

# 不同剂量甲磺酸加贝酯对急性胰腺炎患者外周血 TLR4/NF- $\kappa$ B 通路 mRNA 表达的影响<sup>△</sup>

李春红<sup>1\*</sup>, 刘晓慧<sup>2</sup>, 朱超<sup>3#</sup>(1. 秦皇岛市第三医院消化内科, 河北 秦皇岛 066000; 2. 邯郸市中西医结合医院消化科, 河北 邯郸 065001; 3. 秦皇岛市第一医院急诊科, 河北 秦皇岛 066000)

中图分类号 R977 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2025)10-1178-05  
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.10.006



**摘要** 目的:探讨不同剂量甲磺酸加贝酯对急性胰腺炎患者外周血 Toll 样受体 4(TLR4)/核因子  $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)通路 mRNA 表达的影响。方法:选取 2023 年 12 月至 2024 年 11 月秦皇岛市第一医院收治的急性胰腺炎 90 例患者,依据随机抽签法分为 A 组(甲磺酸加贝酯 250 mg)、B 组(甲磺酸加贝酯 300 mg)、C 组(甲磺酸加贝酯 350 mg),各 30 例。比较三组患者的症状缓解情况、血清学指标[丙二醛(MDA)、肿瘤坏死因子  $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、超氧化物歧化酶(SOD)]、免疫功能指标[免疫球蛋白(Ig)M、IgA、IgG]、血管活性物质指标[前列腺素(PGI<sub>2</sub>)、一氧化氮(NO)、血栓素 A<sub>2</sub>(TXA<sub>2</sub>)、血管内皮素-1(ET-1)]、肠黏膜屏障功能指标[D-乳酸、二胺氧化酶(DAO)、内毒素]、TLR4/NF- $\kappa$ B 通路 mRNA 表达、急性生理学和慢性健康状况评价 II(APACHE II)评分、改良 CT 严重指数(MCTSI)评分、临床疗效及安全性。结果:与 A 组比较,B、C 组患者的 MDA、TNF- $\alpha$ 、HMGB1、ICAM-1 水平,DAO、内毒素水平, TXA<sub>2</sub>、ET-1 水平, NF- $\kappa$ B mRNA、TLR mRNA, MCTSI 评分、APACHE II 评分及 D-乳酸水平降低;上腹压痛消失时间、腹痛消失时间、肠鸣音恢复时间、体温恢复时间、排便恢复时间、血清淀粉酶复常时间缩短;IgM、IgA、IgG、SOD、PGI<sub>2</sub> 及 NO 水平升高,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。与 C 组比较,B 组患者的 MDA、TNF- $\alpha$ 、HMGB1、ICAM-1 水平,DAO、内毒素水平, TXA<sub>2</sub>、ET-1 水平, NF- $\kappa$ B mRNA、TLR mRNA, MCTSI 评分、APACHE II 评分及 D-乳酸水平降低;上腹压痛消失时间、腹痛消失时间、肠鸣音恢复时间、体温恢复时间、排便恢复时间、血清淀粉酶复常时间缩短;IgM、IgA、IgG 水平, SOD、PGI<sub>2</sub> 及 NO 水平升高,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。B 组患者的临床总有效率为 96.67%(29/30),高于 A 组(63.33%, 19/30)、C 组(73.33%, 22/30),差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论:不同剂量甲磺酸加贝酯治疗可影响急性胰腺炎患者的临床疗效、TLR4/NF- $\kappa$ B 通路 mRNA 表达、免疫功能等,甲磺酸加贝酯 300 mg 的疗效显著。

**关键词** 甲磺酸加贝酯;急性胰腺炎;Toll 样受体 4/核因子- $\kappa$ B 通路;免疫功能;血清学指标

## Effects of Different Doses of Gabexate Mesylate on mRNA Expression of TLR4/NF- $\kappa$ B Pathway in Peripheral Blood of Patients with Acute Pancreatitis<sup>△</sup>

LI Chunhong<sup>1</sup>, LIU Xiaohui<sup>2</sup>, ZHU Chao<sup>3</sup>(1. Dept. of Gastroenterology, the Third Hospital of Qinhuangdao, Hebei Qinhuangdao 066000, China; 2. Dept. of Gastroenterology, Handan Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Hebei Handan 065001, China; 3. Dept. of Emergency, the First Hospital of Qinhuangdao, Hebei Qinhuangdao 066000, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To probe into the effects of different doses of gabexate mesylate on the mRNA expression of Toll-like receptor 4 (TLR4)/nuclear factor  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) pathway in the peripheral blood of patients with acute pancreatitis. **METHODS:** Ninety patients with acute pancreatitis admitted into the First Hospital of Qinhuangdao from Dec. 2023 to Nov. 2024 were extracted to be divided into 30 cases each in Group A (gabexate mesylate 250 mg), Group B (gabexate mesylate 300 mg), and Group C (gabexate mesylate 350 mg) based on the random draw method. The symptom relief, serological indicators [malondialdehyde (MDA), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), high mobility group box 1 (HMGB1), intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), superoxide dismutase (SOD)], immune function indicators [immunoglobulin (Ig) M, IgA, IgG], vasoactive substance indicators [prostaglandin I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>), nitric oxide (NO), thromboxane A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), endothelin-1 (ET-1)], intestinal mucosal barrier function indicators [D-lactic acid, diamine oxidase (DAO), endotoxin], TLR4/NF- $\kappa$ B pathway mRNA expression, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) score, Modified CT Severity Index (MCTSI) score, clinical efficacy and safety were compared among three groups. **RESULTS:** Compared with group A, the levels of

△ 基金项目:河北省医学科学研究课题计划资助(No. 20241522)

\* 副主任医师。研究方向:消化内科。E-mail: pwl813@163.com

# 通信作者:主治医师。研究方向:全科急诊。E-mail: 18503388058@163.com

MDA, TNF- $\alpha$ , HMGB1, ICAM-1, DAO, endotoxin, TXA2, ET-1, NF- $\kappa$ B mRNA, TLR mRNA, MCTSI score, APACHE II score and D-lactic acid in group B and group C decreased; the disappearance time of upper abdominal tenderness, disappearance time of abdominal pain, recovery time of bowel sounds, recovery time of body temperature, recovery time of defecation and normalization time of serum amylase were shortened; the levels of IgM, IgA, IgG, SOD, PGI2 and NO increased, the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). Compared with group C, the levels of MDA, TNF- $\alpha$ , HMGB1, ICAM-1, DAO, endotoxin, TXA2, ET-1, NF- $\kappa$ B mRNA, TLR mRNA, MCTSI score, APACHE II score and D-lactic acid in group B decreased; the disappearance time of upper abdominal tenderness, disappearance time of abdominal pain, recovery time of bowel sounds, recovery time of body temperature, recovery time of defecation and normalization time of serum amylase were shortened; the levels of IgM, IgA, IgG, SOD, PGI2 and NO increased, the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The clinical total effective rate of group B was 96.67% (29/30), higher than 63.33% (19/30) of group A and 73.33% (22/30) of group C, the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). CONCLUSIONS: Different therapeutic doses of gabexate mesylate can affect the clinical efficacy, mRNA expression of TLR4/NF- $\kappa$ B pathway, and immune function in patients with acute pancreatitis, and the efficacy of 300 mg is significant.

**KEYWORDS** Gabexate mesylate; Acute pancreatitis; Toll-like receptor 4/nuclear factor- $\kappa$ B pathway; Immune function; Serologic indicators

急性胰腺炎是胰腺中的炎症性疾病,其主要发病原因为胆结石迁移、酗酒等,疾病特征为炎症细胞浸润、胰蛋白酶原不当激活及破坏分泌细胞等,具有较高的死亡风险<sup>[1]</sup>。流行病学研究显示,全球急性胰腺炎总体发病率随着时间的推移呈现逐年升高趋势,每年约增加 3.07%,而亚洲发病率呈现稳定情况<sup>[2]</sup>。有研究显示,Toll 样受体 4 (TLR4)/核因子  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 通路 mRNA 表达与急性胰腺炎患者病情发展之间存在一定相关性,可作为临床评估急性胰腺炎疾病进展的参考依据<sup>[3]</sup>。甲磺酸加贝酯为非肽类及蛋白分解类抑制剂,能够有效抑制脂肪酶、淀粉酶活性,改善肠系膜微循环功能,减缓病情发展<sup>[4]</sup>。但目前对于甲磺酸加贝酯治疗剂量的选择存在一定争议。因此,本研究探讨了不同剂量甲磺酸加贝酯对急性胰腺炎患者 TLR4/NF- $\kappa$ B 通路 mRNA 表达的影响,现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

研究对象为 2023 年 12 月至 2024 年 11 月秦皇岛市第一

医院收治的急性胰腺炎患者 90 例。纳入标准:临床资料完整;认知正常、具备正常理解及沟通能力;符合《急性胰腺炎急诊诊断及治疗专家共识》<sup>[5]</sup> 中急性胰腺炎的诊断标准;年龄为 18~70 岁,性别不限;患者及其家属均知情,并签署知情同意书;首次急性发作,且发病后 24 h 内就诊。排除标准:伴有肾肝功能不全者;合并恶性肿瘤、其他消化系统疾病者;伴有过敏反应者;合并肠道梗阻者;入组前有蛋白酶抑制剂治疗史者;自身内分泌系统、造血系统、免疫系统病变量者。

按照随机抽签法进行分组,全部病例入组顺序编号为 01—90,将编号制作为无法看到的纸团,放置于不透明容器中,由项目组成员之一抽签,n 为 0 及以上的整数,计算结果在 1~90 范围内,其中 A 组为抽取数字“1+3n”,即编号为 01、04、07……88 的病例,B 组为抽取数字“2+3n”,即编号 02、05、08……89 的病例,C 组为抽取数字“3+3n”,即编号为 03、06、09……90 的病例,每组患者 30 例。三组患者的一般资料具有可比性,见表 1。本研究已通过秦皇岛市第一医院伦理委员会批准(伦理批号:2023WJ016)。

表 1 三组患者一般资料比较

| 组别         | 性别(男性/女性)/例         | 年龄/<br>( $\bar{x} \pm s$ , 岁) | 病程/<br>( $\bar{x} \pm s$ , h) | 体重指数/<br>( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> ) | 发病原因/例(%)              |                         |                        |                        |
|------------|---------------------|-------------------------------|-------------------------------|--|------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|
|            |                     |                               |                               |  | 高三酰甘油血症                | 胆源性                     | 酒精性                    | 其他原因                   |
| A 组(n=30)  | 18/12               | 49.51±9.56                    | 16.35±4.52                    | 24.61±5.36                                       | 5(16.67)               | 15(50.00)               | 6(20.00)               | 4(13.33)               |
| B 组(n=30)  | 17/13 <sup>a</sup>  | 49.85±8.79 <sup>a</sup>       | 16.21±4.38 <sup>a</sup>       | 24.83±6.25 <sup>a</sup>                          | 4(13.33) <sup>a</sup>  | 17(56.67) <sup>a</sup>  | 3(10.00) <sup>a</sup>  | 6(20.00) <sup>a</sup>  |
| C 组(n=30)  | 19/11 <sup>ab</sup> | 48.93±9.25 <sup>ab</sup>      | 16.64±4.95 <sup>ab</sup>      | 23.98±5.13 <sup>ab</sup>                         | 6(20.00) <sup>ab</sup> | 12(40.00) <sup>ab</sup> | 6(20.00) <sup>ab</sup> | 6(20.00) <sup>ab</sup> |
| $F/\chi^2$ | 0.278               | 0.077                         | 0.068                         | 0.186  | 0.480                  | 1.690                   | 1.236                  | 0.660                  |
| P          | 0.870               | 0.926                         | 0.935                         | 0.831  | 0.787                  | 0.430                   | 0.539                  | 0.719                  |

注:与 A 组比较,<sup>a</sup> $P > 0.05$ ;与 B 组比较,<sup>b</sup> $P > 0.05$ 。

### 1.2 方法

90 例患者均接受相同常规治疗,包括适当吸氧、调节酸碱平衡、解痉止痛、调节水和电解质平衡、器官功能支持、胃肠减压、营养支持和抗感染治疗。三组患者均联合不同剂量注射用甲磺酸加贝酯(规格:100 mg)治疗,其中 A 组患者甲磺酸加贝酯的剂量为 250 mg, B 组患者甲磺酸加贝酯的剂量为 300 mg, C 组患者甲磺酸加贝酯的剂量为 350 mg,均溶于 5% 葡萄糖注射液 500 mL 后静脉滴注,1 日 1 次,持续治疗 7 d 评估疗效。

治疗期间,密切关注患者各项生命体征及临床症状,若出现严重不良反应,则停止治疗。

### 1.3 观察指标

(1) 症状改善情况:统计并整理三组患者肠鸣音恢复时间、血清淀粉酶复常时间、体温恢复时间、腹痛消失时间、上腹压痛消失时间、排便恢复时间。(2) 血清学指标:收集患者肘静脉血 5 mL,利用 TECANF50 型酶标仪及酶联免疫法检测高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1)、细胞间黏附分子-1 (ICAM-1)、肿

瘤坏死因子 $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )水平;应用 UV1901 型可见分光光度计行硫代巴比妥酸法、羟胺法测定血清超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)水平。(3)免疫功能指标:应用 AU640 型全自动生化分析仪检测血清免疫球蛋白(Ig)G、IgM、IgA 水平。(4)血管活性物质指标:利用放射免疫试剂盒检测前列腺素(PGI<sub>2</sub>)、血管内皮素-1(ET-1)、血栓素 A<sub>2</sub>(TXA<sub>2</sub>)水平;利用硝酸还原酶试剂盒检测一氧化氮(NO)水平。(5)肠黏膜屏障功能指标:应用鲎试剂盒(江西江蓝纯生物试剂有限公司)检测内毒素水平;采用可见分光光度计检测 D-乳酸、二胺氧化酶(DAO)水平。(6)外周血 TLR4/NF- $\kappa$ B 通路 mRNA 表达:利用 TRIzol 提取总核糖核酸,形成第一条互补脱氧核糖核酸,逆转录条件为 43 °C、60 min,72 °C、5 min,取 cDNA 2.0  $\mu$ L、2 $\times$ Mix1 1.5  $\mu$ L、上游引物 1  $\mu$ L、下游引物 1  $\mu$ L、DEPC 水 9.5  $\mu$ L 构成 25  $\mu$ L 反应体系,实行实时荧光定量聚合酶链反应,引物序列如下,TLR4,下游 5'-CAACACTGCTAACCTTAGACACA-3',上游 5'-ACAGGAACCCCTGCCAAAAGTA-3';NF- $\kappa$ B,下游 5'-CAACAC TGCTAACCTTAGACACA-3',上游 5'-ACAGGAACCCCTGCC AAAAGTA-3';内参为  $\beta$ -actin,下游 5'-TTTTGGCAGGGTTCCT GTAAC-3',上游 5'-TCCAGCAAGTTCAATCAATGACA-3',利用 2<sup>- $\Delta\Delta$ CT</sup> 计算 TLR4、NF- $\kappa$ B mRNA 相对表达量。(7)改良 CT 严重指数(MCTSI)评分、急性生理学和慢性健康状况评价 II (APACHE II)评分;应用 MCTSI 评估患者治疗前后严重程度,包括 3 个方面,即有无胰外并发症(2、0 分)、坏死情况(0~4 分)、胰腺炎症反应(0~4 分),总分为 10 分,分数越低表

示病情越轻<sup>[6]</sup>;APACHE II 包含 3 个方面,满分为 71 分,评分越高表示病情越严重<sup>[7]</sup>。(8)安全性:统计三组患者恶心呕吐、头晕、乏力、头痛等不良反应发生情况,并计算总发生率。

#### 1.4 疗效评定标准

痊愈:7 d 内体征(腹痛、上腹压痛等)及症状消失,腹部 CT 检查、血清淀粉酶恢复正常;显效:7 d 内症状及体征消失,血清淀粉酶、腹部 CT 检查显著改善,APACHE II 评分降低 $\geq$ 50%或并发症未完全消失;好转:7 d 内症状及体征好转,APACHE II 评分降低 $<$ 50%,影像检查及相关血清检查有所改善;无效:7 d 内体征及症状未发生变化,APACHE II 评分降低 $<$ 30%,或者病情加重需手术介入治疗<sup>[8]</sup>。总有效率=(痊愈病例数+显效病例数+有效病例数)/总病例数 $\times$ 100%。

#### 1.5 统计学方法

应用 SPSS 24.0 软件处理数据。计数资料组间比较行 $\chi^2$  检验,用例(%)表示;计量资料符合正态分布,用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较行独立样本 *t* 检验,多组间比较行单因素方差分析,组内比较行配对样本 *t* 检验。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 三组患者症状缓解情况比较

B、C 组患者上腹压痛消失时间、腹痛消失时间、肠鸣音恢复时间、体温恢复时间、排便恢复时间、血清淀粉酶复常时间短于 A 组;B 组患者上腹压痛消失时间、腹痛消失时间、肠鸣音恢复时间、体温恢复时间、排便恢复时间、血清淀粉酶复常时间短于 C 组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

表 2 三组患者症状缓解情况比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别            | 腹痛消失时间/d                      | 上腹压痛消失时间/d                    | 肠鸣音恢复时间/h                       | 体温恢复时间/h                        | 排便恢复时间/d                      | 血清淀粉酶复常时间/d                   |
|---------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| A 组( $n=30$ ) | 5.97 $\pm$ 1.86               | 7.57 $\pm$ 1.98               | 90.51 $\pm$ 11.46               | 92.51 $\pm$ 18.47               | 4.51 $\pm$ 1.21               | 6.84 $\pm$ 1.86               |
| B 组( $n=30$ ) | 4.43 $\pm$ 1.29 <sup>a</sup>  | 5.63 $\pm$ 1.64 <sup>a</sup>  | 70.87 $\pm$ 9.52 <sup>a</sup>   | 73.69 $\pm$ 15.49 <sup>a</sup>  | 3.06 $\pm$ 1.02 <sup>a</sup>  | 5.03 $\pm$ 1.52 <sup>a</sup>  |
| C 组( $n=30$ ) | 5.02 $\pm$ 1.55 <sup>ab</sup> | 6.52 $\pm$ 1.87 <sup>ab</sup> | 82.69 $\pm$ 10.43 <sup>ab</sup> | 84.87 $\pm$ 16.84 <sup>ab</sup> | 3.95 $\pm$ 1.17 <sup>ab</sup> | 5.82 $\pm$ 1.65 <sup>ab</sup> |
| <i>F</i>      | 7.219                         | 8.398                         | 26.603                          | 9.325                           | 12.424                        | 8.726                         |
| <i>P</i>      | 0.001                         | 0.001                         | <0.001                          | <0.001                          | <0.001                        | <0.001                        |

注:与 A 组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与 B 组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

### 2.2 三组患者血清学指标水平比较

治疗后,B、C 组患者的 MDA、TNF- $\alpha$ 、HMGB1、ICAM-1 水平低于 A 组,SOD 水平高于 A 组;B 组患者的 MDA、TNF- $\alpha$ 、HMGB1、ICAM-1 水平低于 C 组,SOD 水平高于 C 组,差异均有

统计学意义( $P<0.05$ ),见表 3。

### 2.3 三组患者免疫功能指标水平比较

治疗后,B、C 组患者免疫功能指标(IgM、IgA、IgG)水平高于 A 组,B 组患者高于 C 组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 4。

表 3 三组患者治疗前后血清学指标水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别            | MDA/( $\mu$ mol/L) |                                | TNF- $\alpha$ /(ng/L) |                                  | HMGB1/( $\mu$ g/L) |                                | ICAM-1/( $\mu$ g/L) |                                  | SOD/(U/mL)        |                                   |
|---------------|--------------------|--------------------------------|-----------------------|----------------------------------|--------------------|--------------------------------|---------------------|----------------------------------|-------------------|-----------------------------------|
|               | 治疗前                | 治疗后                            | 治疗前                   | 治疗后                              | 治疗前                | 治疗后                            | 治疗前                 | 治疗后                              | 治疗前               | 治疗后                               |
| A 组( $n=30$ ) | 8.12 $\pm$ 1.06    | 6.13 $\pm$ 0.85 <sup>*</sup>   | 354.68 $\pm$ 50.19    | 92.21 $\pm$ 25.38 <sup>*</sup>   | 15.62 $\pm$ 3.52   | 7.94 $\pm$ 2.58 <sup>*</sup>   | 178.35 $\pm$ 40.49  | 92.31 $\pm$ 20.16 <sup>*</sup>   | 85.36 $\pm$ 15.24 | 147.43 $\pm$ 37.45 <sup>*</sup>   |
| B 组( $n=30$ ) | 7.98 $\pm$ 0.97    | 4.02 $\pm$ 0.53 <sup>*a</sup>  | 368.52 $\pm$ 56.25    | 69.56 $\pm$ 19.85 <sup>*a</sup>  | 15.47 $\pm$ 3.18   | 3.99 $\pm$ 0.97 <sup>*a</sup>  | 182.31 $\pm$ 41.58  | 60.25 $\pm$ 15.63 <sup>*a</sup>  | 87.35 $\pm$ 16.08 | 189.24 $\pm$ 39.65 <sup>*a</sup>  |
| C 组( $n=30$ ) | 8.01 $\pm$ 1.35    | 5.31 $\pm$ 0.74 <sup>*ab</sup> | 362.19 $\pm$ 54.32    | 78.61 $\pm$ 23.54 <sup>*ab</sup> | 15.53 $\pm$ 3.39   | 5.34 $\pm$ 1.19 <sup>*ab</sup> | 176.43 $\pm$ 39.61  | 73.94 $\pm$ 18.41 <sup>*ab</sup> | 86.29 $\pm$ 15.87 | 168.82 $\pm$ 38.52 <sup>*ab</sup> |
| <i>F</i>      | 0.126              | 65.654                         | 0.500                 | 7.347                            | 0.015              | 40.248                         | 0.164               | 23.534                           | 0.120             | 6.553                             |
| <i>P</i>      | 0.882              | <0.001                         | 0.608                 | 0.001                            | 0.985              | <0.001                         | 0.849               | <0.001                           | 0.887             | 0.002                             |

注:与治疗前比较,<sup>\*</sup> $P<0.05$ ;与 A 组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与 B 组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

表 4 三组患者治疗前后免疫功能指标水平比较( $\bar{x}\pm s$ ,g/L)

| 组别            | IgM             |                                | IgA             |                                | IgG             |                                |
|---------------|-----------------|--------------------------------|-----------------|--------------------------------|-----------------|--------------------------------|
|               | 治疗前             | 治疗后                            | 治疗前             | 治疗后                            | 治疗前             | 治疗后                            |
| A 组( $n=30$ ) | 0.53 $\pm$ 0.15 | 1.12 $\pm$ 0.42 <sup>*</sup>   | 0.85 $\pm$ 0.26 | 1.01 $\pm$ 0.35 <sup>*</sup>   | 5.98 $\pm$ 1.85 | 7.65 $\pm$ 2.03 <sup>*</sup>   |
| B 组( $n=30$ ) | 0.56 $\pm$ 0.19 | 1.79 $\pm$ 0.67 <sup>*a</sup>  | 0.79 $\pm$ 0.23 | 1.69 $\pm$ 0.63 <sup>*a</sup>  | 5.79 $\pm$ 1.74 | 10.09 $\pm$ 2.15 <sup>*a</sup> |
| C 组( $n=30$ ) | 0.54 $\pm$ 0.17 | 1.38 $\pm$ 0.51 <sup>*ab</sup> | 0.82 $\pm$ 0.25 | 1.35 $\pm$ 0.59 <sup>*ab</sup> | 5.86 $\pm$ 1.81 | 8.97 $\pm$ 2.09 <sup>*ab</sup> |
| <i>F</i>      | 0.240           | 11.598                         | 0.443           | 11.993                         | 0.085           | 10.240                         |
| <i>P</i>      | 0.787           | <0.001                         | 0.644           | <0.001                         | 0.918           | <0.001                         |

注:与治疗前比较,<sup>\*</sup> $P<0.05$ ;与 A 组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与 B 组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

## 2.4 三组患者血管活性物质指标水平比较

治疗后,B、C组患者的PGI<sub>2</sub>、NO水平高于A组, TXA<sub>2</sub>、ET-1水平低于A组; B组患者的PGI<sub>2</sub>、NO水平高于C组, TXA<sub>2</sub>、ET-1水平低于C组, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ ), 见表5。

## 2.5 三组患者肠黏膜屏障功能指标水平比较

治疗后,B、C组患者肠黏膜屏障功能指标(D-乳酸、DAO、

内毒素)水平低于A组, B组患者低于C组, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ ), 见表6。

## 2.6 三组患者外周血 TLR4/NF- $\kappa$ B 通路 mRNA 表达水平比较

治疗后,B、C组患者的NF- $\kappa$ B mRNA、TLR mRNA表达水平低于A组, B组患者低于C组, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ ), 见表7。

表5 三组患者治疗前后血管活性物质指标水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别       | PGI <sub>2</sub> /(ng/L) |                             | NO/(U/mL) |                          | TXA <sub>2</sub> /(ng/L) |                             | ET-1/(ng/L) |                          |
|----------|--------------------------|-----------------------------|-----------|--------------------------|--------------------------|-----------------------------|-------------|--------------------------|
|          | 治疗前                      | 治疗后                         | 治疗前       | 治疗后                      | 治疗前                      | 治疗后                         | 治疗前         | 治疗后                      |
| A组(n=30) | 154.32±15.94             | 246.32±51.29*               | 3.26±1.01 | 5.03±1.54*               | 402.31±37.51             | 211.65±28.16*               | 5.67±1.05   | 4.86±0.91*               |
| B组(n=30) | 161.28±17.85             | 336.85±69.52* <sup>a</sup>  | 3.05±0.94 | 8.98±2.06* <sup>a</sup>  | 413.58±39.67             | 181.54±21.35* <sup>a</sup>  | 5.79±1.13   | 2.97±0.87* <sup>a</sup>  |
| C组(n=30) | 158.49±16.32             | 294.39±60.75* <sup>ab</sup> | 3.19±0.98 | 6.86±1.87* <sup>ab</sup> | 409.43±38.46             | 197.68±25.46* <sup>ab</sup> | 5.72±1.09   | 4.02±0.88* <sup>ab</sup> |
| F        | 1.316                    | 16.553                      | 0.360     | 34.779                   | 0.656                    | 10.772                      | 0.092       | 34.205                   |
| P        | 0.274                    | <0.001                      | 0.699     | <0.001                   | 0.522                    | <0.001                      | 0.913       | <0.001                   |

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与A组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与B组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

表6 三组患者治疗前后肠黏膜屏障功能指标水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别       | D-乳酸/(mg/L) |                          | DAO/(U/L)  |                          | 内毒素/(EU/L) |                          |
|----------|-------------|--------------------------|------------|--------------------------|------------|--------------------------|
|          | 治疗前         | 治疗后                      | 治疗前        | 治疗后                      | 治疗前        | 治疗后                      |
| A组(n=30) | 13.52±2.46  | 10.15±1.68*              | 15.98±2.85 | 8.91±1.94*               | 2.51±0.97  | 1.62±0.64*               |
| B组(n=30) | 13.79±2.54  | 8.59±1.03* <sup>a</sup>  | 16.21±2.97 | 6.98±1.43* <sup>a</sup>  | 2.66±0.83  | 0.71±0.21* <sup>a</sup>  |
| C组(n=30) | 13.47±2.41  | 9.29±1.54* <sup>ab</sup> | 15.83±2.81 | 7.93±1.76* <sup>ab</sup> | 2.69±0.88  | 1.28±0.46* <sup>ab</sup> |
| F        | 0.146       | 8.785                    | 0.133      | 9.411                    | 0.348      | 28.602                   |
| P        | 0.865       | <0.001                   | 0.876      | <0.001                   | 0.707      | <0.001                   |

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与A组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与B组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

表7 三组患者治疗前后外周血 TLR4/NF- $\kappa$ B 通路 mRNA 表达水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别       | NF- $\kappa$ B mRNA |                          | TLR mRNA  |                          |
|----------|---------------------|--------------------------|-----------|--------------------------|
|          | 治疗前                 | 治疗后                      | 治疗前       | 治疗后                      |
| A组(n=30) | 1.36±0.28           | 1.01±0.25*               | 2.38±0.47 | 1.71±0.38*               |
| B组(n=30) | 1.39±0.31           | 0.78±0.19* <sup>a</sup>  | 2.43±0.51 | 1.36±0.27* <sup>a</sup>  |
| C组(n=30) | 1.33±0.29           | 0.89±0.21* <sup>ab</sup> | 2.41±0.49 | 1.52±0.32* <sup>ab</sup> |
| F        | 0.313               | 8.346                    | 0.079     | 8.643                    |
| P        | 0.732               | 0.001                    | 0.924     | <0.001                   |

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与A组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与B组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

## 2.7 三组患者 MCTSI 评分、APACHE II 评分比较

治疗后,B、C组患者的APACHE II评分、MCTSI评分低于A组, B组患者低于C组, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ ), 见表8。

表8 三组患者治疗前后 MCTSI 评分、APACHE II 评分比较( $\bar{x}\pm s$ ,分)

| 组别       | MCTSI 评分  |                          | APACHE II 评分 |                          |
|----------|-----------|--------------------------|--------------|--------------------------|
|          | 治疗前       | 治疗后                      | 治疗前          | 治疗后                      |
| A组(n=30) | 6.79±1.19 | 2.44±0.83*               | 13.16±3.49   | 5.46±1.15*               |
| B组(n=30) | 6.85±1.23 | 1.69±0.51* <sup>a</sup>  | 13.34±3.55   | 3.21±0.87* <sup>a</sup>  |
| C组(n=30) | 6.81±1.21 | 2.03±0.74* <sup>ab</sup> | 13.28±3.52   | 4.56±1.03* <sup>ab</sup> |
| F        | 0.019     | 8.481                    | 0.020        | 36.756                   |
| P        | 0.981     | <0.001                   | 0.980        | <0.001                   |

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与A组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与B组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

## 2.8 三组患者临床疗效比较

B组患者的总有效率高于A、C组, 差异均有统计学意义( $\chi^2=10.157, P=0.006$ ), 见表9。

## 2.9 三组患者不良反应发生情况比较

B组患者的不良反应总发生率低于A、C组, 但三组的差异无统计学意义( $\chi^2=2.756, P=0.252$ ), 见表10。

表9 三组患者临床疗效比较[例(%)]

| 组别       | 痊愈        | 显效        | 好转       | 无效        | 总有效                    |
|----------|-----------|-----------|----------|-----------|------------------------|
| A组(n=30) | 7(23.33)  | 7(23.33)  | 5(16.67) | 11(36.67) | 19(63.33)              |
| B组(n=30) | 13(43.33) | 13(43.33) | 3(10.00) | 1(3.34)   | 29(96.66) <sup>a</sup> |
| C组(n=30) | 6(20.00)  | 9(30.00)  | 7(23.33) | 8(26.67)  | 22(73.33) <sup>b</sup> |

注:与A组比较,\* $P<0.05$ ;与B组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

表10 三组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

| 组别       | 恶心呕吐     | 头晕      | 头痛      | 乏力      | 合计                     |
|----------|----------|---------|---------|---------|------------------------|
| A组(n=30) | 2(6.67)  | 1(3.33) | 2(6.67) | 1(3.33) | 6(20.00)               |
| B组(n=30) | 0(0)     | 1(3.33) | 1(3.33) | 1(3.33) | 3(10.00) <sup>a</sup>  |
| C组(n=30) | 3(10.00) | 2(6.67) | 1(3.33) | 2(6.67) | 8(26.67) <sup>ab</sup> |

注:与A组比较,\* $P>0.05$ ;与B组比较,<sup>b</sup> $P>0.05$ 。

## 3 讨论

急性胰腺炎患者发病后伴有异常血液流变学表现, 引发血管内皮细胞损伤及通透性改变, 进一步加重胰腺损伤, 酶类被异常激活, 对腺泡细胞结构造成损伤, 并释放大炎症因子, 扩大炎症级联反应, 形成恶性循环, 增加多器官及全身炎症反应综合征发生风险<sup>[9]</sup>。相关研究显示, 甲磺酸加贝酯可通过调整炎症瀑布反应改善相关指标水平, 并限制胰蛋白酶性能, 减少生理病理损害情况<sup>[10-11]</sup>。本研究结果显示, 三组患者治疗后血清学指标均较治疗前改善, 而B组患者血清学指标水平改善显著。说明甲磺酸加贝酯1日300mg治疗急性胰腺炎患者, 能够有效改善氧化应激及炎症反应。分析其原因, 可能是急性胰腺炎发病后, HMGB1、MDA、TNF- $\alpha$ 、ICAM-1呈高表达, SOD呈低表达, 诱导胰腺腺泡细胞凋亡, 造成远隔器官损伤, 增加炎症因子表达, 破坏肠黏膜屏障, 同时引发脂质过氧化反应, 加重细胞膜损伤, 减弱机体抗氧化能力; 使用甲磺酸加贝酯治疗, 可有效阻止蛋白酶所介导的胰腺组织损伤, 调节炎症因子表达, 增强机体抗氧化能力, 且甲磺酸加贝酯300mg效果

显著<sup>[12]</sup>。

急性胰腺炎发生后会造成免疫功能紊乱,降低抵抗致病能力,大大增加患者感染发生风险,故有效改善免疫功能至关重要,机体内的 Ig 包括 IgG、IgM、IgA,在机体免疫功能调节方面发挥着重要作用<sup>[13-14]</sup>。此外,肠道黏膜具备完整且独立的隔离功能,可有效抑制有害物质对机体造成损伤,当肠黏膜受到破坏后,会增加肠黏膜通透性,引发 D-乳酸、内毒素等肠道内细菌移位,促使大量释放炎症因子,对脏器功能造成一定损伤<sup>[15-16]</sup>。本研究结果显示,三组患者治疗后免疫功能指标水平较治疗前升高,肠黏膜屏障功能指标水平较治疗前降低,且 B 组患者免疫功能指标水平明显升高,肠黏膜屏障功能指标水平显著降低。说明甲磺酸加贝酯剂量为 300 mg 时,能够改善肠黏膜屏障功能,增强免疫功能。分析其原因,可能是急性胰腺炎发病后,在损伤胰酶组织的同时激活体内炎症细胞,降低免疫反应,降低 Ig 水平,加重胰腺损伤,增加肠道黏膜通透性,血清炎症因子浓度升高;使用甲磺酸加贝酯治疗,可有效抑制弹性蛋白酶及胰蛋白酶活性及释放,减少胰腺损伤,改善肠黏膜功能,对机体肠黏膜屏障起保护作用,调节机体免疫水平,增强炎症抵抗及蛋白酶抑制<sup>[17-18]</sup>。而且甲磺酸加贝酯 1 日 300 mg 效果显著。

TLR4 通过活化 NF- $\kappa$ B 促使下游相关炎症因子表达,可作为炎症反应“阀门”,参与机体器官损伤过程;急性胰腺炎发病后,机体血液受到内毒素入侵,可转运脂多糖至细胞膜表面,经 TLR4 识别,开启细胞内信号传导,使 NF- $\kappa$ B 经胞浆转移至核内,诱导细胞因子合成,破坏机体肠黏膜屏障<sup>[19-20]</sup>。本研究结果显示,治疗后,B 组患者的 TLR4 mRNA、NF- $\kappa$ B mRNA 表达水平明显降低。说明甲磺酸加贝酯可有效降低 TLR4/NF- $\kappa$ B 通路 mRNA 表达,降低炎症介质过度表达,减轻机体炎症损伤情况。此外,本研究中,B 组患者治疗后症状缓解时间有效缩短,MCTSI 评分、APACHE II 评分降低,血管活性物质指标水平得到改善,临床疗效显著。

综上所述,不同剂量甲磺酸加贝酯对急性胰腺炎患者的免疫功能、炎症反应、肠黏膜功能等均有改善作用,其中甲磺酸加贝酯 300 mg 效果更佳,可有效提高机体免疫功能,降低 MCTSI 评分、APACHE II 评分及 TLR4/NF- $\kappa$ B 通路 mRNA 表达,改善肠黏膜屏障功能,抑制炎症及氧化应激反应,安全性高。但本研究仍存在一定的局限性,所选取的样本量少,可能影响最终研究结果,后期需增加样本量进行深入研究。

## 参考文献

- [1] ZEREM E, KURTCEHAJIC A, KUNOSIĆ S, et al. Current trends in acute pancreatitis: diagnostic and therapeutic challenges[J]. *World J Gastroenterol*, 2023, 29(18): 2747-2763.
- [2] IANNUZZI J P, KING J A, LEONG J H, et al. Global incidence of acute pancreatitis is increasing over time: a systematic review and meta-analysis[J]. *Gastroenterology*, 2022, 162(1): 122-134.
- [3] 王永锋, 安翠红, 徐焰. TLR4/NF- $\kappa$ B 通路及相关细胞因子表达水平变化与急性胰腺炎病情发展的关系[J]. *医学临床研究*, 2022, 39(12): 1841-1843, 1847.
- [4] J D MOREIRA N, DOS SANTOS F, LI J B, et al. Enteral administration of the protease inhibitor gabexate mesilate preserves

vascular function in experimental trauma/hemorrhagic shock[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 10148.

- [5] 中华医学会急诊分会, 京津冀急诊急救联盟, 北京医学会急诊分会, 等. 急性胰腺炎急诊诊断及治疗专家共识[J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(5): 1034-1041.
- [6] MORTELE K J, WIESNER W, INTRIERE L, et al. A modified CT severity index for evaluating acute pancreatitis: improved correlation with patient outcome[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2004, 183(5): 1261-1265.
- [7] SIDDIQUI S, AHMED S, MANASIA R. Apache II score as a predictor of length of stay and outcome in our ICUs[J]. *J Pak Med Assoc*, 2005, 55(6): 253-254.
- [8] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 急性胰腺炎中西医结合诊疗共识意见(2017年)[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2017, 25(12): 901-909.
- [9] HUANG Y T, BADURDEEN D S. Acute pancreatitis review[J]. *Turk J Gastroenterol*, 2023, 34(8): 795-801.
- [10] 张健, 刘贤, 郭雅丽, 等. 甲磺酸加贝酯联合 CBP 治疗 SAP 的效果及对炎症“瀑布效应”相关因子的影响[J]. *河北医科大学学报*, 2020, 41(3): 272-275, 281.
- [11] 郭少勇. 甲磺酸加贝酯联合奥曲肽治疗急性胰腺炎效果观察[J]. *交通医学*, 2024, 38(6): 583-585.
- [12] 朱晶晶, 白艳丽, 张腊梅. 清胰利胆丸联合加贝酯治疗急性胰腺炎的临床研究[J]. *现代药物与临床*, 2022, 37(4): 836-841.
- [13] ZHAO L, MA Y R, LI Q Y, et al. Ulinastatin combined with glutamine improves liver function and inflammatory response in patients with severe acute pancreatitis[J]. *Am J Transl Res*, 2022, 14(2): 918-926.
- [14] YIN C, LU S T, WEI D M, et al. Effects of nutritional support combined with insulin therapy on serum proteins, inflammatory factors, pentraxin-3, and serum amylase levels in patients with diabetic ketoacidosis complicated with acute pancreatitis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(51): e27920.
- [15] 张琪, 张会芳, 李兆洋, 等. 黄芪注射液对急性胰腺炎患者氧化应激状态及肠黏膜屏障功能的影响[J]. *吉林中医药*, 2021, 41(12): 1616-1619.
- [16] AGARWAL S, GOSWAMI P, POUDEL S, et al. Acute pancreatitis is characterized by generalized intestinal barrier dysfunction in early stage[J]. *Pancreatol*, 2023, 23(1): 9-17.
- [17] 毛庆, 李海山, 蔡兆辉, 等. 加贝酯联合生长抑素治疗胰腺炎近期疗效及对炎症因子、D-乳酸的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(15): 2991-2995.
- [18] 章兰娟, 陆培培, 高薇, 等. 丙氨酰谷氨酰胺联合甲磺酸加贝酯治疗老年急性胰腺炎的疗效[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2020, 28(7): 555-558.
- [19] HU Q, TAO R, HU X Y, et al. Effects of piperlonguminine on lung injury in severe acute pancreatitis via the TLR4/NF- $\kappa$ B pathway[J]. *Eur J Histochem*, 2023, 67(2): 3639.
- [20] XIONG Y C, CHEN X Y, YANG X D, et al. miRNA transcriptomics analysis shows miR-483-5p and miR-503-5p targeted miRNA in extracellular vesicles from severe acute pancreatitis-associated lung injury patients[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 125(Pt A): 111075.

(收稿日期:2025-03-05 修回日期:2025-05-28)