

谷氨酰胺联合早期空肠营养治疗重症急性胰腺炎的临床研究

雷 微, 王艳丽[△] (重庆市第三人民医院消化科 400014)

【摘要】 目的 初步探讨谷氨酰胺联合早期空肠营养(EENs)治疗重症急性胰腺炎(SAP)的临床疗效。**方法** 选取 2012 年 1 月至 2014 年 6 月该院收治的 76 例 SAP 患者随机分为研究组与对照组各 38 例。对照组采用 EENs 治疗, 研究组采用谷氨酰胺联合早期空肠营养(GEENs)治疗, 比较两组患者入院后第 1、3、7、14 天肿瘤坏死因子- α (TNF- α), 白细胞介素-6(IL-6)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP), 外周血清免疫球蛋白 A(IgA)、免疫球蛋白 M(IgM)、免疫球蛋白 G(IgG)水平, 同时记录 APACHE II 评分, 观察两组患者腹痛缓解、腹部体征消失、胃肠道功能恢复正常时间及平均住院日, 两组总有效率、病死率和并发症发生率。**结果** 研究组腹痛缓解、腹部体征消失、胃肠道功能恢复正常时间均明显低于对照组, 研究组总有效率高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 但两组平均住院日差异无统计学意义($P > 0.05$), 且两组并发症发生率及病死率差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者组入院前评分 APACHE II 评分差异无统计学意义($P > 0.05$), 治疗 7、14 d 时研究组评分较对照组有明显下降, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗第 3 天研究组的 hs-CRP 水平较对照组明显下降, 差异有统计学意义($P < 0.001$), 第 7 天 IL-6 水平较对照组明显下降, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 14 d 时 TNF- α 水平较对照组明显下降, 差异有统计学意义($P < 0.01$); 在对两组患者血清免疫球蛋白的对比中发现, 研究组患者的 IgG 水平与对照组患者相比在第 7 天、第 14 天时明显升高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$; $P < 0.01$), 但两组患者治疗过程中 IgA 及 IgM 的水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** GEENs 可通过调节 SAP 患者体内的炎症反应及免疫功能, 有效改善 SAP 患者的一般临床情况, 但未能缩短住院时间。

【关键词】 重症急性胰腺炎; 谷氨酰胺; 早期空肠营养治疗; 临床疗效

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2016.06.040 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2016)06-0819-04

重症急性胰腺炎(SAP)病情进展迅速, 病死率高, 患者在发病早期常出现肠麻痹导致内毒素在肠腔内滞留, 进一步发生全身炎症反应综合征(SIRS)和多器官衰竭(MODS)^[1]。近年来, 大量研究显示免疫功能的紊乱是导致感染并发症及 MODS 的重要原因, 而谷氨酰胺(Gln)是应激状态下小肠黏膜细胞唯一的能量来源, 同时也是肠道功能修复的重要物质, 可明显提高机体免疫功能^[2]。目前国内外 SAP 诊治指南均推荐给予 SAP 患者早期肠内营养(EENs)治疗, 但对添加 Gln 仍持保留意见。本研究拟通过比较单纯早期肠内营养治疗与谷氨酰胺联合早期肠内营养(GEENs)治疗, 分别从临床疗效、炎症反应及免疫功能三个水平探讨 Gln 对 SAP 的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 1 月至 2014 年 6 月本院收治的 SAP 住院患者 76 例, 其中男 41 例, 女 35 例。相关研究过程获本院医学伦理委员会批准, 且所有患者均签署知情同意书。所有诊断标准参照中华医学会消化病分会胰腺病学组制订的重症 SAP 内科规范治疗建议: (1) 有 SAP 的临床表现; (2) APACHE II 评分不低于 8 分; (3) Balthazar CT 分级指标在 D/E 级^[3]。纳入标准: (1) 符合 SAP 诊断标准; (2) 发病内 48 h 入院; (3) 年龄 20~65 岁。排除标准: (1) 患有严重遗传疾病、免疫系统疾病、恶性肿瘤; (2) 入院前已经接受各种形式的肠内或肠外营养; (3) 严重肠梗阻; (4) 孕期罹患 SAP; (5) 合并有胆道梗阻的 SAP。

1.2 方法 给予所有患者禁食禁饮、胃肠减压、抑酶、抑酸、控制血糖、液体复苏、维持水电解质平衡等治疗, 对照组 SAP 患者发病 48 h 内在胃镜下于 Treitz 韧带以下约 40 cm 处放置空肠导管, 采用营养输注泵先给予生理盐水经空肠营养管持续缓慢滴入, 而后改用肠内营养混悬液继续泵入, 待患者适应后给

予全量肠内营养, 肠内营养剂为“能全力”(纽迪希亚制药有限公司), 营养支持所需热量按第 1 周每天 25 kcal/kg 计算; 第 2 周所需热量增加至每天 30 kcal/kg^[4]。研究组在对照组治疗基础上按 0.4 g/kg 添加 Gln, 加入肠内营养剂经空肠营养管饲入。两组患者开始均以 15~20 mL/h 速度饲入, 逐渐增加至 80~100 mL/h, 经空肠营养管持续输入各营养制剂, 治疗第 1 天的使用剂量为全量的一半, 若患者未出现不耐受情况, 于治疗第 2 天使用全量治疗。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效分析 (1) 显效: 患者 7 d 内腹部体征消失, 胃肠道功能恢复, 血尿淀粉酶恢复正常; (2) 有效: 患者内腹部体征消失, 胃肠道功能恢复, 血尿淀粉酶恢复正常; (3) 无效: 患者经内科保守治疗病情未见好转并转入手术或出现严重并发症及死亡^[5]。

1.3.2 临床指标恢复正常时间的比较 所有入组患者入院后记录患者腹痛缓解时间, 腹部体征消失时间, 胃肠道功能恢复时间, 平均住院天数, 所有患者于入院后 1、3、7、14 d 记录 APACHE II 评分。

1.3.3 生化指标的检测 所有入组患者于入院后第 1、3、7、14 天清晨抽取空腹静脉血, 3 000 r/min 离心 5 min 后, 取血清采用 ELISA 法检测炎症因子及免疫球蛋白, 即超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、免疫球蛋白 A(IgA)、免疫球蛋白 M(IgM)、免疫球蛋白 G(IgG)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件对数据进行处理及统计学分析, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验; 计数资料采用百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验。以 $\alpha = 0.05$ 为检验水准, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者疗效比较 76 例患者中行内科保守治疗治愈 61 例,15 例保守治疗无效,保守治疗无效患者中 2 例患者保守治疗时死亡;12 例转入手术治疗,3 例术后死亡。对照组 9 例患者转入手术治疗,2 例因胰腺周围严重感染治疗无效死亡,7 例患者痊愈,保守治疗时因急性呼吸窘迫综合征死亡 1 例。研究组共 3 例患者转入手术,1 例患者因并发 MODS 死亡,保守治疗时同样因急性呼吸窘迫综合征死亡 1 例;研究组的总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),两组发生 SIRS、MODS 比例及病死率差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者治疗后临床指标比较 与对照组比较,研究组腹痛缓解时间、腹部体征消失时间、胃肠道功能恢复时间均明显缩短,差异有统计学意义($P<0.05$),但两组平均住院日差

异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。两组均未发生严重不良反应。

2.3 两组患者治疗后不同时间点 APACHE II 评分及临床指标比较 两组入院前 APACHE II 评分差异无统计学意义($P>0.05$),治疗 7、14 d 时研究组评分较对照组有明显下降,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$);治疗第 3 天研究组的血清 hs-CRP 水平较对照组明显下降,但 IL-6 仅在第 7 天时差异有统计学意义($P<0.05$),而 TNF- α 在第 14 天时差异有统计学意义($P<0.05$);在对两组患者血清免疫球蛋白的比较中发现,研究组第 7、14 天时的 IgG 水平比对照组明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$),但两组患者在治疗过程中 IgA 及 IgM 的水平差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 两组患者疗效比较[n(%)]

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	手术	死亡	SIRS	MODS	总有效率
对照组	38	14(36.8)	13(34.2)	11(28.9)	9(23.7)	3(7.9)	9(23.7)	3(7.9)	26(71.1)
研究组	38	19(50.0)	15(39.5)	4(10.5)	3(7.9)	2(5.3)	8(21.1)	4(10.5)	34(89.5)
χ^2		—	—	—	3.563	0.214	0.076	0.157	4.070
<i>P</i>		—	—	—	0.059	0.644	0.783	0.692	0.044

表 2 两组患者治疗后临床指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	腹痛缓解时间(h)	腹部体征消失时间(h)	胃肠道功能恢复时间(h)	平均住院天数(d)
对照组	8.4±1.7	91.9±15.3	8.5±1.5	26.4±4.1
研究组	7.4±1.1	81.7±18.3	8.1±1.4	25.3±4.5
<i>t</i>	3.119	2.632	2.448	1.100
<i>P</i>	0.003	0.010	0.017	0.275

表 3 两组患者治疗后不同时间点 APACHE II 评分及临床指标比较($\bar{x}\pm s$)

项目	组别	第 1 天	第 3 天	第 7 天	第 14 天
APACHE II (分)	对照组	15.9±2.2	16.8±2.7	14.8±3.5	9.8±3.0
	研究组	16.5±1.7	17.6±2.5	13.1±3.6	8.2±2.7
	<i>t</i>	—1.208	—1.215	2.141	2.532
	<i>P</i>	0.231	0.228	0.036	0.013
IL-6(ng/mL)	对照组	20.13±7.26	21.79±6.9	17.87±6.06	7.49±3.64
	研究组	21.14±8.20	22.40±9.35	14.79±5.23	7.03±3.90
	<i>t</i>	—0.568	—0.321	2.375	0.532
	<i>P</i>	0.572	0.749	0.020	0.596
TNF- α (m μ g/mL)	对照组	31.72±9.81	30.50±10.18	24.48±3.15	13.84±5.45
	研究组	33.77±13.75	30.06±12.40	25.04±3.43	9.76±6.44
	<i>t</i>	—0.751	—0.170	—0.749	2.982
	<i>P</i>	0.455	0.866	0.456	0.004
hs-CRP(mg/L)	对照组	8.44±1.60	8.46±1.74	7.47±1.48	4.89±2.80
	研究组	8.03±1.87	7.18±1.10	6.81±1.80	5.03±2.43
	<i>t</i>	1.047	3.796	1.731	—0.236
	<i>P</i>	0.298	0.000	0.088	0.814
IgA(g/L)	对照组	1.52±0.65	1.53±0.81	1.70±0.70	1.63±0.65
	研究组	1.67±0.73	1.40±0.69	1.58±0.66	1.50±0.79

续表 3 两组患者治疗后不同时间点 APACHE II 评分及临床指标比较($\bar{x}\pm s$)					
项目	组别	第 1 天	第 3 天	第 7 天	第 14 天
IgM(g/L)	<i>t</i>	-0.908	0.751	0.808	0.783
	<i>P</i>	0.367	0.455	0.422	0.436
	对照组	0.89±0.33	0.69±0.28	1.08±0.34	0.93±0.36
	研究组	0.85±0.42	0.80±0.38	0.94±0.32	0.87±0.52
	<i>t</i>	0.440	-1.455	1.937	0.569
	<i>P</i>	0.661	0.150	0.057	0.571
IgG(g/L)	对照组	25.03±3.43	26.19±6.22	31.95±9.99	38.86±9.57
	研究组	24.38±3.79	27.18±7.89	37.15±11.38	47.74±10.15
	<i>t</i>	0.779	-0.610	-2.119	-3.922
	<i>P</i>	0.438	0.543	0.037	0.000

3 讨 论

本研究分别从一般临床情况、炎性反应及免疫功能三个方面探讨 GEENs 治疗 SAP 的效果,发现:(1)GEENs 治疗明显提高单纯 EENs 治疗的有效率,但并未降低 SIRS 及 MODS 的发生率及病死率;(2)GEENs 治疗有助于患者临床症状的缓解并在治疗后第 7、14 天明显降低 APACHE II 评分;(3)GEENs 治疗分别在第 3、7、14 天时明显降低体内炎性因子 hs-CRP、IL-6 及 TNF-α 水平;(4)GEENs 治疗在在第 7、14 天时 IgG 较对照组出现明显升高,但在治疗过程中,两组 IgA、IgM 水平比较未出现明显差异。

有文献报道,给予重症 SAP 患者早期肠内营养治疗,可明显改善患者营养状况、肠黏膜屏障功能和免疫功能,降低肠道细菌易位引起的感染,从而降低病死率^[6]。SAP 时肠黏膜水肿、缺血及坏死会导致肠道细菌内毒素进入血液循环性,从而加重全身的炎性反应,故维持肠道黏膜正常功能是急性胰腺炎的关键。目前已有研究显示,GEENs 对重症 SAP 全身炎性反应有改善作用,但其未能分析病程中各个关键时间点炎症因子的变化,且未对患者的临床症状及体征做相应分析^[7]。本研究采用 GEENs 治疗 SAP,研究组患者血清 hs-CRP、IL-6、TNF-α 分别在治疗第 3、7、14 天时明显低于对照组,这些结果提示 Gln 可明显降低 SAP 患者体内炎性因子水平,而 hs-CRP 可能对 Gln 治疗更为敏感。研究组的临床症状、体征缓解时间均较对照组缩短,同时治疗的总有效率也明显高于对照组,进一步说明,Gln 可能通过改善重症 SAP 全身炎性反应,提高 EENs 疗效,但两组间的平均住院日差异无统计学意义($P>0.05$),这可能与 SAP 病程极为凶险,临床医生在出院时间的判断上更为谨慎有关,同时也可能与患者及家属的心理状态有关。而两组患者 SIRS、MODS 的发生率差异无统计学意义($P>0.05$),提示炎性对 SAP 的影响仅仅是一方面,在对患者进行治疗时,也应密切结合其他因素,综合考虑每个患者的不同情况,全面地分析 SAP 的发病过程及机制。通过总结出接受 GEENs 治疗的 SAP 患者在病程不同阶段的对应情况,以促进临床医生对患者病情及治疗情况的判断。SAP 患者血清免疫球蛋白水平与细胞免疫功能密切相关。Zou 等^[8]研究显示,患 SAP 的猪血清 IgG 水平在病程第 2 天出现明显下降,在病程第 8 天又逐渐恢复到正常水平;路小光等^[9]报道 SAP 患者治疗前 IgG、IgA、IgM 等均存在紊乱情况,病程中仅 IgA 的水平

呈明显上升趋势;而 Sun 等^[10]研究报道给予 SAP 患者 EENs 在第 7、14 天时能明显提高体内 IgG 水平,这些研究不一致的地方可能与治疗方式的差异及时间点的截取相关。同样,有研究显示,Gln 作为临床上一种主要的免疫营养添加剂,在危重病患者应激条件下,由于代谢活跃的机体的需求大量增加而成为危重病患者的条件必需氨基酸,与其他营养添加剂合用能明显提升 IgG 水平及降低炎性因子的表达^[11]。本研究显示,与对照组相比,研究组患者外周而血清 IgG 水平在第 7、14 天时则出现明显升高,而体内 IgA、IgM 在病程中则无明显变化,提示 GEENs 在 SAP 的早期就能明显改善机体免疫反应,Gln 对 EENs 起了协同作用。

综上所述,GEENs 可通过有效调节 SAP 患者体内的炎性反应及免疫功能,改善 SAP 患者的一般临床情况,并缩短住院时间,但对 SIRS、MODS 的发生率影响不大,临床上对 SAP 的治疗仍需进一步的深入研究。

参考文献

[1] Bishehsari F, Sharma A, Stello K, et al. TNF-alpha gene (TNFA) variants increase risk for multi-organ dysfunction syndrome (MODS) in acute pancreatitis[J]. Pancreatology, 2012, 12(2): 113-118.

[2] Nakaya M, Xiao Y, Zhou X, et al. Inflammatory T cell responses rely on amino acid transporter ASCT2 facilitation of glutamine uptake and mTORC1 kinase activation[J]. Immunity, 2014, 40(5): 692-705.

[3] 中华医学会消化病学分会胰腺病学组. 重症急性胰腺炎内科规范治疗建议[J]. 中华消化杂志, 2009, 29(2): 75-78.

[4] Liu ZM, Shen YF, Cui NQ, et al. Clinical observation of immunity for severe acute pancreatitis[J]. Inflammation, 2011, 34(5): 426-431.

[5] 李宗军. 奥曲肽联合加贝酯治疗重症急性胰腺炎临床疗效的初步探讨[J]. 重庆医科大学学报, 2013, 38(7): 810-813.

[6] Oláh A, Romics LJr. Enteral nutrition in acute pancreatitis; A review of the current evidence[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(43): 16123-16131.

- [7] 杨国祥,张万里,杜寒松,等. 谷氨酰胺联合早期肠内营养对急性重症胰腺炎全身炎症的影响[J]. 中国生化药物杂志, 2014, 34(2): 125-127.
- [8] Zou XP, Chen M, Wei W, et al. Effects of enteral immunonutrition on the maintenance of gut barrier function and immune function in pigs with severe acute pancreatitis [J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2010, 34(5): 554-566.
- [9] 路小光,战丽彬,康新,等. 大黄附子汤佐治重症急性胰腺炎患者的临床研究——附 206 例患者的多中心临床疗效观察[J]. 中国危重病急救医学, 2010, 22(12): 723-728.
- [10] Sun JK, Mu XW, Li WQ, et al. Effects of early enteral nutrition on immune function of severe acute pancreatitis patients [J]. World J Gastroenterol, 2013, 19 (6): 917-922.
- [11] 蔡国龙,严静,虞意华,等. 谷氨酰胺和生长激素强化营养对老年危重病患者免疫调理的影响[J]. 中国危重病急救医学, 2006, 18(10): 595-598.
- (收稿日期: 2015-10-14 修回日期: 2015-12-26)

• 临床探讨 •

认知行为治疗对改善精神分裂症患者生活质量的效果

胡莹怡,严国建,陈佳佳(四川省成都市第四人民医院精神科 610036)

【摘要】 目的 探讨认知行为治疗对改善精神分裂症患者生活质量的效果。**方法** 选取该院收治的精神分裂症患者 110 例,按照随机数字表分为研究组和对照组。两组患者均给予药物治疗,对照组给予支持性心理治疗,研究组在此基础上采用认知行为治疗,治疗 24 周后比较两组患者生活质量改善情况,并总结生活质量改善影响因素。**结果** 两组患者心理、生理、社会、环境及总分均在 12 周时增高,24 周时降低。采用重复测量方差分析发现,两组总分差异有统计学意义($P<0.05$),生理得分时点和分组交互效应明显,差异有统计学意义($P<0.05$)。社会和环境得分分组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。14 例患者治疗有效,其中研究组 18 例(32.73%),对照组 5 例(9.09%),差异有统计学意义($\chi^2=9.290, P<0.05$)。比较治疗有效患者和无效患者一般资料发现,两组患者在性别、收入、CSQ 问题解决和心理治疗分组等方面差异有统计学意义($P<0.05$)。Logistic 多因素回归分析发现心理治疗分组为研究组、性别为男和问题解决基线值低为生活质量改善的影响因素。**结论** 认知行为治疗对改善精神分裂症患者生活质量效果明显,问题解决基线值低、男性患者和接受认知行为治疗的患者生活质量改善效果更佳。

【关键词】 精神分裂症; 生活质量; 认知行为治疗; 影响因素
DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2016. 06. 041 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2016)06-0822-03

精神分裂症对人类健康危害极大。有研究指出,精神分裂症导致的功能损害和慢性病程严重影响患者生活质量^[1]。随着研究的深入,精神分裂症的药物治​​疗已经取得了较大进展,但其可能导致的不良反应在一定程度上加剧了患者生活质量的恶化。有研究认为联合心理干预和药物治疗可在提高治疗效果的同时减少不良反应的损害作用^[2]。家庭干预、社会技能训练、认知行为治疗和认知矫正是目前常用的心理干预手段,其中认知行为治疗是较为有效的一种。有研究已经证实认知行为治疗联合药物治疗对精神分裂症患者的精神症状和治疗依从性的改善均有明显效果^[3]。但以往的研究往往主要关注对精神症状的改善,较少关注对生活质量的改善作用。为给认知行为治疗的临床应用提供理论依据,本次研究探讨了认知行为治疗对改善精神分裂症患者生活质量的效果及相关因素,现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2011 年 3 月至 2014 年 6 月本院收治的精神分裂症患者 110 例,按照随机数字表分为研究组和对照组。所有患者均符合以下标准:(1)按《中国精神疾病分类与诊断标准(第 3 版)》中精神分裂症诊断标准确诊;(2)文化程度均为初中及以上;(3)年龄在 18 岁以上;(4)阳性与阴性症状量表总分不低于 60 分;(5)药物剂量和种类稳定;(6)患者及其家属知情同意,并签署知情同意书^[4]。排除标准:(1)合并其他精神疾病;(2)30 d 内接受无抽搐电痉挛治疗;(3)接受多种药物治

疗及心理治疗患者;(4)合并严重器质性疾病。

1.2 方法 两组患者均给予药物治疗,药物种类不作限制。在此基础上对照组给予支持性心理治疗,研究组在对照组基础上给予认知行为治疗。认知行为治疗:查阅国内外认知行为治疗文献,制订认知行为治疗手册^[5]。手册经认知行为治疗专家审核,并由其对治疗师进行培训。认知行为治疗手册主要针对妄想、幻觉、情绪症状、阴性症状、复发预防和药物依从性等方面着手,实际实施中根据患者个体情况进行具体调整。治疗共进行 15 次,为期 24 周。治疗分为治疗期和巩固期。前 12 周为治疗期,每周给予 1 次治疗。后 12 周为巩固期,每 4 周给予 1 次治疗。每次治疗持续 45~60 min,每次治疗由 3 名治疗师组成,1 名主治,2 名监督。治疗结束后针对治疗提出意见并进行改善。支持性心理治疗:查阅国内外文献制订支持性心理治疗手册,并由心理学专家审核。手册内容主要包括积极关注、尊重、接纳、真诚、关注、解释指导、鼓励、健康教育等手段,同时给予精神分裂症药物依从性、复发预防等方面健康宣教。疗程及治疗频率均同认知行为治疗。

1.3 评价量表

1.3.1 精神状态 (1)阳性症状与阴性症状量表(PANSS),包括阳性症状量表、阴性症状量表和精神病理量表,分值越高表示症状越严重^[6];(2)应付方式问卷(CSQ),是评价压力情境应付能力的量表,包括 62 项内容,是为 1 分,否则为 0 分^[7];(3)非理性信念量表(IRS),包括绝对化要求、概括化评论、低挫