

依达拉奉联合乌司他丁对急性重症胰腺炎患者肺损伤的保护作用

庄贤锐, 周丹, 苏成标, 陈庞何, 陈文娟 (广东医科大学附属第二医院, 广东湛江 524003)

摘要: 目的 观察依达拉奉联合乌司他丁对急性重症胰腺炎(SAP)患者肺损伤的保护作用。方法 48例SAP合并肺损伤(ALI)患者均予以常规治疗, 对照组加用乌司他丁, 而观察组加用乌司他丁、依达拉奉。比较两组的疗效、病死率、并发症等情况。结果 观察组疗效明显优于对照组($P<0.01$), 而急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、多器官功能障碍综合征(MODS)和病死率均低于对照组($P<0.05$)。结论 依达拉奉联合乌司他丁对SAP患者肺损伤有较好疗效, 降低ARDS和MODS发生率。

关键词: 急性重症胰腺炎; 肺损伤; 依达拉奉; 乌司他丁

中图分类号: R 576

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2019)04-0393-03

Protective effect of edaravone and ulinastatin on lung injury in patients with acute severe pancreatitis

ZHUANG Xian-rui, ZHOU Dan, SU Cheng-biao, CHEN Pang-he, CHEN Wen-juan (Second Affiliated Hospital, Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, China)

Abstract: Objective To observe the protective effect of edaravone and ulinastatin on lung injury in patients with acute severe pancreatitis (SAP). Methods Based on conventional treatment, 48 patients with SAP received additional ulinastatin (control group) or additional ulinastatin and edaravone (observation group). Clinical efficacy, mortality and complications were compared between two groups. Results Compared with control group, clinical efficacy was higher ($P<0.01$), while acute respiratory distress syndrome (ARDS), multiple organ dysfunction syndrome (MODS), and mortality were lower in observation group ($P<0.05$). Conclusion Combined edaravone and ulinastatin are effective for SAP patients with lung injury, which reduces incidence of ARDS and MODS.

Key words: acute severe pancreatitis; lung injury; edaravone; ulinastatin

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是由于多种原因致使胰腺内胰酶被激活, 导致胰腺组织自身消化、出血、水肿的炎症反应^[1]。AP主要表现为急性上腹痛、发热、恶心、呕吐等。AP患者可伴有脏器功能障碍, 称为急性重症胰腺炎(SAP)。据统计, 30%~50%SAP患者合并有肺损伤(ALI), 病情凶险, 病死率高^[2]。乌司他丁为尿胰蛋白酶抑制剂, 可抑制巯基酶、胰蛋白酶等多种酶, 并能稳定溶酶体膜。依达拉奉可清除氧自由基, 抑制脂质过氧化, 减轻细胞氧化损伤。本研究以我院SAP患者为研究对象, 予以依达拉奉联合乌司他丁治疗, 探讨药物对SAP患者肺损伤的保护作用。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取2017年5月至2019年2月我院急诊科收治的SAP并发ALI患者48例, 随机分为对照组($n=20$)和观察组($n=28$)。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$), 详见表1。本研究经我院医学伦理委员会批准。

1.2 入选标准

(1)纳入标准: 具有急性、持续性腹痛症状; 符合SAP并发ALI的诊断标准^[3]; 血清淀粉酶活性增高 \geq 正常值上限3倍; 经临床表现、血生化检查、腹腔穿刺、B超及CT检查确诊; 患者签署知情同意书。(2)排除标准: Ranson评分、急性生理与慢性健康评分(APACHE II评分) ≥ 8 分; 胰腺局部并发症; 器官衰竭; 对研究所用药物过敏。

1.3 方法

两组均给予吸氧、止痛、禁食、对症治疗、营养支持、持续胃肠减压、维持水、电解质、酸碱平衡、预防性应用抗生素、血液滤过、机械通气及应用生长抑素等常规治疗, 若进展为急性呼吸窘迫综

收稿日期: 2019-03-07; 修订日期: 2019-06-10

作者简介: 庄贤锐(1981-), 男, 本科, 主治医师

表1 两组一般资料的比较

组别	n	病程/h	年龄/岁	男/女	国际预后指数(IPI)分级/例	
					Ⅱ级	Ⅲ级
观察组	28	5.71±0.74	50.69±8.58	16/12	17	11
对照组	20	5.42±0.76	50.43±8.75	11/9	12	8

两组比较均 $P>0.05$

合征(ARDS)则行气管插管机械通气。对照组在常规治疗基础上予以乌司他丁(广东天普生化医药股份有限公司, 国药准字H19990133)治疗, 静脉滴注乌司他丁20万U+5%葡萄糖500 mL, 2次/d。观察组在对照组基础上加用依达拉奉(吉林省博大制药股份有限公司, 国药准字H20051992)治疗, 静脉滴注依达拉奉30 mg+0.9%氯化钠注射液100 mL, 2次/d。两组均连续治疗14 d。

1.4 疗效判定标准^[4]

显效: 上腹压痛、反跳痛等临床症状消失, 血清淀粉酶水平正常; 有效: 治疗7 d内临床症状明显缓解, 血清淀粉酶水平明显降低, 但未达正常水平; 无效: 治疗7 d内临床症状变化不明显或加重。总有效率=(显效+有效)/总例数×100%。

1.5 观察指标

(1)对比两组治疗效果。(2)对比两组ARDS、多器官功能障碍综合征(MODS)的发生率和病死率。(3)对比治疗第3、7、14天两组血氧分压(PaO_2)、呼吸频率(RR)、氧合指数(OI)。(4)对比治疗第3、7、14天两组胸片评分^[5]: 0分表示病变进展, 1分表示无改善, 2分表示病变轻度吸收, 3分表示病变明显吸收, 4分表示病变完全吸收。

1.6 统计学处理

采用SPSS 22.0统计软件分析数据, 计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 采用t检验; 计数资料用率表示, 采用 χ^2 检验或校正 χ^2 检验; 有序分类资料采用秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效的比较

观察组治疗总有效率为96.4%(27/28), 对照组为65.0%(13/20), 观察组的临床疗效明显优于对照组($P<0.01$)。详见表2。

2.2 两组ARDS、MODS的发生率和病死率的比较

观察组ARDS、MODS的发生率和病死率均低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$), 详见表3。

2.3 两组 PaO_2 、RR、OI和胸片评分的比较

表2 两组治疗效果的比较(例)

组别	n	显效	有效	无效
观察组	28	15	12	1
对照组	20	5	8	7

$H_c=7.155$, $P<0.01$

表3 两组ARDS、MODS的发生率和病死率的比较(例%)

组别	n	ARDS	MODS	死亡
观察组	28	3(10.7)	0	1(3.6)
对照组	20	8(40.0)	5(25.0)	7(35.0)

两组比较均 $P<0.05$

治疗前两组 PaO_2 、RR、OI、胸片评分比较差异无统计学意义($P>0.05$), 治疗第3、7、14天两组的 PaO_2 、OI和胸片评分均升高, RR则降低。观察组治疗第7、14天的 PaO_2 和胸片评分较对照组高, 而治疗第7天时RR较对照组低, 治疗第3、7天的OI则较对照组高($P<0.05$)。详见表4。

3 讨论

ALI为SAP常见的严重并发症, 是造成SAP患者死亡的原因之一。SAP患者肺内多形核白细胞聚集, 过度激活, 炎性反应放大, 形成瀑布级联反应, 损伤肺泡上皮细胞和肺血管内皮细胞, 引起肺水肿、肺部血管通透性增加, 最终发展为ALI^[6]。

本研究显示, 观察组治疗总有效率96.4%, 高于对照组的65.0%, ARDS、MODS发生率和病死率低于对照组($P<0.05$ 或0.01), 提示依达拉奉联合乌司他丁可增强治疗SAP患者肺损伤的效果。因乌司他丁能抑制蛋白酶, 清除氧自由基, 减轻炎症反应, 而依达拉奉能有效清除自由基, 减轻肺组织膜脂质过氧化和肺水肿, 故二者联用能减轻肺损伤, 保护肺功能。乌司他丁是自尿液中分离的糖蛋白, 为蛋白酶抑制剂, 可抑制巯基酶、纤溶酶、胰蛋白酶、透明质酸酶、丝氨酸蛋白酶等多种酶, 并可减少溶酶体酶释放, 清除氧自由基。研究指出, 乌司他丁可抑制多形核白细胞聚集、激活, 减少炎性因子产生, 保护肺功能^[7]。孔繁静^[8]研究发现, 乌司他丁治

表4 两组PaO₂、RR、OI和胸片评分的比较

组别	时间	n	PaO ₂ /mmHg	RR/(次/min)	OI/mmHg	胸片评分 ($\bar{x} \pm s$)
观察组	治疗前	28	70.84±5.79	27.17±3.18	217.69±14.33	1.08±0.25
	治疗第3天	27	76.87±6.34 ^a	24.43±2.76 ^a	254.91±16.82 ^{ab}	1.87±0.59 ^a
	治疗第7天	27	94.81±7.85 ^{ab}	19.57±2.29 ^{ab}	322.73±25.80 ^{ab}	2.69±0.64 ^{ab}
	治疗第14天	27	88.20±7.84 ^{ab}	17.40±1.88 ^a	334.68±27.65 ^a	3.27±0.70 ^{ab}
对照组	治疗前	20	70.62±5.67	26.84±3.09	219.72±14.67	1.12±0.28
	治疗第3天	17	73.60±6.08	23.76±2.89 ^a	237.60±17.94 ^a	1.75±0.52 ^a
	治疗第7天	15	78.74±6.37 ^a	21.32±2.34 ^a	261.05±19.43 ^a	2.21±0.57 ^a
	治疗第14天	13	82.52±7.41 ^a	18.76±2.19 ^a	330.88±22.14 ^a	2.76±0.63 ^a

与本组治疗前比较: ^aP<0.05; 与同期对照组比较: ^bP<0.05

疗SAP患者可改善其全身炎症反应, 提高治疗效果, 降低病死率。依达拉奉是一种自由基清除剂, 能捕获羟自由基, 抑制自由基大量合成。依达拉奉用于肺部缺血可降低血浆丙二醛水平, 抑制肺组织超氧化物歧化酶消耗, 减轻膜脂质过氧化, 缓解肺组织水肿^[9-10]。乌司他丁与依达拉奉联用, 可产生协同作用, 抑制氧自由基、炎性因子以及其他细胞因子间的网络式瀑布效应, 减轻肺损伤。杨坤等^[11]研究显示, 依达拉奉治疗SAP患者可抑制炎症反应和氧化应激。本研究结果显示, 观察组治疗第7、14天后的PaO₂和胸片评分均高于对照组, 治疗第7天的RR低于对照组, 治疗第3、7天的OI高于对照组($P<0.05$), 提示依达拉奉联合乌司他丁治疗SAP患者肺损伤, 可改善患者的呼吸频率、血气指标和氧合指标。

综上所述, 依达拉奉联合乌司他丁治疗SAP患者肺损伤, 可增强治疗效果, 保护肺组织, 降低ARDS、MODS的发生率和病死率。

参考文献:

- [1] 黄凯涛, 黄潮添, 郑镇森. 早期和延迟肠内营养治疗急性重症胰腺炎的疗效比较[J]. 广东医学院学报, 2016, 34(2): 175-178.
- [2] 叶高峰. 清胰汤联合乌司他丁对重症急性胰腺炎并发肺损伤患者的疗效研究[J]. 中华全科医学, 2016, 14(5): 872-874.
- [3] 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]. 中华肝胆外科杂志, 2015, 21(1): 1-4.
- [4] 王振宁, 卢晓敏. 谷氨酰胺治疗急性重症胰腺炎患者的疗效及对炎性细胞因子与肝功能的影响[J]. 医学综述, 2016, 22(12): 2434-2437.
- [5] 张康胜, 邹明智, 李艳, 等. 依达拉奉联合乌司他丁对治疗急性重症胰腺炎患者肺损伤的保护作用[J]. 黑龙江医学, 2017, 41(6): 530-532.
- [6] 刘乐伟, 白永愉, 黄新策, 等. 热休克蛋白27在垂盆草提取物改善大鼠重症急性胰腺炎相关的肺损伤中的作用[J]. 肝胆胰外科杂志, 2015, 27(1): 26-29.
- [7] 吕昊泽, 吕宁宁, 刘仲祥. 生长抑素联合乌司他丁应用于重症急性胰腺炎患者治疗对其血清炎性因子的影响[J]. 中国实验诊断学, 2016, 20(8): 1315-1317.
- [8] 孔繁静. 乌司他丁对重症急性胰腺炎全身炎症反应的抑制作用及对疗效的影响[J]. 山西医药杂志, 2015, 44(1): 27-29.
- [9] 李玉鹏, 刘斌, 邢成文. 尤瑞克林联合依达拉奉治疗对急性脑梗死患者脑血流动力学的影响及其安全性[J]. 中国医药, 2017, 12(9): 1348.
- [10] 王建兴, 李群英. 依达拉奉联用奥曲肽治疗急性胰腺炎临床疗效观察[J]. 西部医学, 2015, 27(9): 1399-1402.
- [11] 杨坤, 赵景成. 依达拉奉防治急性重症胰腺炎所致急性肾损伤的临床观察[J]. 临床急诊杂志, 2016, 17(8): 618-620.