sup>-</sup> 和 G<sup>+</sup> 菌及厌氧菌均有效,剂量为 1.5~2.0g/d 静滴,分 2~3 次给予。

陈敏英等<sup>[19]</sup> 分析 72 例急性胰腺炎(AP)感染特点认为:AP 病人感染率为 42.7%,感染者病死率增加(55.9% vs 31.6%,  $P < 0.05$ )。感染部位依次为肺部、腹腔、泌尿道、血液和胆道。细菌占 72%,常见菌为大肠埃希菌、铜绿假单胞菌和金黄色葡萄球菌;真菌占 28%,主要为白色念珠菌。19 例患者发生多重感染,多重感染病死率增加(61.2% vs 30.8%,  $P < 0.05$ ),住院时间显著延长。预防性使用碳青霉烯类抗生素发生真菌感染者增加。

总之,AP 的治疗还有很多值得研究的地方,随着

医学科学技术的发展和治疗药物不断涌现,相信急性胰腺炎治疗水平会不断提高。

#### 参考文献

- [1] 大西治夫. 蛋白分解酵素阻害 Urinastatin (Miraclid(r)) の药理作用. 应用药理(日),1986,31(3):663~675
- [2] 山村秀夫,玉熊正悦,中岛光好. 各种シヨゾク对する MR-20 の. 临床评价医学进展(日),1984,129(1):70
- [3] 秦仁义,王春友,邹声泉. 乌司他丁治疗急性胰腺炎的实验及临床研究. 中国普通外科杂志,2001,10(4):292
- [4] Nobuya Murakami et al, Ulinastatin (UTI), Novel Clinical application and recent results obtained from the UTI-knockout mouse. 组织培养工学(日),2001,27(9):22~28
- [5] 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(5):293~296
- [6] Kaiser AM, Saluja AK, Sengupta A, Saluja M, Steer ML. Relationship between severity, necrosis and apoptosis in five models of experimental acute pancreatitis. Am J Physiol, 1995,269(5Pt1):C1295~C1304
- [7] Saluja A, Hofbauer B, Yamaguchi Y, Yamanaka K, Steer ML. Induction of apoptosis reduces the severity of caerulein induced pancreatitis in mice. Biochem Biophys Res Commun, 1996,220:875~878
- [8] Hahn K, Lee KJ, Kim JH, Kim YS, Ahn BO, Kim WB, Yang JI. Induction of apoptosis attenuates the severity of caerulein induces pancreatitis in rats. Pancreas, 1998,17:153~157 [9] Bhatia M, Wallig MA, Hofbauer B, Lee HS, Frossard JL, Steer ML, Saluja AK. Induction of apoptosis in pancreatic acinar cells reduces the severity of acute pancreatitis. Am J Pathol, 1998,131:246~257
- [10] Fujimoto K, Hosotani R, Doi R, Wada M, Lee JU, Koshiba T, Miyamoto Y, Imamura M. Role of neutrophils in caerulein induced pancreatitis in rats: possible involvement of apoptosis. Digestion, 1997,58:421~430
- [11] Kaiser AM, Saluja AK, Lu L, Yamanaka K, Yamaguchi Y, Steer ML. Effects of cycloheximide on pancreatic endonuclease activity, apoptosis, and severity of acute pancreatitis. Am J Physiol, 1996,271(3Pt1):C982~C993
- [12] 龚自华,袁耀宗,楼恺娴,等. 生长抑素类似物对急性胰腺炎时胰腺细胞凋亡的作用机制. 世界华人消化杂志,1999,7(11):964~966
- [13] Kafkarentzis F, Kehagias J, Mead N, Kokkis K, et al. Enteral nutrition is superior to parenteral nutrition in severe acute pancreatitis: results of a randomized prospective trial. Br J Surg 1997,84:1665~1669
- [14] Buggy BP, Nastrant TT. Lethal pancreatitis. AM J Gastroenterol, 1983,78:810~846
- [15] 秦怀龙,林擎天. 肠内营养支持在急性胰腺炎中的应用. 肠外与肠内营养. 2000,7:140~142
- [16] 邹书兵,方路,刘勇. 急性出血坏死性胰腺炎术后肠内营养支持. 江西医学院学报,1999,39:25~27
- [17] McClave SA, Greene LM, Snider HL, Makk LJK et al. Comparison of the safety of early enteral vs. parenteral nutrition in mild acute pancreatitis. JPEN 1997,21:14~20
- [18] 陈敏英. 重症急性胰腺炎的感染特点. 中国实用外科杂志,2002,22:9