

• 论 著 •

乳果糖灌肠佐治急性胰腺炎的临床研究*

尚 丽, 吕文浩, 李 卿, 张会涛, 冯博帅, 刘 宁

(河北省衡水市第四人民医院消化内科 053000)

摘要:目的 探讨急性胰腺炎(AP)应用乳果糖(LAC)灌肠联合生长抑素(SS)治疗的临床效果及对患者白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平的影响。方法 选取该院2015年1月至2017年1月收治的150例AP患者作为研究对象,采用随机数字表法均分为两组。所有患者均给予相同的AP临床处理流程,对照组在此基础上予以SS治疗,观察组加用LAC灌肠联合SS治疗。记录比较两组症状、体征缓解时间,治疗前后血清炎症因子水平及肠黏膜屏障功能变化情况以及临床疗效。结果 与对照组相比,观察组各项症状、体征的缓解时间均明显缩短,差异有统计学意义($P < 0.01$);与组内治疗前比较,两组治疗7d后血清IL-6、TNF- α 、hs-CRP、内毒素脂多糖、D-乳酸、二胺氧化酶水平均明显降低;观察组治疗7d后血清炎症因子水平及肠黏膜屏障功能指标与对照组同期相比,明显更低,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。治疗7d后,观察组总有效率为92.0%,较对照组(77.3%)明显上升,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 AP应用LAC灌肠联合SS治疗更能有效缓解患者的临床症状与体征,改善肠黏膜屏障功能,减轻炎症反应,提高治疗效果。

关键词:急性胰腺炎; 乳果糖; 灌肠治疗; 生长抑素; 炎症因子

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.19.012 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)19-2848-03

Clinical research of lactulose enema in adjunctive treatment of acute pancreatitis*

SANG Li, LYU Wenhao, LI Qin, ZHANG Huitao, FENG Boshuai, LIU Ning

(Department of Gastroenterology, Hengshui Municipal Fourth People's Hospital, Hengshui, Hebei 053000, China)

Abstract: **Objective** To explore the effect of lactulose (LAC) enema combined with somatostatin (SS) in treating acute pancreatitis (AP) and its impact to interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) levels. **Methods** One hundred and fifty cases of AP in the hospital from January 2015 to January 2017 were selected as the research subjects and divided into the two groups by adopting the random number table method. All cases were given the same AP clinical treatment procedure, on this basis the control group was given the SS treatment and the observation group was added with the LAC enema combined with SS. The remission time of symptoms and signs, serum inflammatory factors levels and intestinal mucosal barrier function change before and after treatment as well as clinical efficacy were recorded and compared between the two groups. **Results** The remission time of various symptoms and signs in the observation group was significant shorter than that in the control group with statistical difference ($P < 0.01$); The serum IL-6, TNF- α , hs-CRP, LPS, D-lactic acid and DAO levels on 7 d after treatment in the two groups were significantly decreased compared with those before treatment ($P < 0.01$). The serum inflammatory factors and intestinal mucosal barrier function indicators on 7 d after treatment in the observation group were much lower than those at same time in the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.01$). The overall effective rate on 7 d after treatment in the observation group was 92.0%, which was significant increased compared with 77.3% in the control group ($P < 0.05$), the difference was statistically significant. **Conclusion** Applying LAC enema combined with somatostatin can much more effectively relieve clinical symptoms and signs in AP patients, improves intestinal mucosal barrier function, reduces inflammatory response and increases the treatment effect.

Key words: acute pancreatitis; lactulose; enema; somatostatin; inflammatory factors

急性胰腺炎(AP)属临床常见急腹症,是指胰酶因受多种因素影响致使其在胰腺内被异常激活,继而消化胰腺自身组织出现出血、水肿甚至坏死的炎症反应^[1]。患者症状多为急性发作的上腹部剧烈疼痛且呈持续性,常向背部放射,同时多数患者伴有恶心、呕吐、腹胀等。一般而言,早期AP及时予以干预治疗后预后较为良好,但若出现漏诊、误诊则病情可迅速恶化,可继发多种并发症,危及生命。目前,现代医学治疗AP的方案仍以内科综合干预为主。生长抑素(SS)是临床治疗AP的常规药物^[2]。随着医学界对AP病情进展机制的深入研究,发现肠黏膜屏障功能紊乱在AP的发生、发展中起到了重要作

用^[3]。乳果糖(LAC)具有调节结肠生理节律的作用,有研究指出AP患者采用LAC灌肠能有效改善肠黏膜屏障功能^[4]。故本研究选取2015年1月至2017年1月收治的AP患者作为研究对象,探讨AP应用LAC灌肠联合SS治疗的临床效果及对患者机体炎症因子水平的影响,为AP的临床治疗提供客观依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院2015年1月至2017年1月收治的150例AP患者,采用随机数字表法均分为两组。观察组75例,其中男40例,女35例;平均年龄(44.2±6.2)岁;平均病程

* 基金项目:河北省衡水市桃城区科技局资助项目(2016014060Z)。

作者简介:尚丽,女,副主任医师,主要从事消化内科方面的研究。

(25.6±4.8)h;致病原因:胆道疾病 29 例,高血脂症 13 例,饮食因素 7 例,酗酒 26 例;病情严重程度:轻症 21 例,中重症 41 例,重症 13 例。对照组 75 例,其中男 42 例,女 33 例;平均年龄(43.8±6.3)岁;平均病程(25.9±4.7)h;致病原因:胆道疾病 30 例,高血脂症 14 例,饮食因素 6 例,酗酒 25 例;病情严重程度:轻症 22 例,中重症 43 例,重症 10 例。纳入标准:(1)均符合《急性胰腺炎诊治指南(2014)》(以下简称《指南》)中有关 AP 的诊断标准^[5],且经临床(与 AP 符合的腹痛)、血液[血清淀粉酶(AMY)和(或)脂肪酶(LIP)活性≥3 倍正常上限值]及影像(腹部超声或增强 CT/MRI)检查确诊;(2)均为首次发病,且发病至入院时间≤48 h;(3)年龄 18~65 岁;(4)入院前未接受 SS 及其类似物、LAC 等相关治疗;(5)患者依从性良好,临床资料齐全;(6)患者自愿参加本研究,并签署知情同意书。排除标准:(1)伴胆道梗阻或肠梗阻者;(2)合并严重肝肾功能、心肺功能不全、恶性肿瘤、自身免疫性疾病、精神障碍、消化道器质性疾病者;(3)哺乳或妊娠期女性;(4)因病情恶化而需另行外科手术或转科治疗者;(5)患者本身为过敏体质或对所用药物过敏者;(6)患有暴发性胰腺炎或慢性胰腺炎急性发作者。本研究经院医学伦理委员会审核通过。两组患者的年龄、性别等一般资料相比差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 两组均给予相同的 AP 临床处理流程,具体步骤参照《指南》^[5]。包括:(1)禁食、胃肠减压、抑酸、止痛、缓解痉挛等一般治疗;(2)加强监护治疗,维持水电解质平衡及液体复苏等早期治疗;(3)针对急性肾衰竭、呼吸衰竭、急性胃黏膜损伤及肝功能异常等器官功能的维护治疗;(4)尽早进行肠内营养支持;(5)采用抗菌药物行预防感染治疗等。对照组:在此基础上,予以 SS(上海苏豪逸明制药有限公司生产,国药准字 H20058672)治疗,将 3 mg SS 用 500 mL 生理盐水稀释后以 250 μg/h 的速度经静脉持续泵入治疗。观察组:在对照组基础上,加用 LAC(四川健能制药有限公司生产,国药准字 H20103621)治疗,将 30 mg LAC 与 250 mL 生理盐水充分混合后进行灌肠治疗。灌肠操作需注意:(1)嘱患者术前排便;(2)灌肠剂温度适宜(39~41 ℃);(3)因肠道特殊的生理构造,操作过程中为避免损伤直肠,操作者动作应轻柔;(4)患者保持左侧头低足高卧位,并尽量延长药液保留时间(以 30~60 min 为宜)。两组均以 7 d 为 1 个疗程。

1.3 观察指标 (1)症状体征缓解时间:包括腹痛、腹胀缓解时间及血清 AMY 恢复正常时间。(2)血清学指标测定:①于治疗前和治疗 7 d 后对每位患者各采集 6 mL 的肘静脉血,离心分离血清后等分为 2 份,并于一80 ℃冰箱中待检;②一份用于检测炎症因子,包括白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平,均应用酶联免疫吸附测定法测定;另一份用于测定肠黏膜屏障功能指标,如内毒素脂多糖(LPS)、D-乳酸及二胺氧化酶(DAO)水平,均运用酶学分光光度法检测;③仪器选用全自动生化分析仪(日本日立,型号 LABOSPECT008),试剂盒均由上海彩佑实业有限公司提供,各指标测定步骤均依据配套说明书严格执行。(3)疗效判定标准^[6]:①显效表示症状、体征均消失或基本消失,血清 AMY 检查≥2 次显示正常,腹部超声也提示胰腺密度恢复正常,弥漫性增大消失;②有效表示症状、体征明显改善,血清 AMY 检查≥2 次显示基本恢复正常,腹部超声提示胰腺密度不均匀且呈局部增大;③无效表示症状、体征未见改善,血清 AMY 检查与腹部超声结果均无明显改变。总有效率=(显效+有效)/总例数×100%。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件分析数据,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采取 t 检验;计数资料以率或例数表示,组间比较采用 χ^2 检验;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者症状体征缓解时间比较 观察组各项症状、体征的缓解时间均较对照组明显缩短,差异有统计学意义($P<0.01$)。见表 1。

表 1 两组患者症状体征缓解时间比较($\bar{x}\pm s, d$)				
组别	<i>n</i>	腹痛缓解时间	腹胀缓解时间	血清 AMY 恢复正常时间
观察组	75	3.17±0.36*	3.28±0.34*	3.06±0.35*
对照组	75	4.22±0.43	4.81±0.52	4.32±0.57

注:与对照组比较,* $P<0.01$

2.2 两组患者治疗前后炎症因子水平比较 两组患者治疗 7 d 后血清 IL-6、TNF-α、hs-CRP 水平较本组治疗前相比,均明显降低;且治疗 7 d 后,观察组血清炎症因子水平较对照组下降更为明显,差异均有统计学意义($P<0.01$)。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后血清炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$)					
组别	<i>n</i>	时间	IL-6(ng/L)	TNF-α(ng/L)	hs-CRP(mg/L)
观察组	75	治疗前	340.3±19.7	84.6±9.7	25.1±4.7
		治疗后	105.4±8.9*#	29.5±4.9*#	6.2±1.1*#
对照组	75	治疗前	342.5±19.3	85.9±9.5	24.8±4.6
		治疗后	132.6±11.2*#	54.3±6.2*#	9.6±1.5*#

注:与对照组治疗后比较,* $P<0.01$;与组内治疗前相比,# $P<0.01$

2.3 两组患者治疗前后肠黏膜屏障功能比较 两组患者治疗 7 d 后血清 LPS、D-乳酸、DAO 水平均明显低于治疗前;经 7 d 治疗后,观察组肠黏膜屏障功能血清指标均明显低于对照组同期,差异均有统计学意义($P<0.01$)。见表 3。

表 3 两组患者治疗前后肠黏膜屏障功能比较($\bar{x}\pm s$)					
组别	<i>n</i>	时间	LPS(EU/L)	D-乳酸(mg/L)	DAO(ρ U/L)
观察组	75	治疗前	0.78 $\pm$ 0.14	11.89 $\pm$ 2.37	6.24 $\pm$ 1.32
		治疗后	0.21 $\pm$ 0.03*#	5.75 $\pm$ 0.93*#	2.39 $\pm$ 0.42*#
对照组	75	治疗前	0.81 $\pm$ 0.13	12.16 $\pm$ 2.32	6.37 $\pm$ 1.29
		治疗后	0.49 $\pm$ 0.07*#	8.64 $\pm$ 1.21*#	4.10 $\pm$ 0.58*#

注:与对照组治疗后比较,* $P<0.01$;与组内治疗前相比,# $P<0.01$

2.4 两组患者临床疗效比较 两组患者均无脱失、病死病例。观察组治疗 7 d 后总有效率为 92.0%(69/75)明显高于对照组的 77.3%(58/75),差异有统计学意义($\chi^2=6.214, P<0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者临床疗效比较					
组别	<i>n</i>	显效(<i>n</i>)	有效(<i>n</i>)	无效(<i>n</i>)	总有效率(%)
观察组	75	40	29	6	92.0
对照组	75	26	32	17	77.3

3 讨 论

AP 发病机制十分复杂,至今尚未完全阐明。目前学术界针对 AP 的疾病机制学说较多,其中较为成熟的有“胰酶自身消化”、“自由基损伤”、“白细胞过度激活”、“钙离子超载”、“胰腺微循环障碍”、“炎症因子级联瀑布效应”等学说^[7]。当前临

床对于 AP 的首选治疗策略主要为通过多专业、多学科医护人员密切配合,给予患者因病施治、综合治疗,并注意适时选择外科手术等治疗方案。SS 属人工合成的氨基酸肽类激素,是当下治疗 AP 的常用药物。其主要作用机制包括^[8]:(1)通过抑制胰高血糖素、胰岛素、胰蛋白酶等胰腺的内外分泌功能,降低酶活性,从而可有效保护胰腺细胞,并能促进胰腺组织修复;(2)凭借有效缓解括约肌痉挛,促使胰管压力下降,使得大部分胰管内胰液无法进入胰腺组织而排出,进而减轻其对胰腺组织的损害;(3)依靠加强网状内皮系统的吞噬功能,降低机体内毒素水平,使得细胞因子链难以顺利启动,因而可缓解全身炎症反应;(4)通过抑制胃肠运动与胃酸分泌,达到稳定胃肠激素环境、保护胃肠黏膜的目的;(5)同时还可通过调节胰腺组织中的激素水平、改善血流灌注量、阻碍微血栓形成,起到改善胰腺微循环的作用。《指南》指出 SS 在 AP 的胰酶抑制治疗中发挥着重要作用^[5]。

LAC 是一种人工合成的双糖,不被人体吸收,且具有渗透性能。大量研究已证实^[9-10],LAC 具有调节肠道运动功能的作用;其作用机制可能与以下因素有关:(1)LAC 进入肠道后不易被吸收,进而使肠腔维持一定的高渗状态,以便于恢复肠道功能、缓解胃肠道症状;(2)在肠道微生物作用下,LAC 可被分解为醋酸与乳酸,促使肠道内 pH 值降低,抑制异位菌群的繁殖,有利于保护肠黏膜屏障功能,降低机体感染风险。同时,LAC 通过灌肠给药的优势在于:(1)可将药物直接送入体内代谢大循环,直达病灶、起效快,且避免了肝脏的首过效应;(2)并可避开胃液等消化液的破坏与稀释,明显提高药物的生物利用度;(3)此外,该疗法操作简便,患者易于接受。已有研究报道^[4,6],AP 采用 LAC 灌肠辅助治疗有助于促进患者病情的好转。

本研究显示,给予 LAC 联合 SS 治疗的观察组腹痛、腹胀的缓解时间及血清 AMY 恢复正常时间均明显短于仅加用 SS 治疗的对照组;治疗 7 d 后,观察组总有效率达 92.0%,较对照组(77.3%)明显升高;这与董伟等^[6]研究结果一致,提示该联合疗法更有利于迅速缓解 AP 患者的临床症状与体征,临床效果更为明显,且 LAC 与 SS 两者具有良好的协同增效机制。文献^[11]报道,减轻炎症反应是临床治疗 AP 的关键所在。IL-6 属促炎细胞因子,具有持续放大机体炎症反应的作用;TNF- α 是炎症反应的始动因子,能诱导多种促炎因子的释放;CRP 属急性时相蛋白,其机体水平与炎症反应的程度关系密切。研究指出,动态检测 IL-6、TNF- α 、hs-CRP 水平对 AP 的诊断与治疗、判断病情发展及评估预后等具有重要临床价值^[12]。本研究中,观察组治疗 7 d 后血清 IL-6、TNF- α 、hs-CRP 水平较对照组同期相比,均明显降低;与温林等^[13]报道一致,说明 AP 患者加用该联合用药方案更有助于协同发挥抗炎作用,减轻机体炎症反应,起到更好的胰腺保护效果。另有研究发现 AP 患者在炎症反应诱导下肠黏膜极易造成损伤,与此同时肠黏膜屏障功能受损后又可激活患者全身炎症反应,进而进一步加重病情^[14]。故在 AP 综合处理策略中注重保护肠黏膜屏障功能是该病治疗的新思路。一般而言,当患者出现肠黏膜屏障功能障碍时,机体会大量产生肠源性内毒素、释放 D-乳酸与 DAO 进入血液循环。顾林等^[15]研究指出机体 LPS、D-乳酸、DAO 水平可用于评估患者的肠黏膜屏障功能。本研究显示,经 7 d 治疗后,观察组血清 LPS、D-乳酸、DAO 水平均明显低于对照组同期,与高玲等^[4]报道一致。表明该联合疗法更能有效调节与

恢复 AP 患者的肠黏膜屏障功能,这可能也是其缓解 AP 患者症状、抗炎及增效的重要作用机制之一。

综上所述,AP 应用 LAC 灌肠联合 SS 治疗更能有效缓解患者的临床症状与体征,改善肠黏膜屏障功能,减轻炎症反应,提高治疗效果。但关于该联合用药的具体作用机制及有效性、安全性,仍需更多大样本、多中心、随机对照研究证实。

参考文献

- [1] 余贤恩. 急性胰腺炎流行病学及严重性预测评估研究进展[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2015, 24(2): 234-237.
- [2] 李松霏, 李文波, 董倩倩, 等. 生长抑素及其类似物在急性胰腺炎治疗中的研究进展[J]. 中华胰腺病杂志, 2017, 17(2): 140-143.
- [3] 介卫华, 李爱红. 急性胰腺炎患者肠黏膜屏障功能损害相关研究[J]. 新乡医学院学报, 2014, 31(5): 391-394.
- [4] 高玲, 李明泉. 乳果糖灌肠辅助治疗对急性胰腺炎患者病情转归及肠黏膜屏障功能的影响[J]. 海南医学院学报, 2016, 22(20): 2376-2379.
- [5] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 急性胰腺炎诊治指南(2014)[J/CD]. 中华普通外科学文献: 电子版, 2015, 31(2): 86-89.
- [6] 董伟, 马代全, 田道容, 等. 乳果糖灌肠联合生长抑素治疗急性胰腺炎疗效及对血清炎症因子的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(17): 53-56.
- [7] 张芬, 杨柳, 王浩, 等. 急性胰腺炎的研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(15): 2983-2986.
- [8] 郭现芳, 勇彤, 张伟平. 生长抑素治疗急性胰腺炎的研究进展[J]. 现代消化及介入诊疗, 2015, 20(4): 455-457.
- [9] 季晓军, 王伟军. 乳果糖对乙肝后肝硬化患者肝功能, 炎症及肠道通透性水平的影响[J]. 实用药物与临床, 2014, 17(9): 1158-1161.
- [10] 叶志强, 戴海涛, 刘旭辉, 等. 乳果糖预处理减轻大鼠肠缺血再灌注损伤的机制研究[J]. 中国病理生理杂志, 2013, 29(5): 918-922.
- [11] 张翔, 王稚纯, 黎昌炫, 等. 急性胰腺炎患者血清降钙素原, 白细胞介素-6, 肿瘤坏死因子- α 动态监测及临床意义[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2016, 10(8): 791-794.
- [12] 范永照, 单海滨, 李兆然. 急性胰腺炎患者血清 PCT、IL-6 和 hs-CRP 水平变化的临床意义[J]. 中国现代医学杂志, 2014, 24(10): 46-49.
- [13] 温林, 孟庆兰. 乳果糖灌肠联合生长抑素治疗急性胰腺炎疗效及对炎症因子和肠黏膜屏障功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(31): 3476-3478.
- [14] Landahl P, Ansari D, Andersson R. Severe acute pancreatitis; gut barrier failure, systemic inflammatory response, acute lung injury, and the role of the mesenteric lymph[J]. Surg Infect, 2015, 16(6): 651-656.
- [15] 顾林, 燕善军, 王启之, 等. 肝硬化患者肠黏膜屏障功能的变化[J]. 中华全科医学, 2014, 12(11): 1733-1735.