

低分子肝素联合胰岛素对高脂血症性胰腺炎的疗效及对血清炎症介质与凝血指标的影响*

丁光伟, 王全智, 高春耕, 段淑芬

河南科技大学附属许昌市中心医院消化内科(河南许昌 461000)

【摘要】 目的 分析高脂血症性胰腺炎(HLP)治疗中低分子肝素联合胰岛素的疗效及对患者血清炎症介质及凝血指标的影响。方法 回顾性分析105例HLP患者的临床资料,均采用常规治疗,其中32例联合低分子肝素治疗(A组),36例联合胰岛素治疗(B组),37例联合低分子肝素、胰岛素治疗(C组)。比较3组恢复情况、临床疗效;比较3组治疗前后血清炎症介质水平、凝血指标;统计并比较3组治疗期间不良反应发生情况。结果 C组腹痛消失、恢复进食、尿淀粉酶(UAMY)恢复正常、血淀粉酶(AMS)恢复正常时间均显著短于A组、B组($P < 0.05$),临床总有效率显著高于A组、B组($P < 0.05$);C组治疗后血清C反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、巨噬细胞移动抑制因子(MIF)水平均显著低于A组、B组($P < 0.05$);C组治疗后D-二聚体(D-D)、纤维蛋白原(FIB)均显著低于A组、B组($P < 0.05$),抗凝血酶-III(AT-III)显著高于A组、B组($P < 0.05$),凝血酶原时间(PT)显著长于A组、B组($P < 0.05$)。结论 与单独使用低分子肝素、胰岛素相比,两者联用治疗HLP恢复情况更好、疗效更佳,可显著减轻炎症反应、改善凝血指标,且安全可靠。

【关键词】 低分子肝素; 胰岛素; 高脂血症性胰腺炎; 疗效; 炎症介质; 凝血指标

【中图分类号】 R576; R45

【文献标志码】 A

DOI: 10.13820/j.cnki.gdyx.20193249

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)为临床高发急腹症,具有过程凶险、致死率高等特点。该病常见诱因有饮酒、胆道疾病及高脂血症等。研究资料显示^[1],高脂血症性胰腺炎(hypertriglyceridemic pancreatitis, HLP)在AP中占比 $> 12\%$,且近年来饮食结构的变化使得其发病率逐年攀升。高脂血症可导致AP病情加重,累及肾脏、肺及胃肠道等多种器官,且面临着更高的败血症、感染等并发症风险,威胁患者生命健康。另有研究^[2]证实,相较于其他原因所致AP, HLP患者血液黏稠度更高,且全身炎症反应更为严重。低分子肝素为常用抗凝剂,可降低血液黏稠度及血脂水平,胰岛素同样具有降脂作用,已有学者将两者用于HLP的治疗^[3-4],但目前鲜有关于两者联合用于HLP临床疗效的研究。为此,本研究通过回顾性分析105例HLP患者的临床资料,探究低分子肝素联合胰岛素的疗效及对患者血清炎症介质及凝血指标的影响。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2017年8月至2019年8月期间我院HLP患者的临床资料,均采用常规

治疗,其中32例联合低分子肝素治疗(A组),36例联合胰岛素治疗(B组),37例联合低分子肝素、胰岛素治疗(C组)。

纳入标准:(1)均符合《胰腺疾病内镜诊断与治疗学》中HLP诊断标准^[5],患者以腹痛、恶心等为主要临床表现,经影像学检查证实;(2)血淀粉酶(AMS) ≥ 3 倍正常值;(3)三酰甘油(TG) ≥ 11.3 mmol/L。

排除标准:(1)其他原因所致急性上腹部疼痛;(2)胆石症、酗酒等原因所致胰腺炎;(3)伴有心、肝、肾等主要器官功能异常;(4)近期使用过抗凝药物;(5)妊娠期、哺乳期患者;(6)临床资料缺失患者。

3组患者基本资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。本研究经本院伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

1.2 方法 105例HLP患者均采用常规治疗。禁食并行保留灌肠;维持酸碱及水电解质平衡;使用抗休克药物及生长抑素、降脂药物、镇痛药物;必要时行肠内、肠外营养支持及机械通气。A组患者在常规治疗的基础上采用低分子肝素治疗。低分子肝素钙注射液(深圳赛保尔生物药业有限公司;国药准

* 基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(201303116)

表1 3组患者基本资料对比 $\bar{x} \pm s$

组别	A组(n=32)	B组(n=36)	C组(n=37)
性别(例)			
男	19	21	20
女	13	15	17
年龄(岁)	49.6 ± 5.3	49.0 ± 4.7	49.8 ± 5.5
体质指数(kg/m ²)	23.5 ± 1.9	23.6 ± 2.0	23.4 ± 2.0
APACHE II(分)	8.9 ± 0.9	8.8 ± 1.0	9.1 ± 1.1
TG(mmol/L)	18.5 ± 2.4	18.2 ± 2.3	18.7 ± 2.2
疾病程度(例)			
轻度	9	10	10
中度	17	18	19
重度	6	8	8

字 H20060190; 1.0 mL: 5000AXa 单位) 皮下注射, 每次 0.1 mL/10 kg, 12 h/次。观察患者是否存在出血倾向, 一旦发生立刻停用。B 组患者在常规治疗的基础上采用胰岛素治疗。胰岛素注射液(四川大华西药业股份有限公司; 国药准字 H51022976; 10 mL: 400 单位) 餐前 15 ~ 30 min 行皮下注射, 每次 0.1 U/kg, 3 次/d。加强对患者血糖的监测, 必要时静脉输注 50 g/L 葡萄糖注射液以预防低血糖发生。C 组患者在常规治疗的基础上联合低分子肝素、胰岛素治疗。用法与用量同 A 组、B 组。3 组患者均治疗 7 d。

1.3 观察指标

1.3.1 3 组恢复情况比较 包括腹痛消失、恢复进食、尿淀粉酶(UAMY) 恢复正常、AMS 恢复正常时间。采用苏氏法测定 UAMY, 以 80 ~ 300 U/L 为恢复正常标准; 采用酶速率法测定 AMS, 以 20 ~ 90 U/L 为恢复正常标准。所需试剂及试剂盒购自上海紫星生物技术有限公司。

1.3.2 3 组临床疗效比较 评价依据为《中国急性胰腺炎诊治指南》^[6], 显效: 患者腹痛、恶心、呕吐等症状明显改善, UAMY、AMS 等实验室指标基本正常; 有效: 患者腹痛、恶心、呕吐等症状有所改善, UAMY、AMS 等实验室指标好转; 无效: 患者症状未改善甚至加重, UAMY、AMS 等实验室无变化。总有

效率 = (显效 + 有效) / 总例数 × 100%。

1.3.3 3 组治疗前后血清炎症介质水平比较 包括血清 C 反应蛋白(C reactive protein, CRP)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、巨噬细胞移动抑制因子(macrophage migration inhibitory factor, MIF)。采集患者空腹时 5 mL 静脉血, 2 800 r/min 离心 15 min, 收集上清液, 采用 CRP、IL-6、MIF 酶联免疫吸附试剂盒(南京卡米洛生物工程有限公司)测定上述指标水平, 严格参照试剂盒说明书要求流程操作, 采用 BIOBASE-EL10A 型酶联免疫检测仪(济南来宝医疗器械有限公司)对吸光光度值进行测定, 根据标准曲线计算样本浓度。

1.3.4 3 组治疗前后凝血指标比较 包括血浆 D-二聚体(D-dimer, D-D)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、抗凝血酶-III(antithrombin-III, AT-III)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)。使用发色底物法、反向间接血凝法、酶联免疫吸附法测定 AT-III、FDP、D-D, 所需试剂及试剂盒购自上海紫星生物技术有限公司; 采用 CA-6000 全自动血凝分析仪(德国兰波公司 CA-6000)测定 PT。

1.3.5 3 组不良反应发生情况比较 统计 3 组治疗期间牙龈出血、皮疹、用药部位水肿、低血糖等不良反应发生情况。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 统计软件, 用 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料, 并采用独立样本 t 检验两两样本; 用单因素方差分析比较多样本计量资料, 并采用 SNK-q 检验行进一步两两比较; 用例(%)表示计数资料, 任一样本理论频数为 0 时, 采用 Fisher 精确检验, 理论频数为 1、2、3、4、5 时行校正 χ^2 检验, >5 时行 χ^2 检验, 等级计数资料采用秩和检验。以 P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组恢复情况比较 3 组腹痛消失、恢复进食、UAMY 恢复正常、AMS 恢复正常时间比较差异均有统计学意义(P < 0.05), C 组上述指标均显著短于 A 组、B 组(P < 0.05), A 组、B 组比较差异无统计学意义(P > 0.05)。见表 2。

表2 3组恢复情况比较 ($\bar{x} \pm s$) d

项目	A组(n=32)	B组(n=36)	C组(n=37)	F 值	P 值
腹痛消失	4.70 ± 0.54*	4.69 ± 0.51*	3.47 ± 0.48	69.335	0.000
恢复进食	4.58 ± 0.44*	4.56 ± 0.48*	2.95 ± 0.31	182.890	0.000
UAMY 恢复正常	7.05 ± 0.77*	6.98 ± 0.71*	5.62 ± 0.59	48.921	0.000
AMS 恢复正常	6.29 ± 0.67*	6.32 ± 0.70*	4.98 ± 0.53	52.190	0.000

注: * 与 C 组比较 P < 0.05

2.2 3组临床疗效比较 3组临床总有效率比较差异有统计学意义($P < 0.05$), C组显著高于A组、B组($P > 0.05$)。见表3。

表3 3组临床疗效比较

例(%)

项目	A组(n=32)	B组(n=36)	C组(n=37)	Z/ χ^2 值	P值
显效	18(56.25)	17(47.22)	25(67.57)	15.821	0.000
有效	6(18.75)	9(25.00)	9(24.32)		
无效	8(25.00)	10(27.78)	3(8.33)		
总有效率	24(75.00)*	26(72.22)*	34(91.89)	12.214	0.000

注: * 与C组比较 $P < 0.05$

2.3 3组治疗前后血清炎症介质水平比较 3组治疗前血清CRP、IL-6、MIF水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$), 治疗后比较差异均有统计学意义($P < 0.05$); C组治疗后血清CRP、IL-6、MIF水平均显著低于A组、B组($P < 0.05$), A组、B组上述指标比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表4。

表4 3组治疗前后血清炎症介质水平比较

$\bar{x} \pm s$

项目	A组(n=32)	B组(n=36)	C组(n=37)	F值	P值
CRP(mg/L)					
治疗前	48.52 ± 5.16	48.63 ± 5.08	49.05 ± 6.79	0.083	0.920
治疗后	20.51 ± 4.04* Δ	21.24 ± 3.90* Δ	11.35 ± 2.16*	92.709	0.000
IL-6(pg/mL)					
治疗前	66.56 ± 3.41	65.67 ± 3.35	66.10 ± 3.21	0.609	0.546
治疗后	33.07 ± 3.91* Δ	32.98 ± 3.54* Δ	25.67 ± 2.11*	61.584	0.000
MIF(ng/L)					
治疗前	45.82 ± 5.63	46.03 ± 5.51	45.90 ± 5.03	0.013	0.987
治疗后	34.06 ± 3.60* Δ	33.92 ± 3.85* Δ	24.98 ± 3.67*	70.536	0.000

注: * 与同组治疗前比较 $P < 0.05$; Δ 与C组比较 $P < 0.05$

2.4 3组治疗前后凝血指标比较 3组治疗前D-D、FIB、AT-III、PT比较差异均无统计学意义($P > 0.05$), 治疗后比较差异均有统计学意义($P < 0.05$); C组治疗后D-D、FIB均显著低于A组、B组($P < 0.05$), AT-III显著高于A组、B组($P < 0.05$), PT显著长于A组、B组($P < 0.05$), A组、B组治疗后上述指标比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表5。

2.5 3组不良反应发生情况比较 3组不良反应总发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表6。

表5 3组治疗前后凝血指标比较

$\bar{x} \pm s$

项目	A组(n=32)	B组(n=36)	C组(n=37)	F值	P值
D-D(μ g/L)					
治疗前	0.65 ± 0.09	0.66 ± 0.07	0.68 ± 0.08	1.275	0.284
治疗后	0.39 ± 0.04* Δ	0.40 ± 0.05* Δ	0.29 ± 0.03*	80.443	0.000
FIB(g/L)					
治疗前	3.75 ± 0.43	3.78 ± 0.51	3.77 ± 0.56	0.031	0.970
治疗后	2.58 ± 0.29* Δ	2.61 ± 0.30* Δ	1.99 ± 0.25*	56.124	0.000
AT-III(g/L)					
治疗前	263.49 ± 27.50	265.30 ± 28.54	264.13 ± 29.06	0.036	0.965
治疗后	275.61 ± 28.19* Δ	275.30 ± 29.67* Δ	290.33 ± 27.16*	3.303	0.041
PT(s)					
治疗前	8.15 ± 0.12	8.13 ± 0.09	8.14 ± 0.10	0.317	0.729
治疗后	10.05 ± 1.19* Δ	10.03 ± 1.26* Δ	12.96 ± 2.54*	31.425	0.000

注: * 与同组治疗前比较 $P < 0.05$; Δ 与C组比较 $P < 0.05$

表6 3组不良反应发生情况比较

例(%)

项目	A组(n=32)	B组(n=36)	C组(n=37)	校正 χ^2/χ^2 值	P值
牙龈出血	1(3.13)	0(0.00)	1(2.70)	-	0.698
皮疹	1(3.13)	1(2.78)	2(5.41)	0.492	0.715
用药部位水肿	1(3.13)	1(2.78)	2(5.41)	0.492	0.715
低血糖	0(0.00)	2(5.56)	1(2.70)	-	0.962
总发生率	3(9.38)	4(11.11)	5(13.89)	0.371	0.526

3 讨论

HLP发病机制复杂,临床上多认为与以下机制相关:高脂血症诱使血液黏稠度增加,乳糜微粒堵塞胰腺微血管,导致胰腺微循环障碍;高浓度不饱和脂肪酸(unsaturated fatty acid,UFA)引起钙超载,诱发内质网应激反应,促使细胞凋亡,进而造成胰腺组织坏死;高浓度UFA激活磷脂酶A2,促进血栓素A2及血小板活化因子生成,诱发微循环障碍,增加氧自由基生成;高浓度胰腺蛋白酶导致缺血再灌注损伤,促使胰腺间质炎症介质释放量的增加,进而导致微血管损伤^[7-8]。由此可见,寻找有效降低HLP炎症介质水平及改善凝血指标的药物对HLP转归有重要意义。

本研究中,C组腹痛消失、恢复进食、UAMY恢复正常、AMS恢复正常时间均短于A组、B组,且临床总有效率高于A组、B组,表明低分子肝素联用胰岛素治疗HLP在促进患者恢复及改善临床疗效上的效果优于两者单独用药。低分子肝素可激活脂蛋白酶,降解极低密度脂蛋白中乳糜颗粒,进而降低三酰甘油(TG)水平。但邓丽芸等^[9]研究显示,仅采用低分子肝素治疗HLP总有效率仅为77%左右,效果并不理想。胰岛素同样具有降低TG水平的作用,分析与其激活胰蛋白酶,加快乳糜颗粒与TG的分解有关,且其作为促合成激素可改善患者高分解状态及负氮平衡,加快胰腺细胞恢复。王玉柱等^[10]证实,HLP患者采用胰岛素降脂治疗可显著缩短患者恢复所需时间,与本研究结果相似。低分子肝素联用胰岛素可发挥两者协同作用,增强降脂效果,减轻TG分解产物对腺泡细胞的损伤,促进患者病情恢复。

此外,本研究还显示,3组治疗后血清CRP、IL-6、MIF水平较治疗前均降低,且C组上述指标均低于A组、B组,表明低分子肝素与胰岛素单独使用均可减轻HLP患者炎症反应,但两者联合效果更佳。CRP为机体感染时肝脏释放的急性蛋白,IL-6为多种细胞分泌的炎症介质,两者在机体炎症反应

中均有参与,已有研究^[11]证实HLP中CRP、IL-6水平异常升高,且对应治疗后病情有所好转。MIF由活化T淋巴细胞生成,可诱导巨噬细胞及被激活的淋巴细胞释放更多的炎症介质。汪斌等^[12]通过建立重症急性胰腺炎大鼠模型,发现MIF在其肝内胆管细胞中处于高表达状态,表明MIF在胰腺炎中的促炎作用。低分子肝素可抑制内毒素诱发的促炎因子及核因子表达,进而促使炎症递质合成、表达下调。胰岛素治疗HLP时可维持血糖水平正常,减轻应激性高血糖所致的炎症反应及对机体的损伤^[13]。董倩兰等^[14]研究认为,推测胰岛素抗炎作用的机制为激活PI3K/Akt通路,增强I κ B对核因子- κ B(NF- κ B)的影响,进而调节炎症介质合成、分泌。低分子肝素与胰岛素联合治疗HLP具有协同抗炎作用,降低炎症介质水平。

本研究中,3组治疗后D-D、FIB、AT-III、PT较治疗前均有所改善,且C组治疗后D-D、FIB低于A组、B组,AT-III高于A组、B组,PT长于A组、B组,表明低分子肝素与胰岛素单独使用均可改善患者凝血指标,但两者联合效果更佳。D-D由交联纤维蛋白特异性分解生成,与FIB同为反映机体凝血功能的重要指标,异常升高表明机体处于高凝状态,且存在纤溶亢进。AT-III为机体抗凝系统功能的体现,升高通常不会导致病理学结果,降低则多见于血液凝固性升高类疾病。PT为凝血酶原转化为凝血酶、血浆凝固时间,其过短表明机体处于高凝状态。研究证实^[15],胰腺炎患者凝血系统功能障碍,D-D、FIB、AT-III、PT等指标异常,对其进行纠正可有效提升预后。低分子肝素为抗凝药物,可减少血管内皮细胞损伤,增加组织纤溶酶原激活物的释放,进而降低血液黏稠度、预防血栓生成,改善血液微循环^[16]。胰岛素可增强血管内皮功能,激活血小板上内皮型一氧化氮合酶,促进可调控NO释放,进而扩张血管、降低其通透性,改善机体高凝状态,与低分子肝素联用可从不同机制上发挥抗凝效果,促进凝血指标的改善^[17]。

综上所述,HLP治疗中联用于低分子肝素与胰

胰岛素,在加快患者恢复速度、提升临床疗效、减轻炎症反应、改善凝血指标上效果优于两者单独应用,且安全可靠。

参考文献

- [1] de Pretis N, Amodio A, Frulloni L. Hypertriglyceridemic pancreatitis: Epidemiology, pathophysiology and clinical management [J]. *United European Gastroenterol J*, 2018, 6(5): 649-655.
- [2] 陈雷,余保平,林梦娟. 胆源性急性胰腺炎与高脂血症急性胰腺炎的比较及急性胰腺炎与甘油三酯的相关性研究[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2017, 26(7): 749-753.
- [3] He WH, Yu M, Zhu Y, et al. Emergent Triglyceride-lowering Therapy With Early High-volume Hemofiltration Against Low-molecular-weight Heparin Combined With Insulin in Hypertriglyceridemic Pancreatitis: A Prospective Randomized Controlled Trial [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2016, 50(9): 772-778.
- [4] Inayat F, Zafar F, Baig AS, et al. Hypertriglyceridemic Pancreatitis Treated with Insulin Therapy: A Comparative Review of 34 Cases [J]. *Cureus*, 2018, 10(10): e3501.
- [5] 李兆申. 胰腺疾病内镜诊断与治疗学[M]. 上海: 第二军医大学出版社, 2006: 236-238.
- [6] 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组. 《中华胰腺病杂志》编辑委员会. 《中华消化杂志》编辑委员会, 等. 中国急性胰腺炎诊治指南(2013, 上海) [J]. *中华胰腺病杂志*, 2013, 13(2): 73-78.
- [7] Senosiain Lalastra C, Tavío Hernández E, Moreira Vicente V, et al. Acute hypertriglyceridemic pancreatitis [J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2013, 36(4): 274-279.
- [8] Valdivielso P, Ramírez-Bueno A, Ewald N. Current knowledge of hypertriglyceridemic pancreatitis [J]. *Eur J Intern Med*, 2014, 25(8): 689-694.
- [9] 邓丽芸,肖涌,刘劫,等. 低分子肝素钙联合胰岛素治疗重症高脂血症急性胰腺炎的疗效及对血清氧化应激和炎症因子的影响[J]. *广西医科大学学报*, 2019, 36(2): 53-57.
- [10] 王玉柱,秦涛,张宏伟,等. 高脂血症性重症胰腺炎患者胰岛素降脂治疗及其与预后的关系[J]. *中华实验外科杂志*, 2016, 33(6): 1656-1658.
- [11] Zheng J, Wu J, Chen J, et al. Therapeutic effects of quercetin on early inflammation in hypertriglyceridemia-related acute pancreatitis and its mechanism [J]. *Pancreatol*, 2016, 16(2): 200-210.
- [12] 汪斌,张军,丁佑铭,等. 巨噬细胞移动抑制因子在重症急性胰腺炎大鼠肝内胆管细胞中的表达及作用[J]. *贵州医药*, 2017, 41(2): 136-138.
- [13] Inayat F, Zafar F, Riaz I, et al. Hypertriglyceridemic Pancreatitis: Is Insulin Monotherapy A Feasible Therapeutic Option? [J]. *Cureus*, 2018, 10(10): e3461.
- [14] 董倩兰,寇小妮,朱本章. 胰岛素的抗炎作用及其机制的研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 2018, 26(2): 156-160.
- [15] 刘凯军,陈东风. 重症急性胰腺炎血液高凝状态的诊断和治疗[J]. *中华胰腺病杂志*, 2017, 17(2): 73-76.
- [16] Tozlu M, Kayar Y, Ince AT, et al. Low molecular weight heparin treatment of acute moderate and severe pancreatitis: A randomized, controlled, open-label study [J]. *Turk J Gastroenterol*, 2019, 30(1): 81-87.
- [17] Tran T, Lee N. Recurrent Hypertriglyceridemic Pancreatitis (HT-GP); and the Use of Insulin Drip as Treatment [J]. *J La State Med Soc*, 2017, 169(2): 55-56.

(收稿日期:2019-10-18 编辑:朱绍煜)