

局部枸橼酸抗凝血液灌流在妊娠合并高脂血症性胰腺炎中的应用

高元妹 黄东健 廖广园 李静 甘朝晖 徐仲 陈敦金

【摘要】 目的 探讨局部枸橼酸抗凝血液灌流治疗妊娠合并高脂血症性胰腺炎的效果。**方法** 回顾性分析 19 例妊娠合并高脂血症性胰腺炎患者的临床资料,对比局部枸橼酸抗凝的血液灌流治疗前、后患者的临床表现和实验室指标。**结果** 19 例患者行局部枸橼酸抗凝的血液灌流后,ACPAHE II 评分由(14.8 ± 4.7)分将至(6.3 ± 1.3)分($t = 5.167, P < 0.001$),甘油三酯由(30.44 ± 7.37) mmol/L 降至(4.5 ± 1.2) mmol/L ($t = 5.167, P < 0.001$),血淀粉酶由(1028.76 ± 293.27) U/L 降至(105.3 ± 65.1) U/L ($t = 2.861, P = 0.011$)。**结论** 局部枸橼酸抗凝的血液灌流改善临床症状和患者预后。

【关键词】 枸橼属; 灌流; 血液; 妊娠并发症; 高脂血症; 胰腺炎

Application of sodium citrate anticoagulant for hemoperfusion in hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis in pregnancy Gao Yuanmei, Huang Dongjian, Liao Guangyuan, Li Jing, Gan Zhaohui, Xu Zhong, Chen Dunjin. Department of Intensive Care Unit, The Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, 510150, China (Gao YM, Huang DJ, Liao GY, Li J, Gan ZH, Xu Z); Department of Obstetrics, The Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510150, China (Chen DJ)

Corresponding author: Gao Yuanmei, Email: gaoyuanmei@126.com

【Abstract】 Objective To explore the curative effect of sodium citrate anticoagulant for hemoperfusion on hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis in pregnancy. **Methods** A retrospective study was conducted in 19 pregnant patients with hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis. The clinical manifestation and laboratory index of the patients before and after hemoperfusion with sodium citrate anticoagulant were compared. **Results** After hemoperfusion with sodium citrate anticoagulant, the ACPAHE II scores of patients reduced from (14.8 ± 4.7) scores to (6.3 ± 1.3) scores, $t = 5.167$, triglyceride from (30.44 ± 7.37) mmol/L to (4.5 ± 1.2) mmol/L, $t = 5.167$, amylase from (1028.76 ± 293.27) U/L to (105.3 ± 65.1) U/L, $t = 2.861$, all $P < 0.01$. **Conclusion** The hemoperfusion with sodium citrate anticoagulant can improve clinical symptom and prognosis of pregnant patients with hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis.

【Key words】 Poncirus; Perfusion; Blood; Pregnancy complications; Hyperlipidemias; Pancreatitis

妊娠合并高脂血症性胰腺炎(高甘油三酯血症性胰腺炎)是一种少见而严重的妊娠并发症,发病

率为 3/10 000 ~ 7/10 000,可发生于妊娠的任何时期,以妊娠中晚期多见^[1-2]。因其具有发病急、并发症多、易复发、病死率高等特点,直接危及母婴的生命安全。近年来,通过血液灌流进行血脂清除、同时清除循环中的促炎症介质,改善了患者的器官功能,从而取得满意的治疗效果。抗凝技术是血液灌流能否顺利有效进行的关键,由于多数危重孕产妇

DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3259.2018.01.010

基金项目: 广东省自然科学基金资助(立项编号: 2017A030313857)

作者单位: 510150 广州医科大学附属第三医院重症医学科
(高元妹、黄东健、廖广园、李静、甘朝晖、徐仲), 产科(陈敦金)

通信作者: 高元妹, Email: gaoyuanmei@126.com

存在手术创伤、活动性出血、凝血功能障碍等高危出血状况,传统的以肝素、低分子肝素为基础的全身抗凝显著增加出血的风险,而抗凝不足又可能导致灌流器内凝血,影响治疗的顺利进行。局部枸橼酸抗凝(regional citrate anticoagulation, RCA)作为一种新型的抗凝方式,具有简单、安全、有效等优点。本研究对广州医科大学附属第三医院重症医学科收治的 19 例妊娠合并高脂血症性胰腺炎患者,采用局部枸橼酸抗凝进行血液灌流治疗,临床经验总结如下。

资料与方法

一、研究对象

收集 2013 年 10 月至 2016 年 10 月广州医科大学附属第三医院重症医学科收治的 19 例妊娠并发高脂血症性胰腺炎患者的临床资料,进行回顾性分析。患者年龄 21 ~ 38 岁,平均为 29 岁,孕周 26 ~ 39 周,平均为 32 周;初产妇 5 例,经产妇 14 例,均为单胎妊娠;腹部彩色多普勒超声基本排除胆源性胰腺炎可能,其中 15 例患者行上腹部 CT 平扫 + 增强检查、4 例患者行上腹部磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查,均考虑水肿型胰腺炎。

二、研究方法

1. 研究方法:采用回顾性研究方法对 19 例妊娠并发高脂血症性胰腺炎患者的临床资料进行分析。

2. 高脂血症性胰腺炎的诊断标准^[3-4]: (1) 符合急性胰腺炎的诊断标准; (2) 血清甘油三酯 > 11.3 mmol/L, 或甘油三酯在 5.65 ~ 11.3 mmol/L 但血清呈乳糜状,并且排除急性胰腺炎的其他致病因素,同时存在高甘油三酯血症的继发性因素和其他家族性脂蛋白异常。

3. 常规治疗:妊娠合并高脂血症性胰腺炎的治疗原则与非妊娠期的处理原则基本相同。禁食、胃肠减压、抑酸、抑制胰酶、抗感染、纠正水电解质紊

乱及器官支持治疗。

4. 血液灌流治疗:给予常规治疗的同时,经股静脉留置血液透析导管(艾贝尔),采用 BRAUN Dipact (德国贝朗)血液净化机、健帆 HA330 血液灌流器(珠海丽珠),使用含肝素 12 500 μ/L 0.9% 氯化钠注射液预冲管路,设定血流量 150 ~ 200 ml/min,连接血液透析导管治疗 2 ~ 3 h,每天灌流 1 ~ 2 次,连续灌流 3 ~ 5 d,甘油三酯 < 5.65 mmol/L 时停止灌流。

5. 局部枸橼酸抗凝方式:所有患者均给予 4% 枸橼酸钠注射液(四川南格尔生物科技有限公司,国药准字 H131234)抗凝,滤器前注入,速度 18 ~ 22 mmol/h,通过对滤器后的离子钙(iCa^{2+})浓度进行检测,控制 iCa^{2+} 浓度在 0.25 ~ 0.35 mmol/L,通过外周静脉建立通路泵入 5% 氯化钙 5 ~ 10 ml/h,保持血清 iCa^{2+} 浓度为 1.00 ~ 1.35 mmol/L。

6. 检测指标: (1) 记录患者治疗前后的生命体征变化及 APACHE II 评分; (2) 检测患者治疗前后的白细胞计数、血脂水平(胆固醇和甘油三酯)、血淀粉酶水平变化; (3) 检测患者灌流前后的血小板计数、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、碳酸氢根(HCO_3^-)、血清 iCa^{2+} 、血清钠离子水平。

三、统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计学软件对数据进行分析 and 处理,正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验进行分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、患者治疗前后的生命体征及 APACHE II 评分的比较

19 例患者血液灌流前后体温、心率、呼吸均有明显改善($P < 0.05$), APACHE II 评分血液灌流治疗后也有明显下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 19 例患者治疗前后的生命体征比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	体温(℃)	心率(次/min)	呼吸(次/min)	平均动脉压(mmHg)	APACHE II 评分(分)
治疗前	19	37.2 ± 1.2	105.1 ± 28.5	21.7 ± 1.5	81.9 ± 7.3	14.8 ± 4.7
治疗后	19	36.1 ± 0.1	78.3 ± 6.8	18.7 ± 1.0	78.5 ± 4.5	6.3 ± 1.3
t 值		4.651	4.930	3.160	2.446	5.167
P 值		<0.001	<0.001	0.006	0.026	<0.001

表 2 19 例患者治疗前后白细胞计数与生化指标的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	白细胞计数($\times 10^9/L$)	血淀粉酶(U/L)	甘油三酯(mmol/L)	胆固醇(mmol/L)
治疗前	19	14.1 ± 4.3	1028.76 ± 293.27	30.44 ± 7.37	17.7 ± 8.9
治疗后	19	8.2 ± 2.3	105.3 ± 65.1	4.5 ± 1.2	7.8 ± 2.4
<i>t</i> 值		3.862	2.861	5.321	4.938
<i>P</i> 值		0.001	0.011	<0.001	<0.001

表 3 19 例患者治疗前后与血液灌流相关指标的检测比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	血小板计数($\times 10^9/L$)	APTT(s)	碳酸氢根(mmol/L)	血清 iCa^{2+} (mmol/L)	血清 Na^+ (mmol/L)
治疗前	19	283.2 ± 73.3	30.8 ± 3.7	15.3 ± 4.8	0.8 ± 0.1	130.2 ± 5.2
治疗后	19	286.2 ± 75.3	29.5 ± 2.7	20.2 ± 1.3	1.1 ± 0.1	136.7 ± 2.8
<i>t</i> 值		1.468	1.486	-6.455	10.937	-6.657
<i>P</i> 值		0.160	0.158	<0.001	<0.001	<0.001

注: APTT: 活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time)

二、患者治疗前后的白细胞计数与生化指标的比较

19 例患者血液灌流前后白细胞计数、甘油三酯、胆固醇及血淀粉酶浓度均有明显降低($P < 0.05$),见表 2。

三、与血液灌流相关指标的检测

对 19 例患者采用局部枸橼酸抗凝进行血液灌流前、后的血小板计数、APTT 进行比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。血清 HCO_3^- 、 iCa^{2+} 和 Na^+ 三个指标在血液灌流后恢复正常,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

四、母婴结局

19 例孕产妇无一例发生出血、代谢并发症或死亡,均治愈出院。4 例孕妇入院时已发生死胎,14 例孕妇发生宫内胎儿窘迫,行剖宫产术终止妊娠,另外 1 例经血液灌流后继续妊娠至足月顺产。15 例存活的新生儿出院时均体健。产后随访 1 年半,19 例患者无复发,超声、CT 检查证实均无胰腺假性囊肿等并发症发生。

讨 论

一、妊娠合并高脂血症性急性胰腺炎发病机制

妊娠期各种激素水平的变化,对脂质的代谢有明显的影 响。孕早、中期大量的胰岛素、孕激素及皮质醇促进甘油三酯、总胆固醇及血浆脂蛋白的生成和储存,并随孕周的进展稳步增加,至孕晚期达高峰,为非妊娠期的 2~4 倍,可出现生理性高血脂状态,但血清甘油三酯很少超过 3.39 mmol/L;孕晚期,受胎盘生乳素的影响血清中游离脂肪酸水平逐

渐上升^[5],妊娠期血清脂质成分逐渐增加,在妊娠中期或晚期达到最大浓度,其中甘油三酯升高幅度最大^[6],妊娠期的高血脂状态是诱发胰腺炎的高危因素,单纯高胆固醇血症并不会引起胰腺炎^[7]。妊娠晚期,大量的甘油三酯对母婴产生严重的不良后果。血中甘油三酯主要以乳糜微粒和极低密度脂蛋白形式存在,血中大量的乳糜微粒和低密度脂蛋白导致血液的黏稠度明显增加,血中游离的脂肪颗粒引起胰腺小动脉和微循环发生急性脂肪栓塞导致胰腺微循环障碍;大量的甘油三酯被分解产生过量的游离脂肪酸,可直接损伤胰腺的小血管内皮细胞和腺泡细胞,从而导致急性胰腺炎的发生^[8-9]。妊娠合并高脂血症性胰腺炎除具有急性胰腺炎的临床特点外,血清甘油三酯 ≥ 11.3 mmol/L(肉眼可见脂血),或即使甘油三酯在 5.6~11.3 mmol/L 之间,但血清呈乳糜状,也要警惕急性胰腺炎发生^[3-4]。甘油三酯水平越高,发生急性胰腺炎的风险越高,而甘油三酯 < 5.65 mmol/L 时,发生急性胰腺炎的危险性减少^[8]。因此,在妊娠合并高脂血症性急性胰腺炎治疗中,除了常规治疗外,迅速使甘油三酯降至正常水平至关重要。

二、妊娠合并高脂血症性急性胰腺炎治疗的特殊性

妊娠合并高脂血症性急性胰腺炎作为一种全身性疾病,产生的细胞因子和炎症介质会通过胎盘影响胎儿的生长发育,当胎儿死亡后又可影响孕妇预后,所以密切监测病情变化及胎儿的情况和决定终止妊娠的时机至关重要。在本组病例中 4 例患者发生死胎,14 例患者都有不同程度的胎儿窘迫,

通过及时终止妊娠,减轻患者腹腔内压,切断母体炎症环境对胎儿的影响,同时积极治疗原发病,使母婴得到良好转归。根据本学科团队治疗经验,对于妊娠晚期患者,经多学科联合会诊和评估,认为胎儿出生后存活几率大或存在胎儿窘迫者,应立即终止妊娠;而对于孕周 < 34 周者,可先采取枸橼酸局部抗凝的血液灌流降低血脂治疗,血液灌流可以反复进行,视治疗效果再决定是否继续延长孕周。

三、局部枸橼酸抗凝血液灌流的特点及优势

当血清甘油三酯降至 5.65 mmol/L 以下时,可阻断高脂血症性胰腺炎患者病情的恶化^[8]。由于孕妇不宜口服降脂药物,因此,血液灌流是近年来治疗妊娠合并高脂血症性胰腺炎的有效手段,血脂吸附治疗能快速降低血清甘油三酯水平,可有效缓解患者临床症状^[10]。通常血液灌流多采用低分子肝素抗凝,但孕产妇因存在剖宫产手术、活动性出血、凝血功能障碍等出血高危因素,因此对于高脂血症性胰腺炎的孕妇,传统的以低分子肝素为基础的全身抗凝可以显著增加出血的风险,而抗凝不足又可导致灌流器内凝血,影响治疗的顺利进行。通过在动脉端持续泵入枸橼酸钠,枸橼酸钠能与血液中的 Ca^{2+} 形成能易溶于水却不易解离的螯合物枸橼酸钙,使得灌流器中 Ca^{2+} 明显降低,阻断凝血的发生;通过在静脉端补充 Ca^{2+} 恢复凝血功能,整个抗凝过程均在体外完成,不影响体内凝血过程。枸橼酸钙进入体内通过三羧酸循环枸橼酸代谢为二氧化碳和水,并释放出螯合的 Ca^{2+} 。枸橼酸由于本身的理化特性,可导致枸橼酸中毒、代谢性碱中毒、低钙血症、高钙血症和高钠血症等代谢并发症^[11]。本组资料显示,患者肝功能正常,输注常规剂量的枸橼酸钠后对体内的血小板、APTT 水平没有明显影响,而血清低水平的 HCO_3^- 、 iCa^{2+} 、 Na^+ 在局部枸橼酸抗凝的血液灌流后均得以改善,恢复正常,患者未发生代谢性碱中毒、低钙血症、高钙血症或高钠血症等代谢并发症。本组病例灌流前低钠血症与高脂血症有关,由于血脂容积效应使血钠测定值比实际值低,当血液灌流去除血脂后,血钠值可恢复正常。局部枸橼酸抗凝独特的优势在于:(1) 体外抗凝效果确切,体内凝血功能不受影响,能安全

地应用于高危出血病人;(2) 不良反应少,无过敏和与肝素相关的白细胞及血小板降低等不良反应;(3) 作为人体中的生理物质,生物相容性好^[12]。对枸橼酸过敏或严重肝功能障碍者为枸橼酸抗凝的禁忌证。

本研究通过观察 19 例局部枸橼酸抗凝血液灌流在妊娠合并高脂血症性胰腺炎中的应用效果,证实了局部枸橼酸血液灌流术治疗妊娠合并高脂血症性急性胰腺炎安全有效,无出血风险,能迅速降低血甘油三酯水平,改善胰腺微循环,降低炎症反应,为临床治疗妊娠合并高脂血症性胰腺炎患者提供了一种有效的治疗手段。

参 考 文 献

- [1] Amin T, Poon LC, Teoh TG, et al. Management of hypertriglyceridaemia-induced acute pancreatitis in pregnancy [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2015, 28(8): 954-958.
- [2] 甘婷,肖国宏,陈敦金. 妊娠合并急性胰腺炎的病因及诊疗 [J/CD]. 中华产科急救电子杂志, 2012, 1(1): 61-64.
- [3] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 急性胰腺炎诊治指南 (2014). 中国实用外科杂志, 2015, 1(35): 4-7.
- [4] 李茂琴,史载祥,许继元,等. 血液灌流联合连续性静脉-静脉血液透析滤过对高脂血症性重症急性胰腺炎的疗效分析 [J/CD]. 中华危重症医学杂志: 电子版, 2016, 9(1): 38-40.
- [5] 迟心左. 妊娠合并高脂血症性重症急性胰腺炎 [J]. 中华临床医师杂志, 2012, 6(1): 123-125.
- [6] 府伟灵,徐克前. 临床生物化学检验 [M]. 5 版. 人民卫生出版社, 2012: 330.
- [7] Yadav D, Pitchumoni CS. Issues in hyperlipidemic pancreatitis [J]. J Clin Gastroenterol, 2003, 36(1): 54-62.
- [8] Scherer J, Singh VP, Pitchumoni CS, et al. Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis: an update [J]. J Clin Gastroenterol, 2014, 48(3): 195-203.
- [9] 乔红,王东信. 妊娠期及产后合并急性胰腺炎的临床分析 [J]. 中国妇产科临床杂志, 2017, 1(18): 50-52.
- [10] 欧娅,苏伟,杨自力,等. 中性大孔树脂治疗吸附柱的直接血液灌流早期治疗重症急性胰腺炎 [J]. 实用医学杂志, 2014, 30(8): 1225-1227.
- [11] 郑寅,丁峰. 局部枸橼酸抗凝在连续性肾脏替代治疗中的应用 [J]. 中国血液净化, 2015, 14(1): 47-50.
- [12] 杨静,白智远. 局部枸橼酸抗凝在连续性肾脏替代治疗中的应用研究进展 [J]. 临床合理用药, 2016, 9(2C): 176-178.

(收稿日期: 2017-07-14)

(本文编辑: 郎素慧)

高元妹,黄东健,廖广园,等. 局部枸橼酸抗凝血液灌流在妊娠合并高脂血症性胰腺炎中的应用 [J/CD]. 中华产科急救电子杂志, 2018, 7(1): 48-51.