

庆大霉素联合益生菌对非胆源性重症胰腺炎的疗效及对炎症因子的影响

王 昊, 黄建伟, 靳永强

■背景资料

非胆源性重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)不仅可引起急性自身消化性炎症,还可因炎症介质的释放增加血管的通透性,引起微循环障碍,继而导致全身炎症反应和多脏器功能衰竭,引起C-反应蛋白(C-reaction protein, CRP)、白介素(interleukin, IL)-6及降钙素原等炎症指标明显升高,且患者病死率超过50%。此外炎症反应还可损伤肠黏膜使其屏障功能受损,造成肠道菌群异位。

王昊, 黄建伟, 靳永强, 广州医科大学附属第五医院消化内科 广东省广州市 510700

王昊, 主治医师, 主要从事消化内科方面的研究。

作者贡献分布: 课题设计、数据分析及论文写作由王昊完成; 研究过程由王昊与靳永强操作完成; 黄建伟负责审校。

通讯作者: 黄建伟, 主任医师, 510700, 广东省广州市黄埔区 港湾路621号, 广州医科大学附属第五医院消化内科。
dthjw2007@aliyun.com
电话: 020-2118930

收稿日期: 2017-03-23
修回日期: 2017-05-12
接受日期: 2017-05-22
在线出版日期: 2017-07-08

Gentamicin combined with probiotics for treatment of patients with severe acute pancreatitis: Efficacy and impact on inflammatory factors

Hao Wang, Jian-Wei Huang, Yong-Qiang Jin

Hao Wang, Jian-Wei Huang, Yong-Qiang Jin, Department of Gastroenterology, the Fifth Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510700, Guangdong Province, China

Correspondence to: Jian-Wei Huang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Fifth Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, 621 Gangwan Road, Huangpu District, Guangzhou 510700, Guangdong Province, China. dthjw2007@aliyun.com

Received: 2017-03-23
Revised: 2017-05-12
Accepted: 2017-05-22
Published online: 2017-07-08

Abstract

AIM

To investigate the clinical effects of gentamicin combined with probiotics in the treatment of patients with severe acute pancreatitis.

METHODS

Seventy-one patients with severe acute pancreatitis were randomly divided into an experimental group ($n = 35$) and a control group ($n = 36$). Both groups were given routine treatments, and the experimental group was additionally given gentamycin combined with probiotics. Improvement of symptoms was compared between the two groups. Serum procalcitonin (PCT), interleukin (IL)-6 and C-reaction protein (CRP) levels were also compared.

RESULTS

Times to pain relief and recovery of blood amylase were similar between the two groups ($P > 0.05$). Times to anal exhaust and return of white blood cell count to normal were significantly shorter in the experimental group than in the control group ($P < 0.05$). No obvious adverse reactions occurred in either group. After treatment, serum PCT, IL-6 and CRP were significantly lower in the experimental group than in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Gentamicin combined with probiotics can control infection and protect intestinal mucosal barrier function in patients with severe acute pancreatitis.

■同行评议者

黄坚, 副主任医师, 苏州大学附属第一医院急诊科; 王蓉, 主任医师, 上海市浦东新区光明中医医院消化内科; 王雪峰, 主任医师, 上海交通大学医学院附属新华医院普外科

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Severe acute pancreatitis; Gentamicin; Probiotics; PCT; IL-6; CRP

Wang H, Huang JW, Jin YQ. Gentamicin combined with probiotics for treatment of patients with severe acute pancreatitis: Efficacy and impact on inflammatory factors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(19): 1788-1792 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i19/1788.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i19.1788>

摘要

目的

探讨庆大霉素联合益生菌对非胆源性重症胰腺炎患者的疗效及对相关炎症因子的影响。

方法

选取非胆源性重症胰腺炎患者71例随机分为实验组35例和对照组36例, 对照组给予常规治疗, 实验组在常规治疗的基础上加用庆大霉素联合益生菌治疗, 观察治疗前后2组患者相应症状缓解情况及血清降钙素原(procalcitonin, PCT), 白介素(interleukin, IL)-6及C-反应蛋白(C-reaction protein, CRP)水平变化。

结果

治疗前后2组腹痛缓解时间、血淀粉酶降至正常时间相近($P>0.05$)。实验组肛门恢复排气时间、白细胞降至正常时间明显短于对照组($P<0.05$)。无明显不良反应。2组治疗后血清PCT、IL-6及CRP较治疗前均下降, 实验组相对对照组疗效更显著, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。

结论

庆大霉素和益生菌对控制感染, 保护肠黏膜屏障功能具有重要意义。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 非胆源性重症胰腺炎; 庆大霉素; 益生菌; 降钙素原; 白介素-6; C-反应蛋白

核心提要: 非胆源性重症急性胰腺炎常通过继发全身炎症反应综合征引起C反应蛋白、白介素-6及降钙素原显著升高, 治疗过程中联合庆大霉素和益生菌对控制感染, 减少肠道菌群异位等并发症具有一定临床意义。

王昊, 黄建伟, 靳永强. 庆大霉素联合益生菌对非胆源性重症胰腺炎的疗效及对炎症因子的影响. *世界华人消化杂志* 2017; 25(19): 1788-1792 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i19/1788.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i19.1788>

0 引言

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)属于急性胰腺炎的特殊类型, 常通过激活体内各种炎性细胞, 不仅引起胰腺自身组织感染, 还可导致全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS), 累及多个器官受损。因此是临床上常见起病急, 并发症多及病死率高的危重症疾病。胆石症相关者称胆源性, 非相关者称非胆源性SAP, 即大量饮酒、高脂血症、药物、妊娠、免疫及侵入性手术(诸如内镜逆行胰胆管造影)^[1]。近年来, 非胆源性重症胰腺炎的发病率有增加趋势, 相应的治疗方案由原来的早期手术演变为以非手术为主的个体化治疗。本研究通过对非胆源性重症胰腺炎患者应用庆大霉素联合益生菌观察对SAP继发感染及肠道功能紊乱的治疗效果。

1 材料和方法

1.1 材料 选取广州医科大学附属第五医院收治明确诊断为SAP患者71例作为研究对象, 为经检查排除胆源性因素的非胆源性重症胰腺炎患者。其中实验组35例(男/女, 22/13), 平均年龄为54.3岁±15.9岁; 对照组36例(男/女, 20/16), 平均年龄为55.7岁±18.6岁。2组患者年龄、性别等资料经统计学分析差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 病例选取标准: 入选患者存在上腹痛、恶心、呕吐、发热、肠鸣音减弱, 伴不同程度的腹膜刺激征等, 肠周或胸、腹腔存在积液, 血尿淀粉酶均高于正常值3倍以上, 同时伴有白细胞的升高, 符合SAP诊治指南草案的相关诊断标准^[2], 并具有下列情况之一者: (1)局部并发症(胰腺坏死、假性囊肿、胰腺脓肿); (2)多器官功能衰竭; (3)Ranson评分≥3分; APACHE II评分≥8分; CT分级D/E。排除情况: 细菌、病毒等微生物所致的肠道感染者; C3、C4等补体指标降低及长期使用免疫抑制剂所致的免疫功能低下者; 机械性肠梗阻者; 肿瘤患者。

■ 研究前沿

针对非胆源性SAP的感染控制常采用三代头孢及喹诺酮类等广谱抗感染药物治疗, 但长期应用可能加重肠道菌群失调发生。本文在此基础上加用庆大霉素联合益生菌治疗, 既能控制炎性介质对消化道侵袭和损害, 还能调节肠道菌群平衡, 尽早恢复肠道屏障功能提供一定理论支持。

■ 相关报道

Karpavicius等国内外学者指出CRP、IL-6及PCT可作为SAP胰腺损伤相关重要的炎性介质指标, 且提出对应的临界值。刘军庆等研究指出口服庆大霉素对快速作用于肠黏膜及控制肠道感染起到一定抗菌作用。崔玉军等国内外研究指出在SAP治疗过程中使用益生菌可有效改善肠道菌群失衡状态, 减少细菌入血。

应用要点

本文主要在针对非胆源性SAP患者存在感染及肠道菌群失调情况下使用庆大霉素联合益生菌治疗,不仅可以控制患者消化道感染进一步加重,还能调节肠道菌群失调,对减少全身多脏器功能衰竭的发生具有一定临床意义。

表 1 2组治疗后病情变化比较 (mean ± SD)

分组	n	腹痛缓解时间(d)	肛门恢复排气时间(d)	白细胞降至正常时间(d)	血淀粉酶降至正常时间(d)	不良反应
实验组	35	7.2 ± 0.5	3.9 ± 1.7 ^a	5.8 ± 2.0 ^a	5.5 ± 0.9	0
对照组	36	7.1 ± 0.9	8.2 ± 0.5	7.0 ± 1.5	5.7 ± 1.3	0
P值		0.558	0.000	0.010	0.465	

^aP<0.05 vs 对照组。

表 2 2组患者治疗前后IL-6, CRP, PCT水平比较 (mean ± SD)

分组	n	IL-6(pg/mL)		CRP(mg/L)		PCT(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
实验组	35	382.06 ± 18.37	24.85 ± 10.70 ^{ac}	192.34 ± 5.25	19.78 ± 4.20 ^{ac}	2.53 ± 0.38	1.08 ± 0.76 ^{ac}
对照组	36	375.95 ± 13.09	36.39 ± 11.61 ^c	189.72 ± 8.14	22.04 ± 2.62 ^c	2.49 ± 0.17	1.30 ± 0.41 ^c
P值		0.201	0.002	0.310	0.014	0.913	0.012

^aP<0.05 vs 对照组治疗后; ^cP<0.05 vs 治疗前。IL: 白介素; CRP: C-反应蛋白; PCT: 降钙素原。

1.2.2 治疗: 所有患者入院后均给予心电监护、禁食、吸氧、持续胃肠减压, 抑制胰腺活性及分泌, 纠正酸碱平衡紊乱等常规治疗。针对抗生素治疗2组早期均给予头孢曲松1.0 g q12h+奥硝唑100 mL q12h静脉滴注7 d, 实验组于上述抗生素停用后加用庆大霉素联合益生菌进行治疗。庆大霉素的用法: 每次经胃管注入16 u的庆大霉素注射液每12 h口服1次。给药结束后夹住患者的胃管, 时间为1 h。根据患者腹泻的次数及总量为其调整庆大霉素的用量及给药次数, 即当腹泻>10次, 总量>200 g以上, 将庆大霉素注射液调整为8 u每12 h口服1次, 直至患者腹痛的不适症状缓解及恢复排气, 疗程共7 d。益生菌的用法: 庆大霉素口服间隔2 h后给予双歧杆菌四联活菌片, 1片1次, 4次/d。给药结束后夹住患者的胃管, 时间为1 h, 疗程共7 d。

1.2.3 观察或对比的项目: 2组患者治疗前后腹痛缓解、肛门恢复排气时间, 血淀粉酶、白细胞降至正常的时间, APACHE II 评分及不良反应情况比较。2组患者治疗前后血浆炎症因子水平变化[即白介素(interleukin, IL)-6, C-反应蛋白(C-reaction protein, CRP), 降钙素原(procalcitonin, PCT)水平]比较(血浆PCT, IL-6采用电化学发光法检测, CRP采用免疫层析法检测)。

统计学处理 采用SPSS16.0软件进行统计学分析, 计量资料以mean ± SD表示, 2组之间

符合正态分布的采用t检验, P<0.05表示差异有统计学意义。

2 结果

治疗前后实验组与对照组的腹痛缓解时间、血淀粉酶降至正常时间相近(P>0.05)。实验组肛门恢复排气时间、白细胞降至正常时间明显短于对照组(P<0.05), 无明显不良反应(表1)。2组治疗后血清PCT、IL-6及CRP较治疗前均下降, 实验组相对对照组疗效更显著, 差异具有统计学意义(P<0.05, 表2)。

3 讨论

非胆源性SAP特征是不仅造成胰腺自身消化, 还引起胰腺外持续性一个或多个器官功能障碍, 且超过48 h未能明显改善^[3]。相关研究^[4,5]表明SAP致病菌过度繁殖引起肠道菌群易位, 肠道通透性增加, 肠道屏障功能受损导致全身内毒素血症及内脏血流灌注不足, 从而继发SIRS和多脏器功能衰竭是SAP常见死亡因素。此外, SAP患者长期禁食, 胃肠蠕动减慢也会加重肠道细菌移位和感染的发生。

由此可知, 各种炎症介质、细胞因子及肠道菌群失调等因素在SAP病程进展过程中起到至关重要的作用, 张海洋等^[6]研究发现90%的SAP患者CRP、IL-6等炎症因子较正常人明显升高。IL-6作为SAP急性反应期重要的炎

症介质, 不仅可以诱导急性时相蛋白CRP的合成, 还能加重血管内皮细胞损伤, 促进级联炎症反应, 造成组织损伤^[7]. Karpavicius等^[8]在对急性胰腺炎严重程度及预后研究指出IL-6临界值为157 pg/mL可作为对坏死的预测, 而高于473.4 pg/mL则作为评定SAP的早期标志物.

PCT是一种含有116个氨基酸的无激活活性蛋白质, 生理情况下由甲状腺C细胞产生, 在健康人群血清PCT浓度很低, 当存在严重细菌感染、脓毒症和多器官功能衰竭时, PCT作为次级炎症因子水平明显升高, 因此可作为反映机体的炎症反应及疾病的严重程度的特异性较高的指标^[9], 且对病程进展及死亡率的发生有较高的预测价值^[10]. CRP是机体炎症反应较为敏感的指标, 虽特异性不高, 但其升高往往与机体的炎症反应强度呈正相关^[11]. 研究^[12]表明PCT>2 ng/mL对诊断SAP的敏感性和特异性高达100%, CRP>190 mg/L则敏感性达70%, 特异性达65%.

因此, 以上三种指标可作为评估急性胰腺炎炎症程度的重要依据. 治疗方面非胆源性SAP急性反应期以全身支持治疗为主, 预防继发单一或混合细菌感染及可能的真菌感染, 对维护肠道屏障功能可降低死亡率具有重要意义^[13]. 本研究发现, 非胆源性SAP患者治疗前2组IL-6、CRP、PCT水平均显著高于正常值, 且炎症反应类似, 具有可比性. 对照组(即予以头孢曲松联合奥硝唑)治疗后IL-6、CRP、PCT水平显著降低, 提示该方案可以控制疾病炎症反应及预防感染, 而在此基础上加用庆大霉素联合益生菌口服作为实验组治疗后IL-6、CRP、PCT水平降低程度较对照组明显改善, 且实验组白细胞降至正常时间明显短于对照组, 提示该方案不仅控制SAP患者炎症程度, 减少致病菌对肠道菌群易位, 改善肠道屏障功能较对照组疗效更为显著. 且实验组肛门恢复排气时间较对照组明显缩短, 提示其对肠道功能早期恢复, 为尽早行肠内营养支持治疗提供有力依据.

庆大霉素是以抗革兰阴性菌和耐药金葡菌所致的严重感染治疗为主的抗生素, 主要是通过抑制细菌蛋白质合成, 破坏细菌胞浆膜的完整性而达到抗菌目的^[14]. 消化道中的胰液、胆汁、肠液以碱性为主, 在碱性环境中庆大霉素抗菌活性增强, 庆大霉素注射液口服后, 能迅速作用于肠黏膜表面, 较片剂疗效更快杀菌

速率高, 且能避免对耳、肾功能的损害^[15], 因其过量可引起血尿、排尿次数显著减少、极度口渴等肾毒性反应. 此外, 因其抗菌谱广, 针对合并消化道感染的疾病选用庆大霉素可以达到减少炎症介质对消化道侵袭, 可有效预防腹膜炎发生^[16]. 但是, 抗生素在肠道内作用可能会引发肠道菌群的失调, 因此应严格控制庆大霉素的使用时间, 在患者腹痛的症状有所缓解及恢复排气后应停药, 并及时补充益生菌, 以避免其肠道发生二次感染^[17].

近来大量的国内外研究^[18,19]显示在SAP患者治疗过程中使用益生菌可以调节肠内菌群平衡, 激活肠黏膜中的派尔集合淋巴结, 减少细菌和毒素入血, 最终使得SAP患者从中获益. 徐进等^[20]研究发现, 我国国内益生菌中的部分乳杆菌和双歧杆菌对庆大霉素等抗生素尚敏感. 因此, 对于非胆源性SAP治疗过程中, 联合庆大霉素和益生菌对控制感染预防SIRS, 减少肠道菌群异位及全身多脏器衰竭的发生具有一定临床意义.

■名词解释

全身炎症反应综合征(SIRS): 是由感染或非感染因素刺激宿主免疫系统, 释放体液和细胞介质, 发生炎症反应的结果, 继续发展对血管张力和渗透性产生影响, 导致循环障碍, 发生休克和多器官功能衰竭.

4 参考文献

- 张秋芹, 张巍巍, 耿长新, 王青. 急性非胆源性胰腺炎病因研究BISAP预后评估. 现代生物医学进展 2011; 14: 2709-2712
- 中华医学会消化病分会胰腺疾病学组, 中华胰腺病杂志编辑委员会, 中华消化杂志编辑委员会. 中国急性胰腺炎诊治指南(2013年, 上海). 中华消化杂志 2013; 33: 217-222
- 林旭红, 李永渝. 急性胰腺炎发病机制及相关治疗的研究进展. 中国病理生理杂志 2010; 26: 1029-1031
- Wang J, Li C, Jiang Y, Zheng H, Li D, Liang Y, Deng W, Zhang D. Effect of ceramide-1-phosphate transfer protein on intestinal bacterial translocation in severe acute pancreatitis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2017; 41: 86-92 [PMID: 27637474 DOI: 10.1016/j.clinre.2016.08.003]
- Sun X, Shao Y, Jin Y, Huai J, Zhou Q, Huang Z, Wu J. Melatonin reduces bacterial translocation by preventing damage to the intestinal mucosa in an experimental severe acute pancreatitis rat model. *Exp Ther Med* 2013; 6: 1343-1349 [PMID: 24255660 DOI: 10.3892/etm.2013.1338]
- 张海洋, 宋展, 李博, 王新伟, 吕柯. 配对血浆滤过吸附联合高容量血液滤过治疗老年重症胰腺炎的疗效及对炎症因子的影响. 中国老年学杂志 2015; 35: 4589-4590
- Singh N, Sharma B, Sharma M, Sachdev V, Bhardwaj P, Mani K, Joshi YK, Saraya A. Evaluation of early enteral feeding through nasogastric and nasojejunal tube in severe acute pancreatitis: a noninferiority randomized controlled trial. *Pancreas* 2012; 41: 153-159 [PMID: 21775915 DOI: 10.1097/MPA.0b013e318221c4a8]
- Karpavicius A, Dambrauskas Z, Gradauskas A, Samuilis A, Zvinienė K, Kupcinskas J, Brimas G,

■ 同行评价

本文具有一定的
临床指导意义.

- 9 Bezmarevic M, Mirkovic D, Soldatovic I, Stamenkovic D, Mitrovic N, Perisic N, Marjanovic I, Mickovic S, Karanikolas M. Correlation between procalcitonin and intra-abdominal pressure and their role in prediction of the severity of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2012; 12: 337-343 [PMID: 22898635 DOI: 10.1016/j.pan.2012.05.007]
- 10 张景华, 郭磊. 降钙素原对预测重症急性胰腺炎患者预后的应用价值. *国际检验医学杂志* 2015; 7: 887-888
- 11 刘瑾, 刘吉剪. 肠道微生态系统与抗生素相关性腹泻. *山东医药* 2011; 51: 102-103
- 12 Dias BH, Rozario AP, Olakkengil SA, V A. Procalcitonin Strip Test as an Independent Predictor in Acute Pancreatitis. *Indian J Surg* 2015; 77: 1012-1017 [PMID: 27011501 DOI: 10.1007/s12262-014-1112-8]
- 13 Meckovski A, Sileikis A, Strupas K. The clinical value of adipokines in predicting the severity and outcome of acute pancreatitis. *BMC Gastroenterol* 2016; 16: 99 [PMID: 27549125 DOI: 10.1186/s12876-016-0514-4]
- 14 王官庭. 不同抗生素在不干扰胰腺手术治疗早期重症胰腺炎中的应用研究. *临床合理用药* 2009; 2: 23-24
- 15 魏爱红, 何大虎. 临床庆大霉素使用的不良反应和合理用药分析. *中国保健营养* 2016; (2): 272
- 16 刘军庆, 陈海燕. 口服庆大霉素注射液治疗急性肠炎 59例. *人民军医* 2007; 50: 299-299
- 17 王丽敏. 早期应用抗生素预防肝硬化消化道出血患者自发性细菌性腹膜炎的观察. *现代中西医结合杂志* 2015; 14: 1321-1322
- 18 向威, 苏波, 徐长青, 汪树利. 联合使用大黄和庆大霉素对急性重症胰腺炎患者进行导泻治疗的效果观察. *当代医药论丛* 2014; 12: 145
- 19 崔玉军. 早期肠内营养用于重症急性胰腺炎效果观察. *山东医药* 2010; 50: 83-84
- 20 Lu Y, Yu Y, Yang M, Liu H, Li B, Xu H. Protective effects of saizen in combination with stilamin on intestinal mucosa of a rabbit model of severe acute pancreatitis. *Pancreas* 2013; 42: 102-107 [PMID: 22722262 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3182554d8e]
- 21 徐进, 刘秀梅, 杨宝兰, 李志刚, 姚景会, 余冬敏. 中国常用益生菌菌种的耐药性研究. *卫生研究* 2008; 37: 354-356

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011 年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从 2011 年开始对所有来稿不再收取审稿费. 审稿周期及发表周期不变. (《世界华人消化杂志》编辑部)



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

