中国药业
China Pharmaceuticals

2024年6月20日 第33卷第12期
Vol. 33, No. 12, June 20, 2024

中图分类号：R975；R576　　文献标志码：A　　文章编号：1006－4931(2024)12－0130－04
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2024.12.029

胰腺外分泌功能不全诊断和治疗相关用药研究进展*

郑云华[1]，仇　滔[1]，黄　玥[1]，张丽娜[2]，陈　俐[1△]

（1. 西南交通大学附属医院·四川省成都市第三人民医院，四川 成都　610014；2. 中国人民解放军西部战区总医院，四川 成都　610083）

摘要：目的　为胰腺外分泌功能不全（PEI）的诊断和胰酶替代治疗（PERT）提供参考。**方法**　检索PubMed、中国知网、万方数据库2009年1月至2022年6月的PEI相关文献，分析PEI的流行病学与病因、临床特点、诊断及外分泌功能评估方法、PERT治疗时机与用药选择，总结已批准上市的胰酶制剂及其成分和使用注意事项。**结果**　胰腺的分泌功能受神经和激素两方面调节，PEI发生机制包括胰腺实质丧失、胰腺分泌抑制或失活和术后胰腺分泌不协调，成人常见病因为慢性胰腺炎和胰腺癌，儿童为囊性纤维化。PEI诊断的“金标准”是72 h粪便脂肪测试，但已逐渐被粪便弹性蛋白酶1（FE－1）检测取代，且需运用多学科方法评估胰腺外分泌功能。PERT为相关诊疗规范推荐的PEI首选治疗方案，可显著提高患者的生存率和生活质量。美国、中国、英国及欧盟批准上市的常用胰酶制剂共有18种，其中我国有8种（国产5种，进口3种），以释放稳定、对酸稳定性高、可高剂量使用的肠涂层制剂为首选。涉及胰酶与其他药物相互作用的文献较少，临床用药中应予以关注。**结论**　开发更精准的PEI诊断方法，以及作用更稳定持久的胰酶制剂，对于PEI的治疗有重要意义。该研究加深了对PEI的认知，完善了临床诊疗方案，推进了PERT药物的利用，可为临床个体化用药提供参考。

关键词：胰腺外分泌功能不全；诊断方法；胰酶替代治疗；胰酶制剂；肠涂层制剂

Research Progress in the Diagnosis and Treatment Drugs of Pancreatic Exocrine Insufficiency

ZHENG Yunhua[1], QIU Tao[1], HUANG Yue[1], ZHANG Lina[2], CHEN Li[1]

(1. The Affiliated Hospital of Southwest Jiaotong University · The Third People's Hospital of Chengdu, Chengdu, Sichuan, China　610014; 2. The General Hospital of Western Theater Command of PLA, Chengdu, Sichuan, China　610083)

Abstract: Objective　To provide a reference for the diagnosis of pancreatic exocrine insufficiency (PEI) and pancreatic enzyme replacement therapy (PERT). **Methods**　The PEI－related studies in the PubMed, CNKI and WanFang databases from January 2009 to June 2022 were searched to analyze the epidemiological characteristics, etiology, clinical characteristics, diagnosis of PEI, exocrine function evaluation methods, the treatment timing and medication selection of PERT. The approved pancreatic enzyme preparations, relevant ingredients and the attentions for their use were summarized. **Results**　The secretion function of the pancreas was regulated by nerves and hormones. The mechanisms of PEI included loss of pancreatic parenchyma, inhibition or inactivation of pancreatic secretion function and imbalance of postoperative pancreatic secretion function. The common etiologies of PEI were chronic pancreatitis and pancreatic cancer in adults, and cystic fibrosis in children. The gold standard for PEI diagnosis was the 72－hour fecal fat test, but it had gradually been replaced by the fecal elastase－1 (FE－1) test, and the pancreatic exocrine function was evaluated by multidisciplinary methods. PERT was the preferred option for PEI recommended by relevant diagnostic and treatment standards, which can significantly improve the survival rate and quality of life of patients. A total of 18 commonly－used pancreatic enzyme preparations were approved by the United States, China, the United Kingdom and the European Union, including eight in China (five domestic and three imported drugs), in which the intestinal coating preparations with stable release, high stability to acids and ability to be used at high doses were the preferred drugs. There were limited studies involving the interaction between pancreatic enzymes and other drugs, which should be given attention in clinical medication. **Conclusion**　Developing more accurate diagnostic methods for PEI and more stable and long－acting pancreatic enzyme preparations is of great significance for the treatment of PEI. This study expands the knowledge of PEI, improves clinical diagnosis and treatment regimens, promotes the utilization of PERT drugs, which can provide a reference for individualized clinical medication.

Key words: pancreatic exocrine insufficiency; diagnostic method; pancreatic enzyme replacement therapy; pancreatic enzyme preparation; intestinal coating preparation

*基金项目：四川省卫生和计划生育委员会科研项目[18PJ392]；四川省医院协会医院管理科研专项资金项目[YG2342]；四川省成都市第三人民医院院内科研项目[CSY－YN－01－2023－052]。

第一作者：郑云华，男，硕士，药师，研究方向为药品不良反应发生机制、合理用药及临床药学，(电子信箱)13125549713@163.com。

△通信作者：陈俐，女，大学本科，副研究员，研究方向为药事管理、医院管理、合理用药，(电子信箱)1669816367@qq.com。

胰腺为人体重要的消化器官，由外分泌腺和内分泌腺组成。外分泌腺分泌脂肪酶、淀粉酶、蛋白酶等重要的消化酶，起消化人体所需营养物质的作用；内分泌腺主要分泌胰高血糖素和胰岛素，起控制血糖的作用[1]。外分泌腺中，腺泡细胞占近85%，其合成及分泌具有消化蛋白质、脂肪、碳水化合物等活性的酶[2]，在消化过程中起重要作用，一旦外分泌功能受损，且其他途径不能及时、有效地补充相关消化酶时，会造成营养物质吸收障碍，严重时可导致消化道症状。该类疾病即胰腺外分泌功能不全（PEI）[3]，临床表现包括脂肪漏、体质量减轻、过度胀气、腹部不适、脂溶性维生素（A，D，E，K）和白蛋白缺乏等，常在胰酶活性低于10%时发生。在此，检索PubMed、中国知网、万方数据库2009年1月至2022年6月的相关文献，对PEI的流行病学、临床综合评估和治疗存在的问题进行思考，并提出建议，旨在为PEI的诊疗和合理用药提供参考。

1 流行病学与病因

PEI的流行病学目前尚不清楚，其常发生于慢性胰腺炎晚期，也可由炎性肠病、糖尿病、乳糜泻等胰腺外疾病及高龄导致[4]，囊性纤维化等原因也可引起此病。慢性胰腺炎、胰腺癌及囊性纤维化分别为成人、儿童常见病因[5]。重症急性胰腺炎术后早期PEI发生率约为70%；约1/3的慢性胰腺炎患者接受胰管空肠吻合术和胰头切除术后会出现脂肪泻等症状，其中80%以上的患者胰腺功能检测（PFT）时会发现胰腺功能改变。胰十二指肠切除（PD）术后PEI发生率为35%～100%，胰腺肿瘤患者PD术后PEI发生率为64%～100%。既往研究认为，PEI仅在慢性胰腺炎中出现，但3项外分泌性胰腺功能不全的病因Meta分析[6-8]指出，首次发作的急性胰腺炎患者入院和随访期间PEI患病率也很高。PEI发生的机制有胰腺实质丧失，胰腺分泌抑制或失活，以及术后胰腺分泌不协调，由于胰腺的分泌功能受神经和激素两方面调节，故认为PEI的病因错综复杂，难以确诊。

2 诊断与功能评估

PEI常伴多种胰腺疾病和非胰腺疾病，因其病因复杂，误诊率较高，故探寻PEI的诊断方法有重要意义。目前PEI的诊断方法包括间接性和直接性测试法，如内镜下PFT、粪便检查、血清检查、^{13}C呼气试验等，其中PFT的指标主要包括症状、遗传因素、胰酶替代疗法（PERT）结果等[9]。PEI诊断的“金标准”为72 h粪便脂肪测试[10]，但由于其耗时较长和患者依从性较差，逐渐被粪便弹性蛋白酶1（FE－1）检测取代。FE－1是由胰腺腺泡细胞产生的蛋白水解酶，其与胆盐结合，在肠道中轻微降解。FE－1在粪便中的质量分数（< 200 μg/g为异常）为胰液中的5倍，该现象不仅反映了胰腺的输出量水平，也与其他胰腺酶的输出量相关。因此，FE－1对重度PEI的敏感度高，特异性好[4]。通常采用酶联免疫吸附试验（ELISA）法检测FE－1水平，不受补充酶的影响，也可为胰腺的功能评估提供基础[11]。虽然FE－1对轻度胰腺功能障碍的敏感性及对水样便的特异性有限，但其用于评估胰腺和非胰腺疾病患者的胰腺功能较可靠[12]，可能成为筛查此疾病风险的有效检测方法。由于患者营养不良症状的出现一般早于临床症状[13]，当胰酶的分泌量降低至生理量的5%～10%时，患者才会出现临床症状[14]。因此，仅靠症状评估并不足以确诊或排除PEI，必须结合腹部症状、营养状况和PFT评估胰腺外分泌功能。且需运用多学科方法全面评估PEI[15]，如加入专科营养师会诊，结合体格检查和饮食因素共同评估胰腺外分泌功能。

3 治疗药物

无论何种原因导致的PEI，相关诊疗规范[16]首先推荐PERT，通过在进食时补充胰酶，促进营养物质消化，从而提高生活质量和改善营养不良状态。但采用PERT需重点考虑胰酶制剂剂量及其类别的选择[17]。

治疗时机及剂量选择：一项Meta分析[18]显示，PERT（尤其是标准的PERT）用于PEI患者安全有效，但相关指南或综述推荐的标准PERT的起始剂量（本段剂量单位均指欧洲药典单位）和最高剂量不统一，导致PEI临床治疗困难。2021年，英国的相关指南[19]提出，由于PERT的治疗时机和最佳服药剂量仍存在争议，建议根据疾病的严重程度和患者的需求采取个体化用药方案，具体为，PERT剂量至少为50 000 U（餐时）和每小时25 000 U（1A级证据），若无效，应鼓励患者调整剂量（2C级证据），而对于婴幼儿和儿童，推荐最大剂量为10 000 U/（kg·d）。同时，不建议限制脂肪摄入，但应避免摄入高纤维饮食（1C级证据）。且相关研究表明，PERT的治疗无明显不良反应[19]。

制剂选择：目前已有胰酶制剂主要有3种，包括肠涂层制剂、非肠涂层制剂和脂肪酶酶盒制剂[20]，美国食品和药物管理局（FDA）已批准上市的胰酶制剂在物理性质、溶出度和释放行为方面存在较大差异，常影响其临床疗效[21]，故选择合适的胰酶制剂十分重要。FDA批准的胰酶制剂主要为肠涂层制剂，且均为肠溶胶囊剂型，国产剂型还增加了散剂和普通片剂[22]。常用的上市胰酶制剂见表1[其中，美国的批准机构为FDA，我国为原国家食品药品监督管理局（CFDA）]。研究表明，肠涂层制剂在强酸性条件下可保护胰酶安全达到小肠，故相对于非肠涂层制剂，能更好地促进营养物质吸收。一项体外研究比较了欧洲上市胰酶制剂的粒径分布及表

表1 美国、中国、英国与欧盟批准上市的常用胰酶制剂

Tab. 1 Commonly-used pancreatic enzyme preparations approved by the United States, China, the United Kingdom and the European Union

	上市制剂	剂型	有效成分
美国	PERTZYE 8000	肠溶胶囊	脂肪酶8 000 U*，蛋白酶28 750 U*，淀粉酶30 250 U*
	VIOKACE 20800	肠溶胶囊	脂肪酶20 880 U*，蛋白酶78 300 U*，淀粉酶78 300 U*
	PANCREAZE 2600	肠溶胶囊	脂肪酶2 600 U*，蛋白酶8 800 U*，淀粉酶15 200 U*
	ZENPEP 3000	肠溶胶囊	脂肪酶3 000 U*，蛋白酶10 000 U*，淀粉酶14 000 U*
	CREON 3000	肠溶胶囊	脂肪酶3 000 U*，蛋白酶9 500 U*，淀粉酶15 000 U*
中国	复方阿嗪米特肠溶片	(肠溶)片剂	胰酶0.1 g，阿嗪米特0.75 g
	胰酶肠溶胶囊(0.3 g)	胶囊剂	脂肪酶20 000 U*，蛋白酶1 200 U*，淀粉酶16 000 U*
	胰酶肠溶片(0.3 g)	(肠溶)片剂	胰酶0.3 g
	复方胰酶散	散剂	胰酶、乳酶生、淀粉酶各0.1 g
	复方消化酶胶囊(Ⅱ)	胶囊剂	脂肪酶≥3 000 U#，蛋白酶≥480 U#，淀粉酶≥5 700 U#
	胰酶肠溶胶囊(进口)	肠溶胶囊	脂肪酶20 000 U*，蛋白酶1 200 U*，淀粉酶16 000 U*
	米曲菌胰酶片(进口)	片剂	米曲菌酶提取物24 mg，胰酶220 mg
	复方消化酶片(进口)	片剂	脂肪酶15 mg，蛋白酶20 mg，淀粉酶50 mg
英国	Creon 20000	肠溶胶囊	脂肪酶20 000 U*，蛋白酶1 200 U*，淀粉酶16 000 U*
	Creon 25000	肠溶胶囊	脂肪酶25 000 U*，蛋白酶1 000 U*，淀粉酶18 000 U*
	Creon 10000	肠溶胶囊	脂肪酶10 000 U*，蛋白酶600 U*，淀粉酶8 000 U*
欧盟	Pancrin 20000	耐胃硬胶囊	脂肪酶20 000 U*，蛋白酶1 200 U*，淀粉酶16 000 U*
	Pancrin 35000	耐胃硬胶囊	脂肪酶35 000 U*，蛋白酶1 400 U*，淀粉酶25 200 U*

注：*为欧洲药典单位，#为国际药学联合会单位(即酶实际活性单位)。

Note: * refers to the unit specified in the European Pharmacopoeia, while # refers to the unit specified by the International Pharmaceutical Federation (i. e. the actual enzyme activity unit).

面积，胰酶组成及其活性，对酸的稳定性，以及释放动力学等参数，结果表明，虽然各制剂中脂肪酶活性接近，但其药物代谢动力学(简称药动学)仍有较大差异[23]。虽有研究表明，粒径小于2 mm的微粒在通过十二指肠和改善消化不良等方面有较大优势[24]，但胰酶制剂的微粒粒径并非临床选药时关注的重点。肠溶包衣制剂因可高剂量使用和无需抑酸联合治疗的优点，常被认为优于常规酶[25]。选择脂肪酶时，常以环境适应性强、活性持久、不易被蛋白酶水解为关键因素[26]。综上所述，临床治疗PEI宜首选肠涂层胰酶制剂，疗效不佳时加服质子泵抑制剂(PPI)、组胺H_2受体拮抗剂等抑酸剂。

用药注意事项：PEI治疗药物进入十二指肠后即对脂肪、碳水化合物、蛋白质进行水解。作为胃肠道疾病常用联合药物，胰酶制剂联用其他药物在治疗功能性消化不良，调节内分泌功能，改善胃容受性，促进胃排空等方面有显著疗效。该药相关不良反应发生率低于1%[19]，但偶有便秘、腹泻、胃不适、恶心、皮疹等不良反应/不良事件报道[27]。此外，胰酶分泌不足时也常伴其他临床症状，故PEI治疗药物联用其他药物时，药物相关反应与胰酶的相关性尚无文献报道，临床均需关注这些问题。同时，健康的生活方式和合理饮食对于PEI的预后也至关重要。因此，要对患者开展用药教育，嘱其加强饮食管理，建议尽可能正常饮食，坚持少食多餐，保证人体的营养需求。餐前或随餐服用胰酶制剂，同时定期评估，及时调整用量，实施个体化治疗。PERT治疗无效时，可采用肠内营养[28]，也可寻求安全有效的新的治疗技术和制剂[29]。

4 结语

PEI的发生造成相关消化酶不能及时、有效地补充，导致患者出现消化吸收障碍和营养不良等症状。目前认为，FE-1检测是PEI较可靠的无创检查法，PERT是PEI的首选治疗方案。但PEI治疗仍存在疾病早期患者症状不明显及检测手段欠灵敏而致诊断不及时，以及胰酶制剂的剂量、服用时间及成本选择较困难等问题。因此认为，对于PEI高发患者(如慢性胰腺炎患者)应尽早治疗，而不局限于症状和FE-1检测结果，尤其是对于不同原发疾病的治疗应做到精细化和个体化。并尽量采取多学科的方法综合评估胰腺外分泌功能。肠涂层制剂为首选胰酶制剂，若效果不佳，可联用抑酸剂等辅助治疗。由于胰酶的生物特性，单用胰酶制剂疗效不佳时，即使加量疗效可能仍不佳。为防止脂肪酶变性，给药前给予抑制胃酸分泌的PPI和组胺H_2受体拮抗剂可能为有效治疗策略。而对于PERT最终疗效不佳的患者，可加用肠内营养支持以恢复其营养吸收，避免脂肪泻等症状的出现。未来，开发更精准的PEI诊断方法，以及更稳定持久的胰酶制剂，仍是PEI治疗的研究方向。因此，亟须积极开展高质量的临床研究，为PEI的诊断、评估、预防与用药治疗提供有力的临床证据。

参考文献

[1] ZHOU Q, MELTON DA. Pancreas regeneration[J]. Nature, 2018, 557(7705): 351 - 358.
[2] ATKINSON MA, CAMPBELL - THOMPSON M, KUSMARTSEVA I, et al. Organisation of the human pancreas in health and in diabetes[J]. Diabetologia, 2020, 63(10): 1966 - 1973.
[3] RADLINGER B, RAMOSER G, KASER S. Exocrine Pancreatic Insufficiency in Type 1 and Type 2 Diabetes[J]. Curr Diab Rep, 2020, 20(6): 18.
[4] ALKAADE S, VAREEDAYAH AA. A primer on exocrine pancreatic insufficiency, fat malabsorption, and fatty acid abnormalities[J]. Am J Manag Care, 2017, 23(12 Suppl): S203 - S209.
[5] DIÉGUEZ - CASTILLO C, JIMÉNEZ - LUNA C, PRADOS J, et al. State of the Art in Exocrine Pancreatic Insufficiency[J]. Medicina (Kaunas), 2020, 56(10): 523.
[6] HUANG W, DE LA IGLESIA - GARCÍA D, BASTON - REY I, et al. Exocrine Pancreatic Insufficiency Following Acute Pancreatitis: Systematic Review and Meta - Analysis[J]. Dig Dis Sci, 2019, 64(7): 1985 - 2005.
[7] KUNOVSKÝ L, DÍTĚ P, JABANDŽIEV P, et al. Causes of Exocrine Pancreatic Insufficiency Other Than Chronic Pancreatitis[J]. J Clin Med, 2021, 10(24): 5779.
[8] SINGH VK, HAUPT ME, GELLER DE, et al. Less common etiologies of exocrine pancreatic insufficiency[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(39): 7059 - 7076.
[9] HOPSON P, SMADI Y, MEHTA V, et al. Assessment of exocrine pancreatic function in children and adolescents with direct and indirect testing[J]. Front Pediatr, 2022, 10: 908542.
[10] PERBTANI Y, FORSMARK CE. Update on the diagnosis and management of exocrine pancreatic insufficiency[J]. F1000Res, 2019, 8: F1000.
[11] VANGA RR, TANSEL A, SIDIQ S, et al. Diagnostic Performance of Measurement of Fecal Elastase - 1 in Detection of Exocrine Pancreatic Insufficiency: Systematic Review and Meta - analysis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2018, 16(8): 1220 - 1228.
[12] DOMINGUEZ - MUÑOZ JE, HARDT PD, LERCH MM, et al. Potential for Screening for Pancreatic Exocrine Insufficiency Using the Fecal Elastase - 1 Test[J]. Dig Dis Sci, 2017, 62(5): 1119 - 1130.
[13] SHANDRO BM, NAGARAJAH R, POULLIS A. Challenges in the management of pancreatic exocrine insufficiency[J]. World J Gastrointest Pharmacol Ther, 2018, 9(5): 39 - 46.
[14] DOMINGUEZ - MUÑOZ JE, NIETO L, VILARINO M, et al. Development and Diagnostic Accuracy of a Breath Test for Pancreatic Exocrine Insufficiency in Chronic Pancreatitis[J]. Pancreas, 2016, 45(2): 241 - 247.
[15] PHILLIPS ME. Pancreatic exocrine insufficiency following pancreatic resection[J]. Pancreatology, 2015, 15(5): 449 - 455.
[16] 中国医师协会胰腺病专业委员会慢性胰腺炎专委会. 胰腺外分泌功能不全诊治规范(2018, 广州)[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(2): 294 - 298.
[17] BERRY AJ. Pancreatic enzyme replacement therapy during pancreatic insufficiency[J]. Nutr Clin Pract, 2014, 29(3): 312 - 321.
[18] GAN C, CHEN YH, LIU L, et al. Efficacy and safety of pancreatic enzyme replacement therapy on exocrine pancreatic insufficiency: a meta - analysis[J]. Oncotarget, 2017, 8(55): 94920 - 94931.
[19] PHILLIPS ME, HOPPER AD, LEEDS JS, et al. Consensus for the management of pancreatic exocrine insufficiency: UK practical guidelines[J]. BMJ Open Gastroenterol, 2021, 8(1): e000643.
[20] BRENNAN GT, SAIF MW. Pancreatic Enzyme Replacement Therapy: A Concise Review[J]. JOP, 2019, 20(5): 121 - 125.
[21] SHRIKHANDE SV, PRASAD VGM, DOMINGUEZ - MUÑOZ JE, et al. *In vitro* Comparison of Pancreatic Enzyme Preparations Available in the Indian Market[J]. Drug Des Devel Ther, 2021, 15: 3835 - 3843.
[22] BOROWITZ D, BROOKS J F, ALIAJ E, et al. Community Perspective on Pancreatic Enzyme Replacement Therapy in Cystic Fibrosis[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2022, 75(5): e94 - e97.
[23] NAIKWADE SR, MESHRAM RN, BAJAJ AN. Preparation and in vivo efficacy study of pancreatin microparticles as an enzyme replacement therapy for pancreatitis[J]. Drug Dev Ind Pharm, 2009, 35(4): 417 - 432.
[24] BROCK A, ALDAG I, EDSKES S, et al. Novel ciliate lipases for enzyme replacement during exocrine pancreatic insufficiency[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2016, 28(11): 1305 - 1312.
[25] LOHR JM, HUMMEL FM, PIRILIS KT, et al. Properties of different pancreatin preparations used in pancreatic exocrine insufficiency[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2009, 21(9): 1024 - 1031.
[26] PETERSEN KU, MALFERTHEINER P, MOSSNER J. The Role of Sphere Size in the Context of Pancreatin Therapy for Exocrine Pancreatic Insufficiency: A Systematic Review[J]. J Gastrointestin Liver Dis, 2021, 30(1): 132 - 141.
[27] PONGPRASOBCHAI S. Maldigestion from pancreatic exocrine insufficiency[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2013, 28(Suppl 4): 99 - 102.
[28] LOWE ME, WHITCOMB DC. Next Generation of Pancreatic Enzyme Replacement Therapy: Recombinant Microbial Enzymes and Finding the Perfect Lipase[J]. Gastroenterology, 2015, 149(7): 1678 - 1681.
[29] 沈嘉昕. 胰酶治疗慢性胰腺炎外分泌功能不全的疗效和安全性: Meta 分析[D]. 福州: 福建医科大学, 2017.

(收稿日期: 2023 - 07 - 26; 修回日期: 2023 - 11 - 26)