

低分子肝素治疗重症急性胰腺炎的治疗现状及进展

黄东, 杨慷*

重医附二院, 重庆

收稿日期: 2021年10月15日; 录用日期: 2021年11月10日; 发布日期: 2021年11月17日

摘要

重症急性胰腺炎(SAP)是常见的消化系统危重疾病,有发病急、进展快、死亡率高等特点。低分子肝素(Low molecular weight heparins, LMWH)是一种常见的抗凝血酶制剂,同时在抗炎方面具有显著的作用,能抑制胰酶的产生、加速胰腺再生并改善胰腺微循环,从而提高SAP的生存率。但近几年有研究表明低分子肝素并不能显著降低SAP的手术率和死亡率。低分子肝素是否有利于急性重症胰腺炎的预后仍存在争议。本文就低分子肝素治疗SAP的治疗现状及进展做一综述,为临床上治疗SAP提供参考。

关键词

低分子肝素, 重症急性胰腺炎, 炎症反应

Current Status and Progress of Low Molecular Weight Heparin in the Treatment of Severe Acute Pancreatitis

Dong Huang, Kang Yang*

The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Oct. 15th, 2021; accepted: Nov. 10th, 2021; published: Nov. 17th, 2021

Abstract

Severe acute pancreatitis (SAP) is a common critical disease of digestive system, which has the characteristics of acute onset, rapid progress and high mortality. Low molecular weight heparin

*通讯作者。

(LMWH) is a common antithrombin preparation. At the same time, it plays a significant role in anti-inflammatory. It can inhibit the production of pancreatic enzyme, accelerate pancreatic regeneration and improve pancreatic microcirculation, so as to improve the survival rate of SAP. However, in recent years, studies have shown that low molecular weight heparin can not significantly reduce the operation rate and mortality of SAP. Whether low molecular weight heparin is beneficial to the prognosis of severe acute pancreatitis is still controversial. This paper reviews the current situation and progress of low molecular weight heparin in the treatment of sap, so as to provide reference for the clinical treatment of SAP.

Keywords

Low Molecular Weight Heparin, Severe Acute Pancreatitis, Inflammatory Reaction

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

重症急性胰腺炎(Severe acute pancreatitis, SAP)是我国常见的一种消化系统危重疾病,属于急性胰腺炎的特殊类型,具有发病急、进展快、死亡率高的特点[1]。SAP易合并局部及全身并发症,是导致死亡的重要原因。随着医疗条件的逐步提高,SAP的病死率稍有下降,但目前尚无有效治疗SAP的方法,因此难以有效防止胰腺功能的丧失[2]。低分子肝素(Low molecular weight heparins, LMWH)作为一种常见的抗凝剂,与普通肝素相比,抗血栓作用更强,抗凝作用较弱,出血风险更小[3]。同时低分子肝素在抗炎方面具有显著的作用,能够减少炎症细胞因子和炎症介质在损伤部位的募集和白细胞与血管内皮细胞的粘附,能够抑制胰酶的产生并加速胰腺再生,同时改善患者胰腺微循环,来提高SAP的生存率[4]。但是,Tozlu [5]等人报告,低分子肝素不能显著降低SAP的手术率和死亡率。低分子肝素是否有利于SAP的预后仍存在争议。下面就低分子肝素治疗SAP的治疗现状及进展做一叙述,为临床上治疗SAP提供参考。

2. 重症急性胰腺炎

根据改良的亚特兰大标准,重症急性胰腺炎诊断标准为伴有持续性(≥ 48 小时)的器官功能衰竭,病情凶险,死亡率高,临床救治难度大[6]。SAP早期大量炎症因子释放导致全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS),随着病情加重最终形成多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS) [7]。急性胰腺炎的发病机制目前尚不明确,主流的观点包括:胰蛋白酶原异常激活,钙超载和线粒体功能障碍,细胞自噬功能受损,内质网应激和氧化作用[8] [9]。胰腺分为小叶,由小叶动脉供血,它是一根终末动脉,没有分支,动脉阻塞会引起小叶缺血坏死,因而胰腺极易受缺血损伤。因此,改善胰腺和全身微血管紊乱对阻塞胰腺炎的病理和临床发展过程非常重要[10]。同时,炎症细胞的隔离和促炎症细胞因子级联反应的缓解被广泛认为是治疗胰腺炎的关键。

3. 低分子肝素

低分子量肝素是20世纪80年代发展起来的一种抗凝血药物,平均分子量为5000道尔顿[11]。除抗凝作用外,还具有较强的抗炎、抗肿瘤、抗病毒、促进伤口愈合、抗贫血等药理特性。与普通肝素相比,

其具有较长的半衰期、更好的生物利用度的特点,同时能降低出血、过敏反应及肝素诱导的血小板减少症等不良反应的发生[4]。

4. 低分子量肝素治疗重症急性胰腺炎

4.1. 低分子量肝素通过皮下注射治疗重症急性胰腺炎

低分子肝素作为抗凝剂,可以通过降低血液的粘稠度,减少胰腺微循环血栓形成,从而改善胰腺微循环;同时,低分子肝素可减少细胞因子和炎症介质的释放,从而改善胰腺微循环。Lu Xin-Sheng [10]等人通过及基础治疗上联合皮下注射低分子肝素的方法,发现低分子肝素可以通过抑制血清中炎症水平,阻止炎症风暴的启动,减少血栓形成,从而改善胰腺、肺、肾和脑的微循环,从而降低 SAP 的死亡率。而 S. Li [12]等人通过采用牛磺胆酸钠诱导大鼠胰腺炎模型,通过皮下注射低分子肝素,评估大鼠炎症反应和氧化反应标志物的实验中发现,低分子肝素治疗组较对照组可显著减轻胰腺损伤评分 2~3 分,降低胰腺组织的含水量,还降低了血清中淀粉酶、TNF- α 、IL-6 的表达水平,与对照组相比,具有统计学意义,并且随着时间的延长,降低的幅度越大;同时,低分子肝素还可以降低大鼠血管内皮生长因子(VEGF)和 FMS 相关酪氨酸激酶(FLT-1)表达,而 VEGF 信号的激活会导致包括 TNF- α 和 IL-6 在内的促炎细胞因子的释放,故推断低分子肝素在急性胰腺炎中的抗炎症和减轻氧化反应机制可能与下调大鼠模型中的 VEGF/Flt-1 信号有关。魏巍[13]等人在基础治疗上加用低分子肝素钙治疗重症急性胰腺炎的对照方法,发现实验组患者腹胀腹痛消失时间、肠鸣音恢复时间较对照组明显缩短,且明显降低患者死亡率。Xin-Sheng Lu [14]等人在治疗重症急性胰腺炎基础治疗上增加低分子肝素的方法,发现低分子肝素组 1 周和 2 周患者临床症状和体征改善率分别为由 26.7%和 50.0%提升至 53.3%和 76.7%,患者住院时间由 43 天减少至 30 天,死亡率由 30.6%降低至 10.4%,均具有统计学意义。郭志平[15]等通过在基础治疗上加用低分子肝素治疗,发现患者死亡率由对照组 14%下降至 9.3%,患者 APACHII 评分由 7.65 ± 5.35 降至 3.74 ± 4.35 ,从而改善患者预后。有研究[3] [16]通过系统回顾及 meta 分析发现低分子肝素治疗后,患者平均住院时间减少 9 天左右,患者的死亡率减少 70%左右,多器官功能衰竭(MOF)发生率降低 60%,胰腺假性囊肿发生率减少 50%,APACHII 下降 2.51,患者中转手术率减少 60%左右,患者的消化道出血发生率均低于 8%;同时,低分子肝素还通过降低炎症参数水平和严重程度评分改善 SAP 的预后。上诉研究表明,低分子肝素可以通过皮下注射抑制炎症因子的释放,防治炎症风暴的启动,减轻炎症水平,缓解 SAP 患者的临床症状,改善 SAP 患者的预后。

4.2. 低分子肝素通过 CRAI 方式治疗重症急性胰腺炎

急性胰腺炎发作时,尤其是重症急性胰腺炎发作,患者胰腺毛细血管网减少,血流通行受阻,通常伴随着胰腺组织灌注不足和血管痉挛,因此常规静脉给药的方式难以到达胰腺组织[17]。面对急性胰腺炎治疗中这些难题,1996 年从日本引进的连续区域动脉灌注(CRAI)技术可能是一个最佳解决方案。他是通过胰腺的一条动脉(通常是腹腔动脉)将药物直接注入胰腺病变部位供血动脉,从而在胰腺组织中获得高浓度的药物,并且药物浓度比静脉给药高出 5~10 倍,同时由于去除了肝脏首过消除效应的影响,胰腺组织药物浓度可以快速提高并得到维持,毒性作用最小[18]。Lu Ke [17]等人通过输注牛磺胆酸钠构建猪的胰腺炎模型,通过 CRAI 注入低分子肝素与经中心静脉导管灌注低分子肝素比较,结果显示,低分子肝素经 CRAI 灌注可显著减轻胰腺的组织学损伤(特别是胰腺坏死),稳定血液动力学谱,改善器官功能。考虑与低分子肝素联合 CRAI 可增加胰腺组织中低分子肝素浓度,改善全身氧合,并通过显著降低血清中 TNF- α 和 IL-6 水平有关;同时,低分子肝素经 CRAI 灌注可显著降低 SAP 患者胃肠道出血风险,表明 CRAI 技术具有很高的安全性。低分子肝素灌注,特别是局部灌注,可以纠正 SAP 相关的局部和全身凝

血功能障碍, 从而最终改善胰腺坏死, 改善预后。艾敏等[18]人通过回顾性分析低分子肝素钙(Low molecular weight heparin calcium, LMWHC)经 CRAI 途径治疗 SAP 的临床效果, 患者住院期间感染发生率、腹腔出血率、中转手术率及住院时间均明显降低。

SAP 是一种全身性疾病, 常伴有全身性炎症反应综合征和多器官功能障碍, 严重危及患者生命[19]。而 SAP 患者主要死于器官功能衰竭, 胰性脑病(Pancreatic encephalopathy, PE)是 SAP 患者的严重并发症和死亡的重要原因之一, 近年来 PE 发病率呈上升趋势, 可合并多种器官功能障碍, 病死率高达 67%~100% [20] [21]。因此, 对于如何减少 PE 的发生对降低 SAP 患者的死亡率具有重要意义。Fu Qiu [22]等人通过大鼠实验证实, SAP 中神经元细胞的凋亡和促炎因子分泌可导致脑损伤, 而低分子肝素可以通过阻断炎症因子反应和抑制神经元凋亡, 降低脑损伤的发展, 从而改善 SAP 诱导的脑损伤, 降低 PE 的死亡率。Xin-Sheng Lu [14]等人发现低分子肝素治疗可改善 SAP 患者脑细胞髓鞘分解, 减轻胰腺、肺、肾和脑的损伤, 通过下调血清中 TNF 及 IL6 水平, 减少微血栓形成, 从而改善胰腺、肺、肾和大脑的微循环, 降低 SAP 的死亡率。

5. 低分子肝素治疗高脂血症性急性重症胰腺炎

随着生活水平的提高及人们饮食结构的改变, 高脂血症性胰腺炎越来越受到人们的重视。对于高脂血症性急性胰腺炎患者, 其特征是在没有其他原因的情况下出现严重的高甘油三酯和急性胰腺炎, 病情凶险。有研究[23] [24] [25]发现高脂血症性急性胰腺炎临床特点包括: 复发率高, 患者血脂水平越高, 复发率越大。高脂血症性胰腺炎患者甘油三酯的高低与病情严重程度无关, 局部并发症、全身并发症及器官损害可发生于不同血脂程度的患者。高血脂引起的高甘油三酯血症不仅会导致肺水肿和全身微循环功能障碍, 还会导致脂肪酸的释放, 过量的游离脂肪酸可导致酸中毒并激活胰蛋白酶原, 引起胰腺的自我消化; 同时, 高水平三酯甘油可增加血液黏度, 激活血小板产生缩血管物质血栓素 A₂ 导致微血栓形成及微循环; 高脂血症患者微血管内有大量的乳糜性微粒, 可加重胰腺功能障碍[25], 而低分子肝素钙主要是对患者的血管内皮细胞进行保护, 促进内皮细胞快速释放, 激活脂蛋白酶, 进而实现稳定外周微循环的作用, 实现抗血栓、纤溶的目的, 阻碍血栓素活化, 起到降解乳糜微粒、降低甘油三酯和总胆固醇水平的作用, 避免形成血栓, 进而有效改善微循环, 调节脂质代谢, 降低胰腺炎症反应[25]。汤娜娜[26]证实急性高脂血症性胰腺炎患者血清 chemerin 由健康对照组 303.7 ± 106.9 ug/L 升高至 653.4 ± 229.3 ug/L, PCT 由 (1.78 ± 0.95) ug/L 升高至 (8.21 ± 4.23) ug/L, 且与病情严重程度呈正相关。高脂血症性胰腺炎在常规治疗基础上增加低分子肝素联合加贝酯可以加快降低淀粉酶, 降低血液粘度。戴伟[27]等人采用随机对照双盲实验的方法, 发现低分子肝素钙联合胰岛素在快速降低三酰甘油水平、胰腺功能保护及减少胰腺坏死方面不弱于血浆置换的效果, 为难以进行血浆置换机构提供替代治疗方案。

低分子肝素虽然在治疗胰腺炎方面有很大的作用, 但是 Thomas Rabenstein [28]等人通过实验发现经内镜逆行胰胆管造影(ERCP)后 24 小时的高淀粉酶血症的频率、程度和疼痛与低分子肝素组和对照组几乎相同, 低分子肝素既不降低 ERCP 术后胰腺炎的发生率, 也不降低其严重程度。此外, 没有证据表明在 ERCP 中低分子肝素具有任何有益的性质。Shunle Li [29]等人通过对临床试验的系统回顾和荟萃分析, 使用低剂量普通肝素或低分子肝素预防 ERCP 术后胰腺炎在统计学上没有显著的益处, 但是, 低剂量肝素并未增加 ERCP 术后出血并发症的发生率。

6. 总结

低分子肝素除了作为临床常用的抗凝剂, 其抗炎作用也很出色, 在 SAP 的治疗中起着非常重要的作用。低分子肝素可以减少细胞炎症介质如 TNF- α 、IL-6 的释放, 同时抑制胰酶的分泌和产生, 减少微循

环血栓形成, 改善胰腺、肺部、脑部微循环, 减轻患者体征, 减少住院时间及降低死亡率。在低分子肝素经 CRAI 途径治疗时, 可以在短时间内达到最大血药浓度, 可以更快起效, 同时, 毒性作用也更少, 临床上在治疗 SAP 方面可推广使用。但是, 低分子肝素却并不能减少因 ERCP 引起的急性胰腺炎的症状及体征, 不能作为预防性药物使用。同时, 由于我们所引用的案例样本偏少, 存在一定的误差及偶然性, 故此结论可进行大样本研究进一步证实。

参考文献

- [1] 魏艳丽. 重症急性胰腺炎的治疗现状[J]. 医学信息, 2021, 34(19): 55-57.
- [2] Hines, O.J. and Pandol, S.J. (2019) Management of Severe Acute Pancreatitis. *BMJ*, **367**, l6227. <https://doi.org/10.1136/bmj.l6227>
- [3] 韩雪, 陈治国, 郝欣. 低分子肝素治疗重症急性胰腺炎疗效的 META 分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(1): 99-104.
- [4] Hao, C., Sun, M., Wang, H., et al. (2019) Low Molecular Weight Heparins and Their Clinical Applications. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, **163**, 21-39. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2019.02.003>
- [5] Tozlu, M., Kayar, Y., Ince, A.T., et al. (2019) Low Molecular Weight Heparin Treatment of Acute Moderate and Severe Pancreatitis: A Randomized, Controlled, Open-Label Study. *The Turkish Journal of Gastroenterology: The Official Journal of Turkish Society of Gastroenterology*, **30**, 81-87.
- [6] Sarr, M.G. (2013) 2012 Revision of the Atlanta Classification of Acute Pancreatitis. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnetrznej*, **123**, 118-124. <https://doi.org/10.20452/pamw.1627>
- [7] 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.
- [8] 郑智, 曲元旭, 丁乙轩, 等. 急性胰腺炎发病机制的研究进展[J]. 中华肝胆外科杂志, 2021, 27(2): 152-155.
- [9] Watanabe, T., Kudo, M. and Strober, W. (2017) Immunopathogenesis of Pancreatitis. *Mucosal Immunology*, **10**, 283-298. <https://doi.org/10.1038/mi.2016.101>
- [10] Lu, X.S., et al. (2009) Low Molecular Weight Heparin in the Treatment of Severe Acute Pancreatitis: A Multiple Centre Prospective Clinical Study. *Asian Journal of Surgery*, **32**, 89-94. [https://doi.org/10.1016/S1015-9584\(09\)60017-8](https://doi.org/10.1016/S1015-9584(09)60017-8)
- [11] 陈茹茹, 罗厚江, 杨军. 低分子量肝素作用机制及临床应用研究进展[J]. 中国现代医生, 2021, 59(6): 182-186.
- [12] Li, S., Zhang, S., Li, R., et al. (2020) Prophylactic Low-Molecular-Weight Heparin Administration Protected against Severe Acute Pancreatitis Partially by VEGF/Flt-1 Signaling in a Rat Model. *Human & Experimental Toxicology*, **39**, 1345-1354. <https://doi.org/10.1177/0960327120919469>
- [13] 魏巍. 低分子肝素治疗重症急性胰腺炎的效果研究[J]. 中国现代药物应用, 2021, 15(4): 201-203.
- [14] Lu, X.-S., et al. (2010) Effect of Lower-Molecular Weight Heparin in the Prevention of Pancreatic Encephalopathy in the Patient with Severe Acute Pancreatitis. *Journal of the Pancreas*, **39**, 516. <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e3181c3c954>
- [15] 郭致平, 窦杰, 吴雪松, 等. 抗凝药物治疗重症急性胰腺炎的临床效果观察[J]. 昆明医科大学学报, 2017, 38(3): 35-38.
- [16] Qiu, Q., Li, G.J., Tang, L., et al. (2019) The Efficacy of Low Molecular Weight Heparin in Severe Acute Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Digestive Diseases*, **20**, 512-522. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12815>
- [17] Ke, L., et al. (2014) Efficacy of Continuous Regional Arterial Infusion with Low-Molecular-Weight Heparin for Severe Acute Pancreatitis in a Porcine Model. *Shock (Augusta, Ga.)*, **41**, 443-448. <https://doi.org/10.1097/SHK.000000000000129>
- [18] 艾敏, 刘丽, 卢光明, 等. 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[J]. 介入放射学杂志, 2019, 28(6): 533-536.
- [19] Portelli, M. and Jones, C.D. (2017) Severe Acute Pancreatitis: Pathogenesis, Diagnosis and Surgical Management. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International: HBPDI*, **16**, 155-159. [https://doi.org/10.1016/S1499-3872\(16\)60163-7](https://doi.org/10.1016/S1499-3872(16)60163-7)
- [20] 伏添, 栾正刚, 张谓丰. 重症急性胰腺炎并发胰性脑病早期危险因素分析[J]. 东南国防医药, 2021, 23(3): 257-261.

- [21] 张永国, 郭晓钟. 胰性脑病的诊治现状[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(1): 46-48.
- [22] Qiu, F., Lu, X.S. and Huang, Y.K. (2012) Protective Effect of Low-Molecular-Weight Heparin on Pancreatic Encephalopathy in Severe Acute Pancreatic Rats. *Inflammation Research: Official Journal of the European Histamine Research Society*, **61**, 1203-1209. <https://doi.org/10.1007/s00011-012-0517-8>
- [23] 程利. 高脂血症性胰腺炎的临床特点分析[J]. 当代医学, 2018, 24(34): 16-18.
- [24] 王志毅, 许春芳, 陆婷, 等. 高脂血症性胰腺炎的临床分析[J]. 世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊), 2019, 19(16): 40.
- [25] 顾春俭. 低分子肝素联合加贝酯治疗高脂血症性胰腺炎疗效观察[J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(56): 10939-10940.
- [26] 汤娜娜, 王晓燕, 赵成光, 等. 急性高脂血症性胰腺炎患者血清 chemerin、降钙素原变化及意义[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2019, 13(1): 31-35.
- [27] 戴伟, 周瑞祥, 严骏, 等. 低分子量肝素钙联合胰岛素治疗高脂血症性重症胰腺炎的临床观察[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2020, 49(4): 500-503.
- [28] Rabenstein, T., Fischer, B., Wiessner, V., *et al.* (2004) Low-Molecular-Weight Heparin Does Not Prevent Acute Post-ERCP Pancreatitis. *Gastrointestinal Endoscopy*, **59**, 606-613. [https://doi.org/10.1016/S0016-5107\(04\)00159-2](https://doi.org/10.1016/S0016-5107(04)00159-2)
- [29] Li, S., Cao, G., Chen, X., *et al.* (2012) Low-Dose Heparin in the Prevention of Post Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, **24**, 477-481. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e328351097f>