

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.18.015

低分子肝素钙、瑞舒伐他汀钙联合甲磺酸加贝酯治疗 脂性胰腺炎临床评价*

徐建军¹, 朱万喜¹, 熊辉¹, 万强¹, 李正宗¹, 李生用¹, 刘波²

(1. 中国十九冶集团有限公司职工医院·四川省攀枝花市第六人民医院, 四川 攀枝花 617023;

2. 四川省郫县人民医院, 四川 成都 611730)

摘要:目的 探讨低分子肝素钙、瑞舒伐他汀钙联合甲磺酸加贝酯治疗脂性胰腺炎的临床疗效。方法 选取中国十九冶集团有限公司职工医院肝胆胰外科2015年1月至2018年1月收治的脂性胰腺炎患者118例,按治疗方法的不同分为对照组(50例)和观察组(68例)。两组患者均予以脂性胰腺炎常规治疗,并皮下注射低分子肝素钙注射液及口服瑞舒伐他汀钙片,观察组患者加用注射用甲磺酸加贝酯静脉滴注,两组均治疗15 d。结果 与对照组比较,观察组患者腹痛和腹膜炎体征消失时间,胃肠道功能和血淀粉酶恢复正常时间,以及住院时间均显著缩短($P < 0.05$),重症化率、手术治疗率及死亡率均显著降低($P < 0.05$);与治疗前比较,两组患者治疗后的三酰甘油和血淀粉酶水平,以及Balthazar CT评分(局部评分)和急性生理与慢性健康(APACHE II)评分(全身评分)均显著降低,且观察组上述指标均低于对照组($P < 0.05$);对照组与观察组不良反应发生率相当(12.00%比11.76%, $\chi^2 = 0.002$, $P = 0.969 > 0.05$)。结论 低分子肝素钙、瑞舒伐他汀钙联合甲磺酸加贝酯治疗脂性胰腺炎,可改善临床症状和降低相应指标水平,预后效果较好,且不增加不良反应。

关键词:低分子肝素钙;瑞舒伐他汀钙;甲磺酸加贝酯;脂性胰腺炎;临床疗效;预后

中图分类号:R969.4;R972+.6

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)18-0041-03

Clinical Evaluation on Low Molecular Weight Heparin Calcium and Rosuvastatin Calcium Combined with Gabexate Mesylate in the Treatment of Hyperlipidemic Pancreatitis

XU Jianjun¹, ZHU Wanxi¹, XIONG Hui¹, WAN Qiang¹, LI Zhengzong¹, LI Shengyong¹, LIU Bo²

(1. The Staff Hospital of China 19th Metallurgical Corporation, The Sixth People's Hospital of Panzhihua, Panzhihua, Sichuan, China 617023;

2. The People's Hospital of Pixian, Chengdu, Sichuan, China 611730)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of low molecular weight heparin calcium and rosuvastatin calcium combined with gabexate mesylate in the treatment of hyperlipidemic pancreatitis. **Methods** Totally 118 patients with hyperlipidemic pancreatitis admitted to the Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery in the Staff Hospital of China 19th Metallurgical Corporation from January 2015 to January 2018 were selected and divided into the control group ($n = 50$) and the observation group ($n = 68$) according to different treatment methods. The patients in the two groups were given the routine treatment of hyperlipidemic pancreatitis, and subcutaneous injection of Low Molecular Weight Heparin Calcium Injection and Rosuvastatin Calcium Tablets. On this basis, the patients in the observation group were given intravenous drip of Gabexate Mesylate for Injection. The two groups were treated for 15 d. **Results** The disappearance time of abdominal pain and peritonitis signs, the recovery time of gastrointestinal function and blood amylase, and the hospitalization time in the observation group were significantly shorter than those in the control group ($P < 0.05$), the severity rate, surgical treatment rate and mortality rate in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). Compared with those before treatment, the levels of triacylglycerol and blood amylase, Balthazar CT score (local score) and Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II) score (score of the whole body) in the two groups were significantly lower after treatment, and the above indexes in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the control group was similar to that in the observation group (12.00% vs. 11.76%, $\chi^2 = 0.002$, $P = 0.969 > 0.05$). **Conclusion** Low molecular weight heparin calcium and rosuvastatin calcium combined with gabexate mesylate in the treatment of hyperlipidemic pancreatitis can improve clinical symptoms and reduce the level of corresponding indexes, and it has good prognosis without increasing adverse reactions.

Key words: low molecular weight heparin calcium; rosuvastatin calcium; gabexate mesylate; hyperlipidemic pancreatitis; clinical efficacy; prognosis

高脂血症为临床最常见的血脂性疾病,随着病情的发展可引发黄色瘤及冠状动脉粥样硬化^[1-2],还可导致

胰腺炎^[3]。急性胰腺炎属急腹症,起病急骤、病情进展快、并发症多、死亡率高、预后差^[4-5]。高脂血症是引发

*基金项目:四川省卫生计生委科研课题[17PJ115]。

第一作者:徐建军,男,大学本科,主治医师,主要从事普外科工作,(电子信箱)liangyongcds@sina.com。

急性胰腺炎的主要原因^[6],但具体机制目前尚未阐明。寻找安全有效的药物及治疗方案及时治疗高脂血症性胰腺炎(即脂性胰腺炎)及改善其预后是关键^[7-8]。本研究中探讨了低分子肝素钙、瑞舒伐他汀钙联合甲磺酸加贝酯治疗脂性胰腺炎的临床疗效及预后。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合脂性胰腺炎临床诊断标准^[9];存在腹痛、腹胀及呕吐等急性胰腺炎临床表现。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者及其家属均签署知情同意书。

排除标准:其他原因所致胰腺炎;重症胰腺炎;原发性肝肾功能障碍、贫血和糖尿病;对本研究拟用药物或成分过敏;临床资料不完整。

病例选择与分组:选取中国十九冶集团有限公司职工医院肝胆胰外科2015年1月至2018年1月收治的脂性胰腺炎患者118例,按治疗方法的不同分为对照组(50例)和观察组(68例),两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	体质量指数 ($\bar{X} \pm s$,kg/m ²)	文化程度(例)	
				大专以下	大专及以上
对照组($n=50$)	28/22	54.20 $\pm$ 9.68	23.26 $\pm$ 5.84	18	32
观察组($n=68$)	40/28	53.48 $\pm$ 9.84	23.32 $\pm$ 5.80	24	44
χ^2/t 值	0.094	0.390	0.055	0.006	
P 值	0.759	0.697	0.956	0.937	

1.2 方法

两组患者均予禁食、胃肠减压、抗感染、抑酸等脂性胰腺炎常规治疗,并予低分子肝素钙注射液(深圳赛保尔生物药业有限公司,国药准字H20060191,规格为每瓶0.5 mL:5 000 AXa U),皮下注射,每次4 500 U,每日1次(患者病情稳定可进食后);口服瑞舒伐他汀钙片(南京正大天晴制药有限公司,国药准字H20080670,规格为每片10 mg),每次10 mg,每日1次。观察组患者加用注射用甲磺酸加贝酯(哈尔滨三联药业股份有限公司,国药准字H20058489,规格为每支0.1 g),前4天将0.3 g注射用甲磺酸加贝酯混合500 mL 5%葡萄糖注射液静脉滴注,每日1次,从第5天开始将剂量调整为0.10 g,其余同上,连用11 d。两组均治疗15 d。

1.3 观察指标

观察患者腹痛、腹膜炎体征、胃肠功能紊乱情况,并记录上述指标消失时间。分别于入院时、治疗期间及治疗结束后抽取患者静脉血液各5 mL,3 000 r/min离心15 min,分离血清,置-70℃贮藏待检,采用COBAS 8000型全自动生化分析仪(瑞士罗氏诊断产品有限公

司)检测三酰甘油(TG)和血淀粉酶水平。局部评分采用Balthazar CT评分标准^[10]:胰腺正常,计为0分;胰腺局限性肿大,计为1分;轻度炎症、胰腺坏死比例小于30%,计为2分;胰腺周围1处积液或蜂窝织炎,计为3分;胰腺周围1处积液或积气、胰腺坏死30%~50%,计为4分;胰腺坏死超过50%,计为6分。全身评分采用急性生理与慢性健康(APACHE II)评分标准^[11]:包括生命体征、血钠、血钾、血肌酐、血细胞比容、原有慢性疾病等,评分结果大于8分,表示患者健康状况较差,得分越高,机体状况越差。预后情况包括重症化、手术治疗、二次手术及死亡率。观察治疗期间两组患者不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 18.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表5。

3 讨论

高脂血症可导致胰液排泄困难而大量聚集,随着其含量的增加,胰脂肪酶大量渗出,分解TG,促进了脂肪酸的产生,从而激活胰蛋白酶原,导致胰腺功能障碍^[12]。此外,血脂水平过高激活了血小板损害微循环,故降低TG水平和改善胰腺循环是治疗脂性胰腺炎的基本原则^[13]。

本研究结果显示,两组患者治疗后的TG及血淀粉酶水平均较治疗前明显下降,全身症状和局部情况也明

表2 两组患者相关指标改善时间及住院时间比较($\bar{X} \pm s$,d)

组别	腹痛消失 时间	腹膜炎体征 消失时间	胃肠道功能 恢复正常时间	血淀粉酶恢 复正常时间	住院时间
对照组($n=50$)	4.86 $\pm$ 2.06	10.68 $\pm$ 2.38	4.84 $\pm$ 2.26	5.26 $\pm$ 1.38	8.64 $\pm$ 2.68
观察组($n=68$)	3.02 $\pm$ 0.62	7.02 $\pm$ 1.84	2.46 $\pm$ 1.68	3.08 $\pm$ 0.86	5.26 $\pm$ 1.46
t 值	6.959	9.422	6.564	10.544	8.785
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表3 两组患者预后情况比较[例(%)]

组别	重症化	手术治疗	二次手术治疗	死亡
对照组($n=50$)	12(24.00)	12(24.00)	2(4.00)	2(4.00)
观察组($n=68$)	2(2.94)	3(4.41)	0(0)	0(0)
χ^2 值	12.220	9.964	2.767	2.797
P 值	<0.001	0.002	0.096	0.096

表4 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

组别	皮疹	肌痛	低血糖	合计
对照组($n=50$)	4(8.00)	2(4.00)	0(0)	6(12.00)
观察组($n=68$)	5(7.35)	3(4.41)	0(0)	8(11.76) [#]

注:与对照组比较, $\chi^2=0.002$,[#] $P=0.969 > 0.05$ 。

表5 两组患者相关指标水平和评分比较($\bar{X} \pm s$)

组别	TG(mmol/L)		血淀粉酶(U/L)		Balthazar CT 评分(分)		APACHE II 评分(分)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组($n=50$)	13.26 ± 4.62	3.86 ± 1.60 [#]	402.84 ± 86.20	82.36 ± 18.62 [#]	1.86 ± 0.56	1.02 ± 0.32 [#]	18.26 ± 2.48	9.60 ± 1.26 [#]
观察组($n=68$)	12.86 ± 4.48	1.28 ± 0.64 [#]	410.06 ± 86.04	56.48 ± 10.24 [#]	1.80 ± 0.50	0.58 ± 0.10 [#]	18.06 ± 2.40	6.18 ± 0.64 [#]
t 值	0.473	12.063	0.102	9.655	0.612	10.667	0.441	19.274
P 值	0.637	<0.001	0.919	<0.001	0.542	<0.001	0.660	<0.001

注:与本组治疗前比较,[#] $P < 0.05$ 。

显改善,表明两种方案治疗脂性胰腺炎均有一定临床价值。观察组患者上述指标下降水平和改善情况均更明显,且胰腺炎相关临床症状消失及指标水平恢复正常所需时间均明显较短。低分子肝素钙具有较高的抗凝血因子Xa活性,可促进血管内皮细胞相关递质的释放,对纤溶酶具有激活作用,可改善血液循环状态^[14]。低分子肝素钙对TG和乳糜微粒有一定水解作用,可减少血脂沉积,从而降低脂肪栓形成和血管阻塞的风险,在降低TG的同时也改善了血液循环^[15]。

瑞舒伐他汀钙属临床一线调血脂药物,可抑制胆固醇合成限速酶的活性,从而减少胆固醇合成量,起到调血脂的作用^[16];还具有抗氧化、抗炎性反应及保护血管的功能,可改善血液循环^[17]。甲磺酸加贝酯属非肽类蛋白酶抑制剂,可抑制胰蛋白酶活性,缓解胰腺损伤进一步加重^[18]。本研究结果显示,与对照组比较,观察组患者重症化率、手术治疗率及死亡率均显著降低,预后效果更好,且两组患者均未出现严重不良反应。

综上所述,低分子肝素钙、瑞舒伐他汀钙联合甲磺酸加贝酯治疗脂性胰腺炎,可改善临床症状,降低相应指标水平,预后效果较好,且不增加不良反应。

参考文献:

- [1] FENG W, LIU P, YIN H, et al. Heparin and Rosuvastatin Calcium Loaded Ploy(L-lactide-co-caprolactone) Nanofiber Covered Stent-Graft for Aneurysm Treatment[J]. New Journal of Chemistry, 2017,41(17):156-158.
- [2] 杨佳丽,赵清喜,庄新英. 低分子肝素钙并前列地尔对高脂血症性胰腺炎的效果[J]. 青岛大学医学院学报,2016,26(4):449-451.
- [3] 田文彬,金康,曹瑞旗,等. 血浆置换联合胰岛素强化降糖对高脂血症性胰腺炎患者相关指标的影响[J]. 中国药房,2017,28(30):4202-4205.
- [4] 李亮,程三放,乔万海. 生长激素释放抑制激素联合重组人生长激素治疗重症急性胰腺炎临床研究[J]. 解放军医药杂志,2016,28(7):82-85.
- [5] 郭致平,窦杰,吴雪松,等. 抗凝药物治疗重症急性胰腺炎的临床效果观察[J]. 昆明医科大学学报,2017,38(3):35-38.
- [6] 吴同飞,朱功兵,张杨,等. 低分子肝素治疗重症急性胰腺炎的临床效果分析及机制研究[J]. 中国现代普通外科进展,

2016,19(10):777-779.

- [7] 刘华柱,章静,马欢,等. 低分子肝素治疗高脂血症性轻型急性胰腺炎的疗效观察[J]. 湖南中医药大学学报,2016,37(2):912-913.
- [8] 廖作富,李军,谢江,等. 腹腔镜胆囊切除术治疗胆源性胰腺炎的时机分析[J]. 江苏大学学报(医学版),2017,27(6):533-535.
- [9] ÊNIO R, VASQUES, CUNHA JEM, COELHO AMM, et al. Mo1573 Low Molecular Weight Heparin Fragment Decreases Intracellular Calcium in Human Hepatocarcinoma Cells Under Calcium Overload[J]. Gastroenterology, 2016,150(4):S1237.
- [10] 王澍琴,王学玲,王岚,等. 急性胰腺炎患者外周血浆中性粒细胞膜脂酶相关脂质运载蛋白的浓度变化及其意义[J]. 中国普通外科杂志,2017,25(9):1217-1222.
- [11] 宋贵芳. 降钙素原、C-反应蛋白、APACHE II 评分对高原地区急性胰腺炎的早期评估价值分析[J]. 高原医学杂志,2016,25(3):20-22.
- [12] 肖先水,苏晋簇,蒋佑成. 低分子肝素、胰岛素联合治疗高脂血症性急性胰腺炎的疗效观察[J]. 中华胰腺病杂志,2017,17(4):642-644.
- [13] 马宇虹,常福厚,白图雅,等. 瑞舒伐他汀与阿托伐他汀治疗高血压并低密度脂蛋白胆固醇升高患者临床疗效及其对靶器官功能影响的对比研究[J]. 实用心脑血管病杂志,2016,24(11):57-59.
- [14] 陈芙蓉,陈健君,徐仲卿. 胸腺肽 α_1 对重症肺炎患者Th17/Treg平衡的影响及其分子机制研究[J]. 医学分子生物学杂志,2016,38(4):212-217.
- [15] 穆小松,吴毓,汪威. 甲磺酸加贝酯与乌司他丁联合治疗对胰腺炎患者免疫功能、血液流变学和肠粘膜功能的影响[J]. 海南医学院学报,2016,22(24):2985-2988.
- [16] 崔纳,王蕾,高荣. 不同剂量瑞舒伐他汀钙治疗老年冠状动脉粥样硬化性心脏病并高脂血症疗效比较[J]. 中国药业,2017,26(15):41-43.
- [17] 何书典,杨远征,庄桂凤,等. 连续性血液净化联合甲磺酸加贝酯对重症急性胰腺炎的治疗效果及作用机制[J]. 山东医药,2017,60(48):84-86.
- [18] LEE YH, VIJI M, LEE E, et al. Synthesis and characterization of Rosuvastatin calcium impurity A; a HMG-CoA reductase inhibitor[J]. Tetrahedron Letters, 2017,58(26):2614-2617.

(收稿日期:2019-01-29)