

# 乌司他丁治疗急性胰腺炎疗效的系统评价

杨锦林 郭震 吴宗英 王一平\* 曾超

四川大学华西医院消化内科 (成都 610041)

**【摘要】**目的 评价乌司他丁治疗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 临床对照试验资料库 (2004 年第 3 期)、MEDLINE (1966 ~ 2004)、EMBASE (1984 ~ 2004) 和中国生物医学文献数据库 (1978 ~ 2004), 手工检索发表与未发表的中文文献, 纳入乌司他丁与其他治疗措施相比较的随机对照试验, 是否使用盲法语种均不受限制。统计学处理采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 4.2 软件。**结果** 共纳入 17 个 RCT, 1 199 例患者, 所有纳入试验在治疗末均未进行随访。乌司他丁加常规治疗与常规治疗比较: 6 个试验的 Meta 分析结果显示, 乌司他丁组的治疗有效率 (176/189, 93.12%) 明显高于对照组 (143/195, 73.33%), 其差异具有统计学意义 [Peto OR 4.29, 95% CI (2.49, 7.37),  $P < 0.00001$ ]。乌司他丁组平均住院日低于对照组, 其差异具有统计学意义 [WMD - 4.93, 95% CI (- 7.76, - 2.09),  $P = 0.0007$ ]。乌司他丁加常规治疗与其他药物加常规治疗比较: 2 个试验的 Meta 分析结果显示, 乌司他丁组的治疗有效率 (131/151, 86.75%) 与对照组 (99/123, 80.49%) 相比有增高趋势, 但差异无统计学意义 [Peto OR 1.46, 95% CI (0.76, 2.80),  $P = 0.26$ ]。1 个试验显示, 乌司他丁组的平均住院日为 23.5 ± 7.5 天, 低于对照组 34.0 ± 6.4 天, 其差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。且不良反应发生率 (7/488, 1.43%) 较低。**结论** 本研究所纳入试验的方法学质量均较低, 虽显示乌司他丁在改善急性胰腺炎近期临床疗效指标方面优于常规治疗, 但因尚无评价远期疗效的试验, 尚不能对其疗效得出可靠的结论。

**【关键词】** 乌司他丁; 急性胰腺炎; 系统评价; Meta 分析

**【中图分类号】** R576.05; R977.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1672-2531(2005)04-0323-08

**Ulinastatin for Acute Pancreatitis: A Systematic Review** YANG Jin-lin, GUO Zhen, WU Zong-ying, WANG Yiping\*, ZENG Chao. Department of Gastroenterology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

**【Abstract】 Objective** To assess the effectiveness and safety of ulinastatin in the treatment of patients with acute pancreatitis. **Methods** A systematic review of randomized controlled trials (RCT) of ulinastatin for acute pancreatitis was performed. Trials were identified by searching *The Cochrane Library* (issue 3, 2004), MEDLINE, EMBASE (1984-2004) and Chinese Biological Medicine Database (1978-2004), handsearching, and personal contact with pharmaceutical companies. All RCTs comparing ulinastatin with other interventions were included. Two reviewers assessed the quality of each study, and extracted data independently. Statistical analysis was performed by using RevMan 4.2. **Results** Seventeen trials involving 1 199 patients were included. Most included trials were of poor quality. Only two trials reported death at the end of follow-up. Meta-analysis of 6 RCTs showed that the clinical effective rate of Ulinastatin plus basic treatment group was 93.12% (176/189), and was 73.33% in basic treatment group. A statistic significant difference was found between the two groups (Peto OR 4.29, 95% CI 2.49 to 7.37,  $P < 0.00001$ ). Compared with basic treatment group, Ulinastatin plus basic treatment group significantly reduced the mean hospitalization (WMD - 4.93, 95% CI - 7.76 to - 2.09,  $P < 0.0007$ ). Meta-analysis of 2 RCTs showed that the clinical effective rate of Ulinastatin plus basic treatment group was 86.75% (131/151), and was 80.49% (99/123) in other drugs plus basic treatment group. No statistic significant difference was found between the two groups (Peto OR 1.46, 95% CI 1.76 to 2.80,  $P < 0.26$ ). One trial found that comparing with control group (23.5 ± 7.5 days), Ulinastatin group (34.0 ± 6.4 days) significantly reduced the mean hospitalization ( $P < 0.05$ ). The reported severe adverse events of ulinastatin appeared to be rare (7/488, 1.43%). **Conclusion** Ulinastatin appears to be a modality of safe and effective treatment with a favorable trend, but there is no enough evidence to support this conclusion at present as the published trials with poor quality. More trials with enough sample size and scientifically sound methodology are required.

**【Key words】** Ulinastatin; Acute pancreatitis; Systematic review; Meta-analysis

收稿日期: 2005-00-00 修回日期: 2005-00-00

作者简介: 杨锦林, 女 (1973年), 硕士研究生, 华西医院消化内科主治医师。

\*通讯作者 (Correspondence author)。

急性胰腺炎是临床常见急腹症之一,其临床表现和严重程度复杂多变,轻者为自限过程,重者可导致多器官衰竭甚至死亡。重症胰腺炎的死亡率很高,因此,人们对现有治疗急性胰腺炎的药物如抑制胰酶分泌和胰酶活性药物等进行了大量研究,包括生长抑素及其类似物、抑肽酶、加贝酯等。但英国和德国的 2 个随机对照试验<sup>[1,2]</sup>显示,奥曲肽不能降低急性胰腺炎的病死率和并发症发生率,且生长抑素及其类似物对胰腺微循环和 Oddi括约肌的作用仍有争议<sup>[3-6]</sup>。德国的 1 项研究表明,甲磺酸加贝酯不能降低急性胰腺炎的早期并发症的发生率<sup>[7]</sup>,而意大利的另 1 个研究<sup>[8]</sup>却显示了相反的结果。国内曾报道,抑肽酶可引起过敏性休克等严重药物不良反应,限制了其应用<sup>[9]</sup>。因此,有必要寻找其他安全、有效的治疗急性胰腺炎的药物。

乌司他丁 (ulinastatin, UTI 尿抑制素) 是一种从人尿中提取并制成的糖蛋白,临床及基础研究表明,乌司他丁从多个方面干预急性胰腺炎的发生、发展过程,如抑制多种酶的活性和稳定溶酶体膜、抑制炎症介质的产生和过度释放、抑制心肌抑制因子的产生,改善循环状况和组织灌注,纠正休克等<sup>[10]</sup>。目前,乌司他丁在临床上不但应用于急性胰腺炎与慢性胰腺炎的急性发作,还应用于休克的辅助治疗,外科手术中减轻手术对机体的打击等。然而,乌司他丁是否能被推荐作为急性胰腺炎的常规治疗,关键取决于它的临床有效性和安全性。为此,我们按照 Cochrane 系统评价的要求,对乌司他丁治疗急性胰腺炎的临床有效性和安全性进行了系统评价,以期对乌司他丁的临床应用和进一步研究提供依据。

## 1 资料和方法

### 1.1 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试验,无论是否使用盲法。

1.1.2 患者 符合急性胰腺炎的临床征象(腹痛、腹胀、恶心呕吐、腹部压痛等);入院时血淀粉酶大于正常上限 3 倍或以上;有或无影像学诊断(B 超或 CT)者,无论病情轻重均纳入(参照 1992 年亚特兰大会议标准<sup>[11]</sup>或 1996 年中华医学会外科学会胰腺学组标准<sup>[12]</sup>)。

1.1.3 干预措施 治疗组 [乌司他丁 (剂型、剂量、给药次数及疗程不限) + 常规治疗] vs 对照组 (常规治疗); 治疗组 [乌司他丁 (剂型、剂量、给药次数及疗程不限) + 常规治疗] vs 对照组 [其他

药物 (安慰剂、生长抑素类药物、除乌司他丁以外的其它酶抑制剂) + 常规治疗]。

常规治疗指禁食、胃肠减压、补液、营养支持和抗感染治疗等。

1.1.4 疗效判定指标 急性胰腺炎相关病死率; 并发症的发生率 (局部并发症和全身并发症); 不良反应的发生率; 临床综合有效率 (轻症 7 天,重症 14 天内症状、体征、实验室指标恢复正常为有效); 住院或住 ICU 时间。

### 1.2 检索策略

计算机检索 Cochrane 图书馆临床对照试验资料库 2004 年第 3 期、MEDLINE (1966 ~ 2004)、EMBASE (1984 ~ 2004)、中国生物医学文献数据库 (1978 ~ 2004)。手工检索发表与未发表的中文文献。文献检索无语种限制。

### 1.3 资料提取和质量评价

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。纳入文献的方法学质量评价内容包括: 是否为真正随机及随机分配方案隐藏,隐藏程度分为 A、B、C、D 4 级<sup>[13]</sup>; 是否采用盲法; 有无失访或脱落; 是否进行了意向治疗分析<sup>[14]</sup>。

### 1.4 统计分析

采用 Cochrane 协作组提供的 RevMan 4.2.7 软件。各临床试验的异质性检验采用卡方检验,若无异质性,选择固定效应模型进行 Meta 分析,否则选择随机效应模型或进行定性的系统评价<sup>[13]</sup>。计数资料计算 Peto OR 或 OR 及其 95% CI。对于计量资料,计算加权均数差值 (WMD) 及其 95% CI,否则计算标化均数差值 (SMD) 及其 95% CI。各个疗效判定指标的分析均遵循意向治疗分析的原则。

## 2 结果

### 2.1 各临床试验的特点

初步检索到相关文献 123 篇,其中计算机检索到 95 篇,手工检索到 28 篇。通过阅读题目及摘要筛选出治疗性文章 43 篇,其中可能符合纳入标准的文献 19 篇,进一步阅读全文后,最后纳入 17 篇文献<sup>[15-31]</sup>,包括 1 199 例病人。纳入的 17 个 RCT 的特点见表 1。

### 2.2 纳入试验的方法学质量

17 个试验虽然均标明是随机分组,但除了 1 个试验<sup>[18]</sup>报道采用随机数字表分组,1 个试验<sup>[24]</sup>描述



表 1 纳入试验的一般情况  
Table 1 Characteristics of included trials

试验 Studies	例数 Cases (T/C)	性别(男) Gender (male)	基线情况 Baseline data		基线资料可比性 Comparability of baseline data	干预措施 Interventions		
			纳入标准 Inclusion criteria	符合 1996 年标准* Meet the criteria of 1996		试验组 Treatment group	对照组 Control group	干预措施 Interventions
Liu QZ <sup>[15]</sup>	21/21	59.0%	符合 1996 年标准* Meet the criteria of 1996	符合 1996 年标准* Meet the criteria of 1996	两组基线资料可比 Two groups are comparable	乌司他丁 10 万单位, 静滴, bid, 疗程 7 天, 加常规治疗 Ulinastatin 10 MU, bid, ivgtt for 7 days plus basic treatment.	常规治疗 Basic treatment	常规治疗 Basic treatment
Li Y. <sup>[16]</sup>	30/30	67.7%	符合 1996 年标准* Meet the criteria of 1996	符合 1996 年标准* Meet the criteria of 1996	两组基线资料可比 Two groups are comparable	乌司他丁 20 万单位/d, 静滴, 疗程 3~7 天, 加常规治疗 Ulinastatin 20 MU/d, ivgtt for 3-7 days plus basic treatment.	常规治疗 Basic treatment	常规治疗 Basic treatment
Li JQ <sup>[17]</sup>	22/22	43.2%	符合 1996 年标准* Meet the criteria of 1996	符合 1996 年标准* Meet the criteria of 1996	描述了 两组基线资料 Baseline data are described	乌司他丁 10 万单位, 静滴, tid, 疗程 5~7 天, 加常规治疗 Ulinastatin 10 MU, tid, ivgtt for 5-7 days plus basic treatment.	常规治疗 Basic treatment	常规治疗 Basic treatment
Wang HH <sup>[18]</sup>	108/103	54.98%	自定义纳入标准 Self-made criteria	自定义纳入标准 Self-made criteria	描述了 两组基线资料 Baseline data are described	乌司他丁 5 万单位, tid, 静滴, 3 天后改为 qd, 疗程 7 天, 加常规治疗。 Ulinastatin 5 MU, tid, ivgtt for 3 days, later 5 MU/d for 4 days plus basic treatment.	甲磺酸加贝酯 100 mg, tid, 静滴, 3 天后改为 qd, 疗程 7 天, 加常规治疗 Gabexate mesilate 100 mg, tid, ivgtt for 3 days, later 100 mg/d for 4 days plus basic treatment.	常规治疗 Basic treatment
Cheng XM <sup>[19]</sup>	20/20	60%	符合 1996 年标准* Meet the criteria of 1996	符合 1996 年标准* Meet the criteria of 1996	描述了 两组基线资料 Baseline data are described	乌司他丁 10 万单位, 静滴, bid, 疗程 5~7 天, 加常规治疗 Ulinastatin 10 MU, bid, ivgtt for 7 days plus basic treatment.	常规治疗 Basic treatment	常规治疗 Basic treatment
Wang GY <sup>[20]</sup>	20/20	27.5%	不清 Unclear	不清 Unclear	未描述 Not mentioned	乌司他丁 10 万单位, 静滴, bid,, 疗程 3~7 天, 加常规治疗。 Ulinastatin 10 MU, bid, ivgtt for 3-7 days plus basic treatment.	5-FU 500 mg, 静滴, qd/bid, 疗程 7~14 天, 加常规治疗 5-FU 500 mg qd or bid, ivgtt for 7-14 days plus basic treatment.	5-FU 500 mg, 静滴, qd/bid, 疗程 7~14 天, 加常规治疗 5-FU 500 mg qd or bid, ivgtt for 7-14 days plus basic treatment.
Hou XD <sup>[21]</sup>	40/40	47.5%	不清 Unclear	不清 Unclear	两组基线资料可比 Two groups are comparable	乌司他丁 10 万单位, 静滴, qd, 疗程不详, 加常规治疗。 Ulinastatin 10 MU/d, ivgtt, duration unclear plus basic treatment.	抑肽酶 30 万单位, 静滴, qd, 疗程不详, 加常规治疗 Aprotinin 30MU/d, ivgtt, duration unclear, plus basic treatment	抑肽酶 30 万单位, 静滴, qd, 疗程不详, 加常规治疗 Aprotinin 30MU/d, ivgtt, duration unclear, plus basic treatment
Wang ZW <sup>[22]</sup>	55/55	63.6%	符合 1996 年标准* Meet the criteria of 1996	符合 1996 年标准* Meet the criteria of 1996	未描述 Not mentioned	乌司他丁 10 万单位, 静滴, bid, 疗程 7~10 天, 加常规治疗 Ulinastatin 10 MU, bid, ivgtt for 7-10 days plus basic treatment.	常规治疗(中西医结合) Basic treatment	常规治疗(中西医结合) Basic treatment
Liu P <sup>[23]</sup>	43/20	44.4%	自定义纳入标准 Self-made criteria	自定义纳入标准 Self-made criteria	未描述 Not mentioned	乌司他丁 5 万单位, tid, 静滴, 3 天后改为 qd, 疗程 5~10 天, 加常规治疗。 Ulinastatin 5 MU, tid, ivgtt for 3 days, later 5 MU/d for 5-10 days plus basic treatment.	甲磺酸加贝酯 100 mg, tid, 静滴, 3 天后改为 qd, 疗程 5~10 天, 加常规治疗 Gabexate mesilate 100 mg, tid, ivgtt for 3 days, later 100mg/d for 2-7 days plus basic treatment.	甲磺酸加贝酯 100 mg, tid, 静滴, 3 天后改为 qd, 疗程 5~10 天, 加常规治疗 Gabexate mesilate 100 mg, tid, ivgtt for 3 days, later 100mg/d for 2-7 days plus basic treatment.

续表 Table continued

试验 Studies	基线情况 Baseline data			干预措施 Interventions	
	例数 Cases (T/C)	性别(男) Gender(male)	纳入标准 Inclusion criteria	试验组 Treatment group	对照组 Control group
Wang JY <sup>[24]</sup>	62/25	50.6%	自定义纳入标准 Self-made criteria	轻度:乌司他丁5万单位, bid, 静滴, 3天后改为 qd, 疗程5天。重症:乌司他丁10万单位, bid, 3天后改为5万单位, qd, 疗程5~10天加常规治疗 Mild: Ulinastatin 5 MU, bid, ivgtt for 3 days, later 5 MU/d for 2 days; severe: Ulinastatin 10 MU, bid, ivgtt for 3 days, later 5 MU/d for 2-7 days, plus basic treatment.	轻度:甲磺酸加贝酯100 mg, bid, 静滴, 3天后改为 qd, 疗程5天;重症:善宁0.1 mg, 静推, 0.3 mg, 静点, 维持12 h, 3天后改为0.1 mg/d, 疗程5~10天, 加常规治疗 Mild: gabexate mesilate 100 mg, bid, ivgtt for 3 days, later 100 mg/d for 2 days; Severe: sandostatin 0.3 mg ivgtt for 12 h, 3 days later 0.1 mg/d for 2-7 days plus basic treatment.
Li HM <sup>[25]</sup>	23/37/12	34.7%	符合1996年标准* Meet the criteria of 1996	描述了二组基线资料 Baseline data are described	A组:乌司他丁20万单位/日, 持续微泵静滴, 疗程7~10天, 加常规治疗; B组:生长抑素0.1mg 皮下注射, tid-qid, 疗程7~10天, 加常规治疗; C组:常规治疗 Group A: Ulinastatin 20 MU/d, ivgtt for 7-10 days plus basic treatment; Group B: sandostatin 0.1 mg subcutaneously, tid-qid for 7-10 days plus basic treatment. Group; C: basic treatment.
Deng D <sup>[26]</sup>	13/8	61.9%	APACHE-II评分 >8 APACHE-II score are higher than 8	二组基线资料可比 Two groups are comparable	乌司他丁10万单位, 静滴, bid, 5天后改为 qd, 疗程7天, 加常规治疗 Ulinastatin 10 MU, bid, ivgtt for 5 days, later 10 MU/d for 2 days, plus basic treatment.
Zhang SJ <sup>[27]</sup>	13/11	87.5%	不清 Unclear	未描述 Not mentioned	抑肽酶10万单位, 静滴, bid, 疗程7~14天, 加常规治疗。 Aprotinin 10 MU, bid, ivgtt for 7-14 days, plus basic treatment.
Cheng MD <sup>[28]</sup>	40/40	47.5%	符合1996年标准* Meet the criteria of 1996	二组基线资料可比 Two groups are comparable	乌司他丁10万单位, 静滴, qd, 疗程5~10天, 加常规治疗 Ulinastatin 10 MU, qd, ivgtt for 5 to 10 days, plus basic treatment
Guan Q <sup>[29]</sup>	15/15	46.7%	符合1996年标准* Meet the criteria of 1996	二组基线资料可比 Two groups are comparable	5-FU500 mg, 静滴, qd, 疗程8天, 加常规治疗。 5-FU 500 mg/d, ivgtt for 8 days, plus basic treatment.
Liu WB <sup>[30]</sup>	30/35	69.23%	自定义纳入标准 Self-made criteria	二组基线资料可比 Two groups are comparable	抑肽酶10~20万单位/日, 静滴, 疗程7~14天, 加常规治疗 Aprotinin 10-20 MU/d, ivgtt for 7-14 days, plus basic treatment.
Zu JZ <sup>[31]</sup>	30/38	79.4%	符合1996年标准* Meet the criteria of 1996	描述了二组基线资料 Baseline data are described	乌司他丁20万单位/日, 静滴, 疗程10天, 加常规治疗 Ulinastatin 20 MU/d, ivgtt for 10 days, plus basic treatment.

\* 1996年中华医学会胰腺学组拟定的急性胰腺炎诊断标准(the diagnostic criteria of acute pancreatitis by the pancreatic group of surgery institute in Chinese Medical Association)

T/C: treatment group/control group; iv gt; intravenously gutae; qd: once a day; bid: twice a day; tid: thrice a day

为多中心随机分组,且按轻症和重症分别随机,视为分层随机分组外,其余试验均未具体描述随机分组的方法。仅 1 个试验<sup>[18]</sup>对患者采用盲法(单盲),其余试验均未报告是否采用盲法。仅 1 个试验<sup>[24]</sup>报道了失访情况(失访 2 人),其余试验均未报道失访。仅 1 个试验<sup>[18]</sup>对分配方案进行了充分隐藏,其余试验没有报告是否进行了分配方案隐藏。由上可见,仅有 2 个 RCT<sup>[18, 24]</sup>的方法学质量较好,其余均为低质量研究。

8 个试验<sup>[15, 16, 21, 24, 26, 28 ~ 30]</sup>进行了基线可比性检验( $P > 0.05$ ), 5 个试验<sup>[17 ~ 19, 25, 31]</sup>从性别、年龄和重症胰腺炎所占比例等方面描述了基线资料情况。但未报道意向治疗分析。

2.3 统计分析结果

2.3.1 乌司他丁加常规治疗与常规治疗比较

2.3.1.1 急性胰腺炎相关病死率 仅 1 个试验<sup>[26]</sup>报告了治疗期末急性胰腺炎的相关死亡人数,其中乌司他丁组的病死率(13%)与对照组的病死率(15%)相比无统计学差异( $P > 0.05$ )。

2.3.1.2 并发症的发生率 仅 1 个试验<sup>[31]</sup>报告了治疗末并发症的发生人数,其中治疗组 3 例,对照组 5 例,两组比较,其差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

2.3.1.3 治疗有效率 8 个试验在治疗结束后采用了治疗有效(痊愈和显效)率做为疗效判定指标,其中 6 个试验<sup>[15, 16, 19, 22, 28, 31]</sup>均采用同样的指标,即以轻症急性胰腺炎在治疗 7 天后,临床症状、体征和实验室指标基本恢复正常;重症急性胰腺炎在治疗 10 天后达到上述标准作为疗效判定指标。另外 2 个试验<sup>[17, 26]</sup>分别采用自定的治疗有效标准,而无法与上述试验结果进行合并分析。

6 个试验<sup>[15, 16, 19, 22, 28, 31]</sup>的异质性检验结果显示,各试验的结果之间无异质性( $P = 0.85$ ),可采用固定效应模型进行数据合并。Meta 分析结果显示,乌司他丁组的治疗有效率(176/189, 93.12%)明显高于对照组(143/195, 73.33%),其差异具有统计学意义 [Peto OR 4.29, 95% CI (2.49, 7.37),  $P < 0.000 01$ ]。见图 1。

2.3.1.4 平均住院时间 见图 2。6 个试验<sup>[15, 16, 19, 22, 28, 31]</sup>记录了平均住院日,异质性检验结果显示,各试验结果之间存在异质性( $P < 0.000 01$ )。对其异质性进行分析后发现,其异质性可能与各试验中重症急性胰腺炎所占的比例相差较大有关,故采用随机效应模型。Meta 分析结果发现,乌司他丁组平均住院日低于对照组,其差异具

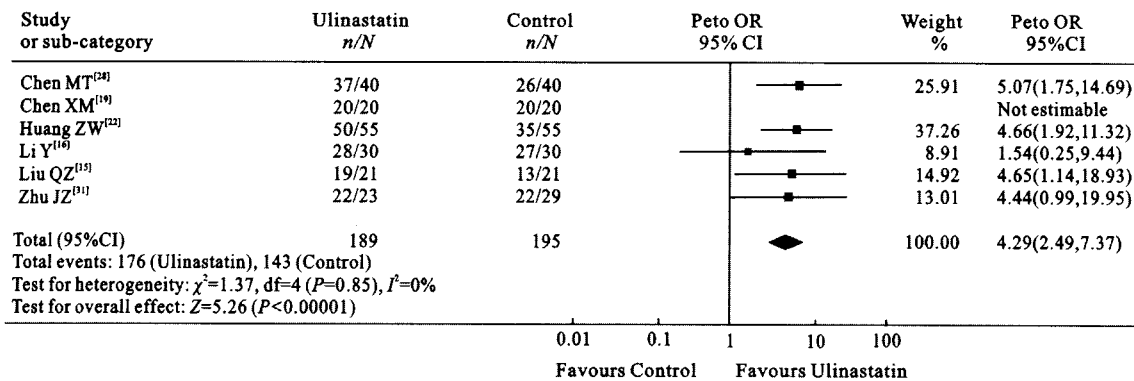


图 1 乌司他丁加常规治疗在有效率方面与常规治疗比较

Table 1 Comparison of effective rate of ulinastatin + basic treatment vs basic treatment

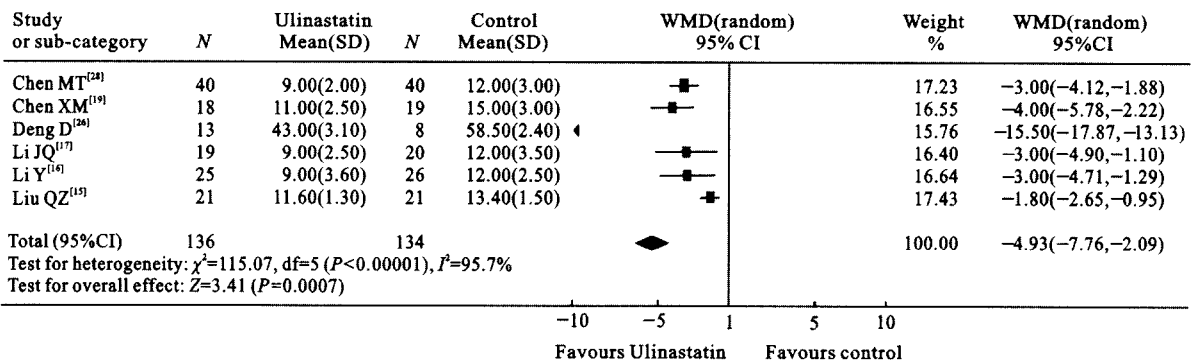


图 2 乌司他丁加常规治疗在平均住院时间方面与常规治疗比较

Table 2 Comparison of mean hospitalization days of ulinastatin + basic treatment vs basic treatment

有统计学意义 [WMD - 4.93, 95% CI (- 7.76 , - 2.09), P = 0.000 7]。

2.3.1.5 敏感性分析 因纳入试验的质量均低,故不能进行事先计划的敏感性分析。

2.3.2 乌司他丁加常规治疗与其他药物加常规治疗比较

2.3.2.1 急性胰腺炎相关病死率 仅 1 个试验<sup>[30]</sup>报告了治疗末的急性胰腺炎相关死亡人数。该试验中,乌司他丁组的病死率低于对照组,其差异有统计学意义 (P < 0.05)。

2.3.2.2 并发症的发生率 有 3 个试验<sup>[24, 29, 30]</sup>报告了治疗末的并发症的发生人数。由于和乌司他丁做对照的药物种类各不相同,故无法合并数据,且各试验有关并发症的数据未报告明确的统计学结果,故无法对结果作出结论。

2.3.2.3 治疗有效率 治疗结束后,4 个试验采用了治疗有效(痊愈和显效)率做为疗效判定指标,其中 2 个试验<sup>[18, 23]</sup>治疗有效的指标是:轻症急性胰腺炎在治疗 7 天后,临床症状、体征和实验室指标基本恢复正常,重症急性胰腺炎在治疗 10 天后达到上述标准。部分试验未区分轻症和重症急性胰腺炎,均定为 7 天达上述标准。2 个试验<sup>[25, 29]</sup>分别采用自定的治疗有效标准,故需分别作 Meta 分析。

2 个试验<sup>[18, 23]</sup>的异质性检验结果显示,各试验结果之间无异质性 (P = 0.97),采用固定效应模型。Meta 分析结果显示,乌司他丁组的治疗有效率 (131/151, 86.75%) 与对照组 (99/123, 80.49%) 相比有增高趋势,但差异无统计学意义 [Peto OR 1.46, 95% CI (0.76, 2.80), P = 0.26]。见图 3。

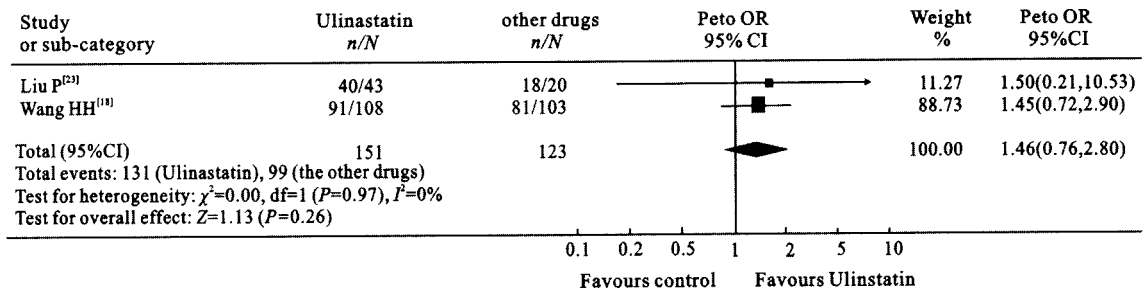


图 3 乌司他丁加常规治疗在有效率方面与其他药物加常规治疗比较  
Table 3 Comparison of effective rate of Ulinastatin + basic treatment vs other drug + basic treatment

2.3.2.4 平均住院时间 仅 1 个试验<sup>[30]</sup>记录了平均住院时间,乌司他丁组的平均住院日 (23.5 ± 7.5) 天低于对照组 (34.0 ± 6.4) 天,其差异有统计学意义 (P < 0.05)。

2.3.2.5 敏感性分析 除 2 个试验<sup>[18, 24]</sup>外,纳入试验的质量均低,故不能进行事先计划的敏感性分析。

2.3.3 乌司他丁不良反应的发生率 17 个纳入试验中有 13 个试验<sup>[16-20, 22-24, 26, 28-31]</sup>均注意观察乌司他丁治疗是否出现不良反应,但仅 4 个试验 (488 例)<sup>[18, 20, 23, 24]</sup>出现并记录了乌司他丁的不良反应发生情况 (7 例, 1.43%), 分别是 2 例皮疹, 2 例唾液分泌增多, 1 例注射部位血管痛, 1 例恶心呕吐, 1 例 ALT 升高。所有不良反应均于停药后自行消失。

### 3 讨论

本研究在全世界范围内共收集到 17 篇文献, 1 199 例患者, 已完成的乌司他丁治疗急性胰腺炎的随机对照试验。其中 9 篇仅采用常规治疗做对照, 评价乌司他丁的疗效; 9 篇采用其他药物加常规治疗

做对照, 对比乌司他丁与其他药物的疗效。17 个试验均采用了目前临床中常用的乌司他丁的用药方案, 多数试验纳入了符合临床中公认的急性胰腺炎的诊断标准的病人, 因而具有代表性。

在乌司他丁加常规治疗与常规治疗比较的试验中, 报告治疗期末或随访期末的死亡率和并发症的发生率等终点指标的试验太少, 无法进行 Meta 分析。1 个试验提示乌司他丁组治疗期末的死亡率低于对照组, 但差别无统计学意义 (P > 0.05); 1 个试验提示乌司他丁组治疗期末的并发症发生率低于对照组, 但差别无统计学意义 (P > 0.05)。因此, 目前尚不能对乌司他丁是否能改善急性胰腺炎的终点指标作出可靠的结论, 而有必要进行更多大样本的研究。

在乌司他丁加常规治疗与其他药物加常规治疗对照的试验中, 仅 1 个试验报告了治疗期末死亡率, 无法进行 Meta 分析。3 个试验报告了治疗期末并发症的发生率, 但由于这 3 个试验所比较的药物种类各不相同, 因此, 目前尚不能对乌司他丁是否能改善急性胰腺炎的终点指标作出可靠结论, 有必要进行

更多大样本的研究。

由于仅少数试验能提供可进行 Meta 分析的数据,我们没有进行预先设定的乌司他丁对重症急性胰腺炎与轻症急性胰腺炎疗效的亚组分析。有研究显示<sup>[39, 40]</sup>,在此情况下亚组分析结论的可靠性极低。本研究中多数试验仅提供纳入病人中重症急性胰腺炎所占的比例,但在观察结果中并未分别报告重症急性胰腺炎和轻症急性胰腺炎的结果数据,无法对其进行分别评价。临床上,重症和轻症在临床表现、病变进展和预后方面的差别都十分明显,因此评价急性胰腺炎的干预措施的疗效应分别记录其对重症和轻症急性胰腺炎的疗效,以提高临床的应用和推广价值。

在乌司他丁的不良反应方面,本研究显示乌司他丁的不良反应较少,是一种相对安全的治疗措施。但在多数试验中,不良反应仅是在讨论中提及,没有作为观察指标之一,不排除有的试验只报告治疗效果而不报道不良反应的可能。因此,乌司他丁是否真正安全还有待在今后严格设计的临床试验中进一步观察。

综上所述,乌司他丁是一种相对安全的治疗措施并显示出具有一定疗效的趋势,但目前具备主要终点指标资料的临床试验及病例数太少,尚无证明乌司他丁治疗急性胰腺炎有效并且可推广使用的可靠证据。今后的临床试验应充分克服目前临床试验存在的局限性,改进设计,尤其要注意采用客观、国际认可的且有利于交流的终点疗效指标。

参 考 文 献

- 1 McKay CJ, Baxter JN, Inrie CW. A randomized, controlled trial of octreotide in moderate to severe acute pancreatitis[J]. *Int J Pancreatol*, 1997; 21(23): 137-21.
- 2 UhlW, Malfertheiner P, Adler G. The role of octreotide in human acute pancreatitis A multicenter study [J]. *Digestion*, 1997; 58(320): 9(A32).
- 3 Marton J, Szasz Z, Nagy Z, Jamay K, Takacs T, Lonovics J, Balogh A, Farkas G Beneficial effect of octreotide treatment in acute pancreatitis in rat[J]. *Int J Pancreatol*, 1998; 24(3): 203-210.
- 4 SanchezMJ, Landa GJ, Seco GI. Octreotide: effects in experimental severe acute pancreatitis. Analysis of survival, biochemical findings and histomorphometry[J]. *Rev Esp Enferm Dig*, 1997; 89(63): 101-105.
- 5 Plusczyk T, Rathgeb D, Westermann S, Feifel G. Somatostatin attenuates microcirculatory impairment in acute sodium taurocholate-induced pancreatitis[J]. *Dig Dis Sci*, 1998; 43(3): 575-585.
- 6 Yuan YZ, Zhu Ji, Xia Lu. Effects of somatostatin and enodin on sphincter of oddi in acute necrotizing pancreatitis in dogs[J]. *Chin J Dig*, 1999; 19(4): 252-255.
- 袁耀宗, 诸琦, 夏璐. 生长抑素及大黄素对犬急性坏死性胰腺炎 Oddi 括约肌的作用 [J]. *中华消化杂志*, 1999; 19(4): 252-255.
- 7 BuchlerM, Malfertheiner P, UhlW, Schoenerrich J, Stockmann F, Adler G, GausW, Rolle K, Beger HG. Gabexate mesilate in human acute pancreatitis. German Pancreatitis Study Group [J]. *Gastroenterology*, 1993; 104(4): 1165-1170.
- 8 Pederzoli P, Cavallini G, Falconi M, Bassi C. Gabexate mesilate vs

- aprotinin in human acute pancreatitis (GA. ME P. A. ). A prospective, randomized, double-blind multicenter study [J]. *Int J Pancreatol*, 1993; 14(2): 117-124.
- 9 Guan Y, Mi J, Xu J. The adverse effects of Aprotinin and prospective observation on rational medication [J]. *World Chinese Journal of Digestology*, 2002; 10(6): 735.
- 关英, 米键, 许静. 抑肽酶药物不良反应与合理性用药的前瞻性观察 [J]. *世界华人消化杂志*, 2002; 10(6): 735.
- 10 Unknown Authors A. Protease inhibitor: pharmacology of Ulinastatin (Miraclid) [J]. *Application of pharmacology*, 1986; 31(3): 663.
- 大西治夫, 小雀浩司, 延原正弘. 蛋白酶抑制剂——乌司他丁的药理作用. *应用药理 (日)*, 1986; 31(3): 663.
- 11 Edward L. A clinically based classification system for acute pancreatitis [J]. *Arch Surg*, 1993; 128(5): 586-590.
- 12 The pancreas group of surgery institute in Chinese Medical Association. The clinical diagnosis and the standard of grading [J]. *Chinese Journal of Surgery*, 1997; 35(12): 773.
- 中华医学会外科学会胰腺学组. 急性胰腺炎的临床诊断及分级标准 [J]. *中华外科杂志*, 1997; 35(12): 773.
- 13 Clarke M, Oxman AD, editors. *Cochrane Reviewers' Handbook 4.1* [updated June 2000]. In: Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 4.1. Oxford, England: The Cochrane Collaboration, 2000.
- 14 Liu M, Zhang SH. Intention to treat analysis in clinical trials [J]. *BMJ (Chinese edition)*, 2001; 4(4): 223-224.
- 刘鸣, 张世洪. 临床试验中的意向处理分析 [J]. *英国医学杂志中文版*, 2001; 4(4): 223-224.
- 15 Liu QZ, Wang YG, Hu LL. Clinical observation of Ulinastatin for mild acute pancreatitis in twenty one patients [J]. *Chin J Gastro Hepa*, 2002; 11(1): 28.
- 刘全忠, 王永革, 胡琳琳. 乌司他丁治疗轻症急性胰腺炎 21 例临床观察 [J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2002; 11(1): 28.
- 16 Li Y, Chen XM. Observation of Ulinastatin for acute pancreatitis in thirty patients [J]. *Chin J Integr Trad West Med Dig*, 2002; 10(5): 311.
- 李英, 陈血梅. 乌司他丁治疗急性胰腺炎 30 例 [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2002; 10(5): 311.
- 17 Li Q. Clinical analysis of Ulinastatin for acute pancreatitis in twenty two patients [J]. *Chinese Journal of Medical Writing*, 2002; 9(18): 1412.
- 李俊权. 乌司他丁治疗急性胰腺炎 22 例临床分析 [J]. *中华医学写作杂志*, 2002; 9(18): 1412.
- 18 Wang HH, Hu FL, Lin SR. Effects and safety of Ulinastatin for acute pancreatitis [J]. *Chinese Journal of New Medicine*, 2001; 10(3): 204-206.
- 王化虹, 胡伏莲, 林三仁. 国产乌司他丁治疗急性胰腺炎的疗效和安全性 [J]. *中国新药杂志*, 2001; 10(3): 204-206.
- 19 Chen XM, Ma J. Clinical effects of Ulinastatin for acute pancreatitis [J]. *Chinese Journal of Misdiagnostics*, 2001; 1(10): 1486-1487.
- 陈血梅, 马加. 乌司他丁治疗急性胰腺炎的临床效果 [J]. *中国误诊学杂志*, 2001; 1(10): 1486-1487.
- 20 Wang GY, Zhao GH. Observation of effects of Ulinastatin for acute pancreatitis in twenty cases [J]. *J North China Coal Medical College*, 2001; 3(6): 754-755.
- 王高彦, 赵广辉. 乌司他丁治疗急性胰腺炎 20 例疗效观察 [J]. *华北煤炭医学院学报*, 2001; 3(6): 754-755.
- 21 Hou XD, Chai C, Li YM. Clinical studies of Ulinastatin for acute pancreatitis [J]. *J Clin Surg*, 2001; 9(4): 222-223.
- 侯旭东, 柴琛, 李玉民. 乌司他丁治疗急性胰腺炎的临床研究 [J]. *临床外科杂志*, 2001; 9(4): 222-223.
- 22 Huang ZW, Yu YC, Zhang Y. Observation of clinical effects of Ulinastatin for acute pancreatitis [J]. *J Clin Surg*, 2001; 9(1): 33-35.
- 黄宗文, 于迎春, 张颖. 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 Liu P, Zhang XY, Zhao ZQ. Primary observation of Ulinastatin for



- acute pancreatitis[J]. *Journal of Jiangsu Medicine*, 2001; 27(3): 214~215.
- 刘平, 张小勇, 赵志泉. 乌司他丁治疗急性胰腺炎疗效的初步观察[J]. *江苏医药杂志*, 2001; 27(3): 214~215.
- 24 Shanghai collaboration group on ulinastatin clinical trial Multi-center clinical trial on the treatment of acute pancreatitis by Ulinastatin[J]. *Chinese Journal of Digestion*, 2001; 21(5): 293~296.
- 上海乌司他丁临床试验协作组. 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.
- 25 Li HM, Feng QX, Dou KF, et al. Clinical observation of Ulinastatin for acute pancreatitis[J]. *Medical Journal of National Defending Forces In North West China*, 2002; 23(3): 183~185.
- 李海民, 冯全新, 窦科峰, 等. 乌司他丁治疗急性胰腺炎临床疗效观察[J]. *西北国防医学杂志*, 2002; 23(3): 183~185.
- 26 Deng D, Gu M, Li LY. Clinical effects on the treatment of severe acute pancreatitis by Ulinastatin[A]. *Article Collection of Ulinastatin Injection*[C], 2001: 17~18.
- 邓东, 顾明, 李凌云. 乌司他丁治疗急性重症胰腺炎的临床效果[A]. *注射用乌司他丁论文汇编*[C], 2001: 17~18.
- 27 Zhang SI. The effects of Ulinastatin on the pancreatic, liver, kidney in the patients of severe acute pancreatitis[A]. *Article Collection of Ulinastatin Injection*[C], 2001: 28~29.
- 张水军. 乌司他丁对急性重症胰腺炎病人的胰腺、肝脏及肾脏功能的作用[A]. *注射用乌司他丁论文汇编*[C], 2001: 28~29.
- 28 Chen MT, Cui XY, Qiu XL. Clinical observation of Ulinastatin for acute pancreatitis[A]. *Article Collection of Ulinastatin Injection*[C], 2001: 37~38.
- 陈曼彤, 崔西玉, 邱小蕾. 乌司他丁治疗急性胰腺炎疗效观察[A]. *注射用乌司他丁论文汇编*[C], 2001: 37~38.
- 29 Guan Q, Xiong YP. Clinical summary of Ulinastatin for acute pancreatitis[A]. *Article Collection of Ulinastatin Injection*[C], 2001: 46~47.
- 管强, 熊咏萍. 乌司他丁治疗急性胰腺炎临床小结[A]. *注射用乌司他丁论文汇编*[C], 2001: 46~47.
- 30 Liu WB, Zhang HR, Duan LP. Clinical observation of Ulinastatin for acute pancreatitis[A]. *Article Collection of Ulinastatin Injection*[C], 2001: 48~49.
- 刘文斌, 张海蓉, 段丽平. 乌司他丁治疗急性胰腺炎临床观察[A]. *注射用乌司他丁论文汇编*[C], 2001: 48~49.
- 31 Zhu JZ, Zhang J, Xu QZ. Clinical effect of Ulinastatin in treatment of pancreatitis[J]. *Journal of Clinical Digestion*, 2002; 14(40): 153~155.
- 朱金照, 张捷, 许其增. 乌司他丁治疗胰腺炎的疗效分析[J]. *临床消化病杂志*, 2002; 14(40): 153~155.

(本文编辑: 蔡羽嘉)  
(英文审校: Phil Wiffen)

#### (上接第 316 页)

- 4 Sakamaki T, Sairyo K, Katoh S, Endo H, Komatsubara S, Sano T, Yasui N. The Pathogenesis of Slippage and Deformity in the Pediatric Lumbar Spine: A Radiographic and Histologic Study using a New Rat In Vivo Model[J]. *Spine*, 2003; 28(7): 645~650.
- 5 Wiltse LL, Widell EH Jr, Jackson DW. Fatigue fracture: the basic lesion is isthmus spondylolisthesis[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 1975; 57(4): 17~22.
- 6 Ebraheim NA, Lu J, Hao Y, Biyani A, Yeasting RA. Anatomical considerations of the lumbar isthmus[J]. *Spine*, 1997; 22(9): 941~945.
- 7 Weiner BK, Walker M, Wiley W. The lateral buttress: an anatomical feature of the lumbar pars interarticularis[J]. *Spine*, 2002; 27(11): 385~387.
- 8 Dietrich M, Kurowski P. The importance of mechanical factors in the etiology of spondylolysis: a model analysis of loads and stresses in human lumbar spine[J]. *Spine*, 1985; 10(6): 532~542.
- 9 Grobler LJ, Wiltse LL. Classification, non-operative, and operative treatment of spondylolisthesis, in Frymoyer JW (ed): *The Adult Spine: Principles and Practice*[M]. New York: Raven Press, 1991. Vol 2: 1655~1704.
- 10 Frennered AK, Danielson BI, Nachenson AL. Natural history of symptomatic isthmus low-grade spondylolisthesis in children and adolescents: a seven-year follow-up study[J]. *J Pediatr Orthop*, 1991; 11(2): 209~213.
- 11 Saraste H. Long-term clinical and radiological follow-up of spondylolysis and spondylolisthesis[J]. *J Pediatr Orthop*, 1987; 7(6): 631~638.
- 12 Backbume JS, Velikas EP. Spondylolisthesis in children and adolescents[J]. *J Bone Joint Surg Br*, 1977; 59-B(4): 490~494.
- 13 Sairyo K, Katoh S, Ikata T, Fujii K, Kajinra K, Goel VK. Development of spondylolytic olisthesis in adolescents[J]. *Spine*, 2001; 1(3): 171~175.
- 14 Mihara H, Onari K, Cheng BC, David SM, Zdeblick TA. The biomechanical effects of spondylolysis and its treatment[J]. *Spine*, 2003; 28(3): 235~238.
- 15 Gill GG. Mechanism of nerve-root compression and irritation in backache[J]. *Clin Orthop*, 1955; 5: 66~81.
- 16 Rubelmu, Grob D. Fusion of spondylolisthesis[J]. *Spine*, 1992; 6: 577~592.
- 17 McNeely ML, Torrance G, Magee DJ. A systematic review of physiotherapy for spondylolysis and spondylolisthesis[J]. *Man Ther*, 2003; 8: 80~91.
- 18 Benzel EC. *Spine Surgery: Techniques, Complication Avoidance, and Management* [M]. Philadelphia, Pa: Churchill Livingstone, 1998.
- 19 Al-Khawashki H, Wasef AS. Combined Dysplastic and Isthmic Spondylolisthesis: Possible Etiology. [Case Reports][J]. *Spine*, 2001; 26(23): 542~546.
- 20 Juni P, Altman DG, Egger M. Assessing the quality of controlled clinical trials[J]. *BMJ*, 2001; 323(7303): 42~46.
- 21 Carragee EI. Single-level posterolateral arthrodesis, with or without posterior decompression, for the treatment of isthmus spondylolisthesis in adults: A prospective, randomized study[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 1997; 79(8): 1175~1180.
- 22 Möller H, Hedlund R. Surgery Versus Conservative Management in Adult Isthmic Spondylolisthesis: A Prospective Randomized Study: Part 1[J]. *Spine*, 2000; 25(13): 1716~1715.
- 23 Möller H, Hedlund R. Instrumented and Noninstrumented Posterolateral Fusion in Adult Spondylolisthesis: A Prospective Randomized Study: Part 2[J]. *Spine*, 2000; 25(13): 1716~1721.
- 24 Madan S, Boeree NR. Outcome of Posterior Lumbar Interbody Fusion Versus Posterolateral Fusion for Spondylolytic Spondylolisthesis[J]. *Spine*, 2002; 27(14): 1536~1542.
- 25 Sinaki M, Lutness MP, Ilstrup DM, Chu CP, Gramse RR. Lumbar spondylolisthesis: retrospective comparison and three-year follow-up of two conservative treatment programs[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 1989; 70(8): 594~598.
- 26 Greenough CG. Results of treatment of lumbar spine disorders: Effects of assessment techniques and confounding factors[J]. *Acta Orthop Scand*, 1993; 64(Suppl 251): s126~s129.

(本文编辑: 黄正懿)  
(英文审校: Phil Wiffen)