

急性胰腺炎的药物治疗研究进展

阿丽米热·麦麦提¹, 阿尔祖古丽·麦麦提²

¹厦门大学医学院, 福建 厦门

²新疆医科大学研究生院, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年3月17日; 录用日期: 2024年4月11日; 发布日期: 2024年4月16日

摘要

急性胰腺炎(AP)是一种严重的炎症过程, 其范围可以从轻微的自限性疾病发展到具有显著发病率和死亡率甚至危及生命的疾病, AP是常见的急腹症之一, 其发病机制非常复杂。近些年来, 随着对AP的病因和发病机制的深入研究, 其药物治疗有了很大进展, 本文就AP药物治疗的临床研究, 包括抗分泌剂、蛋白酶抑制剂、抗氧化剂、大黄类药物、常规治疗的基础上联合中药柴芩承气汤等疗法进行综述。

关键词

急性胰腺炎, 发病机制, 药物治疗

Research Progress in the Drug Treatment of Acute Pancreatitis

Alimire·Maimaiti¹, Aertzuguli·Maimaiti²

¹School of Medicine, Xiamen University, Xiamen Fujian

²Graduate School of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Mar. 17th, 2024; accepted: Apr. 11th, 2024; published: Apr. 16th, 2024

Abstract

Acute pancreatitis (AP) is a severe inflammatory process, which can range from mild self-limiting diseases to significant morbidity and mortality and even life-threatening diseases. AP is one of the common acute abdomen diseases, and its pathogenesis is very complex. In recent years, with the in-depth study of the etiology and pathogenesis of AP, the drug treatment has made great progress, this paper reviews the clinical research of AP drug treatment, including antisecretory agents, protease inhibitors, antioxidants, rhubarb drugs, conventional treatment on the basis of combined traditional Chinese medicine qin gas decoction therapy etc.

Keywords

Acute Pancreatitis, Pathogenesis, Drug Therapy

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是多种病因所致的胰腺的炎症性损伤。AP 是在全球导致患者住院的主要胃肠道疾病,在许多国家其发病率正在增加[1]。在 AP 患者中,约 80%的患者临床病程较轻;而其余将可能发展为严重疾病,死亡率约为 20% [2]。目前认为,AP 发病机制主要有胰蛋白酶原异常激活、白细胞过度激活-炎症因子学说、氧化应激反应、肠道细菌移位学说、胰腺微循环障碍等[3]。AP 的治疗方法目前正在根据最近的临床证据不断改善,液体复苏已成为 AP 治疗的主要策略;同时充分的疼痛控制和早期肠内喂养在 AP 的初始管理中起着重要作用;在 AP 的初步诊断后,评估 AP 的严重程度以预测严重临床过程的可能性至关重要,这可能涉及器官衰竭甚至死亡[4]。因此,目前在临床上 AP 患者的基本治疗包括等渗静脉输液复苏、疼痛控制、持续监测生命体征和评估器官功能等[5]。随着对其发病机制不断深入研究,针对胰腺炎发病机制各个方面的药物治疗有了很大进展。本文综合临床前景和临床研究有关研究进展,对药物治疗疾病的有效性进行综述。

2. AP 的发病机制

AP 发展的初始事件是腺泡细胞内胰腺酶的不适当激活;在病理条件下,如胆汁反流、酒精滥用或胆结石,胰腺内胰腺酶过早激活[6]。胰腺过度刺激和胰管阻塞会增加胰管压力、活跃的胰蛋白酶回流以及随后胰腺腺泡细胞内胰蛋白酶的不受调节的激活,胰腺内的酶激活导致腺体的自身消化和局部炎症[7]。促炎细胞因子的释放,如白细胞介素-1 β (IL-1 β)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α),进一步放大炎症反应[6]。过量的炎症因子,损伤血管内皮细胞,导致血管通透性增加,大量炎性渗出,当超过机体的抗炎能力时,炎症向全身扩展,出现胰腺及多器官炎症性损伤及功能障碍等后果[8]。这些细胞因子招募并激活免疫细胞,包括中性粒细胞和巨噬细胞,这些细胞浸润胰腺并释放额外的炎症介质,加剧组织损伤并促进活性氧(ROS)的产生,导致氧化应激[9]。钙信号也起着至关重要的作用:细胞内钙超载的发生是由于细胞内储存的释放和钙的流入细胞外空间,升高的细胞质钙水平损害细胞功能并促进破坏性酶的激活,钙还可以触发多种参与炎症和细胞死亡的信号通路的激活[10]。

AP 的另一个重要病理生理机制是细菌移位,即细菌及其产物从胃肠道迁移到肠外;肠道屏障的破坏可能使肠道细菌迁移到体循环并到达胰腺,引发局部和全身炎症反应[11]。

3. AP 药物治疗研究进展现状

AP 是一种严重程度不一的疾病,可导致显著的发病率和死亡率。目前的治疗仍仅限于支持性措施和并发症的治疗。在过去的几十年里,已经评估了无数针对潜在病理生理学各个方面的药物疗法,其中一些疗法已证明有望显著改变这种疾病的进展,需要进一步的研究来清楚地阐明这些对不良结果风险的患者的益处[12]。

液体管理和营养是 AP 治疗中非常重要的方面,液体复苏、疼痛控制和器官功能评估;确保充足的

营养; 并对坏死性胰腺炎进行介入治疗是当前治疗 AP 的常规治疗手段。当前临床上, AP 药物治疗主要涉及以下药物。

3.1. 生长抑素及其类似物(抗分泌剂)

天然生长抑素及人工合成的生长抑素类似物是目前临床上治疗 AP 常用的药物, Wen Fu TANG 等[13]通过观察 38 例 SAP 患者发现生长抑素是机体重要的抗炎多肽, 能够调节机体免疫炎症反应, 可以通过白细胞的凋亡和粘附来调节免疫炎症反应, 同时也可抑制缩胆囊素和促胰液素的刺激作用, 减少胰液分泌生长抑素。陈卫昌等[14]通过整理大量文献及根据经验, 认为生长抑素及其衍生物对 SAP 有较好的治疗疗效。当发生 AP 时, 机体内生长抑素水平显著降低, 因此使得胰腺及全身炎症反应加剧, 此时, 补充生长抑素或生长抑素类似物奥曲肽在抑制胰液的分泌的同时, 可使胰腺及全身反应得到有效控制。此外, 生长抑素及其类似物还可通过抑制血小板激活因子的活性, 从而减轻毛细血管外渗和全身毒血症, 并改善微循环障碍[14]。

3.2. 奥曲肽(抗分泌剂)联合乌司他丁(蛋白酶抑制剂)治疗 AP

刘星星等[15]将 251 例 AP 患者分成两组, 通过比较接受治疗前后两组临床疗效发现生长抑素类似物奥曲肽可有效抑制胃肠分泌素释放, 缓解胰腺出血、坏死症状, 对肠道功能具有保护作用; 同时可有效抑制胰腺分泌胰酶、蛋白酶, 缓解自我消化症状, 可作用于血液中抑制血小板活化因子释放, 发挥保护胰腺的作用。盛明辉等[16]通过分析 65 例 SAP 患者接受治疗前后炎症细胞因子水平和氧化应激反应, 发现乌司他丁属于广谱蛋白酶抑制剂, 可以有效稳定溶酶体膜, 抑制胰酶活性及炎症因子释放, 纠正体内氧化-抗氧化系统, 减少胰腺及周围组织的损伤。因其单一用药仍有部分患者疗效不甚理想, 故临床常联合其他常规药物治疗 AP。刘星星等[15]研究表明, 奥曲肽、乌司他丁联合治疗 AP 患者疗效较好, 联合用药可显著缓解炎症反应, 改善患者胃肠功能和临床症状, 且不增加不良反应[17]。因此, 乌司他丁联合奥曲肽值得临床推广。

3.3. 中药制剂治疗 SAP

AP 是临床常见的胃肠道疾病, SAP 死亡率较高, 临床缺乏有效的治疗方法。中医药在我国长期以来治疗 AP 具有独特的优势。临床上, AP 患者常用中药方剂, 如大黄类药物、柴芩承气汤、清乙汤、大柴胡汤、大黄附子汤等。这些中药方剂都可以改善胃肠功能, 调节炎症反应, 增强免疫力, 从而预防并发症, 降低死亡率和经济负担[18]。目前认为, 用大黄类药物治疗 SAP 有效, 对胰腺的保护机制可能与大黄类药物降低胰酶、抗炎、抗内毒素、保护胰腺细胞、保护胃肠道以及减少并治疗 SAP 并发其他器官功能障碍等有关[19]。现代药理研究证实, 大黄具有以下功效: 能抑制胰酶的分泌, 松弛胆道括约肌, 降低胰管压力; 降低内毒素引起的胃肠道微血管的通透性, 抑制肠道细菌移位和内毒素吸收; 促进胆汁排泄, 从而抑制内毒素的吸收; 抑制多种细菌, 维持肠道菌群平衡; 改善肠麻痹和肠梗阻, 并有助于改善胰腺的微循环; 并显著增强机体细胞免疫力, 促进淋巴细胞增殖[20]。高霞等[21]临床研究发现, AP 患者在常规治疗的基础上联合中药柴芩承气汤治疗的临床效果比常规治疗方法更好。中药柴芩承气汤主要通过疏肝行气、清热通络、活血化滞治疗 AP [20]。

3.4. 维生素 C (抗氧化剂)治疗 AP

AP 的发生与发展与体内白细胞的过度激活, 使得血液内炎症因子增多, 损坏氧自由基释放和清除机制、机体内氧化-抗氧化损伤机制失衡, 并且改变细胞通透性, 形成水肿、胰腺周围组织损伤等有关[21]。维生素 C 是机体内重要的抗氧化剂, 因此在 AP 的发生和发展中发挥重要作用。高剂量维生素 C 对急性

胰腺炎有治疗作用, 其潜在的机制包括促进 AP 患者的抗氧化能力, 阻断血浆中的脂质过氧化, 改善细胞免疫功能[22]。靳红旗等[23]研究表明, 维生素 C 已在动物实验模型中显示出治疗效果并提高了生存率[23]。但在临床研究中, 抗氧化剂治疗 AP 患者的效果没有抗氧化剂治疗实验动物显著, 尽管临床研究不太理想, 但仍需深入研究, 也许其原因与一些还未发现的机制有关。

4. AP 药物治疗未来展望

AP 是一种复杂的胰腺炎症性疾病, 目前, 尚无特定疗法被批准用于其治疗, 治疗主要基于支持治疗。所有患者均按照 AP 的诊断和治疗方案进行治疗, 包括以下干预措施: 禁食、胃肠减压、控制性液体复苏、肠道疏通、早期肠内营养和维持体内平衡[24]。早期积极的液体复苏和早期肠内营养与较低的死亡率和感染并发症相关, 但液体复苏的最佳类型和比率尚未确定, 应在所有患者中寻找 AP 的潜在病因。尽管对 AP 发病机制的了解有所增强, 但由于缺乏靶向药物治疗, 患者仍然面临重大风险。因此, 迫切需要有效的药物治疗措施来抑制早期全身炎症, 从而预防随后的器官衰竭[25]。基于现有的临床前研究, 有一些潜在的新型靶向药理学方法, 这些方法可能为急性胰腺炎的治疗带来希望[26]。迄今为止, 各种临床研究已经评估了动物模型有效实验疗法的转化潜力, 并在人体研究中显示出失败或混合的结果[26]。使用干细胞和纳米颗粒的替代治疗方案也在探索中, 这可能为 AP 治疗带来希望[25]。更好地了解 AP 病理生理学以及从过去的临床研究中吸取的经验教训可能为扩大 AP 的未来治疗奠定良好的基础[25]。

5. 结语

本文介绍了 AP 的发病机制、常规基础治疗以及临床上常用的药物治疗, 了解基于支持性护理和患者适当的营养等常见非侵入性治疗的重要性, 目前, AP 的药物治疗是非特异性的, 重点是根据患者的具体情况进行疼痛管理以及药物治疗[26]。

参考文献

- [1] Mederos, M.A., Reber, H.A. and Girgis, M.D. (2021) Acute Pancreatitis: A Review. *JAMA*, **325**, 382-390. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.20317>
- [2] Krishna, S.G., Kamboj, A.K., Hart, P.A., et al. (2017) The Changing Epidemiology of Acute Pancreatitis Hospitalizations: A Decade of Trends and the Impact of Chronic Pancreatitis. *Pancreas*, **46**, 482-488. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000783>
- [3] 周守凤, 沈曙光, 郭凯. 急性胰腺炎微循环障碍的机制及治疗进展[J]. 华南国防医学杂志, 2019, 33(6): 433-436.
- [4] Song, Y. and Lee, S.H. (2024) Recent Treatment Strategies for Acute Pancreatitis. *Journal of Clinical Medicine*, **13**, Article No. 978. <https://doi.org/10.3390/jcm13040978>
- [5] Walkowska, J., Zielinska, N., Tubbs, R.S., et al. (2022) Diagnosis and Treatment of Acute Pancreatitis. *Diagnostics (Basel)*, **12**, Article No. 1974. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12081974>
- [6] Severino, A., Varca, S., Airola, C., et al. (2023) Antibiotic Utilization in Acute Pancreatitis: A Narrative Review. *Antibiotics (Basel)*, **12**, Article No. 1120. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12071120>
- [7] Wang, G.J., Gao, C.F., Wei, D., et al. (2009) Acute Pancreatitis: Etiology and Common Pathogenesis. *World Journal of Gastroenterology*, **15**, 1427-1430. <https://doi.org/10.3748/wjg.15.1427>
- [8] 只茂叶. 重症急性胰腺炎的发病机制与内镜治疗研究[J]. 医学信息, 2022, 35(11): 68-71.
- [9] Manohar, M., Verma, A.K., Venkateshaiah, S.U., et al. (2017) Pathogenic Mechanisms of Pancreatitis. *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*, **8**, 10-25. <https://doi.org/10.4292/wjgpt.v8.i1.10>
- [10] Pallagi, P., Madacsy, T., Varga, A., et al. (2020) Intracellular Ca²⁺ Signalling in the Pathogenesis of Acute Pancreatitis: Recent Advances and Translational Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 4005. <https://doi.org/10.3390/ijms21114005>
- [11] Liu, J., Huang, L., Luo, M., et al. (2019) Bacterial Translocation in Acute Pancreatitis. *Critical Reviews in Microbiology*, **45**, 539-547. <https://doi.org/10.1080/1040841X.2019.1621795>
- [12] Easler, J.J., Mounzer, R. and Papachristou, G.I. (2012) Pharmacological Therapy for Acute Pancreatitis: Where Are

We Now? Where Are We Going? *Minerva Gastroenterologica e Dietologica*, **58**, 365-376.

- [13] Tang, W.F., Wang, Y.G., Zhu, L., *et al.* (2007) Effect of Somatostatin on Immune Inflammatory Response in Patients with Severe Acute Pancreatitis. *Journal of Digestive Diseases*, **8**, 96-102. <https://doi.org/10.1111/j.1443-9573.2007.00293.x>
- [14] 陈卫昌, 林敏. 急性胰腺炎药物治疗进展[J]. 临床药物治疗杂志, 2010, 8(1): 28-32.
- [15] 刘星星. 奥曲肽联合乌司他丁治疗急性胰腺炎患者效果观察[J]. 北方药学, 2023, 20(10): 103-105, 108.
- [16] 盛明辉, 赵建勇. 奥曲肽联合乌司他丁对重症急性胰腺炎氧化应激及血清炎症因子的影响[J]. 贵州医药, 2019, 43(1): 25-27.
- [17] Chen, F., Xu, Y. and Wang, Z. (2023) Ulinastatin Combined with Somatostatin Enhances Disease Control and Modulates Serum Inflammatory Factors in Patients with Severe Pancreatitis. *American Journal of Translational Research*, **15**, 5797-5807.
- [18] Yang, C., Wang, T., Chen, J., *et al.* (2021) Traditional Chinese Medicine Formulas Alleviate Acute Pancreatitis: Pharmacological Activities and Mechanisms. *Pancreas*, **50**, 1348-1356. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001931>
- [19] 王婧, 阴赫宏, 张淑文, 等. 大黄类药物治疗重症急性胰腺炎的进展[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2005, 12(5): 318-320.
- [20] Lu, W., Chen, X., Ni, J., *et al.* (2021) Study on the Medication Rule of Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Acute Pancreatitis Based on Machine Learning Technology. *Annals of Palliative Medicine*, **10**, 10616-10625. <https://doi.org/10.21037/apm-21-2505>
- [21] 高霞. 急性胰腺炎患者消化内科药物治疗临床效果观察[J]. 中国实用医药, 2017, 12(31): 118-119.
- [22] Du, W.D., Yuan, Z.R., Sun, J., *et al.* (2003) Therapeutic Efficacy of High-Dose Vitamin C on Acute Pancreatitis and Its Potential Mechanisms. *World Journal of Gastroenterology*, **9**, 2565-2569. <https://doi.org/10.3748/wjg.v9.i11.2565>
- [23] 靳红旗, 刘东鸣, 赵军. 大剂量维生素 C 治疗重症急性胰腺炎的实验研究[J]. 陕西医学杂志, 2007, 36(6): 652-653, 685.
- [24] Wen, Y., Xu, L., Zhang, D., *et al.* (2023) Effect of Early Antibiotic Treatment Strategy on Prognosis of Acute Pancreatitis. *BMC Gastroenterology*, **23**, Article No. 431. <https://doi.org/10.1186/s12876-023-03070-1>
- [25] Hey-Hadavi, J., Velisetty, P. and Mhatre, S. (2023) Trends and Recent Developments in Pharmacotherapy of Acute Pancreatitis. *Postgraduate Medicine*, **135**, 334-344. <https://doi.org/10.1080/00325481.2022.2136390>
- [26] Kambhampati, S., Park, W. and Habtezion, A. (2014) Pharmacologic Therapy for Acute Pancreatitis. *World Journal of Gastroenterology*, **20**, 16868-16880. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i45.16868>