

血浆凝血-纤溶功能变化在评价急性胰腺炎病情和预后中的价值

杨均萍, 张亚冰(重庆市中医院普外科 400011)

【摘要】 目的 了解早期血浆凝血-纤溶功能改变与急性胰腺炎病情严重程度及预后的关系。**方法** 40 例急性胰腺炎按急性生理学与慢性健康状况评分 II (APACHE II) 系统分为轻症急性胰腺炎(MAP)组和重症急性胰腺炎(SAP)组,检测其 72 h 内血浆凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血酶原时间(APTT)、国际标准化比值(INR)、纤维蛋白原(Fib)、D-二聚体(D-D),选健康者 20 名作为对照组,检测其血浆 PT、APTT、INR、Fib、D-D,并对 3 组凝血 5 项指标进行比较。**结果** MAP 组 Fib、D-D 分别为(4.24±1.00)g/L、(5.09±3.21)mg/L,较健康对照组升高($P<0.05$);SAP 组 Fib、D-D 分别为(5.43±2.18)g/L、(8.63±6.40)mg/L,较 MAP 组升高($P<0.05$);SIRS 阳性组 PT、INR、Fib、D-D 分别为(15.01±2.99)s、1.29±0.32、(6.07±2.33)g/L、(10.13±8.05)mg/L 较 SIRS 阴性组升高($P<0.05$);SIRS 阳性组 MOF 发生率为 50%(5/10)明显高于 SIRS 阴性组(0%),组间比较差异有统计学意义($P<0.01$);SIRS 阳性组病死率为 20%(2/10)较 SIRS 阴性组(0%)高,但两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 血浆凝血-纤溶指标能更加准确地判断 AP 患者病情演变、严重程度,提高 AP 患者预后预测的准确性,对治疗有积极作用。

【关键词】 急性胰腺炎; 血浆凝血-纤溶功能; 病情评估

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2012.17.004 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2012)17-2121-03

The evaluation and prognosis value of coagulation and fibrinolytic function on acute pancreatitis YANG Jun-ping, ZHANG Ya-bin (General Surgery of The Chinese Medicine Hospital of Chongqing, Chongqing 400011, China)

【Abstract】 Objective To investigate the relationship of coagulation and fibrinolytic function with the severity and prognosis of acute pancreatitis. **Methods** Forty patients were randomly divided into MAP group and SAP group according to APACHE-II score and whose PT, APTT, INR, Fib and D-D were measured in the first 72h. Twenty health patients were included as the control group whose same indices were measured. Comparisons of data above between three groups were performed. **Results** Fib and D-D in the MAP group were higher than the control group ($P<0.05$). Compared with the MAP group, Fib and D-D were increased in the SAP group ($P<0.05$). Compared with the SIRS negative group, PT, INR, Fib and D-D were significantly increased in the SIRS positive group ($P<0.05$). MOF were normal in the SIRS positive group comparing to the SIRS negative group ($P<0.01$). The mortality of the SIRS positive group and the SIRS negative group was no significant difference. **Conclusion** Coagulation and fibrinolytic function can precisely evaluate the severity and variation of the AP. It improves the accuracy of the prognosis prediction of AP and can be helpful in treatment.

【Key words】 acute pancreatitis; coagulation and fibrinolytic function; patient condition evaluation

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是十分常见的急腹症,可分为轻症胰腺炎(mild acute pancreatitis, MAP)和重症胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP),尽管 AP 是一种自限性疾病,但仍有 15%~22% 发展为 SAP。SAP 病情凶险,治疗复杂,并发症发病率及病死率高,预后差。胰腺微循环障碍不仅是 AP 发生、发展的始动环节,而且是 MAP 向 SAP 发展的促进因素。血浆凝血-纤溶功能指标检测能够了解微循环状态,进而对 AP 的发展和预后进行研究。本组研究 AP 早期血浆凝血-纤溶功能改变与 AP 病情严重程度及预后的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2006 年 1 月至 2010 年 9 月 AP 患者共 40 例,男 18 例,女 22 例,年龄(57±17)岁。健康对照组 20 例,男 10 例,女 10 例,年龄(50±5)岁。AP 纳入标准:符合 AP 诊断标准^[1];排除标准:近 2 周服用抗凝药物,血液凝血-纤溶检测指标可能出现异常的疾病,慢性胰腺炎,继发于胰腺癌、壶腹癌及十二指肠憩室炎的急性胰腺炎。AP 中胆源性胰腺炎 30 例,高脂血症性胰腺炎 3 例,酒精性胰腺炎 1 例,其他 6

例。40 例中 SIRS 者 10 例,非 SIRS 者 30 例。

1.2 方法 AP 患者按急性生理学与慢性健康状况评分 II (APACHE II) 系统分为 MAP 组和 SAP 组。检测 AP 患者及健康对照组 72 h 内血浆凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血酶原时间(APTT)、国际标准化比值(INR)、纤维蛋白原(Fib)、D-二聚体(D-D),对 3 组凝血指标进行统计学分析。同时将 AP 患者按全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)诊断标准分为 SIRS 组和非 SIRS 组,按多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)初步诊断标准分为多器官功能衰竭(multiple organ failure, MOF)组及非 MOF 组^[2-3]。比较 SIRS 及非 SIRS 组凝血指标,比较 MOF 组及非 MOF 组凝血指标,比较 SIRS 组中 MOF 组及非 MOF 组凝血指标;比较 MAP 及 SAP 组 SIRS 发生率,比较 SIRS 及非 SIRS 组 MOF 发生率;比较 SIRS 及非 SIRS 组病死率。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计学软件对数据进行统计学处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;率比较用 χ^2 检

验, 检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 一般情况 SAP 18 例, MAP 22 例; SIRS 组 10 例, 非 SIRS 组 30 例; MOF 组 5 例, 非 MOF 组 35 例。

2.2 健康对照组、SAP 组、MAP 组间凝血指标比较 MAP 组 PT、APTT、INR 较健康对照组升高, 两组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), Fib、D-D 较健康对照组明显升高, 两组比较差异有统计学意义 ($P<0.05$); SAP 组 Fib、D-D 较 MAP 组升

高, 两组比较差异有统计学意义 ($P<0.05$), SAP 组 PT、INR 较 MAP 组升高, 两组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 1。

2.2 AP 中 SIRS 组、非 SIRS 组凝血指标比较 SIRS 组 PT、INR、Fib、D-D 较非 SIRS 组显著升高, 两组比较差异有统计学意义 [PT ($P<0.05$)、INR ($P<0.01$)、Fib ($P<0.01$)、D-D ($P<0.05$)], SIRS 组 APTT 高于非 SIRS 组, 两组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 2。

表 1 对照组、MAP 组、SAP 组凝血指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	PT(sec)	APTT(sec)	Fib(g/L)	INR	DD(mg/L)
健康对照组	20	12.05±1.39	29.95±3.33	3.45±0.51	1.01±0.06	3.40±2.30
MAP 组	22	12.94±0.95	31.35±6.49	4.24±1.0 ^a	1.09±0.10	5.08±3.20 ^a
SAP 组	18	14.27±3.01	31.31±6.00	5.43±2.18 ^a	1.19±0.29	8.63±6.40 ^a

注: 与健康对照组比较, ^a $P<0.05$ 。

表 2 SIRS 组及非 SIRS 组凝血指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	PT(s)	APTT(s)	Fib(g/L)	INR	D-D(mg/L)
SIRS 组	10	15.01±2.99 ^a	33.20±6.58	6.07±2.33 ^b	1.29±0.32 ^b	10.13±8.05 ^a
非 SIRS 组	30	13.05±1.67	30.71±6.05	4.34±1.24	1.08±0.14	5.53±3.20

注: 与 SIRS 组比较, ^a $P<0.01$, ^b $P<0.05$ 。

表 3 SIRS 组中 MOF 及非 MOF 组凝血指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	PT(sec)	APTT(sec)	Fib(g/L)	INR	DD(mg/L)
MOF 组	5	16.24±3.62	33.46±7.59	6.40±2.28	1.40±0.40	11.95±10.70
非 MOF 组	5	13.78±1.81 ^a	32.96±6.30 ^a	5.73±2.59 ^a	1.18±0.18 ^a	8.29±4.75

注: 与 MOF 组比较, ^a $P<0.05$ 。

表 4 MOF 及非 MOF 组凝血指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	PT(sec)	APTT(sec)	Fib(g/L)	INR	DD(mg/L)
MOF 组	5	16.24±3.62	33.46±7.59	6.40±2.28	1.40±0.40	11.95±10.70
非 MOF 组	35	13.15±1.69 ^a	31.03±6.04	4.54±1.53 ^b	1.10±0.15 ^a	5.92±3.51 ^b

注: 与 MOF 组比较, ^a $P<0.01$, ^b $P<0.05$ 。

2.3 SIRS 组中 MOF 组及非 MOF 组凝血指标比较 SIRS 组中 MOF 组 PT、APTT、INR、Fib、D-D 均较非 MOF 组升高, 但两组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 3。

2.4 SIRS 组与非 SIRS 组 MOF 发生率的比较 SIRS 组 MOF 发生率为 50% (5/10) 明显高于非 SIRS 组 (0%), 组间比较差异有统计学意义 ($P<0.01$)。

2.5 SIRS 组及非 SIRS 组病死率比较 SIRS 组病死率为 20% (2/10), 较非 SIRS 组 (0%) 高, 两组比较差异无统计学意义 (Fisher 确切概率法, $P=0.058$)。

2.6 MOF 组和非 MOF 组凝血指标比较 MOF 组 PT、APTT、INR、Fib、D-D 均较非 MOF 组升高, PT、INR、Fib、D-D 在两组间差异有统计学意义 [PT ($P<0.01$), INR ($P<0.01$), Fib ($P<0.05$), D-D ($P<0.05$)], 而 APTT 在两组间差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 4。

3 讨 论

3.1 AP 病情严重程度与凝血-纤溶功能异常的关系 Rind-ermecht^[4] 提出 AP “白细胞过度激活学说”, 认为在损伤因子 (如异常激活的胰酶) 的作用下, 单核/巨噬细胞被激活并释放多种细胞因子 [如肿瘤坏死因子 (TNF)、白细胞介素 (IL-1) 等], 引起白细胞和内皮细胞过度激活, 吞噬细胞吞噬能力降低和白细胞过多激活以及释放的炎性介质在 AP 病情演变中起

重要作用。有学者认为“白细胞-内皮细胞相互作用”和“微循环障碍”是 AP 发生和发展中的两个中心环节, 在肝脏、肾脏、肺脏等重要脏器积聚和活化的白细胞释放大量炎症介质, 引起自身细胞和组织损伤^[5-6]。这类介质中最重要的是氧自由基和中性粒细胞弹性纤维酶。中性粒细胞释放的炎症介质, 如前列腺素以及活化的补体 C5a 和 C3a 增加血管通透性, 使血浆成分渗出, 组织水肿, 使得组织供血供氧减少; 另外, C5a 和 C3a 可参与血管内凝血和纤溶过程, 进一步加重微循环障碍, 导致脏器功能不全^[7]。AP 时多器官功能障碍综合征 (MODS) 发病的“二次打击学说”将 AP 初期的胰酶激活、胰腺自身消化作为第一次打击, 将损伤继发的免疫异常作为第二次打击^[8]。随着凝血和纤溶系统的激活, 血液中凝血因子消耗, 微循环障碍, 血液从高凝状态转为低凝状态, 凝血指标异常。

从 AP 发病及 MODS 发生机制可见, 凝血功能检测在 AP 患者中具有重要意义。本组资料发现, MAP 组 Fib、D-D 较对照组显著升高, 两组差异有统计学意义 ($P<0.05$); SAP 组 Fib、D-D 较 MAP 组显著升高, 两组比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。近年来文献报道 SAP 患者 Fib、D-D 显著升高, 本研究 SAP 组 Fib、D-D 均高于 MAP 组, 此结果可能与 AP 病理特征有关, AP 时胰腺坏死分解产物、各种炎性介质 (TNF α 、IL-1、IL-6 及 IL-8)、肾上腺皮质激素增多、PGE 大量产生 (由花生

四烯酸级联代谢反应及巨噬细胞产生)等原因均可刺激肝脏合成 Fib。因此 Fib、D-D 与 AP 的分型相关,临床检测血浆 Fib、D-D 可判断 AP 的病情程度。

3.2 AP 预后与凝血纤溶/SIRS 的关系 Wroblewski 等^[5]发现在胰腺组织受损或胰腺感染时,胰腺组织中滞留的单核细胞首先被激活,合成和释放多种促炎细胞因子如 TNF α 、IL-1 等,从而刺激粒细胞的活化,激活活性反应,同时,细胞因子发生级联反应,使促炎介质大量释放入血。MAP 时局部炎症反应和全身炎症反应起保护作用,而在 SAP 时,细胞因子的过度释放将激发 SIRS,对机体起损害作用,故 SAP 已是一种全身系统性疾病。

SAP 引发 SIRS,加上禁食、麻痹性肠梗阻等原因,肠道黏膜屏障功能减弱,导致肠道内毒素移位,感染率明显增加,感染是 AP 患者高并发症率、高病死率的最重要原因,易形成脓毒症,此时病原菌又以过度释放的细胞因子和炎症介质为中介加重凝血功能紊乱^[9]。本组资料发现 SIRS 组 PT、INR、Fib、D-D 较非 SIRS 组显著升高,SIRS 的存在与否是 MAP 向 SAP 转化的关键节点,如果能在 AP 最佳的治疗窗内调控过量的细胞因子和过度激活的白细胞,可防止病情恶化,所以早期检测凝血指标非常重要。本组资料中 MAP 组 SIRS 阳性率为 9.1%(2/22),与文献报道基本一致,MAP 组有约 9% 的患者可能由于已经存在的 SIRS 而出现病情恶化,发展为 SAP,出现 MODS 或 MOF 甚至死亡,若对此患者进行积极干预,意义重大。

本组研究 SIRS 组较非 SIRS 组 MOF 发生率高,两组比较差异有统计学意义($P < 0.01$);MOF 组和非 MOF 组凝血纤溶指标比较,PT、INR、Fib 及 D-D 在组间均差异有统计学意义;本组研究中,死亡病例均发生在伴有 SIRS 的 MOF 组,AP 的死亡与其并发症的发生有很大关系,在 2002~2009 年相关文献报道的 900 例 AP 中,死亡数 24 例,均发生于 AP 伴 SIRS 且出现并发症的患者中,可以看出 SIRS 在 AP 演进中的重要作用,SIRS 可作为判断 AP 病情严重程度、预后的一个简便、实用的指标。由于在 SAP 中 SIRS 的发生率可高达 84.6%,甚至有报道达到 95%,而在 SIRS 组中 MODS 发生率却不高,所以 SIRS 诊断标准过于宽松,敏感性过高,特异性较差,如能联合 SIRS 诊断标准与凝血-纤溶指标检测对 AP 患者病情进行动态监测,更有意义。

综上所述,Fib、D-D 在 AP 早期尤其是在 SAP 中明显异

常,鉴于 SIRS 诊断标准判断 AP 患者病情的缺点,本研究中采用凝血-纤溶指标 Fib、D-D 检测联合 SIRS 诊断标准,临床应用经济方便,可操作性强,动态监测上述指标,能更加准确判断 AP 患者病情演变及严重程度,提高 AP 预后预测的准确性,有利于判断 AP 患者微循环状态并及时改善微循环障碍,纠正凝血功能紊乱,及时调控 SIRS,改善 SAP 患者的预后。

参考文献

[1] 林三仁. 现代临床医学内科进展:消化分册[M]. 北京:科学技术文献出版社,2006:25-26.
 [2] American College of Chest Physicians Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definition for sepsis and organ failure and guidelines for of innovative therapies in sepsis[J]. Chest,2003,50:1790.
 [3] 吴在德,郑树. 外科学[M]. 5 版. 北京:人民卫生出版社,2001:55-72.
 [4] Rindermecht H. Fatal pancreatitis, a consequence of excessive leukocyte stimulation[J]. Int J Pancreatol,1988,3(2/3):105-112.
 [5] Wroblewski DM,Barth MM,Oyen LJ. Necrotizing pancreatitis:pathophysiology diagnosis and acute care management [J]. AACN Clin Issues,1999,10(4):464-477.
 [6] Werner J,Rivera J,Fernandez-del C, et al. Differing roles of nitric oxide in the pathogenesis of acute endemations versus necrotizing pancreatitis [J]. Surgery,1997,121(1):23-29.
 [7] Telek G,Scoazec JY,Chariot J, et al. Cerum-based histochemical demonstration of oxidative stress in tautocholate-induced acute pancreatitis in rat [J]. J Histochem Cytochem,1999,47(10):1201-1209.
 [8] 陈晓理,田伯东. 急性胰腺炎的免疫异常和多器官功能衰竭[J]. 华西医学,1997,12(4):537.
 [9] Hacke E. Tissue factor pathway of coagulation in sepsis [J]. Crit Care Med,2003,28(9):25-30.

(收稿日期:2012-03-14)

(上接第 2120 页)

[7] Koike H, Tomita N, Azuma H, et al. An efficient gene transfer method mediated by ultrasound and microbubbles into the kidney[J]. J Gene Med,2004,7(1):108-116.
 [8] 冉海涛,任红,王志刚,等. 超声波空化效应对体外培养细胞细胞膜作用实验研究[J]. 中华超声影像学杂志,2003,12(8):499-501.
 [9] Sonoda S, Tachibana K, Uchino E, et al. Gene transfer to corneal epithelium and keratocytes mediated by ultrasound with microbubbles[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2006,47(2):558-564.
 [10] Dalecki D, Raeman CH, Child SZ, et al. Hemolysis in vivo

from exposure to pulsed ultrasound[J]. Ultrasound Med Biol,1997,23(2):307-313.

[11] Miller DL, Quddus J. Sonoporation of monolayer cells by diagnostic ultrasound activation of contrast-agent gas bodies[J]. Ultrasound Med Biol,2000,26(4):661-667.
 [12] Yamashita T, Sonoda S, Suzuki R, et al. A novel bubble liposome and ultrasound mediated gene transfer to ocular surface RC-1 cells in vitro and conjunctiva in vivo [J]. Exp Eye Res,2007,85(6):741-748.

(收稿日期:2012-04-23)