

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.01.019

生长抑素联合低分子肝素对高脂血症性 AP 患者血液高凝状态、PCT、CRP 及 RAAS 的调节作用

魏艳艳¹, 王盼攀²

1. 河南省平顶山市第二人民医院宝丰分院普内科, 河南平顶山 467400; 2. 河南省平顶山市第一人民医院普通外科一病区, 河南平顶山 467000

摘要:目的 探讨生长抑素联合低分子肝素对高脂血症性急性胰腺炎(HLAP)患者血液高凝状态、降钙素原(PCT)、C 反应蛋白(CRP)及肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)的影响。方法 以平顶山市第二人民医院宝丰分院 2020 年 1 月至 2023 年 1 月收治的 66 例 HLAP 患者为研究对象,根据治疗方案将患者分为参照组(33 例)和联合组(33 例)。参照组采用生长抑素治疗,联合组采用生长抑素联合低分子肝素治疗。比较两组临床疗效、临床症状改善时间、治疗前后血液流变学指标(红细胞聚集指数、血浆黏度、全血低切黏度、全血高切黏度)、血清 RAAS 指标[血管紧张素-Ⅱ(Ang-Ⅱ)、肾素(E)、醛固酮(ALD)]、血清 PCT、CRP、热休克蛋白 70(HSP70)、热休克蛋白 27(HSP27)水平。结果 联合组临床总有效率(96.97%)高于参照组(75.76%),差异有统计学意义($P<0.05$);联合组肠道功能恢复时间、血淀粉酶恢复正常时间、腹膜炎体征及腹痛消失时间短于参照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗后联合组红细胞聚集指数、全血低切黏度、全血高切黏度及血浆黏度降低幅度大于参照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗后联合组血清 E、Ang-Ⅱ、ALD 水平低于参照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);与治疗前相比,各组治疗后血清 PCT、CRP、HSP70、HSP27 水平明显降低,其中联合组降低幅度更为显著,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论 生长抑素联合低分子肝素治疗 HLAP 疗效显著,能够改善血液高凝状态,减轻炎症反应,有利于患者病情恢复。

关键词:生长抑素; 低分子肝素; 高脂血症性急性胰腺炎; 红细胞聚集指数; C 反应蛋白
中图分类号:R576 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2024)01-0083-04

Modulating effect of somatostatin combined with low molecular heparin on blood hypercoagulability, PCT, CRP and RAAS in patients with HLAP

WEI Yanyan¹, WANG Panpan²

1. Department of Internal Medicine; Baofeng Branch Hospital, Pingdingshan Municipal Second People's Hospital, Pingdingshan, Henan 467400, China; 2. First Department of General Surgery, Pingdingshan Municipal First People's Hospital, Pingdingshan, Henan 467000, China

Abstract: Objective To study the effects of somatostatin combined with low molecular heparin on the blood hypercoagulability, procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP) and renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) in the patients with hyperlipidemic acute pancreatitis (HLAP). **Methods** A total of 66 patients with HLAP admitted and treated in Baofeng Branch Hospital of Pingdingshan Municipal Second People's Hospital from January 2020 to January 2023 were selected as the research subjects and divided into the reference group (33 cases) and combination group (33 cases) according to the treatment regimen. The reference group was treated with somatostatin, and the combination group was treated with somatostatin combined with low molecular weight heparin. The clinical efficacy, improvement time of clinical symptoms, hemorheology indexes (red blood cell aggregation index, plasma viscosity, whole blood low tangential viscosity, whole blood high tangential viscosity) before and after treatment, serum RAAS indexes [angiotensin-Ⅱ (Ang-Ⅱ), renin (E), aldosterone (ALD)], serum PCT, CRP, heat shock protein 70 (HSP70) and heat shock protein 27 (HSP27) were compared between the two groups. **Results** The total effective rate of the combination group was higher than that of the reference group (96.97% vs. 75.76%), and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The recovery time of intestinal function, time of blood amylase recovering to normality and disappearance time of peritonitis signs and abdominal pain in the combination group were shorter than those in control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). After treatment, the decrease ran-

作者简介:魏艳艳,女,主治医师,主要从事普内科疾病诊疗研究。

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20231129.1458.004.html>(2023-12-04)

ges of red cell aggregation index, whole blood low tangential viscosity, whole blood high tangential viscosity and plasma viscosity in the combination group were greater than those in the reference group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the serum E, Ang-Ⅱ and ALD levels in the combination group were lower than those in the reference group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Compared with before treatment, the levels of serum PCT, CRP, HSP70 and HSP27 after treatment in all groups were significantly decreased, which in the combination group was more significant, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Somatostatin combined with low molecular heparin is effective in the treatment of HLAP, which can improve the blood hypercoagulable state, reduce the inflammation reaction and help patients recover from the disease.

Key words: somatostatin; low molecular heparin; hyperlipidemic acute pancreatitis; red blood cell aggregation index; C-reactive protein

急性胰腺炎(AP)是一种主要由胰蛋白酶自身消化引起的临床常见急腹症。随着人们生活水平的提高及饮食结构的改变,高脂血症性急性胰腺炎(HLAP)的发病率也逐年升高。相关研究发现,HLAP占AP的7%~20%,该病具有病情进展快、并发症多、病死率高、易反复等特点,严重影响患者生命安全^[1]。低分子肝素是一种抗血栓形成药物,临床主要用于治疗和预防静脉血栓,但单一使用低分子肝素对HLAP患者疗效欠佳^[2]。生长抑素为一种化学合成的环状多肽药物,临床常用于急性溃疡出血、胃炎出血及AP的治疗^[3]。本研究旨在探讨低分子肝素联合生长抑素治疗HLAP患者的疗效及对血液高凝状态、炎症指标的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取平顶山市第二人民医院宝丰分院(以下简称本院)2020年1月至2023年1月收治的66例HLAP患者为研究对象,根据治疗方案将患者分为参照组和联合组,每组33例。参照组男17例,女16例;年龄42~69岁,平均(55.64±4.05)岁;病程4~22 h,平均(13.37±2.54)h;甘油三酯(TG)水平5.70~11.35 mmol/L,平均(7.41±0.85)mmol/L。联合组男19例,女14例;年龄41~68岁,平均(54.64±3.87)岁;病程4~21 h,平均(12.58±2.61)h;TG水平5.65~11.37 mmol/L,平均(7.52±0.95)mmol/L。两组一般资料如性别、TG水平、年龄、病程比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经本院医学伦理委员会审核批准(审批号:202304008),患者知情本研究并签署同意书。

纳入标准:符合2013版《中国急性胰腺炎诊治指南》^[4]中相关诊断标准,经影像学检查确诊为AP。排除标准:(1)对本研究药物存在过敏反应者;(2)合并心脑血管及重要脏器功能严重异常者;(3)研究前1个月内服用过降脂药物者;(4)患有精神类疾病或认知障碍无法配合研究者。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 两组均进行对症治疗,包括营养

支持、抑酸、胃肠减压、止痛、补充血容量、维持水电解质及酸碱平衡等常规治疗。参照组采用低分子肝素(深圳赛保尔生物药业有限公司,国药准字H20052319)治疗,皮下注射,0.4毫升/次,每12 h 1次。联合组在参照组基础上加用生长抑素(成都圣诺生物制药有限公司,国药准字H20183249)治疗,低分子肝素用法用量同参照组。将3 mg生长抑素加入50 mL 9%氯化钠溶液,静脉泵注,1次/天。两组均持续治疗7 d。

1.2.2 指标检测方法 抽取两组患者空腹静脉血,以3 000 r/min离心15 min后取上清液置于-80℃环境中保存待检。采用酶联免疫吸附试验检测血清肾素(E)、醛固酮(ALD)、血管紧张素Ⅱ(Ang-Ⅱ)、血清降钙素原(PCT)、C反应蛋白(CRP)、热休克蛋白70(HSP70)、热休克蛋白27(HSP27)水平。

1.3 疗效评估标准 显效:临床症状完全消失且无复发情况;有效:临床症状改善;无效:临床症状未改善或症状加重。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.4 观察指标 (1)临床疗效。对比两组临床总有效率。(2)临床症状改善时间。对比两组治疗前后肠道功能恢复时间、腹痛消失时间、血淀粉酶恢复正常时间、腹膜炎体征消失时间。(3)血液流变学指标。对比治疗前后两组红细胞聚集指数、血浆黏度、全血低切黏度、全血高切黏度。(4)肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)指标。对比两组治疗前后血清E、ALD、Ang-Ⅱ水平。(5)病情相关指标。比较两组治疗前后血清PCT、CRP、HSP70、HSP27水平。

1.5 统计学处理 采用SPSS22.0统计软件对数据进行分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床总有效率比较 联合组临床总有效率(96.97%)高于参照组(75.76%),差异有统计学意义

($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组临床疗效比较[<i>n</i> (%)]					
组别	<i>n</i>	无效	有效	显效	总有效
联合组	33	1(3.03)	11(33.33)	21(63.64)	32(96.97)
参照组	33	8(24.24)	7(21.21)	18(54.55)	25(75.76)
χ^2					4.632
<i>P</i>					0.031

2.2 两组临床症状改善时间比较 联合组腹膜炎体征消失时间、腹痛消失时间、血淀粉酶恢复正常时间、肠道功能恢复时间短于参照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 治疗前后两组血液流变学指标比较 与治疗前比较,治疗后两组红细胞聚集指数、血浆黏度、全血低切黏度、全血高切黏度明显降低,其中联合组降低幅度更为显著,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 2 两组临床症状改善时间比较($\bar{x}\pm s, d$)					
组别	<i>n</i>	肠道功能 恢复时间	血淀粉酶恢复 正常时间	腹膜炎体征 消失时间	腹痛 消失时间
联合组	33	5.03±0.61	4.26±0.62	2.88±0.63	3.11±0.63
参照组	33	6.21±0.28	5.78±0.38	4.19±0.54	4.89±0.71
<i>t</i>		10.099	12.008	9.069	10.773
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.4 治疗前后两组血清 RAAS 指标比较 与参照组比较,治疗后联合组血清 E、Ang-Ⅱ、ALD 水平降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

2.5 治疗前后两组血清 PCT、CRP、HSP70、HSP27 水平比较 与治疗前比较,两组治疗后血清 PCT、CRP、HSP70、HSP27 水平明显降低,其中联合组降低幅度更为显著,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 5。

表 3 治疗前后两组血液流变学指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	红细胞聚集指数		血浆黏度(mPa·s)		全血低切黏度(mPa·s)		全血高切黏度(mPa·s)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	33	7.25±0.83	3.82±0.64 ^a	2.68±0.31	1.14±0.25 ^a	13.42±2.08	5.46±1.33 ^a	8.59±1.14	3.93±0.85 ^a
参照组	33	7.31±0.68	4.77±0.59 ^a	2.72±0.28	1.57±0.36 ^a	13.67±2.19	7.58±1.62 ^a	8.76±1.25	5.17±0.91 ^a
<i>t</i>		0.321	6.269	0.550	5.636	0.475	5.810	0.577	5.720
<i>P</i>		0.749	<0.001	0.584	<0.001	0.636	<0.001	0.566	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表 4 治疗前后两组血清 RAAS 指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	Ang-Ⅱ (ng/mL)		E(ng/mL)		ALD(pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	33	96.78±11.46	36.92±5.71 ^a	2.16±0.43	0.46±0.13 ^a	218.46±23.77	81.43±12.87 ^a
参照组	33	97.15±13.28	53.41±6.25 ^a	2.22±0.51	0.69±0.17 ^a	220.79±25.45	119.62±13.26 ^a
<i>t</i>		0.121	11.190	0.517	6.174	0.384	11.872
<i>P</i>		0.904	<0.001	0.607	<0.001	0.702	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表 5 治疗前后两组血清 PCT、CRP、HSP70、HSP27 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	PCT(ng/mL)		CRP(mg/L)		HSP70(ng/mL)		HSP27(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	33	3.28±0.46	1.01±0.33 ^a	98.46±13.28	34.05±6.19 ^a	8.29±1.36	2.76±0.68 ^a	9.64±1.51	3.13±0.75 ^a
参照组	33	3.35±0.59	1.65±0.38 ^a	99.17±15.43	47.38±5.74 ^a	8.43±1.57	4.03±0.77 ^a	9.78±1.63	4.97±0.86 ^a
<i>t</i>		0.537	7.305	0.200	9.071	0.387	7.102	0.362	9.263
<i>P</i>		0.593	<0.001	0.842	<0.001	0.700	<0.001	0.719	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

3 讨 论

HLAP 的发病机制尚未明确,但普遍认为其是由

患者体内 TG 水平过高产生微血栓,从而影响胰腺微循环造成的,该病临床表现为腹痛、恶心、呕吐、腹胀、

发热,严重时可致休克、器官衰竭等,对患者生命健康产生极大影响^[5]。HLAP 与高血脂有着密不可分的关系,因此,降血脂与抗血栓治疗对 HLAP 患者有着重要作用^[6]。

低分子肝素具有抗凝血、抑制血小板聚集、调节细胞凋亡及脂代谢等作用,但长期使用该药易产生不良反应^[7]。生长抑素是由人工合成的肽类激素,可抑制炎症介质释放,减缓胰腺分泌速度,从而达到抑制胰腺自我消化的目的^[8]。相关研究指出,血液流变学异常可反映胰腺循环障碍程度,当血液流变学指标升高时预示胰腺微循环障碍加重^[9]。本研究结果显示,联合组临床总有效率高于参照组($P < 0.05$),临床症状消失时间短于参照组($P < 0.05$),且治疗后联合组血液流变学指标水平明显降低($P < 0.05$),提示低分子肝素与生长抑素联合治疗 HLAP 可促进患者康复,改善高凝状态。

RAAS 是体内一种升压调解体系,陈曙蓓等^[10]研究指出,RAAS 能够参与组织循环调节,干预细胞生长、凋亡及炎症反应过程,因此,RAAS 系统可参与 AP 的病理过程。近年研究发现,当胰腺内皮细胞损伤时,CRP 分泌增加,提示血清 CRP 水平可反映 HLAP 严重程度并为之呈正相关;HLAP 患者多伴有胰腺感染,而 PCT 水平可反映机体受感染情况,若 PCT 水平上升则表示 HLAP 患者病情加重;血清 HSP70、HSP27 可反映机体炎症状态,与病情相关^[11-13]。本研究结果显示,治疗后联合组血清 E、Ang-Ⅱ、ALD、PCT、CRP、HSP70、HSP27 水平均低于参照组($P < 0.05$),表明该联合疗法能有效修复内皮细胞,抑制感染,减轻机体炎症。其原因在于:(1)低分子肝素可释放脂蛋白脂酶,加速 TG 水解,达到降血脂的效果;(2)低分子肝素可抑制血管内微血栓形成,改善局部微循环;(3)生长抑素能够抑制炎症介质,减轻胰腺损伤,减轻炎症反应;(4)生长抑素能够减缓血小板活性因子释放速度,防止病情恶化;(5)生长抑素可参与胰腺微循环中,抑制微循环内血栓;(6)两者协同作用,可进一步缓解患者机体炎症反应,抑制血栓形成,从而达到保护胰腺的效果^[14-15]。

综上所述,低分子肝素+生长抑素联合治疗对 HLAP 患者疗效显著,能够抑制血栓形成,改善血液高凝状态,降低 CRP、PCT 及 RAAS 指标水平,抑制炎症发展,加速病情恢复。

参考文献

[1] SHAN Y Q, KONG W C, ZHU A, et al. Increased levels

of miR-372 correlate with disease progression in patients with hyperlipidemic acute pancreatitis [J]. Exp Ther Med, 2020, 19(6): 3845-3850.

- [2] 黄治家, 吕毅. 低分子肝素联合前列地尔注射液治疗高脂血症性急性胰腺炎患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(21): 2870-2874.
- [3] 何茂莲, 刘华蓉. 加贝酯联合生长抑素对高脂血症性急性胰腺炎患者的治疗效果分析[J]. 黑龙江医学, 2022, 46(15): 1833-1835.
- [4] 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组,《中华胰腺病杂志》编辑委员会,《中华消化杂志》编辑委员会. 中国急性胰腺炎诊治指南(2013 年, 上海)[J]. 临床肝胆病杂志, 2013, 29(9): 656-660.
- [5] 张丽辉, 潘小滨, 石松长, 等. 连续静脉-静脉血液滤过联合血液灌流治疗高脂血症性重症胰腺炎疗效观察[J]. 福建医药杂志, 2020, 42(4): 49-51.
- [6] 陈意喆, 柯路, 李维勤. 血栓调节蛋白对于急性胰腺炎患者胰腺坏死及总体预后的早期预测价值[J]. 东南国防医药, 2020, 22(1): 15-20.
- [7] 陈美如, 张丽贤, 张莉. 低分子肝素联合奥曲肽对高脂血症性急性胰腺炎的治疗效果及对患者血脂的影响[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(24): 5547-5551.
- [8] 刘靓靓, 宿冬远. 生长抑素与加贝酯联合对高脂血症性急性胰腺炎的疗效及对患者血脂的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11(2): 14-16.
- [9] 邝泽建, 吴泽君, 戴建伟. 生长抑素联合奥美拉唑对重症急性胰腺炎患者血液流变学及肠黏膜屏障功能的影响[J]. 汕头大学医学院学报, 2022, 35(4): 221-224.
- [10] 陈曙蓓, 林影, 叶勇. 急性胰腺炎患者血清可溶性 Tim-3、炎症因子及 RAAS 分子检测的临床意义[J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(24): 81-85.
- [11] 刘娜, 邹爱民, 韩双, 等. 血清 SAA、CRP、PCT、IL-6 水平与急性胰腺炎患者病情严重程度及预后的相关性分析[J]. 检验医学与临床, 2023, 20(3): 379-382.
- [12] 张宝强, 赵丽娟. 动态分析 C-反应蛋白与白蛋白比值预测高脂血症性急性胰腺炎严重程度及预后的意义[J]. 中国医学工程, 2021, 29(5): 22-26.
- [13] 李影, 戴胜杰, 孙学成, 等. 胞外热休克蛋白 70 在急性胰腺炎肺损伤中的调节作用[J]. 温州医科大学学报, 2022, 52(3): 216-221.
- [14] 吴发建, 刘静, 陈道荣. 胰岛素联合低分子肝素治疗高脂血症性急性胰腺炎有效性和安全性的 meta 分析[J]. 中南药学, 2021, 19(9): 1976-1982.
- [15] 刘晓荣, 杨金艳. 乌司他丁联合生长抑素治疗重症急性胰腺炎的疗效及对患者血清 TNF- α 、IL-6、CRP 水平的影响[J]. 海南医学, 2023, 34(2): 194-197.

(收稿日期: 2023-04-06 修回日期: 2023-10-24)