乌司他丁治疗急性胰腺炎的快速卫生技术评估Δ

郑子恢[1*]，赵紫楠[1]，高　峰[2]，李文英[1]，原　涵[1]，张白歌[1]，杨莉萍[1]，金鹏飞[1#]（1.北京医院药学部/国家老年医学中心/中国医学科学院老年医学研究院/北京市药物临床风险与个体化应用评价重点实验室（北京医院），北京 100730；2.中央军委联合参谋部警卫局卫生保健处，北京　100173）

中图分类号　R969；R956　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）21-2676-08
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.21.17

摘　要　目的　本文通过对乌司他丁（UTI）进行快速卫生技术评估（HTA），评价UTI治疗急性胰腺炎（AP）的有效性、安全性及经济性。**方法**　计算机检索PubMed、Embase、the Cochrane Library、中国知网、万方数据库、中国生物医学文献数据库和HTA机构官方网站，收集UTI在AP方面的系统评价（SR）/Meta分析、经济学评价及HTA报告，检索时限为建库至2024年4月。由2名研究者根据纳排标准独立进行筛选、质量评价和数据提取，采取描述性分析方式对数据进行分析汇总。**结果**　共纳入19篇研究，包括15篇SR/Meta分析和4篇经济学研究，未检索到HTA报告。UTI联合治疗AP较单独常规治疗在提高总有效率、缩短淀粉酶恢复时间、减少腹痛腹胀缓解时间、降低病死率及缩短平均住院天数等方面均具有明显优势，和其他阳性药物（甲磺酸加贝酯、奥曲肽、生长抑素）相比疗效相当或基本一致，安全性良好。就目前纳入的研究而言，UTI对比其他阳性药物具有明显经济学优势。**结论**　UTI在治疗AP方面安全有效，具有经济学优势。

关键词　乌司他丁；急性胰腺炎；有效性；安全性；经济性；快速卫生技术评估；循证学评价

Rapid health technology assessment of ulinastatin in the treatment of acute pancreatitis

ZHENG Zihui[1], ZHAO Zinan[1], GAO Feng[2], LI Wenying[1], YUAN Han[1], ZHANG Baige[1], YANG Liping[1], JIN Pengfei[1]（1. Dept. of Pharmacy, Beijing Hospital/National Geriatric Center/Institute of Geriatrics, Chinese Academy of Medical Sciences/Beijing Key Laboratory of Clinical Risk and Individualized Application Evaluation of Drugs (Beijing Hospital), Beijing 100730, China; 2. Health Care Department, Security Bureau of Joint Staff Department of the Central Military Commission, Beijing 100173, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To conduct rapid health technology assessment (HTA) of ulinastatin (UTI), and to evaluate the efficacy, safety and cost-effectiveness of UTI in the treatment of acute pancreatitis (AP). **METHODS** Retrieved from PubMed, Embase, the Cochrane Library, CNKI, Wanfang database, CBM and official websites of HTA institutions, the systematic review (SR)/meta-analysis, economic evaluation and HTA reports of UTI in the treatment of AP were collected from the inception to Apr. 2024. Two researchers independently conducted screening, quality evaluation and data extraction according to the admission and exclusion criteria, and descriptive analysis was adopted to analyze and summarize the data. **RESULTS** A total of 19 studies were included, involving 15 SR/meta-analysis and 4 economic studies, and no HTA report was retrieved. In the treatment of AP, UTI showed clear advantages over conventional treatment alone in terms of improving the overall effective rate, shortening the recovery time of amylase, reducing the time required to relieve abdominal pain and distension, lowering the mortality rate, and decreasing the average hospital stay. Compared to other positive drugs (carbendate mesylate, octreotide, somatostatin, etc.), its efficacy is similar, with a favorable safety profile. As far as the current research was concerned, UTI had obvious economic advantages over other positive drugs. **CONCLUSIONS** UTI is safe and effective in the treatment of AP, and has economic advantages.

KEYWORDS　ulinastatin; acute pancreatitis; efficacy; safety; cost-effectiveness; rapid health technology assessment; evidence-based evaluation

急性胰腺炎（acute pancreatitis，AP）是一种胰腺急性炎症和组织学上腺泡细胞破坏为特征的疾病，是急诊科常见消化系统急症之一，常常由局部发展累及全身器官而成为重症急性胰腺炎（severe acute pancreatitis，SAP）。近年来AP发病率明显增高，全世界年发病率为

Δ **基金项目**　国家卫生健康委创新药物上市后临床研究科研专项（No.WKZX2023CX210007）

＊ **第一作者**　副主任药师。研究方向：医院药学、循证药学、大数据挖掘。E-mail：12686@qq.com

\# **通信作者**　主任药师，博士生导师。研究方向：医院药学。E-mail：J790101@163.com

0.013%～0.045%[1]，病死率为13%～35%[2]，我国20年间AP发病率由0.19%上升至0.71%[1-2]。

乌司他丁（ulinastatin，UTI）主要成分是从男性新鲜尿液中分离纯化的糖蛋白，1909年经贝尔等首次报道后，国内外的学者对UTI进行了大量临床科学研究，于1985年首先在日本上市，1999年在国内推出UTI制剂。UTI能广泛抑制胰蛋白酶、磷脂酶A2、弹性蛋白酶等多种蛋白水解酶，并能显著降低AP患者血清淀粉酶（serum amylase，AMY）及胰淀粉酶（pancreatic amylase，PAMY）活性，改善患者腹痛症状。《中国急性胰腺炎诊治指南》指出，生长抑素及其类似物可以通过直接抑制胰腺外分泌而发挥作用，蛋白酶抑制剂能够广泛抑制与AP进展有关的蛋白酶的释放和活性，主张早期足量应用[3]。

UTI已广泛应用于AP临床治疗，国内外学者对UTI治疗AP也进行了大量研究[4-7]，但现有的大部分研究的样本量较小（单组低于100例），且多为单中心的临床经验总结，缺乏高等级的医学证据，对于有效性、安全性及经济性尚未有确切结论；同时，该药与常规治疗相比疗效基本明确，但与其他阳性药物相比还存在一定争议。为进一步评估UTI治疗AP的有效性、安全性及经济性，构建高质量的循证依据，更好地指导临床合理用药，本研究拟采用快速卫生技术评估（health technology assessment，HTA）的方法，做进一步的循证研究[8-10]，以期为AP的临床治疗提供用药依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型

本研究纳入HTA报告、药物经济学研究和系统评价（systematic review，SR）/Meta分析。

1.1.2 研究对象

本研究纳入AP患者，严重程度不限。

1.1.3 干预措施

对照组患者采用常规治疗或采用其他阳性药物（如甲磺酸加贝酯、生长抑素等），观察组患者采用乌司他丁联合常规治疗或在对照组基础上加用乌司他丁。

常规治疗包括：禁食、禁饮水、必要时胃肠减压、有感染时应用抗生素控制感染、质子泵抑酸、解痉止痛等对症支持治疗，补充有效血容量、补液、纠正酸碱平衡和调节水电解质紊乱、静脉营养支持、改善微循环等。

1.1.4 排除标准

本研究排除基础性实验研究、动物实验、同一人群资料重复研究或重复发表的文献、无法获得全文的文献。

1.1.5 结局指标

本研究选取结局指标如下：总有效率、病死率、腹痛腹胀缓解时间、平均住院天数、严重并发症发生率、不良事件（adverse event，AE）发生情况、C-反应蛋白（C-reactive protein，CPR）、血淀粉酶恢复时间（blood amylase recovery time，BART）、尿淀粉酶恢复时间（urinary amylase recovery time，UART）、白细胞介素6（interleukin-6，IL-6）、IL-8、肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）。

1.2 文献检索

计算机检索the Cochrane Library、Embase、PubMed、中国生物医学文献数据库、中国知网及万方数据库，检索时限均从建库至2024年4月。中文检索词为“急性胰腺炎”“乌司他丁”“随机对照试验”；英文检索词为“acute pancreatitis”“ulinastatin ”“randomized controlled trial”。以PubMed为例，检索策略为：“#1 ulinastatin or UTI”“#2 acute pancreatitis or AP”“#3 randomized controlled trial”“#4 #1 and #2 and #3”。

1.3 文献质量评价

采用系统评价方法学质量评价工具AMSTAR（A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews）Ⅱ[11]评价纳入SR/Meta分析的方法学质量，该工具共16个条目，涉及文献检索、偏倚、统计分析及异质性等方面。采用卫生经济学评价报告标准共识（Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards，CHEERS）量表[12]评估药物经济学研究的方法学质量，该量表共24个条目，涉及题目、目标人群和亚组、研究角度、模型选择等方面。采用国际卫生技术评估组织协会（International Network of Agencies for Health Technology Assessment，INAHTA）制定的HTA checklist评价HTA的方法学质量，包括初步信息、实施技术评估的原因、如何实施、结果和结论的意义等[13]。评价时，由2位评价者统一标准后，进行背对背独立评价；如有异议，通过与第3位评价者讨论解决。

1.4 资料提取

阅读全文后进行资料提取，内容包括：（1）基本情况——第一作者、发表时间、样本量等；（2）患者基本信息——年龄、性别等；（3）干预措施基本情况——干预药物名称、剂量、疗程、用法和给药途径；（4）研究结果——有效率、病死率、腹痛腹胀缓解时间、并发症发生率等；（5）研究设计类型。

1.5 数据分析

对于纳入的药物经济学研究和HTA报告及SR/Meta分析，采用描述性分析方式对其结果进行汇总及总结。

2 结果

2.1 文献检索结果

根据检索策略，初步检索到文献57篇，通过阅读文题和摘要排除重复文献16篇、不符合纳入标准文献11篇，初步纳入30篇文献，阅读全文后排除综述2篇，无指标文献4篇，药理研究3篇，动物实验2篇，最终纳入19篇文献[14—32]，其中15篇为SR/Meta分析[14—28]，4篇为经济学研究[29—32]。文献筛选流程及结果见图1。

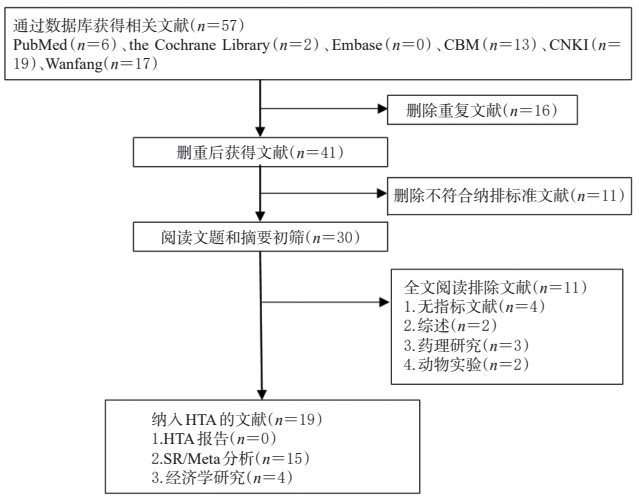


图1 文献筛选流程及结果

2.2 纳入文献的基本特征和质量评价

根据AMSTAR Ⅱ工具评价体系，纳入SR/Meta分析的15项研究中，2项研究质量极低[18,21]，4项研究评价结果为低质量[17,19—20,27]，8项研究结果为中等质量[14,16,22—26,28]，剩余1篇为高质量研究[15]。纳入SR/Meta分析的基本特征及质量评价结果见表1，纳入经济学研究的基本特征及质量评价结果见表2和表3。

2.3 有效性评价

2.3.1 总有效率

共11项SR/Meta分析[17,19—28]对UTI治疗AP的总有效率进行了报道，共纳入182项RCT研究，干预组6 657例患者、对照组6 353例患者。

有7项SR/Meta分析[17,20—22,24—25,27]对UTI+常规治疗与单纯常规治疗的总有效率进行了比较，所有研究结果均显示，干预组患者的治疗有效率显著高于对照组（$P<0.01$），说明UTI治疗AP疗效显著。

有6项研究[19—22,26,28]对UTI+常规治疗与其他阳性药物（甲磺酸加贝酯/奥曲肽/生长抑素）+常规治疗的总有效率进行了比较。其中1项研究[19]显示，UTI组患者的有效率为88.02%，甲磺酸加贝酯组患者的有效率为74.79%，差异有统计学意义（$P=0.000\ 2$）；其余5项研究[20—22,24,28]结果显示，与其他阳性药物（甲磺酸加贝酯/奥曲肽/生长抑素）组相比，UTI组在提高AP患者总有效率方面虽略有提高，但差异不具有统计学意义（$P>0.05$）。

有2项[23—24]研究对UTI+其他阳性药物（奥曲肽/生长抑素）+常规治疗与其他阳性药物（奥曲肽/生长抑素）+常规治疗的总有效率进行了比较，结果均显示，UTI+其他阳性药物（奥曲肽/生长抑素）组在提高AP患者总有效率方面显著优于单独使用其他阳性药物（奥曲肽/生长抑素）组（$P<0.01$）。

表1 纳入SR/Meta分析的基本特征及质量评价

研究	疾病类型	纳入研究类型	纳入研究数	病例数	药物治疗方案（干预措施 vs. 对照措施）	定量分析类型	结局指标	AMSTAR Ⅱ
Horváth 2022[14]	AP	RCT	9	663	UTI+奥曲肽+常规治疗 vs. 奥曲肽+常规治疗 UTI+生长抑素+常规治疗 vs. 生长抑素+常规治疗	直接比较	病死率、平均住院时间、腹痛缓解时间、严重并发症发生率	中
Wang 2016[15]	AP	RCT	11	399	UTI+常规治疗 vs. 常规治疗	直接比较	CRP、IL-6、TNF-α	高
Zhang 2016[16]	AP	RCT	10	424	UTI+常规治疗 vs. 常规治疗	直接比较	CRP、IL-6、TNF-α	中
邓鹏2010[17]	AP	RCT	16	1 767	UTI+常规治疗 vs. 常规治疗	直接比较	总有效率、BART、腹痛腹胀缓解时间、平均住院时间、严重并发症发生率、AE发生率	低
刁孟元2012[18]	SAP	RCT	17	1 169	UTI+生长抑素+常规治疗 vs. 生长抑素+常规治疗	直接比较	病死率、腹痛腹胀缓解时间、严重并发症发生率、AE发生率	极低
黄文辉2017[19]	AP/PEP	RCT	6	687	UTI+常规治疗 vs. 甲磺酸加贝酯+常规治疗	直接比较	总有效率、腹痛腹胀缓解时间、PEP发生率、高淀粉酶血症发生率、AE发生率	低
蓝瑞琼2005[20]	AP	RCT	12	884	UTI+常规治疗 vs. 甲磺酸加贝酯+常规治疗 vs. 奥曲肽+常规治疗 vs. 常规治疗	直接比较	总有效率、AE发生率	低
李梁2013[21]	SAP	RCT	23	1 131	UTI+常规治疗 vs. 生长抑素+常规治疗 vs. 常规治疗	直接比较	总有效率、病死率	极低
马勇2018[22]	SAP	RCT	33	1 786	UTI+常规治疗 vs. 奥曲肽+常规治疗 vs. 常规治疗	直接比较	总有效率、病死率、平均住院时间	中
王学军2011[23]	AP	RCT	12	1 023	UTI+常规治疗+奥曲肽 vs. 奥曲肽+常规治疗	直接比较	总有效率、腹痛腹胀缓解时间、平均住院时间、BART、IL-6、严重并发症发生率、病死率	中
王燕慧2015[24]	AP	RCT	18	1 743	UTI+常规治疗 vs. UTI+奥曲肽+常规治疗 vs. UTI+生长抑素+常规治疗 vs. 常规治疗	直接比较	总有效率、并发症、BART、腹痛腹胀缓解时间、平均住院时间、AE发生率	中
杨锦林2005[25]	AP	RCT	6	384	UTI+常规治疗 vs. 常规治疗	直接比较	总有效率、平均住院时间	中
张景春2016[26]	AP	RCT	18	1 366	UTI+常规治疗 vs. 奥曲肽+常规治疗 vs. 甲磺酸加贝酯+常规治疗	直接比较	总有效率、BART、UART、严重并发症发生率、AE发生率	中
郭震2003[27]	AP	RCT	9	537	UTI+常规治疗 vs. 常规治疗	直接比较	总有效率、腹痛腹胀缓解时间、平均住院时间、AE发生率	低
郑子恢2023[28]	AP	RCT	18	1 798	UTI+常规治疗 vs. 甲磺酸加贝酯+常规治疗 vs. 奥曲肽+常规治疗	直接比较	总有效率、病死率、严重并发症发生率、BART、UART	中

注：PEP为内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎（post endoscopic retrograde cholangio-pancreatography pancreatitis）；ALT为谷丙转氨酶（alanine aminotransferase）。

表2　纳入经济学研究的基本特征

研究	所在国家	研究视角	患者人群	研究方法	药物治疗方案
马珂2002[29]	中国	医疗机构	AP	成本-效果分析	UTI+常规治疗 vs. 奥曲肽+常规治疗 vs. 生长抑素+常规治疗
相延英2003[30]	中国	医疗机构	AP	成本-效果分析	UTI+常规治疗 vs. 5-氟尿嘧啶+常规治疗
郑继海2005[31]	中国	医疗机构	AP	成本-效果分析	UTI+常规治疗 vs. 奥曲肽+常规治疗
周蕴2005[32]	中国	医疗机构	AP	成本-效果分析	UTI+常规治疗 vs. 生长抑素+常规治疗

以上研究结果表明，UTI治疗AP的疗效不劣于甲磺酸加贝酯、奥曲肽或生长抑素；在任意一种阳性药的基础上加用UTI，都能进一步加强阳性药物的疗效。

2.3.2　BART及UART

共有5项SR/Meta分析[17,23—24,26,28]对UTI治疗AP的BART进行了报道，共纳入91项RCT研究，干预组3 732例患者、对照组3 613例患者。

有2项SR/Meta分析[17,24]对UTI+常规治疗与单纯常规治疗的BART进行了比较，结果显示，UTI+常规治疗可显著缩短AP患者的BART（$P<0.01$）。

有2项SR/Meta分析[26,28]对UTI+常规治疗对比其他阳性药物（奥曲肽/甲磺酸加贝酯）+常规治疗的BART及UART进行了比较，结果显示，UTI组与奥曲肽组在降低BART及UART方面的差异无统计学意义（$P>0.05$）。

有2项SR/Meta分析[23—24]对UTI+其他阳性药物（甲磺酸加贝酯/奥曲肽/生长抑素）+常规治疗，与其他阳性药物（甲磺酸加贝酯/奥曲肽/生长抑素）+常规治疗的BART进行了比较，研究结果均显示，UTI+其他阳性药物（甲磺酸加贝酯/奥曲肽/生长抑素）组在降低AP患者BART方面显著优于单独使用其他阳性药物（甲磺酸加贝酯/奥曲肽/生长抑素）组（$P<0.05$）。

以上研究结果表明，UTI治疗AP在BART、UART指标上展现了不劣于甲磺酸加贝酯、奥曲肽或生长抑素的效果，该结果与前述有效率结论保持一致。

2.3.3　腹痛腹胀缓解时间

共有6项SR/Meta分析[17—19,23—24,27]对UTI治疗AP的腹痛腹胀缓解时间进行了报道，共纳入95项RCT研究，干预组3 678例患者、对照组3 558例患者。

有3项SR/Meta分析[17,24,27]对UTI+常规治疗与单纯常规治疗的腹痛腹胀缓解时间进行了比较，结果均显示，UTI+常规治疗可显著缩短AP患者的腹痛腹胀缓解时间（$P=0.04$）。

有1项SR/Meta分析[19]对UTI+常规治疗与甲磺酸加贝酯+常规治疗的腹痛腹胀缓解时间进行了比较，结果显示，UTI组在缩短AP患者腹痛腹胀缓解时间方面显著优于甲磺酸加贝酯组（$P<0.01$）。

有2项SR/Meta分析[18,23]对UTI+其他阳性药物（奥曲肽/生长抑素）+常规治疗与其他阳性药物（奥曲肽/生长抑素）+常规治疗的腹痛腹胀缓解时间进行了比较，研究结果均显示，UTI+其他阳性药物（奥曲肽/生长抑素）组在缩短AP患者腹痛腹胀缓解时间方面，显著优于单独使用其他阳性药物（奥曲肽/生长抑素）组（$P<0.01$）。

以上研究结果表明，在缓解腹痛腹胀不适方面，UTI显示出明显疗效，且优于甲磺酸加贝酯；UTI与奥曲肽/生长抑素联合应用可额外获益。

2.3.4　病死率

共有6项SR/Meta分析[14,18,21—23,28]对UTI治疗AP的病死率进行了报道，纳入了112项RCT研究，干预组4 004例患者、对照组3 920例患者。

有2项SR/Meta分析[21—22]对UTI+常规治疗与单纯常规治疗的病死率进行了比较，但研究结果并不一致：李梁等[21]研究显示，UTI组患者的病死率与常规治疗组基本一致，差异无统计学意义（$P>0.05$）；而马勇等[22]研究显示，UTI组患者的病死率为7.22%，显著低于常规治疗组的25.00%（$P<0.01$）。详细分析发现，这两项研究纳入的都是SAP患者，与普通AP患者治疗效果可能存在差异。

有2项SR/Meta分析[21,28]对UTI+常规治疗与其他阳性药物（生长抑素/奥曲肽）+常规治疗的病死率进行了比较，研究结果显示，UTI组相比其他阳性药物组在降低病死率方面不具有明显优势（$P>0.05$）。

有3项SR/Meta分析[14,18,23]对UTI+其他阳性药物（奥曲肽/生长抑素）+常规治疗与其他阳性药物（奥曲肽/生长抑素）+常规治疗的病死率进行了比较，研究结果均显示，UTI+其他阳性药物（奥曲肽/生长抑素）组在降低AP患者病死率方面显著优于其他阳性药物（奥曲肽/生长抑素）组（$P<0.01$）。

以上研究结果表明，UTI在降低AP患者病死率方

表3　纳入经济学研究的质量评价

研究	质量评价条目																							
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
马珂2002[29]	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	否	是	是	否	否	是	是	是	否	否	否	否	否
相延英2003[30]	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	否	是	否	否	否	是	是	是	否	否	否	否	否
郑继海2005[31]	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	否	是	否	否	否	是	是	是	否	否	否	否	否
周蕴2005[32]	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	否	是	否	否	否	是	是	是	否	否	否	否	否

1：标题；2：摘要；3：目的及背景；4：人群；5：地区及流程；6：研究视角；7：参照；8：时间范畴；9：贴现率；10：健康指标；11：效果及计算；12：偏好评估及计算；13：资源及成本核算；14：货币及时间转换；15：模型选择；16：模型假设；17：分析方法；18：研究选用参数；19：效果及成本增量；20：不确定性；21：亚组结果；22：主要发现、局限性、外推性及一致性；23：基金资助；24：利益冲突。

面与奥曲肽及生长抑素效果相当；与单独应用一种药物相比，联合UTI使用可显著降低病死率。

2.3.5　平均住院时间

共有6项SR/Meta分析[17,22-25,27]对UTI治疗AP的平均住院时间进行了报道，纳入了122项RCT研究，干预组4 205例患者、对照组4 078例患者。

有4项SR/Meta分析[17,22,25,27]对UTI+常规治疗与单纯常规治疗患者的平均住院时间进行了比较，所有研究结果均显示，UTI+常规治疗可明显缩短AP患者的平均住院时间（$P<0.01$）。

有2项SR/Meta分析[23-24]对UTI+其他阳性药物（奥曲肽/生长抑素）+常规治疗与其他阳性药物（奥曲肽/生长抑素）+常规治疗患者的平均住院时间进行了比较，研究结果均显示，UTI+其他阳性药物（奥曲肽/生长抑素）组在缩短AP患者平均住院时间方面显著优于单独使用其他阳性药物（奥曲肽/生长抑素）组（$P<0.01$）。

以上研究结果表明，UTI可显著缩短AP患者住院时间，与奥曲肽、生长抑素联合应用效果更佳。

2.3.6　严重并发症发生率

共有6项SR/Meta分析[14,17-18,23,26,28]对UTI治疗AP的严重并发症发生率进行了报道，纳入了90项RCT研究，干预组3 520例患者、对照组3 432例患者。

有1项SR/Meta分析[17]对UTI+常规治疗与单纯常规治疗患者的严重并发症发生率进行了比较，研究结果显示，UTI组患者的严重并发症发生率为8.57%，显著低于常规治疗组的28.57%（$P=0.006$）。

有3项研究[14,18,23]对UTI+其他阳性药物（奥曲肽/生长抑素）+常规治疗与其他阳性药物（奥曲肽/生长抑素）+常规治疗患者的严重并发症发生率进行了比较，其中刁孟元等[18]研究显示，UTI+生长抑素组在降低SAP患者严重并发症发生率方面相比生长抑素组虽略有优势，但差异无统计学意义（$P=0.11$）；有2项研究[14,23]显示，UTI+其他阳性药物（奥曲肽/生长抑素）组在降低AP患者严重并发症发生率方面相比其他阳性药物（奥曲肽/生长抑素）组显著更优（$P<0.01$）。

有2项SR/Meta分析[26,28]对UTI+常规治疗与奥曲肽+常规治疗患者的严重并发症发生率进行了比较，研究结果显示，相比奥曲肽组，UTI组在降低AP患者严重并发症发生率方面无明显优势，差异不具有统计学意义（$P>0.05$）。

以上研究结果表明，UTI可明显降低AP患者严重并发症发生率，其效果与奥曲肽、生长抑素相当；此外，在任意一种阳性药的基础上加用UTI，都能进一步减少患者严重并发率的发生。

2.3.7　细胞因子及炎症介质水平

共有3项SR/Meta分析[15-16,23]对UTI治疗AP患者的细胞因子及炎症介质水平进行了报道，所有研究结果均显示，对比单独使用常规治疗或奥曲肽，UTI的加入能有效降低患者的细胞因子及炎症介质（CPR、IL-6、TNF-α）水平，差异具有统计学意义（$P<0.05$）。

以上研究结果表明，UTI可明显降低细胞因子及炎症介质水平，与奥曲肽联合应用效果优于单独使用。

2.4　安全性评价

共有7项[17-20,24,26-27]研究对UTI的安全性进行了分析，其临床不良反应主要为皮疹、唾液分泌增加、ALT轻微升高、胃肠道反应及注射部位血管痛，与药品说明书安全性提示保持一致，表明UTI安全性良好，说明书安全性信息较为完善。另有2项大剂量（300 000～8 000 000 U）UTI耐受试验[33-34]表明，仅有4例发生可能与UTI有关的轻度纤维蛋白原降低及腹泻，停药后均可自愈。

以上研究结果表明，UTI安全性信息完善，不良反应发生率低，耐受性良好，具有很高的安全性。

2.5　经济性评价

共纳入4项[29-32]关于AP患者的经济学研究。马珂等[29]从医疗机构角度出发，对UTI+常规治疗、奥曲肽+常规治疗与生长抑素+常规治疗方案治疗AP的成本-效果进行了比较，结果显示，3组疗效差异无统计学意义，UTI组的总成本明显低于奥曲肽及生长抑素组（$P<0.01$），表明UTI具有更好的经济性。相延英等[30]从医疗机构角度出发，进行了UTI与5-氟尿嘧啶的成本-效果比较，研究显示，在总费用方面5-氟尿嘧啶组明显低于UTI组，但5-氟尿嘧啶组在治疗期间出现33.30%的不良反应发生率及5.71%的病死率，而UTI组未出现。从简单的成本-效果来看，5-氟尿嘧啶组具有优势，但其较高的病死率及不良反应发生率无疑会增加其他医疗成本及社会成本的支出，同时会造成人力财力诸多方面的损耗，不符合合理用药的初衷。郑继海等[31]使用最小成本分析法从医疗机构角度出发对UTI与奥曲肽治疗AP的成本-效果进行了比较，分析结果显示，UTI组的总成本明显低于奥曲肽组。周蕴等[32]从医疗机构角度出发的成本-效果研究结果显示，UTI组的总成本明显低于生长抑素组，成本-效果比差异具有统计学意义（$P<0.01$）；按照5%比例进行的敏感度分析支持该结果的稳定性。

目前与UTI相关的经济学研究较少，就现有经济性研究结果而言，相比于奥曲肽、生长抑素及5-氟尿嘧啶，UTI治疗AP具有明显的经济性优势，主要体现在较低的治疗费用上。

3 讨论

UTI是一种分子量为67 000的糖蛋白，除了在体外和体内阻断蛋白酶途径外，还具有抗炎特性[35]，UTI在炎症过程中被中性粒细胞弹性蛋白酶降解后，通过其肝脏来源的前体α-胰蛋白酶抑制剂释放到尿液和血液中[36]。作为一种尿胰蛋白酶抑制剂，其具有胰蛋白酶抑制剂的功能，可抑制胰蛋白酶在多种组织中的水解作用，并具有抗炎功效[37]。一项动物实验也证实，UTI具有抑制全身炎症反应和减轻器官损伤的作用[38]。UTI在日本和中国被广泛应用于AP、慢性复发性胰腺炎的临床治疗，被多项相关指南及专家共识推荐[3,39-41]。

在有效性方面，本研究针对AP患者共纳入15项SR/Meta分析[14-28]，涉及了219项RCT，包含了5 776例次AP患者。相关研究共可分为3种治疗方案，分别为：(1)UTI组与常规治疗组对比；(2)UTI+其他阳性药物(奥曲肽/甲磺酸加贝酯/生长抑素)+常规治疗与其他阳性药物(奥曲肽/甲磺酸加贝酯/生长抑素)+常规治疗对比；(3)UTI+常规治疗与其他阳性药物(生长抑素/奥曲肽)+常规治疗对比。对总有效率、BART、UART、腹痛腹胀缓解时间、病死率、平均住院天数、严重并发症发生率、细胞因子及炎症介质水平进行了相应的研究。笔者综合分析了这3种治疗方案的研究结果，发现UTI除了在腹痛腹胀缓解时间指标方面显著优于甲磺酸加贝酯外，其余指标结果基本保持一致，即UTI在治疗AP患者的总有效率、BART、UART、病死率、平均住院天数、严重并发症发生率及细胞因子及炎症介质水平方面的疗效均并不劣于其他阳性药，UTI与阳性药联合应用时效果明显优于单独应用阳性药物，表明UTI对阳性药有加强作用。从药品作用机制来看，生长抑素及奥曲肽可以通过直接抑制胰腺外分泌而发挥作用；甲磺酸加贝酯为蛋白酶抑制剂，其作用机制为抑制胰蛋白酶的活性[3]。而UTI抑酶活性优于甲磺酸加贝酯，且具有广谱抑酶、抗炎的双重作用，因此疗效略优于甲磺酸加贝酯[42]；且由于作用机制的不同，联合用药的效果优于单独用药。

在安全性方面，结合此次研究所纳入的18项SR/Meta分析及UTI安全性方面的研究发现，UTI安全性良好。

在经济性方面，纳入的4项AP相关经济学研究中，UTI相比其他阳性药物均体现了较高的经济学优势，但目前尚缺乏国内厂家相关阳性药物的经济学研究，因此UTI的经济性还需进一步探索。

基于当前证据本研究得出如下评价结论：UTI在AP治疗领域相比单独使用常规治疗具有明显的治疗效果，和其他阳性药物相比疗效相当或基本一致；在安全性方面，UTI表现良好；就当前研究证据而言，UTI对比其他阳性药物具有显著经济学优势。但本次研究所纳入的研究数量有限，且多为国内研究；多数研究未提及盲法及隐藏分配方案，导致高质量文献较少，希望今后有更多的高质量研究对研究结果予以进一步补充验证。

参考文献

[1] YADAV D，LOWENFELS A B. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer[J]. Gastroenterology，2013，144(6)：1252-1261.

[2] VAN DIJK S M，HALLENSLEBEN N D L，VAN SANTVOORT H C，et al. Acute pancreatitis：recent advances through randomised trials[J]. Gut，2017，66(11)：2024-2032.

[3] 杜奕奇，陈其奎，李宏宇，等. 中国急性胰腺炎诊治指南(2019年，沈阳)[J]. 临床肝胆病杂志，2019，35(12)：2706-2711.
DU Y Q，CHEN Q K，LI H Y，et al. Chinese guidelines for the management of acute pancreatitis (Shenyang，2019)[J]. J Clin Hepatol，2019，35(12)：2706-2711.

[4] 孙洋，张波，武琼. 乌司他丁治疗急性胰腺炎对患者免疫功能及炎症介质水平的影响[J]. 海南医学，2023，34(24)：3540-3543.
SUN Y，ZHANG B，WU Q. Effects of ulinastatin on immune function and levels of inflammatory mediators in patients with acute pancreatitis[J]. Hainan Med J，2023，34(24)：3540-3543.

[5] 马道安，刘平，李坤，等. 乌司他丁联合奥曲肽用于急性胰腺炎患者的疗效及安全性观察[J]. 大医生，2024，9(1)：1-3.
MA D A，LIU P，LI K，et al. Observation of the efficacy and safety of combination therapy of ulinastatin and octreotide in patients with acute pancreatitis. [J]. Doctor，2024，9 (1)：1-3.

[6] 侯君，郑喜胜，李长力. 乌司他丁联合生长抑素治疗急诊重症急性胰腺炎的疗效观察[J]. 深圳中西医结合杂志，2024，34(5)：98-101.
HOU J，ZHENG X S，LI C L. Clinical observation of ulinastatin combined with somatostatin in the treatment of emergency severe acute pancreatitis[J]. Shenzhen J Integr Tradit Chin West Med，2024，34(5)：98-101.

[7] 陈超. 加贝酯联合乌司他丁对急性胰腺炎患者临床症状改善及炎症指标的影响[J]. 中国药物经济学，2023，18(8)：46-49，53.
CHEN C. Effect of gabexate combined with ulinastatin on improvement of clinical symptoms and inflammatory indexes in patients with acute pancreatitis[J]. China J Pharm Econ，2023，18(8)：46-49，53.

[8] 李幼平，喻佳洁，孙鑫. 快速评估方法与流程的探索[J]. 中国循证医学杂志，2014，14(5)：497-500.

LI Y P, YU J J, SUN X. Exploring the method and process of rapid review[J]. Chin J Evid Based Med, 2014, 14(5): 497-500.

[9] 刘梦娜，吴斌，艾丹丹，等. 药物快速卫生技术评估方法学研究：以抗肿瘤用药为例[J]. 中国药房，2022，33(11)：1386-1391.
LIU M N, WU B, AI D D, et al. Methodological study of rapid health technology assessment of drugs: taking antitumor drugs as an example[J]. China Pharm, 2022, 33(11): 1386-1391.

[10] 唐惠林，门鹏，翟所迪. 药物快速卫生技术评估方法及应用[J]. 临床药物治疗杂志，2016，14(2)：1-4.
TANG H L, MEN P, ZHAI S D. Introducing and exploring the method of rapid review on drugs[J]. Clin Med J, 2016, 14(2): 1-4.

[11] 葛龙，潘蓓，潘佳雪，等. 解读AMSTAR-2：基于随机和(或)非随机对照试验系统评价的质量评价工具[J]. 中国药物评价，2017，34(5)：334-338.
GE L, PAN B, PAN J X, et al. An introduction of AMSTAR-2: a quality assessment instrument of systematic reviews including randomized or non-randomized controlled trials or both[J]. Chin J Drug Eval, 2017, 34(5): 334-338.

[12] HUSEREAU D, DRUMMOND M, PETROU S, et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards (CHEERS) statement[J]. Value Health, 2013, 16(2): e1-5.

[13] HAILEY D. Toward transparency in health technology assessment: a checklist for HTA reports[J]. Int J Technol Assess Health Care, 2003, 19(1): 1-7.

[14] HORVÁTH I L, BUNDUC S, FEHÉRVÁRI P, et al. The combination of ulinastatin and somatostatin reduces complication rates in acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 17979.

[15] WANG L Z, LUO M Y, ZHANG J S, et al. Effect of ulinastatin on serum inflammatory factors in Asian patients with acute pancreatitis before and after treatment: a meta-analysis[J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2016, 54(11): 890-898.

[16] ZHANG C Z, WANG Y J, FU W Z, et al. A meta-analysis on the effect of ulinastatin on serum levels of C-reactive protein, interleukin 6, and tumor necrosis factor alpha in Asian patients with acute pancreatitis[J]. Genet Test Mol Biomarkers, 2016, 20(3): 118-124.

[17] 邓鹏，杨颖，陈冬峨. 乌司他丁治疗急性胰腺炎的系统评价[J]. 公共卫生与预防医学，2010，21(4)：22-27.
DENG P, YANG Y, CHEN D E. Ulinastatin for acute pancreatitis: a systematic review[J]. J Public Health Prev Med, 2010, 21(4): 22-27.

[18] 刁孟元，何超，单红卫，等. 乌司他丁联合生长抑素治疗重症急性胰腺炎的系统评价[J]. 中国中西医结合急救杂志，2012，19(2)：73-78.
DIAO M Y, HE C, SHAN H W, et al. Ulinastatin combined with somatostatin for treatment of severe acute pancreatitis: a systematic review[J]. Chin J Integr Tradit West Med Intensive Crit Care, 2012, 19(2): 73-78.

[19] 黄文辉，张云琛，詹志红，等. 乌司他丁与加贝酯分别用于急性胰腺炎和内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎疗效和安全性的荟萃分析[J]. 药学服务与研究，2017，17(4)：270-274.
HUANG W H, ZHANG Y C, ZHAN Z H, et al. Comparisons of the efficacy and safety between ulinastatin and gabexate in acute pancreatitis and post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a meta review[J]. Pharm Care Res, 2017, 17(4): 270-274.

[20] 蓝瑞琼，蒋亚斌. 国产乌司他丁治疗急性胰腺炎的系统评价[J]. 中华消化杂志，2005，25(10)：618-619.
LAN R Q, JIANG Y B. Systematic review of domestic ulinastatin in the treatment of acute pancreatitis[J]. Chin J Dig, 2005, 25(10): 618-619.

[21] 李梁，郑立君. 乌司他丁治疗急性重症胰腺炎的meta分析[J]. 同济大学学报(医学版)，2013，34(1)：62-68.
LI L, ZHENG L J. Effectiveness of ulinastatin in treatment of severe acute pancreatitis: a meta-analysis[J]. J Tongji Univ Med Sci, 2013, 34(1): 62-68.

[22] 马勇，何健强，王韬，等. 乌司他丁治疗重症急性胰腺炎的Meta分析[J]. 中华急诊医学杂志，2018，27(8)：912-917.
MA Y, HE J Q, WANG T, et al. The effect of ulinastatin on treatment of severe acute pancreatitis: a meta-analysis[J]. Chin J Emerg Med, 2018, 27(8): 912-917.

[23] 王学军，曾宪涛，田钰，等. 国内奥曲肽与乌司他丁联用治疗急性胰腺炎效果的Meta分析[J]. 中国循证医学杂志，2011，11(11)：1302-1312.
WANG X J, ZENG X T, TIAN Y, et al. Effectiveness and safety of octreotide combined with ulinastatin for treating acute pancreatitis in China: a meta-analysis[J]. Chin J Evid Based Med, 2011, 11(11): 1302-1312.

[24] 王燕慧. 蛋白酶抑制剂治疗急性胰腺炎有效性和安全性的Meta分析[D]. 上海：上海交通大学，2015.
WANG Y H. Meta-analysis of the efficacy and safety of protease inhibitors in the treatment of acute pancreatitis [D]. Shanghai: Shanghai Jiao Tong University, 2015.

[25] 杨锦林，郭震，吴宗英，等. 乌司他丁治疗急性胰腺炎疗效的系统评价[J]. 中国循证医学杂志，2005，5(4)：323-330.
YANG J L, GUO Z, WU Z Y, et al. Ulinastatin for acute

pancreatitis：a systematic review[J]. Chin J Evid Based Med，2005，5(4)：323-330.

[26] 张景春. 乌司他丁对急性胰腺炎临床疗效及安全性的Meta分析[D]. 济南：山东大学，2016.
ZHANG J C. Meta-analysis of clinical efficacy and safety of ulinastatin in the treatment of acute pancreatitis[D]. Jinan：Shandong University，2016.

[27] 郭震. 乌司他丁治疗急性胰腺炎疗效的Cochrane系统评价[D]. 成都：四川大学，2003.
GUO Z. Cochrane systematic review of the efficacy of ulinastatin in the treatment of acute pancreatitis[D]. Chengdu：Sichuan University，2003.

[28] 郑子恢，高峰，张伟伟，等. 乌司他丁治疗急性胰腺炎有效性的meta分析[J]. 临床药物治疗杂志，2023，21(11)：52-59.
ZHENG Z H，GAO F，ZHANG W W，et al. Efficacy of ulinastatin in the treatment of acute pancreatitis：a meta-analysis[J]. Clin Med J，2023，21(11)：52-59.

[29] 马珂，王贵法. 三种胰酶抑制药治疗急性胰腺炎成本-效果分析[J]. 医药导报，2002，21(11)：743-744.
MA K，WANG G F. Cost-effectiveness analysis of three kinds of pancreatin inhibitors in the treatment of acute pancreatitis[J]. Her Med，2002，21(11)：743-744.

[30] 相延英，吴静芳. 乌司他丁治疗急性胰腺炎的费用-效果分析[J]. 临床医药杂志，2003，16(4)：41-42.
XIANG Y Y，WU J F. Cost effectiveness analysis of ulastatin in the treatment of acute pancreatitis[J]. Clin Med J，2003，16(4)：41-42.

[31] 郑继海，王金彩，卢光洲. 乌司他丁与奥曲肽治疗急性胰腺炎的经济学评价[J]. 药学实践杂志，2005，23(2)：103-104.
ZHENG J H，WANG J C，LU G Z. Economic evaluation of ulinastatin vs. octreotide in treatment of acute pancreatitis[J]. J Pharm Pract，2005，23(2)：103-104.

[32] 周蕴，俞伟民. 乌司他丁和施他宁治疗重症急性胰腺炎的成本-效果分析[J]. 海峡药学，2005，17(3)：145-147.
ZHOU Y，YU W M. Cost-effectiveness analysis of ulinastatin and Stilamin in the treatment of severe acute pancreatitis[J]. Strait Pharm J，2005，17(3)：145-147.

[33] 刘阳，王茜，赵慧颖，等. 乌司他丁在中国健康成年受试者中的耐受性研究[J]. 中国临床药理学杂志，2015，31(21)：2111-2113.
LIU Y，WANG Q，ZHAO H Y，et al. Tolerance study of ulinastatin injection in Chinese healthy volunteers[J]. Chin J Clin Pharmacol，2015，31(21)：2111-2113.

[34] CHEN Q，HU C Y，LIU Y，et al. Safety and tolerability of high-dose ulinastatin after 2-hour intravenous infusion in adult healthy Chinese volunteers：a randomized，double-blind，placebo-controlled，ascending-dose study[J]. PLoS One，2017，12(5)：e0177425.

[35] HUANG N，WANG F，WANG Y W，et al. Ulinastatin improves survival of septic mice by suppressing inflammatory response and lymphocyte apoptosis[J]. J Surg Res，2013，182(2)：296-302.

[36] CHEN J，WANG J，SU C L，et al. Urinary trypsin inhibitor attenuates LPS-induced endothelial barrier dysfunction by upregulation of vascular endothelial-cadherin expression[J]. Inflamm Res，2016，65(3)：213-224.

[37] GALLAGHER J R. Adolescent medical programs：a look at their origin and future[J]. Pediatr Ann，1973，2(6)：11-13.

[38] BAE H B，JEONG C W，LI M，et al. Effects of urinary trypsin inhibitor on lipopolysaccharide-induced acute lung injury in rabbits[J]. Inflammation，2012，35(1)：176-182.

[39] 杨柯君. 中国医师协会发布《2013中国急诊急性胰腺炎临床实践指南》[J]. 上海医药，2014，35(4)：42.
YANG K J. The Chinese Medical Association has released the *2013 Clinical Practice Guidelines for Emergency Acute Pancreatitis in China*[J]. Shanghai Med Pharm J，2014，35(4)：42.

[40] 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]. 中华急诊医学杂志，2021，30(2)：161-172.
Emergency Branch of the Chinese Medical Association，Beijing-Tianjin-Hebei Emergency Alliance，Emergency Branch of the Beijing Medical Association，et al. Expert consensus on emergency diagnosis and treatment of acute pancreatitis[J]. Chin J Emerg Med，2021，30(2)：161-172.

[41] 于学忠，陆一鸣，王仲. 急性循环衰竭中国急诊临床实践专家共识[J]. 中国急救医学，2016，36(1)：1-8.
YU X Z，LU Y M，WANG Z. Expert consensus on acute circulatory failure：clinical practice of Chinese emergency physicians[J]. Chin J Emerg Med，2016，36(1)：1-8.

[42] 陈春雷，陈曹臻，林晖. 乌司他丁治疗急性胰腺炎的临床疗效评价[J]. 中国临床药理学与治疗学，2003(5)：570-572.
CHEN C L，CHEN C Z，LIN H. Clinical evaluation on ulinastatin in treatment of patients with acute pancreatitis[J]. Chin J Clin Pharmacol Therapeutics，2003(5)：570-572.

（收稿日期：2024-05-04　修回日期：2024-09-07）
（编辑：刘明伟）