

依诺肝素钠治疗重症急性胰腺炎的临床研究

柯秋晴¹, 林志辉^{2*}, 卢世云¹

1. 福建医科大学省立临床医学院 福建省立金山医院, 福建 福州 350001

2. 福建医科大学省立临床医学院 福建省立医院, 福建 福州 350001

摘要: **目的** 观察依诺肝素钠联合常规治疗方案治疗重症急性胰腺炎的临床疗效。**方法** 选取2015年6月—2018年6月福建省立金山医院收治的重症急性胰腺炎患者118例作为研究对象, 采用随机数字法将患者分为对照组(58例)、观察组(60例)。对照组采用微量泵入注射用生长抑素, 6~12 mg/d; 静脉滴注注射用泮托拉唑钠, 40 mg/次, 2次/d; 静脉滴注左氧氟沙星氯化钠注射液, 0.5 g/次, 1次/d, 及营养补液治疗, 疗程10~14 d。观察组在对照组基础上皮下注射依诺肝素钠注射液, 6 000 IU/次, 1次/12 h, 疗程10~14 d。观察两组患者的临床指标改善情况、急性生理与慢性健康评分(APACHE II)、改良Marshall评分、并发症率、治愈率、病死率、中转手术率及平均住院日, 同时比较两组患者治疗前后的实验室指标、胰腺损害CT评分(Balthazar-CTSI), 并观察患者的不良反应及1年的随访情况。**结果** 治疗14 d后, 观察组临床症状和体征改善率分别为93.33%、83.67%, 而对照组分别为79.31%、70.69%, 两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后, 观察组的APACHE II评分、改良Marshall评分均低于对照组, 差别具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后, 观察组的并发症率、治愈率、病死率、中转手术率均优于对照组, 差别具有统计学意义($P<0.05$); 观察组的平均住院时间明显短于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗14 d后, 两组治疗后白细胞(WBC)、血小板(PLT)、凝血酶原时间(PT)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、肌酐(CRE)、血钙、血糖、血氧分压(pO_2)、C反应蛋白(CRP)、血淀粉酶、尿淀粉酶均较治疗前改善($P<0.05$), 二氧化碳分压(pCO_2)治疗前后无明显差别。其中观察组WBC、PLT、PT、ALT、CRE、血钙、血糖、 pO_2 、CRP、血淀粉酶、尿淀粉酶在治疗3 d、7 d和14 d均明显优于对照组, 差别具有统计学意义($P<0.05$)。治疗14 d后, 两组Balthazar-CTSI评分均较治疗前显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$); 其中观察组Balthazar-CTSI评分较对照组明显减少, 两组比较差别具有统计学意义($P<0.05$)。治疗过程中, 观察组的出血、皮下瘀斑和皮下结节发生率分别为6.67%、11.67%和8.33%, 均高于对照组。随访1年, 观察组患者症状反复明显少于对照组($P<0.05$)。**结论** 依诺肝素钠治疗重症急性胰腺炎疗效肯定, 不良反应少, 值得临床推广。

关键词: 依诺肝素钠; 注射用生长抑素; 注射用泮托拉唑钠; 重症急性胰腺炎; 急性生理与慢性健康评分; 胰腺损害CT评分

中图分类号: R975 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2020) 05-0901-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.05.019

Clinical study of enoxaparin sodium in treatment of acute severe pancreatitis

KE Qiuqing¹, LIN Zhihui², LU Shiyun¹

1. Fujian Medical University Provincial Clinical Medical College, Fujian Provincial Hospital South Branch, Fuzhou 350001, China

2. Fujian Medical University Provincial Clinical Medical College, Fujian Provincial Hospital, Fuzhou 350001, China

Abstract: **Objective** To observe the clinical efficacy of enoxaparin sodium combined with conventional regimen in the treatment of severe acute pancreatitis. **Methods** Patients (118 cases) with acute severe pancreatitis in Fujian Provincial Hospital South Branch from June 2015 to June 2018 were randomly divided into control (58 cases) and observation (60 cases) group. Patients in the control group were microscale pumping with Somatostatin for Injection, 6 — 12 mg/d, iv administered with Pantoprazole Sodium for Injection, 40 mg/time, twice daily, and iv administered with Levofloxacin and Sodium Chloride Injection, 0.5 g/time, once daily. And nutritional fluid therapy, 10 — 14 d course of treatment. Patients in the observation group were injected with Enoxaparin Sodium Injection on the basis of the control group, 6 000 IU/time, once every 12 h, and the course of treatment was 10 — 14 d. Clinical indexes, APACHE II, modified Marshall score, complication rate, cure rate, case fatality rate, transit operation rate, and

收稿日期: 2020-03-21

基金项目: 福建省卫生计生青年科研课题(2017/1/29); 福建省卫生计生中青年骨干人才培养项目(2017-ZQN-11)

第一作者: 柯秋晴, 女, 本科, 从事消化内科相关疾病研究。E-mail: keqiuqing@163.com

*通信作者: 林志辉, 男, 教授, 主任医师, E-mail: 422459214@qq.com

average such confinement in two groups were observed. At the same time, the laboratory indexes and Balthazar-CTSI before and after treatment were compared, and the adverse reactions of patients and 1 year of follow-up were observed. **Results** After treatment, the improvement rates of clinical symptoms and signs in the observation group were 93.33% and 83.67%, respectively, while those in the control group were 79.31% and 70.69%, respectively, the difference between two groups was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, APACHE II score and modified Marshall score in the observation group were lower than those in the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). After treatment, the complication rate, cure rate, case fatality rate, and transfer operation rate in the observation group were better than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). And the average length of stay in the observation group was significantly shorter than that in the control group, and the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). After 14 days of the treatment, the levels of WBC, PLT, PT, ALT, CRE, blood calcium, blood glucose, pO_2 , CRP, blood amylase, and urine amylase were improved ($P < 0.05$), there was no significant difference in pCO_2 before and after treatment. After treatment of 3, 7, and 14 d, the levels of WBC, PLT, PT, ALT, CRE, blood calcium, blood glucose, pO_2 , CRP, blood amylase, and urinary amylase in the observation group were significantly better than those in the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). After treatment, Balthazar-CTSI scores in two groups were significantly decreased, and the difference before and after treatment in the same group was statistically significant ($P < 0.05$). And the Balthazar-CTSI score in the observation group was significantly lower than that in the control group, and the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). During the treatment, the incidence of hemorrhage, subcutaneous ecchymosis, and subcutaneous nodules in the observation group were 6.67%, 11.67% and 8.33%, respectively, which were all higher than the control group. Followed up for 1 year, the recurrence of symptoms in the observation group was significantly less than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Enoxaparin Sodium Injection in treatment of severe acute pancreatitis has positive efficacy, less adverse reactions, worthy of clinical promotion.

Key words: enoxaparin sodium; Somatostatin for Injection; Pantoprazole Sodium for Injection; severe acute pancreatitis; APACHE II score; Balthazar-CTSI

重症急性胰腺炎是目前临床上常见的重症之一,严重危害人类健康。临床上有多种治疗方案,但其死亡率仍高达20%~50%^[1]。在急性胰腺炎的发展过程中,胰腺微循环灌注障碍被认为与胰腺坏死、出血有很大的关系。低分子肝素比普通肝素抗血栓能力强,出血风险小^[2],已有一些研究^[3-4]将低分子肝素用于重症急性胰腺炎的治疗,而依诺肝素钠为低分子肝素中的一种^[5],故本研究采用依诺肝素钠进行治疗,其余基础治疗方案,按照指南治疗^[6]。本研究选取2015年6月—2018年6月福建省立金山医院应用依诺肝素钠抗凝治疗的重症急性胰腺炎患者作为研究对象,旨在通过临床对比实验,探讨其治疗效果,为临床采用依诺肝素钠治疗重症急性胰腺炎提供依据。

1 对象与方法

1.1 一般资料

选取2015年6月—2018年6月福建省立金山医院收治的118例重症急性胰腺炎患者作为研究对象,其中男66例,女52例;年龄18~72岁,平均(42.3±8.1)岁。所有患者均同意,签订知情同意书并接受随访。

纳入标准:临床上符合以下3项特征中的2项:(1)与急性胰腺炎相符合的腹痛;(2)血清淀粉

酶和(或)脂肪酶活性至少高于正常上限值3倍;(3)腹部影像学检查符合AP影像学改变。伴有持续(>48 h)的器官功能衰竭:器官功能衰竭的诊断标准依据改良Marshall评分系统,任何器官评分≥2分定义为存在器官功能衰竭^[1]。

排除标准:(1)严重的心肝肾疾病危及生命或合并精神疾病者;(2)有低分子肝素过敏史、出血疾病史、妊娠、哺乳患者;(3)无法随访或不同意加入临床研究者。

1.2 分组和治疗方法

采用随机数字法将患者分为对照组(58例)、观察组(60例)。其中对照组男36例,女22例;年龄(45.41±6.12)岁;合并胆囊结石15例,胆道感染12例,高脂血症11例;具有饮酒史患者12例;APACHE II评分(23.21±5.78)分;改良Marshall评分(6.57±1.35)分。观察组男30例,女30例;年龄(44.43±8.65)岁;合并胆囊结石16例,胆道感染13例,高脂血症12例;具有饮酒史患者15例;APACHE II评分(24.56±6.26)分;改良Marshall评分(7.01±0.78)分。两组患者的年龄、性别、饮酒史、合并症、APACHE II评分、改良Marshall评分等比较均无统计学意义。

对照组采用微量泵入注射用生长抑素(武汉华

龙生物制药有限公司, 国药准字 H20059187, 规格 3.0 mg, 生产批号: 15100092), 6~12 mg/d; 静脉滴注注射用泮托拉唑钠(Takeda GmbH Production site Singen, 批准文号 H20150524, 规格 40 mg, 生产批号: 436012), 40 mg/次, 2次/d; 静脉滴注左氧氟沙星氯化钠注射液(第一三共制药有限公司, 国药准字 H20020636, 规格 100 mL: 左氧氟沙星 0.5 g 与氯化钠 0.9 g, 生产批号: BW126N1), 0.5 g/次, 1次/d, 及营养补液治疗, 疗程 10~14 d。观察组患者在对照组基础上皮下注射依诺肝素钠注射液(南京健友生化制药股份有限公司, 国药准字 H20163484, 规格 0.6 mL: 6 000 IU, 生产批号: A10104K), 6 000 IU/次, 每 12 h 一次, 疗程 10~14 d。

1.3 观察指标

1.3.1 临床指标 观察两组患者症状和体征: 腹胀、腹痛、腹水、恶心、呕吐、生命征、腹部压痛、反跳痛、肌紧张、腹部包块、肠鸣音、Gery-Tumer 征、Cullen 征等, 每日检查 2 次。若治疗前后 3 个以上症状或体征有改善, 则记为改善, 否则为无改善。

1.3.2 APACHE II 评分、改良 Marshall 评分^[7] APACHE II 评分按照: 生理指标、年龄、GCS 评分、有严重器官功能不全或免疫损害, 这 4 个指标进行评分。APACHE II 评分 ≥ 3 考虑为重症急性胰腺炎。

改良 Marshall 评分按照: 呼吸(pO_2/FiO_2)、循环(收缩压)、肾脏(肌酐), 这 3 个指标进行评分。Marshall 评分 ≥ 2 考虑为重症急性胰腺炎。

1.3.3 胰腺损害 CT 评分(Balthazar-CTSI 评分)^[7] 两组患者于治疗前后进行 CT 评分比较。胰腺损害 CT 评分按照 Balthazar-CTSI 评分^[3]: 严重程度分级、胰腺坏死程度, 这 2 个指标进行评分。

1.3.4 治愈率、并发症率、病死率、中转手术率及平均住院时间

治愈标准: CT 检查胰腺形态恢复正常, 胰腺周边积液、坏死吸收。

中转手术指征: (1) 重型胰腺炎伴严重休克, 弥漫性腹膜炎, 腹腔内渗液多, 肠麻痹, 胰周脓肿及消化道大出血者; (2) 胆源性胰腺炎明确者, 或合并胆源性败血症者; (3) 病情严重, 非手术治疗无效, 高热不退及中毒症状明显者; (4) 上腹外伤, 进行性腹痛, 淀粉酶升高, 疑有胰腺损伤者; (5) 多次反复发作, 证实十二指肠乳头狭窄或胰管狭窄及结石者; (6) 发脓肿或假性胰腺囊肿者。

1.3.5 实验室指标 于治疗前、治疗后第 3 天、第 7 天、第 14 天对两组患者进行检查, 包括血常规: 白细

胞(WBC)、血小板(PLT), 血凝全套: 凝血酶原时间(PT), 肝功能: 丙氨酸氨基转移酶(ALT), 肾功能: 肌酐(CRE), 血钙、血糖, 血气分析: 血氧分压(pO_2)、二氧化碳分压(pCO_2)、C 反应蛋白(CRP)、血淀粉酶、尿淀粉酶。采集静脉血检测血常规、血凝全套、肝肾功能、血钙、血糖、CRP、血淀粉酶; 采集动脉血检测血气分析; 采集尿液检测尿淀粉酶, 标本采集, 运送, 保存均按照实验室操作规程执行。

1.3.6 不良反应 治疗期间, 观察患者用药后出现的不良反应, 如出血、皮下瘀斑、过敏、皮下结节等。

1.3.7 随访 所有患者出院后进行随访 1 年(电话及门诊随访), 填写随访调查表: (1) 症状: 腹痛、腹泻、腹胀; (2) 复查 CT: 有无胰腺假性囊肿, 是否转归为慢性胰腺炎或复发性胰腺炎。

1.4 统计学处理

所有数据采用 SPSS 16.0 统计软件进行分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 形式表示, 各组间比较采用 t 检验, 计数资料组间比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床症状体征改善情况比较

治疗后, 观察组患者临床症状和体征改善率分别为 93.33%、83.67%, 而对照组分别为 79.31%、70.69%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组临床症状体征改善情况对比

Table 1 Comparison on the improvement of clinical symptoms and signs between two groups

组别	n/例	症状改善情况		体征改善情况	
		n/例	改善率/%	n/例	改善率/%
对照	58	46	79.31	41	70.69
观察	60	56	93.33*	52	86.67*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.2 两组 APACHE II 评分和改良 Marshall 评分比较

治疗后, 观察组的 APACHE II 评分、改良 Marshall 评分显著均低于对照组, 差别具有统计学意义($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组胰腺损害 CT 评分比较

治疗后, 两组 CT 评分均较治疗前显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 其中观察组 CT 评分较对照组明显减少, 两组比较差别具有统计学意义($P < 0.05$), 见表 3。

表2 两组APACHE II评分和改良Marshall评分比较($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison on APACHE II and modified Marshall scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	APACHE II评分	改良Marshall评分
对照	58	9.25±3.82	2.05±0.67
观察	60	7.32±3.71*	1.66±0.52*

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group表3 两组胰腺损害Balthazar-CTSI评分比较($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on Balthazar-CTSI score of pancreatic damage between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	胰腺损害Balthazar-CTSI评分	
		治疗前	治疗后
对照	58	5.67±1.03	2.05±0.67*
观察	60	5.82±1.23	1.66±0.52**

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 两组并发症率、治愈率、病死率、中转手术率和平均住院时间比较

治疗后, 观察组并发症率、治愈率、病死率、中转手术率均优于对照组, 差别具有统计学意义($P < 0.05$); 观察组的平均住院时间明显短于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$), 见表4。

0.05); 观察组的平均住院时间明显短于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$), 见表4。

2.5 两组实验室指标比较

治疗14 d后, 两组治疗后WBC、PLT、PT、ALT、CRE、血钙、血糖、 pO_2 、CRP、血淀粉酶、尿淀粉酶均较治疗前改善($P < 0.05$), pCO_2 治疗前后无明显差别。其中观察组的WBC、PLT、PT、ALT、CRE、血钙、血糖、 pO_2 、CRP、血淀粉酶、尿淀粉酶在治疗第3、7、14天均明显优于同期对照组, 差别具有统计学意义($P < 0.05$), 见表5、6、7。

2.6 两组不良反应观察指标比较

本研究未见大出血、过敏反应、注射部位坏死。患者治疗过程的不良反应主要出现在注射部位的出血、皮下瘀斑和皮下结节, 观察组的出血、皮下瘀斑和皮下结节发生率分别为6.67%、11.67%和8.33%, 均高于对照组, 见表8。

2.7 两组随访指标比较

随访1年中, 对照组4例失访, 观察组3例失访。部分患者症状为腹痛、腹泻、腹胀反复。其中观察组均少于对照组($P < 0.05$)。对照组在随访过程中胰腺假性囊肿发生4例, 慢性胰腺炎4例、复发性胰腺炎3例, 而观察组患者均无发生, 见表9。

表4 两组并发症率、治愈率、病死率、中转手术率和平均住院时间比较

Table 4 Comparison on complication rate, cure rate, mortality rate, conversion rate, and mean hospital stay between two groups

组别	n/例	并发症		治愈		病死		中转手术		平均住院时间/ d
		n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	
对照	58	18	31.03	38	65.52	7	12.07	10	17.24	19.98±4.78
观察	60	7	11.67*	52	86.67*	1	1.67*	3	5.00*	15.57±1.56*

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group表5 两组WBC、PLT和PT比较($\bar{x} \pm s$)Table 5 Comparison on WBC, PLT, and PT between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	WBC/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	PLT/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	PT/s
对照	58	治疗前	20.36±3.12	21.31±2.72	29.78±8.71
		治疗3 d	17.41±2.89	57.21±8.11	25.27±6.56
		治疗7 d	14.34±5.78	74.36±9.22	19.71±3.28
		治疗14 d	10.43±3.65*	110.77±13.11*	13.71±2.18*
观察	60	治疗前	21.06±4.67	20.18±4.13	29.99±5.98
		治疗3 d	16.36±3.52#	66.31±3.55#	20.36±6.33#
		治疗7 d	12.36±2.12#	112.31±12.12#	15.39±3.18#
		治疗14 d	8.36±1.87**	218.36±11.61**	10.13±1.88**

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组同期比较: # $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group at the same period

表6 两组ALT、CRE、血钙和血糖水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Comparison on ALT, CRE, blood calcium and glucose between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	ALT/(U·L ⁻¹)	CRE/(μmol·L ⁻¹)	血钙/(mmol·L ⁻¹)	血糖/(mmol·L ⁻¹)
对照	58	治疗前	620.32±63.78	329.71±28.73	1.65±0.73	19.71±6.81
		治疗3 d	523.13±62.81	285.21±26.11	1.81±0.72	17.78±6.14
		治疗7 d	214.31±55.55	189.71±32.21	2.01±0.23	11.72±2.23
		治疗14 d	70.63±23.61*	143.72±21.18*	2.32±0.81*	7.72±2.81*
观察	60	治疗前	681.06±54.61	335.99±51.12	1.59±0.19	20.00±5.61
		治疗3 d	316.12±33.56 [#]	200.31±26.36 [#]	2.01±0.36 [#]	15.31±3.31 [#]
		治疗7 d	112.76±32.91 [#]	151.31±31.11 [#]	2.31±0.23 [#]	9.31±2.16 [#]
		治疗14 d	28.30±8.20* [#]	90.11±12.87* [#]	2.40±0.70* [#]	6.12±2.00* [#]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组同期比较: $^{\#}P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $^{\#}P < 0.05$ vs control group at the same period

表7 两组血气指标、CRP、血尿酸淀粉酶水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 7 Comparison on blood gas index, CRP and hematuria amylase between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	pO ₂ /mmHg	pCO ₂ /mmHg	CRP/(mg·L ⁻¹)	血淀粉酶/(U·L ⁻¹)	尿淀粉酶/(U·L ⁻¹)
对照	58	治疗前	62.32±13.70	41.36±8.12	150.97±43.71	680.31±63.71	1 110.65±60.73
		治疗3 d	73.11±12.80	40.41±2.81	123.15±62.00	511.15±42.83	711.81±55.71
		治疗7 d	78.32±9.51	42.31±5.72	84.32±55.15	218.38±58.51	612.91±64.21
		治疗14 d	88.61±8.62*	40.41±3.61	17.61±23.01*	110.63±21.62*	466.31±67.81*
观察	60	治疗前	61.12±8.62	44.06±4.61	151.06±14.61	689.06±52.62	1 124.59±52.19
		治疗3 d	79.11±13.88 [#]	40.36±3.57	116.17±33.53 [#]	418.12±33.59 [#]	622.01±88.31 [#]
		治疗7 d	85.76±9.81 [#]	40.36±3.18	62.76±32.01 [#]	118.71±12.99 [#]	502.38±36.23 [#]
		治疗14 d	111.34±18.27* [#]	39.36±1.81	8.39±1.21* [#]	78.30±28.21* [#]	442.40±53.21* [#]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组同期比较: $^{\#}P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $^{\#}P < 0.05$ vs control group at the same period

表8 两组不良反应比较

Table 8 Comparison on adverse reaction between two groups

组别	n/例	出血		皮下淤斑		过敏		皮下结节	
		n/例	占比/%	n/例	占比/%	n/例	占比/%	n/例	占比/%
对照	58	0	0	0	0	0	0	0	0
观察	60	4	6.67	7	11.67	0	0	5	8.33

表9 两组患者随访指标比较

Table 9 Comparison on follow-up indicators between two groups

组别	n/例	腹痛/例	腹胀/例	腹泻/例	胰腺假性囊肿/例	慢性胰腺炎/例	复发性胰腺炎/例
对照	54	8	6	6	4	4	3
观察	57	1*	1*	1*	0	0	0

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

重症急性胰腺炎其发病机制较复杂,除经典的胰酶自身消化学说外,目前认为胰腺微循环障碍、腺泡细胞凋亡、高脂血症等亦参与了重症急性胰腺

炎的发生、发展^[8]。一些研究证实胰腺微循环障碍在重症急性胰腺炎早期就已存在,并且是重症急性胰腺炎持续和加剧的重要因素^[9]。重症急性胰腺炎时微循环障碍不仅局限于胰腺本身,而且对全身各

个脏器均有影响,甚至可诱发多器官功能不全(MODS)^[9-10]。有实验证实,胰腺小叶内动脉括约肌损伤是急性胰腺炎局部微循环紊乱的始动环节,而微动脉痉挛收缩导致血流瘀滞、血栓形成等血液流变学改变,进而产生组织缺血、坏死^[8]。重症急性胰腺炎时释放大炎症因子,包括前列腺素(PGI₂)、血小板活化因子(PAF)、血栓素(TXA₂)、氧化亚氮(NO)、氧自由基(OH)及内皮素(ET)等,PAF可导致毛细血管扩张及通透性升高,激活磷脂酶C、磷脂A₂(PLA₂)发挥作用。ET造成胰腺血管持续痉挛,促进钙离子内流,从而损伤胰腺组织,减少心输出量,导致缺血、OH产生,缺血缺氧与OH又正反馈促进内皮细胞产生ET,造成恶性循环。TXA₂是一种强烈的微血管收缩物质及血小板收缩促进剂,其诱导组织缺血导致凝血障碍,活化白细胞,释放OH,从而发生血管内皮损伤。NO在ET诱导下产生增加负反馈调节ET的作用。重症急性胰腺炎时,PGI₂、PGE₁和NO合成相对不足,造成TXA₂/PGI₂、ET/NO的比值升高,与病情严重程度相平行^[11]。

依诺肝素钠是一种抗凝药物,能结合血管内皮细胞并保持细胞结构的完整性,故具有保护血管内皮细胞的功能,促使内皮细胞释放组织纤溶酶原激活物,抑制血栓素的活化,发挥纤溶和抗血栓作用,增加微循环稳定性、降低血液黏度、防止血栓形成从而达到改善微循环的效果,其还可能通过下调炎症因子的表达和合成来改善重症急性胰腺炎的病程^[4]。此外依诺肝素钠作用于凝血因子X,对其他凝血因子影响较小,且对血小板功能无明显影响,因此出血机会较少,且与血浆蛋白非特异性结合力低,具有较好的生物利用度和剂量-效应预测性,其半衰期长,为普通肝素的2~4倍,可以皮下给药,常规剂量无需检测凝血状态,方便临床应用及增加患者依从性^[12]。

本研究发现,治疗SAP在常规方案中联用依诺肝素钠对于改善重症急性胰腺炎有明显的疗效,并能改善近期预后。本研究结果显示,联用依诺肝素钠能够明显改善患者临床症状体征及实验室指标,并可较对照组更快改善实验室指标。观察组的APACHE II评分、器官衰竭发生率、并发症率、治愈率、病死率、中转手术率、胰腺坏死程度CT评分明

显优于对照组,并缩短患者的平均住院日,实际上也减少了患者的住院费用。而联用依诺肝素钠引起的副作用有出血、皮下瘀斑和皮下结节,大多为轻度注射部位皮下瘀斑、结节,患者均可耐受。本研究未出现明显过敏反应及大出血,说明其不良反应轻微,临床上可接受。随访1年,部分患者腹痛、腹泻、腹胀症状反复,观察组患者症状反复明显少于对照组。对照组有部分患者出现胰腺假性囊肿,并转归为慢性胰腺炎或复发性胰腺炎。因此观察组的近期预后明显优于对照组。

综上所述,依诺肝素钠治疗重症急性胰腺炎疗效肯定,不良反应少,值得临床推广。

参考文献

- [1] 王春友,李非,赵玉沛,等.急性胰腺炎诊治指南(2014)[J].临床外科杂志,2015,23(1):1-4.
- [2] 陈小波,祁华,倪雪芳,等.低分子量肝素与普通肝素在血透抗凝中的对比观察[J].中国现代医学杂志,2004,14(19):108-110.
- [3] 刘冰.探讨低分子肝素治疗急性重症胰腺炎的临床价值[J].医药论坛杂志,2016,37(6):125-127.
- [4] 田时静,周发春.低分子肝素治疗重症急性胰腺炎研究进展[J].重庆医学,2014,43(5):625-627.
- [5] 李京,王悦,李颖颖,等.低分子肝素质量标准研究[J].中国药学杂志,2014,49(24):2210-2218.
- [6] 浙江省医学会重症医学分会.浙江省重症急性胰腺炎诊治专家共识[J].浙江医学,2017,39(14):1131-1161.
- [7] 郭子皓,郝建宇.急性胰腺炎评分系统综述[J].临床肝胆病杂志,2011,27(11):1170-1173.
- [8] 卢世云,潘秀珍.重症急性胰腺炎发病机制研究现状[J].世界华人消化杂志,2011,19(23):2421-2425.
- [9] 夏亮,吕农华.胰腺微循环障碍与重症急性胰腺炎发病的关系[J].中华消化杂志,2006,26(4):284-286.
- [10] Huang Y X, Jia L, Jiang S M, et al. Incidence and clinical features of hyperlipidemia acute pancreatitis from Guang dong, China a retrospective multicenter study [J]. Pancreas, 2014, 43(4): 548-552.
- [11] Lankisch P G, Apte M, Banks P A. Acute pancreatitis [J]. Lancet, 2015, 386(9988): 85-96.
- [12] 王福清,张春颖.低分子肝素药理学和临床应用研究进展[J].中国生化药物杂志,2001,22(5):262-264