

- of regulatory T cells[J]. *Cell Biosci*, 2011, 1(1):20.
- [17] Gagliani N, Gregori S, Jofra T, et al. Rapamycin combined with anti-CD45RB mAb and IL-10 or with G-CSF induces tolerance in a stringent mouse model of islet transplantation[J]. *PLoS One*, 2011, 6(12):e28434.
- [18] Andolfi G, Fousteri G, Rossetti M, et al. Enforced IL-10 Expression Confers Type 1 Regulatory T Cell (Tr1) Phenotype and Function to Human CD4⁺ T Cells[J]. *Mol Ther*, 2012, 20(9):1778-1790.
- [19] Tsirigotis P, Qr R, Resnick IB, et al. Immunotherapeutic approaches to improve graft-versus-tumor effect and reduce graft-versus-host disease[J]. *Immunotherapy*, 2012, 4(4):407-424.
- [20] Leventhal J, Huang Y, Xu H, et al. Novel regulatory therapies for prevention of Graft-versus-host disease[J]. *Bio Med Central Medicine*, 2012, 10:48.
- [21] Michael M, Shimoni A, Nagler A. Recent compounds for immunosuppression and experimental therapies for acute graft-versus-host disease[J]. *Isr Med Assoc J*, 2013, 15(1):44-50.
- [22] Hippen KL, Riley JL, June CH, et al. Clinical perspectives for regulatory T cells in transplantation tolerance[J]. *Semin Immunol*, 2011, 23(6):462-468.
- [23] Holler E, Roncarolo MG, Hintermeier-Knabe R, et al. Prognostic significance of increased IL-10 production in patients prior to allogeneic bone marrow transplantation[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2000, 25(3):237-241.
- [24] Weston LE, Geczy AF, Briscoe H. Production of IL-10 by alloreactive sibling donor cells and its influence on the development of acute GVHD[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2006, 37(2):207-212.
- [25] Lin MT, Storer B, Martin PJ, et al. Genetic variation in the IL-10 pathway modulates severity of acute graft-versus-host disease following hematopoietic cell transplantation; synergism between IL-10 genotype of patient and IL-10 receptor beta genotype of donor[J]. *Blood*, 2005, 106(12):3995-4001.
- [26] Gómez-Almaguer D, Gómez-Peña A, Jaime-Pérez JC, et al. Higher doses of CD34⁺ progenitors are associated with improved overall survival without increasing GVHD in reduced intensity conditioning allogeneic transplant recipients with clinically advanced disease [J]. *J Clin Apher*, 2013, 28(5):349-355.
- [27] Liga M, Triantafyllou E, Tiniakou M, et al. High alloreactivity of low-dose prophylactic donor lymphocyte infusion in patients with acute leukemia undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation with an alemtuzumab-containing conditioning regimen[J]. *Biol Blood and Marrow Transplant*, 2013, 19(1):75-81.
- [28] Bacchetta R, Gregori S, Serafini G, et al. Molecular and functional characterization of allogeneic antigen-specific anergic T cells suitable for cell therapy[J]. *Haematologica*, 2010, 95(12):2134-2143.

(收稿日期:2013-08-28 修回日期:2013-11-05)

· 综 述 ·

低分子肝素治疗重症急性胰腺炎研究进展

田时静 综述, 周发春[△] 审校

(重庆医科大学附属第一医院重症医学科 400016)

关键词: 重症; 胰腺炎; 低分子肝素

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.05.045

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)05-0625-03

低分子肝素(low molecular weight heparin, LMWH)是相对分子质量为 $(2\sim 10)\times 10^3$ 的混合物,由普通肝素酶解或化学降解的方法得来,其抗凝血作用显著,相对普通肝素具有皮下注射吸收好、生物利用度高、抗血栓作用强、不良反应少、不需实验室监测等优势。因此,LMWH被广泛用于心血管内科抗凝、预防深静脉血栓形成等。目前研究发现其除了抗凝血、抑制血小板聚集等作用外,还具有改变血液流变性、抗炎、调节细胞凋亡、调节脂代谢等作用,使其临床应用的适应证不断扩大^[1]。重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)的发病机制除了自身消化作用及过度的全身炎症反应外,目前认为,胰腺微循环障碍、腺泡细胞凋亡、高脂血症等在SAP的发生、发展中也起到了不可估量的作用^[2]。临床上针对胰腺炎的有效治疗方式虽多,但SAP的病死亡率仍高达22.7%^[3]。现有大量基础试验及临床研究表明,SAP时LMWH的应用可改善

SAP患者的预后、提高生存率,本文就LMWH在SAP中治疗作用的研究现状从基础到临床两个方面作一综述。

1 基础研究

1.1 LMWH改善胰腺微循环 微循环障碍是SAP的启动因子和持续损伤因子^[4], Qiu等^[5]用LMWH治疗急性坏死性胰腺炎大鼠,24h后观察到LMWH治疗组的胰腺血管内皮损伤较轻,且血管内微血栓显著少于非治疗组,3d存活率LMWH治疗组(87.5%)明显高于非治疗组(25.0%)。这提示LMWH可以通过抑制胰腺炎症时血管内微血栓形成从而改善预后。刘立涛等^[6]在大鼠SAP模型中通过测定胰腺微循环血流量及血流速度评价胰腺微循环血流情况,发现30min、6h后LMWH治疗组胰腺微循环较非治疗组有明显改善,而12h后肝素治疗组胰腺微循环无明显改善。表明LMWH早期应用(6h内)效果好。

最新研究认为,在胰腺炎早期阶段,血管活性物如血小板活化因子(platelet activating factor,PAF)、内皮素-1(endothelin-1,ET-1)、一氧化氮(nitric oxide,NO)等大量激活,并参与了SAP时微动脉痉挛、渗出及出血坏死^[7]。ET-1、ET/NO比值影响并参与调节胰腺血管舒缩,调节失衡是急性胰腺炎向重症发展的一个重要促进因素^[8]。王湘英等^[9]发现,SAP大鼠门脉血PAF、ET-1/NO浓度均有升高,分别于0、6、12及18h给予LMWH治疗,所有组PAF、ET-1/NO(E/N)浓度较对照组降低,透射电镜观察治疗组大鼠胰腺微血栓少见;其中0.6h治疗组PAF、ET-1/NO浓度低于12、18h组。表明LMWH可能通过抑制PAF、ET-1/NO浓度发挥抗血栓作用,从而改善胰腺微循环,降低胰腺病理损害,早期干预(6h内)较晚期干预效果更好。也有研究发现,肝素可通过降低SAP血管内皮生长因子水平从而减轻胰腺损害^[10]。

1.2 LMWH抑制SAP时炎症反应 SAP时炎症细胞的过度激活以及多种炎症因子发生瀑布样级联反应,引起SAP炎症扩散,从而导致全身炎症反应综合征、多器官功能障碍以致死亡^[11]。其中影响较大的有白细胞介素(interleukin,IL)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α ,TNF- α)、核因子- κ B(nuclear factor κ B,NF- κ B)等。Qiu等^[12]研究发现,SAP鼠血液中TNF- α 、IL-6、ET-1水平显著升高,4h后给予皮下注射LMWH干预治疗,发现LMWH治疗组血TNF- α 、IL-6、ET-1水平显著低于对照组,提示LMWH可以在一定程度上抑制SAP时炎症因子生成。张世龙等^[13]通过比较区域动脉灌注与静脉输注LMWH疗效中发现,两组血浆TNF- α 和IL-6水平在各时点均低于对照组,且区域动脉组降低程度大于静脉组。提示LMWH局部使用效果可能优于全身使用。

NF- κ B是一类主要参与炎症分子表达调控的转录因子,胰腺炎时能活化启动IL-6、TNF- α 等许多炎症因子基因表达^[14]。范钦桥等^[15]发现,LMWH治疗后胰腺组织NF- κ B活性明显弱于对照组,治疗组血IL-6水平、病死率明显低于非治疗组,提示LMWH可以通过抑制胰腺NF- κ B活性,从而抑制炎症因子生成,改善预后。

Wan等^[16]通过给予Ball/c小鼠皮下注射LMWH观察白细胞与内皮的相互作用及白细胞组织积聚,发现LMWH显著地减少了白细胞滚动、粘连和组织浸润,提示低分子肝素可能通过抑制白细胞细胞黏附活化而抑制炎症反应发生。

1.3 LMWH诱导SAP胰腺腺泡细胞凋亡 胰腺腺泡细胞对损伤的反应在评价疾病严重程度中起重要作用,轻症急性胰腺炎伴随广泛的胰腺腺泡细胞凋亡,SAP中胰腺腺泡细胞极少凋亡,从而推断,凋亡是对急性胰腺炎胰腺腺泡细胞的有利反应,因而降低胰腺炎的严重程度^[17]。范钦桥等^[18]在探讨LMWH治疗SAP的机制中发现,LMWH治疗组腺泡细胞凋亡指数明显高于SAP组,其血IL-6、血清淀粉酶水平、病死率较非治疗组明显改善,表明LMWH可以通过诱导SAP时胰腺腺泡细胞凋亡,减轻胰腺损害程度,改善预后。现有学者发现其诱导凋亡机制可能是通过抑制胰腺NF- κ B的活性,但其具体机制尚需进一步研究证实。

2 LMWH临床研究

SAP可引起一过性三酰甘油升高,内源性的高三酰甘油血症可使胰腺炎病理损害明显加重^[19]。Katopodis等^[20]在血液净化患者中发现,LMWH具有降低三酰甘油的作用,而其他的脂蛋白不受到影响。Berger等^[21]对5例HL-SAP患者持续静脉推注LMWH和胰岛素,全部患者血TG值降至2.8

mmol/L以下,无一例并发症和死亡发生。虽然这些都表明LMWH可能具有调节SAP患者血脂并改善其预后的作用,但目前都是案例报道,尚需大量的随机对照试验证实。

Qiu等^[22]观察到,常规治疗联合LMWH治疗组的IL-6、ET-6等炎症因子水平明显低于单纯常规治疗组,提示LMWH可通过降低SAP患者IL-6、ET-6等炎症因子水平,从而改善预后。张海定等^[23]在研究LMWH干预治疗SAP疗效及对血TNF- α 的影响中发现,LMWH治疗组患者血TNF- α 水平低于对照组,且其治愈率较对照组高,而病死率和并发症发生率较对照组低,表明LMWH可能通过减少炎症因子TNF- α 生成,从而有利于SAP治疗。

Lu等^[24]对LMWH治疗SAP疗效进行了多中心前瞻性临床研究,共纳入265例SAP患者,随机分为常规治疗组与常规治疗基础上加用LMWH治疗组,试验前两组所有的临床参数、实验室参数和CT评分两组差异无统计学意义($P>0.05$),连续给予LMWH治疗7d,结果发现治疗组临床症状改善率、APACHE II评分、CT评分、平均住院时间、手术率、多器官功能障碍发生率、病死率均明显降低,而凝血功能、血小板数目并未发现差异,2周内未出现出血并发症。Lu等^[25]也发现,内科综合治疗同时联合LMWH干预治疗,可降低SAP胰性脑病发生率,降低病死率。以上均说明LMWH联合内科综合治疗SAP是安全有效的,能明显改善患者预后,提高生存率。但目前试验病例数仍偏少,需大规模大样本临床试验进一步确认其疗效。

3 结 论

综上所述,目前大量的LMWH对SAP疗效的研究表明,LMWH可能通过改善微循环、调节炎症反应、调节腺泡细胞凋亡、调节脂代谢等途径在SAP发生、发展中发挥作用,但确切机制有待进一步研究证实。SAP时联合使用LMWH抗凝治疗能明显改善患者的预后、降低并发症发生率及病死率,而并不增加出血风险,有望成为SAP的一线治疗药物,但尚需要更大量的临床试验研究证实。对于LMWH具体给药时间,目前提倡早期应用(6h内),而具体给药剂量、给药次数、禁忌证以及安全性等问题,还有待于进一步探索。

参考文献:

- [1] 马艳,杨育红.低分子肝素的药理作用研究进展[J].中国误诊学杂志,2008,8(5):1207-1208.
- [2] 卢世云,潘秀珍.重症急性胰腺炎发病机制研究现状[J].世界华人消化杂志,2011,19(23):2421-2425.
- [3] 许爱平,李淑德.重症急性胰腺炎治疗研究进展[J].世界华人消化杂志,2010,18(3):213-216.
- [4] 卢义展,王湘英.微循环障碍在重症急性胰腺炎发病机制中的地位[J].中华胰腺病杂志,2010,10(2):144-146.
- [5] Qiu F,Lü XS,Huang YK.Effect of low molecular weight heparin on pancreatic micro-circulation in severe acute pancreatitis in a rodent model[J].Chin Med J(Engl),2007,120(24):2260-2263.
- [6] 刘立涛,滑志娟,程树杰,等.小剂量低分子肝素对重症急性胰腺炎大鼠胰腺微循环的影响[J].陕西医学杂志,2007,36(10):1289-1291.
- [7] Zhang XP,Li ZJ,Zhang J.Inflammatory mediators and microcirculatory disturbance in acute pancreatitis[J].Hepatobiliary Pancreat Dis Int,2009,8(4):351-357.

- [8] Zeng XH, Zhu SQ, Zhang XM, et al. Plasma endothelin and nitric oxide levels in patients with acute pancreatitis [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2002, 1(1): 140-142.
- [9] 王湘英, 卢义展, 张兴文, 等. 低分子量肝素对伴高脂血症急性坏死性胰腺炎大鼠 PA F、ET-1/NO 的影响[J]. *世界华人消化杂志*, 2012, 20(10): 856-860.
- [10] Li S, Chen X, Wu T, et al. Role of heparin on serum VEGF levels and local VEGF contents in reducing the severity of experimental severe acute pancreatitis in rats [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2012, 47(2): 237-244.
- [11] Sun B, Dong CG, Wang G, et al. Analysis of fatal risk factors for severe acute pancreatitis; a report of 141 cases [J]. *Zhonghua Wai Ke Zazhi*, 2007, 45(23): 1619-1622.
- [12] Qiu F, Lu XS, Huang YK. Protective effect of low-molecular-weight heparin on pancreatic encephalopathy in severe acute pancreatic rats [J]. *Inflamm Res*, 2012, 61(11): 1203-1209.
- [13] 张世龙, 涂巧丽, 石斌. 低分子量肝素区域动脉灌注治疗重症急性胰腺炎的实验研究[J]. *中国普通外科杂志*, 2012, 21(3): 290-294.
- [14] 刘静, 彭兰, 王东. NF- κ B 与重症急性胰腺炎[J]. *重庆医学*, 2012, 41(6): 605-608.
- [15] 范钦桥, 吕新生, 邱氟, 等. 低分子量肝素治疗重症急性胰腺炎的实验研究[J]. *中国普通外科杂志*, 2004, 13(6): 412-414.
- [16] Wan MX, Zhang XW, Torkvist L, et al. Low molecular weight heparin inhibits tumor necrosis factor alpha induced leukocyte rolling [J]. *Inflamm Res*, 2001, 50(12): 581-584.
- [17] Leung PS, Ip SP. Pancreatic acinar cell: its role in acute pancreatitis [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2006, 38(7): 1024-1030.
- [18] 范钦桥, 陈书伟, 杨根辉, 等. 低分子量肝素诱导重症急性胰腺炎大鼠胰腺腺泡细胞凋亡的实验研究[J]. *中国医师杂志*, 2009, 11(3): 342-344.
- [19] Deng LH, Xue P, Xia Q, et al. Effect of admission hypertriglyceridemia on the episodes of severe acute pancreatitis [J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(28): 4558-4561.
- [20] Katopodis KP, Kolioussi E, Gouva C, et al. Acute effect of heparin on lipid parameters in patients on renal replacement therapy [J]. *ASAIO J*, 2007, 53(1): 46-54.
- [21] Berger Z, Quera R, Poniachik J, et al. Heparin and insulin treatment of acute pancreatitis caused by hypertriglyceridemia; Experience of 5 cases [J]. *Rev Med Chil*, 2001, 129(12): 1373-1378.
- [22] Qiu F, Lu XS, Li YX. Low molecular weight heparin therapy for severe acute pancreatitis: a prospective clinical study [J]. *Chinese J General Surg*, 2004, 32(2): 89-94.
- [23] 张海定, 叶继辉. 低分子量肝素干预治疗重症急性胰腺炎及对 TNF- α 的影响 [J]. *中国现代医生*, 2011, 49(26): 49-50, 82.
- [24] Lu XS, Qiu F, Li JQ, 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.
- [25] Lu XS, Qiu F, Li YX, et al. Effect of lower-molecular weight heparin in the prevention of pancreatic encephalopathy in the patient with severe acute pancreatitis [J]. *Pancreas*, 2010, 39(4): 516-524.

(收稿日期: 2013-09-08 修回日期: 2013-11-04)

(上接第 612 页)

参考文献:

- [1] Poncelet C, Ducarme G, Yazbeck C, et al. Safety of transient abdominal ovariopexy in patients with severe endometriosis [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2012, 118(2): 120-122.
- [2] Rozsnyai F, Roman H, Resch B, et al. Outcomes of surgical management of deep infiltrating endometriosis of the ureter and urinary bladder [J]. *JSLs*, 2011, 15(4): 439-447.
- [3] 王敏. 腹腔镜联合治疗子宫内膜异位症并不孕 58 例临床效果观察 [J]. *中国实用医药*, 2012, 7(32): 59-60.
- [4] Benaglia L, Bermejo A, Somigliana E. Pregnancy outcome in women with endometriomas achieving pregnancy through IVF [J]. *Hum Reprod*, 2012, 27(6): 1663-1667.
- [5] 葛恒发, 于仁, 陶国全, 等. 腹腔镜下结直肠子宫内膜异位症的诊断与治疗 [J]. *重庆医学*, 2010, 39(24): 3392-3393.
- [6] Jacobson TZ, Duffy JM, Barlow D, et al. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis [J]. *Coche Data Syst Rev*, 2010, 20(1): 1398.
- [7] 邓华丽, 叶虹, 裴莉, 等. 不同 GnRH-a 降调节方案用于子宫内膜异位症合并不育者的体外受精-胚胎移植研究 [J]. *重庆医学*, 2012, 41(4): 333-335, 338.
- [8] 仝丽丽, 谭丽, 朱桂杰, 等. 子宫内膜异位症患者应用不同控制性超促排卵方案体外受精结局分析 [J]. *中国计划生育学杂志*, 2012, 20(7): 483-485.
- [9] Younis A, Clower C, Nelsen D, et al. The relationship between pregnancy and oxidative stress markers on patients undergoing ovarian stimulations [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2012, 29(10): 1083-1089.
- [10] 周莉. 子宫内膜异位症对卵泡发育的影响与展望 [J]. *中国优生与遗传杂志*, 2013, (1): 126-127.
- [11] 刘丹, 张治宁. 子宫内膜异位症相关性不孕患者腹腔镜术后生殖预后的影响因素分析 [J]. *实用妇产科杂志*, 2013, 29(1): 52-55.
- [12] 赖雪娜, 甘彩玲. 腹腔镜术后 I ~ II 期盆腔子宫内膜异位症不孕患者的临床治疗观察 [J]. *中国医药指南*, 2012, 10(32): 4-6.

(收稿日期: 2013-09-20 修回日期: 2013-11-17)