

低分子肝素钙持续性区域动脉灌注治疗重症急性胰腺炎 8 例

艾敏, 刘丽, 卢光明, 许健

【摘要】 目的 评价低分子肝素钙(LMWHC)持续性区域动脉灌注(CRAI)在重症急性胰腺炎(SAP)治疗中的应用。方法 收集 2012 年 7 月至 2016 年 1 月南京大学医学院附属金陵医院收治的 16 例 SAP 患者临床资料。8 例接受 LMWHC 经 CRAI 治疗(CRAI 组), 8 例接受非 LMWHC 常规治疗(对照组), 比较两组治疗效果。结果 两组患者入院时改良 CT 严重度指数(MCTSI)、急性胰腺炎严重度床旁指数(BISAP)、活化部分凝血活酶时间(APTT)和血小板(PLT)计数差异无统计学意义($P>0.05$)。CRAI 组、对照组住院期间感染发生率分别为 0、100%(8/8)($P<0.01$), 腹腔出血率分别为 0、100%(8/8)($P<0.01$), 中转手术率分别为 0、62.5%(5/8)($P<0.01$), 病死率分别为 0、25%(2/8)($P>0.01$); 住院时间分别为(11.0±2.8) d、(51.0±23.3) d($P<0.05$)。CRAI 组治疗前后 APTT、PLT 计数差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 CRAI 途径 LMWHC 治疗可有效抑制 SAP 炎症改变和病情进展, 明显降低患者住院感染发生率、腹腔出血率、中转手术率及住院时间。

【关键词】 低分子肝素钙; 重症急性胰腺炎; 持续性区域动脉灌注

中图分类号: R657.5 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2019)-06-0533-04

Application of continuous regional arterial perfusion of low molecular weight heparin calcium in treating severe acute pancreatitis: clinical results in 8 patients AI Min, LIU Li, LU Guangming, XU Jian. Department of Medical Imaging, Affiliated Jinling Hospital, Medical College of Nanjing University, Nanjing, Jiangsu Province 210002, China

Corresponding author: XU Jian, E-mail: 13851656307@163.com

【Abstract】 Objective To discuss the application of continuous regional arterial infusion (CRAI) of low molecular weight heparin calcium (LMWHC) in treating severe acute pancreatitis (SAP). **Methods** The clinical data of 16 patients with SAP, who were admitted to the Affiliated Jinling Hospital of Medical College of Nanjing University, China, during the period from July 2012 to January 2016, were collected. Of the 16 patients, 8 received CRAI of LMWHC (CRAI group) and 8 received non-LMWHC routine therapy (control group). The therapeutic effects were compared between the two groups. **Results** On admission, no significant differences in modified CT severity index (MCTSI), bedside index of severe acute pancreatitis (BISAP) scores, activated partial thromboplastin time (APTT) and platelet (PLT) count existed between the two groups ($P>0.05$). In CRAI group and control group, the incidence of infection during hospitalization was 0 and 100% (8/8) respectively ($P<0.01$), the intraperitoneal hemorrhage rate was 0 and 100% (8/8) respectively ($P<0.01$), transferring operation rate was 0 and 62.5% (5/8) respectively ($P<0.01$), the mortality rate was 0 and 25% (2/8) respectively ($P>0.01$), the hospitalization days were (11.0±2.8) days and (51.0±23.3) days respectively ($P<0.05$). In CRAI group, the postoperative APTT and PLT count were not significantly different from the preoperative ones ($P>0.05$). **Conclusion** CRAI of LMWHC can effectively inhibit the inflammatory reactions and progression of SAP, significantly reduce the incidences of infection, intraperitoneal hemorrhage and transferring operation, and obviously shorten the hospitalization duration. (J Intervent Radiol, 2019, 28: 533-536)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2019.06.007

作者单位: 210002 南京大学医学院附属金陵医院(东部战区总医院)医学影像科

通信作者: 许健 E-mail: 13851656307@163.com

【Key words】 low molecular weight heparin calcium; severe acute pancreatitis; continuous regional arterial perfusion

重症急性胰腺炎(SAP)起病急,病情危重,易出现多脏器障碍,病死率高达 30%~50%^[1]。随着近年诊断技术及治疗策略不断改进,SAP 病死率有所降低,但仍不容乐观。不断有研究报道持续性区域动脉灌注(continuous regional artery infusion,CRAI)用药治疗 SAP,明显改善患者症状、住院周期和病死率^[2-4]。低分子肝素(LMWH)具有抗凝、抗炎、改善微循环、全身出血风险低等优点,在 SAP 治疗中取得良好临床效果^[5]。目前关于 LMWH 治疗 SAP 研究多为皮下注射途径,罕见 CRAI 途径。本研究回顾性分析低分子肝素钙(LMWHC)经 CRAI 途径治疗 SAP 的临床效果,现报道如下。

1 材料与方 法

1.1 一般资料

收集 2012 年 7 月至 2016 年 1 月南京大学医

学院附属金陵医院收治的 16 例 SAP 患者临床资料。其中 LMWHC 经 CRAI 治疗组(CRAI 组)8 例(男 6 例,女 2 例,平均年龄为 47 岁),非 LMWHC 常规治疗组(对照组)8 例(男 5 例,女 3 例,平均年龄为 44 岁)。SAP 诱因:CRAI 组胆源性 4 例,高脂血症性 2 例,乙醇性 1 例,特发性 1 例;对照组胆源性 3 例,高脂血症性 3 例,特发性 1 例,外伤性 1 例。CRAI 组术前血清淀粉酶均值 943 U/L,血清脂肪酶均值 4 160 U/L,血小板(PLT)计数均值 176.4×10⁹/L;对照组术前血清淀粉酶均值 218 U/L,血清脂肪酶均值 376 U/L,PLT 计数均值 226.4×10⁹/L。(表 1)

1.2 LMWHC 经 CRAI 治疗方法

CRAI 组患者入院 2 d,即采用改良 Seldinger 技术穿刺股动脉前壁,送入 5 F 导管鞘(日本 Terumo 公司),经鞘管将 5 F RH 导管(美国 Cook 公司)送至腹腔干动脉作 DSA 造影(动脉期、实质期和静脉

表 1 两组 SAP 患者基线资料

患者	年龄/岁	性别	病因	MCTSI	BISAP	住院时间/d	血淀粉酶(U/L)	血脂肪酶(U/L)	入院 APTT/s	泵注 5 d APTT/s	入院 PLT/(10 ⁹ /L)	泵注 5 d PLT/(10 ⁹ /L)
CRAI 组												
1	48	男	特发性	10	5	7	419	770	38.2	44.5	201	279
2	42	男	高脂血症性	10	4	8	30	175	38.5	27.7	161	286
3	62	女	胆源性	9	5	10	480	1 422	34.8	43.0	184	160
4	32	男	胆源性	8	4	11	1 614	11 230	28.9	31.6	227	264
5	33	男	高脂血症性	10	5	11	562	4 257	31.6	21.9	214	223
6	55	男	乙醇性	9	4	12	1 880	1 552	27.7	29.9	156	147
7	55	女	胆源性	10	5	13	729	2 562	27.7	31.8	148	208
8	47	男	胆源性	8	4	16	1 833	11 312	23.1	33.5	120	131
对照组												
1	43	男	高脂血症性	9	4	93	58	731	41.2	-	171	-
2	55	女	高脂血症性	9	5	69	30	34	26.7	-	322	-
3	39	女	外伤性	8	5	31	109	157	30.2	-	120	-
4	39	男	胆源性	10	5	43	652	201	59.7	-	111	-
5	45	女	胆源性	9	3	49	30	180	40.9	-	320	-
6	29	男	高脂血症性	8	4	63	732	1 423	37.6	-	163	-
7	49	男	特发性	10	5	22	93	150	46.8	-	344	-
8	49	男	胆源性	10	4	35	38	133	42.1	-	260	-

MCTSI: 改良 CT 严重度指数; BISAP: 急性胰腺炎严重度床旁指数; APTT: 活化部分凝血活酶时间

期);将导管选送至灌注靶血管(胃十二指肠动脉主干 6 例,肠系膜上动脉主干 2 例)并送患者至病房,经导管微量泵泵入 LMWHC(4 100 U,配伍 0.9%氯化钠溶液 60 mL,每日 1 次,连续 5 d)。

1.3 统计学方法

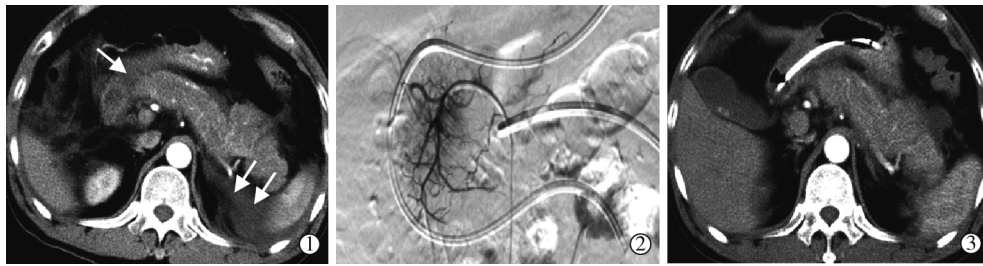
两组数据百分率比较用 Fisher 确切概率检验,两组数据均值比较用配对 *t* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

CRAI 组、对照组患者入院时基线资料差异无统计学意义($P > 0.05$)(表 2)。CRAI 组 LMWHC 治疗后腹部增强 CT 显示胰周炎性积液较治疗前明显减少(图 1)。CRAI 组治疗前后凝血情况差异无统计学意义($P > 0.05$)(表 3)。

CRAI 组、对照组患者住院期间感染发生率分别为 0、100%(8/8)($P < 0.01$),腹腔出血率分别为 0、

100%(8/8)($P<0.01$)(图2),中转手术率分别为0、62.5%(5/8)($P<0.01$),病死率分别为0、25%(2/8)($P>0.01$);住院时间分别为(11.0±2.8)d、(51.0±23.3)d($P<0.05$)(表4)。



①治疗前腹部增强CT示胰周大量炎性液体聚集(箭头);②5F RH导管选送至胃十二指肠动脉主干近端;③LMWH经CRAI治疗后腹部增强CT复查示胰周炎性积液明显减少

图1 CRAI组患者治疗前后影像

表3 CRAI组治疗前后凝血情况比较 $\bar{x}\pm s$

时间	APTT/s	PLT/($10^9/L$)
入院时	31.3±5.5	176.4±36.4
LMWH经CRAI治疗后	33.0±7.5	212.3±61.3
P值	0.6	0.08



①腹部增强CT示胰周炎性液体聚集(箭头);②脾动脉造影示脾动脉近端主干破裂,对比剂外溢

图2 对照组患者感染所致脾动脉主干破裂

3 讨论

SAP患者胰腺毛细血管网减少,血流受阻,导致毛细血管血栓形成、微循环障碍,因此经静脉途径药物在胰腺组织内不能达到有效治疗浓度^[6]。CRAI是将药物直接注入胰腺病变部位供血动脉,且药物浓度比静脉给药高出5~10倍,同时去除肝脏首过清除效应,胰腺组织药物浓度可得到快速提高和维持^[6]。Piascik等^[4]研究显示CRAI给药能将SAP患者病死率由23.1%降至5.1%,中转手术率由33.3%降至10.3%。王馨等^[7]研究显示CRAI给药可减少胰腺周围炎性并发症,改善患者症状,缩短住院时间,还可作为手术前准备,使患者平稳度过急

表2 两组入院时基线资料比较 $\bar{x}\pm s$

组别	APTT/s	PLT/($10^9/L$)	MCTSI	BISAP
CRAI组(n=8)	31.3±5.5	176.4±36.4	9.3±0.9	4.5±0.5
对照组(n=8)	40.7±10.1	226.4±96.1	9.1±0.8	4.4±0.7
P值	0.097	0.261	0.802	0.732

性期。

SAP疾病发展中重要诱因,一为胰蛋白酶原激活导致胰腺自身消化,并释放多种炎性介质,如肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素(IL)-1、IL-6等,且这些介质呈现“瀑布式”级联反应,严重者继发全身炎症反应综合征(SIRS);二为炎症刺激、胰液腐蚀及细菌感染三者呈恶性循环,均可引起胰腺相关动脉痉挛、狭窄,阻碍胰腺组织血供,导致胰腺微循环障碍^[8]。LMWH治疗SAP机制可归纳为:①抑制胰腺血管微血栓形成,改善胰腺微循环障碍,减少胰腺组织坏死;②抑制炎症因子生成,同时减少组织浸润,抑制炎症激活;③诱导SAP腺泡细胞凋亡,凋亡是胰腺炎有利反应,可降低胰腺炎严重程度;④降低血液三酰甘油,改善高脂血症型SAP预后^[9]。国内外研究表明,与常规治疗对照组相比,加用LMWH治疗后SAP患者病死率、并发症发生率、中转手术率显著下降,治愈率有所提高,平均住院时间也有所缩短;提示在常规治疗基础上合理应用LMWH可改善胰腺微循环功能,提高SAP疗效^[10]。但国内外关于LMWH治疗SAP研究均采用皮下注射途径给药,罕见经CRAI给药。张世龙等^[11]体外动物实验研究LMWH经CRAI给药治疗SAP,结果显示LMWH能降低SAP家兔TNF- α 和IL-6水平,提高IL-10水平,减轻胰腺组织炎症,且CRAI给药途径优于静脉途径,不增加全身和胰腺局部出血风

表4 两组患者治疗情况比较

组别	感染/%	腹腔出血/%	中转手术/%	病死/%	平均住院时间/d
CRAI组(n=8)	0(0/8)	0(0/8)	0(0/8)	0(0/8)	11.0±2.8
对照组(n=8)	100(8/8)	100(8/8)	62.5(5/8)	25.0(2/8)	51.0±23.3
P值	<0.000 1	<0.000 1	0.026	0.467	0.003

险,治疗 SAP 是安全的。

改良 CT 严重度指数(MCTSI)和急性胰腺炎严重度床旁指数(BISAP)是评估 SAP 重要指标,直接与病情转归相关^[12-13]。本组 16 例 SAP 患者入院时 MCTSI、BISAP 无明显差异,提示病情严重程度均处于基线水平;住院期间 CRAI 组感染发生率、中转手术率和平均住院时间均显著低于对照组,提示 LMWHC 经 CRAI 给药治疗 SAP 效果确切。总结认为:①SAP 多伴有局部并发症,如胰周炎性液体聚集、假性囊肿形成、胰周脓肿坏死积聚并继发感染及败血症等,大大增加了腹腔动脉破裂出血发生率和病死率;②胰腺炎症及胰腺微循环障碍正是导致 SAP 局部并发症的重要诱因,针对炎症及微循环障碍控制是治疗 SAP 中心环节;③LMWHC 可改善胰腺微循环障碍,同时抑制炎症因子生成及炎症激活,可通过 CRAI 途径治疗 SAP。

本研究 CRAI 组和对照组病死率差异无统计学意义,与文献报道不同,考虑与入组患者数少有关。本研究 CRAI 组活化部分凝血活酶时间(APTT)和 PLT 计数在 CRAI 治疗前后均无明显差异,提示 LMWHC 对 SAP 患者凝血系统无影响。CRAI 组腹腔出血率明显低于对照组,原因可归纳为:①LMWHC 抑制 SAP 炎症激发,同时改善胰腺微循环,减少胰腺组织坏死和胰酶释放,减少胰酶对血管壁腐蚀;②细菌感染加重 SAP 炎症改变,激发更多炎性介质释放,破坏血管壁。本研究 CRAI 组 8 例患者经 CRAI 途径灌注 LMWHC,细菌感染发生率为零,间接降低了腹腔血管破裂出血可能。

本研究尚存不足,如患者数较少、未作 LMWHC 皮下注射对比研究,CRAI 途径灌注 LMWHC 远期疗效有待后续进一步观察。

总之,CRAI 途径 LMWHC 治疗可有效抑制 SAP 炎症改变和病情进展,明显降低患者住院感染

发生率、腹腔出血率、中转手术率及住院时间。

[参考文献]

- [1] 杜奕奇,李维勤,毛恩强.中国急性胰腺炎多学科诊治共识意见[J].临床肝胆病杂志,2015,31:1770-1775.
- [2] 陆文彬,孙松,李忠学,等.重症急性胰腺炎的介入治疗[J].介入放射学杂志,2006,15:245-246.
- [3] Yong FJ, Mao XY, Deng LH, et al. Continuous regional arterial infusion for the treatment of severe acute pancreatitis: a meta-analysis[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2015, 14: 10-17.
- [4] Piascik M, Rydzewska G, Milewski J, et al. The results of severe acute pancreatitis treatment with continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and antibiotic: a randomized controlled study[J]. Pancreas, 2010, 39: 863-867.
- [5] 李龙辉,刘岩,李雪春,等.低分子肝素治疗重症急性胰腺炎对炎性因子及免疫功能的影响[J].临床合理用药杂志,2017,10:7-8.
- [6] 谢阳云,邹方,陈梅福,等.区域动脉灌注治疗重症急性胰腺炎的研究进展[J].中华实验外科杂志,2018,35:181-185.
- [7] 王馨,吴艳环.急性坏死性胰腺炎的介入治疗[J].介入放射学杂志,2001,10:177-178.
- [8] 卢义展,王湘英.微循环障碍在重症急性胰腺炎发病机制中的地位[J].中华胰腺病杂志,2010,10:144-146.
- [9] 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,2014,43:625-627.
- [10] 陈洁坤,宋青,王立金.低分子肝素治疗重症急性胰腺炎的 Meta 分析[J].中国综合临床,2014,30:58-62.
- [11] 张世龙,涂巧丽,石斌.低分子肝素区域动脉灌注治疗重症急性胰腺炎的实验研究[J].中国普通外科杂志,2012,21:290-294.
- [12] 袁涛,全冠民,石伟,等.急性胰腺炎新分类相关术语和并发症及 MCTSI 评分[J].放射学实践,2015,30:1005-1010.
- [13] 杨立新,杜丽川,刘欣,等.四种评分标准对高脂血症急性胰腺炎病情和预后的评估作用[J].中华内科杂志,2016,55:695-699.

(收稿日期:2018-07-29)

(本文编辑:边 皓)