

重症急性胰腺炎治疗研究进展

许爱平, 李淑德

许爱平, 李淑德, 中国人民解放军第二军医大学长海医院消化内科 上海市 200433

李淑德, 主任医师, 教授, 主要从事胃肠及胰腺疾病研究.

作者贡献分布: 文献收集与综述写作由许爱平完成; 审校由李淑德完成.

通讯作者: 李淑德, 主任医师, 教授, 200433, 上海市长海路168号, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院消化内科. lishude57@126.com

收稿日期: 2009-10-22 修回日期: 2009-12-08

接受日期: 2009-12-21 在线出版日期: 2010-01-28

Advances in management of severe acute pancreatitis

Ai-Ping Xu, Shu-De Li

Ai-Ping Xu, Shu-De Li, Department of Gastroenterology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Correspondence to: Professor Shu-De Li, Department of Gastroenterology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, 168 Changhai Road, Shanghai 200433, China. lishude57@126.com

Received: 2009-10-22 Revised: 2009-12-08

Accepted: 2009-12-21 Published online: 2010-01-28

Abstract

Severe acute pancreatitis (SAP) is a systemic disease that can induce many complications such as multiple organ dysfunction syndrome and cause a high mortality rate. Because of the complicated pathogenesis of SAP, a comprehensive treatment program involving internal medicine, surgery, endoscopic intervention, Chinese traditional medicine and biological treatment, is needed. This article reviews the recent advances in management of SAP.

Key Words: Acute pancreatitis; Severe; Management

Xu AP, Li SD. Advances in management of severe acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(3): 213-216

摘要

重症急性胰腺炎是一种累及多种脏器的全身性疾病, 并发症多, 病死率高. 由于病情的复杂性, 其治疗方法涉及内科、外科、中医和内镜治疗等方面, 在选择治疗方法时需要判断患者

的病情, 给予全面综合及个体化治疗. 本文就重症急性胰腺炎各类治疗措施的研究进展及治疗的新观念作一综述.

关键词: 急性胰腺炎; 重症; 治疗

许爱平, 李淑德. 重症急性胰腺炎治疗研究进展. 世界华人消化杂志 2010; 18(3): 213-216

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/213.asp>

背景资料
重症急性胰腺炎(SAP)具有病情凶险、病程进展快、并发症多和病死率高等特点, 探索有效的治疗方法一直是研究的热点, 近年来这方面的研究不断增加.

0 引言

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是一种常见的临床急腹症, 其病情凶险, 预后不良, 治疗棘手, 并发症多, 目前病死率仍高达22.7%^[1], 有关其治疗方法的探索一直是研究的热点. 随着本病病理生理逐步揭示, 生命检测手段的进步, 治疗观念已从20世纪中期提倡早期手术治疗变为早期内科综合治疗. 控制和减少全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)对器官的损伤, 一旦出现严重感染、出血、局部脓肿腐蚀并穿孔等并发症时应及时进行手术的个体化治疗模式, 根据疾病病程分期选择不同治疗方案, 开展综合性个体治疗将会提高治愈成功率. “个体化综合治疗方案”^[2]代替了以往一律采用手术治疗的方案, 并建立了多学科综合诊疗体系, 使SAP的病死率有了明显的下降. SAP患者在入院时应估计其严重程度和确定病因, 要密切观察患者的生命体征与腹部情况, 动态分析实验室检查结果, 及早采取综合措施, 积极抢救.

1 内科综合治疗

1.1 液体复苏、维持水电解质平衡和ICU监护 由于呕吐、禁食及胃肠减压, 使患者机体丢失水分与电解质, 如得不到胃肠道的补充, 或由于胰周及腹膜后大量渗出, 毛细血管渗漏增加, 这些都造成血容量丢失和血液浓缩. 因此要在动态监测CVP或PWCP及HCT下进行扩容, 并要注意晶体胶体比例, 减少组织间隙液体滞留. 应注意观察尿量和腹内压的变化, 同时注意维护机体的氧供

同行评议者
何裕隆, 教授, 中山大学附属第一医院胃肠胰脾外科

创新盘点

目前对SAP,特别是SIRS期的发病机制与治疗的研究不断增加,但本文提出的SIRS期的内科综合治疗,特别是细胞因子拮抗和诱导细胞凋亡等治疗方法报道尚不多。

和内脏功能监测^[3]。

1.2 营养支持 SAP患者由于代谢紊乱、胃肠道运动和吸收功能障碍、营养素摄入不足以及高代谢状态等使机体呈负氮平衡。低蛋白血症使免疫功能低下,更促使器官功能衰竭的发生,因此营养支持是SAP综合治疗的重要组成部分。过去认为AP早期给予营养支持会影响胰腺休息,有可能加重病情,目前营养支持对SAP的必要性已达共识。SAP患者使用营养支持可以明显减少胰腺坏死的感染率,降低外科手术的发生。但对营养支持方式及时机尚有不同意见。既往多采用肠外营养(total parenteral nutrition, TPN),目前越来越多研究^[4]表明,早期肠内营养(enteral nutrition, EN)能维持肠道屏障功能的完整性,增加肠黏膜血流灌注和促进肠蠕动,减少细菌移位和内毒素血症,可以预防肠源性感染和多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)。经空肠、尤其是经远端空肠营养对胰腺刺激作用小,能保证胰腺休息。应注意EN需待胃肠功能有所恢复才能进行,一般在SAP发病后2-5 d先用TPN,待腹部无压痛、无明显腹胀、肠鸣音正常及肛门排气后再用EN。EN配方多以要素配方或半要素配方^[5]。

1.3 抑制胰酶分泌及活性 目前大多数观点认为生长抑素及其类似物可显著降低并发症和病死率,认为其治疗作用包括抑制胰腺分泌;胰腺细胞的保护作用,刺激网状内皮系统,增强吞噬能力,抑制炎症介质(如血小板活化因子, IL-6, TNF- α , IL-1和IL-12等)释放来防止SIRS,但尚缺乏严格的临床试验研究。研究显示,奥曲肽除抑制胰腺分泌、抑制炎症介质外,还可以降低细菌移位率。其他抗胰蛋白酶药物,如加贝酯,可以有效抑制胰蛋白酶、PLA2和纤溶酶等活性,使用这些药物治疗SAP患者可以显著降低死亡率^[6]。近几年来很多随机法研究显示:在治疗SAP时,加贝酯,奥曲肽以及来昔帕泛等药物没有取得令人满意的疗效^[7]。

1.4 抗生素应用 感染诱发器官衰竭及死亡,在SAP死亡病例中80%伴有感染,此时需要使用抗生素来改善患者预后。不过预防性地使用抗生素被证实并不能避免及降低胰腺坏死发生率及相关系统并发症^[8]。对于最近多篇文献报道,在降低胰腺坏死率及住院死亡率方面,没有证据支持在SAP患者中需要预防性使用抗生素^[9,10]。虽然对于这一观点目前仍有争议,但是SAP患者同时有肺部感染以及胆源性胰腺炎患者均应该

使用抗生素^[11]。SAP并发症之一是胰腺坏死,当坏死组织发生感染时死亡率明显增加。Meta分析显示急性坏死性胰腺炎患者预防性的使用抗生素,可以降低胰腺脓肿和胰腺外周感染发生率、外科手术率和患者死亡率^[5]。但最近一项随机双盲队列研究,选用114例急性坏死性胰腺炎(acute necrotizing pancreatitis, ANP)患者,分别使用抗生素环丙沙星,甲硝唑或者安慰剂,结果发现在胰腺感染坏死,全身并发症或者死亡率等各方面,三组之间无显著差别^[12]。SAP患者具有多重感染、混合感染比例高的特点,初始经验性治疗应考虑联合应用抗生素,临床上多选用甲硝唑联合喹诺酮类药物为一线用药。但国外有文献认为联合应用环丙沙星和甲硝唑并未降低胰腺的感染率^[12]。SAP时免疫功能低下,加之多种抗生素的联合应用,容易并发深部真菌感染。目前尚不主张预防性应用抗真菌药物^[13]。因此,抗生素的使用需要根据具体病情特点来定。

1.5 激素应用 SAP由于众多炎症介质和细胞因子的瀑布样级联反应,会导致SIRS和MODS。文献结果显示,给予氢化可的松治疗对AP具有重要的治疗保护作用^[14]。氢化可的松预处理可显著降低实验动物重症胰腺炎时血清TNF- α 和IL-6水平,并可降低血清淀粉酶和腹水量,从而提高生存率。也有研究显示氢化可的松虽不能改善SAP时胰腺组织的病理损伤,但能通过减少TXA2、TNF- α 、IL-6的产生,明显改善SAP时的全身炎症反应及肺组织损伤,从而阻断SAP的发生发展^[15]。因此,早期给予氢化可的松对SAP具有重要的治疗保护作用,特别是对于伴有ARDS的患者。

1.6 中药治疗 目前普遍认为中西医结合治疗SAP,可有效减轻临床症状,降低并发症的发生率和病死率,缩短住院时间,降低医疗费用。在补容、抑制胰腺分泌和抗感染的基础上加用大黄或含大黄的复方制剂(如柴芍承气汤)或丹参等治疗SAP效果较好。如大黄有抑制胰酶活性恢复胃肠功能、维护肠黏膜屏障、保护胰腺细胞、松弛Oddi括约肌、抗菌消炎、消除氧自由基和抑制炎症细胞因子等作用;丹参有改善微循环、抑制中性粒细胞趋化和抗氧化作用^[16]。白藜芦醇是一种多酚类化合物,具有抗氧化改善微循环等作用,最近^[17]在大鼠模型中研究发现,可以通过减低胞内钙超载来减轻AP时胰腺细胞损伤以及伴随的肺损伤。因此抗氧化药物或许成为治疗SAP的一种新的选择。

1.7 腹腔灌洗及血液滤过 两者对阻止病情发展, 缓解症状, 减少并发症和降低死亡率非常重要. 有学者认为酒精性AP比胆源性者更适合应用腹腔灌洗法, 灌洗越早效果越好, 一般认为应在确诊48 h内进行. 连续性血液净化(continuous blood purification, CBP)是缓慢、连续清除体内水和溶质的一种治疗方式. 最近研究报道^[18], CBP治疗SAP患者在血流动力学稳定性、溶质清除率及预后方面优于间歇性血液透析. 可能的机制有: (1)清除细胞因子、内毒素和炎症介质; (2)调整容量负荷和维持酸碱电解质等内环境稳定; (3)改善组织氧代谢; (4)改善各脏器功能; (5)改善免疫功能. 最近有学者研究发现联合使用血液滤过和腹膜透析治疗SAP患者, 患者的腹痛缓解时间, 腹胀改善情况, APACHE II评分, 平均住院天数和住院费用等都较对照组(没有联合使用血液滤过及腹膜透析组)明显减少或缩短; 而且检测结果发现联合治疗可以有效清除血液和腹膜中的炎症因子TNF- α 、IL-6和IL-8等^[19].

1.8 内镜治疗 对重症胆源性胰腺炎早期内镜治疗达成共识. 考虑伴有急性胆管感染、怀疑胆管下端有梗阻或黄疸明显者, 应立即行EST, 对壶腹部嵌顿结石所致胆源性胰腺炎具有良好疗效, 成功率可达90%以上. EST用于胆源性胰腺炎治疗具有较高安全性, 很少导致胰腺炎加重或胆管炎、出血及穿孔发生. 内镜治疗作为一种非手术疗法, 用于胆管紧急减压、引流和去除梗阻, 能起到治疗和预防胰腺炎发展的作用. 内镜治疗相对于外科手术, 具有并发症少, 病死率低, 可重复进行等优点, 其长期疗效还有待大规模临床应用观察^[20,21].

1.9 细胞因子拮抗剂 促炎因子和抗炎因子失衡理论在SAP的发病机制中的重要地位现已得到公认. 因此, 治疗AP的研究已不再单纯局限于寻找胰酶抑制剂, 更多的研究集中在消除使胰腺炎加重的因素上, 包括研制各种细胞因子拮抗剂和氧自由基清除剂以及保护肠道黏膜屏障、阻断内毒素血症的发生等. SAP早期的炎症反应主要与胰腺实质、胰周浸润的巨噬细胞及中性粒细胞活化有关, 活化的巨噬细胞释放多种炎症细胞因子(TNF- α 、IL-1、IL-6、PAF等), 引起胰腺的局部损害, 他们也是引起多器官衰竭的元凶. 阻断胰腺坏死引发的单核巨噬细胞、中性粒细胞释放的炎性介质和细胞因子所产生的级联反应, 可有助于遏制病情进展. 目前在进行实验或临床研究的有PAF单克隆抗体、

TNF- α 单克隆抗体、IL-1单克隆抗体、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)抗体等, 这些可能都是有意义的探索. 血小板活化因子(platelet activating factor, PAF)为一种内源性泛生物活性磷脂类介质, 通过使血小板活化、与其他介质如TXA₂、氧自由基、白三烯等相互作用, 从而参与AP的致病过程. Pooran等^[22]研究发现, PAF拮抗剂BB-882在实验性AP模型中可以显著降低血清淀粉酶, 并改善胰腺组织学评分. 在II期临床试验中, BB-882也能显著降低SAP患者的血清IL-6、IL-8水平, 降低器官衰竭的发生率, 改善SAP患者的住院时间天数. 新近的研究显示, 血小板活化因子受体拮抗剂可以有效地抑制PAF在AP中的致病作用^[23].

1.10 抗蛋白酶区域动脉灌注治疗 SAP时胰腺组织坏死, 血管痉挛引起的缺血及血液凝固性增加起了重要作用. 抗蛋白酶对胰酶、凝血系统, 补体系统以及促炎细胞因子的产生上都有抑制作用. 研究发现抗蛋白酶可以防止胰腺组织的坏死, 从而降低患者的死亡率. 但抗蛋白酶的临床效用目前尚存在争议, 而且由于SAP时血流动力学的特点以及微循环受损, 使得抗蛋白酶不能通过静脉到达胰腺组织. 研究发现, 利用胰腺区域动脉灌注抗蛋白酶可以明显增加胰腺组织的血药浓度, 临床研究结果初步证实是可行的^[24].

1.11 诱导细胞凋亡治疗 这是最近提出的治疗的新设想. 多项研究证明低剂量脂多糖(lipopolysaccharides, LPS), DA-9601和1-cyano-2-hydroxy-3-butene(CHB)诱导细胞凋亡减轻了雨蛙肽诱导的胰腺炎严重程度^[25]. Kahl等^[26]证实, 预先诱发的细胞凋亡能防止胰腺腺泡细胞的损伤, 减少SAP的发生. 亚细亚蒿素能诱导细胞凋亡而减轻实验性胰腺炎的病变程度, 是目前唯一被证实是通过诱导胰腺细胞凋亡治疗AP的药物. 中药茵陈蒿汤通过上调促凋亡基因Bax的表达水平, 稳定细胞膜, 恢复或增强腺泡细胞的自我保护机制, 诱导已受损不可恢复的腺泡细胞发生凋亡, 进而减轻胰腺细胞的坏死, 达到防治SAP的目的. 临床上地塞米松、中药等已用于治疗SAP患者, 这些药物是否通过诱导胰腺细胞凋亡而起治疗作用, 值得进一步探讨.

2 手术治疗

目前内外科医师已达共识, SAP患者仅少数需要手术要严格掌握手术的指征和时机. ABP在伴

应用要点
本文通过介绍SAP治疗的现状以及研究进展, 对探讨SAP的发病机制, 提高临床救治水平, 具有重要的理论指导和临床应用价值.

同行评价

本文综述了SAP各类治疗措施的研究进展及新观念,能较好地反映SAP的研究进展,具有一定的参考价值。

有胆道梗阻或重症胆管炎,且在无内镜治疗条件或在内镜治疗失败者,可考虑早期手术解除梗阻。非胆源性SAP经积极内科治疗48 h病情继续发展,且胰腺坏死广泛而严重者,为清除渗液,可考虑手术将大量的腹腔和胰周腹膜后间隙的渗液引出,加以术后持续灌洗,以减轻毒素吸收对全身脏器功能的影响。胰腺及胰外坏死组织感染、脓肿或胰腺假性囊肿感染者需要作病灶清除引流^[27]。

3 结论

SAP治疗方法多种多样,综合治疗的目的在于消除病因,防止胰腺进一步坏死。早期液体复苏和促进胃肠道功能早期恢复,尽早给予肠内营养可以改善患者的预后,同时积极控制继发感染,防治并发症。在实际工作中,要根据疾病的病因、病情发展的阶段和患者自身的状况,选择适合的治疗方法,进行个体化治疗。随着SAP发病机制的深入研究,以及SAP恢复期胰腺再生机制的研究,近几年来SAP的治疗方法出现许多新的突破,不过很多均还在实验研究阶段,过渡到临床应用还需要大量研究。

4 参考文献

- Chiang DT, Anozie A, Fleming WR, Kiroff GK. Comparative study on acute pancreatitis management. *ANZ J Surg* 2004; 74: 218-221
- 张圣道. 急性胰腺炎的临床诊断及分级标准. *中华外科杂志* 1997; 35: 773
- 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 重症急性胰腺炎诊治指南. *中华外科杂志* 2007; 45: 727-729
- Pezzilli R, Fantini L, Morselli-Labate AM. New approaches for the treatment of acute pancreatitis. *JOP* 2006; 7: 79-91
- Carroll JK, Herrick B, Gipson T, Lee SP. Acute pancreatitis: diagnosis, prognosis, and treatment. *Am Fam Physician* 2007; 75: 1513-1520
- Fantini L, Tomassetti P, Pezzilli R. Management of acute pancreatitis: current knowledge and future perspectives. *World J Emerg Surg* 2006; 1: 16
- UK Working Party on Acute Pancreatitis. UK guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut* 2005; 54 Suppl 3: iii1-iii9
- de Vries AC, Besselink MG, Buskens E, Ridwan BU, Schipper M, van Erpecum KJ, Gooszen HG. Randomized controlled trials of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis: relationship between methodological quality and outcome. *Pancreatol* 2007; 7: 531-538
- Jafri NS, Mahid SS, Idstein SR, Hornung CA, Galandiuk S. Antibiotic prophylaxis is not protective in severe acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Surg* 2009; 197: 806-813
- Wittau M, Hohl K, Mayer J, Henne-Bruns D, Isenmann R. The weak evidence base for antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 2008; 55: 2233-2237
- Beger HG, Rau BM. Severe acute pancreatitis: Clinical course and management. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 5043-5051
- Isenmann R, Rünzi M, Kron M, Kahl S, Kraus D, Jung N, Maier L, Malfertheiner P, Goebell H, Beger HG. Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: a placebo-controlled, double-blind trial. *Gastroenterology* 2004; 126: 997-1004
- Mishra G, Pineau BC. Infectious complications of pancreatitis: diagnosis and management. *Curr Gastroenterol Rep* 2004; 6: 280-286
- Cosen-Binker LI, Binker MG, Negri G, Tiscornia O. Experimental model of acute pancreatitis in Wistar rat: glucocorticoid treatment profile. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 1453-1464
- Gloor B, Uhl W, Tcholakov O, Roggo A, Muller CA, Worni M, Büchler MW. Hydrocortisone treatment of early SIRS in acute experimental pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 2154-2161
- Zhang XP, Shi Y, Zhang L. Progress in the study of therapeutic effects of traditional Chinese medicine and extracts in treating severe acute pancreatitis. *JOP* 2007; 8: 704-714
- Wang L, Ma Q, Chen X, Sha H, Ma Z. Effects of resveratrol on calcium regulation in rats with severe acute pancreatitis. *Eur J Pharmacol* 2008; 580: 271-276
- 郭佳, 黄宗文. 持续血液净化疗法在重症急性胰腺炎中的作用. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 1323-1326
- Yang C, Guanghua F, Wei Z, Zhong J, Penghui J, Xin F, Xiping Z. Combination of hemofiltration and peritoneal dialysis in the treatment of severe acute pancreatitis. *Pancreas* 2010; 39: 16-19
- 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(草案). *胰腺病学* 2004; 4: 35-38
- Swaroop VS, Chari ST, Clain JE. Severe acute pancreatitis. *JAMA* 2004; 291: 2865-2868
- Pooran N, Indaram A, Singh P, Bank S. Cytokines (IL-6, IL-8, TNF): early and reliable predictors of severe acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37: 263-266
- Chen C, Xia SH, Chen H, Li XH. Therapy for acute pancreatitis with platelet-activating factor receptor antagonists. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 4735-4738
- Takeda K. Antiproteases in the treatment of acute necrotizing pancreatitis: continuous regional arterial infusion. *JOP* 2007; 8: 526-532
- Yu JH, Kim KH, Kim DG, Kim H. Diphenyl-eneiodonium suppresses apoptosis in cerulein-stimulated pancreatic acinar cells. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39: 2063-2075
- Kahl S, Zimmermann S, Malfertheiner P. Acute pancreatitis: treatment strategies. *Dig Dis* 2003; 21: 30-37
- Malangoni MA, Martin AS. Outcome of severe acute pancreatitis. *Am J Surg* 2005; 189: 273-277

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕