

综 述

急性胰腺炎的凝血紊乱研究进展

于先强综述,柯 路审校

【摘要】 急性胰腺炎发展到凝血功能紊乱是病情严重的重要标志,同时可能导致多种血管并发症如早期的局部胰腺灌注受损和晚期的门静脉系统血栓,从而很大程度影响疾病的治疗和预后。文章主要就凝血紊乱的胰腺微循环基础、血管和凝血系统的变化、门静脉血栓形成及凝血紊乱的防治等方面进行综述。

【关键词】 急性胰腺炎;凝血功能;门静脉系统血栓

【中图分类号】 R576 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2019)02-0176-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2019.02.014

Advances in coagulation disorders in acute pancreatitis

YU Xian-qiang¹ reviewing, KE Lu² checking

(1. School of Medicine, Southeast University, Nanjing 210009, Jiangsu, China; 2. Institute of General Surgery, General Hospital of Eastern Theater Command, PLA, Nanjing 210002, Jiangsu, China)

【Abstract】 The progression of acute pancreatitis to coagulation dysfunction is an important indicator of the severity of the disease. Meanwhile, it may lead to a variety of vascular complications, such as primary local pancreatic perfusion injury and late portal venous thrombosis which greatly affect the treatment and prognosis of the disease. This article mainly reviews the basis of pancreatic microcirculation, changes of blood vessels and coagulation system, portal vein thrombosis and the prevention and treatment of coagulation disorders.

【Key words】 acute pancreatitis; coagulation function; portal venous thrombosis

0 引 言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是常见的急腹症,其炎症特点复杂多变可由轻度自限性过程发展为重度的合并多器官功能衰竭的系统性疾病过程^[1]。根据其严重程度可分为轻症 AP,中度 AP,重度 AP。根据新的亚特兰大标准,胰腺坏死(pancreatic necrosis, PN)是 AP 重要的并发症,发生率约 15%,尤其当坏死部分合并感染情况下具有较高死亡率^[2-6]。AP 的发病机制尚未完全阐明,最初有学

者认为增加的胰蛋白酶活性是触发 AP 的主要因素,并且认为当胰酶释放进入循环系统则导致 PN 的发生^[7]。后来有学者尝试应用胰蛋白酶抑制剂却并未成功阻止 PN 的发生^[8]。近年来的研究表明,血管内皮损伤和微循环紊乱在胰腺坏死形成的病理生理过程中扮演了重要的角色^[9-11]。

凝血功能紊乱在 AP 病程发展过程中扮演重要角色,特别是重症患者中。研究表明凝血及抗凝指标可提示胰腺损伤程度,病情严重性和血栓形成,间接评估 AP 患者预后,并且患者的凝血功能紊乱严重水平与病情发展呈正相关,这为指导临床治疗提供了重要方向^[12]。此外,门静脉系统血栓(portal vein thrombosis, PVT)是重症 AP 的血管并发症之一,门静脉血管系统包括脾静脉、肠系膜上静脉和门静脉,不同血管血栓会引起相应的症状。研究提示重症 AP 并发门静脉系统血栓的患者病情更加严重,

基金项目:国家自然科学基金(81770641)

作者单位:210009 南京,东南大学医学院(于先强);210002 南京,东部战区总医院(原南京军区南京总医院)全军普通外科研究所(柯 路)

通信作者:柯 路, E-mail: kkb9832@163.com

因此病死率更高^[13-14]。本文主要就凝血紊乱的胰腺微循环基础、血管和凝血系统的变化、门静脉血栓形成及凝血紊乱的防治作一综述。

1 功能紊乱的胰腺微循环基础

胰腺的血供是一个丰富的动脉网结构,来源于腹腔干和肠系膜上动脉的多条分支。胰腺小叶由单一的血管供应并且大部分为终末小动脉,微血管比其他组织具有更高的穿透性。生理状态下通过激素神经自动调节机制保证胰腺得到充分灌注,胰腺的血流与其外分泌密切联系,并受生长抑素,胆囊收缩素等多种生物介质调节。这种结构和功能提示胰腺组织易受缺血影响,缺血和低灌注可直接导致胰腺坏死,为凝血功能紊乱提供了解剖基础。微循环血栓形成加重了缺血,另外灌注不足导致组织内的酶解产物无法清除,最终微循环过度的高凝状态转化为低凝状态,形成凝血功能紊乱。

2 血管和凝血系统在AP过程的变化

2.1 血管内皮细胞在微循环紊乱时的改变 正常状态下微循环的血管内皮细胞单层连续分布于血管内膜,对维持血管结构和功能的完整性以及抗凝发挥作用。微循环紊乱时不仅改变了微血管血流,同时加重了白细胞-内皮相互作用。病情严重时炎症介质刺激中性粒细胞和巨噬细胞通过黏附分子黏附于损伤的血管内皮细胞,从而激活血管内皮细胞释放基质金属蛋白酶9,导致血管基质破坏,血管的完整性中断使通透性增加,组织水肿损伤^[15]。除此之外,损伤的血管内皮细胞可产生多种生物活性物质,参与炎症反应和凝血等过程,影响组织损伤的严重程度。

2.2 微循环紊乱时血管生物活性物质介绍 生物活性物质在AP作为炎症介质参与整个过程,血管内皮损伤后产生的炎症介质和多种分子在凝血紊乱过程中起着重要作用,有研究结果提示血管性血友病因子(von willebrand factor, vWF)、E选择素(E-selectin)、血管内皮细胞蛋白C受体(endothelial protein C receptor, EPCR)和血栓调节蛋白等内皮相关介质升高在PN发展过程发挥重要作用。主要包括:①vWF是由血管内皮细胞合成释放的黏附分子,是血管内皮损伤的标志物之一,通过桥梁作用黏附于胶原纤维和血小板的糖蛋白受体,从而促进血小板聚集,提示vWF是病情严重的标志,且其浓度的升高与胰腺坏死的发生直接相关^[16]。②E-se-

lectin是一种黏附分子,仅表达在内皮细胞上,介导血小板、内皮细胞、中性粒细胞、单核细胞之间的相互作用,AP过程介导白细胞与血管壁接触并在其上滚动,因此在炎症及血栓形成过程产生重要作用。③EPCR是蛋白C系统中蛋白C(protein C, PC)及活化蛋白C(activated protein C, APC)的受体,通过PC途径发挥细胞保护、抗炎、抗凝等作用。PC在凝血酶-血栓调节蛋白复合物存在的条件下,在血管内皮细胞表面被激活形成APC,APC则抑制活化的凝血因子V和Ⅷ(FV_a和FⅧ_a),从而下调凝血酶的生成。任一环节的改变均会引起APC的生成增加或减少,从而引发凝血紊乱。④血栓调节蛋白是一种由内皮细胞分泌的膜糖蛋白,当内皮细胞受损时大量释放入血,能够中和凝血酶凝血活性以及加速蛋白C的作用,因此是重要的血管内凝血抑制因子^[17-18]。

2.3 凝血抗凝系统在AP过程的变化 AP的发生发展过程伴随凝血功能改变,并且凝血功能紊乱的程度与病情的严重程度密切相关。微循环由高凝向低凝的转化构成了AP早期的凝血紊乱的全过程。早期微血管通透性增加伴随渗漏增加,血液黏滞造成血流减少,微循环血栓形成,联合白细胞-内皮反应,通过组织因子激活凝血酶,随后激活因子Ⅲ,通过级联反应最终启动外源性凝血途径^[19]。血小板在血小板活化因子的作用下聚集,激活血浆中的凝血酶,随后激活因子Ⅶ,通过级联反应最终启动内源性凝血途径^[20]。凝血途径的全面激活导致血液呈现高凝状态,微循环系统出现微循环障碍和弥散性血管内凝血。随着病情进一步发展凝血酶和凝血因子的不断消耗,开始出现纤溶亢进,血浆中抗凝血酶和组织性纤溶酶原激活物(t-PA)等的大量激活导致抗凝亢进,有研究提示,患者凝血紊乱时t-PA降低而纤溶酶原激活物抑制物升高,说明纤溶系统调节紊乱^[21]。

2.4 AP时凝血功能紊乱过程凝血-抗凝指标的监测 研究表明凝血功能紊乱的程度与病情严重程度密切相关,因此准确高效的凝血抗凝指标监测对于病情的把握以及指导治疗尤为重要。目前国内临床实践中多采用APACHE II标准对AP患者进行病情评价,但存在指标繁多且易受治疗等因素影响缺乏参考性^[22]。因此找出与病情严重的AP相关的预测因子显得尤为重要。有研究发现AP患者血D-D二聚体和vWF水平与病情严重性有关,因此在AP进程中对这些指标的检测有助于了解患者微循环

情况,判断病情程度,了解病情进展以及纠正凝血功能提供了科学方便的依据^[16,23]。D-D 二聚体是纤维蛋白被纤溶酶水解产生的特异性降解产物,能够反映体内纤溶酶和凝血酶的活性,是目前促凝血指标中最可靠的,标志着高凝状态以及继发性纤溶亢进。vWF 是血管内皮损伤的敏感指标可间接提示凝血功能紊乱,在合并胰腺坏死感染的 AP 患者中,血浆 D-D 二聚体和 vWF 水平显著提高,因此可成为评估病情及凝血功能的有效指标之一。

3 AP 并发门静脉系统血栓研究

门静脉系统血栓一般被视为 AP 的中晚期并发症,发生率报道差别较大^[24-25]。国外报道并发门静脉系统血栓多发生于男性大量饮酒引起的酒精性 AP 患者^[26]。其临床症状多不明显以及易被 AP 的病情所掩盖,近年的研究提示其与疾病总体预后相关,因此应引起重视^[27-28]。随着诊断技术的进步,AP 并发门静脉系统血栓的检出率越来越高,CT 检查因其敏感性及特异性高成为目前临床筛查和评估重症 AP 并发门静脉系统血栓最佳的方式,临床实践中多在增强 CT 评估胰腺坏死情况时被偶然发现^[29]。由于门静脉系统血管部分或完全阻塞从而导致相应的症状,以脾静脉最易受累。如脾静脉栓塞会导致脾静脉曲张破裂出血,肠系膜上静脉栓塞会导致肠缺血,门静脉栓塞可导致肝功能障碍甚至危及生命。目前针对重症 AP 并发门静脉系统血栓的研究有限。研究提示 IAP 是 SVT 独立的危险因素,并且 Balthazar's CT 评分和 IPN 也与 PVT 的发生密切相关^[28,30]。然而全身炎症反应程度和凝血情况与门静脉系统血栓的发生无直接关系,可能更多与血管周围直接的炎症程度和局部压迫等因素相关^[31-32]。也有报道提示重症 AP 患者预防性全身应用抗血栓治疗是安全的但并不能降低门静脉系统血栓的发生率^[13]。全身或局部溶栓治疗可能是针对重症 AP 并发门静脉系统血栓的有效方法,必要时可通过手术及门静脉介入治疗。

4 凝血紊乱的预防和治疗措施

AP 患者的预后很大程度在于多器官功能障碍综合征的严重程度及持续时间。临床对于 AP 的治疗方案经历了不断的演化过程但至今仍是对症治疗,目前一致认为个体化的治疗比早期手术干预更使患者获益,尤其某些局部无症状的并发症多可自愈,无需手术治疗。因此在综合治疗下突出个体化

治疗策略被广泛认可。

在众多因素中,微循环紊乱被认为在病情由轻转重的过程产生重要作用,大量白细胞-内皮细胞相互作用以及炎性介质的参与导致微循环内凝血,进一步发展引起凝血功能紊乱。因此改善胰腺微循环障碍并且充足的微循环灌注在 AP 的治疗过程越来越引起重视。有研究指出改善微循环功能和组织氧分压可减少胰腺组织损伤及死亡率,因此有效的方法监测微循环状况和组织氧分压将更好的指导治疗^[33]。同时动态监测血浆各种炎性介质水平和有效的凝血功能指标,通过对其合理调控和干预是临床预防和治疗凝血功能紊乱的关键。研究提示早期区域动脉灌注低分子肝素可减少胰腺坏死,改善局部微循环,抗凝治疗可减轻急性坏死性胰腺炎病情,国外的报道得出类似的结论^[34-35],其机制可能与肝素对 AP 引起的凝血激活的抑制作用有关,改善微循环和炎症反应。AP 并发门静脉系统血栓的临床研究数据较少,目前并无统一的诊疗共识,有文献报道其自发再通率可达 30%^[35]。对于无法自发再通的患者,全身或者局部溶栓治疗是有效的方法,常用药物为尿激酶和重组组织型纤溶酶原激活物^[36]。对于溶栓失败的病例可通过手术及门静脉介入治疗。

5 结 语

综上所述,AP 凝血功能紊乱是血管内皮损伤和微循环紊乱两大因素相互作用的结果,因此对患者凝血指标和炎症介质的监测对预防和治疗 AP 凝血功能紊乱的发生具有重要意义,同时也为判断和评估预后提供有力证据。同时重症 AP 并发门静脉系统血栓作为少见并发症极需大量研究更好的服务于临床。

[参考文献]

- [1] Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, *et al.* Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus [J]. *Gut*, 2013, 62(1): 102-111.
- [2] Baron TH, Morgan DE. Acute necrotizing pancreatitis [J]. *N Engl J Med*, 1999, 340(18): 1412-1417.
- [3] Beger HG, Rau B, Isenmann R. Natural history of necrotizing pancreatitis [J]. *Pancreatol*, 2003, 3(2): 93-101.
- [4] Garg PK, Madan K, Pande GK, *et al.* Association of extent and infection of pancreatic necrosis with organ failure and death in acute necrotizing pancreatitis [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*,

- 2005,3(2):159-166.
- [5] Guo Q, Li A, Xia Q, *et al.* The role of organ failure and infection in necrotizing pancreatitis: a prospective study [J]. *Ann Surg*, 2014, 259(6):1201-1207.
- [6] 李百强,杨娜,叶博,等.重症急性胰腺炎并发持续性炎症反应-免疫抑制-分解代谢综合征临床分析[J].医学研究生学报, 2017,30(7): 719-724.
- [7] Mitchell RM, Byrne MF, Baillie J. Pancreatitis [J]. *Lancet*, 2003,361(9367):1447-1455.
- [8] Slavin J, Ghaneh P, Sutton R, *et al.* Management of necrotizing pancreatitis[J]. *World J Gastroenterol*, 2001, 7(4):476-481.
- [9] Cuthbertson CM, Christophi C. Disturbances of the microcirculation in acute pancreatitis [J]. *Br J Surg*, 2006, 93 (5) : 518-530.
- [10] Ranson JH, Lackner H, Berman IR, *et al.* The relationship of coagulation factors to clinical complications of acute pancreatitis [J]. *Surgery*, 1977,81(5): 502-511.
- [11] Ge N, Xia Q, Yang ZH, *et al.* Vascular endothelial injury and apoptosis in rats with severe acute pancreatitis[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2015,2015:235017.
- [12] 赵春菱,赵晓琴.重症急性胰腺炎死亡相关因素分析及对策[J].蛇志, 2012,4: 363-365.
- [13] 江为.重症急性胰腺炎并发门静脉系统血栓临床研究[D].南京大学,2015:1-100.
- [14] Zhou J, Ke L, Tong Z, *et al.* Risk factors and outcome of splanchnic venous thrombosis in patients with necrotizing acute pancreatitis[J]. *Thromb Res*, 2015,135(1):68-72.
- [15] 黄泽平,郭亚民,吴新民,等.重症急性胰腺炎与凝血功能紊乱[J].中华胰腺病杂志, 2010,10(6):455-458.
- [16] Chen Y, Ke L, Meng L, *et al.* Endothelial markers are associated with pancreatic necrosis and overall prognosis in acute pancreatitis: A preliminary cohort study [J]. *Pancreatol*, 2017, 17(1):45-50.
- [17] Ping C, Yongping Z, Minmin Q, *et al.* Activated protein C improves the severity of severe acute pancreatitis via up-regulating the expressions of endothelial cell protein C receptor and thrombomodulin[J]. *Dig Dis Sci*, 2010,55(6):1599-1609.
- [18] Matsumoto T, Wada H, Nobori T, *et al.* Elevated plasma levels of fibrin degradation products by granulocyte-derived elastase in patients with disseminated intravascular coagulation [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2005,11(4):391-400.
- [19] Hack CE. Tissue factor pathway of coagulation in sepsis [J]. *Crit Care Med*, 2000,28(9 Suppl): 25-30.
- [20] Sawa H, Ueda T, Takeyama Y, *et al.* Elevation of plasma tissue factor levels in patients with severe acute pancreatitis [J]. *J Gastroenterol*, 2006,41(6):575-581.
- [21] Radenkovic D, Bajec D, Ivancevic N, *et al.* D-dimer in acute pancreatitis: a new approach for an early assessment of organ failure[J]. *Pancreas*, 2009,38(6):655-660.
- [22] Wang Z, Ye J, Han YH. Acute pancreatitis associated with herpes zoster: case report and literature review [J]. *World J Gastroenterol*, 2014,20(47):18053-18056.
- [23] Ke L, Tong ZH, Li WQ, *et al.* Predictors of critical acute pancreatitis: a prospective cohort study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2014,93(21):e108.
- [24] Harris S, Nadkarni NA, Naina HV, *et al.* Splanchnic vein thrombosis in acute pancreatitis: a single-center experience [J]. *Pancreas*, 2013,42(8):1251-1254.
- [25] Easler J, Muddana V, Furlan A, *et al.* Portosplenomesenteric venous thrombosis in patients with acute pancreatitis is associated with pancreatic necrosis and usually has a benign course [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2014, 12(5):854-862.
- [26] Dorffel T, Wruck T, Ruckert RI, *et al.* Vascular complications in acute pancreatitis assessed by color duplex ultrasonography [J]. *Pancreas*, 2000,21(2):126-133.
- [27] 李爽,张桂信,尚东.急性胰腺炎并发门静脉系统血栓形成的研究进展[J].世界华人消化杂志, 2015,28:4529-4535.
- [28] Zhou J, Chen Y, Li G, *et al.* Predicting the clinical manifestations in necrotizing acute pancreatitis patients with splanchnic vein thrombosis [J]. *Pancreatol*, 2016,16(6):973-978.
- [29] Jiang W, Zhou J, Ke L, *et al.* Splanchnic vein thrombosis in necrotizing acute pancreatitis: Detection by computed tomographic venography [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(44) : 16698-16701.
- [30] Zhou J, Ke L, Tong Z, *et al.* Risk factors and outcome of splanchnic venous thrombosis in patients with necrotizing acute pancreatitis [J]. *Thromb Res*, 2015,135(1):68-72.
- [31] Gonzelez HJ, Sahay SJ, Samadi B, *et al.* Splanchnic vein thrombosis in severe acute pancreatitis: a 2-year, single-institution experience [J]. *HPB (Oxford)*, 2011,13(12):860-864.
- [32] Dorffel T, Wruck T, Ruckert RI, *et al.* Vascular complications in acute pancreatitis assessed by color duplex ultrasonography [J]. *Pancreas*, 2000,21(2):126-133.
- [33] Tomkotter L, Erbes J, Trepte C, *et al.* The Effects of Pancreatic Microcirculatory Disturbances on Histopathologic Tissue Damage and the Outcome in Severe Acute Pancreatitis [J]. *Pancreas*, 2016,45(2):248-253.
- [34] Mikami Y, Takeda K, Matsuda K. *et al.* Rat experimental model of continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and its effects on severe acute pancreatitis [J]. *Pancreas*, 2005, 30(3):248-253.
- [35] Lu G, Tong Z, Ding Y, *et al.* Aspirin Protects against Acinar Cells Necrosis in Severe Acute Pancreatitis in Mice [J]. *Biomed Res Int*, 2016,2016:6089430.
- [36] Hall T C, Garcea G, Metcalfe M, *et al.* Management of acute non-cirrhotic and non-malignant portal vein thrombosis: a systematic review [J]. *World J Surg*, 2011,35(11):2510-2520.

(收稿日期:2018-06-15; 修回日期:2018-08-02)

(责任编辑:刘玉巧; 英文编辑:吕镗烽)