

## 抗凝在重症急性胰腺炎并发脓毒血症患者中的应用

胡清甫, 张尤帅, 高青豹

(三亚市人民医院 重症医学科, 海南 三亚 572000)

**【摘要】 目的:** 探讨抗凝在重症急性胰腺炎并发脓毒血症患者中的临床疗效及其对患者免疫功能的影响。**方法:** 选取重症急性胰腺炎并发脓毒血症患者70例, 按随机数字表法分为观察组35例和对照组35例。两组均予抗重症急性胰腺炎并发脓毒血症的对症治疗, 并在此基础上, 观察组应用低分子肝素钠, 对比两组治疗效果。**结果:** 最终共有66例患者完成临床研究, 其中观察组34例和对照组32例。观察组显效31例, 有效3例, 无效0例; 对照组显效22例, 有效10例, 无效0例。其中, 观察组显效率及临床疗效与对照组比较, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 与对照组比较, 观察组血清CRP、WBC水平及APACHE II评分和手术率均显著降低, 差异均存在统计学意义 ( $P < 0.05$ )。与对照组对比, 治疗后观察组B细胞、NK细胞和 $CD_3^+$ 、 $CD_4^+$ 、 $CD_8^+$ T细胞比例及 $CD_4^+/CD_8^+$ 值均升高, 但差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。**结论:** 重症急性胰腺炎并发脓毒血症患者应用抗凝治疗, 其临床疗效较肯定, 但对免疫功能可能无显著影响。

**【关键词】** 重症急性胰腺炎; 脓毒血症; 并发症; 抗凝治疗; 低分子肝素钠

**【中图分类号】** R576

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2018)07-0054-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.07.012

## The application of anticoagulant therapy in patients with severe acute pancreatitis complicated with sepsis

HU Qing-fu, ZHANG You-shuai, GAO Qing-bao

(Department of ICU, The People's Hospital of Sanya, Hainan Sanya 572000, China)

**【Abstract】 Objective:** To study the clinical effects of anticoagulant therapy in patients with severe acute pancreatitis complicated with sepsis and its effect on immune function. **Methods:** Seventy patients of severe acute pancreatitis complicated with sepsis were selected and divided into observation group and control group by random number table, with 35 in each group. Both groups received symptomatic treatment, and the observation group received low-molecular heparin sodium in addition. The treatment efficacies of the two groups were compared. **Results:** A total of 66 patients completed the clinical study, including 34 in the observation group and 32 in the control group. The numbers of patients showing excellent efficacy, effectiveness or no effect were 31, 3 and 0 respectively in the observation group, while those in the control group were 22, 10 and 0, respectively. There were statistically significant differences in the rates of excellent efficacy and total clinical efficacy ( $P < 0.05$ ). After treatment, the serum levels of CRP, WBC and APACHE II score and the percentage of patients receiving surgical operations in the observation group significantly decreased compared with the control group ( $P < 0.05$ ). The levels of B cells, T cells, NK cells,  $CD_3^+$ ,  $CD_4^+$ ,  $CD_8^+$  and  $CD_4^+/CD_8^+$  all increased, but the differences were not statistically significant ( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** Anticoagulant therapy has certain clinical efficacy for patients of severe acute pancreatitis complicated with sepsis, however, there may be no significant effect on immune function.

**【Key words】** severe acute pancreatitis; sepsis; complication; anticoagulant therapy; low-molecular heparin sodium

重症急性胰腺炎 (severe acute pancreatitis, SAP) 属于临床较常见急腹症, 发病率高, 且病情发展迅速, 随着病情的演变, 若未得到及时诊

治, 到了终末期, 可出现严重并发症, 譬如器官功能衰竭、脓毒血症等, 进而危及患者生命安全<sup>[1]</sup>。既往, 国外报道其病死率为10%~20%<sup>[2]</sup>,

[收稿日期] 2018-02-26

[作者简介] 胡清甫, 男, 大学本科, 主治医师; 研究方向: 重症医学临床诊疗; E-mail: hqfzyxk@163.com

而我国则高达 15% ~ 30%<sup>[3]</sup>。近年来,有 20% ~ 30% 的 SAP 患者临床经过凶险,总体病死率为 5% ~ 10%<sup>[4]</sup>。值得提及的是,随着人们生活水平的提高以及生活习惯的改变,SAP 发病率呈逐年上升趋势<sup>[5]</sup>。与此同时,杨德淑等<sup>[6]</sup>研究表明,脓毒血症是重症监护室患者死亡的常见原因之一。可见,如何有效治疗 SAP 并发脓毒血症患者已成为临床上需要高度重视的问题。现代病理学研究证实,SAP 是由于胰腺滋养血管血栓形成,引起胰腺炎微循环灌注障碍所致,主要病理表现为胰腺组织出血及坏死<sup>[7]</sup>。低分子肝素是由普通肝素解聚制备而成的一类分子量较低的肝素的总称,黄强等<sup>[8]</sup>认为其具有快速、持续性抗血栓形成作用,可改善血流动力学,具有生物利用度高、半衰期长、出血风险低等优势,且具有免疫活性。对此,马欢欢<sup>[9]</sup>研究结果提示,低分子肝素可缓解 SAP 患者的症状,降低其手术率和死亡率,但对免疫功能无显著影响。另外,在 SAP 并发脓毒血症患者中应用抗凝治疗的研究报道尚缺乏。有基于此,本文旨在探讨抗凝在 SAP 并发脓毒血症患者中的临床疗效及其对患者免疫功能的影响,现将研究结果报告如下。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

研究病例均来自 2015 年 1 月至 2017 年 5 月在海南省三亚市人民医院重症医学科收治的 SAP 并发脓毒血症患者 70 例,按随机数字表法分为观察组 35 例和对照组 35 例。诊断标准:所有入组患者符合中国急性胰腺炎诊治指南<sup>[4]</sup>中 SAP 并发脓毒血症的诊断标准。纳入标准:符合上述指南中的诊断标准并且愿意按试验研究方案进行治疗并签署患者临床诊疗知情同意书。排除标准:严重心肝肾功能不全、胰腺出血、胰腺癌或胆管阻塞、近期使用过抗凝药物的患者。

### 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法** 参照中国急性胰腺炎诊治指南<sup>[4]</sup> (2013 年,上海)中 AP 处理原则,两组均予抗 SAP 并发脓毒血症的对症治疗。其中包括奥曲肽、抗生素、纠正水电解质紊乱、肠胃减压等,并注重实施机体器官功能、呼吸功能支持,指导患者作好禁水、禁食准备。在此基础上,观察组应用低

分子肝素钠注射液(生产企业:意大利阿尔法韦士曼制药公司,批准文号:H20090246,规格型号:0.3 mL : 3 200 u) 0.01 mL · kg<sup>-1</sup> 进行皮下注射,每日 2 次,连续用 7d。两组患者病情若出现持续性恶化则转入手术治疗,术后若无活动性腹腔内出血,观察组 12 ~ 24h 后继续予低分子肝素钠治疗。

**1.2.2 观察指标** 临床疗效:参照焦华波等<sup>[9]</sup>低分子肝素对急性胰腺炎患者预后的改善作用拟定,显效:患者治疗后腹痛等临床症状基本消失,实验室血淀粉酶、尿淀粉酶恢复正常,胰腺彩超水肿消失,炎症因子显著改善;有效:患者治疗后腹痛等临床症状减轻,实验室血、尿淀粉酶下降,胰腺彩超仍有水肿,炎症因子有改善;无效:患者治疗后腹痛等临床症状无改善,甚至加重,实验室检查指标无变化。②C 反应蛋白(CRP):采用全血快速胶体金双抗体夹心法检测;白细胞(WBC)计数:采用血球分析仪测定;急性生理学和慢性健康状况评分 II (APACHE II 评分):分值越高症状越严重<sup>[10]</sup>;B 细胞、T 细胞、NK 细胞:采用流式细胞仪检测。

**1.2.3 数据收集与处理** 采用 Excel 2013 工作表收集患者临床资料,以 SPSS 18.0 统计软件进行数据处理分析。计量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,组内治疗前后比较采用配对资料 *t* 检验;组间比较采用独立样本 *t* 检验。计数资料采用  $\chi^2$  检验或秩和检验,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组基线水平比较

治疗 7d 结束时,观察组及对照组中因被剔除与脱落的分别有 1 和 3 例,且均为严重心肝肾功能不全,最终共 66 例患者完成临床研究。其中,观察组 34 例,占入组 97.14%,男性 19 例,女性 15 例;年龄 35 ~ 72 (44.85 ± 6.92) 岁;体重 57 ~ 79 (68.02 ± 8.93) kg。对照组 32 例,占入组 91.43%,男性 18 例,女性 14 例;年龄 36 ~ 78 (45.01 ± 7.05) 岁;体重 58 ~ 75 (67.98 ± 8.59) kg。两组患者在入组率、性别、年龄及体重方面的基线水平比较,差异均无统计学意义 (*P* > 0.05)。

### 2.2 两组临床疗效比较

治疗 7d 结束时,观察组显效 31 例,有效 3 例,无效 0 例;对照组显效 22 例,有效 10 例,无效 0

例。观察组显效及有效率分别与对照组比较, 差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )。

### 2.3 两组血清 CRP、WBC 水平及 APACHE II 评分和手术率比较

治疗 7d 结束时, 与对照组比较, 观察组手术率明显降低, 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 5.583$ ,  $P = 0.018 < 0.05$ )。同时, 观察组血清 CRP、WBC 水平及 APACHE II 评分较对照组均显著下降, 差异均存在统计学意义 (均  $P < 0.05$ )。详见表 1。

### 2.4 两组免疫功能比较

治疗 7d 结束时, 观察组 B 细胞、NK 细胞和  $CD_3^+$ 、 $CD_4^+$ 、 $CD_8^+$  T 淋巴细胞比例以及  $CD_4^+ / CD_8^+$  值均有所升高, 但是与对照组比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。详见表 2 和表 3。

## 3 讨论

SAP 并发脓毒血症是重症医学科常见的一种疾病, 是多种病因导致胰酶在胰腺内被激活后引起胰腺组织自身消化、水肿、出血甚至坏死的急性炎症反应。同时, Hunziker 等<sup>[11]</sup>研究表明, 炎症因子可导致该病患者的脏器灌注量不足, 使其发生腹腔感染、呼吸道感染、胃肠道感染等症状, 进而引发脓

毒症休克。目前, 对于其治疗的药物较广泛, 抑制胰酶成为首选治疗 SAP 公认的原则。但吴敏助<sup>[12]</sup>指出, 仅采用生长抑素治疗 SAP 并发脓毒血症的效果不显著, 主要是胰腺组织受损的机制中血小板活化因子、白细胞三烯等炎性介质以及一氧化氮、血栓素等血管活性物质会导致患者胰腺的血液循环障碍, 加重患者胰腺炎的发展。另外, 据 Angus 等<sup>[13]</sup>统计, 全世界每年大概有几百万例脓毒血症新发病例, 其中死亡人数占 1/4 甚或更多, 并且发生率有上升趋势。鉴此, 抗凝在 SAP 并发脓毒血症患者中已无疑被赋予新的历史临床意义。

低分子肝素钠是从猪或牛的肠黏膜中提取的硫酸氨基葡聚糖的钠盐, 属粘多糖类物质。其为临床最常见也是应用最广的抗凝剂, 具有价格低廉、易于保存运输等优点。有临床应用证实, 其用于脓毒血症的治疗越来越受到重视<sup>[14]</sup>。对此, 有研究结果进一步表明, 低分子肝素钠治疗脓毒血症患者的临床疗效显著, 有助于改善血液流变性, 并纠正凝血活化与凝血功能紊乱<sup>[15]</sup>。除此, 朱建军<sup>[16]</sup>称对于脓毒血症应早期进行抗凝治疗以降低炎性反应的发生。目前, 对 SAP 患者的治疗, 大多数学者一并认为需在早期迅速地对其进行充分的

表 1 两组血清 CRP、WBC 水平及 APACHE II 评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	CRP (mg · L <sup>-1</sup> )		WBC (× 10 <sup>9</sup> · L <sup>-1</sup> )		APACHE II 评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 (n = 34)	25.95 ± 6.57	10.73 ± 3.85	33.02 ± 6.57	10.24 ± 2.23	15.95 ± 4.34	6.03 ± 1.55
对照组 (n = 32)	26.06 ± 6.61	14.98 ± 5.64	32.65 ± 7.89	12.65 ± 3.37	16.14 ± 4.37	9.46 ± 2.58

表 2 两组 NK 细胞、B 细胞比例比较 ( $\bar{x} \pm s, \%$ )

组别	B 细胞		NK 细胞	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 (n = 34)	14.38 ± 5.47	21.14 ± 5.38	18.39 ± 6.53	19.19 ± 5.75
对照组 (n = 32)	14.23 ± 5.56	20.46 ± 5.85	18.40 ± 6.61	18.78 ± 6.49

表 3 两组 T 淋巴细胞亚群比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	$CD_3^+$ (%)		$CD_4^+$ (%)		$CD_8^+$ (%)		$CD_4^+ / CD_8^+$	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 (n = 34)	44.67 ± 9.58	45.85 ± 8.78	23.88 ± 7.15	25.16 ± 6.03	17.47 ± 6.53	19.74 ± 5.53	1.38 ± 0.69	1.54 ± 0.72
对照组 (n = 32)	44.74 ± 9.66	45.67 ± 9.13	23.96 ± 7.22	24.75 ± 6.48	17.02 ± 6.76	18.96 ± 6.39	1.35 ± 0.67	1.51 ± 0.77

液体复苏和抗感染治疗<sup>[17-18]</sup>,以赢取最佳的治疗时机,却又往往忽略了抗凝剂的运用。再者,上已述及在SAP并发脓毒血症患者中应用抗凝治疗的研究报道尚缺乏。因此,这在很大程度上说明抗凝在SAP并发脓毒血症患者中的应用并未引起临床医师的足够重视。

本项临床研究结果显示,观察组显效及有效率分别与对照组比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。与对照组比较,观察组血清CRP、WBC水平及APACHE II评分和手术率均显著降低,差异均存在统计学意义( $P < 0.05$ )。表明抗凝在SAP并发脓毒血症患者中的应用具有了提高其临床治疗效果的作用。同时表明在常规处理SAP并发脓毒血症患者时给与抗凝治疗可明显改善临床症状及减少炎症反应,有利于促使其恢复<sup>[4]</sup>。但是,值得提及的是观察组B细胞、NK细胞和 $CD_3^+$ 、 $CD_4^+$ 、 $CD_8^+$ T淋巴细胞比例以及 $CD_4^+/CD_8^+$ 值虽均有所升高,但是与对照组进行比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。初步认为抗凝在SAP并发脓毒血症患者中的应用对免疫功能可能无显著影响。对其原因分析,有研究认为可能是由于SAP患者同时存在免疫亢进及免疫抑制,导致抗炎和促炎反应处于不断变化中<sup>[19]</sup>。

综上所述,SAP并发脓毒血症患者应用抗凝治疗,其临床疗效较肯定,但对免疫功能可能无显著影响。不过,鉴于本项临床研究尚存在单中心、小样本及随机单盲等缺陷的问题,其对免疫功能的影响还有待多中心、大样本及随机双盲等的深入研究并加于报道证实。

#### 【参考文献】

- [1] 张蕾.重症急性胰腺炎(SAP)的常见并发症与护理措施研究[J].实用临床护理学杂志,2017,2(7):54-56.
- [2] Besselink M G, de Bruijn M T, Rutten J P, et al. Surgical intervention in patients with necrotizing pancreatitis[J]. Br J Surg,

2006, 93(5):593-599.

- [3] 熊炯析,王春友,李晓辉,等.分阶段营养支持对重症急性胰腺炎病人的影响[J].中国实用外科杂志,2005,25(1):44-46.
- [4] 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组.中国急性胰腺炎诊治指南[J].中国实用内科杂志,2013,33(7):530-535.
- [5] 郭玉友.急性重症胰腺炎与凝血功能的相关性研究[J].中国城乡企业卫生,2017,5(187):31-34.
- [6] 杨德淑,杨平,张艳,等.不同抗凝方案在严重脓毒血症血小板减少患者CRRT中的应用[J].重庆医学,2014,43(28):3724-3726.
- [7] 颜庆余.重症急性胰腺炎治疗方法新进展研究[J].中国疗养医学,2016,25(2):130-132.
- [8] 黄强,李必,杨薇薇,等.低分子肝素治疗重症急性胰腺炎的疗效分析[J].临床和实验医学杂志,2013,12(18):1459-1461.
- [9] 焦华波,乔治,谭向龙,等.低分子肝素对急性胰腺炎患者预后的改善作用[J].中国危重病急救医学,2004,12(16):712-714.
- [10] 马欢欢.低分子肝素治疗重症胰腺炎的疗效分析及对患者免疫功能的影响[J].中国社区医师杂志,2016,32(30):99-100.
- [11] Hunziker S, Celi L A, Lee J. Red cell distribution width improves the simplified acute physiology score for risk prediction in unselected critically ill patients[J]. Crit Care, 2012, 16(3):25-26.
- [12] 吴敏助.复方丹参注射液联合生长抑素治疗重症急性胰腺炎的疗效观察[J].现代消化及介入诊疗,2017,22(1):72-74.
- [13] Angus D C, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock[J]. N Engl J Med, 2013, 369(9):840-851.
- [14] 池春杰,王常松,李恩有.肝素在脓毒血症治疗中的临床研究现状[J].临床麻醉学杂志,2015,31(7):719-720.
- [15] 吴志雄,罗正超,谭家余,等.低分子肝素钠治疗脓毒症患者30例分析[J].上海医药,2016,37(1):36-42.
- [16] 朱建军.脓毒血症患者抗凝治疗对凝血和炎症指标的影响研究[J].临床医学工程,2016,23(3):353-354.
- [17] 逯锦涛,张津华,林磊,等.早期集束化治疗对急性重症胰腺炎并发脓毒症休克患者预后的影响[J].世界华人消化杂志,2012,14(7):619-621.
- [18] 隆云,郭新华,刘大为,等.重症急性坏死性胰腺炎临床治疗流程研究[J].中国实用外科杂志,2012,32(7):565-567.
- [19] 郭经华,聂祥碧,杨春丽,等.低分子肝素对脓毒症患者免疫功能的影响[J].江西医药,2014,49(8):659-661.

(上接第36页)

- [5] Jonkman K, Duma A, Olofsen E, et al. Pharmacokinetics and bioavailability of inhaled esketamine in healthy volunteers[J]. Anesthesiology, 2017, 127(4):675-683.
- [6] Singh J B, Fedgchin M, Daly E, et al. Intravenous esketamine in adult treatment-resistant depression: a double-blind, double-randomization, placebo-controlled study[J]. Biological Psychiatry, 2016, 80(6):424-431.

- [7] Daly E J, Singh J B, Fedgchin M, et al. Efficacy and safety of intranasal esketamine adjunctive to oral antidepressant therapy in treatment-resistant depression: a randomized clinical trial[J]. JAMA Psychiatry, 2018, 75(2):139-148.
- [8] Clinical Trials, Esketamine[J/OL]. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=esketamine+depression&cntry=&state=&city=&dist=>