

低分子肝素治疗重症急性胰腺炎研究进展

邓宏彬, 于先强综述, 李维勤审校

【摘要】 重型急性胰腺炎是病情进展的阶段, 主要表现为凝血紊乱、复杂的炎症状态及血脂代谢异常等, 从而很大程度影响疾病的治疗和预后。低分子肝素因其显著的抗凝、抗炎、降脂等多方面的药理作用而被广泛应用于重型急性胰腺炎的临床实践当中。然而目前的治疗机制方面的相关研究相对较少, 文章主要就低分子肝素在重型急性胰腺炎的多方面治疗效果进行综述。

【关键词】 急性胰腺炎; 低分子肝素; 凝血; 脓毒症

【中图分类号】 R576 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2022)03-0289-03

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2022.03.014

Research progress of low molecular weight heparin in the treatment of severe acute pancreatitis

DENG Hong-bin, YU Xian-qiang reviewing, LI Wei-qin checking

(Department of Critical Care Medicine, Jinling School of Clinical Medicine, Nanjing Medical University, General Hospital of Eastern Theater Command, PLA, Nanjing 210002, Jiangsu, China)

【Abstract】 Severe acute pancreatitis is the progressive stage of pancreatitis. It is mainly manifested by coagulation disorders, complex inflammatory state and abnormal lipid metabolism, which greatly affects the treatment and leads to a bad prognosis. Low molecular weight heparin has been widely used in clinical practice of severe acute pancreatitis, due to its significant anti-coagulation, anti-inflammatory, lipid-lowering and other pharmacological effects. However, there are relatively few relevant studies on the therapeutic mechanism at present. Combining with the latest research on low molecular weight heparin, we reviewed its therapeutic effects in many aspects in severe acute pancreatitis.

【Key words】 acute pancreatitis; low molecular weight heparin; coagulation; sepsis

0 引 言

低分子肝素 (low molecular weight heparin, LMWH) 最初由普通肝素经酶解或化学降解合成而来, 是相对分子质量约为 $(3\sim 8)\times 10^3$ 的混合物, 加工修饰后既保证其抗凝效果又避免了出血、血小板减少症及过敏反应等不良反应的发生, 因此越来越被广泛应用于临床实践。相对于普通肝素, 其具有皮下注射吸收好、生物利用度高、抗血栓作用强、不良

反应少等诸多特点^[1-3]。研究表明 LMWH 除抗凝及抑制血小板聚集的经典作用, 还有调节细胞凋亡、调节血脂代谢及抗炎等多重效果^[4]。此外, 最新的研究进一步阐明了 LMWH 在脓毒症抗炎方面的机制, 丰富了 LMWH 多维的药理功效^[5]。

重症急性胰腺炎 (severe acute pancreatitis, SAP) 是临床常见的消化系统急腹症, 目前认为其发病机制为胰腺腺泡细胞内胰蛋白酶原被激活后触发自身消化诱发炎症反应, 以多器官功能障碍和全身炎症反应综合征为主要表现, 其死亡率可高达 20%^[6-7]。尽管针对 SAP 的治疗策略不断改进, 然而仍然缺乏有针对性的干预手段。本文将结合 LMWH 在抗凝、抗炎、降脂等多方面的功能, 就其在 SAP 治疗方面的价值和机制作一综述。

基金项目: 国家自然科学基金 (81870441)

作者单位: 210002 南京, 南京医科大学金陵临床医学院 (东部战区总医院) 重症医学科 (邓宏彬、于先强、李维勤)

通信作者: 李维勤, E-mail: liweiqindr@nju.edu.cn

1 LMWH 与 SAP 抗凝

胰腺由一个丰富的动脉网状结构进行血供,其中腹腔干和肠系膜上动脉是主要的血供来源。胰腺内每个胰腺小叶的血供相对单一,且多为终末小动脉。这种解剖结构导致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,也为凝血功能紊乱的发生提供了解剖基础^[8]。SAP 过程的微循环障碍既是其启动因素也是损伤因素^[9]。有学者通过构建 SAP 大鼠模型利用 LMWH 进行干预观察,结果显示实验组(加入 LMWH)胰腺血管内皮损伤较轻,且血管内微血栓水平显著低于对照组,而实验组的存活率显著高于对照组,提示 LMWH 能够通过抑制 SAP 血管内微血栓形成改善预后^[10]。

此外,血管内皮损伤所产生的一系列炎性介质在凝血功能紊乱过程发挥重要作用。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参与急性坏死性胰腺炎凝血紊乱过程^[11-13]。AP 早期,血管活性物质如血小板活化因子(platelet activating factor, PAF)、内皮素-1(endothelin-1, ET-1)、一氧化氮(nitric oxide, NO)等大量激活,促进微动脉痉挛、渗出及出血坏死的发生^[14]。ET-1、ET/NO 调节失衡也是 AP 恶化的重要促进因素^[15]。在 SAP 大鼠模型加入 LMWH,发现 PAF、ET/NO 水平显著降低,而胰腺微血栓明显减少,说明 LMWH 可能参与抑制 PAF、ET/NO 等凝血因素进而发挥抗凝作用^[16]。在构建的猪 SAP 模型,我们观察到加入 LMWH 组的 D-二聚体相比对照组显著下降,提示 LMWH 能够减轻 SAP 的凝血紊乱状态^[17]。此外,早期区域动脉灌注 LMWH 可以降低胰腺坏死,改善微循环,其机制可能与 LMWH 对 SAP 引起的凝血激活抑制相关^[18-19]。

2 LMWH 与 SAP 抗炎

SAP 的发生以炎症细胞及炎性因子的过度激活进而触发放大的炎症级联反应为主要特征^[20-21]。多种炎症因子参与其中,包括白细胞介素(interleukin, IL)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor, TNF- α)、核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)等。有研究表明,在 SAP 动物模型加入

LMWH,血清 TNF- α 、IL-6、NF- κ B 等炎性介质水平显著降低,提示 LMWH 能够抑制炎性因子生成,进而减轻炎症程度^[17,22]。通过区域动脉灌注与静脉给药两种方式去观察 LMWH 对 SAP 的疗效差别,发现两种给药方式 TNF- α 和 IL-6 水平均低于对照,但区域动脉灌注给药的降低程度远大于静脉给药方式,说明 LMWH 局部给药效果优于全身给药^[23]。

最新的研究可能解释了 LMWH 在 SAP 抗炎方面的机制过程,研究显示,肝素在阻断脓毒症炎性风暴方面具有前所未有的效果,LMWH 通过抑制高迁移率族蛋白 B1(high mobility group protein B1, HMGB1)-脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)之间的相互作用,并且阻止巨噬细胞肝素酶降解糖萼从而发挥抗炎作用^[5]。HMGB1 是损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs)家族中被广泛研究的一个组成部分。HMGB1 作为脓毒症发生发展过程中潜在的关键治疗靶点,该研究首次明确阐明 LMWH 在脓毒症抗炎的机制。研究同时发现即使去除 LMWH 抗凝部分,仍然可通过 HMGB1 通路发挥显著的抗炎效果。换言之,改良的 LMWH 可单独发挥抗炎作用,而不必担心其他诸如抗凝等方面的不良反应。

3 LMWH 与 SAP 降脂

高脂血症性胰腺炎是构成 AP 的三大病因之一,由高甘油三酯血症诱发,病情凶险、复发率高、死亡率高^[24]。目前认为,妊娠、糖尿病、肥胖、高脂血症家族史均是高脂血症性胰腺炎的高危因素。三酰甘油在高脂血症性胰腺炎的发病过程起着关键作用,其分解产物如游离脂肪酸通过激活胰蛋白酶原,进而引起胰腺自身消化^[25]。因此,降低血清三酰甘油水平是治疗高脂血症性胰腺炎的关键^[26]。研究表明,LMWH 及胰岛素均具有较强的降脂作用^[27]。LMWH 进入患者体内可促进组织因子快速释放,抑制组织型纤溶酶原活化素,调节细胞黏连分子发挥降解乳糜微粒、降低三酰甘油和总胆固醇的作用^[28]。此外胰岛素能够激活胰蛋白酶,加速三酰甘油及乳糜微粒降解,因而 LMWH 联合胰岛素使用可能通过降低血脂进而抑制重症高脂血症性胰腺炎,显著提高单独应用 LMWH 的疗效。

4 结 语

综上所述,LMWH 在 SAP 抗凝、抗炎、降脂等

多方面具有显著作用,主要通过改善微循环血凝、调节炎症状态、调节血脂代谢等方面减轻 SAP。因此,以凝血紊乱、复杂炎症状态、血脂异常为主要表现的 SAP,恰恰对应 LMWH 在抗凝、抗炎、降脂等多方面的临床效果。需要强调的是,针对 SAP 病因的个体化的 LMWH 选择将更加精准的解决临床实践。

【参考文献】

- [1] 侯德坤,李书胜,巩腾飞. 低分子肝素的制备技术及临床应用进展[J]. 山东化工, 2020, 49(10): 52-57.
- [2] Kleinschmidt K, Charles R. Pharmacology of low molecular weight heparins[J]. *Emerg Med Clin North Am*, 2001, 19(4): 1025-1049.
- [3] Hao C, Sun M, Wang HM, *et al*. Low molecular weight heparins and their clinical applications [J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2019, 163: 21-39.
- [4] 刘章,姬胜利. 低分子肝素的药理作用和临床应用研究进展[J]. 药物生物技术, 2014, 21(6): 573-578.
- [5] Tang Y, Wang X, Li ZZ, *et al*. Heparin prevents caspase-11-dependent septic lethality independent of anticoagulant properties [J]. *Immunity*, 2021, 54(3): 454-467.
- [6] 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.
- [7] Pal KM, Kasi PM, Tayyeb M, *et al*. Correlates of morbidity and mortality in severe necrotizing pancreatitis [J]. *ISRN Surg*, 2012, 2012: 215193.
- [8] 于先强,柯路. 急性胰腺炎的凝血紊乱研究进展[J]. 东南国防医药, 2019, 21(2): 176-179.
- [9] 周守凤,沈曙光. 急性胰腺炎微循环障碍的机制及治疗进展[J]. 华南国防医学杂志, 2019, 33(6): 433-436.
- [10] Qiu F, Lu 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.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] Zhang XP, Li ZJ, Zhang J. Inflammatory mediators and microcirculatory disturbance in acute pancreatitis[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2009, 8(4): 351-357.
- [15] Zeng XH, Zhu SQ, Zhang SM, *et al*. Plasma endothelin and nitric oxide levels in patients with acute pancreatitis[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2002, 1(1): 140-142.
- [16] 王湘英,卢义展,张兴文,等. 低分子肝素对伴高脂血症急性坏死性胰腺炎大鼠 PAF、ET-1/NO 的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2012, 20(10): 856-860.
- [17] Ke L, Ni HB, Tong ZH, *et al*. Efficacy of continuous regional arterial infusion with low-molecular-weight heparin for severe acute pancreatitis in a porcine model [J]. *Shock*, 2014, 41(5): 443-448.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] Munhoz-Filho CH, Batigália F, Funes HL, *et al*. Clinical and therapeutic correlations in patients with slight acute pancreatitis [J]. *Arq Bras Cir Dig*, 2015, 28(1): 24-27.
- [21] Boxhoorn L, Voermans RP. Acute pancreatitis [J]. *Lancet*, 2020, 396(10252): 726-734.
- [22] Qiu F, Lu 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.
- [23] 张世龙,涂巧丽,石斌. 低分子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.
- [24] Stigliano S, Sternby H, de Madaria E, *et al*. Early management of acute pancreatitis: A review of the best evidence[J]. *Dig Liver Dis*, 2017, 49(6): 585-594.
- [25] 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.
- [26] Moens L, Yengue YP, Assenmacher C. Intrascrotal Collection in an Acute Pancreatitis: A Case Report and Review of the Literature[J]. *Case Rep Urol*, 2016, 2016: 7534781.
- [27] 田时静,周发春. 低分子肝素治疗重症急性胰腺炎研究进展[J]. 重庆医学, 2014, 43(5): 625-627.
- [28] 司淑平,占强. 低分子肝素、胰岛素联合血浆置换治疗高脂血症性急性胰腺炎的疗效观察[J]. 广西医科大学学报, 2016, 33(5): 808-811.

(收稿日期:2021-08-11; 修回日期:2021-09-09)

(责任编辑:刘玉巧; 英文编辑:朱一超)