

· 综述 ·

儿童急性胰腺炎的诊治进展

李娜 综述 王晓茵 审校

(中国医科大学盛京医院儿科, 辽宁 沈阳 110001)

[中图分类号] R576 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2007)04-0392-04

儿童急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)较少见,近年来有增多趋势,病死率较高,约为9.7%^[1]。为进一步引起临床医生对此病的重视,本文就儿童急性胰腺炎的诊治进展作一综述。

1 病因

本病病因迄今仍不清楚。国外资料报道其发病原因依次为特发性胰腺炎、胰腺结构异常、创伤、感染等^[1],且不同年龄阶段其发病主要病因明显不同,对于小于2岁的患儿其发病多与全身系统疾病、创伤、胆管疾病有关;在2~4岁间的患儿28%与感染、休克相关,20%与创伤有关^[2]。

1.1 感染

有报道^[3]胰腺炎的损伤直接起源于各种感染,如沙门菌、伤寒杆菌、肺炎支原体感染、麻疹病毒、流行性腮腺炎病毒、柯萨奇病毒、乙型肝炎病毒等。其中腮腺炎病毒除感染腮腺外,也可延及胰腺组织,并发胰腺炎,但以轻型为主。

1.2 胆道疾病

胆道疾病不仅是成人也是儿童急性胰腺炎的常见病因,如胆道结石、胆囊炎、胆管炎、先天性异常(胰腺分裂、环状胰腺)、蛔虫、绦虫等。

1.3 胃肠疾病

随着儿童胃十二指肠疾病日趋增多,由该病继发的胰腺炎发病率也明显上升。研究证实^[4],胃十二指肠疾病合并急性胰腺炎的患儿幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori* Hp)感染率明显高于非急性胰腺炎胃十二指肠病患儿。Warzecha等^[5]研究发现Hp感染可引起胰腺组织缺血坏死,且可产生大量炎症介质如IL-1 β 和IL-10进一步加重胰腺损伤。

1.4 药物

由药物诱发的急性胰腺炎越来越多,据报

道^[6,7]已有85种以上的药物可诱发胰腺炎,如门冬酰胺酶、硫唑嘌呤、5-氨基水杨酸、噻嗪类利尿剂、丙戊酸钠、皮质醇激素类药物以及抗生素过量使用等。

1.5 创伤

创伤也是导致儿童急性胰腺炎常见原因,如腹部钝性外伤、腹内、腹外手术、器官移植病人和ERCP检查后。由于儿童腹部肌肉系统不发达,相比成人而言儿童更易发生创伤性胰腺炎。有报道^[8]儿童创伤性胰腺炎非手术治疗效果不佳,失败率占26%,对于重症患儿主张手术治疗。

1.6 饮食因素

与成人急性胰腺炎相似,高脂饮食是其诱因。这可能与儿童饮食不规律,暴饮暴食、喜食高脂高糖食物有关。

1.7 遗传因素

遗传性胰腺炎的发生与阳离子胰蛋白酶原基因突变有关。遗传性胰腺炎时胰蛋白酶的降解减低,活性蛋白酶积聚在胰腺内,屡致急性发作,最终导致慢性胰腺炎,并且有发展为胰腺癌的可能。

1.8 代谢性疾病

无论在儿童还是成人,高脂、高钙血症都是明确造成胰腺炎的病因。静脉输注钙剂、心肺转流和维生素D中毒时,均可因血钙迅速升高而引起胰腺炎。需要注意的是当继发胰腺炎时,高钙血症也会产生一过性的低血钙现象。

1.9 特发性

特发性急性胰腺炎约占17%^[2]。所谓特发性即临床和影像学检查均不能明确病因者。随着诊治水平的提高,特发性急性胰腺炎的比例将明显下降。

2 发病机制

2.1 胰酶的异常激活及胰腺的自身消化

[收稿日期]2007-03-12;[修回日期]2007-04-21

[作者简介]李娜,女,硕士研究生,主攻方向:小儿消化免疫。

[通讯作者]王晓茵,教授,中国医科大学盛京医院。邮编:110003。

胰酶的异常激活及胰腺的自身消化虽不能全面解释胰腺炎的发病机制,但仍是胰腺炎发生发展的主要因素。有两种机制可能阐明胰腺的自体消化:①胰腺泡细胞内酶原激活;②胰腺导管通透性增加。

2.2 白细胞过度激活-炎性因子级联的瀑布效应

目前认为,无论是胆源性、胆汁逆流还是其他原因造成的胰腺炎都有嗜中性白细胞过度激活。胰腺炎时胰酶大量释放,胰腺坏死产物迅速诱导氧自由基释放、活化核转录因子 κB (NF- κB),并随之产生大量促炎细胞因子如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL),转录生长因子(TGF)等,进而促发炎性介质瀑布样级联反应,并最终导致重症患者发生全身炎症反应综合征(SIRS)和多器官功能不全综合征(MODS)。有研究表明 TNF- α 具有多种生物活性,与胰腺炎症程度及细胞凋亡密切相关。大量的 TNF- α 诱导 IL-6 及 IL-8 等的表达,使细胞因子过度激活引起胰腺细胞坏死,最终导致胰腺及胰腺外组织的损伤,且有报道^[9]血清 IL-6、IL-8 水平与胰腺炎的严重程度相关。

2.3 肠道细菌易位及“二次打击”学说

近年来研究表明肠道细菌易位是急性胰腺炎感染的主要原因之一。有学者^[10]提出关于重症急性胰腺炎(SAP)并发感染最终导致 MODS 的“二次打击”学说:即 SAP 发生后,由于组织缺血、损伤、坏死、内毒素血症等原因造成循环中 TNF- α 和 IL-1 β 等水平的升高,进一步刺激 IL-6 和 IL-8 等细胞因子的产生,造成体内第一次高细胞因子血症。此时激活的嗜中性白细胞聚集于肺及肝脏等器官。随着病情恶化,肠黏膜缺血再灌注损伤加重,肠道黏膜屏障功能减退及肠道菌群紊乱,肠道细菌易穿过肠黏膜屏障进入组织而发生定植,刺激巨噬细胞产生炎症细胞因子,引起循环血中第二次细胞因子高峰,过度激活嗜中性细胞,引起多脏器损伤,最终导致多器官功能衰竭。肠细菌易位是胰腺化脓性炎症及多器官功能综合征(MODS)的重要原因,已成为病人的直接死因。

2.4 微循环障碍

肠黏膜缺血、缺氧或缺血再灌注损伤在 SAP 中起重要作用。Plusczy 等^[11]研究认为重症胰腺炎时,损伤的内皮素(EF1)是促进胰腺微循环障碍的重要因素。

3 诊断

诊断急性胰腺炎一般需以下3点中的2条^[12]:

①急性腹痛发作伴有上腹部压痛或腹膜刺激征。②

血、尿或腹水中胰酶升高。③影像学检查、手术或活检有胰腺炎症、坏死、出血等间接或直接的改变。1996 年我国颁布了成人急性胰腺炎临床诊断及分级标准,但此标准尚未应用在儿童胰腺炎。DeBanto 等^[13]提出了有关儿童胰腺炎的评分系统,该评分系统包括 8 个参数,每个参数各代表 1 分。4 个入院时的参数分别是年龄 < 7 岁、体重 < 23 kg、血白细胞 > $18.5 \times 10^9/L$ 、LDH > 2 000 U/L。4 个 48 h 后的参数包括钙浓度 < 8.3 mg/dL、谷值白蛋白 2.6 mg/dL、BUN > 5 mg/dL、腹腔分离液体 48 h > 75 mL/kg,评分超过 3 分预示病情严重。此评分系统诊断灵敏度为 70%,特异性达 79%。作者认为此评分系统用于评价 CAP 危险系数优于现存的成人评分系统。

3.1 实验室检查

3.1.1 常规实验指标 急性胰腺炎时外周血白细胞增高,可出现贫血等表现。由于血清白蛋白水平减低,加之脂肪坏死区钙的沉积,很多患儿会出现血钙降低,血糖暂时轻度增高。

3.1.2 C-反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)

CRP 是由肝细胞产生的急性炎症期物质,其合成是由 IL-1 和 IL-6 诱导产生,是目前评估 SAP 方面最确定最普及的生化因子^[14],但其受时间限制,在急性胰腺炎早期(<48 h)CRP 水平不升高。PCT 是一种新的,具有创新意义的严重细菌感染指标,PCT 在急性胰腺炎早期即升高,且与病情的严重程度相关,可作为急性胰腺炎早期诊断和判断预后的指标^[15]。PCT 可在最初 24 h 内区分轻型胰腺炎和重型胰腺炎,并与感染坏死性胰腺炎最为相关,其预测感染的诊断精确度大致和 B 超及 CT 引导下的细针穿刺相同。PCT 预测感染坏死性胰腺炎或胰腺脓毒症的界值为 ≥ 1.8 ng/mL,若 PCT 高于 2.0 ng/mL,则可以明确有感染坏死性胰腺炎。PCT 持续升高是预后差的标志,对病死率的预测可达 75%,如其持续 5 ng/mL 以上可预测病死率达 100%。以上为成人胰腺炎研究结果,是否适合于儿童尚需论证^[16]。

3.1.3 血、尿淀粉酶测定 淀粉酶的检测仍是诊断胰腺炎的重要指标,但不是决定因素。虽有报道血淀粉酶检验急性胰腺炎的敏感度为 67% ~ 100%^[17],但由于就诊不及时,很多患儿在入院当日血清淀粉酶就恢复正常,此后其基本上无诊断价值。相比而言,尿淀粉酶持续的时间比血淀粉酶要长,更有诊断价值。血、尿淀粉酶升高的程度与病情轻重无关,持久性升高意味着胰腺假囊肿的形成。

3.1.4 血清脂肪酶 诊断急性胰腺炎的敏感性和特异性一般优于淀粉酶,因为在可能导致淀粉酶

升高的非胰腺疾病如巨淀粉酶血症,腮腺炎和某些肿瘤时,血清脂肪酶可保持正常。

3.1.5 其他新的实验室诊断指标 血浆多形核白细胞-弹力蛋白酶是新的可靠的早期炎症反应标志物,对胰腺炎病情严重程度的判别正确率为85%~90%。胰蛋白酶原激活所致的胰蛋白酶原活性肽(TAP)的形成和羧肽酶原B活性肽(CAPAP)是AP发病机制中的关键部分^[18]。TAP和CAPAP具有更高的敏感性和特异性。尿中TAP浓度增高程度能区分病情的严重程度。血浆TAP浓度以2.8 nmol/L作为临界浓度,比尿TAP测定更准确,且在轻型和重症AP有明显差异^[19]。尿胰蛋白酶原-2也是一种新的实验室诊断指标,可用于急性胰腺炎的早期诊断。

3.2 影像学检查

3.2.1 腹部X线 腹部X线平片检查难以识别正常胰腺,对诊断胰腺疾病作用有限。

3.2.2 超声 超声是儿童胰腺的初步筛选检查,可显示胰腺的大小,回声强弱,有无钙化,结石,囊肿形成。由于受很多患儿肠胀气的影响而不能清晰显示胰腺病变情况,同时超声很难区分液体积聚和实质坏死,故对儿童急性胰腺炎的诊断有限。超声内镜检查比腹部超声检查更有意义。

3.2.3 CT及增强CT CT是急性胰腺炎的最佳影像学检查方法^[20]。在急性胰腺炎的早期CT比超声的敏感性高。急性胰腺炎CT典型表现为胰腺局部或弥漫性肿大,密度稍减低,胰腺周围常有炎性渗出,导致胰腺边缘不清,邻近肾前膜增厚,此征象尽管非胰腺炎所特有,但却是胰腺炎的重要标志。

3.2.4 核磁共振胰胆管造影术(MRCP) 核磁共振成像(MRI)也可以显示CT所提示的信息。已有大量研究证明MRCP对原发或手术创伤等所造成的胰胆管解剖异常及胰胆管梗阻等疾病的诊断价值与ERCP相似^[21]。若MRCP正常即可以免去ERCP和肝胆胰管造影术等有创检查。

3.2.5 内窥镜逆行胰胆管造影术(ERCP)

ERCP是成人胰胆管疾病的有效诊断和治疗方法,上世纪70年代开始应用于儿科胰胆管疾病。ERCP可见胰管狭窄、梗阻、突然中断、扩张、粗细不均、扭曲以及受压、牵拉、变细等改变。目前ERCP更多用于治疗。

4 治疗

4.1 非手术治疗

禁食、胃肠减压、解痉止痛、胰酶抑制剂及应用

抗生素、补液维持水电解质平衡、营养支持仍是目前主要治疗方法,疗程一般为7~12 d。

4.1.1 禁食 食糜可刺激胃窦和十二指肠致胰酶分泌,急性胰腺炎患儿通常要禁食较长时间。关于进食最佳时间尚无标准,在成人有报道^[22]:建议疼痛缓解24 h后患者仍无疼痛,可给予清淡流质饮食。轻性胰腺炎无需营养支持,重症胰腺炎患者需营养支持。Abou-Assi等^[23]认为肠内营养优于胃肠外营养且能减少败血症并发症的发生。

4.1.2 胃肠减压 鼻胃管减压可以缓解呕吐腹胀等肠麻痹症状,减少胃液胃酸刺激胰酶的分泌。

4.1.3 解痉止痛 急性胰腺炎时腹痛十分剧烈,重者可导致疼痛性休克,因此应及时给予止痛剂。

4.1.4 补液维持水电解质平衡 急性胰腺炎患儿因胰周、腹腔及腹膜后渗出,加之伴有呕吐腹泻等临床症状,导致大量电解质丢失,因此应及时复查血气,补充足够的液体量,监测生命体征及中心静脉压,预防休克的发生。有研究认为24 h补足液体在治疗上很有意义^[24]。

4.1.5 抑肽酶和生长抑素 在成人应用较多,但在儿童中的应用则报道较少。抑肽酶能抑制胰蛋白酶、激肽酶,纤维蛋白酶的分泌,减轻休克,防止病情进一步恶化;生长抑素可以抑制胰腺的分泌,保护胰腺细胞并刺激其增生。新近研究^[25]还发现生长抑素如奥曲肽可通过诱导损伤的胰腺细胞凋亡减轻SAP的严重程度。

4.1.6 关于抗生素的选择 要选择对细菌敏感,能通过血胰屏障且脂溶性高的药物。急性出血性坏死性胰腺炎应用抗生素无可非议,但关于轻型胰腺炎抗生素是预防性使用,还是“按需”使用的问题已经在临床讨论了多年。最近的临床研究多支持早期使用广谱抗生素,可有效降低胰腺坏死发生的机率。但Rainer等^[26]认为这些研究均非双盲试验,故证据不足,认为抗生素开始使用的标准应与SAP发生的预测标准一致,即刚开始出现脓毒症、全身炎症反应综合征或有2个或2个以上器官衰竭,有明确的胰腺感染或胰外感染的证据或CRP水平不断增高的同时伴随有明确的胰腺感染或胰外感染的证据。认为预防性使用抗生素不能有效降低坏死性胰腺炎的发生。

4.1.7 其他 关于是否应用皮质激素仍有争议,但当患儿发生休克时应该使用。急性胰腺炎时,胰腺微循环损伤与疾病的严重程度密切相关。小剂量肝素可改变血液粘度,促进血液流动,改善微循环达到治疗目的。H₂受体阻滞剂可抑制胃酸的分泌,从而减少胰腺的外分泌。

4.2 手术治疗

对于经积极内科治疗,病情继续加重,影像学显示胰外浸润范围不断扩大;继发感染,影像证实胰周存在脓肿;不能排除其他急腹症者应行手术治疗。关于手术时机有很多争议,国内多主张“个体化治疗方案”,按不同的病因及病期进行处理的“综合治疗方案”。

4.3 其他

ERCP在诊断方面的作用正在下降,治疗方面的作用不断增强。儿童患者ERCP的适应证和并发症与成人相同^[27],但儿童急性胰腺炎的ERCP诊断及治疗经验有限,目前报道较少。其适应证包括:胰腺炎、总胆管结石、胰胆管发育异常、胆汁漏、胆汁郁积等;ERCP术后并发症包括:术后高淀粉酶血症、急性胰腺炎、胰胆管穿孔破裂、胰胆管逆行感染、出血等。

综上所述,儿童急性胰腺炎的产生原因未完全明了,临床诊断及分级标准只在成人科应用,尚未得到儿科临床医生的认同。儿童急性胰腺炎诊断指标目前仍沿用血、尿淀粉酶和脂肪酶,应积极开展CRP、PCT等预示病情严重程度的检测指标,必要时进行CT及MRCP检查。儿童急性胰腺炎的治疗仍以保守治疗为主,采取禁食、胃肠减压、胰酶抑制剂、抗生素的应用等治疗方法。对于感染坏死性胰腺炎,应采取手术治疗。DeBanto等^[13]提出的适用于儿童的评分标准,尚未应用于临床,有待进一步研究、改进。

[参 考 文 献]

- [1] Benifla M, Weizman Z. Acute pancreatitis in childhood: analysis of literature data [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2003, 37(2):169-172.
- [2] Lopez MJ. The changing incidence of acute pancreatitis in children: a single-institution perspective [J]. *J Pediatr*, 2002, 140(5):622-624.
- [3] 张建国. 小儿急性胰腺炎31例临床分析[J]. *医学文选*, 2002, 21(1):41-42.
- [4] 徐辉, 黄爱芬. 小儿急性胰腺炎与胃十二指肠疾病及HP感染的关系[J]. *温州医学院学报*, 2001, 31(5):311-312.
- [5] Warzecha Z, Dembinski A, Ceranowicz P, Dembinski M, Sendur R, Pawlik WW, et al. Deleterious effect of *Helicobacter pylori* infection on the course of acute pancreatitis in rats [J]. *Pancreatolgy*, 2002, 2(4):386-395.
- [6] Gottschling S, Larsen R, Meyer S, Graf N, Reinhard H. Acute pancreatitis induced by short-term propofol administration [J]. *Pediatr Anaesth*, 2005, 15(11):1003-1008.
- [7] Tenenbein MS, Tenenbein M. Acute pancreatitis due to erythromycin overdose [J]. *Pediatr Emerg Care*, 2005, 21(10):675-676.
- [8] Mattix KD, Tataria M, Holmes J, Kristoffersen K, Brown R, Groner J, et al. Pediatric pancreatic trauma: predictors of nonoperative management failure and associated outcomes [J]. *J Pediatr Surg*, 2007, 42(2):340-344.
- [9] Gomez-Cambronero LG, Sabater L, Pereda J, Cassinello N, Camps B, Vina J, et al. Role of cytokines and oxidative stress in the pathophysiology of acute pancreatitis: therapeutic implications [J]. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*, 2002, 1(4):393-403.
- [10] 张喜平, 张宇. 急性胰腺炎肠道屏障损害机制的研究进展[J]. *世界华人消化杂志*, 2006, 14(4):417-421.
- [11] Plusczyk T, Bersal B, Menger MD, Feifel G. Differential effects of ET-1, ET-2, and ET-3 on pancreatic microcirculation tissue integrity, and inflammation [J]. *Dig Dis Sci*, 2001, 46(6):1343-1351.
- [12] 吴梓梁. 实用临床儿科学[M]. 广州: 广州出版社, 1998, 1650.
- [13] DeBanto JR, Goday PS, Pedrosa MR, Iftikhar R, Fazel A, Nayyar S, et al. Acute pancreatitis in children [J]. *Am J Gastroenterol*, 2002, 97(7):1726-1731.
- [14] Riche FC, Cholley BP, Lasine MJ, Vicaud E, Panis YH, Lajeunie EJ, et al. Inflammatory cytokines, C-reactive protein, and procalcitonin as early predictors of necrosis infection in acute necrotizing pancreatitis [J]. *Surgery*, 2003, 133(3):257-262.
- [15] Borqstrom A, Appelros S, Muller CA, Uhl W, Buchler MW. Role of activation peptides from pancreatic proenzymes in the diagnosis and prognosis of acute pancreatitis [J]. *Surgery*, 2002, 131(2):125-128.
- [16] Makay R, Issekutz A, Banga P, Belagyi T, Olah A. Role of procalcitonin rapid test in the differential diagnosis of uninfected and infected forms of acute pancreatitis [J]. *Magy Seb*, 2003, 56(1):31-33.
- [17] Castro M, Diamanti A, Monti L, Salerno T, Dall'Oglio L. Indications for ERCP in children with recurrent pancreatitis [J]. *Gastrointest Endosc*, 2005, 61(4):640.
- [18] Werner J, Hartwig W, Uhl W, Muller C, Buchler MW. Useful markers for predicting severity and monitoring progression of acute pancreatitis [J]. *Pancreatolgy*, 2003, 3(2):115-127.
- [19] Kempainen E, Mayer J, Puolakkainen P, Raraty M, Slavin J, Neoptolemos JP. Plasma trypsinogen activation peptide in patients with acute pancreatitis [J]. *Br J Surg*, 2001, 88(5):679-680.
- [20] 金征宇, 冯敢生. 医学影像学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005, 406.
- [21] Kamisawa T, Tu Y, Egawa N, Tsurta K, Okamoto A, Kamata N. MRCP of congenital pancreaticobiliary malformation [J]. *Abdom Imaging*, 2006, 32(1):129-133.
- [22] Despins LA, Kivlahan C, Cox KR. Acute pancreatitis: Diagnosis and treatment of a potentially fatal condition [J]. *Am J Nurs*, 2005, 105(1):54-57.
- [23] Abou-Assi S, Craiq K, O'Keefe SJ. Hypocaloric jejunal feeding is better than total parenteral nutrition in acute pancreatitis: results of a randomized comparative study [J]. *Am J Gastroenterol*, 2002, 97(9):2255-2262.
- [24] Brown A, Baillargeon JD, Hughes MD, Banks PA. Can fluid resuscitation prevent pancreatic necrosis in severe pancreatitis? [J]. *Pancreatolgy*, 2002, 2(2):104-107.
- [25] Rantay MG, Connors S, Criddle DN, Sutton R, Neoptolemos JP. Acute pancreatitis and organ failure: pathophysiology nature history, and management strategies [J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2004, 6(2):99-103.
- [26] Isenmann R, Runzi M, Kron M, Kahl S, Kraus D, Jung N, et al. Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: a placebo-controlled double-blind trial [J]. *Gastroenterology*, 2004, 126(4):997-1004.
- [27] Rocca R, Castellino F, Daperno M, Masoero G, Sostegni E, Ercole A, et al. Therapeutic ERCP in paediatric patients [J]. *Dig Liver Dis*, 2005, 37(5):357-362.

(本文编辑: 吉耕中)