

- 8 (1) : 70-72.
- [3] 罗小平, 刘铜林. 儿科疾病诊疗指南 [M]. 3 版. 北京: 科学出版社, 2014.
- [4] 周莉, 黎鹏. 乳酸亚铁糖浆联合饮食干预治疗小儿缺铁性贫血的效果及对免疫功能的影响 [J]. 临床医学研究与实践, 2022, 7 (33) : 109-111.
- [5] 刘皓, 许屹峰. 生血宁片联合蛋白琥珀酸铁口服溶液治疗小儿缺铁性贫血的疗效观察 [J]. 中国处方药, 2021, 19 (12) : 88-90.
- [6] 伍玉梅, 文川. 双歧杆菌三联活菌联合蛋白琥珀酸铁治疗小儿营养性缺铁性贫血的临床疗效 [J]. 川北医学院学报, 2021, 36 (8) : 1072-1075.
- [7] 漆腾飞. 蛋白琥珀酸铁口服溶液治疗小儿缺铁性贫血的临床疗效及其安全性 [J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14 (27) : 127-129.
- [8] 闫杨. 参苓白术散联合捏脊疗法治疗小儿缺铁性贫血临床观察 [J]. 光明中医, 2021, 36 (23) : 3999-4001.
- [9] 李雯, 龚育红. 琥珀酸亚铁治疗小儿缺铁性贫血的临床观察 [J]. 中外医学研究, 2021, 19 (6) : 15-17.
- [10] 向明丽, 王颖超, 麻彦, 等. 小儿生血糖浆联合蛋白琥珀酸铁口服溶液治疗小儿缺铁性贫血的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2020, 35 (11) : 2163-2167.
- [11] 苏雁, 方拥军, 何丽雅, 等. 蛋白琥珀酸铁口服溶液与富马酸亚铁混悬液治疗小儿缺铁性贫血的疗效观察 [J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2020, 25 (4) : 200-205.
- [12] 郭杰, 董慎山. 小儿缺铁性贫血患者应用蛋白琥珀酸铁口服溶液对提高患儿自身免疫功能的影响 [J]. 中华养生保健, 2020, 38 (4) : 57-59.
- [13] 孙文君, 王永慧. 乳酸亚铁糖浆治疗小儿缺铁性贫血的临床效果 [J]. 中国当代医药, 2020, 27 (15) : 157-159.
- [14] 梁志超, 李小英, 张鑫, 等. 健脾生血颗粒治疗儿童缺铁性贫血的临床研究 [J]. 药物评价研究, 2020, 43 (4) : 747-750.
- [15] 班克创, 邹金林, 严有敏. 蛋白琥珀酸铁和硫酸亚铁治疗小儿缺铁性贫血的效果比较 [J]. 实用临床医学, 2019, 20 (6) : 56-58.

[文章编号] 1007-0893(2024)02-0114-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2024.02.033

## 乌司他丁对急性胰腺炎患者血管内皮功能及胰腺微循环的影响

史卫亮 徐涛 岳志城

(洛阳市中心医院, 河南 洛阳 471000)

**[摘要]** 目的: 探究急性胰腺炎患者应用乌司他丁的效果及其对胰腺微循环、血管内皮功能和氧化应激损伤的影响。方法: 选择 2021 年 7 月至 2023 年 7 月洛阳市中心医院诊治的 123 例急性胰腺炎患者, 采用随机抽签法分为基础组 (61 例) 和研究组 (62 例)。基础组行超声引导下腹腔穿刺置管引流等基础治疗, 研究组加用乌司他丁治疗。治疗 1 周后, 比较两组患者症状与体征改善时间、胰腺微循环指标、血管内皮功能指标、氧化应激损伤水平、并发症发生情况。结果: 研究组患者恶心呕吐、腹胀、腹痛改善时间均短于基础组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗 1 周后, 研究组患者血流容积 (BV)、血流量 (BF) 高于基础组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗 1 周后, 研究组患者血管内皮生长因子 (VEGF)、血管性假血友病因子相关抗原 (vWF:Ag) 水平低于基础组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗 1 周后, 研究组患者一氧化氮 (NO) 水平高于基础组, 内皮素 (ET)-1 水平低于基础组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。两组患者并发症发生率比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。结论: 急性胰腺炎患者在基础治疗基础上应用乌司他丁可有效改善其胰腺微循环、血管内皮功能和氧化应激损伤情况, 促进其症状与体征的改善。

**[关键词]** 急性胰腺炎; 乌司他丁; 血管内皮功能; 胰腺微循环

**[中图分类号]** R 657.5<sup>+</sup>1 **[文献标识码]** B

**[收稿日期]** 2023 - 10 - 30

**[作者简介]** 史卫亮, 男, 主治医师, 主要研究方向是急诊。

急性胰腺炎是一种因胰腺局部出现病理性改变, 激活炎症链式反应引发全身性的细胞因子和炎症介质级联反应, 表现为上腹部持续、剧烈疼痛的常见急腹症, 患者可同时存在发热、呕吐、腹胀、意识改变等表现, 病情进展迅速, 严重时可危及生命<sup>[1]</sup>。对于重症患者, 临床多采取介入、外科手术以及药物治疗等, 超声引导下腹腔穿刺置管引流是临床在该病急性发作期常用姑息疗法, 可安全、迅速地控制病情, 具有简便、微创等优点<sup>[2]</sup>。但该疗法对患者炎症反应过度激活状态改善效果有限, 故联合可有效控制该病患者炎症反应的药物对治疗和预后改善具有积极作用<sup>[3]</sup>。乌司他丁作为一种可抑制糜蛋白酶、胰蛋白酶以及多种脂质、糖类和蛋白水解酶活性的广谱酶抑制剂, 可对急性胰腺炎患者全身及局部炎症反应进行有效控制, 在指南中被作为早期治疗推荐药物<sup>[4]</sup>。有学者指出<sup>[5]</sup>, 急性胰腺炎的发展与发生和胰腺微循环障碍、血管内皮损伤等关系紧密, 在对患者组织、器官血液灌流进行改善的同时采用乌司他丁辅助治疗可能会有利于其氧化应激状态和微循环障碍的改善, 故本研究探讨乌司他丁应用于急性胰腺炎患者对其胰腺微循环、血管内皮功能和氧化应激损伤的影响, 具体报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择 2021 年 7 月至 2023 年 7 月洛阳市中心医院诊治的 123 例急性胰腺炎患者, 采用随机抽签法分为基础组 (61 例) 和研究组 (62 例)。基础组患者男性 35 例, 女性 26 例, 病因: 酒精性 14 例, 高脂血症性 8 例, 胆源性 28 例, 其他 11 例; 发病时长 ( $19.63 \pm 4.61$ ) h; 年龄 29 ~ 57 岁, 平均 ( $45.84 \pm 5.68$ ) 岁。研究组患者男性 33 例, 女性 29 例, 病因: 酒精性 18 例, 高脂血症性 6 例, 胆源性 26 例, 其他 12 例; 发病时长 ( $20.03 \pm 4.73$ ) h; 年龄 30 ~ 59 岁, 平均 ( $46.12 \pm 5.57$ ) 岁。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准 (20210608)。

### 1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 (1) 均满足急性胰腺炎有关诊断<sup>[6]</sup>, 经血、尿淀粉酶、影像和症状诊断后确诊; (2) 发病时间  $< 48$  h, 初次发病, 住院 1 周以上; (3) 患者家属知情并同意本研究。

1.2.2 排除标准 (1) 伴其他严重感染者; (2) 近期有抗凝、免疫治疗或激素使用史者; (3) 伴免疫、凝血或结缔组织相关疾病者; (4) 胆源性胰腺炎; (5) 伴肾功能严重损害、恶性肿瘤等重大疾病者; (6) 中途退出及死亡者; (7) 治疗及用药禁忌证者等。

### 1.3 方法

1.3.1 基础组 行超声引导下腹腔穿刺置管引流等基础治疗。引流方法: 仰卧, 镇静镇痛后, 穿刺入路在超声引导下定位后实施穿刺, 期间对穿刺深度、方向以及角度实时监测和调整, 并将引流管顺势推入积液最深处, 确定位置正确后以双针固定, 将 0.9% 氯化钠注射液 (四川科伦药业股份有限公司, 国药准字 H20056626) 自进气孔引入, 并将坏死组织和脓性物质吸出, 冲洗干净并进行引流。并进行抑酸、减压、常规禁食、禁饮、营养支持等措施。

1.3.2 研究组 加用乌司他丁 (广东天普生化医药股份有限公司, 国药准字 H20040476) 治疗, 将 50 mL 0.9% 氯化钠注射液与 20 万 IU 乌司他丁混匀, 微泵持续注射 (1 h 内完成), 每日 2 次。

### 1.4 观察指标

治疗 1 周后, 观察两组患者症状与体征改善时间、胰腺微循环指标、血管内皮功能指标、氧化应激损伤水平、并发症发生情况。(1) 症状与体征改善时间。统计并比较两组患者恶心呕吐、腹胀及腹痛等体征和症状改善时间。(2) 胰腺微循环指标。使用计算机断层扫描 (computer tomography, CT) 在入院时及治疗 1 周后扫描患者胰腺灌注情况, 以血流容积 (blood volume, BV) 和血流量 (blood flow, BF) 参数评价其胰腺微循环情况。

(3) 血管内皮功能指标。于患者入院时及治疗 1 周后取 5 mL 晨起静脉血 (空腹), 以  $3000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$  转速, 离心半径 10 cm, 离心处理 10 min, 采用酶联免疫吸附试验 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 测定其上清液中血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、血管性假血友病因子相关抗原 (von Willebrand Factor antigen, vWF:Ag) 水平。(4) 氧化应激损伤水平。于患者入院时及治疗 1 周后, 以反射免疫法测定患者血清一氧化氮 (nitric oxide, NO), 以 ELISA 测定内皮素 (endothelin, ET)-1 水平。(5) 并发症。记录两组患者治疗 1 周期间急性肾损伤、胰腺囊肿、多器官功能障碍、全身炎症反应综合征等并发症发生情况。

### 1.5 统计学分析

采用 SPSS 25.0 软件进行数据处理, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用  $t$  检验, 计数资料用百分比表示, 采用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者症状与体征改善时间比较

研究组患者恶心呕吐、腹胀、腹痛改善时间均短于基础组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

表1 两组患者症状与体征改善时间比较 ( $\bar{x} \pm s, d$ )

组别	n	恶心呕吐改善时间	腹胀改善时间	腹痛改善时间
基础组	61	4.52 ± 1.01	4.88 ± 0.62	6.03 ± 1.03
研究组	62	3.30 ± 0.95 <sup>a</sup>	3.14 ± 0.58 <sup>a</sup>	4.09 ± 0.71 <sup>a</sup>

注: 与基础组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.2 两组患者治疗前后胰腺微循环指标比较

治疗1周后, 研究组患者BV、BF高于基础组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表2。

表2 两组患者治疗前后胰腺微循环指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	时间	BV/mL · g <sup>-1</sup>	BF/mL · g <sup>-1</sup> · min <sup>-1</sup>
基础组	61	入院时	76.33 ± 6.62	525.25 ± 62.31
		治疗1周后	106.19 ± 7.83	785.29 ± 80.25
研究组	62	入院时	75.09 ± 6.15	522.56 ± 61.12
		治疗1周后	115.42 ± 8.07 <sup>b</sup>	814.74 ± 81.48 <sup>b</sup>

注: BV—血流量; BF—血容量。  
与基础组治疗1周后比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.3 两组患者治疗前后血管内皮功能指标比较

治疗1周后, 研究组患者VEGF、vWF:Ag水平低于基础组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表3。

表3 两组患者治疗前后血管内皮功能指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	时间	VEGF/pg · mL <sup>-1</sup>	vWF:Ag/%
基础组	61	入院时	154.83 ± 25.64	168.27 ± 22.39
		治疗1周后	330.63 ± 35.49	148.93 ± 21.62
研究组	62	入院时	156.72 ± 26.17	170.51 ± 23.08
		治疗1周后	228.69 ± 31.52 <sup>c</sup>	118.77 ± 20.43 <sup>c</sup>

注: VEGF—血管内皮生长因子; vWF:Ag—血管性假血友病因子相关抗原。  
与基础组治疗1周后比较, <sup>c</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.4 两组患者治疗前后氧化应激损伤水平比较

治疗1周后, 研究组患者NO水平高于基础组, ET-1水平低于基础组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表4。

表4 两组患者治疗前后氧化应激损伤水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	时间	NO/IU · mL <sup>-1</sup>	ET-1/pg · mL <sup>-1</sup>
基础组	61	入院时	4.02 ± 0.59	48.81 ± 5.52
		治疗1周后	5.02 ± 0.61	41.84 ± 4.76
研究组	62	入院时	4.06 ± 0.57	49.14 ± 5.40
		治疗1周后	8.84 ± 0.58 <sup>d</sup>	34.16 ± 4.09 <sup>d</sup>

注: NO—一氧化氮; ET—内皮素。  
与基础组治疗1周后比较, <sup>d</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.5 两组患者并发症发生率比较

两组患者并发症发生率比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表5。

表5 两组患者并发症发生率比较 (例)

组别	n	急性肾损伤	胰腺囊肿	多器官功能障碍	全身炎症反应综合征	总发生/n (%)
基础组	61	2	1	1	2	6(9.84)
研究组	62	3	1	1	1	6(9.68)

## 3 讨论

发生急性胰腺炎的机制多变而复杂, 现多认为与细胞因子和炎症介质过度释放损伤器官及组织、胰腺中多种蛋白酶异常激活、胰腺循环血量下降和微循环障碍使其处于缺血状态, 当腹腔压力降低后血供改善产生再灌注损伤以及炎症反应启动应激防御短期内释放大量氧自由基使胰腺受到损伤等因素有关<sup>[7]</sup>。临床主要采取重症监护精细化治疗、阻断全身炎症反应、肠内营养支持、内环境和电解质平衡纠正等基础治疗, 必要时联合外科或内镜进行积液引流和降低腹腔压力, 对该病进行综合性救治与治疗, 多数患者症状、体征可获得有效缓解, 但上述方法均无法从根本上治疗该病, 预后也不甚理想<sup>[8]</sup>。

有学者指出<sup>[9]</sup>, 氧化应激损伤以及微循环障碍在急性胰腺炎的发展和发生中扮演了重要角色, 早期对急性胰腺炎患者进行救治时就对其炎症和细胞因子以及胰酶的异常释放和激活状态进行积极干预, 对改善其预后和微循环障碍具有积极效果, 本研究显示, 研究组患者恶心呕吐、腹胀、腹痛改善时间均短于基础组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗1周后, 研究组患者BV、BF、NO水平高于基础组, VEGF、vWF:Ag、ET-1水平低于基础组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 说明急性胰腺炎患者接受基础治疗的同时应用乌司他丁可有效降低其氧化应激损伤, 并使其胰腺微循环、血管内皮功能得到改善, 促进症状与体征的快速改善。NO具有扩展动脉, 松弛平滑肌作用, 胰腺炎可阻碍机体正常释放NO, 使胰腺有关动脉舒张受阻, 血供受限, 血小板聚集进而加重微循环障碍和损伤进程。ET-1对胰腺组织供血平衡有重要调节作用, 其水平过高会使胰腺供血血管明显收缩, 引起坏死和微循环障碍。vWF:Ag也具有收缩血管, 加重供血异常效果。VEGF可提高血管通透性, 减少组织微循环灌注加重水肿促进胰腺损伤, 但是其还可促进新血管产生和内皮修复<sup>[10]</sup>。乌司他丁对磷脂酶A、组织蛋白酶、胰蛋白酶等酶的活性有抑制作用, 可减少胰腺相关酶的分泌, 调节细胞膜上多种酶稳定性, 还可改善细胞内外离子交换障碍, 使电解质和有关电生理活动恢复正常, 从而利于胰腺局部血供的提高和受损器官与组织形态和功能的改善、恢复, 其在体内降解后, 产物对机体血液灌流、微循环障碍也有较明显作用, 从而利于患者脏器功能的保护和疾病的治疗<sup>[11]</sup>。乌司他丁还可抑制肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白细胞介素-2等炎症介质的分泌, 阻断与其相关的级联反应, 并且调节NF- $\kappa$ B通路, 减少其介导的凝血障碍和ET损伤进程, 从而有效调节VEGF、vWF:Ag、ET-1和NO等因子水平, 避免胰腺氧化应激损伤和相关酶对自身的溶解, 从而控制并阻断疾病的进展, 与基础治疗联合可系统加强改善血管内皮

和氧化应激损伤的效果，同时提高对患者微循环障碍的改善作用，从而利于血管内皮和脏器功能的保护<sup>[12]</sup>。两组 VEGF 均有所提高，但研究组低于基础组，可能是因为基础治疗和乌司他丁均可使患者胰腺功能和内皮功能得到改善故而 VEGF 整体呈增加状态，但基础治疗可一定程度上清除急性胰腺炎患者血液中的炎症介质，改善电解质紊乱，乌司他丁可与其协同作用，进一步明显加强抑制炎症和改善血流动力学效果，促进血管通透性和组织微循环灌注改善，减轻水肿，故而使得 VEGF 水平相对降低，与樊媛等人研究一致<sup>[13]</sup>。有研究证实<sup>[14]</sup>：急性胰腺炎患者行基础治疗的同时联合乌司他丁可有效控制患者炎症反应，并使其免疫功能得到调节，侧面验证了乌司他丁对急性胰腺炎患者炎症和细胞因子紊乱状态的有效调节作用。本研究中，两组患者并发症发生率比较，差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )，说明急性胰腺炎基础治疗加用乌司他丁不会增加患者并发症发生风险。

综上所述，基础治疗基础上应用乌司他丁治疗急性胰腺炎，患者症状与体征可得到快速改善，并且可以有效调节其胰腺微循环和血管内皮功能，减少氧化应激损伤。本研究证实乌司他丁对急性胰腺炎患者微循环和血管内皮具有明显调节作用，但其具体机制尚未明确，且样本量有限，后期将增加样本纳入量，从药理、病理等方面对其机制进行深入研究，以期为临床提供参考。

#### [参考文献]

- [1] 张霞, 吴玉娟, 梁二丝. 重症急性胰腺炎患者发生院内感染的危险因素及干预措施 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2022, 32 (11): 128-131.
- [2] 郭明, 陈宏吉, 李功科, 等. 乌司他丁联合无创机械通气治疗重症急性胰腺炎并急性呼吸窘迫综合征患者的临床疗效及其对血清炎症因子水平的影响 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27 (9): 65-69.
- [3] 武雪琴, 张婷婷, 王会娟. 乌司他丁联合不同穿刺时机治疗伴有腹腔积液的重症急性胰腺炎疗效及安全性对比 [J].

- 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2023, 18 (2): 224-227.
- [4] 朱立峰, 杨彦伟. 乌司他丁联合奥曲肽结合腹腔穿刺引流术对急性胰腺炎患者的临床效果观察 [J]. 贵州医药, 2023, 47 (7): 1092-1093.
- [5] 彭波, 江从兵, 刘伟. 乌司他丁联合枯草杆菌二联活菌颗粒治疗急性胰腺炎的效果及对临床症状改善、肠黏膜屏障功能的影响 [J]. 临床误诊误治, 2023, 36 (3): 109-112, 117.
- [6] 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组, 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 (2019 年, 沈阳) [J]. 中华消化杂志, 2019, 39 (11): 721-730.
- [7] 汤小龙, 沈沁, 向正国, 等. 乌司他丁对急性胰腺炎患者免疫功能、氧化应激及相关因子水平的影响 [J]. 海南医学院学报, 2019, 25 (3): 197-199, 204.
- [8] 南青, 范超亮, 路伟, 等. 乌司他丁联合无创机械通气对急性胰腺炎合并 ARDS 患者血气分析指标、炎症因子及预后生存的影响 [J]. 临床误诊误治, 2021, 34 (12): 49-53.
- [9] 刘妍君. 通腑解毒汤联合中药保留灌肠及乌司他丁治疗重症急性胰腺炎疗效及对 CRP、HMGB1、SOD 的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30 (19): 2138-2141.
- [10] 李霞, 庄伟, 马冲, 等. 丙氨酰谷氨酰胺辅助乌司他丁治疗重症急性胰腺炎肺损伤的效果及对肺功能、炎症反应、免疫功能的影响 [J]. 中国医药导报, 2022, 19 (7): 92-95.
- [11] 谢欣城, 吴博, 李晓, 等. 乌司他丁、生长抑素联合血必净治疗急性胰腺炎患者的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39 (15): 2135-2139.
- [12] 刘晓荣, 杨金艳. 乌司他丁联合生长抑素治疗重症急性胰腺炎的疗效及对患者血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6、CRP 水平的影响 [J]. 海南医学, 2023, 34 (2): 194-197.
- [13] 龙悦, 赵丹阳, 李宝纯, 等. 基于微波理疗方案分析乌司他丁联合治疗方案在急性胰腺炎患者中的有效性及安全性 [J]. 标记免疫分析与临床, 2023, 30 (3): 452-458.
- [14] 李依, 周平, 邓磊. 乌司他丁联合血液净化治疗老年重症急性胰腺炎合并 MODS 的疗效及对炎症因子的影响 [J]. 临床和实验医学杂志, 2023, 22 (6): 575-579.