

急性胰腺炎患者早期凝血功能及血管内皮功能检测及临床意义

金 爽¹, 许智利¹, 陈建时²

¹温州市人民医院 急诊科, 浙江 温州 325000;

²温州医科大学附属第二医院 重症医学科, 浙江 温州 325000)

摘要:[目的]探讨急性胰腺炎患者早期凝血功能及血管内皮功能变化及其临床意义。[方法]选择 2016 年 5 月~2018 年 5 月于本院就诊的急性胰腺炎(AP)患者作为研究对象,发病时间均<24 h,根据相关分类诊断标准,将纳入患者分为轻症 AP(MAP)与重症 AP(SAP)2 组,其中 MAP 患者 59 例,SAP 患者 51 例,另选择同期于我院体检的健康人员 50 例作为正常对照组(NC)。比较各组凝血功能、血管内皮功能及炎症因子变化,并分析其与急性生理与慢性健康评分 II (APACHE II)的相关性。[结果]在凝血功能方面,NC 组与 MAP 组的凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原浓度(FIB)、D-二聚体(D-dimer)和部分活化凝血酶原时间(APTT)比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);SAP 组患者的 PT、APTT、FIB、D-Dimer 均明显高于 NC 组与 MAP 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。在血管内皮功能方面,NC 组与 MAP 组的反应性充血指数(RHI)差异无统计学意义($P > 0.05$);SAP 组的 RHI 明显低于 NC 组与 MAP 组,差异有统计学意义($P < 0.05$);3 组增强指数(AI)的差异无统计学意义($P > 0.05$)。在炎症因子方面,NC 组与 MAP 组的白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);SAP 组患者的 IL-6、TNF- α 均明显高于 NC 组与 MAP 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。在 APACHE II 评分方面,SAP 组高于 MAP 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。Pearson 相关分析显示,MAP 组患者的 PT、APTT、FIB、D-Dimer、RHI、IL-6、TNF- α 与 APACHE II 评分无相关性($P > 0.05$);SAP 组患者的 PT、APTT、FIB、D-Dimer、IL-6、TNF- α 与 APACHE II 评分呈正相关($r = 0.49, 0.61, 0.32, 0.37; P < 0.05$);RHI 与 APACHE II 评分呈负相关($r = -0.27; P < 0.05$)。[结论]MAP 患者凝血功能与血管内皮功能基本正常,而 SAP 患者出现凝血功能与血管内皮功能异常,且与患者严重程度具有相关性。观察 AP 患者的凝血功能与血管内皮功能指标变化,有助于判断患者严重程度与评估预后。

关键词:急性胰腺炎;凝血功能;血管内皮功能;相关性

doi:10.3969/j.issn.1671-038X.2019.03.12

中图分类号:R576 文献标志码:A

Early detection and clinical significance of coagulation function and vascular endothelial function in patients with acute pancreatitis

JIN Shuang¹, XU Zhi-li¹, CHEN Jian-shi²

¹Department of Emergency, Wenzhou People's Hospital, Wenzhou 325000, China; ²Department of Critical Care Medicine, the Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, China)

Corresponding author: JIN Shuang, E-mail: jinshuang007@163.com

Abstract:[Objective]To investigate the changes of coagulation function and vascular endothelial function in patients with acute pancreatitis at early stage and their clinical significance. [Methods]Patients with acute pancreatitis admitted to our hospital from May 2016 to May 2018 were selected as the research objects and the onset time were less than 24 hours. According to the relevant diagnostic criteria, the included patients were divided into two groups: mild AP (MAP) and severe AP (SAP), with 59 cases in MAP group and 51 patients in SAP group. In addition, 50 healthy people who underwent physical examination in our hospital in the same period were selected as the normal control group (NC). We compared the coagulation function, vascular endothelial function and inflammatory factor changes, and analyzed the rele-

收稿日期:2018-12-12

基金项目:温州市公益性科技计划项目(No:Y20170321)

作者简介:金 爽,男,硕士,主治医师,主要从事急诊医学

通讯作者:金 爽,E-mail:jinsuang007@163.com

vance between these indicators and the acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II). [Results] In terms of coagulation function, there was no significant difference between the NC group and the MAP group ($P > 0.05$). The PT, APTT, FIB and D-Dimer of SAP group were significantly higher than those of NC group and MAP group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). In terms of vascular endothelial function, there was no significant difference in RHI between NC group and MAP group ($P > 0.05$). The RHI of SAP group was significantly lower than that of NC group and MAP group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in AI between the three groups ($P > 0.05$). In terms of inflammatory factors, there was no significant difference in IL-6 and TNF- α between NC group and MAP group ($P > 0.05$). IL-6 and TNF- α in SAP group were significantly higher than those in NC group and MAP group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The APACHE II scoring of SAP group was higher than MAP, with statistically significant difference ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that there was no relevance between PT, APTT, FIB, D-Dimer, RHI, IL-6, TNF- α and APACHE II in MAP group ($P > 0.05$). In SAP group, the PT, APTT, FIB, D-Dimer, IL-6, TNF- α with APACHE II scores were positively correlated ($r = 0.49, 0.61, 0.32, 0.37; P < 0.05$), and the RHI was negatively correlated with APACHE II score ($r = -0.27; P < 0.05$). [Conclusion] The coagulation function and vascular endothelial function were basically normal in MAP patients, while those indicators were abnormal in SAP patients, which were correlated with the severity of the patients. Observation of the changes of coagulation function and vascular endothelial function indexes in AP patients can help to estimate the severity of patients and evaluate the prognosis.

Key words: acute pancreatitis; coagulation function; vascular endothelial function; relevance

急性胰腺炎 (acute pancreatitis, AP) 属于临床常见急重症, 严重者可危及患者生命。随着人们生活方式与饮食习惯的改变, AP 发病几率逐年上升, 目前约为 (10~100)/10 万人^[1]。AP 根据临床表现不同, 可分为轻症 AP (MAP) 和重症 AP (SAP), 其中 MAP 病情轻微, 病死率 < 2%。而 SAP 严重并发症发生率高, 胰腺局部炎症迅速发展为潜在的全身性炎症反应, 甚至多器官功能衰竭, 死亡率高达 20%~30%。因此, 在疾病早期快速准确得判断病情, 对于后续选择治疗方案、评估预后具有非常重要的意义。传统方法 APACHE II 评分在判断 AP 病情方面得到广泛认可, 但由于评估过程复杂、时间长、重复性差等因素, 临床应用具有一定局限性^[2]。基于 AP 发生时胰腺微循环障碍、炎性介质和细胞因子释放机制, 本研究通过观察 AP 患者凝血功能、血管内皮功能、炎症因子的指标变化及其与 APACHE II 评分相关性, 旨在寻求一种快速准确无创的检测方法, 为早期 AP 病情的判断及预后评估提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2016 年 5 月~2018 年 5 月于我院就诊的急性胰腺炎患者作为研究对象。本研究经医院伦理委员会批准同意。3 组受试者的一般资料情况见表

1。NC 组、MAP 组与 SAP 组在性别、年龄等方面进行比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); MAP 组与 SAP 组在病程方面进行比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 3 组受试者一般资料比较 $\bar{x} \pm s$

组别	例数	男/女	年龄/岁	病程/h
NC 组	50	27/23	43.76 ± 13.98	—
MAP 组	59	32/27	45.16 ± 15.28	16.23 ± 6.22
SAP 组	51	28/23	46.52 ± 16.31	17.85 ± 5.18

纳入标准: ①符合急性胰腺炎诊治指南中有关 AP 的诊断标准^[3]; ②发病时间 < 24 h; ③患者神志清楚, 检查合作, 签署知情同意书。

排除标准: ①合并慢性胰腺炎或胰腺肿瘤者; ②合并肝肾功能不足或者其他恶性肿瘤者; ③合并血液系统疾病者; ④近期服用抗凝药物者。

1.2 方法

根据相关分类诊断标准, 将纳入患者分为 MAP 与 SAP 2 组。其中 MAP 患者 59 例, SAP 患者 51 例。另外选择同期于本院体检的健康人员 50 例作为正常对照组 (NC), 要求无心脏基础疾病, 无肝肾功能损害, 无血液系统疾病及抗凝药物使用史。3

组受试者分别于入院 24 h 内空腹状态下进行采血与评分。

1.3 观察指标

1.3.1 凝血功能检测 MAP 与 SAP 患者于入院 24 h 内,清晨空腹状态下抽取静脉血 2 ml;对照组患者于入组次日清晨空腹抽取静脉血 2 ml。采用全自动血液凝固分析仪,检测 3 组患者的凝血功能,指标包括:凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原浓度(FIB)、D-二聚体(D-dimer)和部分活化凝血酶原时间(APTT)。

1.3.2 血管内皮功能检测 使用 Endo-PAT2000 (ItamarMedicalInc. Caesarea, 以色列)无创内皮功能检测仪检测并记录反应性充血指数(Reactive hyperemia index, RHI)和增强指数(Augmentation index, AI)。受试者入组后次日凌晨 6:30-8:30 空腹安静状态下进行内皮功能测定,禁服用维生素及其他影响血管张力的药物。整个信号采集过程分为基线、闭塞及闭塞后测量 3 个部分,共 15 min。通过 Endo-PAT2000 软件自动处理数据并得出 RHI 及 AI 值。

1.3.3 炎症因子检测 患者于清晨空腹状态下采

血,采用酶联免疫吸附法检测 IL-6、TNF- α 水平,试剂盒购自武汉益普生物科技有限公司,批号分别为:MM-0049 H1、MM-0122 H1。严格按照试剂盒说明书操作。

1.3.4 APACHE II 评分 对 MAP 与 SAP 组患者进行急性生理与慢性健康评分 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)^[2]。最高值为 71 分,评分越高,提示病情越重。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析;计数资料以绝对数表示,采用 χ^2 检验;计量资料的相关性研究采用 pearson 相关性分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 凝血功能

3 组受试者的凝血功能检测结果见表 2。结果显示:NC 组与 MAP 组的 PT、APTT、FIB、D-Dimer 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);SAP 组患者的 PT、APTT、FIB、D-Dimer 均明显高于 NC 组与 MAP 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 2 3 组受试者凝血功能比较

组别	例数	PT/s	APTT/s	FIB/(g · L ⁻¹)	D-Dimer/(mg · L ⁻¹)
NC 组	50	12.56 ± 2.19	30.18 ± 5.26	2.95 ± 0.76	0.41 ± 0.09
MAP 组	59	13.68 ± 2.87	33.65 ± 6.13	3.08 ± 0.97	0.53 ± 0.13
SAP 组	51	18.29 ± 4.18 ¹⁾²⁾	46.05 ± 9.11 ¹⁾²⁾	5.89 ± 0.71 ¹⁾²⁾	1.41 ± 0.39 ¹⁾²⁾

与 NC 组比较,¹⁾ $P < 0.05$;与 MAP 组比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 血管内皮功能

3 组受试者的血管内皮功能检测结果见表 3。结果显示:在 RHI 方面,NC 组与 MAP 组差异无统计学意义($P > 0.05$);SAP 组明显低于 NC 组与 MAP 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。在 AI 方面,3 组差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 3 3 组受试者血管内皮功能比较

组别	例数	RHI	AI/%
NC 组	50	1.91 ± 0.46	24.16 ± 19.68
MAP 组	59	1.87 ± 0.43	23.07 ± 20.16
SAP 组	51	1.50 ± 0.41 ¹⁾²⁾	23.81 ± 19.97

与 NC 组比较,¹⁾ $P < 0.05$;与 MAP 组比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

2.3 炎症因子检测

3 组受试者的 IL-6、TNF- α 检测结果见表 4。

结果显示:NC 组与 MAP 组的 IL-6、TNF- α 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);SAP 组患者的 IL-6、TNF- α 均明显高于 NC 组与 MAP 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 4 3 组受试者炎症因子比较

组别	例数	IL-6	TNF- α
NC 组	50	5.98 ± 1.85	100.27 ± 43.16
MAP 组	59	6.25 ± 2.13	103.51 ± 42.95
SAP 组	51	10.57 ± 4.39 ¹⁾²⁾	139.61 ± 46.35 ¹⁾²⁾

与 NC 组比较,¹⁾ $P < 0.05$;与 MAP 组比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

2.4 APACHE II 评分

MAP 与 SAP 患者 APACHE II 评分比较结果显示 SAP 组的 APACHE II 评分(12.58 ± 3.67)分

高于 MAP 组 (4.15 ± 1.06) 分, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.5 凝血功能、血管内皮功能、炎症因子与 APACHE II 评分相关性

Pearson 相关分析显示, MAP 组患者的 PT、APTT、FIB、D-Dimer、RHI、IL-6、TNF- α 与 APACHE II 评分无相关性 ($P > 0.05$); SAP 组患者的 PT、APTT、FIB、D-Dimer、IL-6、TNF- α 与 APACHE II 评分呈正相关 ($r = 0.49, 0.61, 0.32, 0.37; P < 0.05$); RHI 与 APACHE II 评分呈负相关 ($r = -0.27; P < 0.05$)。

3 讨论

AP 是多种病因引起胰酶激活产生的胰腺局部炎性反应, 严重者可发生全身炎症反应综合征, 甚至伴有器官功能障碍^[3]。根据其临床表现不同, 可分为 MAP 与 SAP。其中以 MAP 多见, 病情较轻, 常无器官功能障碍与其它并发症, 预后良好。而 SAP 常并发胰腺坏死、脓肿、腹膜炎及器官功能障碍等, 病情危重, 死亡率高^[4]。因此, 寻求一种快速准确的诊断与分类诊断方法, 及时判断患者病情, 有助于后续合理治疗及评估预后。

既往认为 AP 主要与酶异常激活、自身消化相关, 随着近年来研究的广泛开展, 传统观点已显示出其局限性, 更多观点认为胰腺微循环障碍、炎症介质和细胞因子的释放作用更为关键^[5]。研究显示, 凝血、纤溶系统在胰腺微循环障碍中起到重要作用^[6]。SAP 发生时, 血管通透性增加, 血管内血栓形成, 炎症介质释放, 通过组织因子途径或者血小板途径激活凝血酶, 启动外源性与内源性凝血, 若凝血过度激活, 则可导致纤溶亢进^[7]。PT 与 APTT 分别属于外源性凝血系统与内源性凝血系统较常使用的敏感性判断指标, 与不同凝血因子水平相关, 其值缩短说明机体处于高凝状态^[8]。FIB 是一种急性期反应蛋白, 由肝脏合成释放, 含量高, 在血小板聚集中发挥重要作用^[9]。D-Dimer 是纤维蛋白被纤溶酶水解后形成的特异性降解产物, 属于纤溶过程标志物, 其含量增高说明机体存在血栓或发生继发性纤溶亢进。本研究结果显示 NC 组与 MAP 组的 PT、APTT、FIB、D-Dimer 无显著性差异, SAP 组患者的 PT、APTT、FIB、D-Dimer 均明显高于 NC 组与 MAP 组, 说明 SAP 患者存在凝血功能障碍。

炎症反应发生时, T 细胞、B 细胞及单核-巨噬细胞系统被激活, 产生大量的 IL-6、TNF- α 等, 这些炎症因子可通过增加氧化应激、减少内皮祖细胞数量等机制使血管内皮受损, 影响血管内皮功能^[10]。IL-6 在 AP 发生发展过程中起到重要作用, 研究显

示, IL-6 在 SAP 患者中高表达, 低 IL-6 水平可显著改善胰腺组织学受损状态。TNF- α 可由浸润胰腺的巨噬细胞产生, 研究显示使用 TNF- α 抑制剂之后, SAP 大鼠的胰腺坏死程度减轻, 凝血功能与相关炎症介质改善。RHI 是反应血管内皮功能的指标, 当 RHI < 1.67 时提示血管内皮功能异常, 该指标由 Endo-PAT2000 检测而出, 快速准确, 操作简单且无创, 可重复性好^[11]。本研究结果显示 SAP 组患者的 IL-6、TNF- α 均明显高于 NC 组与 MAP 组, 且在 RHI 方面 SAP 组明显低于 NC 组与 MAP 组, 与既往研究结果相符, 提示 SAP 患者炎症因子释放增多, 血管内皮功能受损。

APACHE 评分是诊断疾病严重程度的指标之一, 在判断 AP 病情方面得到广泛认可, 评分高反映病情重^[3]。本研究将各指标与 APACHE 评分进行相关分析, 结果显示 SAP 组患者的 PT、APTT、FIB、D-Dimer、IL-6、TNF- α 与 APACHE II 评分呈正相关, RHI 与 APACHE II 评分呈负相关。提示在 SAP 的发展过程中, 患者凝血机制遭到破坏, 凝血功能异常, 且伴随炎症因子释放, 血管内皮功能受损, 且各指标与 AP 患者严重程度显著相关。

综上所述, MAP 患者凝血功能与血管内皮功能基本正常, 而 SAP 患者出现凝血功能与血管内皮功能异常, 且与患者严重程度具有相关性。观察 AP 患者的凝血功能与血管内皮功能指标变化, 有助于判断患者严重程度与评估预后。

参考文献

- [1] 吴璟奕, 费健, 毛恩强. 急性胰腺炎流行病学研究进展[J]. 外科理论与实践, 2015, 20(3): 270-273.
- [2] Yeung YP, Lam B YK, Yip AWC. APACHE system is better than Ranson system in the prediction of severity of acute pancreatitis[J]. Hep PancreDis Int, 2006, 5(2): 294-299.
- [3] 王春友, 李非, 赵玉沛, 等. 急性胰腺炎诊治指南(2014)[J]. 中国实用外科杂志, 2015, 35(1): 4-7.
- [4] 李建洪. 急性重症胰腺炎的诊断与治疗[J]. 中外医疗, 2016, 35(15): 42-44.
- [5] Cuthbertson CM, Christophi C. Disturbances of the microcirculation in acute pancreatitis[J]. Bri J Surg, 2010, 93(5): 518-530.
- [6] 段培林. 凝血功能对急性胰腺炎预后的评估[J]. 内科急危重症杂志, 2016, 22(5): 361-361.
- [7] 李永顺. 凝血联合纤溶功能检测在急性胰腺炎中的临床应用[J]. 浙江临床医学, 2012, 14(3): 273-275.
- [8] 韩传操. 凝血功能检测及其临床意义的探讨[J]. 徐州医学院学报, 2007, 27(2): 124-125.

- 床特征及治疗分析[J]. 中华消化杂志, 2011, 31(9): 577-581.
- [11] Amin J, Huang B, Yoon J, et al. Update 2014: Advances to Optimize 6-Mercaptopurine and Azathioprine to Reduce Toxicity and Improve Efficacy in the Management of IBD [J]. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2015, 21(2): 445-452.
- [12] 杨俊, 金玉, 潘迪, 等. 英夫利昔单抗治疗溃疡性结肠炎的效果及对炎症因子水平的影响[J]. 中国医药导报, 2017, 14(15): 148-151.
- [13] 贾燕, 潘元明, 陆晓娟, 等. 英夫利昔在难治性及合并肠外表现的溃疡性结肠炎中的疗效及安全性分析[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2018, 27(5): 513-517.
- [14] Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feaganb G, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(23): 2462-2476.
- [15] Kornbluth A, Sachar DB, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee[J]. *Am J Gastroenterol*, 2010, 105(3): 501-523.
- [16] 郑静, 张铁, 韩呈武. 粪便生物标志物在炎症性肠病诊疗中的应用进展[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(15): 2342-2346.
- [17] 王彬辉, 章文红, 张晓芬, 等. 姜黄素的药理及剂型研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(5): 1102-1105.
- [18] Hanai H, Iida T, Takeuchi K, et al. Curcumin maintenance therapy for ulcerative colitis: randomized, multicenter, doubleblind, placebo-controlled trial [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006, 4(12): 1502-1506.
- [19] Lang A, Salomon N, Wu JC, et al. Curcumin in combination with mesalamine induces remission in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis in a randomized controlled trial[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13(8): 1444-1449.
- [20] 胥媚, 刘榴, 甘华田. 姜黄素治疗炎症性肠病的作用机制[J]. 成都医学院学报, 2015, 10(6): 741-743.
- [21] 张声生, 杨雪, 赵鲁卿, 等. 清热除湿中药灌肠方治疗溃疡性结肠炎近期疗效的观察[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2015, 25(6): 401-405.
-
- (上接第 218 页)
- [9] 屠燕钗, 黄国永, 张小妹, 等. 纤维蛋白原浓度对机采血小板聚集功能的影响[J]. 临床血液学杂志, 2010, 23(5): 580-581.
- [10] 龚志刚, 丁世芳, 李志刚. 炎症和氧化应激对内皮祖细胞动员及其功能的影响[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2013, 22(6): 552-556.
- [11] 何姗姗, 王晓燕, 赵英帅, 等. 冠心病患者冠状动脉病变程度与血清胱抑素 C 及内皮功能相关性分析[J]. 重庆医学, 2017, 46(1): 64-67.