

乳果糖灌肠联合生长抑素治疗急性胰腺炎疗效及对患者炎性因子和肠黏膜屏障功能的影响

张洪芳, 王学红, 王芳

张洪芳, 王学红, 王芳, 青海大学附属医院消化内科 青海省西宁市 830011

张洪芳, 主治医师, 主要从事消化系统相关疾病的治疗研究。

作者贡献分布: 本研究由张洪芳设计, 王学红与王芳参与完成。

通讯作者: 张洪芳, 主治医师, 830011, 青海省西宁市同仁路29号, 青海大学附属医院消化内科. zhongfangfangz@163.com

电话: 0971-6162000

收稿日期: 2015-03-11 修回日期: 2015-03-31

接受日期: 2015-04-17 在线出版日期: 2015-05-28

Lactulose enema in combination with somatostatin for treatment of acute pancreatitis: Curative efficacy and effects on inflammatory factors and intestinal mucosal barrier function

Hong-Fang Zhang, Xue-Hong Wang, Fang Wang

Hong-Fang Zhang, Xue-Hong Wang, Fang Wang, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining 830011, Qinghai Province, China

Correspondence to: Hong-Fang Zhang, Attending Physician, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Qinghai University, 29 Tongren Road, Xining 830011, Qinghai Province, China. zhongfangfangz@163.com
 Received: 2015-03-11 Revised: 2015-03-31

Accepted: 2015-04-17 Published online: 2015-05-28

Abstract

AIM: To investigate the clinical effects of lactulose enema in combination with somatostatin in the treatment of acute pancreatitis (AP) and the effects on inflammatory factors and intestinal mucosal

barrier function.

METHODS: Seventy-eight AP patients were randomly divided into two groups equally: a control group and an observation group. Besides conventional treatments, the control group was given somatostatin alone, while the observation group was given lactulose enema in combination with somatostatin. The curative efficacy, time to improvement of clinical indices, levels of inflammatory factors and intestinal mucosal barrier function were compared for the two groups.

RESULTS: The observation group had an overall effective rate of 94.9%, which was statistically higher than 79.5% in the control group ($P < 0.05$). In comparison with the control group after treatment, the observation group had statistically shorter time to abdominal pain relief, abdominal distention relief, fasting time and time to normalization of serum amylase ($P < 0.05$ for all). As to inflammatory factors and intestinal mucosal barrier function, levels of tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP) and indices reflecting intestinal mucosal barrier function including procalcitonin and D-lactate in the observation group were statistically lower than those in the control group ($P < 0.05$ for all).

CONCLUSION: Combined treatment of lactulose enema and somatostatin is effective for AP, which can significantly increase curative efficacy, shorten the time

背景资料

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是消化科临床上较为常见的急腹症,患者表现为腹痛、腹胀、呕吐、血清淀粉酶升高等,患者若未得到及时而有效治疗则严重影响其生命健康甚至生命。

同行评议者

吕农华, 教授, 主任医师, 南昌大学第一附属医院

研究前沿

AP在临床上通常起病急, 进展快, 及时而有效的治疗是患者预后较好的重要因素。然而, 尽管现在临床上治疗AP的方法较多, 但疗效却不一, 其治疗方案仍有待于进一步研究。目前, 寻找疗效高、迅速改善临床相关指标的AP治疗方案一直是临床工作者研究的热点。

to improvement of clinical indices, alleviate inflammatory reaction and protect intestinal mucosal barrier function.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Lactulose; Enema; Somatostatin; Acute pancreatitis; Inflammatory factors; Intestinal mucosal barrier function

Zhang HF, Wang XH, Wang F. Lactulose enema in combination with somatostatin for treatment of acute pancreatitis: Curative efficacy and effects on inflammatory factors and intestinal mucosal barrier function. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(15): 2475-2479 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2475.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i15.2475>

摘要

目的: 探讨乳果糖灌肠联合生长抑素治疗急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)疗效及对患者炎性因子和肠黏膜屏障功能的影响。

方法: 78例符合纳入标准的AP患者按照随机数字表法随机分为对照组($n = 39$)和观察组($n = 39$)。常规治疗基础上, 对照组给予生长抑素治疗, 观察组在对照组的基础上联合应用乳果糖灌肠治疗。观察比较两组患者临床疗效、临床指标改善时间、炎性因子水平及肠黏膜屏障功能。

结果: 观察组的治疗总有效率为94.9%, 明显高于对照组79.5%的总有效率($P < 0.05$)。与对照组相比, 观察组腹痛缓解时间、腹胀缓解时间、禁食时间及血清淀粉酶恢复正常时间显著缩短, 炎性因子肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor α , TNF- α)、白介素6(interleukin 6, IL-6)、高灵敏C反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)水平及反映肠黏膜屏障功能指标降钙素原、D-乳酸水平显著降低, 比较都有统计学差异(均 $P < 0.05$)。

结论: 乳果糖灌肠联合生长抑素治疗AP疗效可靠, 能够显著提高临床疗效, 缩短临床指标改善时间, 减轻机体炎性反应, 保护肠黏膜屏障功能, 临床上值得进一步研究。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 乳果糖; 灌肠; 生长抑素; 急性胰腺炎; 炎性因子; 肠黏膜屏障功能

核心提示: 急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是临床上常见的急腹症, 本研究发现, 乳果糖灌肠联合生长抑素治疗AP不但疗效较好, 还能缩短临床指标改善时间, 减轻患者机体炎性反应, 保护肠黏膜屏障功能, 使患者受益较大。

张洪芳, 王学红, 王芳. 乳果糖灌肠联合生长抑素治疗急性胰腺炎疗效及对患者炎性因子和肠黏膜屏障功能的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23(15): 2475-2479 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2475.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i15.2475>

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是临床上常见的急腹症, 以腹痛、腹胀、呕吐、血清淀粉酶升高为主要特点, 起病急, 进展快, 常累及多个脏器。如果不能得到及时有效治疗, 部分患者会出现多器官功能衰竭, 严重威胁生命^[1]。研究^[2]表明, 炎性反应在该疾病的发生发展中具有重要作用。近年来, 进一步的研究^[3]显示, AP患者存在不同程度的肠黏膜屏障功能损伤, 而保护肠黏膜屏障功能为该疾病的治疗提供了一个新途径。目前, 尽管AP的临床治疗方案较多, 但疗效不一, 还有待进一步探讨。本研究旨在探讨乳果糖灌肠联合生长抑素治疗AP的临床疗效及对患者炎性因子和肠黏膜屏障功能的影响, 以期为该疾病的选药提供一定参考依据。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-01/2014-10青海大学附属医院收治的AP患者共78例作为研究对象, 按随机数字表法随机分为对照组($n = 39$)和观察组($n = 39$)。纳入标准: (1)所有患者符合AP的相关诊断标准^[4]; (2)排除手术、外伤导致胰腺炎、入组前应用胰酶抑制剂、生长抑素等药物、严重心肺、肝肾功能不全患者。对照组男23例, 女16例, 年龄22-65岁, 平均45.8岁 ± 6.5 岁; 病程0.5-4.0 d, 平均2.3 d ± 0.4 d; 疾病严重程度: 轻型34例, 重型5例。观察组男25例, 女14例, 年龄20-63岁, 平均45.2岁 ± 6.7 岁; 病程0.5-3.5 d, 平均2.2 d ± 0.3 d; 疾病严重程度: 轻型35例, 重型4例。两组患者在性别、年龄、病程及疾病严重程度等一般资料方面比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$), 具有可比性。乳果糖, 丹东康复制药有限公司, 国药准字H20063230; 生长抑

相关报道

生长抑素是一种人工激素, 可以通过保护胰腺细胞而促进胰腺恢复, 缓解患者腹痛腹胀的症状。乳果糖是一种双糖, 具有双糖渗透性, 可有效调节肠道运动功能, 在缓解AP肠麻痹、腹胀等临床症状中具有重要作用。炎性因子级联瀑布效应与肠道黏膜功能的破坏在AP病情进一步发展中具有重要作用, 减少炎性因子及肠黏膜损伤逐渐成为一种新的AP治疗策略。

表 1 两组临床疗效比较 [$n=39, n(\%)$]

分组	显效	有效	无效	总有效率
对照组	15(38.5)	16(41.0)	8(20.5)	31(79.5)
观察组	24(61.5)	13(33.3)	2(5.1)	37(94.9)
χ^2 值				4.13
P 值				0.04

素, 扬子江药业集团江苏海慈生物药业有限公司, 国药准字H20066707; ELISA试剂盒均购自上海恒远生物科技有限公司。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 所有患者均给予禁食、胃肠减压、抗感染、质子泵抑制剂、解痉镇痛、营养支持及纠正水电解质紊乱等常规治疗。对照组在此基础上应用生长抑素250 μg 负荷剂量静脉注射, 然后以250 $\mu\text{g}/\text{h}$ 的速度持续泵入。观察组在对照组的基础上联合应用乳果糖30 mg+生理盐水250 mg灌肠, 1次/d治疗。两组疗程均为1 wk。

1.2.2 疗效评价及观察指标: 疗程结束后, 进行疗效评价。显效: 患者治疗后3-4 d, 腹痛腹胀临床症状明显缓解, 血清淀粉酶基本恢复正常, 腹部计算机断层扫描(computed tomography, CT)无明显异常或较治疗前显著好转; 有效: 治疗后4-7 d, 患者腹痛腹胀症状显著缓解, 血清淀粉酶基本恢复正常或好转, 腹部CT检查无明显改变; 无效: 未达到上述显效和有效标准。显效和有效均为治疗有效。治疗过程中, 比较两组患者腹痛缓解时间、腹胀缓解时间、禁食时间、血清淀粉酶恢复正常时间等临床指标改善时间。并于治疗前后, 抽取患者静脉血, 检测比较炎症因子肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白介素6(interleukin-6, IL-6)、超敏C反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)及反映肠黏膜屏障功能指标降钙素原、D-乳酸水平。其中TNF- α 、IL-6、hs-CRP、降钙素原和D-乳酸均采用ELISA法检测。

统计学处理 采用统计学软件SPSS16.0对数据进行分析, 计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 采用 t 检验比较分析, 计数资料采用 χ^2 检验比较分析, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 观察组和对照组的治

疗总有效率分别为94.9%和79.5%, 与对照组相比, 观察组的治疗总有效率显著提高, 比较差异有统计学意义($P < 0.05$)(表1)。

2.2 两组临床指标改善时间比较 与对照组相比, 观察组腹痛缓解时间、腹胀缓解时间、禁食时间及血清淀粉酶恢复正常时间均显著缩短, 比较差异都有统计学意义(均 $P < 0.05$)(表2)。

2.3 两组炎症因子水平比较 治疗前, 两组患者炎症因子TNF- α 、IL-6、hs-CRP水平比较无统计学差异(均 $P > 0.05$)。治疗后, 两组上述指标均有不同程度降低(均 $P < 0.05$), 与对照组相比, 观察组治疗后TNF- α 、IL-6、hs-CRP水平显著降低, 比较差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)(表3)。

2.4 两组肠黏膜屏障功能比较 治疗前, 两组降钙素原、D-乳酸等反映肠黏膜屏障功能指标比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。治疗后, 两组上述指标均有不同程度降低(均 $P < 0.05$), 与对照组相比, 观察组治疗后降钙素原、D-乳酸水平显著降低, 比较差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)(表4)。

3 讨论

AP是在多种病因作用下导致胰酶激活引起胰腺及周围组织出现自身消化、水肿、出血甚至坏死的一系列病理变化的炎症反应, 病情持续进展时将出现多器官功能衰竭, 严重危及患者生命^[5]。临床上, 在禁食、胃肠减压、纠正水电解质紊乱等常规基础上, 多种药物应用到了该疾病的治疗中, 但疗效不一, 还有待进一步探讨^[6]。目前, 寻找疗效高、迅速改善临床相关指标的AP治疗方案一直是临床工作者研究的热点。

生长抑素是一种人工合成的氨基酸肽类激素, 在AP的治疗中应用广泛, 可以通过抑制胰酶分泌、减少细胞血管外渗等多种途径发挥保护胰腺细胞作用, 从而促进胰腺恢复, 迅速缓解腹痛腹胀临床症状, 降低血清淀粉酶等指标^[7]。但是单纯应用该药物治疗AP的效果还不够理想。乳果糖是一种双糖, 具有双糖渗透性, 在肠道内不被吸收, 能够保持肠腔的高渗状态, 有效调节肠道运动功能, 在缓解AP肠麻痹、腹胀等临床症状中具有重要作用^[8]。另外, 该药在肠道内被分解为乳酸和醋酸, 增加肠腔内酸度, 从而降低肠道内细菌异位风险, 减少感染发生率^[9]。而且通过灌肠给药, 其效果更

创新点

尽管生长抑素与乳果糖均在治疗中已经应用, 然而关于二者联合应用的疗效尚不可知, 其具体的疗效机制更未见报道。本研究主要观察二者联合治疗疗效及其对患者炎症因子与肠黏膜的保护作用进行了探讨。

应用要点

乳果糖灌肠联合生长抑素治疗AP使患者临床指标恢复时间缩短, 并在一定程度上减轻患者机体炎症反应, 保护肠黏膜屏障功能, 是一种较为可靠的AP治疗方案, 值得在临床上进一步推广。

■名词解释

AP: 是在多种病因作用下导致胰酶激活引起胰腺及周围组织出现自身消化、水肿、出血甚至坏死的一系列病理变化的炎症反应。

表 2 两组临床指标改善时间比较 (n = 39, mean ± SD, d)

分组	腹痛缓解时间	腹胀缓解时间	禁食时间	血清淀粉酶恢复正常时间
对照组	4.12 ± 0.57	4.82 ± 0.76	7.41 ± 1.03	4.27 ± 0.51
观察组	3.22 ± 0.45	3.35 ± 0.52	5.82 ± 1.06	3.10 ± 0.46
t值	7.74	9.97	6.72	10.64
P值	0.00	0.00	0.00	0.00

表 3 两组炎性因子水平比较 (n = 39, mean ± SD)

分组	TNF-α(ng/L)	IL-6(ng/L)	hs-CRP(mg/L)
对照组			
治疗前	82.31 ± 10.89	340.27 ± 20.93	23.16 ± 5.44
治疗后	54.26 ± 9.55 ^a	121.45 ± 18.21 ^a	8.47 ± 1.26 ^a
观察组			
治疗前	82.57 ± 10.24	340.55 ± 20.61	23.35 ± 5.27
治疗后	30.28 ± 9.47 ^{ce}	101.36 ± 16.32 ^{ce}	6.22 ± 1.30 ^{ce}

^aP<0.05 vs 对照组治疗前; ^cP<0.05 vs 观察组治疗前; ^eP<0.05 vs 对照组治疗后. TNF-α: 肿瘤坏死因子α; IL-6: 白介素6; hs-CRP: 超敏C反应蛋白.

表 4 两组肠黏膜屏障功能比较 (n = 39, mean ± SD)

分组	降钙素原(ng/mL)	D-乳酸(mg/L)
对照组		
治疗前	5.21 ± 1.03	12.82 ± 3.16
治疗后	3.65 ± 0.83 ^a	9.51 ± 1.21 ^a
观察组		
治疗前	5.24 ± 1.05	12.77 ± 3.26
治疗后	2.17 ± 0.76 ^{ce}	6.17 ± 1.16 ^{ce}

^aP<0.05 vs 对照组治疗前; ^cP<0.05 vs 观察组治疗前; ^eP<0.05 vs 对照组治疗后.

佳^[10]. 但是, 目前关于乳果糖灌肠联合生长抑素治疗AP的研究较少. 本研究中, 与单用生长抑素组相比, 联合乳果糖灌肠组的AP治疗总有效率显著提高, 其腹痛、腹胀缓解、禁食及血清淀粉酶恢复正常时间显著缩短, 表明乳果糖灌肠治疗可以有效提高AP的治疗疗效, 并迅速改善临床相关指标, 这主要与该药治疗能够促进肠道蠕动、降低感染发生风险的作用有关.

研究^[11]认为, 白细胞过度激活-炎性因子级联瀑布效应在AP的发生发展中具有重要作用. 其中TNF-α、IL-6、hs-CRP是研究较多的炎性因子, 其水平在AP患者中明显升高, 参与了上调中性粒细胞功能、调节炎性介质转

录、血管通透性增加等多种病理过程, 导致胰腺及周围组织损伤, 进一步加速疾病进展. 因此, 减轻炎性反应对AP的治疗具有重要临床意义. 相关研究^[12]表明, 生长抑素可以调节AP患者炎性因子水平, 减轻机体炎性反应. 而乳果糖调节TNF-α、IL-6等炎性因子的作用在其他疾病中已经得到证实^[13]. 但二者联合对AP患者炎性因子的影响研究较少. 本研究中, 与生长抑素治疗相比, 联合乳果糖灌肠组炎性因子TNF-α、IL-6、hs-CRP水平下降更显著, 表明该联合方案可以通过不同机制共同发挥减轻炎性反应作用, 从而提高治疗疗效, 改善临床指标.

近年来, 研究^[14]发现, 在炎性反应、内毒素、肠道微循环障碍等因素作用下, AP患者的肠黏膜功能存在不同程度损伤, 从而导致感染加重, 病情进展, 而保护肠黏膜屏障功能为AP的治疗提供了一个新途径. 当肠黏膜屏障功能受损时, 容易发生肠源性内毒素血症, 从而刺激降钙素原和D-乳酸释放, 导致二者水平上升, 可以间接反映肠黏膜屏障功能^[15]. 本研究中, 治疗后两组患者反映肠黏膜屏障功能的指标降钙素原、D-乳酸均有不同程度降低, 而联合乳果糖灌肠组降低程度更显著, 表明该联合治疗方案在保护AP患者肠黏膜屏障功能方面具有更显著优势, 这可能是其提高AP治疗疗效的

一个作用机制. 分析原因, 乳果糖可以调节肠道运动功能, 促进肠蠕动, 减少内毒素的蓄积和吸收, 从而减少内毒素引起的肠道微循环障碍和血管通透性增加, 从而对肠黏膜屏障功能起到保护作用^[16].

总之, 乳果糖灌肠联合生长抑素治疗AP疗效可靠, 能够显著提高临床疗效, 缩短临床指标改善时间, 减轻机体炎性反应, 保护肠黏膜屏障功能, 临床上值得进一步研究.

4 参考文献

- McClave SA, Chang WK, Dhaliwal R, Heyland DK. Nutrition support in acute pancreatitis: a systematic review of the literature. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2006; 30: 143-156 [PMID: 16517959 DOI: 10.1177/0148607106030002143]
- 杨卫振, 脱红芳, 彭彦辉. 急性胰腺炎治疗新靶点的研究进展. *山东医药* 2012; 52: 99-101
- 赵燕, 徐桂芳, 邹晓平. 急性胰腺炎中肠道屏障功能障碍发生机制和治疗. *国际消化病杂志* 2012; 32: 276-279
- 中华医学会消化病分会胰腺疾病学组. 中国急性胰腺炎诊治指南(草案). *中华消化杂志* 2004; 24: 190-192
- 张杰伟, 曾仕平, 庄桂凤, 李淑萍, 张全鹏. 复方丹参联合清胰汤、生长抑素治疗急性胰腺炎的疗效观

- 察. *重庆医学* 2012; 41: 1751-1753
- 闰波, 赵建妹, 沈云志. 重症急性胰腺炎非手术治疗进展. *国际消化病杂志* 2007; 27: 100-102
- 王巧瑜. 芒硝外敷联合生长抑素在治疗急性胰腺炎中的应用. *广东医学* 2014; 22: 1567-1568
- 付泉水, 杨国庆, 王海屹, 徐浩铜. 急性胰腺炎与胃肠道并发症相关性及其原因分析. *局解手术学杂志* 2011; 20: 66-67
- 鲁冰冬, 何萍, 王锦华, 张玉芹. 乳果糖辅助治疗重症急性胰腺炎疗效观察. *中国保健营养(下旬刊)* 2014; 12: 172
- 阴绯, 周卫红. 乳果糖灌肠佐治轻症急性胰腺炎的效果观察. *局解手术学杂志* 2012; 21: 679-680
- 白斗, 王东. 急性胰腺炎发病机制中炎症因子的作用研究进展. *吉林医学* 2011; 32: 572-573
- 单伟峰, 李艳丽, 杨元生. 参麦注射液联合生长抑素治疗急性胰腺炎患者的临床研究. *医学综述* 2013; 19: 383-384
- 张蒙, 付贤云, 王丽娜, 安勇. 乳果糖联合双歧杆菌对慢性重型肝炎并发自发性细菌性腹膜炎患者血清内毒素及炎症因子的影响. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)* 2012; 6: 598-600
- 张培趁, 石玲燕, 周锋, 余作黔, 余震. ω-3鱼油脂肪乳对重症急性胰腺炎肠黏膜屏障功能的影响. *中华实验外科杂志* 2012; 29: 2580-2582
- 叶建华, 俞松山. 急性胰腺炎患者奥曲肽治疗对肠黏膜屏障功能的影响及疗效观察. *放射免疫学杂志* 2013; 26: 529-530
- 金晓慧, 王伟军. 乳果糖对肝硬化患者肝功能及肠黏膜屏障功能的影响. *中国药师* 2012; 15: 1756-1758

□ 同行评价

该论文创新性地运用生长抑素与乳果糖灌肠治疗联合治疗AP, 疗效显著, 并且发现其对于减轻患者炎症反应与肠黏膜保护具有积极意义. 值得进一步深入研究与推广应用.

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

