

临床研究

DOI: 10.16305/j.1007-1334.2026.z20250429003

芒硝外敷预防急性淋巴细胞白血病儿童二次门冬酰胺酶相关性胰腺炎的临床观察

唐惠姣, 张天遨, 邓朝晖

上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心消化内科(上海 200127)

【摘要】 目的 观察芒硝外敷预防急性淋巴细胞白血病儿童二次门冬酰胺酶(ASP)相关性胰腺炎(AAP)的临床疗效和安全性。**方法** 将54例发生首次AAP后继续接受ASP治疗的急性淋巴细胞白血病患者按照1:2的比例随机分为治疗组($n=18$)、对照组($n=36$),治疗组自ASP再暴露当日开始给予芒硝外敷,持续2周,对照组不给予任何预防性干预措施。观察两组二次AAP的发生情况及芒硝外敷的安全性,比较血清胰酶、炎症指标[白细胞介素(IL)-6、IL-10、C反应蛋白(CRP)、乳酸脱氢酶(LDH)]、肝功能指标[丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、总胆红素(TBil)]的变化情况;采用多因素logistic回归分析探讨发生二次AAP的危险因素。**结果** ①治疗组二次AAP发生率(11.11%)低于对照组(44.44%),差异有统计学意义($P<0.05$)。②治疗前后组内比较,治疗组LDH水平降低($P<0.05$),对照组血清淀粉酶、脂肪酶、IL-6、ALT、AST、TBil水平升高($P<0.05$);组间治疗后比较,治疗组血清淀粉酶、脂肪酶、LDH、ALT、AST、TBil水平低于对照组($P<0.05$)。③多因素logistic回归显示,ASP再暴露后血清高水平的TBil是发生二次AAP的独立危险因素[$HR=1.322$, 95% $CI(1.06 \sim 1.66)$, $P<0.05$]。④试验过程中,未观察到芒硝外敷相关不良反应。**结论** 芒硝外敷对急性淋巴细胞白血病患者二次AAP具有预防作用,且操作简便,无明显不良反应,其机制可能与促进胆汁排泄有关。

【关键词】 急性淋巴细胞白血病;儿童;门冬酰胺酶;胰腺炎;芒硝;中药;临床研究

Clinical observation of external application of mirabilite in preventing second asparaginase-associated pancreatitis in children with acute lymphoblastic leukemia

TANG Huijiao, ZHANG Tian'ao, DENG Zhaohui

Department of Pediatric Gastroenterology, Shanghai Children's Medical Center Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy and safety of external application of mirabilite in preventing second asparaginase-associated pancreatitis (AAP) in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL). **Methods** Fifty-four children with ALL who developed first-episode AAP and continued to receive ASP therapy were randomly divided into a treatment group ($n=18$) and a control group ($n=36$) at a 1:2 ratio. The treatment group received external application of mirabilite starting on the day of ASP re-exposure, lasting for 2 weeks; the control group received no prophylactic interventions. The incidence of second AAP and safety of mirabilite external application were observed. Changes in serum pancreatic enzymes, inflammatory markers [interleukin (IL)-6, IL-10, C-reactive protein (CRP)], and lactate dehydrogenase (LDH)], and liver function indicators [alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST), and total bilirubin (TBil)] were compared. Additionally, multivariate logistic regression analysis was used to identify risk factors for the development of second

AAP. **Results** ① The incidence of second AAP was significantly lower in the treatment group (11.11%) than in the control group (44.44%), and the difference was statistically significant ($P<0.05$). ② Intragroup comparisons showed that LDH levels decreased in the treatment group after treatment ($P<0.05$), while serum amylase, lipase, IL-6, ALT, AST, and TBil levels increased in the control group

[基金项目] 上海市科委2021年度“科技创新行动计划”医学创新研究专项(22Y11921800)

[作者简介] 唐惠姣,女,硕士研究生,医师,主要从事儿内科常见疾病的诊治工作

[通信作者] 邓朝晖,主任医师,硕士研究生导师;E-mail: dzhrj@163.com

($P<0.05$). Post-treatment intergroup comparisons showed that the treatment group had lower levels of serum amylase, lipase, LDH, ALT, AST, and TBil than the control group ($P<0.05$). ③Multivariate logistic regression analysis showed that high serum TBil level after ASP re-exposure was an independent risk factor for the development of second AAP [$HR=1.322$, 95% CI (1.06-1.66), $P<0.05$]. ④ No adverse reactions related to external application of mirabilite were observed during the trial. **Conclusions** External application of mirabilite can prevent a second AAP in children with ALL, with easy operation and no obvious adverse reactions. Its mechanism may be associated with promoting bile excretion.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia; children; asparaginase; pancreatitis; mirabilite; Chinese materia medica; clinical research

门冬酰胺酶(asparaginase, ASP)是联合化学疗法(以下简称“化疗”)治疗儿童急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)的关键药物,其能够将血浆中的门冬酰胺分解为门冬氨酸与氨,进而抑制肿瘤细胞的蛋白质合成,最终促使肿瘤细胞死亡,有助于提升 ALL 患儿的疾病缓解率以及总生存率^[1-2]。ASP 相关性胰腺炎(asparaginase-associated pancreatitis, AAP)是 ASP 重要的毒副作用之一,发生率为 2%~18%^[3-5];首次发生胰腺炎后若继续使用 ASP,二次 AAP 的发生率高达 44%~63%^[6-8]。二次 AAP 往往会引发更强烈的胰腺炎症反应,还可能导致严重的并发症,如假性囊肿,甚至休克死亡。基于此,业界一致认为二次 AAP 是停用 ASP 的明确指征^[9]。但停用 ASP 又会增加 ALL 复发的风险,进而影响患儿的生存期^[10-11]。因此,预防二次 AAP 的发生,对于安全使用 ASP、保障化疗顺利进行以及提高 ALL 的治愈率而言,都起着至关重要的作用。

芒硝是一种矿物性中药,是经过加工精制而成的结晶体,其主要成分是含水硫酸钠。在成人急性胰腺炎甚至是重症胰腺炎的治疗中,芒硝都是常用药物^[12]。其可以通过抑制炎症介质释放及炎症细胞活化减轻胰腺组织的炎症反应,并促进胰腺及周围组织的血液循环,防止胰腺组织因缺血发生进一步损伤,还具有松弛奥狄氏(Oddi)括约肌、降低胰胆管压力等作用^[13-15]。课题组前期针对芒硝外敷预防儿童内镜下胆管造影术后胰腺炎(PEP)的安全性与有效性开展了研究,结果表明术前给予芒硝外敷能够显著降低儿童 PEP 的发生率,减轻炎症反应,且在整个观察周期内未引发任何不良反应^[16-17]。近年来,我们将芒硝外敷应用于预防二次 AAP,观察其预防效果及安全性。现将有关结果总结报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择

1.1.1 诊断标准 AAP 的诊断及分级标准符合文

献^[18]中的有关内容。ALL 患儿接受 ASP 治疗后 50 d 内诊断为急性胰腺炎,至少符合以下 3 条中的 2 条:①急性胰腺炎的腹痛表现;②血清脂肪酶和(或)淀粉酶水平高于正常值上限(ULN)的 3 倍以上;③腹部超声、腹部 CT 或核磁共振等影像学检查提示急性胰腺炎特征表现。

AAP 分级标准:1 级为轻症胰腺炎,临床表现和胰酶指标超过 3 倍 ULN,持续时间不超过 72 h;2 级为重症胰腺炎,临床表现和胰酶指标超过 3 倍 ULN,持续时间超过 72 h,或出现胰腺出血坏死、胰腺脓肿;3 级为因胰腺炎死亡。

1.1.2 纳入标准 ①既往有 AAP 发作病史(首次),入组时病情已得到控制,且拟继续接受 ASP 治疗;②年龄 1 个月~18 岁,性别不限;③自愿加入本研究,监护人签订知情同意书。

1.1.3 排除标准 ①ASP 治疗前胰酶或胰腺影像学检查异常者;②有芒硝使用禁忌证者。

1.2 样本量计算 回顾既往国内外相关研究,文献报道的二次 AAP 发生率约为 63%,结合本课题组前期芒硝外敷预防 PEP 的研究成果,预测芒硝外敷有望降低 65% 的二次 AAP 发生风险,即芒硝外敷组发生二次 AAP 的概率应控制在 22% 以下。取 $\alpha=0.05$, $\beta=0.2$,按照治疗组:对照组为 1:2,计算得治疗组所需样本量为 16 例,对照组所需样本量为 32 例,按照 10% 的脱落率进行校正后,最终确定治疗组所需样本量为 18 例,对照组所需样本量为 36 例。

1.3 一般资料 本研究收集的 54 例病例均为 2022 年 6 月至 2024 年 12 月上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心收治的 ALL 患儿,有 AAP 发作病史(首次),且后续 ASP 再暴露,按照 1:2 的比例随机分为治疗组(18 例)、对照组(36 例)。本研究方案经上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心伦理委员会批准(批准号:SCMCIRB-YKW2021021)。

1.4 治疗方法

1.4.1 治疗组 给予 ASP 标准化治疗(CCCG-ALL-2020 方案),自 ASP 再暴露当日起给予芒硝外敷于

预,持续治疗 2 周。将芒硝装入预先自制的芒硝袋中,均匀地平铺于患儿胰腺体表投影区,芒硝用量以完全覆盖胰腺体表投影区为准,每 4 h 更换 1 次。试验期间若发生二次 AAP,则停用 ASP,并视病情给予禁食、营养支持、抗感染、抑制胰酶分泌等急性胰腺炎标准化治疗

1.4.2 对照组 不予芒硝外敷。ASP 标准化治疗及发生二次 AAP 的处理措施同治疗组。

1.5 观察项目与方法

1.5.1 二次 AAP 发生率 治疗后,根据“1.1.1”项下的诊断标准,计算两组二次 AAP 的发生率。

1.5.2 血清胰酶 分别于治疗前后检测所有患儿的血清脂肪酶、淀粉酶水平。

1.5.3 血清炎症指标 分别于治疗前后检测所有患儿的血清白细胞介素(IL)-6、IL-10、C 反应蛋白(CRP)、乳酸脱氢酶(LDH)水平。

1.5.4 肝功能指标 分别于治疗前后检测所有患儿的肝功能,主要包括丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、总胆红素(TBil)水平。

1.5.5 二次 AAP 危险因素 以发生二次 AAP 为结局指标进行分组,比较临床基本资料和 ASP 再暴露后的实验室指标(4 周内的最高值),采用多因素

logistic 回归分析探讨发生二次 AAP 的危险因素。

1.5.6 芒硝外敷不良反应 试验期间,观察芒硝外敷相关不良反应的发生情况,如腹泻、皮疹、外敷部位红肿等。

1.6 统计学方法 本研究数据采用 SPSS 26.0 统计软件和 GraphPad Prism 9.0.0 绘图软件进行处理与分析。计量资料符合正态分布者以 $\bar{x}\pm s$ 描述,组间比较采用独立样本 *t* 检验,组内比较采用重复测量方差分析;否则以中位数(第 25 百分位数,第 75 百分位数) [$M(P_{25}, P_{75})$] 描述,组间比较采用 Mann-Whitney U 非参数检验,组内比较采用 Friedman 秩和检验。计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。结合方差膨胀系数(VIF)的共线性诊断,纳入 $VIF<10$ 的变量,采用多因素 logistic 回归确定发生二次 AAP 的危险因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料比较 试验过程中,两组性别构成、确诊 AAP 年龄、ASP 再暴露年龄、首次 AAP 程度分级、ALL 危险度分层、免疫分型,ASP 再暴露与首次 AAP 间隔时间、ASP 累积剂量,以及再暴露时使用的 ASP 制剂类型等一般资料比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 两组基线资料比较 [$\bar{x}\pm s/M(P_{25}, P_{75})$]

项目	治疗组(<i>n</i> =18)	对照组(<i>n</i> =36)	<i>P</i>
确诊 AAP 年龄/岁	7.12±2.98	8.08±3.68	0.343
ASP 再暴露年龄/岁	7.39±2.97	8.48±3.65	0.277
ASP 再暴露与首次 AAP 间隔时间/d	79.00(60.75, 133.50)	108.50(60.00, 181.75)	0.081
ASP 累积剂量/(U/m ²)	5 000.00(3 000.00, 7 000.00)	6 000.00(4 000.00, 11 500.00)	0.156
性别(例,%)			0.420
男	13(72.22)	22(61.11)	
女	5(27.78)	14(38.89)	
体质量指数/(kg/m ²)	14.62(13.37, 16.12)	15.64(14.89, 16.99)	0.163
再暴露时 ASP 制剂(例,%)			0.227
培门冬酶	18(100.00)	29(80.56)	
左旋门冬酰胺酶	0	4(11.11)	
欧文门冬酰胺酶	0	3(8.33)	
基础疾病(例,%)			1.000
ALL	18(100.00)	35(97.22)	
MPAL	0	1(2.78)	
首次 AAP 发生时的化疗阶段(例,%)			0.905
诱导缓解治疗	15(83.33)	28(77.78)	
继续治疗	3(16.67)	8(22.22)	
ALL 染色体数目异常(例,%)			0.574
有	3(16.67)	10(27.78)	
无	15(83.33)	26(72.22)	

表 1 (续)

项目	治疗组(<i>n</i> =18)	对照组(<i>n</i> =36)	<i>P</i>
ALL融合基因(例,%)			1.000
有	5(27.78)	9(25.00)	
无	13(72.22)	27(75.00)	
ALL免疫分型(例,%)			0.123
B系	9(50.00)	26(72.22)	
T系	9(50.00)	10(27.78)	
ALL危险度分层(例,%)			0.820
LR	3(16.67)	8(22.22)	
IR	15(83.33)	27(75.00)	
未明确	0	1(2.78)	
首次AAP程度分级(例,%)			0.221
1级	8(44.44)	10(27.78)	
2级	10(55.56)	26(72.22)	
3级	0	0	

注:ASP为门冬酰胺酶,AAP为ASP相关性胰腺炎,ALL为急性淋巴细胞白血病,MPAL为急性混合细胞白血病,LR为低危,IR为中危。

2.2 二次AAP发生率比较 治疗组、对照组发生二次AAP的病例数分别为2例、16例,发生率分别为11.11%、44.44%,差异有统计学意义($P<0.05$)。18例发生二次AAP的患儿中,严重程度分级为1级者16例,2级者仅2例(治疗组、对照组各1例)。

2.3 血清胰酶水平变化情况 治疗前后组内比较,对照组血清淀粉酶、脂肪酶水平升高($P<0.05$);组间治疗后比较,治疗组血清淀粉酶、脂肪酶水平低于对照组($P<0.05$)。见表2。

2.4 血清炎症指标变化情况 治疗前后组内比较,治疗组LDH水平降低($P<0.05$),对照组IL-6水平升高($P<0.05$);组间治疗后比较,治疗组LDH水平低于对照组($P<0.05$)。见表3。

2.5 肝功能指标变化情况 治疗前后组内比较,对照组ALT、AST、TBil水平升高($P<0.05$);组间治疗后比较,治疗组ALT、AST和TBil水平低于对照组

表 2 两组血清胰酶水平变化情况比较
[$M(P_{25},P_{75})$,U/L]

组别	时点	淀粉酶	脂肪酶
治疗组 (<i>n</i> =18)	治疗前	55.00(46.50,89.50)	108.50(51.00,212.25)
	治疗后	65.50(48.50,85.75) [#]	78.50(60.25,128.75) [#]
对照组 (<i>n</i> =36)	治疗前	57.50(41.75,77.50)	75.00(30.00,192.00)
	治疗后	118.00(71.00,395.25) [*]	200.00(63.00,2 000.00) [*]

注:与本组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[#] $P<0.05$ 。

($P<0.05$)。见表4。

2.6 二次AAP的危险因素分析 根据是否发生二次AAP将患儿分为复发组(*n*=18)和未复发组(*n*=36),比较两组患儿的临床基本资料和ASP再暴露后的实验室指标,结果显示两组在芒硝外敷、AST、TBil方面的差异有统计学意义($P<0.05$)。见表5。

表 3 两组血清炎症指标变化情况比较[$M(P_{25},P_{75})$]

组别	时点	CRP/(mg/L)	LDH/(U/L)	IL-6/(ng/L)	IL-10/(ng/L)
治疗组 (<i>n</i> =18)	治疗前	8.00(4.05,14.65)	342.50(111.50,422.75)	3.38(2.44,11.54)	2.44(2.44,2.44)
	治疗后	4.20(1.15,13.30)	116.50(53.25,167.00) [#]	2.44(2.44,14.16)	2.44(2.44,2.44)
对照组 (<i>n</i> =36)	治疗前	2.50(1.00,9.50)	209.50(119.50,999.25)	2.44(2.44,16.24)	4.60(2.44,14.38)
	治疗后	8.70(1.00,40.15)	394.50(183.25,455.00)	13.37(2.51,27.41) [*]	2.44(2.44,15.96)

注:CRP为C反应蛋白,LDH为乳酸脱氢酶,IL为白细胞介素。与本组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[#] $P<0.05$ 。

表 4 两组肝功能指标变化情况比较[$M(P_{25},P_{75})$]

组别	时点	ALT/(U/L)	AST/(U/L)	TBil/(μmol/L)
治疗组 (<i>n</i> =18)	治疗前	30.00(24.00,38.50)	30.00(21.00,35.00)	9.30(5.05,12.30)
	治疗后	26.00(18.50,35.00) [#]	34.00(26.50,42.50) [#]	10.10(5.85,14.70) [#]
对照组 (<i>n</i> =36)	治疗前	41.00(22.00,58.00)	34.00(28.00,49.75)	8.80(6.00,13.08)
	治疗后	48.00(35.00,123.00) [*]	62.00(35.50,87.25) [*]	12.95(9.53,20.45) [*]

注:ALT为丙氨酸转氨酶,AST为天冬氨酸转氨酶,TBil为总胆红素。与本组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[#] $P<0.05$ 。

表5 二次AAP危险因素的单因素分析 $[\bar{x}\pm s/M(P_{25},P_{75})]$

项目	复发组(n=18)	未复发组(n=36)	P
ASP再暴露年龄/岁	8.22±3.56	8.07±3.44	0.886
体质量指数/(kg/m ²)	15.12(14.12,15.82)	15.51(14.02,16.66)	0.457
再暴露时ASP制剂(例,%)			0.499
培门冬酶	15(83.33)	33(91.67)	
左旋门冬酰胺酶	2(11.11)	2(5.56)	
欧文门冬酰胺酶	1(5.56)	1(2.78)	
芒硝外敷(例,%)			0.014
否	16(88.89)	20(55.56)	
是	2(11.11)	16(44.44)	
首次AAP发生时的化疗阶段(例,%)			0.905
诱导缓解治疗	15(83.33)	28(77.78)	
继续治疗	3(16.67)	8(22.22)	
ALL免疫分型(例,%)			0.741
B系	11(61.11)	23(63.89)	
T系	7(38.89)	13(36.11)	
ALL危险度分层(例,%)			0.098
LR	1(5.56)	10(27.78)	
IR	17(94.44)	25(69.44)	
未明确	0	1(2.78)	
实验室指标			0.142
CRP/(mg/L)	9.40(2.50,48.70)	3.70(1.00,21.75)	
ALT/(U/L)	38.00(28.75,75.50)	39.00(25.25,97.75)	0.735
AST/(U/L)	61.00(35.50,84.50)	38.50(28.50,55.75)	0.027
TBil/(μmol/L)	19.65(13.00,27.73)	10.10(7.25,12.95)	<0.001
LDH/(U/L)	214.50(92.25,498.25)	156.00(89.50,397.75)	0.699
IL-6/(ng/L)	7.97(2.47,32.56)	2.44(2.44,22.31)	0.061
IL-10/(ng/L)	2.44(2.44,2.44)	2.44(2.44,2.95)	0.708
首次AAP程度分级(例,%)			0.540
1级	7(38.89)	11(30.56)	
2级	11(61.11)	25(69.44)	
3级	0	0	

注:ASP为门冬酰胺酶,AAP为ASP相关性胰腺炎,ALL为急性淋巴细胞白血病,LR为低危,IR为中危,CRP为C反应蛋白,ALT为丙氨酸转氨酶,AST为天冬氨酸转氨酶,TBil为总胆红素,LDH为乳酸脱氢酶,IL为白细胞介素。

进一步将芒硝外敷、AST、TBil纳入多因素logistic回归分析,在对ASP再暴露年龄、再暴露时ASP制剂、基础疾病相关信息、首次AAP程度分级等可能对二次AAP的发生产生影响的混杂因素进行调整后,结果显示ASP再暴露后血清高水平的TBil是发生二次AAP的独立危险因素 $[HR=1.322, 95\%CI(1.06\sim 1.66), P<0.05]$ 。见表6。

2.7 芒硝外敷不良反应发生情况 试验过程中,使用芒硝外敷的患儿均未出现皮疹、红肿、腹泻等不良反应。

3 讨论

目前,低脂饮食和奥曲肽注射是AAP的主要预防措施^[19-20],对于儿童群体而言,低脂饮食的依从性较差,奥曲肽则需通过注射给药,注射部位疼痛、红肿等不适同样会影响治疗依从性。除低脂饮食和奥曲肽注射以外,近期提出采用补充维生素A以及口服半乳糖和丙酮酸等预防措施,但均处于研究探索阶段,具体的预防效果、适用人群以及最佳补充剂量等关键问题仍待明确^[21-22]。相较而言,本研究

表6 二次AAP危险因素logistic回归分析

因素	VIF	b	S _b	Wald χ^2	P	HR	95%CI
ASP再暴露年龄	1.209	-0.074	0.131	0.320	0.572	0.929	0.72 ~ 1.20
再暴露时ASP制剂	1.128	-0.596	1.289	0.213	0.644	0.551	0.04 ~ 6.90
ALL染色体数目异常	1.149	-1.465	1.163	1.585	0.208	0.231	0.02 ~ 2.26
ALL融合基因	1.073	1.36	1.182	1.323	0.250	3.896	0.38 ~ 39.55
ALL危险度分层	1.209	1.095	1.408	0.605	0.437	2.989	0.19 ~ 47.17
首次AAP程度分级	1.094	-2.147	1.192	3.242	0.072	0.117	0.01 ~ 1.21
芒硝外敷	1.631	-2.704	1.341	4.065	0.044	0.067	0.01 ~ 0.93
AST	1.780	-0.018	0.022	0.660	0.417	0.982	0.94 ~ 1.03
TBil	1.139	0.279	0.115	5.902	0.015	1.322	1.06 ~ 1.66

注:ASP为门冬酰胺酶,AAP为ASP相关性胰腺炎,ALL为急性淋巴细胞白血病,AST为天冬氨酸转氨酶,TBil为总胆红素。

使用的芒硝外敷治疗方法具有一定优势,该药物是一种被广泛认可的治疗胰腺炎的药物,安全性好,操作简便,患儿的接受度较高。

研究^[23]显示,芒硝可能通过核因子- κ B(NF- κ B)通路下调IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-1 β 等促炎性细胞因子表达,上调抗炎细胞因子IL-10表达,从而抑制炎症因子介导的级联反应,进而保护胰腺细胞,发挥抗炎止痛作用。方怡等^[24]观察芒硝外敷对胰腺炎的疗效,结果显示芒硝组患者的腹痛消除时间、腹腔积液消失时间及住院时间均较对照组缩短。Zhang等^[25]探讨了中药大承气汤联合芒硝外敷的保守疗法对腹腔间室综合征(ACS)的治疗效果,结果表明该疗法可缩短腹痛时长、减少腹水量,对ACS具有预防和治疗作用。方红雪等^[26]研究发现,芒硝外敷联合血必净不仅能有效缓解急性胰腺炎患者的临床症状、缩短治疗时间,还可预防病情进展为重症胰腺炎。

本课题组前期研究^[27]数据显示,二次AAP发作时间与末次用药的间隔天数平均为(10.10 $\pm$ 7.39)d,因此,我们将预防观察期设定为ASP使用后的两周。本研究结果显示,治疗组二次AAP的发生率为11.11%,显著低于对照组的44.44%;此外,治疗组胰酶水平在使用ASP前后无明显变化,而对照组在使用ASP后胰酶水平升高,提示芒硝外敷对预防二次AAP的发生具有积极作用。本研究进一步分析了发生二次AAP的危险因素,单因素分析结果显示,发生二次AAP与未发生二次AAP的患儿在芒硝外敷、AST、TBil方面的差异有统计学意义($P<0.05$),多因素logistic回归分析则表明,TBil是急性淋巴细胞白血病患儿的独立危险因素。

高TBil的常见原因是胆汁淤积^[28-29],当胆汁淤积时胆汁酸会反流进入胰腺,激活腺泡细胞内病理性钙信号并由细胞顶部向基底部蔓延,导致腺泡细胞内钙超载,进而诱发急性胰腺炎^[30]。本研究观察

到,治疗前后组内比较,治疗组LDH水平降低($P<0.05$),对照组血清淀粉酶、脂肪酶、IL-6、ALT、AST、TBil水平升高($P<0.05$);组间治疗后比较,治疗组血清淀粉酶、脂肪酶、LDH、ALT、AST、TBil水平低于对照组($P<0.05$)。肝脏是急性胰腺炎发展过程中最先遭受细胞因子攻击的脏器,肝损伤与急性胰腺炎的进展及预后关系密切,在急性胰腺炎继发多脏器损伤的过程中起到桥梁作用。因此,我们推测芒硝或可通过促进胆汁排泄保护肝脏功能,减轻对胰腺的损害,从而实现预防二次AAP发生的效果。

CRP、IL-6、IL-10是重要的炎症标志物,其动态变化与急性胰腺炎的严重程度和预后评估密切相关。CRP作为一种急性期反应物,被推荐用于预测重症急性胰腺炎^[31];IL-6是机体免疫与炎症反应中关键的促炎性细胞因子,当组织遭遇损伤或受到感染时,巨噬细胞、单核细胞等多种细胞会迅速将其释放至血液中以调节急性期反应,其水平与急性胰腺炎的严重程度密切相关,是判断病情进展以及多系统受累的关键指标^[32];IL-10则是一种重要的抗炎细胞因子,主要通过抑制促炎性细胞因子(如TNF- α 、IL-6)的生成与释放,减轻过度炎症反应^[33]。本研究中,仅对照组IL-6水平较治疗前升高($P<0.05$),分析其原因,可能是本研究中二次AAP以1级居多,程度较轻,未引发强烈的炎症反应。

本研究结果提示,芒硝外敷对ALL患儿二次AAP具有预防作用,且操作简便,无明显不良反应,有临床推广价值。本研究存在一定局限性,一方面,本研究属于单中心研究,且纳入的受试者数量较少,限制了统计结果的全面性与可靠性,所得结论仍需通过多中心、大规模的研究进一步验证;另一方面,虽然本研究发现芒硝对二次AAP有预防作用,但未能明确其具体靶点,需进一步开展相关基础研究,以深入探究其作用机制。

参考文献:

- [1] BENDER C, MAESE L, CARTER-FEBRES M, et al. Clinical utility of pegaspargase in children, adolescents and young adult patients with acute lymphoblastic leukemia: a review [J]. *Blood Lymphat Cancer*, 2021, 11: 25-40.
- [2] SILVERMAN L B, GELBER R D, DALTON V K, et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Consortium Protocol 91-01 [J]. *Blood*, 2001, 97(5): 1211-1218.
- [3] LIU C, YANG W, DEVIDAS M, et al. Clinical and genetic risk factors for acute pancreatitis in patients with acute lymphoblastic leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(18): 2133-2140.
- [4] SAMARASINGHE S, DHIR S, SLACK J, et al. Incidence and outcome of pancreatitis in children and young adults with acute lymphoblastic leukaemia treated on a contemporary protocol, UKALL 2003 [J]. *Br J Haematol*, 2013, 162(5): 710-713.
- [5] KNOTERER H M, ROBARGE J, FLOCKHART D A. Predicting asparaginase-associated pancreatitis [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2007, 49(5): 634-639.
- [6] WOLTERS B O, FRANDSEN T L, BARUCHEL A, et al. Asparaginase-associated pancreatitis in childhood acute lymphoblastic leukaemia: an observational Ponte di Legno Toxicity Working Group study [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(9): 1238-1248.
- [7] KEARNEY S L, DAHLBERG S E, LEVY D E, et al. Clinical course and outcome in children with acute lymphoblastic leukemia and asparaginase-associated pancreatitis [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2009, 53(2): 162-167.
- [8] RANK C U, WOLTERS B O, GRELL K, et al. Asparaginase-Associated pancreatitis in acute lymphoblastic leukemia: results from the NOPHO ALL2008 treatment of patients 1-45 years of age [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(2): 145-154.
- [9] BARUCHEL A, BROWN P, RIZZARI C, et al. Increasing completion of asparaginase treatment in childhood acute lymphoblastic leukaemia (ALL): summary of an expert panel discussion [J]. *ESMO Open*, 2020, 5(5): e000977.
- [10] GUPTA S, WANG C, RAETZ E A, et al. Impact of asparaginase discontinuation on outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the children's oncology group [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(17): 1897-1905.
- [11] GOTTSCHALK HØJFELDT S, GRELL K, ABRAHAMSSON J, et al. Relapse risk following truncation of pegylated asparaginase in childhood acute lymphoblastic leukemia [J]. *Blood*, 2021, 137(17): 2373-2382.
- [12] 孙冰强, 祝广斌. 生大黄、芒硝参与治疗重症急性胰腺炎临床观察 [J]. *中国中医急症*, 2014, 23(6): 1155-1156.
- [13] 洪杏花. 芒硝腹部外敷治疗重症胰腺炎的疗效观察 [J]. *中华全科医学*, 2012, 10(8): 1262-1273.
- [14] 李方, 王强. 大黄灌胃灌肠联合芒硝外敷对重症急性胰腺炎临床疗效的 Meta 分析 [J]. *临床消化病杂志*, 2015, 27(2): 69-75.
- [15] 张喜庆. 柴芍承气汤联合芒硝外敷、自制灌肠液灌肠治疗急性重症胰腺炎并肠麻痹的疗效观察 [J]. *医学食疗与健康*, 2020, 18(20): 38-39.
- [16] 杨凯华, 王文好, 曾敬清, 等. 芒硝外敷预防儿童 ERCP 术后胰腺炎的临床研究 [J]. *上海中医药杂志*, 2021, 55(9): 60-63.
- [17] ZENG J Q, ZHANG T A, YANG K H, et al. External use of mirabilite to prevent post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in children: A multicenter randomized controlled trial [J]. *World J Gastrointest Surg*, 2023, 15(4): 712-722.
- [18] SCHMIEGELOW K, ATTARBASCHI A, BARZILAI S, et al. Consensus definitions of 14 severe acute toxic effects for childhood lymphoblastic leukaemia treatment: a Delphi consensus [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(6): e231-e239.
- [19] 刘晨曦, 沈树红. 门冬酰胺酶相关性胰腺炎的研究进展 [J]. *国际儿科学杂志*, 2020, 47(3): 180-183.
- [20] HAYASHI H, MORIKAWA Y, AKAHOSHI S, et al. Octreotide as prophylaxis against asparaginase-associated pancreatitis: a case series study [J]. *Leuk Lymphoma*, 2024, 65(9): 1366-1369.
- [21] TSAI C Y, SAITO T, SARANGDHAR M, et al. A systems approach points to a therapeutic role for retinoids in asparaginase-associated pancreatitis [J]. *Sci Transl Med*, 2023, 15(687): eabn2110.
- [22] PENG S, GERASIMENKO J V, TSUGORKA T M, et al. Galactose protects against cell damage in mouse models of acute pancreatitis [J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(9): 3769-3778.
- [23] WANG Y, ZHANG X, LI C. Applying hot compresses with rhubarb and mirabilite to reduce pancreatic leakage occurrence in the treatment of severe acute pancreatitis [J]. *Iran J Public Health*, 2017, 46(1): 136-138.
- [24] 方怡, 叶静, 黎贵湘. 芒硝外敷腹部治疗重症急性胰腺炎疼痛及腹腔积液的疗效观察 [J]. *华西医学*, 2015, 30(3): 510-511.
- [25] ZHANG M J, ZHANG G L, YUAN W B, et al. Treatment of abdominal compartment syndrome in severe acute pancreatitis patients with traditional Chinese medicine [J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(22): 3574-3578.
- [26] 方雪红, 曹钊宏, 管来顺. 芒硝外敷联合血必净治疗急性胰腺炎临床疗效观察 [J]. *陕西中医*, 2015, 36(8): 1039-1041.
- [27] 唐惠姣, 杨凯华, 胡文婷. 急性淋巴细胞白血病儿童二次门冬酰胺酶相关性胰腺炎的临床特点及危险因素 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2025, 40(5): 339-343.
- [28] MEHTA M S. Acute pancreatitis in children: risk factors, management, and outcomes [J]. *Curr Opin Pediatr*, 2023, 35(5): 590-595.
- [29] UC A, HUSAIN S Z. Pancreatitis in Children [J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(7): 1969-1978.
- [30] PETERSEN O H, SUTTON R. Ca²⁺ signalling and pancreatitis: effects of alcohol, bile and coffee [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2006, 27(2): 113-120.
- [31] LEPPÄNIEMI A, TOLONEN M, TARASCONI A, et al. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis [J]. *World J Emerg Surg*, 2019, 14(27): 27-40.
- [32] MITITELU A, GRAMA A, COLCERIU M C, et al. Role of Interleukin 6 in Acute Pancreatitis: A Possible Marker for Disease Prognosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(15): 8283-8296.
- [33] TIAN F, LIN T, ZHU Q, et al. Correlation between severity of illness and levels of free triiodothyronine, interleukin-6, and interleukin-10 in patients with acute pancreatitis [J]. *Med Sci Monit*, 2022, 28: e933230.

编辑: 严 林

收稿日期: 2025-04-29