

综述

高脂血症性急性胰腺炎的研究进展

金子鸿^{1,2}, 张国强^{2*}

(1.北京协和医学院 研究生院,北京 100730;2.中日友好医院 急诊科,北京 100029)

中图分类号:R576 文献标识码:A 文章编号:1001-0025(2021)02-0110-03
doi:10.3969/j.issn.1001-0025.2021.02.014

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是由多种病因导致胰腺自身组织消化所致的胰腺水肿、出血以及坏死等炎症损伤,伴或不伴其它器官功能损害的疾病。AP是一种潜在威胁生命的胰腺急性炎症性疾病,发病率高,重症病死率可高达30%以上^[1],因此尽早确定其病因对于这一潜在致命疾病的治疗至关重要。AP最常见的病因是胆石病和酒精,随着人们生活水平提高、生活方式以及饮食习惯的改变,高脂血症引起的AP发病率越来越高。高脂血症急性胰腺炎(hyperlipidemia acute pancreatitis, HLAP)是指由严重的高甘油三酯(high triglyceride, HTG)血症引起的急性胰腺炎,所以又称高甘油三酯血症性急性胰腺炎(HTG-AP)。HTG-AP发病原因尚不明确,可能与原发性(遗传性,如Fredrickson分类I、IV和V型)或者继发性(包括肥胖、糖尿病、妊娠、饮酒、甲状腺功能减退、终末期肾病、药物等)脂蛋白代谢紊乱有关,有待进一步研究探讨。

1 流行病学

近年来HLAP的发病率越来越高,HTG已超越酒精成为引起AP的第2大病因,且每年发病率呈上升趋势。有研究发现HLAP的发病率上升至14%,已经超越酒精性引起的AP,并且HLAP复发率明显高于其他原因引起的AP^[2]。与无HTG或轻度HTG的患者相比,中度或重度HTG的患者明显更年轻,男性明显更多,且常伴有糖尿病、脂肪肝、血脂紊乱等^[3]。HLAP的发病还可能与民族、地域相关,仍需进一步研究证明^[4]。

2 发病机制

2.1 游离脂肪酸

胰腺腺泡细胞内富含脂肪酶,脂肪酶主要作用是水解甘油三酯,继而分解为游离脂肪酸(free fatty acids, FFAs)和甘油。大量的FFAs在未结合的情况下其本身具有细胞毒性,易对胰腺腺泡和血管内皮细胞具有直接毒性作用,引起FFAs诱导的血管损伤导致胰腺局部缺血以及胰腺组织酸碱环境失衡致酸性环境形成,进一步增加了FFAs的细胞毒性并且激活胰蛋白酶原形成活性胰蛋白酶,从而引

起胰腺自身消化和组织不可逆性的损伤,产生胰腺急性的炎症反应^[5],导致HLAP的发生。因此,FFAs被普遍认为是HLAP发病的关键因素之一。

2.2 炎症反应

当炎症因子被激活后机体可产生瀑布式的联级反应,炎症反应快速发展,甚至可引起机体的多脏器损害。炎症细胞因子在HLAP的早期起主要作用。FFA引起胰腺损伤后产生炎症反应,加重胰腺自身损伤和微循环障碍,使机体的促炎因子肿瘤坏死因子(TNF- α)、白介素6(IL-6)等增加,抗炎因子白介素10(IL-10)、一氧化氮(NO)等减少,从而两者之间失去平衡作用,加重胰腺组织损伤^[6]。

2.3 微循环障碍

HLAP患者TG升高时红细胞聚集性增加,血黏度增加,血流速度减慢,引起组织缺血、缺氧,同时影响胰腺血管内皮细胞的超微结构,在乙醇、胰管阻塞等急性应激因素的共同作用下,胰腺微循环的损害进一步加重。HTG使患者发生微血管痉挛的风险增加,炎症介质被释放导致组织损伤,最终导致微循环障碍^[7]。因此胰腺微循环障碍在HLAP发病机制中有重要地位。

2.4 钙超载

钙离子内流对于腺泡细胞的病理和生理反应都是必需的。FFAs、胆囊收缩素等可导致胞质钙离子水平升高,持续的高钙离子胞质水平会诱导线粒体钙离子超载、膜过氧化、氧化应激和细胞死亡^[8]。因此,胞质钙离子超负荷可能是HTG-AP发展的关键机制之一。

3 HLAP 诊断

根据《中国急性胰腺炎诊治指南(2019,沈阳)》^[9]符合AP诊断标准,同时伴有静脉乳糜血或血清甘油三酯(triglyceride, TG) $>11.3\text{mmol/L}$,即诊断为HLAP。当TG为5.65~11.3mmol/L,如静脉乳糜血时,同时可排除其他原因导致的AP并符合AP诊断标准,可诊断为HLAP^[10]。而当TG为1.7~5.65mmol/L时,可能与AP的发病存在着一定的关联。因此,当患者TG水平较正常增加时,如果能排除其他原因引起的AP时,应当尽可能的考虑为HLAP。有研究发现,HLAP患者的Ranson评分伴随着TG水平的升高而增加,由此可见HTG可以加重AP。并且,HLAP患者的血糖升高、多器官功能障碍发生率均普遍高于其他

2* 本文通讯作者, E-mail: zhangchong2003@vip.sina.com

作者简介:金子鸿(1991-),女,住院医师,医学硕士。

收稿日期:2020-12-15 修回日期:2021-02-01

AP 患者^[1]。

4 临床治疗

与其他原因导致的急性胰腺炎患者一样,一旦发现急性胰腺炎,首先应立即开始保守治疗,包括积极的补液、禁食、抑制胃酸分泌、抑制胰液分泌和疼痛控制。在患者禁食期间,全胃肠外营养治疗中,脂肪乳剂提供的能量不超过总能量的 70%时,不会加重病情,因此在 HLAP 患者可以适当使用脂肪乳剂提供能量。治疗的目的是将甘油三酯浓度维持在尽可能低的水平。到目前为止,在 HLAP 的管理中已经提出了多种治疗方式,其中口服降脂药物、胰岛素、肝素、血液净化和中医中药是最常讨论的。

4.1 降脂药物

口服降脂药物虽不能达到快速降低高甘油三酯水平,但是口服降脂药物应在患者耐受时就开始服用,作为 HLAP 的辅助治疗,以达到长期控制 TG 水平的目的。目前常用的降脂药物包括他汀类、贝特类、烟酸等。在所有降血脂药物中,贝特类在降低甘油三酯水平和提高高密度脂蛋白水平方面效果不错,被推荐作为一线首选治疗药物,并以烟酸作为辅助治疗。

4.1.1 贝特类

贝特类在降脂方面有几种不同的作用机制,包括增加脂蛋白脂肪酶的活性、增加低密度脂蛋白分解代谢速率和减少极低密度脂蛋白的合成,从而减少肝脏中 TG 合成、刺激胆固醇逆向转运等,从而达到降低 TG 水平的作用。贝特类(吉非罗齐、非诺贝特、氯贝特)降低甘油三酯效果已在许多研究中得到证实,贝特治疗降低了大约 36%的甘油三酯水平。低密度脂蛋白胆固醇水平下降约 8%,高密度脂蛋白胆固醇水平上升约 10%^[2]。

4.1.2 烟酸

大剂量烟酸治疗在降低 TG 水平方面也是有效的,通过减少肝脏合成极低密度脂蛋白和低密度脂蛋白发挥作用。烟酸可将 TG 水平降低 10%~30%,单独或与其他降脂药物联用可以降低心血管事件的发生率。但高剂量治疗过程中常出现不良反应,包括潮红、瘙痒、胃肠紊乱、高血糖、视力模糊、肌病以及肝酶升高。此外,它还与血糖水平升高和糖尿病恶化有关,糖尿病患者需谨慎使用。

4.1.3 ω -3 脂肪酸

ω -3 脂肪酸包括超长链二十碳五烯酸和二十二碳六烯酸以及短链 α -亚麻酸。 ω -3 脂肪酸是有效的降脂药物,具有良好的安全性,它们的耐受性很好,没有任何严重的不良反应。当 TG 水平较高时, ω -3 脂肪酸一周内可使 TG 水平降低 67%^[3]。通常用于抑制妊娠期间的高甘油三酯血症,可有效降低接受他汀类药物的高甘油三酯血症患者的甘油三酯和其他脂质水平^[4]。

4.1.4 他汀类

他汀类药物主要降低低密度脂蛋白、胆固醇水平和血浆中脂蛋白残留物浓度有关。有研究发现,应用他汀类可

以时 TG 水平降低约 10%~15%^[5]。但他汀类药物在使用中可能产生副作用,比如肌痛等,因此仍存在争议,需要进行多中心样本研究进一步明确。

4.2 胰岛素

胰岛素是成功降低 HTG 患者血清甘油三酯水平的方法之一。胰岛素通过激活脂蛋白脂肪酶,从而降低 TG 水平,促进乳糜微管的降解,并可能通过上调单核细胞上人类白细胞抗原蛋白的表达和减少细胞凋亡来改善免疫功能^[6]。胰岛素对糖尿病患者和非糖尿病患者的治疗均有效,但是对于非糖尿病患者,可能需要输注 5%的葡萄糖注射液来预防低血糖^[1]。对于病情较重的胰腺炎,应持续静脉滴注,可给予胰岛素 0.1~0.3U/kg/h,调整以达到理想的血糖水平^[7]。

4.3 肝素

肝素的主要药理用途是抗凝,但肝素在激活脂蛋白脂肪酶中的作用也是众所周知的。肝素通过刺激内皮脂蛋白脂肪酶释放,进而降低 TG 水平。尽管肝素成功地降低了血清 TG 水平,但对肝素治疗 HTG 的疗效仍有不同的看法。在静脉注射和长期使用肝素会增加肝脏对于脂蛋白脂肪酶的降解,从而使脂蛋白脂肪酶缺乏,并导致循环乳糜微粒的积累,使 TG 再次升高。介于肝素疗法的局限性,有研究表明肝素联合胰岛素疗法可以被认为降低血清 TG 水平的一种安全、有效的治疗方式,也被经验性地用于早期 HTGP 的一线降脂治疗^[8]。

4.4 血液净化

4.4.1 血浆置换

血浆置换(plasmapheresis, PE)作用于 HLAP 的机制是清除血浆中的甘油三酯、活化酶、炎症介质,补充健康献血者的脂蛋白脂肪酶和载脂蛋白,阻止胰腺的炎症和损伤进一步加重。Betteridge 等^[9]首次发现 PE 应用于严重高甘油三酯血症,并且可以使 AP 患者的临床症状显著改善。PE 治疗成功的一个重要因素是干预时机,通常建议在入院 24h 内使用 PE 进行干预,以阻止胰腺组织进一步的炎症和损伤,以达到 TG<500mg/dL 作为治疗的目标,改善患者的预后^[20]。虽然 PE 能有效降低 HLAP 急性期的 TG 浓度,并可减轻腹痛,但 PE 并不能降低 AP 的发病率或死亡率。另外,PE 在显著快速降低血清 TG 水平的同时也存在不良反应如过敏、感染、出血、血管损伤和血栓形成,不过不良反应发生率很低(5.7%)^[21]。因此血浆置换对于 HLAP 是一种安全和非常有效的治疗方法。

4.4.2 血液滤过

血液滤过是治疗重症 AP 的常用方法,并且在降低血清甘油三酯水平方面是非常有效的,治疗 1~2 次后,血清甘油三酯水平下降 60~80%以上。开始分离的时机需要根据复苏效果和临床状况进行个体化决定,在 24h 内至症状出现后 96h 内可能是最佳时机^[22]。研究发现,血液滤过联合血液吸附在 HTG-AP 中的作用,包括血液滤过在重症 AP 患者中的作用,33%的重症 AP 患者血清 TG、IL-10 和

APACHE II 评分显著降低,无死亡病例^[2]。

4.5 中医中药

很多研究证实,中医药是治疗 HTG-AP 的有效方法之一。Lu 等人研究表明中药(皮硝)全腹持续性外敷具有减轻炎症反应、可以有效地清除肠道中的有害物质,恢复胃肠道功能、预防肠源性感染、减轻组织水肿,促进胰腺假性囊肿吸收等作用^[24]。口服中药对 HTG-AP 也具有化痰清浊、减少胆固醇吸收,有效降低血清总胆固醇和甘油三酯水平、抑制白细胞介素、肿瘤坏死因子的产生、抑制炎症因子的产生,改善血管通透性,从而改善微循环系统。

综上所述,HLAP 是一种发病机制复杂的疾病,临床上通常综合多种治疗方法从而最大限度地改善患者预后。

5 参考文献

- [1] 杨鑫敏,黄伟.高三酰甘油血症性急性胰腺炎的基因学研究进展[J].中华胰腺病杂志,2020,20(3):165-172.
- [2] Carr RA,Rejowski BJ,Cote GA,et al.Systematic review of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis:A more virulent etiology[J].Pancreatol,2016,16(4):469-476.
- [3] Zhang R,Deng L,Jin T,et al.Hypertriglyceridaemia-associated acute pancreatitis:diagnosis and impact on severity [J].HPB(Oxford),2019,21(9):1240-1249.
- [4] Zhu Y,Pan X,Zeng H,et al.A study on the etiology,severity,and mortality of 3260 patients with acute pancreatitis according to the revised atlanta classification in jiangxi,China over an 8-year period[J].Pancreas,2017,46(4):504-509.
- [5] 宋英晓,朱惠云,杜奕奇.高脂血症性急性胰腺炎发病机制及治疗的研究进展[J].世界华人消化杂志,2019,27(2):112-116.
- [6] 马江辰,保志军.高脂血症性急性胰腺炎发病机制的研究进展[J].国际消化病杂志,2017,37(1):24-27.
- [7] 李慧丽,李勇.高脂血症性急性胰腺炎与糖尿病、微循环障碍关系的探讨[J].中国医药科学,2020,10(5):5-10.
- [8] 王唯一,陈平,袁耀宗.钙离子在急性胰腺炎发病机制中的作用[J].国际消化病杂志,2016,36(1):46-49.
- [9] 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(2019,沈阳)[J].中华胰腺病杂志,2019,19(5):321-331.
- [10] 谢学文,费书珂.高脂血症性急性胰腺炎病因的研究进展[J].国际外科学杂志,2020,47(5):342-346.
- [11] 赵晓阳,李仁锋,梁志伟,等.高脂血症性胰腺炎研究进展[J].临床医药文献电子杂志,2016,3(56):11259-11260.
- [12] Lu J,Xie Y,Du J,et al.Penta-therapy for severe acute hyperlipidemic pancreatitis [J].Am J Emerg Med,2018,36(10):1789-1795.
- [13] Ito MK.Long-chain omega-3 fatty acids,fibrates and niacin as therapeutic options in the treatment of hypertriglyceridemia:A review of the literature [J].Atherosclerosis,2015,242(2):647-656.
- [14] Jeong YK,Kim H.A Mini-review on the effect of docosahexaenoic acid (DHA)on cerulein-induced and hypertriglyceridemic acute pancreatitis[J].Int J Mol Sci,2017,18(11):2239.
- [15] 马江辰.高脂血症性急性胰腺炎(HLAP)的治疗进展[J].复旦学报(医学版),2019,46(4):540-543,550.
- [16] Ochieng J,Nangami G,Sakwe A,et al.Impact of fetuin-A (AHSG)on tumor progression and type 2 diabetes [J].Int J Mol Sci,2018,19(8):2211.
- [17] Garg R,Rustagi T.Management of hypertriglyceridemia induced acute pancreatitis[J].Biomed Res Int,2018,26,2018:4721357.
- [18] He WH,Yu M,Zhu Y,et al.Emergent triglyceride-lowering therapy with early high-volume hemofiltration against low-molecular-weight heparin combined with insulin in hypertriglyceridemic pancreatitis:A prospective randomized controlled trial[J].J Clin Gastroenterol,2016,50(9):772-778.
- [19] Gavva C,Sarode R,Agrawal D,et al.Therapeutic plasma exchange for hypertriglyceridemia induced pancreatitis:A rapid and practical approach [J].Transfus Apher Sci,2016,54(1):99-102.
- [20] Huang SP,Toh DE,Sue YM,et al.Double filtration plasmapheresis in treatment of acute pancreatitis associated with severe hypertriglyceridemia:Three case reports[J].Medicine (Baltimore),2018,97(44):e12987.
- [21] BiberciKeskin E,Kohan K,Kker H,et al.The role of plasma exchange in hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis[J].Eur J Gastroenterol Hepatol,2019,31(6):674-677.
- [22] Click B,Ketchum AM,Turner R,et al.The role of apheresis in hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis:A systematic review[J].Pancreatol,2015,15(4):313-320.
- [23] He WH,Yu M,Zhu Y,et al.Emergent triglyceride-lowering therapy with early high-volume hemofiltration against low-molecular-weight heparin combined with insulin in hypertriglyceridemic pancreatitis:A prospective randomized controlled trial[J].J Clin Gastroenterol,2016,50(9):772-778.
- [24] Lu J,Xie Y,Du J,et al.Penta-therapy for severe acute hyperlipidemic pancreatitis [J].Am J Emerg Med,2018,36(10):1789-1795.