

糖皮质激素用于重症急性胰腺炎的教学病例分析



周世毅¹, 程 瑶²

1. 重庆医科大学附属第二医院药学部 (重庆 400010)
2. 重庆医科大学附属第二医院肝胆外科 (重庆 400010)

【摘要】 本文报道 1 例应用糖皮质激素治疗重症急性胰腺炎患者的病例。糖皮质激素具有较强的抗炎作用, 同时具有较多不良反应。临床药师规范化培训学员参与重症急性胰腺炎的治疗, 对合理应用糖皮质激素进行分析, 通过谨慎使用糖皮质激素治疗重症急性胰腺炎, 使患者的病情和预后得到有效改善。通过加强多学科协作, 采用个体化治疗方案, 确保患者用药安全, 同时也为医药工作者合理用药提供参考。

【关键词】 重症急性胰腺炎; 糖皮质激素; 合理用药; 病例分析; 教学实践

【中图分类号】 R969.3

【文献标识码】 A

Analysis of a teaching case of severe acute pancreatitis treated by glucocorticoids

ZHOU Shiyi¹, CHENG Yao²

1. Department of Pharmacy, The Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China

2. Department of Hepatobiliary Surgery, The Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China

Corresponding author: CHENG Yao, Email: chengyao1986@hospital.cqmu.edu.cn

【Abstract】 This paper reports a patient with severe acute pancreatitis treated by glucocorticoids. Glucocorticoids have strong anti-inflammatory effects and many adverse reactions. In order to improve the patient's condition and prognosis effectively, standardized clinical pharmacist trainees should actively participate in the treatment of severe acute pancreatitis, analyze the rational use of glucocorticoids, and treat severe acute pancreatitis through the prudent use of glucocorticoids. By strengthening multidisciplinary collaborations and adopting individualized treatment plans, the medication safety of the patients can be ensured. All of these will provide a reference for rational drug use for medical staff in clinical practice.

【Keywords】 Severe acute pancreatitis; Glucocorticoids; Rational drug use; Case analysis; Teaching practice

急性胰腺炎是一种由多种原因引起胰酶异常激活、胰腺组织自身消化、引发胰腺炎症反应为主要特征的疾病。其中, 伴随持续性 (> 48 h) 器官功能障碍的急性胰腺炎为重症急性胰腺炎^[1],

该疾病是常见的消化系统危重急症, 其特点为起病急、病程短、发展快、病死率高等, 近年来发病率有升高趋势^[2]。糖皮质激素可有效抑制急性胰腺炎的炎症反应^[3-4], 但另有文献报道, 糖皮

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202410005

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82172135); 重庆市自然科学基金项目 (CSTB2022NSCQ-MSX0058)

通信作者: 程瑶, 博士, 副教授, 硕士研究生导师, Email: chengyao1986@hospital.cqmu.edu.cn

质激素可能引发急性胰腺炎, 并有增加感染的风险^[5-11]。目前急性胰腺炎相关指南并没有明确推荐糖皮质激素用于急性胰腺炎的治疗, 糖皮质激素是否可以给重症急性胰腺炎患者带来临床获益仍值得进一步讨论^[1]。为满足百姓的健康需求、国家卫生事业的发展需要, 临床药师规范化培训应运而生, 通过对药师进行系统而全面的培训, 使其具有相应的知识和技能, 促进临床合理用药、保障患者用药安全。而在临床药师规范化培训过程中, 临床教学实践活动是较为重要的一环。现将临床药师规范化培训学员(以下简称“学员”)参与 1 例应用糖皮质激素治疗重症急性胰腺炎患者的病例进行分析, 旨在提高医务人员对其作用机制、研究基础、药物选择、用药时机、疗程及用法用量等方面的认识, 减少不良反应的发生。本研究经重庆医科大学附属第二医院伦理委员会批准[伦理审批号: 科伦第(2024)717号]

1 病例介绍

1.1 一般情况

患者, 男, 39 岁, 因“腹痛 4 h”于 2023 年 11 月 10 日就诊重庆医科大学附属第二医院急诊, 4 h 时前, 患者进食油腻食物后出现中上腹持续性胀痛, 阵发性加剧, 伴恶心、呕吐数次, 呕吐为胃内容物, 伴肛门停止排气排便。患者既往病史、家族史均无异常, 否认食物与药物过敏史, 否认吸烟与饮酒史。

查体: 体温 36.8 ℃, 脉搏 65 次/min, 呼吸 21 次/min, 血压 140/94 mmHg。急性病容, 中上腹有压痛、反跳痛, 肠鸣音消失, 其余未见明显阳性体征。辅助检查: 血淀粉酶 2 043 U/L、血脂肪酶 4 757.5 U/L; 血常规: 白细胞 $23.81 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞百分比 86.6%、降钙素原 0.13 ng/mL、C 反应蛋白 < 0.5 mg/L、二氧化碳分压 38 mmHg、乳酸 5.7 mmol/L、氧分压 172 mmHg、吸氧浓度 29%、氧合指数 593.10; 腹部 CT: 胰腺及胰周改变, 胆总管结石, 胆囊内及胆囊颈结石。入院诊断: ①急性胰腺炎(胆源性); ②全身炎症反应综合征; ③胆总管结石; ④胆囊结石; ⑤麻痹性肠梗阻。

1.2 治疗经过

患者入院后积极对其完善相关检查, 予以控制性液体复苏, 纠正水、电解质紊乱, 抗感染、镇痛及营养支持等处理措施。入院第 3 天, 学员

在医师带领下进行日常查房, 患者体温升高, 达 38.9 ℃, 出现喘累气促, 脉搏 115 次/min、呼吸 21 次/min、白细胞 $10.92 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞百分比 91.8%、降钙素原 5.88 ng/mL、C 反应蛋白 164.94 mg/L、氧分压 61 mmHg、吸氧浓度 60%、氧合指数 101.67。考虑患者存在全身炎症反应综合征以及急性呼吸窘迫综合征, 器官功能衰竭的风险增加。医师就患者目前情况提出问题: 目前有效控制炎症反应, 有利于改善病情, 糖皮质激素具有强大的抗炎作用, 但也存在较多不良反应, 且有个别案例报道糖皮质激素可能诱发胰腺炎, 该患者是否可以使用糖皮质激素进行抗炎治疗? 学员积极查阅相关资料, 征求医师意见后, 一致同意每天予以甲泼尼龙 40 mg 静脉滴注减轻全身炎症反应, 并密切监护患者生命体征。入院第 4~5 天, 患者体温及炎症指标逐渐下降, 至入院第 6 天, 患者体温正常, 生命体征平稳, 腹痛较前缓解; 氧分压 68 mmHg、吸氧浓度 45%、氧合指数 151.11、白细胞 $10.77 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞百分比 92.6%、降钙素原 2.14 ng/mL、C 反应蛋白 89.34 mg/L 等均有下降趋势, 但仍高于标准值, 考虑抗炎、抗感染治疗有效。停用甲泼尼龙抗炎治疗, 继续使用抗生素抗感染治疗。入院第 17 天, 患者生命体征平稳, 氧分压 93 mmHg、吸氧浓度 29%、氧合指数 320.69、白细胞 $5.67 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞百分比 69.7%、降钙素原 0.1 ng/mL、C 反应蛋白 9.61 mg/L 等基本降至正常, 且未再发热, 一般情况良好, 准予出院。整个住院治疗过程中, 未出现药品不良反应。

2 讨论

2.1 患者使用糖皮质激素的依据

患者起病以来以腹部疼痛为临床表现, 血淀粉酶和血脂肪酶超过 3 倍正常值上限, 腹部 CT 提示胰腺及胰周改变, 并有胆总管结石、胆囊内及颈内结石, 胆源性急性胰腺炎诊断明确。入院后第 3 天, 氧合指数降低, 根据改良 Marshall 评分^[1], 存在呼吸系统的器官功能障碍。入院第 6 天, 氧合指数仍较低, 存在持续性呼吸器官功能障碍, 根据 RAC 分级^[1], 患者为重症急性胰腺炎。

炎症反应在重症急性胰腺炎的发病机制中占重要地位, 各种细胞因子被合成并释放,

如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素 (interleukin, IL)-1、IL-6、IL-8 等, 触发“瀑布样级联反应”。有研究表明, TNF- α 是“瀑布样级联反应”的初始因子, 该因子由单核或巨噬细胞产生, 可以激活其他细胞因子如 IL-1、IL-6、IL-8 等表达; IL-1 激活和调节免疫细胞的增殖及分化; IL-6 催化和扩大炎症反应及毒性作用; IL-8 促进中性粒细胞的趋化、激活及脱颗粒。重症急性胰腺炎早期, 大量细胞因子及炎性介质释放入血, 血小板活化因子增多, 促进血小板聚集, 容易导致血栓形成以及微循环障碍。重症急性胰腺炎时, 大量的 TNF- α 释放, 可引起氧自由基等产生, 加重组织损伤^[3, 4, 12]。

炎症介质被激活引起的一系列反应, 使得急性胰腺炎从局部的胰腺病变发展为全身炎症反应综合征, 从而继发感染或引起胰腺外并发症, 导致全身多种器官功能障碍, 最终可能导致患者死亡^[3-4]。急性胰腺炎分为早期炎症反应和后期抗炎自我修复两个阶段, 因此, 如果在重症急性胰腺炎早期有效阻断炎症反应的发展, 可以控制病情重症化, 改善患者预后。

糖皮质激素是一种肾上腺皮质分泌的甾体激素, 具有抗休克、抗过敏、免疫抑制等多种药理作用, 值得重视的是, 糖皮质激素具有非特异性抗炎作用, 调节细胞炎性因子的产生, 在应激反应发生时起到重要作用, 适用于各类炎症反应疾病^[13]。糖皮质激素可以减少 IL-6、IL-8 及 TNF- α 的合成, 还可以抑制溶酶体酶与炎性介质的释放, 进而抑制炎性介质合成及释放; 糖皮质激素能改善胰腺的微循环, 稳定细胞膜, 减少腺泡损伤; 糖皮质激素可以减少血栓烷 A2 生成, 还可以提高儿茶酚胺的作用, 防止白细胞和血小板聚集, 从而有效防止微血栓形成及弥散性血管内凝血的发生; 糖皮质激素清除氧自由基, 减轻自由基等有害物质对细胞造成的损害, 还可以减轻机体对细菌内毒素的反应, 提高机体耐受性, 从而减弱内毒素对机体的损害^[3-4]。因此, 糖皮质激素可以抑制炎症反应, 理论上可以控制急性胰腺炎病情进一步恶化。1952 年, 糖皮质激素用于急性胰腺炎的治疗首次被报道^[2]。近年来, 临床上越来越多的研究将糖皮质激素应用于重症急性胰腺炎^[13-15]。

2.2 患者使用糖皮质激素治疗的方案

糖皮质激素通过其受体发挥抗炎作用, 当急性胰腺炎发展到后期, 即病情重症化后, 体内的受体将越来越少, 糖皮质激素作用随之减弱。确诊为重症急性胰腺炎应立即使用糖皮质激素, 对其引起的器官功能损伤有防治作用^[3]。Wang 等^[14]研究也提到急性胰腺炎患者应早期使用糖皮质激素, 因此, 目前对重症急性胰腺炎患者使用糖皮质激素的时机提倡早期应用。患者入院后第 3 天, 体温、白细胞、中性粒细胞百分比、降钙素原、C 反应蛋白等炎症指标均升高, 出现喘累气促, 呼吸、心率升高, 氧合指数降低, 根据改良 Marshall 评分^[1], 存在呼吸系统的器官功能障碍, 患者考虑存在全身炎症反应综合征以及急性呼吸窘迫综合征。此时是该患者使用糖皮质激素治疗重症急性胰腺炎的时机, 应立即使用糖皮质激素控制炎症反应进一步发展。

糖皮质激素根据作用时间分为长效、中效和短效^[4, 16], 治疗重症急性胰腺炎常用的糖皮质激素有地塞米松、甲泼尼龙和氢化可的松。地塞米松的作用时间长, 属于长效糖皮质激素, 其抗炎作用强, 但容易引起严重的不良反应, 不适合长期使用。甲泼尼龙是中效糖皮质激素, 相对于长效糖皮质激素, 生物半衰期更短, 不良反应更小, 常用于自身免疫性疾病。氢化可的松是短效的糖皮质激素, 相对于中长效糖皮质激素, 其作用时间更短、代谢更快, 不良反应更小, 常用于危重患者。对于重症急性胰腺炎患者, 合并了脓毒性休克, 氢化可的松应作为首选^[3]。该患者选用不良反应相当较小的中效糖皮质激素甲泼尼龙是合理的。

对于糖皮质激素治疗重症急性胰腺炎的使用剂量尚未形成共识。文献报道, 低剂量的糖皮质激素有助于重症急性胰腺炎的治疗, 减少不良反应的发生^[15]。也有文献报道, 在重症急性胰腺炎早期大剂量使用甲泼尼龙静脉滴注, 对疾病也有一定疗效^[17]。大剂量指的是每天使用氢化可的松 1 500 mg (相当于甲泼尼龙 300 mg, 地塞米松 56.3 mg), 中等剂量指的是每天使用氢化可的松 500~1 500 mg (相当于甲泼尼龙 100~300 mg, 地塞米松 18.8~56.3 mg), 低于中等剂量的糖皮质激素被认为是低剂量^[4, 15, 17]。《糖皮质激素类药物临床应用指导原则》推荐在重症急性胰腺炎的

治疗过程中,应早期与短程使用糖皮质激素,其用法用量为每天静脉滴注甲泼尼龙 40~80 mg^[16]。因此,为减少不良反应的发生,该患者采用每天静脉滴注甲泼尼龙 40 mg。

有研究者观察到糖皮质激素治疗脓毒性休克 3 d 疗程组的病死率较 7 d 组低,提示糖皮质激素治疗采用短疗程效果较好^[18]。另外,黄衔等^[19]报道,长时间、大剂量使用糖皮质激素治疗重症急性胰腺炎,会增加患者的感染,提高脓毒血症的发生率。为减少长期应用激素治疗引起的不良反应,重症急性胰腺炎患者应用糖皮质激素治疗时,达到预期效果后即可尽早停止使用。患者入院后第 6 天,体温正常,炎症指标均有下降趋势,生命体征平稳,提示抗炎治疗有效,已达到预期效果,因此糖皮质激素使用 3 d 后立即停用,避免长期使用引发不良反应。

《糖皮质激素类药物临床应用指导原则》(2012 版),推荐糖皮质激素应用于重症急性胰腺炎的治疗,且需有相应适应症^[18],国内外文献也有糖皮质激素用于急性胰腺炎的相关报道^[4, 12-15, 17-19]。但在《中国急性胰腺炎诊治指南》(2021 版)^[1]以及《糖皮质激素类药物临床应用指导原则》(2023 版)^[16]中并未提到糖皮质激素在急性胰腺炎中的应用,且激素可能对身体多个器官及系统造成不良反应。同时,文献报道,排除其他可能原因后推断,糖皮质激素可能导致急性胰腺炎的发生,具体作用机制有待进一步研究,但这一论断存在争议^[5-11]。最近文献结果显示,没有足够证据能证明糖皮质激素与急性胰腺炎的发生存在因果关系^[20]。糖皮质激素的使用是把“双刃剑”,能不能用于急性胰腺炎的治疗,是值得关注和讨论的问题。

3 结语

本文对 1 例重症急性胰腺炎患者进行讨论,综合分析糖皮质激素治疗重症急性胰腺炎的作用机制、药物选择、用法用量、疗程及给药时机等相关内容。该患者伴随全身炎症反应综合征和急性呼吸窘迫综合征,学员给出个体化治疗方案,通过早期、短程、适量应用糖皮质激素,达到预期抗炎效果,降低病情恶化的风险,整个治疗过程中未发生药物不良反应。在教学实践中,学员积极参与到临床实践工作,充分发挥自身的专业

特长,掌握药物的特点,关注患者的病情,合理应用药物进行治疗,保证患者用药安全。本文为临床药师规范化培训临床实践工作提供参考,同时也为医药工作者合理应用糖皮质激素提供借鉴。然而,本研究也存在一定的局限性:第一,本文为个例报道,样本可能存在推广性不足的问题;第二,由于糖皮质激素与急性胰腺炎是否存在因果关系出现争议,本文未对糖皮质激素可能导致急性胰腺炎发生的原因及作用机制进行探讨。因此,需要大样本的研究进一步探讨糖皮质激素对重症急性胰腺炎患者的影响。

参考文献

- 1 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 中国急性胰腺炎诊治指南[J]. 浙江实用医学, 2021, 26(6): 511-519. DOI: 10.16794/j.cnki.cn33-1207/r.2021.06.003.
- 2 胡赞群. 糖皮质激素早期治疗重症急性胰腺炎合并器官损伤的临床疗效[D]. 南昌: 南昌大学, 2023. DOI: 10.27232/d.cnki.gnchu.2023.000813.
- 3 潘静, 徐晨阳, 宋嗣恩, 等. 糖皮质激素治疗重症急性胰腺炎的研究进展[J]. 医学综述, 2019, 25(1): 82-86. [Pan J, Xu CY, Song SE, et al. Research Progress in Glucocorticoid Treatment for Severe Acute Pancreatitis[J]. Medical Recapitulate, 2019, 25(1): 82-86.] DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2019.01.016.
- 4 Zhang J, Ge P, Liu J, et al. Glucocorticoid treatment in acute respiratory distress syndrome: an overview on mechanistic insights and clinical benefit[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(15): 12138-12172. DOI: 10.3390/ijms241512138.
- 5 Yahiaoui N, Roche M, Aissaoui-Hofmann N, et al. Intravenous methylprednisolone induced acute pancreatitis[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2017, 73(5): 645-646. DOI: 10.1007/s00228-017-2207-5.
- 6 Wolfe D, Kanji S, Yazdi F, et al. Drug induced pancreatitis: a systematic review of case reports to determine potential drug associations[J]. PLoS One, 2020, 15(4): e0231883. DOI: 10.1371/journal.pone.0231883.
- 7 Julve P, Garcia E, Catala B, et al. Acute pancreatitis as an effect of IV methylprednisolone in the treatment of optical neuritis[J]. Neurol Barc Spain, 1998, 13(7): 372-373. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9810805/>.
- 8 Sabre A, Guthrie MM, Maleknia R. Acute necrotising pancreatitis derived from low-dose corticosteroid use: an important reminder of clinical management[J]. BMJ Case Rep, 2015, 6(1): 1-4. DOI: 10.1136/bcr-2015-209325.
- 9 Yoshizawa Y, Ogasa S, Izaki S, et al. Corticosteroid-induced pancreatitis in patients with auto-immune bullous disease: Case report and prospective study[J]. Dermatol Basel Switz, 1999, 198(3): 304-306. DOI: 10.1159/000018137.
- 10 Bar S, Daudel F, Zueger T. Ominous triad triggered by high-dose

- glucocorticosteroid therapy[J]. *BMJ Case Rep*, 2017, 18(1): 1–4. DOI: [10.1136/bcr-2017-220328](https://doi.org/10.1136/bcr-2017-220328).
- 11 Nango D, Nakashima H, Hirose Y, et al. Causal relationship between acute pancreatitis and methylprednisolone pulse therapy for fulminant autoimmune hepatitis: a case report and review of literature[J]. *J Pharm Health Care Sci*, 2018, 4(14): 1–5. DOI: [10.1186/s40780-018-0111-5](https://doi.org/10.1186/s40780-018-0111-5).
 - 12 俞文桥. 糖皮质激素对重症急性胰腺炎致肾损伤的临床作用和机制 [D]. 杭州: 浙江大学, 2019. DOI: [10.27461/d.cnki.gzjdx.2019.001201](https://doi.org/10.27461/d.cnki.gzjdx.2019.001201).
 - 13 王晨, 张玫. 糖皮质激素用于急性重症胰腺炎疗效的系统评价 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2021, 21(1): 85–89. [Wang C, Zhang M. Systematic review of efficacy of glucocorticoids for severe acute pancreatitis[J]. *Evaluation and Analysis of Drug-use in Hospitals of China*, 2021, 21(1): 85–89.] DOI: [10.14009/j.issn.1672-2124.2021.01.021](https://doi.org/10.14009/j.issn.1672-2124.2021.01.021).
 - 14 Wang M, Jiang Z, Liang H. Glucocorticoids in acute pancreatitis: a propensity score matching analysis[J]. *BMC Gastroenterol*, 2021, 21(1): 331. DOI: [10.1186/s12876-021-01907-1](https://doi.org/10.1186/s12876-021-01907-1).
 - 15 Dong LH, Liu ZM, Wang SJ, et al. Corticosteroid therapy for severe acute pancreatitis: a meta-analysis of randomized, controlled trials[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(7): 7654–7660. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26339332/>.
 - 16 中华医学会内分泌学分会, 中国内分泌代谢病专科联盟. 糖皮质激素类药物临床应用指导原则 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2023, 39(4): 289–296. DOI: [10.3760/cma.j.cn311282-20230116-00029](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn311282-20230116-00029).
 - 17 郭蒙蒙, 马茂源, 于小勇, 等. 短程大剂量甲泼尼龙辅助早期重症急性胰腺炎 [J]. *南昌大学学报 (医学版)*, 2016, 56(5): 70–72. [Guo MM, Ma MY, Yu XY, et al. Short term high-dose methylprednisolone adjuvant therapy for early severe acute pancreatitis[J]. *Journal of Nanchang University (Medical Edition)*, 2016, 56(5): 70–72.] DOI: [10.13764/j.cnki.ncdm.2016.05.018](https://doi.org/10.13764/j.cnki.ncdm.2016.05.018).
 - 18 Huh JW, Choi HS, Lim CM, et al. Low-dose hydrocortisone treatment for patients with septic shock: a pilot study comparing 3days with 7days[J]. *Respirology*, 2011, 16(7): 1088–1095. DOI: [10.1111/j.1440-1843.2011.02018.x](https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2011.02018.x).
 - 19 黄衍, 钟志旭, 陈明武, 等. 早期小剂量甲泼尼龙治疗高脂血症性中度重症急性胰腺炎疗效观察 [J]. *中华胰腺病杂志*, 2017, 17(4): 267–269. [Huang X, Zhong ZX, Chen MW, et al. Observation of the therapeutic effect of early low-dose methylprednisolone in the treatment of moderate severe acute pancreatitis with hyperlipidemia[J]. *Chinese Journal of Pancreatic Diseases*, 2017, 17(4): 267–269.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.1674-1935.2017.04.015](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1674-1935.2017.04.015).
 - 20 Lin W, Zheng Q, Wang X, et al. The causality between use of glucocorticoids and risk of pancreatitis: a Mendelian randomization study[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1420840. DOI: [10.3389/fimmu.2024.1420840](https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1420840).

收稿日期: 2024 年 10 月 08 日 修回日期: 2024 年 11 月 19 日
本文编辑: 李 阳 钟巧妮