

儿童药物性胰腺炎研究进展

张玲忠¹, 李松梅^{1*}, 夏杰¹, 熊朝霞², 马殿飞¹, 王菱¹

1. 云南省中医医院, 云南 昆明 650021

2. 昆明医科大学第一附属医院, 云南 昆明 650032

摘要: 药物性胰腺炎是因药物干预机体而诱导产生的一种消化道急症, 近年来, 针对该病不断上升的发病率, 国内外开展了大量关于药物性胰腺炎的研究, 而儿童作为药物介导胰腺炎的高危人群, 缺少明显的临床表征, 具有病情发展迅速, 死亡率较高的特点。从儿童药物性胰腺炎的发病机制、常见药物、早期诊断等进行综述, 旨在提高临床医师对此病的重视程度, 早期识别、及时处理, 以期儿童药物性胰腺炎的诊治提供参考依据。

关键词: 儿童; 药物性胰腺炎; 发病机制; 常见药物; 诊治

中图分类号: R576 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2019) 03-0570-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.03.037

Advances in drug induced pancreatitis in children

ZHANG Lingzhong¹, LI Songmei¹, XIA Jie¹, XIONG Zhaoxia², MA Dianfei¹, WANG An¹

1. Yunnan Provincial Hospital of traditional Chinese medicine, Kunming 650021, China

2. First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, China

Abstract: Drug-induced pancreatitis is a gastrointestinal emergency induced by drug intervention. In recent years, a large number of studies on drug-induced pancreatitis have been carried out at home and abroad in view of the rising incidence of the disease. As a high-risk group of drug-induced pancreatitis, children lack obvious clinical manifestations and develop rapidly and characteristics of higher mortality. This paper elaborates the pathogenesis, common drugs and early diagnosis of drug-induced pancreatitis in children. The intention of this research is to improve the clinician's attention to the disease, early identification and timely treatment, for the sake of supply a consult for the diagnosis and treatment of drug-induced pancreatitis in children.

Key words: children; drug-induced pancreatitis; pathogenesis; common drugs; diagnosis and treatment

现如今, 新药不断上市, 特别是化药不断大量的供应临床使用, 这也导致了药物性胰腺炎 (drug-induced pancreatitis, DIP) 的发病率逐年上升, 据统计, 近年来, DIP 发病率为 0.3%~5.3%^[1]。DIP 是指因为药品自身或经过机体代谢, 或机体发生超敏反应而引发的胰腺损伤, DIP 为临床少见的一种特殊类型胰腺炎, 大多数表现为急性胰腺炎 (acute pancreatitis, AP), 其具有起病迅速、病程短的发病特点。儿童是 DIP 高危患病人群^[2]。近些年, 国内外研究表明儿童 AP 的发病率上升迅速, 而且少数严重病例可危及患儿生命^[3]。由于儿童所患 DIP 的潜伏期以及病况有所差异, 加之个体差异, 各种药物

引起的儿童 DIP 缺乏统一的胰腺炎特征性表现, 故易导致临床医师误诊或漏诊。目前, 国内外关于儿童 DIP 的病因病程及临床诊治的研究报道较少。因此, 对儿童 DIP 进行总结与综述, 以提高临床医师对此病的重视程度, 早期识别、及时处理, 以期儿童 DIP 的诊治提供参考依据。

1 DIP 的发病机制

目前, DIP 的具体发病机制尚不完全清楚, 主要基于病例报道、对照研究和动物实验中收集的理论及其他数据, 不同药物引发 DIP 的机制不相同, 而同一药物在不同个体中导致 DIP 的机制也不完全一致。研究表明, DIP 病机制也许为: (1) 过敏反应, 如

收稿日期: 2018-10-09

第一作者: 张玲忠(1964—), 女, 副主任药师, 本科, 研究方向为临床药学研究。Tel: 0871-63638844 E-mail: masf789@126.com

*通信作者: 李松梅(1980—), 女, 副主任药师, 硕士研究生, 研究方向为药理学及临床药学。

Tel: 0871-63611394 E-mail: Lisongmei2006@126.com

硫唑嘌呤引发,该类药物多致使胰腺充血后水肿,然后释放组胺,炎症渗出物等激活胰酶而诱发胰腺炎。(2)药物作用发生毒性反应:具有细胞毒性的药物多会诱导胰腺炎,它的毒性作用还可引发胰腺组织分化功能障碍以及胰腺出现凝集性坏死、溶血等病理反应。(3)机体特异反应:一些群体的体质对药物较为敏感,可能会诱发DIP。(4)Oddi括约肌收缩或胆道梗阻:某些能升高胆管内压力,导致其高于胰管内压力的药物(如可待因、奥曲肽),将引起胆汁倒流到胰管内,导致其激发胰腺酶引发DIP^[4]。

2 儿童DIP的常见药物

2.1 解热镇痛药

布洛芬、对乙酰氨基酚等均可引起AP,该类药物能抑制腺细胞的分泌、产生凝血作用,这会阻塞胰管或者给予胰腺血管营养而引发栓塞甚至血栓^[5]。对乙酰氨基酚及布洛芬为儿童常用退热药,有报道^[6]称服用对乙酰氨基酚后发生数例AP。

2.2 抗炎药物

红霉素、异烟肼、利福平、四环素、甲硝唑、复方新诺明等抗微生物药物均有不同例数和程度致AP的报道,该类药物的病机主要是因为诱导机体过敏反应或者导致胰腺的排泌功能异常而引发AP。

异烟肼是引发AP的代表药物,有文献报道称异烟肼可导致AP的复发^[7]。异烟肼已在防治结核病中得到普遍运用,能够预想可能会出现比较多的异烟肼引发胰腺炎的案例。骆瑞杰等^[8]报道了1例14岁女孩口服红霉素胶囊(0.25 g,2次/d)次日出现上腹部不适,逐渐加重,呈阵发性绞痛,诊断为“药物性(红霉素)急性胰腺炎”,给予禁食、抑制胰液分泌等处理后复查血、尿淀粉酶、胰腺CT正常。Tenener等^[9]报道了1例15岁女童超规定剂量口服红霉素(5.3 g)后表现AP症状,血清脂肪酶明显上升,停药后并对症处理后,患儿临床表现逐渐消逝,血脂肪酶降低到正常水平。国外有文献报道^[10],胰腺炎可由肺炎支原体诱发。红霉素属大环内酯类抗生素,可用于治疗支原体感染,当支原体感染患儿用红霉素治疗期间,发生胰腺炎时,则可先停用红霉素观察,确定是否该药物诱发胰腺炎。据文献报道^[11]1例女性儿童经输尿管乙状结肠吻合术治疗后,每天口服0.48 g复方新诺明,服用数日(目的是为预防肾盂肾炎)后出现腹痛等症状,后经诊断明确为胰腺炎。

2.3 抗肿瘤药物

门冬酰胺酶(ASP)常作为儿童急性淋巴细胞白血病(ALL)结合化疗方案中的重要药物^[12]。但是,ASP常产生相关胰腺炎(AAP)等严重不良反应,文献报道其发生率可达2.5%~8%^[12-13],虽然培门冬酶(PEG-ASP)作为新型ASP制剂有诸多优越性,但PEG-ASP保持了ASP的酶活性,也可致胰腺损伤,PEG-ASP相关AP可达5.9%^[12]。各种剂型的左旋门冬酰胺酶(L-ASP)均可引发机体胰腺炎,其发病率为2%~16%^[13],并可在短期内导致机体迅速恶化为急性坏死性胰腺炎,病情难以控制。由于L-ASP能抑制蛋白的合成,半数患儿在经L-ASP药物治疗后也会出现腹痛或腹部压痛以及血清胰酶降低等病况,故医师在诊治过程中也要考虑AP的可能^[14]。高海丽等^[15]分析左旋门冬酰胺酶引发孩童AP的临床特点,结果显示7例AP,其中,重症胰腺炎6例,发病率为2%。L-ASP引发急性胰腺炎的病机是因为L-ASP直接侵入胰腺的腺泡从而释放激活的胰酶,胰酶分解消化胰腺组织,继而引发胰腺炎的产生^[16]。

2.4 免疫抑制剂

巯嘌呤、硫唑嘌呤、他克莫司为常见诱发胰腺炎的免疫抑制剂。其中巯嘌呤引起急性胰腺炎为免疫损伤及过敏反应。巯嘌呤可诱导胰腺发生充血、水肿,并释出炎性渗出物、激发胰酶的组胺等而诱发胰腺炎^[17]。方圣博等^[18]报道患儿使用巯嘌呤约4周出现急性胰腺炎,存在时间关系;而停用巯嘌呤并经积极对症治疗,患儿胰腺炎好转。国外文献报道^[19]患者在服用硫唑嘌呤药物2~4周后可引发AP,其发生率为1.5%~3%。刘红霞等^[20]报道了一位3岁原发性肾病综合征患儿,因为口服他克莫司约16个月,后出现腹痛剧烈,呈阵发性,完善相关检查确诊为AP,当即停用他克莫司,并给予醋酸奥曲肽等生长抑素治疗10 d后,患儿腹痛好转,经超声检查胰腺显示大小正常。考虑他克莫司药物与急性胰腺炎的发生有相关性。

2.5 抗癫痫药物

丙戊酸(VPA)是常用的治疗癫痫药物,VPA诱导的胰腺炎不依赖丙戊酸血清水平,并且可能在治疗开始后的任何时间发生^[21]。胰腺炎通常发生在大剂量使用丙戊酸,使用药量从30~85 mg/(kg·d)持续口服7月至4、5年后。丙戊酸钠引起AP的可能机制为丙戊酸的毒性直接作用于胰腺细胞而致^[17]。2000年,美国食品和药品管理局(FDA)在丙

戊酸的使用说明书中添加了胰腺炎的黑框警告。

2.6 氨基水杨酸类药物

美沙拉嗪(5-氨基水杨酸)、柳氮磺胺吡啶等目前是治疗儿童炎症性肠病经典且传统的一线治疗药物。研究发现,该类药物引发AP的发病率约为22.7%^[22]。其病因也许是美沙拉嗪中的水杨酸成分引发的少见并发症,它可能与其敏感的机体内分子结合成免疫复合物而发生过敏反应,造成胰腺组织损伤,也不排除美沙拉嗪直接产生胰腺毒性的可能,若机体出现中上腹痛、恶心、呕吐时,应警惕有无药源性急性胰腺炎可能^[23]。

2.7 利尿剂

利尿剂诱发AP的发病率为7%~14%,美国、日本、英国统计1 458例药物性胰腺炎患者,其中皮质醇47.3%、抗生素22.45%、利尿剂15%。当患者发生心力衰竭时,利尿剂作为该病常规药物之一,其疗效确切,但同时它也是引发重症AP的药物之一,该类药物引发重症AP的可能的机制为胰腺微循环障碍、高脂血症、药物直接毒性作用和甲状腺功能亢进等^[24]。其中以噻嗪类最多见。临床多发生于高血压、肾炎患儿长期用药期间,与所用品种、剂量、剂型、疗程、用法等因素有一定相关性。

2.8 激素类药物

糖皮质激素能引起患者剧烈腹痛、恶心、呕吐,重者休克。可升高患者血脂、升高血液中淀粉酶水平、导致胰腺组织胰腺细胞损伤及胰腺组织周围脂肪坏死等病理反应^[25]。而肾上腺糖皮质激素能导致不同年龄阶段的人群发生急性胰腺炎。

2.9 中草药

中医采用辨证论治的治疗思维,多利用多组方进行治疗,因此逐一查别处哪一味药导致AP非常困难,但也有文献报道,过量使用活血化瘀(如地龙、水蛭等)易导致内脏多处出血,而胰腺是主要的受累器官^[26]。

3 儿童DIP的诊断

3.1 诊断标准

包括:(1)符合儿童AP的诊断标准;(2)相关用药史;(3)去除其他可能引发AP的病因;(4)病发的潜伏期与大量文献研究是否一致;(5)停止用药后胰腺炎症状是否有所缓解及胰酶水平是否下降;(6)重复服药后临床体现和胰酶水平上升,即激发试验呈现阳性,但若激发试验涉及伦理问题,仅在收益大于风险并考虑风险可能为重症胰腺炎,经患者同意方能使用。

3.2 儿童胰腺炎国际研究小组对儿童AP的诊断标准^[27]

(1)患者呈现与AP相符的腹痛症状;(2)血清脂肪酶、淀粉酶的水平高出标准值3倍以上;(3)与急性胰腺炎匹配的影像学表现;以上3点中符合2点即可临床诊断本病。

患者停药后若病情好转或康复,而再次使用该药物后会引发急性胰腺炎的复发,这是药物性胰腺炎区别于常规急性胰腺炎诊断的显著特点。

3.2.1 临床表现 儿童急性胰腺炎早期的临床表现主要为腹痛,有文献资料^[28]显示约87%的患者在早期急性胰腺炎时期会表现出较为明显的腹痛,但是也有研究证实其出现腹痛所占的比率高达94.5%^[29]。年龄较大的儿童腹痛发生率与成人相近,而年龄较小的儿童呕吐为常见的临床表现,婴幼儿呕吐、易激惹、昏睡可为本病的常见症状。

3.2.2 实验室检查 若仅仅检测血清淀粉酶的敏感度和特异度均不高,分别为75%~90%和20%~60%^[30],有研究^[30]报道,检测血清脂肪酶较血清淀粉酶的特异性和敏感性较高,分别可达50%~99%及86%~100%。Coffey等^[31]认为,在AP发病后的24h内,血清脂肪酶呈7倍以上增高可提示为急性重型胰腺炎。若同时以血清淀粉酶和血清脂肪酶为检测指标来评价AP,其对AP的诊断特异性和敏感性分别高达95%和98.1%,血清淀粉酶、脂肪酶都正常的阴性预测值为100%^[32]。

3.2.3 影像学检查 多数情况下,通过典型的临床症状及实验室检查可确诊AP,但如果没有影像学检查,仍会有高于5%的漏诊率^[33]。儿童急性胰腺炎的常规筛查方法是采用腹部超声,通常也是临床上首选方法^[34]。但超声检查易受肠腔积气影响而显像不清,且病程初期及轻型AP,胰腺大小及回声改变不明显,易导致漏诊。腹部CT是目前临床检查急性胰腺炎的金标准。但相关研究发现^[35],CT增强扫描存在加重急性胰腺炎病情的危险,而且射线较多。MRI较CT有更高的分辨率,可在AP早期识别胰腺炎症。MRI能良好评估胰腺实质及周围组织^[36],对胰周积液的敏感度优于CT。超声内镜(endoscopic US, EUS)对于AP的诊断敏感度、准确度较前均有所提高。文献报道采用超声内镜能检查最小年龄为4岁的患儿,其不但可以检查胰管的改变,还能检查胰腺实质的变化^[37]。

4 儿童DIP的处理

若在单一药物治疗期间出现AP,立即停止使用

该药物,若在联合药物治疗中出现AP,首先停止使用最可疑药物,可优先选择其他类别的药物代替,否则选择同类别的其他药物,然后观察患儿的临床症状,若症状持续存在并加重,再停止使用其他药物,逐一排查,明确与此次AP发生的药物。对于儿童DIP的后续治疗,其治疗措施应该参照胰腺炎诊治指南进行处理,给予患儿补液、禁食水、抑制胰酶和酸的分泌,纠正水液及电解质紊乱等辅助治疗处理轻、中度急性胰腺炎,避免局部及全身并发症;重度急性胰腺炎,收入重症监护病房密切监测生命体征,进行液体复苏,维护脏器功能,营养支持,处理并发症,必要时予外科处理。

5 儿童DIP的预防

DIP的预防首先应识别与其相关的常见药物,临床医师应加强对症开药,杜绝滥用药物,不断加强合理用药,避免不合规的大剂量、超剂量用药;其次,患者在使用药物一段时间内或者停药后,应保证饮食清淡,不要摄入脂肪含量高的食物以防止刺激胰腺;最后,医师在使用药物中,应密切观察药物产生的不良反应,加强早期识别DIP的能力,注意观察患者的主诉症状和体征,一旦发现疑似或明确DIP,应立即停止用药并积极治疗。此外,应识别高危人群,包括患炎症性肠病及接受化疗的肿瘤患儿^[38]。应密切观察AP高危因素的患儿的生命体征,观测其腹部症状变化,若患儿出现不能用其他原因解释的腹痛、呕吐、腹胀等,应即刻进行血清淀粉酶、血清脂肪酶、尿淀粉酶、胰腺彩超等检查,尽早明确诊断并给予处理。

DIP的发生率有逐年上升的趋势,可能和新药上市及医护人员的认知度提高、报道率增加有关,但国内有关报道甚少,随着临床上各种药物的大量使用,以及药物引发的急性胰腺炎的时常发生,医务工作者越来越重视药物的合理应用及用药安全,医师在临床用药过程中应密切观察患儿的临床症状及要慎重使用易引发急性胰腺炎的药物,避免AP的发生。一经发现患者儿胰腺炎相关临床病症,应及时逐一排查所用的可疑药物,针对几种药物联用患者,应逐一甄别,先暂停使用最可疑的,然后再逐个对比筛查,继而甄查出致病的药物。目前,国内外依然没有针对儿童DIP详尽的研究,有些报道仅仅是个例报道,其相关性尚未明确。而针对儿童DIP的病理生理机制、常见致病药物、影响疾病发展、转归及预后的因素仍存在未知的领域,需要进一步深入研究。

参考文献

- [1] Ponte M, Paso F, Fernandez Acuña J M, et al. Drug induced pancreatitis [J]. Prensa Médica Argentina, 2017, 103(4): 196-199.
- [2] Rashidi M, Røkke O. Prospective evaluation of the cause of acute pancreatitis, with special attention to medicines [J]. Am J Med Sci, 2016, 8(2): 117-120.
- [3] Musabbir N, Karim A B, Sultana K, et al. Acute Pancreatitis in Children : A Review Article [J]. North Int Med Coll J, 2017, 8(2): 235-238.
- [4] Hung W Y, Lafranco O A. contemporary review of drug-induced pancreatitis a different perspective [J]. World J Gastrointest Pathophysiol, 2014, 5(4): 405-415.
- [5] Haddad J D. Acute Pancreatitis [J]. New Engl J Med, 2017, 376(6): 597.
- [6] Chen Y Y, Chen C Y, Leung K K. Acetaminophen--induced acute pancreatitis: A case report and literature review [J]. World J Clin Cases, 2018, 6(9): 291-295.
- [7] Pandey A S, Surana A. Isoniazid-induced acute pancreatitis with pseudocyst [J]. Kor J Med, 2012, 85(5): 594.
- [8] 骆瑞杰, 孙嘉. 400例急性胰腺炎患者抗菌药物应用分析 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2016, 16(8): 1109-1111.
- [9] Tenner S. Drug induced acute pancreatitis: Does it exist? [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(44): 16529-16534.
- [10] Ficko C, Mellon G, Andriamanantena D, et al. Acute Mycoplasma pneumoniae pancreatitis [J]. Med Mal Infect, 2011, 41(11): 617-618.
- [11] Płotka A, Wziątek A, Derwich K. Successful management of a child with drug-induced necrotizing pancreatitis during acute lymphoblastic leukemia therapy: A case report [J]. J Pediatric Hematol/Oncol, 2019, 41(2): 125-128..
- [12] Raja R A, Schmiegelow K, Albertsen B K, et al. Asparaginase-associated pancreatitis in children with acute lymphoblastic leukaemia in the NO-PHO AL1,2008 protocol [J]. Br J Haematol, 2014, 165: 126-133.
- [13] Aziz D A, Chik I, Mz F. Asparaginase-induced pancreatitis in children: Surgical perspective and review of literature [J]. Global Surgery, 2015, 2(3): 123-126.
- [14] Minowa K, Suzuki M, Fujimura J, et al. L-asparaginase-induced pancreatic injury is associated with an imbalance in plasma amino acid levels [J]. Drugs RD, 2012, 12(2): 49-55.
- [15] 高海丽, 李彦格, 刘炜. 左旋门冬酰胺酶诱发儿童急性胰腺炎临床 [J]. 中国医学创新, 2014, 11(9): 127-129.
- [16] 王志华. 儿童急性胰腺炎的病因 [J]. 临床儿科杂志, 2015, 33(11): 990-993.

- [17] 吴杰, 刘以飞. 儿童急性胰腺炎诊断与治疗的研究进展 [J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(6): 1196-1200.
- [18] 方圣博, 张晓荧. 巯嘌呤致儿童急性胰腺炎1例 [J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(15): 1547-1548.
- [19] Halalshah H, Bazzch F, Alkayed K, et al. 6-Mercaptopurine-induced recurrent acute pan-creatitis in children with acute lymphoblastic leukemia/lymphoma [J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2013, 35(6): 470-472.
- [20] 刘红霞, 姜志虎. 他克莫司致儿童急性胰腺炎一例 [J]. 实用药物与临床, 2017, 20(8): 983-985.
- [21] Cofini M, Quadrozzini F, Favoriti P, et al. Valproic acid-induced acute pancreatitis in pediatric age: case series and review of literature [J]. IL Giornale Di Chirurgia, 2015, 36(4): 158.
- [22] Maghrebi H, Rhacim R, Haddad A. Drug-induced acute pancreatitis: about 10 cases [J]. Pan African Med J, 2017, 28: 80.
- [23] 周雷贵, 郭丽霞, 肖胜霞. 美沙拉嗪致药源性急性胰腺炎1例 [J]. 临床合理用药, 2015, 8(5): 60-61.
- [24] 曹成亮, 孙备, 王刚. 药物性胰腺炎研究进展 [J]. 中国实用外科杂志, 2016, 36(12): 1345-1347.
- [25] 汲海燕. 重症急性胰腺炎的临床治疗进展 [J]. 医疗装备, 2017, 30(6): 194-195.
- [26] 王淑君, 钱加鸣. 药物性胰腺炎诊治与防范 [J]. 浙江医学, 2014, 36(18): 1507-1508.
- [27] Morinville V D, Lowe M E, Aujam, et al. Design and implementation of insppire (International Study Group of Pediatric Pancreatitis: in search for a cure) [J]. Pediatr Gastroenterol Nutr, 2014, 59(3): 360-364.
- [28] Fonseca E, Guerrero R. Childhood acute and recurrent acute pancreatitis: Exploration of clinical presentations, etiologies and outcomes [J]. Pancreatology, 2017, 17(4): 45.
- [29] Pant C, Sferra T J, Lee B R. Acute recurrent pancreatitis in children [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2016, 22(4): 163-165.
- [30] Jiao C, Chen W, Gastroenterology D O. Progress in diagnosis and treatment of recurrent acute pancreatitis [J]. Chin J Gastroenterol, 2017, 22(3): 178-180.
- [31] Coffey M J, Nightingale S, Ooi C Y. Serum lipase as an early predictor of severity in pediatric acute pancreatitis [J]. Pediatr Gastroenterol Nutr, 2013, 56(6): 602-608.
- [32] 王旭辉. 联合检验血清淀粉酶、脂肪酶在急性胰腺炎早期诊断中的价值 [J]. 中国继续医学教育, 2016, 8(30): 44-45.
- [33] Coffey M J, Nightingale S, Ooi C Y. Diagnosing acute pancreatitis in children: what is the diagnostic yield and concordance for serum pancreatic enzymes and imaging within 96 h of presentation? [J]. Pancreatology, 2014, 14(4): 251-256.
- [34] Darge K, Anupindi S. Pancreatitis and the role of US, MRCP and ERCP [J]. Pediatr Radiol, 2009, 39(52): 153-157.
- [35] 刘宝欣. 探讨腹部彩超在急性胰腺炎诊断中的应用效果 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(11): 22-23.
- [36] Xiao B, Jiang Z Q, Jian S H, et al. Acute necrotizing pancreatitis: MRI manifestations of pancreatic walled-off necrosis [J]. Diagn Imag Interv Radiol, 2016, 25(2): 117-122.
- [37] Somani P, Sunkara T, Sharma M. Role of early endoscopic ultrasound in idiopathic acute pancreatitis [J]. Endoscopic Ultrasound, 2017, 23(38): 6952-6961.
- [38] Jones M R, Hall O M, Kaye A M, et al. Drug-induced acute pancreatitis: a review [J]. Ochsner J, 2015, 15(1): 45-51.