

奥曲肽联合早期肠内营养对老年重症急性胰腺炎患者肠黏膜屏障功能、肠道菌群和细胞因子的影响

诸小飞 傅恺 曹婷婷 (湖州市第一人民医院急诊科,浙江 湖州 313000)

〔摘要〕 **目的** 探讨奥曲肽联合早期肠内营养对老年重症急性胰腺炎(SAP)患者肠黏膜屏障功能、肠道菌群和细胞因子影响。**方法** 选择老年SAP患者180例,根据随机表法分为治疗组与对照组,各90例。两组入院采取基础治疗。对照组患者给予早期肠内营养治疗,治疗组在早期肠内营养基础上结合奥曲肽治疗。两组治疗疗程7d。比较两组主要症状和体征恢复时间,血和尿淀粉酶恢复正常时间;治疗前后肠黏膜屏障功能[内毒素、二胺氧化酶(DAO)和D-乳酸]、肠道菌群[肠杆菌、乳杆菌和双歧杆菌]和细胞因子[肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-6和IL-8]变化。**结果** 治疗组老肠鸣音、体温和腹痛恢复正常时间显著短于对照组($P<0.05$)。治疗组血和尿淀粉酶恢复正常时间显著短于对照组($P<0.05$)。两组治疗7d血清内毒素、DAO和D-乳酸水平显著低于治疗前($P<0.05$),且治疗组显著低于对照组($P<0.05$)。两组治疗7d肠杆菌显著低于治疗前,而乳杆菌和双歧杆菌显著高于治疗前($P<0.05$);治疗组治疗7d肠杆菌显著低于对照组,而乳杆菌和双歧杆菌显著高于对照组($P<0.05$)。两组治疗7d血清TNF- α 、IL-6和IL-8水平显著低于治疗前($P<0.05$),且治疗组显著低于对照组($P<0.05$)。**结论** 奥曲肽联合早期肠内营养对老年SAP患者疗效明显,患者肠黏膜屏障功能和肠道菌群改善,且细胞炎性反应减轻。

〔关键词〕 奥曲肽;早期肠内营养;重症急性胰腺炎;肠黏膜屏障功能;肠道菌群;细胞因子

〔中图分类号〕 R576 **〔文献标识码〕** A **〔文章编号〕** 1005-9202(2022)03-0588-03;doi:10.3969/j.issn.1005-9202.2022.03.023

重症急性胰腺炎(SAP)是老年人常见的一种危重急症,具有进展迅速、病情凶险及起病急等特点,调查显示其病死率高达20%~40%,严重威胁老年人生命健康^[1,2]。SAP发生、发展过程中全身炎症反应综合征具有重要作用,且随着SAP病程进展肠道缺氧和缺血可导致肠道屏障功能障碍及肠道通透性增加,造成细菌移位,甚至可发展至多器官功能障碍综合征^[3-5]。因此,采取及时有效的治疗老年SAP方法尤为重要。早期肠内营养不仅可保护肠道屏障功能,且可降低感染并发症^[6]。奥曲肽具有直接保护胰腺实质细胞膜的作用^[7]。本文研究旨在探讨奥曲肽联合早期肠内营养对老年SAP患者肠黏膜屏障功能、肠道菌群和细胞因子影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择湖州市第一人民医院于2020年6月至2021年6月收治的老年SAP患者180例,根据随机表法分为治疗组与对照组,各90例。治疗组年龄61~75岁,平均(67.75 \pm 3.81)岁;男性54例,女性36例;发病至入院时间2~12h,平均(7.84 \pm 1.90)h。对照组年龄60~75岁,平均(67.34 \pm 4.29)岁;男性56例,女性34例;发病至入

院时间2~10h,平均(7.62 \pm 1.76)h。两组一般资料无明显差异($P>0.05$)。

1.2 纳入标准 ①符合《重症急性胰腺炎诊治指南》^[8]关于SAP诊断标准,且经影像学和实验室检查证实;②年龄>60岁;③签订知情同意书。

1.3 排除标准 ①合并胃肠道疾病无法行肠内营养者;②既往有胰腺炎病史者;③合并血液系统疾病、免疫系统疾病者;④恶性肿瘤者;⑤过敏体质者。

1.4 治疗方法 两组入院给予胃肠减压、抗感染、早期液体复苏、维持电解质平衡等。对照组:给予早期肠内营养治疗,具体方法:于入院24~48h内给予肠内营养支持治疗,经X线或胃镜下经鼻腔将营养管置入空肠,注入能全力肠内营养液,保证每日氮量0.2g/(kg·d),热量83.74kJ/(kg·d)。治疗组:在早期肠内营养基础上给予奥曲肽(瑞士诺华制药有限公司;规格:1ml:0.1mg;注册证号H20150364)0.5mg/d+生理盐水250ml中,经微量泵以25 μ g/h的速度持续静脉泵注,每日1次。两组疗程7d。

1.5 观察指标 ①观察两组症状和体征消失时间;②观察两组老年SAP患者血和尿淀粉酶恢复正常时间;③观察两组老年SAP患者肠黏膜屏障功能变化,采集治疗前与治疗7d患者6ml静脉血,离心10min,收集血清,内毒素水平采用鲎试剂法测定,二胺氧化酶(DAO)和D-乳酸水平采用分光光度法

第一作者:诸小飞(1988-),女,主治医师,主要从事急危重症研究。

测定;④观察两组老年 SAP 患者肠道菌群变化;⑤观察两组老年 SAP 患者细胞因子变化,采集 6 ml 静脉血,离心 10 min,收集血清,肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-6 和 IL-8 水平采用酶联免疫吸附试验测定。

1.6 统计学方法 采用 SPSS25.0 软件行 *t* 检验 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组症状和体征消失时间比较 治疗组肠鸣音、体温和腹痛恢复正常时间显著短于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组血、尿淀粉酶恢复正常时间比较 治疗组血和尿淀粉酶恢复正常时间显著短于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 两组症状和体征消失时间比较($\bar{x} \pm s, d, n = 90$)

组别	肠鸣音恢复时间	体温恢复时间	腹痛恢复时间
治疗组	3.08 \pm 1.23	3.27 \pm 1.09	3.49 \pm 0.93
对照组	4.57 \pm 1.38	5.05 \pm 1.46	4.87 \pm 1.21
<i>t/P</i> 值	7.647/ <0.05	9.268/ <0.05	8.579/ <0.05

表 2 两组血、尿淀粉酶恢复正常时间比较($\bar{x} \pm s, d, n = 90$)

组别	血淀粉酶恢复时间	尿淀粉酶恢复时间
治疗组	5.08 \pm 0.86	3.98 \pm 0.82
对照组	6.25 \pm 0.69	5.56 \pm 1.28
<i>t/P</i> 值	10.067/ <0.05	9.861/ <0.05

2.3 两组肠黏膜屏障功能比较 两组治疗 7 d 血清内毒素、DAO 和 D-乳酸水平显著低于治疗前($P < 0.05$);治疗组治疗 7 d 血清内毒素、DAO 和 D-乳酸水平显著低于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组肠黏膜屏障功能比较($\bar{x} \pm s, n = 90$)

组别	内毒素(EU/L)		DAO(U/L)		D-乳酸(mg/L)	
	治疗前	治疗 7 d	治疗前	治疗 7 d	治疗前	治疗 7 d
治疗组	2.07 \pm 0.32	0.72 \pm 0.18 ¹⁾	16.75 \pm 2.39	5.45 \pm 1.09 ¹⁾	12.74 \pm 1.83	5.86 \pm 1.19 ¹⁾
对照组	2.12 \pm 0.34	1.36 \pm 0.29 ¹⁾	16.98 \pm 2.10	8.96 \pm 1.32 ¹⁾	12.90 \pm 1.45	9.74 \pm 1.53 ¹⁾
<i>t/P</i> 值	1.016/ >0.05	17.789/ <0.05	0.686/ >0.05	19.452/ <0.05	0.650/ >0.05	18.990/ <0.05

与治疗前比较:1) $P < 0.05$;下表同

2.4 两组肠道菌群比较 两组治疗 7 d 肠杆菌显著低于治疗前,而乳杆菌和双歧杆菌显著高于治疗前($P < 0.05$);治疗组治疗 7 d 肠杆菌显著低于对照组,而乳杆菌和双歧杆菌显著高于对照组($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 两组细胞因子比较 两组治疗 7 d 血清 TNF- α 、IL-6 和 IL-8 水平显著低于治疗前($P < 0.05$);治疗组治疗 7 d 血清 TNF- α 、IL-6 和 IL-8 水平显著低于对照组($P < 0.05$)。见表 5。

表 4 两组肠道菌群比较($\bar{x} \pm s, \ln/g, n = 90$)

组别	肠杆菌		乳杆菌		双歧杆菌	
	治疗前	治疗 7 d	治疗前	治疗 7 d	治疗前	治疗 7 d
治疗组	7.82 \pm 0.46	5.85 \pm 0.48 ¹⁾	4.43 \pm 0.38	5.89 \pm 0.41 ¹⁾	3.42 \pm 0.37	4.93 \pm 0.51 ¹⁾
对照组	7.79 \pm 0.57	6.71 \pm 0.69 ¹⁾	4.45 \pm 0.47	5.06 \pm 0.46 ¹⁾	3.36 \pm 0.45	4.18 \pm 0.49 ¹⁾
<i>t/P</i> 值	0.389/ >0.05	9.707/ <0.05	0.314/ >0.05	12.779/ <0.05	0.977/ >0.05	10.060/ <0.05

表 5 两组细胞因子比较($\bar{x} \pm s, n = 90$)

组别	TNF- α (pg/ml)		IL-6(pg/ml)		IL-8(μ g/L)	
	治疗前	治疗 7 d	治疗前	治疗 7 d	治疗前	治疗 7 d
治疗组	81.02 \pm 12.35	30.98 \pm 5.64 ¹⁾	178.74 \pm 23.45	98.97 \pm 16.56 ¹⁾	78.85 \pm 8.93	33.28 \pm 5.42 ¹⁾
对照组	79.98 \pm 13.14	49.71 \pm 9.90 ¹⁾	179.89 \pm 20.34	132.12 \pm 27.89 ¹⁾	77.67 \pm 10.76	49.71 \pm 8.98 ¹⁾
<i>t/P</i> 值	0.547/ >0.05	15.595/ <0.05	0.352/ >0.05	9.696/ <0.05	0.801/ >0.05	14.860/ <0.05

3 讨论

SAP 主要是因机体肠内菌群失调、肠道黏膜屏障受损,肠道内毒素、细菌经此进入血液,从而会造成胰腺周围局部炎症反应综合征^[9]。此外,由于 SAP 患者蛋白质分解增强、合成代谢减弱、氧耗增加

而出现负氮失衡,需采取营养支持治疗^[10]。相比于肠外营养,肠内营养可维持肠道正常的免疫、生物及机械屏障功能,从而刺激肠道收缩功能且释放正常的免疫调节因子^[11,12]。同时,SAP 患者采用早期肠内营养可使代谢更加符合生理需求,且胰腺分泌不

会增加。奥曲肽具有多种生理活性,可减少炎症介质的产生、抑制胰酶分泌,缓解内毒素在机体的影响^[13,14]。本研究提示采用奥曲肽联合早期肠内营养可减轻患者主要症状和体征,且可加快血和尿淀粉酶恢复。

内毒素、DAO 和 D-乳酸是评价肠道黏膜屏障功能重要指标。当机体出现肠黏膜屏障功能受损时,则会使细胞内 DAO 释放入血;内毒素是重要的一种监测肠黏膜功能手段,穿透肠黏膜进入血液循环^[15,16]。D-乳酸水平可用来肠道黏膜通透性变化的判断,而当出现肠黏膜功能受损时,则会导致其水平升高^[17]。本研究提示采用奥曲肽联合早期肠内营养可通过降低血清内毒素、DAO 和 D-乳酸水平而改善患者肠道黏膜屏障功能。当肠道菌群失调,则会导致有益菌数量降低,而潜在致病菌大量生长繁殖,而造成肠道黏膜通透性增强及肠道屏障功能受损,导致肠源性感染及肠道菌群移位,最后发展为多器官功能障碍综合征。本研究提示采用奥曲肽联合早期肠内营养可调节肠道菌群。过度炎症反应会导致多脏器受损,同时会加重胰腺炎病情^[18]。TNF- α 、IL-6 和 IL-8 等过量释放则会导致胰腺微循环障碍,同时会造成血管通透性增加,导致了内毒素大量产生加剧,且会胰腺坏死加剧,造成炎症“瀑布样”级联反应^[19,20]。本研究提示采用奥曲肽联合早期肠内营养可通过降低血清 TNF- α 、IL-6 和 IL-8 水平而减轻细胞炎性反应。

综上所述,老年 SAP 患者采用奥曲肽联合早期肠内营养治疗疗效明显,患者肠黏膜屏障功能和肠道菌群改善,且细胞炎性反应减轻。

4 参考文献

- 1 Komara NL, Paragomi P, Greer PJ, *et al.* Severe acute pancreatitis: capillary permeability model linking systemic inflammation to multiorgan failure[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2020; 319(5):573-83.
- 2 陈颖,刘正爱,方亮,等. 乌司他丁对重症急性胰腺炎患者血清炎症指标及肠道黏膜屏障功能改善作用[J]. *河北医学*, 2020; (6): 983-7.
- 3 Tian B, Qu D, Sasaki A, *et al.* Acute pancreatitis in patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome virus infection[J]. *Pancreatology*, 2020; 20(8):1631-6.
- 4 Sztatmary P, Arora A, Raraty MGT, *et al.* Emerging phenotype of severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2-associated pancreatitis[J].

- Gastroenterology, 2020; 159(4):1551-4.
- 5 任文生,郭延玲,张婷. 谷氨酰胺联合早期肠内营养治疗重症急性胰腺炎的临床疗效分析[J]. *贵州医药*, 2019; 43(12):1887-9.
- 6 张彦亭,庄坤,原姗姗,等. 生长激素联合早期肠内营养治疗重症急性胰腺炎的临床效果[J]. *检验医学与临床*, 2021; 18(1):73-5.
- 7 陈慧云,李佳,梁健佳,等. 不同剂量奥曲肽在急性重症胰腺炎中的有效性和安全性分析[J]. *中国新药杂志*, 2020; 29(18): 2124-8.
- 8 中华医学会外科学会胰腺组. 重症急性胰腺炎诊治指南[J]. *中华外科杂志*, 2007; 45(11):727-9.
- 9 Barreto SG, Habtezion A, Gukovskaya A, *et al.* Critical thresholds: key to unlocking the door to the prevention and specific treatments for acute pancreatitis[J]. *Gut*, 2021; 70(1):194-203.
- 10 Inamdar S, Benias PC, Liu Y, *et al.* Prevalence, Risk Factors, and outcomes of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 presenting as acute pancreatitis[J]. *Gastroenterology*, 2020; 159(6): 2226-8.
- 11 赵波. 益生菌联合早期肠内营养治疗重症急性胰腺炎的临床价值[J]. *实用临床医药杂志*, 2017; 21(9):57-60.
- 12 吴响棣,李晋,汪少卫. 埃索美拉唑联合早期经鼻胃管肠内营养治疗重症急性胰腺炎对肥胖抑制激素、miR-216a 水平的影响[J]. *广西医科大学学报*, 2019; 36(2):294-7.
- 13 苗瑛晖,韩同翔,姜苏珊,等. 异甘草酸镁联合奥曲肽治疗急性重症胰腺炎疗效及对患者血清 sTREM-1 和 sB7-H2 表达影响[J]. *药物流行病学杂志*, 2020; 29(10):662-5.
- 14 姜萌,赵鹏. 奥曲肽联合加贝酯治疗重症急性胰腺炎疗效及对患者血清细胞因子水平的影响[J]. *陕西医学杂志*, 2020; 49(2):212-5.
- 15 吴巍,朱长亮,黎璞,等. 通腑清热中药内服联合生大黄保留灌肠对重症急性胰腺炎患者肠黏膜屏障功能及氧化应激状态的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2020; 29(22):2442-6.
- 16 方顺金,刘超平. 急性重症胰腺炎患者肠黏膜屏障功能与 TLR9 及 T 细胞亚群的关系[J]. *世界华人消化杂志*, 2020; 28(19): 992-8.
- 17 廖长福,邹世斌. 生长抑素联合奥美拉唑对重症急性胰腺炎血清炎性因子与肠道黏膜屏障功能的影响[J]. *海南医学院学报*, 2018; 24(24):2133-6.
- 18 张新彧,刘瑛. 急性重症胰腺炎患者血淀粉酶、尿淀粉酶和炎症因子水平、抗氧化能力分析[J]. *实用临床医药杂志*, 2019; 23(23):80-2.
- 19 招鹏,谭学明,李卫东,等. 生长抑素联合埃索美拉唑对重症急性胰腺炎的疗效及炎症因子的影响[J]. *西北药学杂志*, 2020; 35(4):565-9.
- 20 郑丽萍,文武,蹇怡. 血液净化治疗联合早期肠内营养对重症急性胰腺炎患者炎症因子与疗效影响[J]. *川北医学院学报*, 2018; 33(4):596-600.

[2021-08-09 修回]
(编辑 王一涵)