

重症急性胰腺炎的区域动脉灌注治疗研究进展*

涂巧丽 张世龙 石 斌[△]

(兰州大学研究生第一临床医学院 甘肃 兰州 730000)

摘要:重症急性胰腺炎以其复杂的病理生理过程,病情变化快,导致其虽然经历了非手术治疗,早期手术,手术非手术并重,个体化综合治疗等几个阶段后,其死亡率仍然高达 22.7%。近年来动脉灌注越来越多地运用于重症急性胰腺炎,为了临床更好地把动脉灌注运用于重症急性胰腺炎,查阅国内外近年来区域动脉灌注治疗胰腺炎的文章,了解动脉灌注治疗重症急性胰腺炎的适应症、时机以及常用药物的选择,为动脉灌注寻找更好的给药时机提供一定的依据。

关键词 重症急性胰腺炎 区域动脉灌注

中图分类号 R576 文献标识码 A 文章编号:1673-6273(2012)08-1583-03

Advances in Management of Continuous Regional Arterial Infusion
Treating Severe Acute Pancreatitis*TU Qiao-li, ZHANG Shi-long, SHI Bin[△]

(The first clinical medical school of graduate school of lanzhou university)

ABSTRACT: Although going through many stages such as non-surgical treatment, early operation and individual comprehensive treatment, the mortality rate of Severe acute pancreatitis remains as high as 22.7% because of its complex pathophysiological process and rapidly changing condition. Since continuous regional arterial infusion is used in severe acute pancreatitis more frequently than before, in order to apply clinical arterial infusion to severe acute pancreatitis. Searching to the domestic and overseas articles about regional arterial infusion in the treatment of pancreatitis in recent years, in order to understand the indication, the timing and the choice of drugs commonly used of the treatment of severe acute pancreatitis, a foundation of a better administration timing of the arterial infusion will be given great efforts to find.

Key words: Severe acute pancreatitis; Continuous regional arterial infusion

Chinese Library Classification(CLC): R576 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2012)08-1583-03

急性胰腺炎是一种常见的急腹症之一,其发病率逐年增高。据统计,美国急性胰腺炎发病率从 0.015%增加至 0.042%^[1]。重症急性胰腺炎是指并发器官衰竭和(或)局部并发症的急性胰腺炎,占整个急性胰腺炎的 10%~20%。重症急性胰腺炎以其复杂的病理生理过程,病情变化快,导致其虽然经历了非手术治疗,早期手术,手术非手术并重,个体化综合治疗等几个阶段后,其死亡率仍然高达 22.7%^[2]。

1 重症急性胰腺炎发病机制

近年研究认为,肠屏障破坏和胰腺微循环障碍对全身炎症反应综合征和多器官功能衰竭的发生发展起着非常重要的作用。肠屏障破坏时肥大细胞被激活,其释放 TNF- α 、组胺、白介素等一系列炎症因子^[3]。“炎症/抗炎症因子平衡学说”认为,在机体受到有害刺激时,炎症反应作为机体的保护机制被启动,释放促炎细胞因子,同时抗炎系统也被启动,释放抗炎细胞因子对炎症反应进行牵制调节。炎症和抗炎反应的平衡既能使机体有效抵御致病因素的侵袭,又能使炎症反应不至过度强烈而

损伤机体正常功能^[4]。在重症急性胰腺炎时由于损伤因子的刺激,促发机体初期炎症反应,机体产生大量内源性免疫因子,形成“瀑布效应”,引起机体失控性自我持续放大和自我破坏,最终导致全身炎症反应综合征的发生。如果全身炎症反应综合征持续强化,而机体的抗炎症细胞因子相对不足时,部分急性胰腺炎将向多器官功能衰竭综合征发展^[5,6]。在疾病的中后期,随着炎症的消退,抗炎反应成了优势反应。抗炎因子(如 IL-10、TGF- β 等)在抑制炎症反应的同时也抑制机体对病原体的免疫作用,特别是抑制细胞免疫功能,导致了所谓代偿性炎症反应综合征,即无免疫状态。这种无免疫反应状态使病人在急性胰腺炎中后期极易继发胰腺及全身感染,出现毒血症、菌血症,从而导致多器官功能衰竭的发生^[7]。

当胰腺分泌持续受刺激时会引起胰腺血流的增加,而胰腺分泌受抑制时会引起胰腺局部灌注的减少^[8]。由于胰腺血流量只占全身血流量的 0.8%,胰腺小叶内动脉及其分支无吻合,属于终末动脉,胰腺对缺血高度敏感。胰腺微循环障碍时,使得常规的静脉给药途径难以在胰腺能达到有效的血药浓度而疗效

* 基金项目:甘肃省科技计划(0805TCYA014);兰州大学医学基金(lzuyx200814)

作者简介:涂巧丽(1985-),硕士研究生,主要研究方向:胰腺疾病的基础与临床研究, E-mail:qiushui10000@163.com

[△]通讯作者:石斌, E-mail:joysb@sina.com

(收稿日期:2011-08-28 接受日期:2011-09-30)

不好^[9]。胰腺缺血缺氧时会加重胰腺腺泡细胞的损伤,缺血时血液流变学的异常和微血管痉挛,进而导致血胰屏障的破坏。Jan Schmidt 等^[8]通过改良的坏死性胰腺炎大鼠实验研究表明:在重症坏死性胰腺炎时,胰腺微循环灌注明显下降,6h 后下降至基线的 46.7%,毛细血管淤滞到达 38%。而毛细血管在血液和氧气交换中起可调的关键作用。毛细血管淤滞会进一步引起组织缺血缺氧,使得胰腺坏死的发生成为可能。当坏死不合并感染和器官衰竭时,其本身并不危及生命,当它合并感染时会增加器官衰竭的发生率。感染性坏死的发生发展取决于(1)胰腺内外的坏死程度(2)疾病持续的时间。有研究表明感染性坏死的发展与时间呈相关性,第 1 周胰腺坏死的发生率为 24%,第 2 周为 36%,第 3 周为 71%,第 4 周降至 47%。由此可见胰腺坏死感染的发生风险在前 3 周内随时间而增加,以后反而下降,所以预防坏死性感染的关键在前 3 周。而胰腺坏死感染是唯一明确的进行介入或手术治疗的指标^[10]。动脉灌注与全身给药相比有着明显的优势:①胰腺血流仅占全身血流的 8%,经静脉给药无法达到有效的血药浓度②动脉灌注可以进行动脉超选择灌注,针对性强,不经过肝脏的消除作用③动脉灌注药物可以以同等剂量的药物而在胰腺局部达到比静脉给药更高的浓度,可以减少用量,从而减轻药物的副作用,一般动脉灌注药物局部药物浓度比静脉高 5-10 倍。④病变区新生的炎性小血管增多,有利于药物的分布,故而动脉灌注不失为一个理想的给药途径^[11]。经区域动脉所给的药物经过静脉回流至肝,代谢后进入体循环,再次进入胰腺组织,进行第二次治疗,提高了药物的有效利用度。

2 区域动脉灌注的适应症和时机选择

施红旗等认为凡是非手术治疗的患者都可应用该疗法,其适应症有:(1)胰腺炎早期行非手术治疗者:①轻型胰腺炎在非手术治疗过程中有重症化趋势。②非胆源性胰腺炎无合并感染。③胆源性胰腺炎无梗阻性黄疸、无胆囊炎和胆管炎者。④胆源性胰腺炎无梗阻性黄疸但合并胆囊炎和胆管炎者^[12]。多数研究表明区域动脉灌注疗法一般在重症急性胰腺炎发作后 72 小时内进行区域动脉灌注效果比较显著。但也有学者认为 48h 内行灌注效果更好。KAZUNORI TAKEDA 经研究发现 48 小时内行 CRAI 与 48 小时行持续区域动脉灌注,其死亡率分别为 11.9%和 23.6%^[13]。

3 区域动脉灌注的常用药物选择

由于重症急性胰腺炎时存在胰腺微循环障碍和血胰屏障的破坏,因此并非所有药物经灌注后都能达到有效的治疗浓度。应该选择能够有效穿透血胰屏障的药物进行灌注。

3.1 胰酶抑制剂

重症急性胰腺炎时,胰腺分泌受刺激,引起胰酶的大量释放,导致胰腺的“自身消化”。应用胰酶抑制剂能够抑制胰酶的释放,减轻胰腺局部的自身消化,延缓病情的发展,从而改善重症急性胰腺炎患者的预后。常用的胰酶抑制剂有甲磺酸萘莫司他、乌司他丁、生长抑素、5-FU、甲磺酸加贝酯等。其中以萘莫司他较为常用。萘莫司他动脉灌注给药浓度为静脉给药的 5 倍,而甲磺酸加贝酯动脉灌注给药局部浓度为静脉给药的 32

倍^[14]。5-氟尿嘧啶通过干扰 DNA 和 RNA 的合成,改变 DNA 的稳定性,引起 DNA 断裂,导致细胞凋亡,从而抑制胰腺腺泡细胞合成和分泌胰淀粉酶和胰蛋白酶。持续动脉灌注奥曲肽能更好地抑制胰液的分泌功能,降低胰酶活性,使胰腺能处于休息状态,阻止局部病变甚至全身病变的进一步恶化。

3.2 抗生素

胰腺炎的早期,发生全身炎症反应以及代偿性抗炎反应,产生大量的炎症介质和细胞因子,在此阶段运用抗生素可能作用不大。胰腺组织本身并无感染,只是在病情发展的过程中,由于胰腺动脉灌入或静脉流出受阻,胰腺微血管缺血缺氧性收缩,导致肠道低血压,进一步导致胰腺坏死伴脓肿,使得急性水肿性胰腺炎发展为急性坏死性胰腺炎。胰腺感染坏死 40%-70%来自急性坏死性胰腺炎^[15]。无菌性坏死一般无需运用抗生素,只有当坏死合并感染时才需要使用。影响急性坏死性胰腺炎预后的因素有:胰腺坏死程度、胰周炎症程度、器官衰竭及胰腺坏死继发感染,其中感染性并发症是造成高死亡率的重要原因。近年文献报道 35%-70%的急性坏死性胰腺炎患者伴有感染性坏死,并且感染性坏死被认为是 25%死亡率的一个重要决定因素。感染性坏死的死亡率高于无菌性坏死^[10]。由于血胰屏障的存在,需要运用常用抗生素有:亚胺培南、氧氟头孢。James 研究表明亚胺培南与培氟沙星相比,其动脉灌注能有效降低感染性坏死的发生率,但是于死亡率无差异性。而亚胺培南和美罗培南相比无明显差异性^[16]。

3.3 改善微循环药

血循环障碍出现在急性胰腺炎早期,血液流变学异常和微血管痉挛,导致胰腺腺泡细胞钙超载介导胰腺缺血性损伤,从而介导急性胰腺炎发展为重症急性胰腺炎^[17]。在轻型急性胰腺炎时胰腺灌注增加,而在坏死性胰腺炎时胰腺微循环损伤,从而导致胰腺腺泡细胞损伤加重,这形成了通过改善微循环来阻止腺泡损伤和死亡的治疗手段的基础。目前这类药广泛应用于临床和实验性胰腺炎中,常用的有:大黄、654-2、复方丹参、地塞米松、低分子肝素等。目前研究发现改善微循环药物治疗 SAP 有效,对胰腺的保护机制可能与降低胰酶、减少炎症介质、保护胰腺细胞、保护胃肠道以及减少或治疗 SAP 并发其他器官功能障碍等有关^[18]。

3.4 激素类

地塞米松是一种非特异性的炎症拮抗剂,能够作用于多种炎症介质。同时还可提高血管张力,维持血压,还有利于维持血容量。应用地塞米松动脉灌注,可以增加局部的血流灌注,改善胰腺局部的微循环,从而增加机体的对抗应激的能力,调整应急时机体的状态。复方丹参能使已经上升的红细胞聚集性下降,改善红细胞的变形性,同时显著改善血液粘性特别是低剪切率下的表观粘度^[19]。Lu xin-shen 等研究表明低分子肝素能够减少血清 TNF- α 的产生,从而抑制炎症瀑布的产生,同时能够减少内皮素-1 的产生,改善微循环,同时具有抗栓作用减少胰腺微血栓的形成^[20]。

4 展望

虽然目前人们对于重症急性胰腺炎的发病机制和病情进展仍不清楚,但是随着研究的不断深入以及各种医疗技术的发展

展,动脉灌注将会越来越广泛的应用于临床。对于动脉灌注时机和药物的选择需要更多的研究支持。目前缺乏大规模的随机动物实验和临床研究,因此迫切需要加强该方面的研究。目前应用较多的是抗生素和蛋白酶抑制剂联合灌注,对于抑制胰腺分泌,减少胰腺坏死的感染率及多种并发症有一定效果,但对于降低死亡率无显著效果。对于是否预防性应用抗生素预防感染性坏死,目前尚存在争议,尚需要大规模随机动物实验和临床研究的支持。在临床治疗的过程中,动脉灌注可以联合多种治疗手段,把对胰腺分泌的刺激控制在亚临床水平,以达到减少SIRS、MODS、院内感染和病死率的目的,如持续血液滤过、腹腔镜技术、内镜、肠内营养、清创术等。通过多种治疗手段共同减少重症急性胰腺炎并发症的发生,降低死亡率。

参考文献(References)

- [1] 李兆申. 急性胰腺炎治疗研究进展—从外科手术到介入治疗[J]. 中国现代普通外科进展, 2009, 12(12):1013
Li Zhao-shen. Progress in acute pancreatitis treatment—from surgery to interventional treatment [J]. Chinese Journal Of Current Advances In General Surgery, 2009,12(12):1013
- [2] 谭黄业, 樊献军. 重症急性胰腺炎微创治疗研究进展[J]. 西南国防医药, 2007, 17(5):671
Tan Huang-ye, Fan Xian-jun. Development of treatment of severe acute pancreatitis by micro-traumatic operations [J]. Medical Journal Of National Defending Forces In Southwest China, 2007, 17(5):671
- [3] 鲁润鹏, 韩志鹏. 急性重症胰腺炎的发病机制及治疗进展 [J]. 国际医药卫生导报, 2009, 15(7):119
Lu Run-peng, Han Zhi-peng. Pathogenesis and advancement in treatment of acute and severe pancreatitis[J]. International Medicine & Health Guidance News, 2009, 15(7):119
- [4] 崔乃杰, 崔乃强. 重视重症急性胰腺炎的起始充分治疗[J]. 中国危重病急救医学杂志, 2009, 21(2):67-68
Cui Nai-jie, Cui Nai-qiang. Initial full treatment for severe acute pancreatitis[J]. Chinese Critical Care Medicine, 2009, 21(2):67-68
- [5] 崔润林, 王华力, 高风云等. 5-Fu 治疗急性胰腺炎的初步观察[J]. 实用内科杂志, 1983, 3 (5):246
Cui Run-lin, Wang Hua-li, Gao Feng-yun, et al. The preliminary observations of 5-Fu treatment of acute pancreatitis [J]. Journal of Practical Internal Medicine, 1983, 3 (5):246
- [6] 谭下宇. 5-Fu 配合腹腔引流治疗急性胰腺炎的初步体会[J]. 中华医学杂志, 1985, 65 (12):757
Tan Xia-yu. Preliminary experience of treatment of acute pancreatitis with 5-Fu and peritoneal drainage[J]. Chinese Medical, 1985, 65 (12): 757
- [7] 黄兴兰, 陈晓理, 吴浩等. 激素对急性胰腺炎大鼠血中细胞因子的影响及其意义[J]. 华西医学, 2001, 16 (1):100-102
Huang Xing-lan, Chen Xiao-li, Wu Hao, et al. Influence and Significance of Cortisone on Cytokine in Rat's Blood with Acute Pancreatitis [J]. West China Medical Journal, 2001, 16 (1):100-102
- [8] Jan Schmidt, M.D.,* Dorothea Ebeling, M. D.,* Eduard Ryschich, M. D., et al. Pancreatic Capillary Blood Flow in an Improved Model of Necrotizing Pancreatitis in the Rat[J]. J Surg Res, 2002, 106(2):335-341
- [9] Klar E, Schrott W, Foitzik T, et al. Impact of Microcirculatory Flow Pattern Changes on the Development of Acute Edematous and Necrotizing Pancreatitis in Rabbit Pancreas [J]. Dig Dis Sci, 1991, 39(12): 2639-2644
- [10] Bettina M. Rau, M.D. Outcome determinants in acute pancreatitis[J]. The American Journal of Surgery, 2007, 194:39-44
- [11] 钱祝银, 苗毅, 刘训良, 等. 重症急性胰腺炎区域灌注治疗研究进展 [J]. 中国现代普通外科进展, 2003, 6(1):4-6
Qian Zhu-yin, Miao-Yi, Liu Xun-liang, et al. Application of local arterial infusion for acute necrotizing pancreatitis[J]. Chinese Journal Of Current Advances In General Surgery, 2003, 6(1):4-6
- [12] 施红旗, 张启瑜, 周蒙滔. 重症急性胰腺炎的区域动脉灌注治疗[J]. 肝胆胰外科杂志, 2003, 15(2):74-75
Shi Hong-qi, Zhang Qi-yu, Zhou Meng-tao. Treatment of Severe acute pancreatitis with regional arterial infusion Journal [J]. Of Hepatopancreatobiliary Surgery[J]. 2003, 15(2):74-75
- [13] Takada K, Matsuno S, Ogawa M, et al. Continuous regional arterial infusion (CRAI) therapy reduces the mortality rate of acute necrotizing pancreatitis: results of a cooperative survey in Japan[J]. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2001, 8(3):216-220
- [14] Ino Y, Arita Y, Akashi T, et al. Continuous regional arterial infusion therapy with gabexate mesilate for severe acute pancreatitis[J]. World J Gastroenterol, 2008, 14(41):6382-6387
- [15] Takeo Yasuda, Takashi Ueda, Yoshifumi Takeyama, et al. Treatment strategy against infection: clinical outcome of continuous regional arterial infusion, enteral nutrition, and surgery in severe acute pancreatitis[J]. J Gastroenterol, 2007, 42(8):681-689
- [16] James D Shelton. Antibiotics in acute necrotising pancreatitis [J]. The Lancet, 2008, 371: 1072-1072
- [17] Zong-Guang Zhou, You-Dai Chen, Wei Sun, et al. Pancreatic micro-circulatory impairment in experimental acute pancreatitis in rats[J]. World J Gastroenterol, 2002, 8(5):933-936
- [18] 王婧, 阴赓宏等. 大黄类药物治疗重症急性胰腺炎的进展[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2005, (12):5
Wang Jing, Yin Cheng-hong, et al. The advances of treatment of severe acute pancreatitis with dahuang Chinese Journal Of Integrated Traditional And Western Medicine In Intensive and Critical Care, 2005, (12):5
- [19] 严律南, 张肇达, 韦靖江, 等. 丹参对实验性急性坏死性胰腺炎的疗效及对血液流变学的影响[J]. 华西医学, 1991, 6(3):333
Yan lv-nan, Zhang Zhao-da, Wei Jing-jiang, et al. The influence of salvia on the treatment and andhemorheology of acute necrotizing pancreatitis[J]. West China Medicine Journal, 1991, 6(3):333
- [20] Lu Xin-Sheng, Qiu Fu, Li Jie-Qin, et al. Low Molecular Weight Heparin in the Treatment of Severe Acute Pancreatitis: A Multiple Centre Prospective Clinical Study[J]. Asian J Surg, 2009, 32(2):89-94