

· 论著 · 腹部 ·

奥曲肽联合加贝酯通过Ca²⁺稳态调节和抑制急性高脂血症性胰腺炎的临床研究*

宋诗源¹ 付龙¹ 屠淑敏¹ 于梦龙^{2,*}

1.商丘市第一人民医院(河南 商丘 476000)

2.河北医科大学(河北 石家庄 050017)

【摘要】目的 探讨奥曲肽联合加贝酯通过Ca²⁺稳态调节与抑制急性高脂血症性胰腺炎的临床效果。**方法** 选取2021年9月至2024年9月我院收治的60例急性高脂血症性胰腺炎患者,随机分为观察组(n=30例)和对照组(n=30例)。观察组患者接受奥曲肽联合加贝酯治疗,对照组患者仅接受奥曲肽治疗。比较治疗前后血清相关指标、炎症因子、血清Ca²⁺水平以及IP3R和NF-κB蛋白表达水平。**结果** 治疗后,观察组患者TG、LDH、BUN、TNF-α、IL-6和CRP水平均显著低于对照组(P<0.05);同时,观察组血清Ca²⁺、IP3R和NF-κB蛋白的表达水平均显著高于对照组,差异具有统计学意义(P<0.05)。**结论** 奥曲肽联合加贝酯可以通过IP3R/NF-κB信号通路调节Ca²⁺稳态,抑制炎症因子的释放,从而发挥治疗急性高脂血症性胰腺炎的作用。

【关键词】 奥曲肽; 加贝酯; Ca²⁺稳态; 急性高脂血症性胰腺炎; 临床效果

【中图分类号】 R657.5+1

【文献标识码】 A

【基金项目】 国家自然科学基金项目(82372198)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2026.1.035

Octreotide Combined with Gabetate Regulates and Inhibits Acute Hyperlipidemic Pancreatitis through Ca²⁺ Homeostasis*

SONG Shi-yuan^{1,*}, FU Long¹, TU Shu-min¹, YU Meng-long².

1.The First People's Hospital of Shangqiu, Shangqiu 476000, Henan Province, China

2.Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, Hebei Province, China

Abstract: Objective To explore the clinical effect of octreotide combined with gabexate through Ca²⁺ homeostasis regulation and inhibition of acute hyperlipidemia pancreatitis. **Methods** 60 patients with acute hyperlipidemia pancreatitis admitted to our hospital from September 2021 to September 2024 were selected and randomly divided into an observation group (n=30 cases) and a control group (n=30 cases). The patients in the observation group received octreotide combined with gabexate, and the patients in the control group only received octreotide. Comparative analysis of serum-related indicators, inflammatory factors, serum Ca²⁺ levels, and IP3R and NF-κB protein expression levels before and after treatment. **Results** After treatment, the levels of TG, LDH, BUN, TNF-α, IL-6 and CRP in the observation group were significantly lower than those in the control group (P<0.05); at the same time, the levels of serum Ca²⁺, IP3R and NF-κB protein in the observation group. The expression levels were significantly higher than those in the control group, and the differences were statistically significant (P<0.05). **Conclusion** Octreotide combined with gabexate can regulate Ca²⁺ homeostasis through the IP3R/NF-κB signaling pathway and inhibit the release of inflammatory factors, thereby playing a role in the treatment of acute hyperlipidemia pancreatitis.

Keywords: Octreotide; Gabetate; Ca²⁺ Homeostasis; Acute Hyperlipidemic Pancreatitis; Clinical Effect

高甘油三酯血症的发病率呈逐年上升趋势,患病人群亦显现出年轻化的趋势。原发性或继发性脂蛋白代谢结构紊乱可导致急性胰腺炎的发生,成为继结石和饮酒之后的重要致病因素。据报道^[1],高甘油三酯血症患者发生胰腺炎的比例约占15%至20%。其发病机制涉及脂球微栓堵塞诱发的胰腺微循环障碍以及胰蛋白酶分解甘油三酯产生的有毒脂肪酸。研究表明,毒性脂肪酸可直接损伤腺泡细胞,该过程可激活NF-κB和信号转导及转录激活因子,从而增加信号通路下游TNF-α、IL-6、IL-1和活性氧自由基等炎性介质的表达。炎症的级联效应是这类胰腺炎发生感染或胰腺囊肿等临床并发症的重要原因。因此,治疗急性高脂血症性胰腺炎的重点是迅速降低患者血清甘油三酯(TG)水平并控制炎症反应。目前,除了支持治疗(如液体

复苏、营养支持和镇痛)和胰腺保护治疗和病因治疗以外,尚无有效的药物能够全面、协同、多方面地缓解急性高脂血症性胰腺炎。

胰腺损伤的初始关键事件包括细胞内Ca²⁺水平异常升高(即钙超载)和腺泡细胞中胰蛋白酶过早且大量激活,导致腺泡细胞出现病理性自身消化、大量腺泡细胞坏死以及全身炎症级联反应^[2]。在急性高脂血症性胰腺炎早期迅速降低细胞质Ca²⁺的“毒性”水平,或同时抑制活化胰蛋白酶的活性,能够有效防止后续腺泡细胞的自身消化,减少组织损伤并恢复胰腺功能。奥曲肽(Octreotide)是一种长效生长抑素八肽类似物,其特异性、强效性和抑制作用均优于天然生长抑素^[3]。研究表明^[4],使用蛋白酶抑制剂甲磺酸加贝酯(Gabexate)可以降低成人急性高脂血

【第一作者】 宋诗源,女,主治医师,主要研究方向:急诊急救。E-mail: song8796526@126.com

【通讯作者】 于梦龙,男,副高职称,主要研究方向:急救医学。E-mail: yxlt218@126.com

症性胰腺炎患者的死亡率。本研究选取了2021年9月至2024年9月我院收治的60例急性高脂血症性胰腺炎患者作为研究对象,探究奥曲肽联合加贝酯通过Ca²⁺稳态调节和抑制急性高脂血症性胰腺炎的临床效果,以期为临床治疗急性高脂血症性胰腺炎奠定理论基础。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择2021年9月至2024年9月我院收治的60例急性高脂血症性胰腺炎患者作为研究对象,其中男性41例,女性19例,平均年龄为44.57±15.12岁。两组患者的基线资料差异无统计学意义($P<0.05$),具有可比性。

纳入标准:发病至入院时间小于48h,病史、临床表现、血清学指标、上腹部CT检查均符合《中国急性胰腺炎诊疗指南(2014年版)》相关诊断标准;诊断为高脂血症: TG>11.3 mmol/L或者介于5.65~11.30mmol/L间但血清呈乳糜状;近一个月内未服用可能影响本研究结果的药物,对研究药物无过敏反应;项目经医院伦理委员会批准,患者及家属签署相关知情同意书。排除标准如下:有胆道结石或胆管扩张患者;存在心、肝、肾等重要脏器功能障碍或恶性肿瘤患者;有神经、精神疾病或依从性差的患者;孕期或哺乳期患者。

1.2 方法

1.2.1 实验分组 将纳入研究的60例患者随机分为观察组($n=30$ 例)和对照组($n=30$ 例),观察组患者接受奥曲肽联合加贝酯治疗,对照组患者仅给与奥曲肽治疗。

两组患者在入院时以及入院后48h均进行了严格的病情评估。(1)对照组采用综合治疗措施,包括禁食不饮、心电监护、液体复苏、应用醋酸奥曲肽(Sandostatin, Novartis Pharma Schweiz AG, 瑞士, 0.3mg/q12h, 稀释于250 mL的0.9% NaCl溶液中, 静脉注射)以抑制胰酶分泌,同时辅助口服生大黄、依诺肝素钠抗凝、吸氧和抗感染等对症支持,根据疾病的严重程度进行腹腔引流。

(2)观察组患者在对照组治疗的基础上,于入院第2天给予加贝酯治疗(一次0.1g,治疗开始3天日用量0.3g,症状减轻后改为0.1g/日,疗程6~10天)。两组患者均连续治疗一个疗程(7天)。

1.2.2 观察指标 (1)患者治疗前后血清相关指标:两组患者治疗前后的全血样本,并将其置于抗凝管中。在3000 r/min离心后,收集上清液并收集在相应的EP管中。全血和血清样品在-80°C中分离保存。采用试剂盒检测血清相关指标,包括甘油三酯(triglyceride, TG)、乳酸盐脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)。

(2)患者治疗前后血清炎症因子水平:收集患者在空腹状态下

的5mL肘部静脉血液。将血样在低温(4°C)下离心10min(4000 r/min),分离出血清。根据试剂盒的使用说明,结合酶联免疫吸附试验(Elisa),测定血清中的炎症因子水平,包括肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)和C反应性蛋白(C-reactive protein, CRP)。

(3)患者治疗前后血清Ca²⁺水平:患者在治疗前后均采集全血样本,并将其置于抗凝管中。经过3000r/min的离心后,收集上清液并转移至相应的EP管中。全血和血清样品分别在-80°C中保存。使用全自动生化分析仪检测血清中的Ca²⁺水平。

(4)两组患者治疗前后IP3R和NF- κ B蛋白表达水平分析:用细胞裂解缓冲液裂解0.1 g的患者治疗前后的血液细胞,进行Western blotting检测。经十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)分离和电印迹转移后,分别与抗NF- κ B/P65(1:1000)或IP3R(1:1000)的一抗在4°C下孵育过夜。在室温下用二抗(1:10000)孵育1h。以磷酸甘油醛脱氢酶(GAPDH)作为参照,使用Quantity One Software Version 4.6.6(Bio-Rad Laboratories, Inc.)对蛋白条带的强度进行定量并进行归一化处理。

1.3 统计学方法 本研究中,所有数据均采用SPSS 20.0统计分析软件(美国IBM公司)进行处理。计量资料以“均数±标准差”($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本t检验。计数资料以百分率(%)表示,组间比较采用 χ^2 分析。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后血清相关指标 治疗前,两组患者TG、LDH和BUN水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,观察组患者TG、LDH和BUN水平均显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.2 两组患者治疗前后血清炎症因子水平 治疗前,两组患者TNF- α 、IL-6和CRP水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,观察组患者TNF- α 、IL-6和CRP水平均显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.3 两组患者治疗前后血清Ca²⁺水平 治疗前,两组患者血清Ca²⁺水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,观察组患者血清Ca²⁺水平显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表3。

2.4 两组患者治疗前后IP3R和NF- κ B蛋白表达水平 治疗前,两组患者IP3R和NF- κ B蛋白表达水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,观察组患者IP3R和NF- κ B蛋白表达水平均显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表4。

表1 两组患者治疗前后血清相关指标($n=60$)

分组	TG(mmol/L)		LDH(U/g)		BUN(mmol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=30$)	13.76±0.49	3.02±0.89	543.21±10.56	125.70±9.67	4.89±0.12	2.86±0.42
对照组($n=30$)	13.47±0.38	5.98±0.45	557.19±10.42	197.93±13.39	4.87±0.43	3.92±0.45
t	0.768	13.434	0.384	18.571	0.735	19.256
P	0.459	<0.001	0.226	<0.001	0.986	<0.001

表2 两组患者治疗前后血清炎症因子水平(n=60)

分组	TNF-α(pg/mL)		IL-6(pg/mL)		CRP(pg/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(n=30)	154.95±12.65	71.25±3.11	71.56±3.09	43.19±0.11	20.41±4.11	7.11±2.02
对照组(n=30)	155.12±13.21	93.78±5.16	71.63±2.25	52.34±0.35	20.12±4.25	10.12±4.05
t	0.435	18.876	0.202	22.426	0.518	18.970
P	0.590	<0.001	0.795	<0.001	0.297	<0.001

表3 两组患者治疗前后血清Ca²⁺水平(n=60)

分组	治疗前(mmol/L)	治疗后(mmol/L)
观察组(n=30)	1.47±0.09	2.33±0.03
对照组(n=30)	1.45±0.05	1.86±0.07
t	0.453	26.775
P	0.299	<0.001

表4 两组患者治疗前后IP3R和NF-κB蛋白表达水平(n=60)

分组	IP3R(μg/mL)		NF-κB(μg/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(n=30)	0.94±0.02	1.78±0.01	1.22±0.03	3.49±0.08
对照组(n=30)	0.96±0.07	1.43±0.04	1.31±0.09	2.38±0.06
t	0.526	24.389	0.698	21.437
P	0.448	<0.001	0.435	0.001

3 讨论

急性胰腺炎是一种胰腺炎症状态，源于胰腺腺泡细胞内，导致胰腺坏死^[5-6]。绝大多数急性胰腺炎由胆结石(占40%~70%)和酒精(占25~35%)引起。研究显示，高甘油三酯血症可增加急性胰腺炎的发病率。当血浆甘油三酯浓度超过11.3 mmol/L或1000 mg/dL时，通常可诊断为重度高脂血症性胰腺炎。胰腺细胞内Ca²⁺信号紊乱是该疾病的一个公认标志，其可导致活性氧(reactive oxygen species, ROS)生产水平的增加、线粒体损伤、腺泡内消化酶激活以及细胞死亡^[7]。因此，防止毒性细胞Ca²⁺超载是目前最有前景的治疗靶点。

Ca²⁺稳态化由Ca²⁺在质膜上的转运能力决定，胰腺腺泡细胞具有质膜Ca²⁺ ATP酶泵，这些转运体负责维持细胞内低Ca²⁺水平。Ca²⁺参与刺激-分泌耦合的两个阶段：首先是细胞内Ca²⁺释放，其次是Ca²⁺从外部溶液进入。Ca²⁺也控制了导致急性高脂血症性胰腺炎的病理过程。细胞内蛋白酶的激活是由IP3Rs介导的内质网和酸库大量释放Ca²⁺主导^[8]。

奥曲肽为人工合成的八肽环状化合物，具有强效的生长抑素类似物作用，能抑制生长激素、胰高血糖素、胰岛素等激素分泌，保护胰腺细胞膜，减少胰腺分泌，抑制肿瘤细胞生长，从而实现对多种疾病的治疗作用。加贝酯是一种非肽类蛋白的抑制剂，主要通过抑制胰蛋白酶、激肽释放酶等多种蛋白酶的活性，制止其造成的病理生理变化，从而改善胰腺功能并减轻炎症反应，被广泛应用于急性轻型胰腺炎的治疗及辅助治疗。奥曲肽抑制胰酶分泌，保护胰腺功能；加贝酯抑制多种蛋白酶活性，减少病理生理变化。两者联合用药，通过协同作用，可更有效地调节Ca²⁺稳态，抑制急性高脂血症性胰腺炎的发展。本研究发现，奥曲肽联合加贝酯治疗可显著降低患者的TG、LDH、BUN水平及TNF-α、IL-6和CRP水平，而血清Ca²⁺、

IP3R和NF-κB蛋白表达水平则显著升高，这与王世军等学者^[9]的研究结果一致。IP3R是氧化应激诱导的胆道AP细胞Ca²⁺超载的重要贡献者。IP3R的激活有助于胆汁酸诱导的腺泡细胞细胞外Ca²⁺内流，这促进了体外和体内的坏死。奥曲肽是一种人工合成药物，其药理机制与生长抑素相似，能够抑制胰酶分泌素的分泌，减少胰腺外分泌酶的分泌，从而起到保护胰腺的作用。此外，奥曲肽还可以预防胰腺术后的并发症^[10]。加贝酯是一种非肽类蛋白酶抑制药，能够抑制胰蛋白酶、纤维蛋白溶酶、凝血酶等蛋白酶的活性，从而制止上述酶引起的病理变化。IP3R/NF-κB信号通路的激活可以调节细胞的炎症反应、增殖、分化和凋亡，这与肿瘤、代谢疾病和自身免疫性疾病密切相关。奥曲肽联合加贝酯是临床上常用的降低甘油三酯的药物，能够显著降低低密度脂蛋白的合成并加速甘油三酯的代谢。研究表明^[11]，NF-κB途径是探讨奥曲肽联合加贝酯抗炎作用的主要研究方向。奥曲肽联合加贝酯可抑制胰腺腺泡细胞释放TNF-α、IL-6和CRP水平，从而降低趋化因子和促炎细胞因子的表达，并可能启动程序性细胞死亡途径，促进局部和全身的抗炎反应。而且，奥曲肽作为生长抑素类似物，目前是治疗急性胰腺炎的一线药物，其抗炎作用通过抑制NF-κB信号通路发挥^[12]。因此，本文推测奥曲肽与加贝酯之间存在协同抗炎治疗作用。奥曲肽联合加贝酯治疗急性高脂血症性胰腺炎，通过调节Ca²⁺稳态并抑制炎症反应，显著提高了临床疗效。相较于单药治疗，联合用药能更有效地缩短症状缓解时间，降低炎症因子水平，从而改善患者病情。

本研究虽揭示了奥曲肽与加贝酯联合应用在急性高脂血症性胰腺炎中的疗效，但仍存在样本量有限、随访时间较短等局限性。未来应扩大样本规模，延长随访时间，并深入探究Ca²⁺稳态调节的具体机制，以优化治疗方案。

综上所述,奥曲肽联合加贝酯能够通过IP3R/NF- κ B信号通路调节Ca²⁺稳态,抑制炎症因子的释放,从而发挥治疗急性高脂血症性胰腺炎的作用。

参考文献

- [1] 孙海滨,付健,王冰心,等.多模医学影像规划定位穿刺技术应用于重症急性胰腺炎经皮穿刺引流术中的效果分析[J].中国CT和MRI杂志,2023,21(12):112-115.
- [2] 魏书堂,徐菱遥,杨丙信.AP腹膜下间隙扩散MRI影像学表现与APACHE II评分的相关性分析[J].中国CT和MRI杂志,2023,21(11):136-138.
- [3] Tilak M, Tewari M, Shukla HS. Octreotide and postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: What we know so far? A narrative review[J]. Indian J Cancer, 2023, 60(2): 152-159.
- [4] Jimbo R, Arao Y, Tsuchiya A, et al. Two rare pancreatic parenchymal hemorrhagic lesions associated with acute pancreatitis in acute liver failure: a case report and literature review[J]. Clin J Gastroenterol, 2023, 16(2): 254-262.
- [5] 罗杰,谈冰,汪慧,等.高甘油三酯血症性急性胰腺炎患者临床特征及血清铁蛋白、C反应蛋白、肌酐水平[J].检验医学与临床,2024,21(21):3132-3136.
- [6] Yan C, Bao J, Jin J. Exploring the interplay of gut microbiota, inflammation, and LDL-cholesterol: a multiomics Mendelian randomization analysis of their causal relationship in acute pancreatitis and non-alcoholic fatty liver disease[J]. J Transl Med, 2024, 22(1): 179.
- [7] Hu YQ, Tao X, Wu HB, et al. Predicting severity in hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: the role of neutrophils, calcium, and apolipoproteins[J]. Med Sci Monit, 2024, 30: e942832.
- [8] Zhang T, Chen S, Li L, et al. PFKFB3 controls acinar IP3R-mediated Ca²⁺ overload to regulate acute pancreatitis severity[J]. JCI Insight, 2024, 9(13): e169481.
- [9] 王世军,王慧清,王丹,等.微量泵注与皮下注射奥曲肽分别联合甲磺酸加贝酯治疗急性胰腺炎的效果比较[J].智慧健康,2023,9(20):114-117.
- [10] 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):212-215.
- [11] 王燕,毕少丽,刘晓兵,等.奥曲肽联合甲氟咪呱在上消化道出血患儿中的应用效果及对凝血功能的影响[J].罕少疾病杂志,2024,31(4):89-91.
- [12] 孙江霞.生长抑素联合奥曲肽对肝硬化并发上消化道出血患者止血效果及血清学指标的影响[J].罕少疾病杂志,2024,31(1):83-85.

(收稿日期: 2024-12-09)

(校对编辑: 韩敏求)

关于书写作者单位名称和作者信息的要求

1. 投稿时, 首先应列出单位名称的全称, 如已归属于综合大学的单位, 应先列出大学名称, 之后列出医学院名称或医院名称、科室名称。单位的英文名称应根据所在单位统一的英文名称书写;
2. 作者在向本刊投稿时出具的版权转让协议上, 签章单位名称须与文章中所书写的单位名称一致。若版权转让协议未盖章递交, 本刊一律不接收其投稿;
3. 由不同单位共同撰写的同一篇文章, 各个单位不同科室/部门/学院(系) 的名称均须分别列出, 由第一作者所在单位出具版权转让协议;
4. 如第一作者在投稿后工作单位发生变动, 必须第一时间通知到本刊, 否则一经刊出, 无法更改。
5. 投稿时, 须提供第一作者和通讯作者的姓名、性别、职称、主要研究方向和E-mail, 文章出刊时会在脚注位置注明此类信息。
6. 投稿时, 须在填写基本资料时填写上收件地址、收件人和联系电话, 否则本刊无法邮寄文章纸质刊书和发票文件。