

文章编号:1005-6947(2006)10-0784-04

· 临床研究 ·

低分子量肝素预防 ERCP 术后急性胰腺炎的 临床研究

胡国潢, 段炼, 周军, 汤恢煊, 吕新生

(中南大学湘雅医院 普通外科, 湖南长沙 410008)

摘要:目的 探讨低分子量肝素(LMWH)预防 ERCP 术后急性胰腺炎发生的作用。方法 将60例患者随机分成 ERCP 组(E组)和 ERCP 术前 LMWH 预处理组(H组),每组30例。观察 ERCP 术后患者的腹痛程度,血清淀粉酶(AMS),内毒素(ET),一氧化氮(NO)、白细胞介素6(IL-6)等生化指标以及 B 超下胰腺形态学变化;观察 H 组术前术后的凝血功能变化。结果 E 组腹痛症状加重者5例(16.7%,5/30),明显高于 H 组(0,0/30)($P < 0.05$)。两组患者术前各项生化指标水平均无显著差异($P > 0.05$),术后4h、24h E 组血清 ET 和 AMS 水平明显高于 H 组($P < 0.05$),24h 达高峰;E 组血清 NO 水平明显低于 H 组($P < 0.05$);E 组各时点 IL-6 水平明显高于 H 组(均 $P < 0.05$)。B 超下 E 组1例胰腺有急性炎性改变,H 组无凝血功能变化。结论 LMWH 能预防或减轻 ERCP 术后胰腺急性炎症的发生,是一种简便、经济而安全的方法。其机制可能是通过改善微循环、降低炎症介质水平来实现的。

关键词:急性胰腺炎/预防;经内镜逆行性胰胆管造影;低分子量肝素

中图分类号: **文献标识码:** A

Clinical study on the prevention of acute pancreatitis after ERCP with low molecular weight heparin

HU Guo-huang, DUAN Lian, ZHOU Jun, TANG Hui-huan, LU Xinsheng

(Department of General Surgery, Xiang Ya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

Abstract: Objective To explore whether low molecular weight heparin (LMWH) could prevent acute pancreatitis after ERCP and its clinical significance. **Methods** Sixty patients were randomly divided into 2 groups (30 in each group): ERCP group (E group), LMWH prevention group (H group). Changes of abdominal pain, biochemical parameters of amylase (AMS), endotoxin (ET), interleukin-6 (IL6), nitric oxide (NO) and pancreatic morphology under ultrasonography between the two groups were investigated. Changes of coagulation function in H group before and after ERCP were also studied. **Results** Abdominal pain of 5 patients in E group (16.7%) was aggravated, but none of H group. There were no significant differences in the values of biochemical parameters and pancreatic morphology between the two groups before ERCP. The values of AMS, ET in E group were significantly higher at 4h and 24h after ERCP than those of H group ($P < 0.05$); meanwhile the values of NO in H group were significantly higher at 4h and 24h than those of E group ($P < 0.05$). The values of IL6 in E group were significantly higher after ERCP than those of H group at all time points ($P < 0.05$). One patient in E group had acute inflammatory change of pancreas under ultrasonography. No obvious change of coagulation function was observed after ERCP in H group ($P > 0.05$). **Conclusions** LMWH therapy may prevent or reduce the occurrence of acute pancreatitis in those who undergo ERCP by improving microcirculation and reducing the release of inflammatory mediators, and is a simple, economic and safe method.

Key words: Acute Pancreatitis/prev; ERCP; Low Molecular Weight Heparin

CLC number: **Document code:** A

收稿日期:2006-08-11; 修订日期:2006-09-25。

作者简介:胡国潢,男,湖南衡阳人,中南大学湘雅医院副主任医师,主要从事肝胆胰外科方面的研究。

通讯作者:胡国潢 E-mail:prohgh@21cn.com。

作为一种重要的检查和治疗措施,内镜逆行胰胆管造影(ERCP)在胆胰疾病诊治中有着不可替代的作用,但术后主要并发症之一的急性胰腺炎^[1]发生率较高,而多次插管显影和操作时间过长时其发生率更高^[2]。因此,如何有效地降低其发生率,减轻病情,提高诊断及治疗效果倍受关注。我科动物实验^[3]已经证实低分子量肝素(LMWH)可有效预防ERCP术后急性胰腺炎的发生。笔者在实验研究的基础上,随机前瞻性地探讨LMWH预防ERCP术后急性胰腺炎的发生机理及临床意义,以期为今后广泛的临床应用提供理论基础。

1 材料和方法

1.1 分组

60例患胆胰疾病欲行ERCP的住院患者,男36例,女24例;年龄19~69(平均46.6)岁。胆道结石38例,胆管肿瘤12例,硬化性胆管炎4例,十二指肠乳头旁憩室6例。将此60例病人随机分成2组:ERCP组(E组,30例)和ERCP术前LMWH预处理组(H组,30例)。E组男17例,女13例;平均年龄46.2岁。胆道结石19例,胆管肿瘤6例,硬化性胆管炎3例,十二指肠乳头旁憩室2例。H组男19例,女11例;平均年龄46.9岁。胆道结石18例,胆管肿瘤7例,硬化性胆管炎1例,十二指肠乳头旁憩室4例。两组病例在年龄、性别和疾病分布方面差异无显著性($P > 0.05$)。E组只行ERCP,未预防性使用LMWH;H组术前预防性使用LMWH(术前30min肌注LMWH100U/kg)后行ERCP。

所有选取病人均无出血性疾病史、血透史、LMWH过敏史,术前胰腺B超无急性炎症表现,妊娠或哺乳期患者排除在外。

1.2 术前准备

所有行ERCP患者术前签订知情同意书,告知术前将肌注镇静镇痛药物,H组患者告知注射LMWH并取得患者同意。术前行碘过敏实验(阴性者使用泛影葡胺,阳性者使用优维显)。术前24h抽取外周静脉血4mL测淀粉酶(AMS),内毒素(ET),白细胞介素6(IL-6),一氧化氮(NO)水平及凝血功能,禁食6h以上,术前30min肌注654-2

10mg,安定10mg,度冷丁50mg,H组病人同时肌注LMWH(100U/kg),1%利卡因作咽部黏膜麻醉。

1.3 ERCP操作

JF-240型电子十二指肠镜插入十二指肠降部,找到乳头开口,将造影管插入后注入38%泛影葡胺使胰管、胆道显影(X线透视下),确保胰管显影不超过3次,控制造影剂推注速度,使压力不至于过大。

1.4 观测项目及方法

术后常规禁食24h,并予以输液、制酸、抗炎等治疗。两组患者均在术后4,24,48h静脉抽血检测AMS,ET,IL-6,NO水平,术后24h胰腺B超及询问病人有无腹痛加重(术前无上腹疼痛而术后有腹痛,或术前有上腹疼痛而术后明显加重判断为腹痛加重),H组术后48h静脉抽血检测凝血功能。

血清AMS由日立7170A全自动生化分析仪测定。凝血功能用法国STAR全自动凝血仪采用比浊法测定凝血酶原时间(PT)、部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)和国际敏感指数(INR)。ET检测的鲎试剂盒购自上海市医学化验所,参照说明书操作。IL-6测用的双抗体夹心ELISA试剂盒购自深圳晶美生物工程公司,参照说明书操作。血清NO试剂盒购自南京建成生物工程有限公司,参照说明书操作。B超由2位B超室专科医师共同诊断。

1.5 统计学处理

所有计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内同一指标不同时间点比较,用配对 t 检验,组间相同时间点同一指标比较采用两个样本的 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 认为有统计学意义,全部资料的统计学分析均采用SPSS 10.0 for Windows统计软件在计算机上分析完成。

2 结果

2.1 腹痛加重发生率

E组腹痛症状加重者5例(16.7%,5/30),而H组无明显腹痛加重病例(0,0/30),E组发生率明显高于H组($P < 0.01$)。

2.2 血清AMS,ET,IL-6,NO水平

术前24h E组和H组的血清AMS,ET,IL-6,

NO 水平比较无明显差异 ($P > 0.05$) (表1)。术后 4, 24h E 组血清 AMS, ET 水平均明显高于 H 组 (均 $P < 0.05$), E 组血清 NO 水平明显低于 H 组 ($P < 0.05$); 术后 48h E 组与 H 组的血清 AMS, ET 水平比较差异无显著性 ($P > 0.05$)。H 组各时点的 IL-6 均显著低于 E 组 ($P < 0.05$), 但仍高于术前水平 (表2)。

表1 E 组和 H 组术前血清 AMS, ET, IL-6, NO 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	AMS	ET	IL-6	NO
		(U/L)	(EU/mL)	(ng/L)	($\mu\text{mol/L}$)
E 组	30	16.32 ± 4.78	0.14 ± 0.05	16.38 ± 3.42	92.35 ± 20.93
H 组	30	16.47 ± 5.12	0.12 ± 0.04	17.01 ± 3.94	90.67 ± 19.65
P 值		$P > 0.05$	$P > 0.05$	$P > 0.05$	$P > 0.05$

表2 E 组和 H 组术后 4, 24, 48h 血清 AMS, T, IL-6, NO 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	E 组			H 组		
	术后 4h	术后 24h	术后 48h	术后 4h	术后 24h	术后 48h
AMS(U/L)	179.26 ± 24.72	216.75 ± 102.04	73.64 ± 21.47	104.63 ± 12.88 [†]	131.42 ± 82.27 [†]	69.34 ± 18.03
ET(EU/mL)	0.21 ± 0.12	1.28 ± 0.45	0.17 ± 0.11	0.15 ± 0.09 [†]	0.17 ± 0.11 [†]	0.17 ± 0.09
IL-6(ng/L)	87.64 ± 20.32	102.37 ± 24.56	44.39 ± 7.84	21.65 ± 4.23 [†]	24.32 ± 5.67 [†]	29.64 ± 5.68 [†]
NO($\mu\text{mol/L}$)	52.56 ± 12.44	48.73 ± 38.78	80.15 ± 17.37	82.37 ± 15.64 [†]	79.64 ± 15.45 [†]	84.54 ± 16.78

注: † 与 E 组比较, $P < 0.05$

2.3 凝血功能

H 组术前 24h 和术后 48h 的 PT, APTT, FIB, INR 均无显著性差异 ($P > 0.05$) (表3)。

表3 H 组术前 24h 和术后 48h 血 PT, APTT, FIB, INR 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间	n	PT(s)	APTT(s)	FIB(g/L)	INR
术前 24h	30	13.37 ± 0.49	32.91 ± 5.16	3.62 ± 1.37	1.10 ± 0.03
术后 48h	30	13.25 ± 0.56	30.51 ± 3.52	3.25 ± 1.22	1.10 ± 0.12
P 值		$P > 0.05$	$P > 0.05$	$P > 0.05$	$P > 0.05$

2.4 胰腺 B 超检查

E 组 5 例腹痛症状加重患者之中, 有 1 例报告“急性胰腺炎, 水肿型”, 余 29 例报告与术前类似。H 组结果报告与检查前结果类似, 无急性胰腺炎表现。

3 讨论

ERCP 可引起一些并发症, 其中急性胰腺炎是主要而难以避免的并发症之一, 其发生率可达 5.8%^[1]。研究^[4]认为, ERCP 引起术后急性胰腺炎的原因有以下可能: (1) 反复插管损伤乳头及胰管括约肌, 引起乳头痉挛、水肿而导致胰液引流受阻及胰管内压升高; (2) 过多、过快注入造影剂使胰

管过度充盈造成管内高压, 损伤管壁上皮及腺泡; (3) 造影剂的毒性作用; (4) 胆汁和十二指肠内容物激活胰酶致胰管的实质性破坏, 从而产生自身消化作用; (5) 伴有奥狄 (Oddi) 括约肌功能紊乱、括约肌肥厚或纤维化; (6) 应用预备性切开; (7) 胰腺本身有疾病; (8) 感染因素, 如造影导管消毒不严; (9) EST 时误伤或过度灼伤胰管开口及周围黏膜等。虽然 ERCP 后引起的胰腺炎大多为轻度, 但有少数可发展为重度, 甚至威胁患者的生命。因此, 近年有很多学者^[5]进行了预防性措施的探讨, 发现 ERCP 术后急性胰腺炎的部分因素是可以避免的, 如勿过快或过多注入造影剂、注射时压力不要过高、严格消毒、提高操作技能、预防性应用药物等。对药物的研究^[6]发现, 生长抑素及其类似物奥曲肽能抑制胰腺分泌、松弛奥狄括约肌, 从而减轻胰管内造影剂注射引起的胰腺损害, 阻碍胰腺的自身消化, 对 ERCP 术后急性胰腺炎的发生有一定的预防作用, 但费用较昂贵, 会增加患者的医疗费用。因此, 有必要寻求价廉、有效的药物。

LMWH 分子量小, 其平均分子量 4 000 ~ 6 000 Da, 分子链短, 不能同时与 ATIII, IIa 因子结合, 不会加速 ATIII, IIa 因子抑制, 比普通肝素抗血栓形成的

作用强,出血危险小。LMWH可保护血管内皮细胞,维持内皮细胞的完整,增加微循环稳定性;同时通过溶栓和抗血栓作用,抑制微血栓的形成,维持微血管血流通畅。实验研究表明,急性胰腺炎存在着微循环障碍^[7-8],改善胰腺微循环能减轻胰腺的炎症程度^[9]。因此,使用LMWH可望改善胰腺的微循环,预防ERCP后急性胰腺炎的发生。本研究结果提示,ERCP后4h和24h,H组ET水平明显低于E组,而H组NO水平明显高于E组,与以往我科的动物实验研究结果^[3]一致。ET是一种强有力的血管收缩因子,NO是较强的血管舒张因子,ET/NO值的大小决定着血管的收缩或舒张。本研究表明,H组与E组比较,ET水平下降,而NO水平增加,ET/NO值降低,胰腺血管舒张,从而可改善胰腺微循环,预防急性胰腺炎发生。但值得注意的是,ERCP后48h,E组的ET/NO水平已经下降到与H组无明显差别,但仍较术前为高,这可能与术后抗炎药物的应用有关。

近年有研究^[10]表明急性胰腺炎是单核-巨噬细胞系统过度产生和释放大炎症介质进入全身循环引起的,IL-6是这些炎症介质中的一种,也是预测急性胰腺炎预后的最有用的参数。本研究结果显示,H组与E组比较,ERCP后4h和24h,IL-6和血清AMS降低,与我科的动物实验结果^[3]一致。H组与E组比较,胰腺B超提示急性胰腺炎的发生减少,症状加重发生率下降,急性胰腺炎发生率下降。提示预防性使用LMWH还能降低炎症介质IL-6水平,减轻炎症,从而降低急性胰腺炎发生率。但是,术后48h H组与E组的AMS水平无显著差异,这可能是由于胰AMS是一种小分子蛋白,进入血液循环后一般能在48h后经肾脏清除。IL-6血浆中的半衰期不到1h,有炎症刺激时能持续分泌,本研究中ERCP术后各时点H组的IL-6水平显著低于E组,这可能是由于LMWH的应用抑制了炎症的进程。本研究中H组患者的凝血功能在LMWH治疗前后无明显差别,临床上也未出现出血性并发症。说明使用LMWH是安全的,不会引起出血倾向。

综上所述,LMWH可以预防或减轻ERCP术后胰腺急性炎症的发生,这可能是通过改善胰腺微循环,减少炎症介质的释放来实现的。本法是一种简便、经济而安全的方法。

参考文献:

- [1] Hellmig S, Folsch UR. Pharmacological prevention of post-ERCP pancreatitis - An everlasting dream? [J]. *Liver Dis*, 2006, 38(8):596-598.
- [2] 胡国潢,汤恢焕,孙维佳. 内镜腹腔镜联合治疗胆囊结石并胆总管结石[J]. *中华消化内镜杂志*, 2003, 20(2):133-134.
- [3] 范钦桥,吕新生,范立桥. 低分子量肝素预防ERCP后急性胰腺炎的实验研究[J]. *中国普通外科杂志*, 2003, 11(3):175-177.
- [4] Cheng CL, Sherman S, Watkins JL, *et al.* Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective multicenter study [J]. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101(1):139-147.
- [5] Moreto M, Zaballa M, Casado I, *et al.* Transdermal glyceryl trinitrate for prevention of post ERCP pancreatitis: a randomized double-blind trial. [J] *Gastrointest Endosc*, 2003, 57(1):1-7.
- [6] Andriulli A, Leandro G, Niro G, *et al.* Pharmacological treatment can prevent pancreatic injury after ERCP: a meta-analysis. [J]. *Gastrointest Endosc*, 2000, 51(1):1-7.
- [7] Cuthbertson CM, Christophi C. Disturbances of the microcirculation in acute pancreatitis [J]. *Br J Surg*, 2006, 93(5):518-530.
- [8] Ploch JA, Schmidt J, Anderson SE, *et al.* Contrast-enhanced computed tomography in acute pancreatitis: does contrast medium worsen its course due to impaired microcirculation? [J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2005, 390(2):156-163.
- [9] Gao HK, Zhou ZG, Chen YQ, *et al.* Expression of platelet endothelial cell adhesion molecule-1 between pancreatic microcirculation and peripheral circulation in rats with acute edematous pancreatitis [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2003, 2(3):463-466.
- [10] Chen CC, Wang SS, Tsay SH, *et al.* Effects of gabexate mesilate on serum inflammatory cytokines in rats with acute necrotizing pancreatitis [J]. *Cytokine*, 2006, 21, 33(2):95-99.