

文章编号:1005-6947(2005)11-0857-03

· 综述 ·

高脂血症急性胰腺炎的研究进展

王刚 综述 孙备, 姜洪池 审校

(哈尔滨医科大学第一临床医学院 肝胆胰外科, 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要:高脂血症是急性胰腺炎的病因之一,并可导致其病情不断恶化。在急性胰腺炎诊断基础上,将甘油三酯测定应列为入院常规检查,以便早期诊断高脂血症急性胰腺炎。将降脂治疗与急性胰腺炎综合治疗中的其他手段相结合,同时控制引发高脂血症急性胰腺炎的各种因素,才能显著改善其预后。

关键词:高脂血症/并发症;胰腺炎;综述文献

中图分类号:R657.51;R44

文献标识码:A

近年来,随着饮食结构及生活方式的改变,高脂血症(HL)已经成为急性胰腺炎(AP)的重要病因之一。AP的发生与血清甘油三酯(TG)值密切相关,而与血清胆固醇值无关^[1]。故高脂血症急性胰腺炎(hyperlipidemic acute pancreatitis, HAP)又称为“高甘油三酯血症急性胰腺炎”。AP病因中,HL占1.3%~3.8%,而12%~38%的AP患者伴有血TG值升高。所以,HL既是AP的病因,又是AP代谢紊乱的常见并发症,二者形成恶性循环^[2,3],加重胰腺持续缺血、坏死。掌握HAP的发病机制和临床特点对治疗及预防HAP有着重要的现实意义。本文就HAP的研究进展作一综述。

1 HAP的病因及发病机制

HL主要分为5种类型,与HAP相关的为I, IV, V型^[2]。原发性HL常见于家族性脂蛋白酶(LPL)缺乏^[3]和家族性apo-CII缺乏^[4]。继发性HL的主要原因为酗酒、糖尿病、肥胖、血吞

噬综合征、高脂饮食、服用三苯氧胺、利尿剂等药物^[5-8]及妊娠^[9]。HAP的发病机制复杂,HL主要通过影响胰液分泌、诱发胰腺微循环障碍和损伤胰腺腺泡细胞引发HAP:(1)HL可使胰腺血液处于高凝状态,利于血栓形成;加之血清脂质颗粒聚集堵塞胰腺微血管,从而诱发胰腺微循环障碍。(2)HL激活血小板,释放大量具有强烈缩血管作用的血栓素A₂(TXA₂),同时损伤胰腺血管内皮细胞,使具有强烈扩血管作用的前列腺环素(PGI₂)分泌减少,导致TXA₂/PGI₂失衡,加重胰腺微循环障碍。(3)过高的乳糜微粒栓塞于胰腺微血管或胰腺实质中形成黄色瘤;乳糜血清也可引发肺水肿和胰腺微循环障碍。(4)HL时,胰腺及胰周高浓度的TG被胰脂肪酶水解,局部产生大量游离脂肪酸(FFA),诱发酸中毒,激活胰蛋白酶原,加重胰腺自身消化。(5)FFA对胰腺腺泡细胞和毛细血管内皮细胞产生直接的细胞毒性作用,并通过加强肿瘤坏死因子等细胞因子的毒性效应引起生物膜损伤、通透性增加,导致线粒体肿胀、变形,加重胰腺持续缺血、坏死。Kimura等^[10]诱导小鼠水肿、坏死型AP模型后,用不同浓度的TG分别灌注胰腺,发现各组模型血淀粉酶、脂肪酶活性均显著升高,且与TG灌注浓度成正相

关,提示体内TG浓度升高可以加重不同病因诱发的AP。

2 HAP的临床特征与诊断

HAP的主要临床特征仍为上腹痛、恶心和持续性呕吐。由于血脂容积效应,HAP会引起假性低钠血症,使血钠测定值比实际值低约10mmol/L。当离心去除血脂后,血钠值可恢复正常。HAP患者临床症状较轻,表现为淀粉酶一过性升高,并发症少,多数为轻型AP,但有反复发作的趋势。AP伴发HL患者的临床症状较重,常伴有体内严重代谢紊乱(如血糖急骤升高、多器官功能不全综合征等),并发症多,预后差。当血TG值极度升高时,HAP患者会出现剧烈腹痛,诱发暴发性AP甚至死亡;而HAP合并胰腺脓肿、脂肪肝及低密度脂蛋白血症的发生率亦相应增高。HAP的诊断主要依靠其典型的临床表现结合血TG值检测。HL常与其他病因同时存在,故临床上存在低估现象。大多数HAP患者有较严重的糖尿病合并高TG血症病史、家族性脂蛋白异常病史、肥胖、酗酒和HL导致的腹痛既往史。HAP时,血浆中存在一种抑制血淀粉酶活性的非脂类抑制因子,可通过肾脏进入尿液,抑制尿淀粉酶活性。所以,HAP患者血、尿淀粉酶活性常无明显

收稿日期:2005-03-04;

修订日期:2005-08-23。

作者简介:王刚(1979-),男,黑龙江哈尔滨人,哈尔滨医科大学第一临床医学院医师,硕士,主要从事肝胆胰方面的研究。

通讯作者:孙备 电话:13603656935(手机); E-mail:sunbei70@tom.com。

升高^[2]。此时,可行淀粉酶/肌酐清除率比值测定以提高 HAP 阳性检测率。乳糜微粒在体内代谢较快,一般禁食 48~72h 即可全部清除;升高的 TG 值可随禁食、胰岛素的使用和输液后很快恢复正常。故 AP 患者入院时应立即检测血 TG 值。在排除胆道梗阻等因素诱发 AP 的诊断基础上,患者入院后空腹血 TG 值 ≥ 11.3 mmol/L 便可确诊为 HAP;当血 TG 值在 5.65~11.3 mmol/L 且出现乳糜状血清时,亦可诊断为 HAP;血 TG 值 < 5.65 mmol/L,即使其高于正常范围,也不能诊断为 HAP。HAP 患者大多数存在脂质代谢障碍,入院后虽禁食,并限制脂肪乳剂的输入,但血清仍呈乳糜状,血 TG 值通常高于 11.3 mmol/L;AP 伴发 HL 患者的血 TG 值则很少超过 11.3 mmol/L。近年来,通过测定脂肪清除率判断 HAP 的高危人群已经成为 HAP 诊断中的一种新尝试。

3 HAP 的治疗

HAP 既表现出 AP 的一般特点,又存在其特殊性。虽然 HAP 尚无统一、有效的治疗方案,但在规范化治疗 AP 的基础上,HAP 治疗的关键是迅速去除引起 HL 的原发性和继发性因素,降低血 TG 值^[11]。当血 TG 值降至 5.65 mmol/L 以下时,便可阻止 HAP 病情的进一步发展^[2],其具体措施可归纳为:(1)常规 AP 治疗,包括禁食禁水、胃肠减压、胰酶抑制剂、营养支持和抗感染治疗等。因为 AP 与 HL 互为因果,所以缓解 HAP 的临床症状便可阻断此恶性循环,抑制 HAP 的病程演进。HAP 患者血液黏度增高,常导致胰腺微循环障碍,而胰腺微循环障碍是 AP 发病的始动因子与病情不断恶化的促进因子^[12]。因此,可常规静脉滴注丹参以改善胰腺微循环障碍从而减轻 HAP 临床症状。(2)全胃肠外营养(TPN)支持是 HAP 综合治疗的重要环节。HAP 患者实施 TPN 治疗时,脂

肪乳剂的摄入应慎重;HAP 发病 72h 内绝对禁止静脉输入各种脂肪乳剂,防止血 TG 值进一步升高,加重胰腺病理损伤;当患者腹痛减轻,血 TG 值 ≤ 5.65 mmol/L 而单纯静脉输注高糖补充能量难以控制血糖者,可输入短、中链脂肪乳剂,使之直接经门静脉代谢而不产生全血乳糜状微粒^[13];HAP 后期,患者一般状态差而无法实施肠内营养时,若血 TG 值在 1.7~3.4 mmol/L,在严格监测血脂条件下,可输入短、中链脂肪乳剂 24h 量 ≤ 750 mL,长链脂肪乳剂 24h 量 ≤ 250 mL。脂肪乳剂输入 12h 后,若血 TG 值 > 5.65 mmol/L,应立即停用。脂肪乳剂使用过程中,应定期复查脂肪廓清试验,实验阳性者也应及时停用。HAP 患者早期应用肠内营养不仅可以促进胃肠蠕动、保护肠黏膜屏障功能、防止肠道菌群移位,还可缓解因限制脂肪乳剂输入而导致机体能量不足的矛盾。(3)LPL 是内、外源性脂肪代谢的关键酶,可水解极低密度脂蛋白中的 TG 和乳糜微粒,对血 TG 的清除起着重要作用。大量临床研究证明,持续静脉滴注肝素和胰岛素能够激活 LPL、加速乳糜微粒降解,显著降低血 TG 值,是治疗 HAP 的有效手段。Monga 等^[14]对 1 名 HAP 患者进行肝素、胰岛素联合治疗发现,血 TG 值降低且 HAP 症状明显缓解。Berger 等^[11]对 5 名 HAP 患者持续静脉滴注肝素和胰岛素,3d 后,5 名患者血 TG 值 < 2.8 mmol/L,无并发症且全部存活。皮下注射低分子量肝素亦可防止中性粒细胞激活,促进乳糜微粒降解,改善胰腺微循环障碍,降低血 TG 值。(4)重症 HAP 可采用血浆置换(PE)去除血浆中所含的 TG^[15],改善 HAP 的临床症状。逐次抽取患者血液,排除血浆中所含的 TG 和胰蛋白酶,并将血液的有效成分辅

以白蛋白或新鲜冷冻血浆回输与患者。PE 的时机是此疗法的关键。PE 越早,患者的预后也将更显著地得以改善^[16]。Furuya 等^[15]对 1 例 HAP 患者在发病后 20d 实施 PE,结果患者死于多器官衰竭和感染;另 1 例 HAP 患者入院后迅速采取 PE,血 TG 值很快降到正常水平,62d 后痊愈。Yeh 等^[1]对 17 例 HAP 患者实施单程和双程连续 PE,全组血 TG、胆固醇、淀粉酶和脂肪酶值显著下降;其中 13 例完全康复,仅 2 例死于感染性休克和多器官衰竭。由于 PE 需要大量血浆和特殊仪器,费用昂贵,故尚难广泛应用于临床。(5)血液滤过(HF)和血脂吸附亦是治疗 HAP 的有效手段^[17]。HF 不仅可降低血 TG 值,还能维持机体促-抗炎细胞因子网络平衡,阻断全身炎症反应。HF 利用滤过膜的吸附作用降低血 TG 值,每 1~2h 更换 1 次滤器,4~5 次便可显著降低血 TG 值。HF 治疗越早效果越明显,最佳时机应在 HAP 发病后 72h 内。当 HAP 全身炎症反应综合征临床表现缓解(心率 ≤ 90 次/min,呼吸频率 ≤ 20 次/min,肾脏功能恢复)时,HF 便可停止使用。若无法实施 HF,可通过鼻胃管或肠内营养管给予苯氧芳酸类及羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂等药物以降低血 TG 值。血脂吸附不但能快速有效降低血 TG 值,还可迅速消除腹部疼痛,防止病情恶化。(6)HAP 患者多体态肥胖,腹内压升高和膈肌抬高,可严重影响呼吸、循环功能,易诱发急性呼吸窘迫综合征。因此,可采用中西医综合疗法(如皮硝全腹外敷、生大黄灌胃、针灸等)以协助腹腔内水肿吸收及患者排气、排便,从而有效降低腹内压,改善 HAP 症状。(7)虽然妊娠期 HAP 患病率低,但母婴病死率高^[18,19]。因此,妊娠期妇女应于整个妊娠期间随访血 TG 和脂蛋白浓度的变化,以便早期发现并控制血脂升高。妊娠期妇女不宜服用降脂药物,一旦发现血脂升高,应及时调整饮食结构以控制血脂浓度。(8)HAP 患者常因脂质代谢障碍导致心、脑、肾等

器官的微血管病变。治疗时,应密切监测患者全身器官功能和血流动力学的改变。HAP治愈后仍应长期控制血TG值,从根本上解决HL状况,预防其复发;措施包括禁酒、避免暴饮暴食、低脂饮食、口服降脂药及治疗引起血TG升高的相关性疾病(如糖尿病等)。(9)暴发性HAP是HAP的一个亚型。若HAP经非手术治疗病情仍逐渐加重,或当HL诱发暴发性HAP时,应立即采取手术措施(如坏死组织清除、腹腔灌洗引流等),以及时阻止HAP病情的持续恶化。

4 展 望

随着生活条件的改善,HAP的发病率逐年上升。临床医师应对此予以高度重视,血脂测定也应列为AP的入院常规检查之一,以便早期诊断、及时治疗。肥胖是AP的独立危险因素,也是判断AP预后的重要指标,与HL有着较强的相关性。肥胖患者胰周和腹膜后间隙中过多的脂肪沉积可使胰周脂肪坏死及胰腺出血、皂化,从而诱发HAP。故肥胖患者应增加运动量、控制体重,采取低热、低糖饮食,降低HAP的发病率。虽然降脂治疗是HAP治疗的核心环节,但HAP是多因素参与的复杂的病理生理过程;各因素间既相互独立,又相互渗透,共同促进HAP的发生、发展。因此,只有将降脂治疗与HAP综合治疗中的其他手段相结合,同时控制引发HAP的多种因素,才能提高治疗的依从性,显著改善HAP的预后,防止其复发。对重症HAP采取基因治疗以降低血TG值的方法有望成为HAP综合治疗的研究热点和方向。

参考文献:

[1] Yeh JH, Chen JH, Chiu HC. Plasmapheresis for hyperlipidemic pancreatitis [J]. *J Clin Apheresis*, 2003, 18

(4):181-185.

[2] Yadav D, Pitchumoni CS. Issues in hyperlipidemic pancreatitis [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2003, 36(1):54-62.

[3] Jap TS, Jenq SF, Wu YC, *et al.* Mutations in the lipoprotein lipase gene as a cause of hypertriglyceridemia and pancreatitis in Taiwan [J]. *Pancreas*, 2003, 27(2):122-126.

[4] Sattler AM, Bock K, Schmidt S, *et al.* LDL-Apheresis for the treatment of hyperchylomicronemia-induced pancreatitis [J]. *Z Kardiol*, 2003, 92 (Suppl 3):III64-67.

[5] Athyros VG, Giouleme OI, Nikolaidis NL, *et al.* Long-term follow-up of patients with acute hypertriglyceridemia-induced pancreatitis [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2002, 34(4):472-475.

[6] Buse GJ, Riley KD, Dress CM, *et al.* Patient with gemfibrozil-controlled hypertriglyceridemia that developed acute pancreatitis after starting ketogenic diet [J]. *Curr Surg*, 2004, 61(2):224-226.

[7] Coman T, Dalloz MA, Coolen N, *et al.* Plasmapheresis for the treatment of acute pancreatitis induced by hemophagocytic syndrome related to hypertriglyceridemia [J]. *J Clin Apheresis*, 2003, 18(3):129-131.

[8] Huang DB, Raskin P. Diabetic hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis masquerading as biliary pancreatitis [J]. *J Diabetes Complications*, 2002, 16(2):180-182.

[9] 黄维江,胡汉华.妊娠合并胰腺炎7例报告[J]. *中国普通外科杂志*, 2005, 14(5):394-395.

[10] Kimura W, Mossner J. Role of hypertriglyceridemia in the pathogenesis of experimental acute pancreatitis in rats [J]. *Int J Pancreatol*, 1996, 20(3):177-184.

[11] Berger Z, Quera R, Poniachik J, *et*

al. Heparin and insulin treatment of acute pancreatitis caused by hypertriglyceridemia. Experience of 5 cases [J]. *Rev Med Chil*, 2001, 129(12):1373-1378.

[12] Strate T, Mann O, Kleinhans H, *et al.* Systemic intravenous infusion of bovine hemoglobin significantly reduces microcirculatory dysfunction in experimentally induced pancreatitis in the rat [J]. *Ann Surg*, 2003, 238(5):765-771.

[13] Chen HH, Lin LH. Recurrent pancreatitis secondary to type V hyperlipidemia: report of one case [J]. *Acta Paediatr Taiwan*, 2000, 41(5):276-278.

[14] Monga A, Arora A, Makkar RP, *et al.* Hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis-treatment with heparin and insulin [J]. *Indian J Gastroenterol*, 2003, 22(3):102-103.

[15] Furuya T, Komatsu M, Takahashi K, *et al.* Plasma exchange for hypertriglyceridemic acute necrotizing pancreatitis: report of two cases [J]. *Ther Apher*, 2002, 6(6):454-458.

[16] Chen JH, Yeh JH, Lai HW, *et al.* Therapeutic plasma exchange in patients with hyperlipidemic pancreatitis [J]. *World J Gastroenterol*, 2004, 10(15):2272-2274.

[17] Mao EQ, Tang YQ, Zhang SD. Formalized therapeutic guideline for hyperlipidemic severe acute pancreatitis [J]. *World Gastroenterol*, 2003, 9(11):2622-2626.

[18] Qin HD, Zhang JG, Li CL, *et al.* Three cases of hyperlipidemic pancreatitis in late pregnancy [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2004, 117(2):314-315.

[19] Sanduende OY, Figueira MA, Ramamaceiras P, *et al.* Hypertriglyceridemic pancreatitis and pregnancy [J]. *Rev Esp Anestesiol Reanim*, 2003, 50(9):477-480.