

〔文章编号〕 1007-0893(2022)14-0117-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2022.14.036

# 低分子肝素对重症急性胰腺炎疗效及凝血功能的影响

杨淑贞 郭榕杰 刘丹娟

(莆田学院附属医院, 福建 莆田 351100)

〔摘要〕 **目的:** 探讨低分子肝素对重症急性胰腺炎疗效及凝血功能的影响。**方法:** 选择 2019 年 5 月至 2021 年 3 月莆田学院附属医院收治的重症急性胰腺炎患者 80 例为研究对象。按照随机数字表法分为对照组与观察组, 各 40 例。对照组患者行常规内科对症支持处理, 观察组患者在对照组基础上应用低分子肝素, 观察比较两组患者的治疗效果。**结果:** 治疗后观察组患者的活化部分凝血活酶时间 (APTT)、凝血酶原时间 (PT)、凝血酶时间 (TT) 均短于对照组, 纤维蛋白原 (FIB) 高于对照组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后观察组患者的白细胞介素 (interleukin, IL)-1 $\beta$ 、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 均低于对照组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后两组患者的 IL-6 比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。观察组患者的血栓形成、弥散性血管内凝血和腹腔大出血以及 28 d 内死亡的发生率均低于对照组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。观察组显效人数占比高于对照组, 无效人数占比低于对照组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论:** 针对急性重症胰腺炎患者使用低分子肝素, 能有效改善患者凝血功能, 减轻患者炎症反应, 减少出血功能障碍相关并发症, 提高临床治疗效果。

〔关键词〕 重症急性胰腺炎; 低分子肝素; 凝血功能; 炎症反应

〔中图分类号〕 R 657.5<sup>1</sup> 〔文献标识码〕 B

重症急性胰腺炎发病率在急性胰腺炎中占比接近 10%, 存在明显的胰消化酶的逆流及胰酶损害胰腺, 其病情十分危重, 治疗上亦极为棘手, 具有较高的临床死亡率<sup>[1]</sup>。本病发病导致机体凝血功能障碍而引起微循环障碍, 继而引发全身炎症反应综合征<sup>[2]</sup>。以往研究提示低分子肝素在治疗急性重症胰腺炎过程中可有效的改善患者胰腺微循环, 促进炎症因子代谢, 并起到一定的血管内皮保护作用, 维持患者凝血功能稳定等, 对提高临床救治成功率, 改善患者预后均有积极意义<sup>[3]</sup>。本研究针对重症急性胰腺炎患者使用低分子肝素取得一定临床疗效, 现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择 2019 年 5 月至 2021 年 3 月莆田学院附属医院收治的重症急性胰腺炎患者 80 例为研究对象。按照随机数字表法分为对照组与观察组, 各 40 例。观察组男性 30 例, 女性 10 例; 年龄 24~60 岁, 平均年龄 (45.2 $\pm$ 5.3) 岁。对照组男性 29 例, 女性 11 例; 年龄 24~60 岁, 平均年龄 (45.3 $\pm$ 5.4) 岁。两组患者一般资料比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

### 1.2 病例选择

1.2.1 纳入标准 (1) 符合诊断标准<sup>[4]</sup>: 上腹部的彩色多普勒超声检查提示患者胰腺周围有渗出, 患者有腹

膜刺激征的症状, 表现为患者腹肌的紧张以及腹部的压痛、反跳痛, 部分患者可呈强迫体位, 抽血检查提示患者有血钙的降低以及血糖的升高, 部分患者会出现白细胞的升高, 另外合并有发热、寒战等临床表现; (2) 发病在 2 d 内; (3) 患者及家属均对本研究知情同意。

1.2.2 排除标准 既往行腹部手术者、凝血功能异常、长期使用抗凝抗血小板药物、脑出血及脑梗死、消化道出血。

### 1.3 方法

1.3.1 对照组 行常规内科对症支持处理, 如禁食禁饮、持续胃肠减压 (插胃管, 用负压吸引器往外抽出胃液、肠液和胃肠道积气, 减轻胃肠道因为积气、积液引起的压力过高)、维持内环境稳定 (早期液体复苏, 注意饮食清淡, 补充维生素和膳食纤维, 规律生活)、给予胃肠外营养 (输入营养液) 等, 并针对感染以及严重腹痛者根据药敏试验给予抗感染治疗联合镇痛处理, 抗感染治疗为给予口服头孢克洛缓释片 (苏州科西罗制药有限公司, 国字准号 H20020571), 每次 0.375 g, 每日 2 次, 给予阿托伐他汀钙片 (齐鲁制药, 国字准号 H20193143) 镇痛处理, 每次 0.5 mg, 每日 1 次, 连续治疗 1 周。

1.3.2 观察组 在对照组基础上应用低分子肝素 (河北常山生化制药, 国药准字 H20063910) 5000 U $\cdot$ d<sup>-1</sup> 皮下注射, 每日 1 次, 连续治疗 1 周。

〔收稿日期〕 2022-05-21

〔作者简介〕 杨淑贞, 女, 主治医师, 主要研究方向是重症医学。

1.4 观察指标

(1) 凝血常规指标通过日本希森美康 CA-1500 型全自动凝血仪进行检测, 指标包括凝血酶原时间 (prothrombin time, PT) (成年人正常参考值 11~13 s), 活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT) (成年人正常参考值男性: 31.5~43.5 s, 女性 32~43 s), 凝血酶时间 (thrombin time, TT) (成年人正常参考值 16~18 s) 和纤维蛋白原 (fibrinogen, FIB) (成年人正常参考值 1.75~5.54 g·L<sup>-1</sup>) 等水平;

(2) 炎症指标包括, 白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、IL-1β、肿瘤坏死因子-α (tumor necrosis factor-α, TNF-α) 水平由酶联免疫吸附试验 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 法进行检测; (3) 比较两组患者经治疗后 28 d 内的预后情况; (4) 临床效果评估分为显效、有效、无效。其中显效为症状、体征恢复正常, 生化检查结果正常; 有效为症状和体征得到改善, 仅计算机断层扫描 (computed tomography, CT) 提示胰周少量渗出以及胰腺周围轻度水肿; 无效为治疗后患者临床症状和体征无改善甚至加重, 生化和影像学检查结果无变化。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件进行数据处理, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用 *t* 检验, 计数资料用百分比表示, 采用  $\chi^2$  检验, *P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后凝血指标比较

治疗后观察组 APTT、PT、TT 均短于对照组, FIB 高于对照组, 差异具有统计学意义 (*P* < 0.05), 见表 1。

表 1 两组患者治疗前后凝血指标比较 (*n* = 40,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	APTT/s	PT/s	TT/s	FIB/g·L <sup>-1</sup>
对照组	治疗前	51.6 ± 2.4	19.7 ± 0.4	25.3 ± 1.5	4.68 ± 0.78
	治疗后	48.2 ± 1.6	18.6 ± 0.1	23.9 ± 1.1	3.31 ± 0.26
观察组	治疗前	51.1 ± 2.57	19.6 ± 0.4	25.5 ± 1.3	4.71 ± 0.74
	治疗后	38.1 ± 0.5 <sup>a</sup>	12.1 ± 0.3 <sup>a</sup>	17.1 ± 0.2 <sup>a</sup>	3.89 ± 0.15 <sup>a</sup>

注: APTT—凝血活酶时间; PT—凝血酶原时间; TT—凝血酶时间; FIB—纤维蛋白原。

与对照组治疗后比较, <sup>a</sup>*P* < 0.05。

2.2 两组患者治疗前后炎症指标比较

治疗后两组患者的 IL-6 比较, 差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。治疗后观察组 IL-1β、TNF-α 均低于对照组, 差异具有统计学意义 (*P* < 0.05), 见表 2。

表 2 两组患者治疗前后炎症指标比较 (*n* = 40,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	IL-6/ng·L <sup>-1</sup>	IL-1β/pg·mL <sup>-1</sup>	TNF-α/ng·mL <sup>-1</sup>
对照组	治疗前	62.49 ± 6.58	103.11 ± 11.18	3.75 ± 0.68
	治疗后	57.14 ± 6.42	95.48 ± 10.35	3.17 ± 0.42
观察组	治疗前	63.04 ± 6.47	105.21 ± 11.07	3.78 ± 0.62
	治疗后	55.23 ± 4.10	72.86 ± 5.18 <sup>b</sup>	2.45 ± 0.31 <sup>b</sup>

注: IL—白细胞介素; TNF-α—肿瘤坏死因子-α。

与对照组治疗后比较, <sup>b</sup>*P* < 0.05。

2.3 两组患者预后情况比较

观察组患者的血栓形成、弥散性血管内凝血和腹腔大出血以及 28 d 内死亡的发生率均低于对照组, 差异具有统计学意义 (*P* < 0.05), 见表 3。

表 3 两组患者预后情况比较 (*n* = 40, *n*(%))

组别	血栓形成	弥散性血管内凝血	腹腔大出血	28 d 内死亡
对照组	11(27.5)	15(37.5)	11(27.5)	18(45.0)
观察组	1(2.5) <sup>c</sup>	3(7.5) <sup>c</sup>	1(2.5) <sup>c</sup>	4(10.0) <sup>c</sup>

注: 与对照组比较, <sup>c</sup>*P* < 0.05。

2.4 两组患者临床效果比较

观察组显效人数占比高于对照组, 无效人数占比低于对照组, 差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)。见表 4。

表 4 两组患者的临床效果比较 (*n* = 40, *n*(%))

组别	显效	有效	无效
对照组	10(25.0)	11(27.5)	19(47.5)
观察组	29(72.5) <sup>d</sup>	6(15.0)	5(12.5) <sup>d</sup>

注: 与对照组比较, <sup>d</sup>*P* < 0.05。

3 讨论

胰腺是分泌各种消化酶的器官, 包括脂肪酶、淀粉酶。如果出现分泌的问题, 比如胰腺出现炎症, 胰管出现堵塞, 或者胆管出现堵塞, 造成胰液排出不畅, 胰酶会消化自身的胰腺组织, 就会发生炎症, 而产生急性胰腺炎。急性胰腺炎分轻型、重症两类, 重症急性胰腺炎, 约占比 20%, 但死亡率非常高, 一般至少在 10%~20%。急性重症胰腺炎的发生有很多的原因, 大约 50%~60% 是由于胆道系统疾病引起的, 包括胆囊炎、胆总管结石造成的低位胆道梗阻; 日常饮酒也会导致急性重症胰腺炎的发生, 酒精直接破坏和损伤胰腺细胞, 胰液分泌增加而导致急性重症胰腺炎的发生; 也可能是患者暴饮暴食, 尤其是进食大量的高脂饮食导致患有高脂血症或者高钙血症, 从而促进胰腺诱发; 还可能是由于患者有先天的胰腺血管畸形导致。

急性重症胰腺炎临床表现十分凶险, 并发症多且严重, 病死率接近 40% 甚至更高<sup>[4]</sup>。然而目前针对急性重症胰腺炎发病机制的研究尚未完全阐明, 比较公认的学说包括胰酶的自我消化、胰腺腺泡主动凋亡、炎症级联瀑布反应以及微循环功能障碍等。其中胰腺的微循环功能障碍为引起急性重症胰腺炎胰腺组织损伤的关键因素, 循环系统障碍可出现休克、低血压的表现, 手脚湿冷、脉搏很弱、皮肤湿冷的表现, 在本病的发生发展过程中起到十分重要的作用<sup>[5]</sup>。故针对胰腺的微循环功能障碍使用相应药物干预, 在一定程度上可改善其微循环功能, 抑制炎症反应, 进而达到改善患者预后的目的<sup>[6]</sup>。

低分子肝素是临床上常见的抗凝药物, 以往临床上

较早使用的是大分子普通肝素, 由于其并发症较多, 特别是常见消化道出血、脑出血, 有些患者还会出现血小板减少症, 而血小板减少症往往会导致很多脏器及器官出现微血栓的形成, 会有部分患者因此而死亡, 而低分子肝素产生大出血风险相对较低。急性重症胰腺炎患者发生血栓的风险较高, 与血液的高凝状态等因素有关, 通过应用低分子肝素钠能够起到预防血栓形成的作用。低分子肝素不仅能减轻患者炎症反应, 还能改善患者凝血功能。本研究结果发现, 治疗后观察组患者的凝血常规指标皆优于对照组, IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  水平明显低于对照组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。提示针对急性重症胰腺炎患者使用低分子肝素, 能更好的维持患者凝血功能稳定, 减少凝血功能障碍发生, 且能有效降低患者炎症水平, 减轻患者炎症反应。同时比较两组患者预后发现, 观察组患者发生血栓形成、弥散性血管内凝血和腹腔大出血的比例低于对照组, 且 28 d 内死亡率低于对照组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。说明针对急性重症胰腺炎患者使用低分子肝素, 对减少发生凝血功能障碍相关并发症有一定价值, 并可提高患者救治成功率。最后统计治疗效果发现, 观察组显效人数占比高于对照组, 无效人数占比低于对照组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。说明针对急性重症胰腺炎患者使用低分子肝素, 在一定程度上能提高患者整体临床治疗效果。

本研究观察组使用的低分子肝素属于新型抗凝药物, 具有抗凝、抗炎、抗血栓、抑制肾小球系膜细胞增生、调节免疫的作用。抗凝、抗血栓的作用可以抑制体内外血栓和动静脉血栓的形成, 但不会影响血小板的聚集, 常用于冠心病、脑梗死、静脉血栓等疾病的治疗。抗炎、抑制肾小球系膜细胞增生的作用, 常用于肾脏疾病。调节免疫的作用, 可以抑制自然杀伤细胞的功能, 降低对胚胎的免疫攻击, 对于治疗胚胎发育不良、自然流产、复发性流产有一定效果。低分子肝素应用于急性重症胰腺炎患者能有效的保护其血管内皮功能, 促使血管内皮细胞释放组织纤溶酶原激活物, 进而维持血管内皮功能完整<sup>[7]</sup>, 同时增加机体微循环功能稳定, 起到抗血栓及抗纤溶双重作用<sup>[8]</sup>。同时低分子肝素还能抑制凝血因子 Xa 及凝血酶活性, 减少因炎症激活和血管内皮损伤所致的血小板聚集, 进一步改善微循环, 避免胰腺微循环障碍发生, 减少胰腺缺血及坏死可能<sup>[9-11]</sup>。另外还有研究提示针对急性重症胰腺炎患者使用低分子肝素, 还具有一定的抗炎、调节细胞凋亡、降低血脂等作用。通过皮下注射其生物利用度高、不良反应少<sup>[12-15]</sup>。

综上所述, 针对急性重症胰腺炎患者使用低分子肝素, 能有效的改善患者凝血功能, 减轻炎症反应, 减少

出凝血功能障碍相关并发症, 提高临床治疗效果。

#### 〔参考文献〕

- (1) 廖东平, 张霓, 伍文才, 等. 低分子肝素联合必净注射液对重症急性胰腺炎患者 IL-6、P-选择素、D-二聚体的影响及临床意义 (J). 吉林医学, 2021, 42(6): 1380-1383.
- (2) 蔡华忠, 李利毛, 周峰, 等. 基于 APACHEII 评分探讨血液灌流联合低分子肝素治疗高脂血症性急性胰腺炎的临床疗效及对机体炎症反应的影响 (J). 临床急诊杂志, 2021, 22(5): 305-308.
- (3) 李登高, 梁哲. 生长抑素联合硫酸镁治疗重症急性胰腺炎患者的临床效果及对 AMS、LPS、炎症因子水平的影响 (J). 临床医学研究与实践, 2022, 7(16): 50-53.
- (4) 丁光伟, 王全智, 高春耕, 等. 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 (J). 广东医学, 2021, 42(3): 347-351.
- (5) 姜从尧, 宋秀海, 张金平. 高脂血症性胰腺炎保守治疗的效果及对肠道功能恢复时间的影响分析 (J). 中国社区医师, 2021, 37(6): 32-33.
- (6) 穆恒, 李恒. 清胰活血通瘀方预防重症急性胰腺炎并发门静脉系统血栓的疗效及对血管内皮功能、凝血-纤溶系统失衡的影响 (J). 四川中医, 2021, 39(2): 109-112.
- (7) 运苛政, 王玉玉, 刘颖, 等. 消胰止痛汤治疗重症急性胰腺炎伴肠功能衰竭的临床疗效及对肠道通透性和胰腺功能的影响 (J). 中医研究, 2022, 35(3): 28-31.
- (8) 肖剑辉, 刘作良, 王琴, 等. 早期肠内营养联合微生态制剂对重症急性胰腺炎患者的临床疗效及其对免疫功能的影响 (J). 中国微生态学杂志, 2022, 34(2): 195-200.
- (9) 诸小飞, 傅恺, 曹婷婷. 奥曲肽联合早期肠内营养对老年重症急性胰腺炎患者肠黏膜屏障功能、肠道菌群和细胞因子的影响 (J). 中国老年学杂志, 2022, 42(3): 588-590.
- (10) 叶思婷. 奥曲肽联合苯扎贝特、低分子肝素钙治疗高脂血症胰腺炎的临床效果 (J). 中外医学研究, 2020, 18(27): 23-25.
- (11) 肖斌斌, 袁晓安, 原海燕. 临床药师参与 1 例妊娠期显性糖尿病合并高脂血症患者的治疗与体会 (J). 中南药学, 2020, 18(9): 1607-1610.
- (12) 常娜, 霍继浩, 宋涛涛, 等. 连续性肾脏替代疗法联合乌司他丁对重症急性胰腺炎患者凝血功能、炎症因子及免疫屏障功能的影响 (J). 国际移植与血液净化杂志, 2022, 20(1): 1-4.
- (13) 萧志勇, 梁兴, 俞灿. 低分子肝素辅助治疗高脂血症性重症急性胰腺炎的效果及对患者凝血功能指标的影响 (J). 中外医学研究, 2020, 18(16): 48-50.
- (14) 张冰, 樊军芳, 谷艳辉, 等. 低分子肝素与枸橼酸局部抗凝在高危出血患者连续性肾脏替代治疗中的安全性观察 (J). 四川解剖学杂志, 2020, 28(1): 47-48.
- (15) 林萍清, 闵军, 刁良彪. 大柴胡汤加减联合醋酸奥曲肽注射液治疗重症急性胰腺炎的效果及对血清肿瘤坏死因子水平的影响 (J). 中国当代医药, 2021, 28(31): 177-180.