

• 临床检验研究论著 •

乌司他丁联合丹参对重症急性胰腺炎患者血清 TNF- α 、IL-10 的影响

李慧敏¹, 吕慧慧²

(徐水县人民医院: 1. 内一科; 2. 检验科, 河北徐水 072550)

摘要:目的 评价乌司他丁、丹参联合用药对重症急性胰腺炎(SAP)时血清肿瘤坏死因子-a(TNF-a)、白细胞介素-10(IL-10)的影响,从而了解乌司他丁、丹参联合用药对SAP的临床疗效。方法 将68例SAP患者随机分为治疗组(34例)和对照组(34例),对照组仅采用西医综合治疗,治疗组在西医综合治疗基础上加用乌司他丁及丹参注射液。检测治疗前及治疗后1、3、6、10 d两组血清TNF- α 、IL-10水平,并观察两组的治疗有效率;白细胞、血淀粉酶恢复时间;腹痛缓解时间及平均住院时间。结果 治疗后两组白细胞、血淀粉酶、腹痛缓解时间及平均住院时间四项指标均有所恢复,但是治疗组恢复时间较对照组明显缩短($P < 0.01$)。两组TNF- α 水平较治疗前明显下降($P < 0.01$);IL-10水平较治疗前明显增高,而治疗组较对照组变化更明显($P < 0.01$)。结论 应用乌司他丁、丹参治疗急性胰腺炎,能抑制TNF- α 分泌,上调IL-10水平,对SAP具有良好的治疗作用。

关键词:胰腺炎; 肿瘤坏死因子 α ; 白细胞介素10

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.08.022

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)08-0962-02

The effect of UTI and Salvia on the serum levels of tumor necrosis factor-a(TNF-a), interleukin -10(IL-10) of patients with severe acute pancreatitis

Li Huimin¹, Lv Huihui²

(1. Department of Internal Medicine 1; 2. Department of Clinical Laboratory, Xushui County People's Hospital, Xushui, Hebei 072550, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of ulinastatin and salvia miltiorrhiza on the serum levels of tumor necrosis factor-a(TNF-a), interleukin -10(IL-10) of patients with severe acute pancreatitis(SAP), and to study the clinical efficacy of ulinastatin combination with salvia of patients with SAP. **Methods** 68 patients with SAP were randomly divided into treatment group(34 cases) and control group(34 cases), the control group using only comprehensive treatment of western medicine, traditional Chinese medicine and western medicine therapy in the treatment group based on the use ulinastatin and salvia miltiorrhiza injection. Test before treatment and after treatment 1, 3, 6, 10 d, serum TNF- α , IL-10 levels and the efficiency of treatment were observed; white blood cells, blood amylase recovery time; pain relief time and the average length of stay. **Results** After treatment, the white blood cells, serum amylase, abdominal pain, ease the time and the average length of stay by four parameters were restored, but the recovery time in patients treated with even more significant, than the control group was significantly shorter($P < 0.01$). Compared to before treated, in both of the two groups, the levels of serum TNF-a decreased significantly($P < 0.01$). IL-10 increased significantly after treating, but changes of treated group were more significant($P < 0.01$). **Conclusion** Application ulinastatin combination with salvia miltiorrhiza treatment of acute pancreatitis can decreases serum levels of TNF-a and increases IL-1, and have favorable treatment effect on patient with SAP.

Key words: pancreatitis; tumor necrosis factor-alpha; interleukin-10

重症急性胰腺炎(SAP)是临床上较为常见的急腹症,起病急、进展快,发病机制尚不清楚。近年来相关研究显示白细胞介素-10(IL-10)、肿瘤坏死因子-a(TNF-a)在急性胰腺炎中起着重要作用。IL-10、TNF-a是炎症反应的重要调节剂^[1-2]。IL-10能够抑制细胞免疫应答,还能提高TNF-a活性。TNF-a与IL-10有着协同作用,能介导对SAP组织的破坏^[3-4]。乌司他丁及丹参是临床中中西医结合治疗SAP最常用的药物,本研究探讨其联合作用治疗SAP的效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2009年8月至2010年9月本院收治SAP患者68例,所有患者随机分为治疗组和对照组:治疗组34例,男18例,女16例,年龄20~45岁,平均年龄为(35.1 \pm 9.3)岁,病程2~28h;对照组34例,男20例,女14例,年龄22~43岁,平均年龄为(34.3 \pm 9.1)岁,病程1~28h。诊断均符合2003年《急性胰腺炎诊治指南》的标准^[5],且均排除其他

感染性疾病及心血管疾病,女性患者均排除妊娠或者哺乳期,均征得患者同意用药。两组一般情况比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法 两组均给予常规治疗,持续胃肠减压、禁食水、补充血容量、预防性应用抗菌药物、抑制酶液及胃酸分泌等。在此基础上治疗组加用丹参注射液20 mL加10%葡萄糖注射液250 mL,(1次/天)静滴;乌司他丁每天3次,每次30万U溶于5%葡萄糖水250 mL中静脉滴注。疗程均为7 d。

1.3 疗效判定标准 参照《中药新药治疗急性胰腺炎的临床研究指导原则》分为痊愈、显效、有效、无效。

1.4 统计学处理 计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间均数的比较采用t检验。计数资料的比较采用 χ^2 检验,所有数据均通过SPSS13.0软件统计分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组总有效率比较 治疗后对照组患者总有效率为

76.47%，其中痊愈 12 例、显效 6 例、有效 8 例；治疗组总有效率 94.11%，其中痊愈 17 例、显效 9 例、有效 9 例，两者比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 1 两组患者治疗前后血清 TNF- α 和 IL-10 水平变化比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/L)

组别	n		治疗前	治疗后		
				3 d	6 d	10 d
治疗组	34	TNF- α	468.35 \pm 31.36	315.12 \pm 40.36*	254.31 \pm 30.25*	160.65 \pm 51.12*
		IL-10	55.41 \pm 15.02	75.05 \pm 19.46*	87.63 \pm 19.98*	98.67 \pm 15.82*
对照组	34	TNF- α	475.63 \pm 33.01	368.23 \pm 41.01	312.56 \pm 26.73	259.67 \pm 32.18
		IL-10	49.31 \pm 13.80	55.24 \pm 17.31	62.40 \pm 19.02	67.24 \pm 14.38

*: $P < 0.01$, 与治疗前和对照组比较。

表 2 两组患者临床恢复时间的指标比较 ($\bar{x} \pm s$, d)

组别	n	白细胞恢复正常	血淀粉酶恢复正常	腹痛缓解时间	住院时间
治疗组	34	4.98 \pm 2.36*	5.12 \pm 1.43*	4.13 \pm 1.02*	13.67 \pm 2.61*
对照组	34	8.01 \pm 1.26	8.19 \pm 2.01	6.82 \pm 0.81	21.03 \pm 3.05

*: $P < 0.01$, 与对照组比较。

3 讨 论

SAP 是一种病情险恶、并发症多、病死率较高的急腹症，占整个急性胰腺炎的 10%~20%，具有发病急骤、进展快、炎症不能自限等特点^[6-10]。重症胰腺炎的病情较为复杂，目前其具体的发病机制仍不明确^[11-13]。临床上在禁食、胃肠减压、维持水电解质酸碱平衡、止痛、营养支持、抗菌药物应用等常规治疗的基础上，单独使用生长抑素效果相对较差^[14]。本院采取血必净、丹参联合用药治疗 SAP，取得良好疗效。

目前认为血清 TNF- α 是导致胰腺及胰外器官组织释放其他炎症介质的重要启动因子^[15]，它与 SAP 的严重程度密切相关。IL-10 能显著减轻胰腺组织的炎症程度，降低血淀粉酶水平。有研究者在相似的动物模型上还发现 IL-10 能降低胰腺组织 TNF- α mRNA 水平，IL-10 减轻胰腺组织炎症的主要机制在于抑制单核细胞因子的分泌^[16-17]。乌司他丁是从健康成年男性新鲜尿液分离出的一种糖蛋白，是一种广谱蛋白酶抑制剂，它可以抑制胰蛋白酶、糜蛋白酶和其他丝氨酸蛋白酶，中性粒细胞弹性蛋白酶，透明质酸酶等的活性，具有抑制炎症介质的过度释放，改善微循环和组织灌注等重要的药理作用，调节各个脏器的循环功能障碍^[18-19]，因而可以降低感染过程中的病理损害，保护组织修复。丹参为活血化瘀、抗氧化类中药，能保护血管内皮细胞，抑制炎症细胞、血小板的黏附聚集，抑制血管通透性；在常压下增加组织耐缺氧能力，改善血液流变性，降低血液黏稠度，增加胰腺血流量及组织灌注量；减少胰酶释放，减轻胰腺病变，是临床上中西医结合治疗 SAP 最常用的药物。

本研究使用乌司他丁、丹参联合治疗 SAP 结果表明：与治疗前比较，治疗后两组血清 TNF- α 水平显著降低，血清 IL-10 水平明显增高。两组患者白细胞、血淀粉酶、腹痛缓解时间及平均住院时间比较治疗组更为显著，治疗组患者的恢复时间较对照组明显缩短。综上所述，乌司他丁、丹参联合治疗重症 SAP 的临床效果明显，可以使患者的病死率显著降低，住院时间明显缩短，治愈率明显提高，值得临床使用与推广。

2.2 两组患者治疗前后血清 TNF- α 和 IL-10 水平变化比较 见表 1。

2.3 两组患者临床恢复时间的指标比较 见表 2。

参考文献

- [1] Kobayashi M, Squires GR, Mousa A, et al. Role of interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha in matrix degradation of human osteoarthritic cartilage [J]. *Arthritis Rheum*, 2005, 52 (1): 128-135.
- [2] Penninx BW, Abbas H, Ambrosius W, et al. Inflammatory markers and physical function among older adults with knee osteoarthritis [J]. *J Rheumatol*, 2004, 31(10): 2027-2031.
- [3] Takagishi K, Maeda K, Goso Y, et al. Absence of immunity to type II collagen and proteoglycan in osteoarthritic C57BL mice [J]. *Inflamm Res*, 1995, 44(5): 222-226.
- [4] Botha-Scheepers S, Watt I, Slagboom E, et al. Innate production of tumour necrosis factor alpha and interleukin 10 is associated with radiological progression of knee osteoarthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2008, 67(8): 1165-1169.
- [5] 王雨田, 陈岳祥. 《中国急性胰腺炎诊治指南(草案)》解读 [J]. *中国实用内科杂志*, 2009, 29(4): 317-319.
- [6] 张圣道, 雷若庆. 重症急性胰腺炎的诊治方案及发展趋势 [J]. *中华肝胆外科杂志*, 2004, 10(4): 219-220.
- [7] Li HP, Huang YJ, Chen X. Acute pancreatitis in pregnancy: a 6-year single center clinical experience [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2011, 124(17): 2771-2775.
- [8] 刘卫军. 生长抑素联合早期肠内营养治疗重症急性胰腺炎 32 例临床观察 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2011, 25(4): 388-389.
- [9] Somasekar K, Foulkes R, Morris-Stiff G, et al. Acute pancreatitis in the elderly - Can we perform better [J]. *Surgeon*, 2011, 9(6): 305-308.
- [10] Zhou WC, Li YM, Zhang H, et al. Therapeutic effects of endoscopic therapy combined with enteral nutrition on acute severe biliary pancreatitis [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2011, 124(19): 2993-2996.
- [11] 侯绪争. 急性重症胰腺炎临床治疗研究 [J]. *吉林医学*, 2013, 34(2): 235.
- [12] Mishreki AP, Bowles MJ. A case of widespread aortic thrombosis secondary to acute severe pancreatitis [J]. *Ann R Coll Surg Engl*, 2011, 93(4): e17-18.
- [13] Di Fabio F, Abu Hilal M, Johnson CD. Acute pancreatitis: mild, severe or potentially fatal [J]. *Pancreatol*, 2011, 11(4): 373-375.
- [14] 廖章元. 重症急性胰腺炎的早期手术治疗体会(附 12 例报告) [J]. *广西医学*, 2005, 27(6): 918-919.
- [15] 张建新, 秦新裕, 党胜春, 等. 急性坏死性胰腺炎(下转第 965 页)

表 2 2009 年 1 月至 2012 年 6 月尿肠球菌和粪肠球菌对 7 种抗菌药物的耐药率 (%)

抗菌药物	2009 年		2010 年		2011 年		2012 年	
	尿肠球菌	粪肠球菌	尿肠球菌	粪肠球菌	尿肠球菌	粪肠球菌	尿肠球菌	粪肠球菌
青霉素 G	100.0	20.3	99.0	21.5	98.5	11.2	90.5	7.7
万古霉素	0.0	0.0	8.0	0.0	13.7	0.0	9.5	0.0
高含量庆大霉素	80.0	40.5	82.0	39.1	73.0	46.3	61.9	28.6
呋喃妥因	59.6	0.0	61.9	0.0	30.5	2.37	21.4	0.0
四环素	19.3	81.5	16.7	83.3	21.9	90.0	22.2	88.9
利奈唑胺	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
替考拉宁	0.0	0.0	2.0	0.0	2.3	0.0	4.8	0.0

3 讨论

本院 4 年来临床分离的肠球菌属占革兰阳性球菌的检出率仅次于金黄色葡萄球菌,位居第二,与卢希平等^[3]报道的医院感染肠球菌属的分布情况相似,已成为常见的医院感染病原菌之一。本次调查中肠球菌引起的感染依次是泌尿系感染、呼吸道感染、菌血症、腹腔感染等,其中尿液标本占 72.7%。对于泌尿系感染,有报道认为肠球菌属是仅次于大肠埃希氏菌的病原菌,居泌尿系感染菌的第二位^[4],因此,在泌尿系统感染时,应考虑肠球菌感染的可能性,选择合适的药物进行治疗。另外,8.2%的肠球菌属来源于呼吸道标本,位居本组标本第二位,提示肠球菌属引起的呼吸道感染不容忽视。临床分离的肠球菌属主要为尿肠球菌和粪肠球菌,尿肠球菌的检出率略高于粪肠球菌。

肠球菌属虽然是自然环境中细菌,对人体致病性不强,但该菌在临床的检出率不断上升,由于其细胞壁厚,且具有对多种抗菌药物呈天然和对药物性易获得,易传递的特性^[5],往往给临床治疗带来困难。尿肠球菌和粪肠球菌对万古霉素、利奈唑胺、替考拉宁的耐药性差异无统计学意义,对其他抗菌药物的耐药性均有明显差异,因此,肠球菌属的鉴定必须准确到种,才能对临床治疗提供有效地实验室资料。粪肠球菌对万古霉素无一例耐药,而尿肠球菌对万古霉素的耐药率近几年有明显增加趋势,由 2009 年的 0.0% 增加至 2011 年的 13.7%。自 20 世纪 70 年代出现了耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌(MRSA)感染后,临床上选用万古霉素治疗的频率增加,导致耐万古霉素肠球菌(VRE)形成;由于肠球菌属对万古霉素敏感率高,VRE 的出现给临床治疗带来很大困难,使感染很难控制^[6],从而提示临床在应用万古霉素时应慎重选择,避免万古霉素的过度使用,预防和控制 VRE 的产生和扩散。尿肠球菌和粪肠球菌对利奈唑胺有高度敏感性,未发现耐药菌株,可能与利奈唑胺在国内应用实践较短有关。

尿肠球菌对青霉素 G 和高含量庆大霉素的耐药率明显高于粪肠球菌,而尿肠球菌对四环素类抗菌药物的耐药性却低于

粪肠球菌。这可能与粪肠球菌针对四环素耐药的 tetM 基因含量比尿肠球菌高有关,肠球菌属可以通过获得 tetM 基因表达核糖体保蛋白,使其免受四环素类抗菌药物的作用^[7],所以,对于尿肠球菌感染选择四环素是最理想的药物。尿肠球菌和粪肠球菌对呋喃妥因的耐药率也有显著差异,粪肠球菌对呋喃妥因有高度敏感性,提示,呋喃妥因可作为泌尿系感染经验用药的首选,特别是粪肠球菌引起的感染,与 $\beta 2$ 内酰胺类抗菌药物联合使用能起到很好的治疗作用^[8]。

肠球菌属可在长期低剂量接触抗菌药物后使肠球菌产生耐药性变异,形成耐药菌株。随着 VRE 的出现,应引起实验室和临床的高度重视,同时要加强医院感染监控及耐药机制的研究,减少肠球菌属感染和耐药性肠球菌株的形成。

参考文献

- [1] 杨青,俞云松,倪语星,等. 2010 年中国 CHINET 肠球菌属细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志,2012,12(2):92-97.
- [2] 姜梅杰,孙启英,刘广丽,等. 2007~2009 年尿肠球菌及粪肠球菌的耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志,2011,21(9):1889-1891.
- [3] 卢希平,楼丽君,李国刚,等. 医院感染肠球菌属的分布及耐药性[J]. 中华医院感染学杂志,2012,22(19):4369-4371.
- [4] 王琳琳,杨晓燕,李刚,等. 肠球菌属感染的临床分布及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志,2011,21(5):1043-1045
- [5] 刘利. 287 株肠球菌的临床分布特征和耐药性分析[J]. 重庆医学,2011,40(10):998-999.
- [6] 薛文英,宋志春,马冬媛. 肠球菌属感染临床特点及耐药性研究[J]. 中国消毒学杂志,2008,25(4):379-381.
- [7] 宋春光,李军,杨亚平,等. 老年患者肠球菌属感染的临床分布及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志,2012,22(17):3868-3870.
- [8] 杨自副,王艳,蒋洁哈,等. 166 株肠球菌属的临床分布及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志,2010,20(8):1160-1162.

(收稿日期:2012-11-09)

(上接第 963 页)

大鼠血清 TNF- α 、IL-10 的动态变化及意义[J]. 山东医药,2005,45(36):11-12.

[16] Ho YP, Chiu CT, Sheen IS, et al. Tumor necrosis factor- α and interleukin-10 contribute to immunoparalysis in patients with acute pancreatitis[J]. Hum Immunol, 2011, 72(1):18-23.

[17] 贾玉杰, 裴德恺. 急性重症胰腺炎病因和发病机理的研究进展

[J]. 实用外科杂志,1992,12(12):655-658.

[18] 刘奇志. 乌司他丁联合奥曲肽治疗重症急性胰腺炎 56 例[J]. 临床医学,2009,29(8):25-26.

[19] 雷建林,郭焱雄,刘翼,等. 乌司他丁对重症急性胰腺炎肺损伤的保护作用[J]. 医学临床研究,2009,26(10):1906-1908.

(收稿日期:2012-11-09)