

乌司他丁治疗重症急性胰腺炎的 Meta 分析

马勇 何健强 王韬 于学忠 朱华栋 李毅

【摘要】目的 评价乌司他丁治疗重症急性胰腺炎的有效性和安全性。**方法** 应用国际 Cochrane 协作网系统评价方法对乌司他丁治疗重症急性胰腺炎的随机对照试验 (RCT) 进行系统评价。计算机检索 Cochrane Library、PUBMED、EMBASE、中国生物医学文献数据库、万方全文数据库各数据库建库以来的文献。检索词为急性胰腺炎 (acute pancreatitis, AP) 和乌司他丁 (Ulinastatin, UTI)。统计学处理采用 Review Manager 5.3 软件。**结果** 共纳入 33 个 RCT 研究, 共计 1 786 例患者, 所有纳入试验患者在治疗末均未进行随访。在乌司他丁加常规治疗与常规治疗或安慰剂加常规治疗比较的试验中, 有 5 个试验报道了病死率, Meta 分析结果显示, 乌司他丁组的病死率低于对照组 ($RR=0.29$, $95\% CI: 0.17\sim 0.52$, $P<0.01$); 16 个试验在治疗结束后采用了治疗总有效率作为疗效判定指标, Meta 分析结果显示: 乌司他丁组的治疗总有效率明显高于对照组。在乌司他丁加常规治疗与奥曲肽加常规治疗比较的试验中, 9 个试验在治疗结束后采用了治疗总有效率作为疗效判定指标, Meta 分析结果显示: 乌司他丁组的治疗总有效率较奥曲肽对照组无明显统计差异。**结论** 乌司他丁在改善重症急性胰腺炎近期临床疗效指标方面优于常规治疗, 且病死率低于常规治疗对照组; 但相较奥曲肽未见明显优势。

【关键词】 乌司他丁; 重症急性胰腺炎; 随机对照试验; Meta 分析

The effect of ulinastatin on treatment of severe acute pancreatitis : a Meta-analysis Ma Yong, He Jianqiang, Wang Tao, Yu Xuezhong, Zhu Huadong, Li Yi
Emergency Department of Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences.
Beijing 100730 China
Corresponding author: Li Yi, Email: billiyi@126.com

【Abstract】Objective To evaluate the efficacy and the safety of Ulinastatin in treatment of severe acute pancreatitis. **Methods** A systematic review of randomized controlled trials (RCT) of Ulinastatin treatment for severe acute pancreatitis was performed. The databases included Cochrane library controlled clinical trials database, PUBMED, EMBASE, China Biology Medicine disc, Wanfang Data were searched to date. Retrieval words were acute pancreatitis and Ulinastatin. Statistical processing using Review Manager 5.3 software provided by the Cochrane collaboration network. **Results** A total of 33 trials involving 1 786 patients were included, and all patients of the trials were not followed up at the end of the treatment. In the trials of Ulinastatin plus routine treatment vs routine treatment or placebo plus routine treatment, and 5 trials reported the fatality rate. Meta-analysis showed that the mortality rate in Ulinastatin group was lower than that in control group ($RR = 0.29$, $95\%CI: 0.17-0.52$, $P < 0.01$), and 16 trials used the total efficiency of treatment as outcome criteria. Meta-analysis results showed the total effective rate in the Ulinastatin group was significantly higher than that in control group. In the trials of Ulinastatin plus routine treatment vs octreotide plus routine treatment, 9 trials used the total efficiency of treatment as outcome criteria. Meta-analysis results showed there was no statistically significant difference in total effective rate between Ulinastatin group and octreotide group. **Conclusions** Ulinastatin treatment was superior to conventional therapy in improving the short-term clinical efficacy of severe acute pancreatitis,

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2018.08.018

基金项目: 国家自然科学基金 (81550034)

作者单位: 100730 北京, 中国医学科学院 北京协和医院急诊科

通信作者: 李毅, Email: billiyi@126.com

and the mortality rate was lower than that in conventional treatment. But no obvious advantage was found in ulinastatin treatment compared with octreotide treatment.

【Key words】 Ulinastatin; Severe acute pancreatitis; RCT; Meta analysis

急性胰腺炎 (acute pancreatitis) 是指多种病因引起的胰酶激活, 继以胰腺局部炎症反应为主要特征, 伴或不伴有其他器官功能改变的疾病。临床上, 大多数患者的病程呈自限性, 20% ~ 30% 患者临床经过凶险。总体病死率为 5% ~ 10%^[1]。而重症急性胰腺炎更具有起病急、病情重、变化迅速、预后差等特点。乌司他丁又称尿抑制素 (ulínastafín, UTI), 是从人尿中提取的精制糖蛋白, 有抑制胰蛋白酶、弹性蛋白酶、纤溶酶等蛋白水解酶及透明质酸酶、淀粉酶、脂肪酶等糖类和脂类水解酶的作用^[2]。既往动物实验研究证明, 乌司他丁通过抑制胰酶的释放, 减少细胞因子的产生, 阻止重症急性胰腺炎进一步发展, 从而对重症急性胰腺炎起到较好的临床治疗作用^[3]。然而, 乌司他丁是否能被作为急性胰腺炎的常规治疗, 取决于它的临床有效性和安全性。既往对于乌司他丁治疗重症急性胰腺炎的 Meta 分析相对较少, 且分析纳入的相关临床试验以及分析的方法学质量相对较低, 而近几年有关乌司他丁治疗急性胰腺炎的相关临床试验较多。因此, 本研究采用 Cochrane 系统评价的方法, 对至今为止乌司他丁用于治疗重症急性胰腺炎的临床试验结果进行 Meta 分析, 分析其治疗有效性和安全性, 为临床应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准

1.1.1 研究类型 所有乌司他丁与其他治疗措施相比较的随机对照临床试验, 无论是否使用盲法及意向性分析。

1.1.2 研究对象 符合 1997 年中华医学会外科学会胰腺学组急性胰腺炎的诊断及分级标准、2004 年中华医学会消化分会胰腺疾病学组制定的中国急性胰腺炎诊治指南 (草案) 或其他类似标准的, 经临床诊断为重症急性胰腺炎的患者。试验组和对照组的基线情况基本一致, 具有可比性。

1.1.3 干预措施 在胰腺炎常规治疗 (禁食、胃肠减压、补液、营养支持和抗感染治疗) 的基础上, 试验组在常规治疗基础上加用乌司他丁静脉滴注 (剂量、给药次数及疗程不限)。对照组单用常规治疗或加用除乌司他丁以外的一种胰酶抑制剂 (包括生长抑素类药物)。

1.1.4 观察时间和观察指标 治疗时间至少 7 d。

观察指标包括: 重症急性胰腺炎相关病死率; 临床治疗总有效率 (自定义); 住院时间以及并发症。

1.2 文献检索策略

由 2 名评价员独立检索公开发表的研究。文献来自于 Cochrane Library、PUBMED、EMBASE、中国生物医学文献数据库、万方全文数据库各数据库建库以来的文献。检索词为急性胰腺炎 (acute pancreatitis, AP) 和乌司他丁 (Ulinastatin), 对搜索结果根据文献摘要进行手工筛选。文献检索时间范围为建库起至 2016 年 6 月。同时, 从已查阅文章所附参考文献中手工检查可能漏查的文献; 文献检索无语种限制。

1.3 文献质量评价与数据提取

纳入随机对照试验方法学的质量按照 Cochrane 系统评价员手册, 由两名评价员独立提取资料并交叉核对, 如遇分歧通过讨论或根据第三位研究人员的意见解决。评价的内容包括: (1) 有无采用随机, 如采用了随机, 是否介绍产生随机的具体方法; (2) 有无采用隐藏分配方案或描述具体细节; (3) 研究对象、治疗方案实施者、研究结果测量者是否采用盲法; (4) 有无全程随访和报告失访率、退出率; (5) 是否采用意向性治疗分析; (6) 有无基线一致性分析。

1.4 统计学方法

采用国际循证医学协作网提供的 RevMan 5.3 版软件对所收集的资料进行 Meta 分析。首先通过卡方检验对同类研究间的异质性进行评价, 若 $P > 0.05$, 说明多个同类研究具有同质性。所有 Meta 分析均使用随机效应模型。计数资料 (分类变量) 采用相对危险度 (relative risk, RR) 作为分析统计量; 计量资料 (连续性变量) 采用标准化均数差 (standardized mean difference, SMD) 分析统计量; 所有分析均计算 95% 可信区间 (95% CI), 并以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 检索结果与纳入文献的一般情况

根据检索策略, 初步检索到乌司他丁治疗急性胰腺炎相关文献 611 篇, 通过阅读题目及摘要筛选出临床试验文献 159 篇, 其中基本符合乌司他丁治疗重症急性胰腺炎的 49 篇, 再通过阅读全文, 最终纳入 33 个研究^[4-36], 合计 1786 例重症急性胰腺炎患者, 其中试验组 900 例, 对照组 886 例。

2.2 纳入文献的质量评价

本研究纳入的 33 篇文献^[4-36]均对研究对象的基线情况(性别、年龄等)进行了描述性分析;其中 27 个试验^[4-5,7-14,16-21,23-31,33,35-36]进行了基线数据的可比性检验($P>0.05$),结果均具有可比性;但所有文献都未报道意向治疗分析。33 个试验^[4-36]均提及采用随机分配方法,但除了 5 个试验^[12,17,23-24,35]报道采用随机数字表分组,1 个试验^[4]采用 1:1 区间分组法外,其余都未描述产生随机的具体方法。只有 1 篇^[4]文献报道采用双盲法,其他文献均未报道盲法及隐藏分配方案情况。所有试验均无失访报道,且均提供了完整的研究数据。总体来看,纳入的 33 篇文献的随机对照试验方法学质量大多为中等等。

2.3 疗效评价

2.3.1 乌司他丁加常规治疗与常规治疗比较

2.3.1.1 病死率 有 5 个试验^[4-8]报道了重症急性胰腺炎相关病死率的结果,Meta 分析结果显示,各亚组中在其结局指标上均无异质性($P=0.96, I^2=0\%$)。结果显示,乌司他丁组的病死率低于对照组($RR=0.29, 95\% CI: 0.17\sim 0.52, P<0.01$)。

2.3.1.2 治疗总有效率 18 个试验在治疗结束后采用了治疗总有效率作为疗效判定指标,其中疗效判定标准相差较大。在此,选取判定标准相同或相似的试验进行数据分析。Meta 分析结果显示,乌司他丁组的治疗总有效率明显高于对照组。其中 2 个试验^[25,36]采用自定疗效判定标准,无法进行分析。

2.3.1.3 住院时间 有 3 个试验^[8,19,23]报道了重症急性胰腺炎相关住院时间的结果,Meta 分析结果显示,各亚组中在其结局指标上异质性较大($P=0.03, I^2=71\%$)。故采用随机效应模型进行分析。Meta 分析结果显示,乌司他丁组的住院时间明显

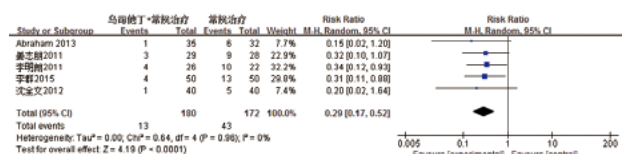


图 1 乌司他丁+常规治疗组与常规治疗组病死率比较的森林图
Fig 1 The forest plot of the fatality rate compared the Ulinastatin+ routine treatment group with the routine treatment group

低于对照组($MD=-6.44, 95\% CI: -8.00 \sim -4.87, P<0.01$)。

2.3.2 乌司他丁加常规治疗与奥曲肽加常规治疗疗效比较

2.3.2.1 总有效率 10 个试验在治疗结束后采用了治疗总有效率作为疗效判定指标,其中疗效判定标准相差较大。选取判定标准相同的试验分别进行数据分析。Meta 结果显示,乌司他丁组的治疗总有效

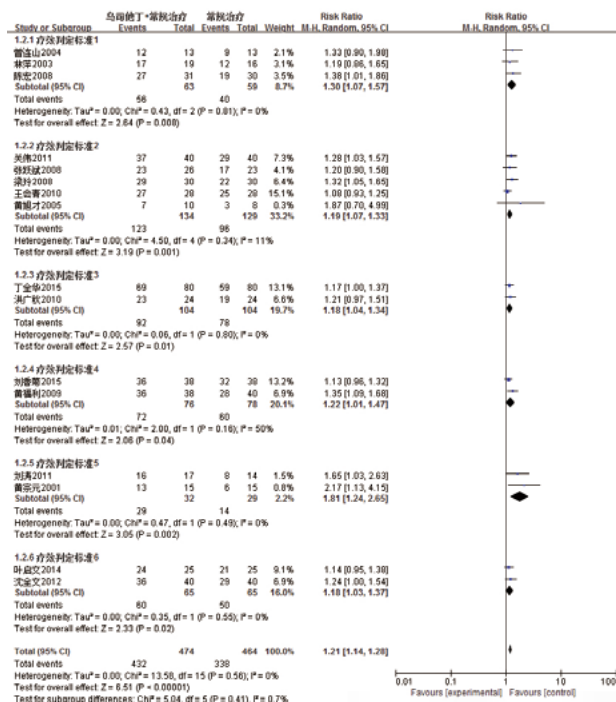


图 2 乌司他丁+常规治疗组与常规治疗组治疗总有效率比较的森林图

The forest plot of the total effective rate compared the Ulinastatin + routine treatment group with the conventional treatment group

效率较奥曲肽对照组差异无统计学意义($RR=1.02, 95\% CI: 0.78\sim 1.33, P=0.88$)。其中 1 个试验^[35]采用自定疗效判定标准,无法进行分析。

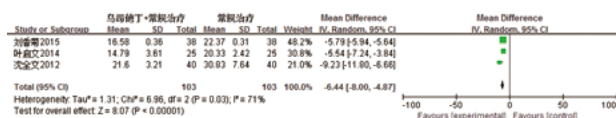


图 3 乌司他丁+常规治疗组与常规治疗组治疗住院时间比较的森林图

The forest plot of hospital stay compared the Ulinastatin+ routine treatment group with the conventional treatment group

2.3.2.2 并发症 2 个试验^[29,31]在治疗结束后采用了并发症作为疗效判定指标。各亚组中在其结局指标上均无异质性($P=0.60, I^2=0\%$)。结果显示,乌司他丁组的并发症发生率较奥曲肽对照组差异无统计学意义($RR=1.37, 95\% CI: 0.61\sim 3.07, P=0.45$)。

3 讨论

本研究共纳入 33 个既往临床试验研究^[4-36],合计 1 786 例重症急性胰腺炎患者,其中试验组 900 例,对照组 886 例。其中 23 篇采用常规治疗或安慰剂加常规治疗做对照组评价乌司他丁的疗效;10 篇采用奥曲肽加常规治疗做对照,对比乌司他丁与其他药物的疗效。33 个研究^[4-36]均采用目前临床中常用的乌司他丁用药方案,纳入研究符

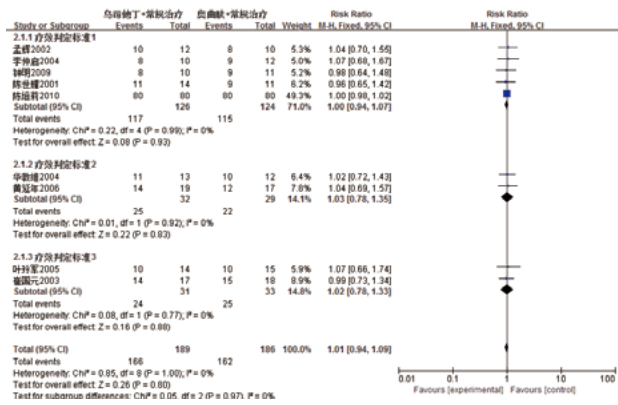


图 4 乌司他丁 + 常规治疗组与奥曲肽 + 常规治疗组治疗总有效率比较的森林图

Fig 4 The forest plot of the total effective rate compared the Ulinastatin+routine treatment group with the octreotide+routine treatment group

表 1 乌司他丁 + 常规治疗组与奥曲肽 + 常规治疗组并发症情况比较

Table 1 Comparison of complications between Ulinastatin+routine treatment group and octreotide + routine treatment group

乌司他丁 + 常规治疗	奥曲肽 + 常规治疗
华敦维 2004 并发胰腺囊肿 2 例	并发胰腺囊肿 2 例
陈世耀 2001 胰腺假性囊肿 7 例, 糖尿病 1 例	胰腺假性囊肿 3 例, 多脏器损害 1 例

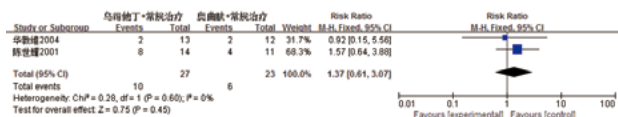


图 5 乌司他丁 + 常规治疗组与奥曲肽 + 常规治疗组并发症比较的森林图

Fig 5 The forest plot of the complication compared the Ulinastatin+routine treatment group with the octreotide+routine treatment group

合临床中公认的重症急性胰腺炎的诊断标准, 因而具有代表性。

异质性分析方面, 其中在乌司他丁加常规治疗与常规治疗对比的亚组中, 治疗总有效率的疗效判定标准 4、住院时间存在异质性, 故采用随机效应模型进行分析, 存在异质性的原因考虑可能与各研究方法学质量不一、样本量不一等有关。

临床上, 重症急性胰腺炎 (severe acute pancreatitis, SAP) 起病急骤而病情凶险复杂, 病死率可高达 36%~50%^[37]。AP 发病机制比较复杂, 为多因素参与的病理生理过程。炎症介质、细胞因子释放失控可引起全身炎症反应综合征 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS), 随之出现代偿性抗炎反应综合征, SIRS 可以引起多脏器功能衰竭 (multiple organ failure, MOF)。MOF 和急性坏死性胰腺炎感染形成胰腺脓肿是导致死亡的主要原因^[38]。临床上如何进一步降低 SAP 患者的病

死率已成为临床医师面临的重大挑战之一。因此, 选择合适的药物治疗至关重要。乌司他丁最早应用于临床是在急性胰腺炎, 日本在 20 世纪 80 年代中期进行的一系列有关急性胰腺炎的临床研究, 确证了该药治疗胰腺炎的安全性和有效性。一项加贝酯为对照的多中心双盲临床试验入选 223 例确诊急性胰腺炎或慢性胰腺炎急性发作患者, 结果显示乌司他丁组整体改善率、有效率高于对照组, 无安全性问题^[39]。既往研究中将其应用于 SIRS 患者的临床治疗, 结果发现 UTI 能有效调控 SIRS 患者血浆 CRP、TNF- α 、IL-6 和 IL-10 水平, 试验组在使用 UTI 治疗后 5 d 血浆 CRP、TNF- α 、IL-6 较治疗前明显下降 而 IL-10 显著升高, SIRS 患者症状改善明显, MODS 的发生率明显下降, 疗效明显优于对照组。表明 UTI 可能通过上调抗炎因子和下调促炎因子, 从而在调控机体炎症反应过程中较早地阻断 SIRS 向 MODS 的发展, 在降低 MODS 的发生率中发挥重要作用^[40]。而目前乌司他丁应用于治疗重症急性胰腺炎能否作为常规治疗仍有争议。既往对于乌司他丁治疗重症急性胰腺炎的 Meta 分析相对较少, 且分析纳入的相关临床试验以及分析的方法学质量相对较低, 而近几年有关乌司他丁治疗急性胰腺炎的相关临床试验较多。因此, 本研究采用 Cochrane 系统评价的方法, 对 2001 至 2016 年间乌司他丁用于治疗重症急性胰腺炎的临床试验结果进行 Meta 分析, 分析其治疗有效性和安全性。

本研究尚有以下不足之处: (1) 虽然在 Cochrane Library、PUBMED、EMBASE 等国际文献数据库中进行文献检索, 但最后获得的符合要求文献只有一篇为英文文献, 来自印度研究, 其他均为国内研究所得到的中文文献, Meta 分析结果的外推性受限。故尚需更高质量、更大样本数、更具代表性的随机对照试验来证明乌司他丁治疗重症急性胰腺炎的临床有效性和安全性。(2) 国内相关临床试验数目较多, 但方法学质量、样本量、随机方法、意向性分析等方面参差不齐, 部分临床结局分析存在异质性。

参考文献

[1] 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组, 中国急性胰腺炎诊治指南 (草案)[J]. 胃肠病学, 2004, 24(2):206-208. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-1935.2004.01.012.

[2] 潘成, 虞惠康, 罗月娥. 注射用乌司他丁[J]. 中国新药杂志, 2000, 9(2):123-124. DOI: 10.3321/j.issn:1003-3734.2000.02.024.

[3] 王春友, 赵刚, 张维康, 等. 乌司他丁对重症急性胰腺炎的疗效及其作用机制的研究[J]. 临床外科杂志, 2000, 8(3):172. DOI: 10.3969/j.issn.1005-6483.2000.03.024.

- [4] Abraham, P, et al. Efficacy and safety of intravenous ulinastatin versus placebo along with standard supportive care in subjects with mild or severe acute pancreatitis[J]. J Phys India, 2013, 61:535-538.
- [5] 姜志明, 鲁召欣, 张明, 等. 乌司他丁对重症急性胰腺炎患者肠道黏膜屏障功能的影响[J]. 中国医药导报, 2011, 8(13):16-17. DOI : 10.3969/j.issn.1673-7210.2011.13.006.
- [6] 李明朗, 王子云, 郭庆伟, 乌司他丁对重症急性胰腺炎患者动脉血乳酸和预后的影响[J]. 中国社区医师:医学专业, 2011, 21:133-134. DOI : 10.3969/j.issn.1007-614x.2011.21.123..
- [7] 李群, 朱平, 乌司他丁治疗重型急性胰腺炎的疗效及其对患者血清炎症因子水平的影响[J]. 山东医药, 2015, 32: 64-65. DOI : 10.3969/j.issn.1002-266X.2015.32.026.
- [8] 沈全文, 乌司他丁对重症胰腺炎患者血清 hs-CRP 及预后的影响[J]. 中国现代医生, 2012, 50(26):70-71.
- [9] 曾连山, 陈念平, 林木生等. 乌司他丁治疗急性胰腺炎的临床疗效评价[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2004, 9(7):828-830. DOI : 10.3969/j.issn.1009-2501.2004.07.028.
- [10] 林萍, 邓卫平. 乌司他丁治疗急性胰腺炎临床观察[J]. 实用医学杂志, 2003, 19(3): 304-305. DOI : 10.3969/j.issn.1006-5725.2003.03.040.
- [11] 陈宏, 陈克家, 乌司他丁治疗急性胰腺炎 65 例疗效观察[J]. 中国医药导报, 2008, 5(16): 76-77. DOI : 10.3969/j.issn.1673-7210.2008.16.044.
- [12] 关伟. 乌司他丁对重症急性胰腺炎患者血清 TNF- α 、IL-6 和 hs-CRP 的影响[J]. 吉林医学, 2011, 32(31):6604-6605. DOI : 10.3969/j.issn.1004-0412.2011.31.046.
- [13] 张跃斌, 王玉巧. 国产乌司他丁治疗重症急性胰腺炎疗效观察[J]. 山东医药, 2008, 48(4): 99-100. DOI : 10.3969/j.issn.1002-266X.2008.04.047.
- [14] 梁玲, 韩殿冰. 乌司他丁治疗急性坏死性胰腺炎的临床研究[J]. 局解手术学杂志, 2008, 17(1): 22-24. DOI : 10.3969/j.issn.1672-5042.2008.01.010.
- [15] 王会青, 崔朝勃, 刘淑红. 乌司他丁治疗重症急性胰腺炎临床观察[J]. 中国误诊学杂志, 2010, 10(25): 6086-6086.
- [16] 黄旭才, 高仲雷, 陈李锡, 等. 乌司他丁治疗急性胰腺炎疗效观察[J]. 浙江临床医学, 2005, 7(4): 380. DOI : 10.3969/j.issn.1008-7664.2005.04.031.
- [17] 丁全华, 张优萍, 李建阳. 乌司他丁对重症急性胰腺炎患者血清 TNF- α 、IL-6、IL-10 水平的影响[J]. 浙江医学, 2015, 12: 1068-1069, 1072.
- [18] 洪广秋, 叶飞, 林浩. 乌司他丁治疗重症急性胰腺炎临床疗效观察[J]. 海峡药学, 2010, 22(3):139-140. DOI : 10.3969/j.issn.1006-3765.2010.03.069.
- [19] 刘香菊. 乌司他丁对重症急性胰腺炎患者疗效观察及其对细胞因子的影响[J]. 中国实用医药, 2015(1):135-137. DOI : 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2015.01.100.
- [20] 黄福利. 乌司他丁对重症急性胰腺炎患者血清 IL-6、TNF- α 水平及肝肾功能的影响[J]. 山东医药, 2009, 49(43): 84-85. DOI : 10.3969/j.issn.1002-266X.2009.43.037.
- [21] 刘涛, 杜平, 梁仲惠. 乌司他丁治疗急性胰腺炎及其并发症的疗效观察[J]. 河北医学, 2011, 17(1): 16-19. DOI : 10.3969/j.issn.1006-6233.2011.01.006.
- [22] 黄宗文, 于迎春, 张颖, 等. 乌司他丁治疗急性胰腺炎临床疗效观察[J]. 临床外科杂志, 2001, 9(1): 33-35.
- [23] 叶启文, 汪和明, 陈杰, 等. 大剂量乌司他丁治疗重症急性胰腺炎的疗效观察[J]. 中外医学研究, 2014, 21: 27-28.
- [24] 何勇, 陈韶华, 郭焱雄. 乌司他丁治疗重症急性胰腺炎的疗效分析[J]. 今日健康, 2015, 14(11): 59.
- [25] 娄侠儒. 乌司他丁治疗重症胰腺炎 52 例疗效观察[J]. 医药前沿, 2014, 20: 241-242. DOI : 10.3969/j.issn.2095-1752.2014.20.260.
- [26] 孟辉, 姜敏. 乌司他丁治疗急性胰腺炎临床观察[J]. 临床消化病杂志, 2002, 14(2): 78-80. DOI : 10.3870/j.issn.1005-541X.2002.02.012.
- [27] 李仲启, 付汉中, 魏国强. 乌司他丁治疗急性胰腺炎的临床疗效观察[J]. 中国医师进修杂志:内科版, 2004, 27(6): 46. DOI : 10.3760/cma.j.issn.1673-4904.2004.11.025.
- [28] 钟明. 乌司他丁治疗急性胰腺炎 76 例临床疗效观察[J]. 中国医药导报, 2009, 6(22): 92-93. DOI : 10.3969/j.issn.1673-7210.2009.22.051.
- [29] 陈世耀, 王吉耀. 国产乌司他丁治疗急性胰腺炎的多中心临床研究[J]. 中华消化杂志, 2001, 21(5): 293-296. DOI : 10.3760/j.issn.0254-1432.2001.05.011.
- [30] 陈培莉. 乌司他丁在重症急性胰腺炎治疗中的应用研究[J]. 中国临床实用医学, 2010, (10):64-65. DOI : 10.3760/cma.j.issn1673-8799.2010.10.30.
- [31] 华敦维, 陈燕敏, 李建阳. 乌司他丁治疗急性胰腺炎临床观察[J]. 临床荟萃, 2004, 19(4): 212-213. DOI : 10.3969/j.issn.1004-583X.2004.04.018.
- [32] 黄延年, 陈思文, 汤志威, 等. 乌司他丁与奥曲肽联合治疗急性胰腺炎的疗效观察[J]. 中国医院药学杂志, 2006, 26(11):1391-1393. DOI : 10.3321/j.issn:1001-5213.2006.11.033.
- [33] 叶玲军, 滕晓生, 张招芬. 乌司他丁与奥曲肽治疗急性胰腺炎疗效比较[J]. 浙江临床医学, 2005, 7(4): 381. DOI : 10.3969/j.issn.1008-7664.2005.04.032..
- [34] 崔国元, 李凤春, 臧彬, 等. 乌司他丁与善宁治疗急性胰腺炎 80 例临床观察[J]. 中国实用内科杂志, 2003, 23(9):563. DOI : 10.3969/j.issn.1005-2194.2003.09.035.
- [35] 刘旭杰, 田秋生, 孙洪涛. 乌司他丁治疗急性胰腺炎 36 例疗效分析[J]. 医药论坛杂志, 2004, 25(18):57. DOI : 10.3969/j.issn.1672-3422.2004.18.041.
- [36] 鲍人来. 乌司他丁对重症急性胰腺炎患者血清 hs-CRP、IL-8 和 IL-10 的影响及疗效观察[J]. 放射免疫学杂志, 2013, 26(5): 683-684. DOI : 10.3969/j.issn.1008-9810.2013.05.081.
- [37] Vege SS, Gardner TB, Chari ST, et al. Low mortality and high morbidity in severe acute pancreatitis without organ failure : a case for revising the Atlanta classification to include more severely acute pancreatitis[J]. Am J Gastro-enterol, 2009, 104(3) : 710-715.
- [38] 詹文华, 韩方海. 急性重症胰腺炎治疗的循证医学评价[J]. 国际外科学杂志, 2007, 34(9) : 577-579. DOI : 10.3760/cma.j.issn.1673-4203.2007.09.001.

- [39] 曾文红, 自国强. 乌司他丁研究进展 [J]. 中华肝胆外科杂志, 2001, 7(1): 52. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2001.01.026.
- [40] 邵义明, 张良清, 邓烈华. 等. 乌司他丁对全身炎症反应综合征的治疗作用 [J]. 中国危重病急救医学, 2005, 17(4): 228-

229. DOI: 10.3760/j.issn:1003-0603.2005.04.010.

(收稿日期: 2018-03-21)

(本文编辑: 何小军)

血清 S100A12、sICAM-1 和 PCT 联合检测对重症急性胰腺炎并发感染的早期诊断价值

宋磊 高明 项和平 王伟 李贺 付锐

急性胰腺炎 (acute pancreatitis, AP) 是临床上较为常见的一种急腹症, 部分患者可能恶化成重症急性胰腺炎 (severe acute pancreatitis, SAP), SAP 极易并发感染, 如不能及时给予有效治疗和干预, 进而导致全身多器官衰竭^[1], 感染性休克^[2], 甚至死亡^[4], 但目前临床上没有有效的早期预测 SAP 继发感染的指标。基于此, 本研究通过 S100A12, sICAM-1, PCT 联合检测, 为重症急性胰腺炎合并感染的早期诊断提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

研究 2016 年 4 月至 2018 年 4 月我院急诊外科收治 SAP 患者 74 例, 按照并发感染情况把 SAP 分为 2 组, 其中感染组 32 例, 男 20 例, 女 12 例, 年龄 (51.7 ± 19.3) 岁; 非感染组 42 例, 男 26 例, 女 16 例, 年龄 (48.9 ± 16.7) 岁。40 例同期参加体检的健康人作为对照组, 男性 27 例, 女性 13 例, 年龄 28 ~ 67 岁, 年龄 (46.87 ± 12.9) 岁。本次研究获得安徽医科大学第二附属医院医学伦理管理委员会同意, 且所有患者均知情同意并签订知情同意书。一般资料比较见表 1。

1.2 纳入标准

根据《意大利重症急性胰腺炎共识指南》的重症急性胰腺炎并发感染标准^[3]: ①细菌培养结果阳性; ②体温高于 38℃ 或小于 36℃, 白细胞计数 >12 × 10⁹/L 或 <4 × 10⁹/L; ③本院 CT 对患者胰腺及其周围坏死组织进行扫描, 检查胰腺是否出现不规则, 小的气泡; 借助 CT 或者超声进行引导, 吸取胰腺周围坏死组织 (CT 检查时机选择: 入院当天;

无特殊病情变化时每 3~4 d 复查一次 CT; 若出现病情变化, 如腹痛腹胀加剧、腹内压升高、脏器功能受损等随时复查 CT); ④伴有长时间 (>48 h) 的器官功能障碍; 以患者入院后出现第三条合并其余任何一条则判断为胰腺并发感染。

1.3 排除标准

入院时病程超过 24 h; (2) 发病前有其他急慢性感染性疾病; (3) 1 个月内有外伤史; (4) 临床资料不完整; (5) 排除入院前后 1 个月需行手术治疗的患者; (6) 合并恶性肿瘤等患者; (6) 长期服用免疫抑制剂, 激素等特殊药物史患者

1.4 研究方法

所有患者入院后均行相同的治疗措施, 如禁食、抑制酶及胰液分泌、预防感染、补充营养等^[6], 并在入院第 1、7、14、21 天采集静脉血, 进行 S100A12, sICAM-1 和 PCT 的检测。所有操作过程均参照试剂盒说明书及仪器操作过程进行。

1.5 统计学方法

应用 SPSS 20.0 统计软件进行统计分析, 计量资料结果以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用成组 *t* 检验, 3 组间比较采用方差分析; 计数资料组间比较使用 χ^2 检验; 诊断价值采用 ROC 曲线进行描述和比较。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组入院当日血清 S100A12、sICAM-1 和 PCT 的比较

入院当天感染组及非感染组患者血清 S100A12, sICAM-1 和 PCT 水平均明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 感染组血清 S100A12, sICAM-1 和 PCT 水平均明显高于非感染组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$);

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2018.08.019

基金项目: 安徽省自然科学基金 (1508085SMH225)

作者单位: 230601 合肥, 安徽医科大学第二附属医院急诊外科

通信作者: 高明, Email: gaoming164@126.com