

高脂血症性急性胰腺炎(HLAP)的治疗进展

马江辰¹(综述) 保志军^{2Δ}(审校)

(¹ 复旦大学附属华东医院消化科 上海 200040; ² 上海市老年医学临床重点实验室 上海 200040)

【摘要】 近年来高脂血症性急性胰腺炎(hyperlipidemia acute pancreatitis, HLAP)发病率逐年上升,因其自身特点,临床治疗具有特殊性。本文主要从降脂药物、低分子肝素与胰岛素的应用、血液净化、连续区域动脉灌注、改善微循环、基因治疗及免疫治疗方法等方面对国内外 HLAP 相关研究作一综述,其中积极的降脂治疗是核心环节。

【关键词】 急性胰腺炎(AP); 高脂血症; 治疗

【中图分类号】 R576 **【文献标识码】** B **doi:** 10.3969/j.issn.1672-8467.2019.04.019

Progress in the treatment of hyperlipidemia acute pancreatitis (HLAP)

MA Jiang-chen¹, BAO Zhi-jun^{2Δ}

(¹ Department of Gastroenterology, Huadong Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China;

² Shanghai Clinical Key Laboratory of Geriatric Medicine, Shanghai 200040, China)

【Abstract】 In recent years, the incidence of hyperlipidemia acute pancreatitis (HLAP) has increased year by year. Because of its characteristics, clinical treatment of HLAP has its own particularity. This article reviews the domestic and international researches of HLAP on lipid-lowering drugs, application of low molecular weight heparin and insulin, blood purification, continuous regional arterial perfusion, improvement of microcirculation, gene therapy and immunotherapy methods. Among them, active lipid-lowering therapy is the core link.

【Key words】 acute pancreatitis (AP); hyperlipidemia; treatment

* This work was supported by the Key Developing Disciplines of Shanghai Health and Family System (2015zb0501).

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是临床常见的急腹症之一,是指由多种病因引起的胰酶激活,继以胰腺局部炎性反应为特征,伴或不伴局部或全身并发症,大多起病急,病情进展快,重症者病死率高。AP 常见病因主要有胆道疾病、酗酒、高脂饮食等。近年来随着生活水平提高以及饮食结构的变化,高脂血症性急性胰腺炎(hyperlipidemia acute pancreatitis, HLAP)的发病率日益上升。HLAP 发

病机制复杂,可能与游离脂肪酸的细胞毒作用、钙超载与内质网应激、微循环障碍、氧化应激、炎症介质-细胞因子损伤、细胞信号转导通路、基因多态性有关,确切发病机制仍有待进一步研究^[1]。

HLAP 与其他病因所致的 AP 相比较,除了腹痛、恶心、呕吐、发热等 AP 共有的临床表现外,还呈现出自身特点:(1)以中青年男性居多,常伴有酗酒、肥胖、糖尿病史,部分患者有高三酰甘油

(hypertriglyceride, HTG) 家族史; (2) 三酰甘油 (triglyceride, TG) 较高时可引起乳糜微粒血症综合征, 表现为四肢、躯干、臀部的发疹性黄瘤, 视网膜脂血症, 掌纹黄瘤, 肝脾肿大, 神经精神症状^[2-3]; (3) 并发症多、预后差、易反复发作, 降脂是其核心治疗。Chaudhary 等^[4]研究显示 TG 水平增加, AP 的发病率随之增加, 故迅速的降低血清 TG 水平是治疗 HLAP 的核心。毛恩强等^[5]在 AP 的常规治疗(禁食、胃肠减压、纠正水电解质酸碱平衡紊乱、营养支持、抑酸抑酶、抗感染、解痉止痛等)的基础上, 提出加用“五联疗法”: (1) 血液净化, 主要通过血脂吸附和血液滤过的方式进行净化血液; (2) 口服降脂药物, 每晚 1 次服用氟伐他汀钠 40 mg; (3) 低分子肝素, 每天行 1 次皮下注射法安明 5 000 IU, 连续 3 天; (4) 静脉注射胰岛素控制血糖在 11.1 mmol/L 以下; (5) 全腹皮硝外敷。该法取得了较好的临床效果, 并得到相关研究证实^[6]。HLAP 相关研究虽引起了广泛的重视, 但因其自身特殊性, 至今尚无统一治疗方案, 本文总结近年来 HLAP 治疗的相关文献, 以期 HLAP 临床治疗提供参考。

降脂药物 HLAP 治疗的核心是迅速降低血清 TG。降脂药物一般用于血脂轻中度升高且病情稳定的患者, 如果患者可以耐受, 应立刻服用降脂药物。目前常用的降脂药物有他汀类、贝特类、烟酸、 ω -3 脂肪酸等。他汀类药物是羟甲基戊二酰辅酶 A (hydroxy-methyl-glutaryl coenzyme A, HMG-CoA) 还原酶抑制剂, 这一类药物的降脂机制是竞争性抑制内源性 HMG-CoA 还原酶, 降低总胆固醇水平, 同时具有较弱的降 TG 作用, 常规剂量可使 TG 水平降低 10%~15%, 其还能降低心脑血管疾病的风险。Chapman^[7]研究显示贝特类降脂药能将 TG 水平降低 50%, 同时升高高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL), 可单用或与他汀类联合使用。Preiss 等^[8]采用随机效应模型 Meta 分析研究发现, 贝特类药物有可能增加 AP 风险, 具体机制仍需进一步的研究证实。在严重的高血脂且单用贝特类降脂药效果欠佳时可考虑联合用药。烟酸同样具有降低 TG 水平、同时升高 HDL 水平的作用。Berglund 等^[9]研究发现烟酸 (0.5~2 g/d) 可将 TG 水平降低 10%~30%, 使 HDL 水平增加 10%~40%, 同时使低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 水平降低 5%~20%, 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。

Maki 等^[10]通过随机双盲对照试验发现, 行他汀类药物降脂治疗效果欠佳的患者可服用 ω -3 脂肪酸 (2~4 g/d) 来增加疗效, 证实 ω -3 脂肪酸可显著降低 TG 与 Non-HDL 水平。长期应用降脂类药物需监测肝肾功能、防止肌肉损害等。

低分子肝素 脂蛋白酶作为脂肪代谢中的关键酶, 它可以将乳糜微粒 (chylomicron, CM) 和极低密度脂蛋白 (very low density lipoprotein, VLDL) 分解所产生的 TG 进一步分解为甘油和脂肪酸, 从而有效降低血液中的 TG。肝素能够使附着到内皮细胞的脂蛋白脂酶释放入血, 从而激活 LPL、加速 CM 的降解, 明显降低 TG 水平。同时肝素还具有一定的纤溶和抗血栓作用, 从而降低血液黏稠度并使胰腺的微循环得到改善。宋觉非等^[11]采用回顾性研究发现, 在 HLAP 患者中, 肝素组腹痛持续时间、血淀粉酶恢复时间和住院时间均显著短于对照组。治疗后肝素组 TG 水平和胰腺炎 CT 评分均显著低于对照组, 证实低分子肝素钙治疗 HLAP 疗效显著。但是当 HLAP 病情比较严重时, 长时间大量输入肝素也有可能耗尽血管内皮细胞表面上的 LPL, 致使 LPL 快速分解, 从而使血液中的 TG 再次上升, 因此单独使用肝素仍存在争议^[12]。此外, 肝素也可能增加 AP 出血的风险, 需要密切监测患者凝血功能。

胰岛素 胰岛素通过激活 LPL 的活性, 从而加速 VLDL 与 CM 中的 TG 分解代谢, 进而降低 TG 水平; 胰岛素可以增加脂肪酶 mRNA 的表达, 从而降低 TG 水平; 同时由于 AP 时的应激反应导致血糖常处在较高水平, 应用胰岛素将血糖控制在 11.1 mmol/L 以下, 能够有效缓解临床症状。由此可见, 胰岛素不但可以用于糖尿病患者, 也可用于非糖尿病患者。Kuchay 等^[13]回顾性分析 HLAP 患者的相关治疗, 证实肝素与胰岛素联合应用对 HLAP 的治疗是安全、有效的, 且医疗成本低, 推荐为 HLAP 的一线治疗方案。

血液净化 血液净化是目前临床上用于治疗重症 HLAP 最常用且有效的治疗方法。血液净化主要包含 3 种净化方式: 血浆置换、血液滤过和血液灌流。

血浆置换 血浆置换是指把患者的血液引出体外, 将血浆和血细胞进行分离, 弃血浆, 再将等量新鲜冷冻血浆加入血细胞一起输回患者体内。血浆置换可以在短时间内降低 HLAP 患者循环中 CM 水平, 阻止炎症介质的释放, 使促炎因子和抗炎细胞因

子重新达到平衡,能够有效阻碍胰腺炎症的恶化,缓解全身炎症反应综合征,改善重要器官的功能并缩短病程。2007年美国血浆置换学会(American Society for Apheresis, ASFA)已将血浆置换做为Ⅲ类证据列入指南,成功用于AP治疗^[14]。Gavva等^[15]在HLAP患者入院后24 h内行血浆置换,并用5%的白蛋白作为置换液,经过1次置换后,血浆TG下降了84%(2 993 mg/L下降至487 mg/L),明显减轻临床症状、缩短住院时间、减少并发症的发生,证实血浆置换是切实可行且性价比高的治疗措施,但开始实施血浆置换治疗的时机仍存在争议。血浆置换成本较高,来源受限,易引起疾病传播与过敏反应。置换液分为血浆与白蛋白。白蛋白作为置换液具有以下优势:(1)减轻血浆作为置换液引起的过敏反应及降低疾病传播的风险;(2)不需要考虑血型配置,耗时短;(3)医疗成本低,但是缺乏了血浆置换液中的LPL和ApoC II,故仍需要大量随机对照研究进一步证实此疗效。另有一种方式是双重滤过血浆置换,对第一次分离出的致病血浆加以第二次分离,把除去致病因子的血浆及血细胞共同回输至患者体内。周恒杰等^[16]将22例HLAP患者分为2组,分别进行血浆置换与双重滤过血浆置换治疗,发现后者TG清除率更高。但是该研究样本量较小,研究结果还有待进一步证实。

血液滤过 血液滤过是通过血滤器吸附TG,同时利用半透膜原理,通过扩散对流清除小分子物质同时补充电解质溶液,但是血液滤过滤器膜面积小,清除血脂的能力有限,而且TG很容易阻塞滤器中空纤维,导致清除炎症介质的效果不理想。

血液灌流 血液灌流则是把患者的血液引出体外,接通灌流器,采用固态吸附的方式清除有毒物质、炎性介质,再将健康的血液成分回输给患者。有研究表明单独使用血液滤过进行血液净化或者采用血液灌流治疗方法都能够显著降低TG,使患者病情得到良好缓解,但还未达到理想水平^[17]。Sun等^[18]报道早期联合应用血液灌流和血液滤过的治疗方式,效果相当理想,可迅速降低TG水平,使患者的临床症状得到明显改善。相关研究均为小样本研究,具体疗效有待进一步研究证实。

连续区域动脉灌注 胰腺属于腹膜后位器官,由于血胰屏障的存在,使得其对药物具有选择及过滤作用,影响药物的作用疗效。连续区域动脉灌注(continuous regional arterial infusion, CRAI)是一

种新的给药方式,根据病变部位选择适当的置管位置,将治疗药物直接经血管灌注至胰腺,增强了局部血药浓度,减少了药物全身用量,减轻了相关药物不良反应,从而提高临床药物治疗效果。灌注液的组成可根据患者病情进行个体化配置。吕贺贺等^[19]通过建立HLAP仓鼠模型,并随机均分为区域动脉输注生理盐水组、区域动脉输注低分子肝素组与静脉输注低分子肝素组,研究发现早期区域动脉灌注微量低分子肝素能明显改善HLAP仓鼠模型微循环功能障碍和病情,对HLAP有显著的治疗作用。Endo等^[20]采用回顾性队列研究方法将702例AP患者分为CRAI治疗组与非CRAI治疗组,证实CRAI能显著降低急性坏死性胰腺炎患者的病死率,但同时医疗费用也会增加。而Horibe等^[21]通过一项回顾性多中心队列研究发现CRAI对SAP的病死率、感染率、手术率均无明显改善,具体疗效有待进一步证实。

改善微循环 由于胰腺是终末动脉供血,缺乏必要的吻合支;AP时相关炎症介质因子释放;高血脂导致的血液黏稠度增加以及氧化应激反应等一系列综合因素的作用下,导致AP时胰腺组织灌注明显减少,微循环障碍加重。需要应用改善微循环障碍的相关药物,如丹参、羟乙基淀粉、低分子右旋糖酐、前列地尔等。前列地尔又称前列腺素E,是一种强扩张血管药物,有以下作用:通过抑制血管平滑肌细胞游离钙离子,扩张血管平滑肌,改善胰腺微循环;稳定线粒体和溶酶体膜,抑制胰酶活性,防止胰腺细胞的溶解破坏;抑制血栓素A₂释放,抑制血小板聚集,同时降低D-二聚体水平,从而改善胰腺的血流灌注;扩张肺血管及肾血管,减少并发症。林少斌等^[22]回顾性分析164例HLAP患者的资料,随机分为肝素组、前列地尔组与联合组,证实在使用低分子肝素的基础上联合前列地尔可更快缓解HLAP患者的症状和体征,有效提高治愈率,缩短病程,是治疗HLAP的新方法。梁景岳等^[23]将140例HLAP患者分为肝素组(低分子肝素)和联合组(前列地尔联合奥曲肽),结果显示联合组轻症HLAP患者的血淀粉酶恢复时间、总体有效率明显优于肝素组;而对重症HLAP患者,肝素组和联合组效果均不理想。

中医和中药 中医认为,HLAP的主要为肝郁气滞,温热蕴结,脾胃实热、腑气不通所致,以清热解毒、疏肝理气、通腑泻下为治疗原则。清胰汤具有疏

肝理气、清热通便、防止肠道菌群失调的作用。陈爱华^[24]运用清胰通腑汤保留灌肠治疗重症 AP 取得了良好的临床效果。门燕荣^[25]在常规西药治疗基础上,早期配合大承气汤加味上下同治以理气通腑,泻下瘀浊,患者的症状体征得到缓解,全身炎症反应、并发症的发生率、血生化指标等均优于对照组,证实中西医结合治疗具有良好的效果。HLAP 患者以腹型肥胖居多,在疾病早期便可出现腹腔内压力升高,导致膈肌向上抬高,容易诱发呼吸功能障碍,临床上大多利用中药灌肠、新斯的明足三里穴位封闭以及针灸治疗,促进肠道功能的恢复、降低腹腔内压力,改善 HLAP 临床症状。

基因治疗及免疫治疗 随着分子生物学的发展,基因治疗及免疫治疗备受关注。家族性乳糜微粒综合征(familial celiac syndrome,FCS)是一种罕见的遗传性疾病,可引起严重的高血脂和反复发作的 AP。FCS 主要由脂蛋白脂肪酶(lipoprotein lipase,LPL)基因突变引起,少数由 APoC-II、APoA5、LMF1、GPIHBP1 基因突变引起,目前临床均有相关报道^[26]。基因治疗药物阿利泼金是将活性 LPL 基因(LPL S447X)通过腺病毒相关载体整合入肌细胞 DNA,使机体产生正常数量 LPL,从而实现外源性基因缺陷的替代治疗。Kassner 等^[27]对 LPL 基因突变导致 AP 反复发生的患者进行阿利泼金药物治疗,使 TG 的水平得到明显改善,取得较为满意的临床效果,为 LPL 基因缺陷患者的治疗提供了新思路。Lilley 等^[28]报道因 LPL 基因启动子区的杂合突变引起严重的 I 型高脂血症以及反复发作的 AP,免疫印迹分析表明患者血浆中存在 LPL 自身抗体,泼尼松治疗后 LPL 自身抗体下降了 37%,随后过渡到羟氯喹治疗后,LPL 自身抗体下降了 68%,TG 持续<250 mg/dL,临床症状得到明显改善。Ueda 等^[29]发现在常规饮食控制及药物治疗的基础上,加用 APoC-II 模拟肽,使因 APoC-II 中 R72T 的杂合突变导致 APoC-II 功能活性下降的患者临床症状明显改善、AP 复发率显著降低,为 APoC-II 缺乏患者的治疗提供了新思路。目前相关研究均为小样本研究,基因及免疫治疗的疗效和价值有待进一步证实和运用。

结语 HLAP 的病理生理机制是多因素参与的复杂过程,积极的降脂治疗是核心环节,治疗时除 AP 常规治疗外,同时需要采取 HLAP 的特异性治疗措施,血浆置换与血液滤过能够迅速降低血 TG

水平,可明显改善预后,防止复发,是有效治疗 HLAP 的方法。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] STEFANUTTI C, LABBADIA G, MOROZZI C. Severe hypertriglyceridemia-related acute pancreatitis [J]. *Ther Apher Dial*, 2013, 17(2): 130-137.
- [3] INOUE-NISHIMOTO T, HANAFUSA T, HIROHATA A, et al. Eruptive xanthoma with acute pancreatitis in a patient with hypertriglyceridemia and diabetes [J]. *Ann Dermatol*, 2016, 28(1): 136-137.
- [4] CHAUDHARY A, IQBAL U, ANWAR H, et al. Acute pancreatitis secondary to severe hypertriglyceridemia: management of severe hypertriglyceridemia in emergency setting [J]. *Gastroenterol Res*, 2017, 10(3): 190-192.
- [5] 毛恩强,汤耀卿,张圣道.高脂血症性重症急性胰腺炎规范化治疗方案的探讨[J].中国实用外科杂志,2003,23(9):542-545.
- [6] LU J, XIE Y, DU J, et al. Penta-therapy for severe acute hyperlipidemic pancreatitis: a retrospective chart review over a 10-year period [J]. *Am J Emerg Med*, 2018, 36(10): 1789-1795.
- [7] CHAPMAN MJ. Fibrates in 2003: therapeutic action in atherogenic dyslipidaemia and future perspectives [J]. *Atherosclerosis*, 2003, 171(1): 1-13.
- [8] PREISS D, TIKKANEN MJ, WELSH P, et al. Lipid-modifying therapies and risk of pancreatitis: a meta-analysis [J]. *JAMA*, 2012, 308(8): 804-811.
- [9] BERGLUND L, BRUNZELL JD, GOLDBERGOLD AC, et al. Treatment options for hypertriglyceridemia: from risk reduction to pancreatitis [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2014, 28(3): 423-437.
- [10] MAKI KC, ORLOFF DG, NICHOLLS SJ, et al. A highly bioavailable omega-3 free fatty acid formulation improves the cardiovascular risk profile in high-risk, statin-treated patients with residual hypertriglyceridemia (the ESPRIT trial) [J]. *Clin Ther*, 2013, 35(9): 1400-1411.
- [11] 宋觉非,左芳.前列地尔联合低分子肝素钙治疗高脂血症性胰腺炎的疗效观察[J].中国医药指南,2019,17(2):67-68.
- [12] SCHERER J, SINGH V, PITCHUMONI CS, et al. Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis-an update [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2014, 48(3): 195.
- [13] KUCHAY MS, FAROOQUI KJ, BANO T, et al. Heparin and insulin in the management of hypertriglyceridemia-associated pancreatitis: case series and literature review [J]. *Arch Endocrinol Metab*, 2017, 61(2): 198-201.
- [14] SZCZEPIONIORKOWSKI ZM, WINTERS JL, BANDARENKO N, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the apheresis applications committee of the American Society for Apheresis [J]. *J Clin Apher*, 2010, 25(3): 83-177.

(下转第 550 页)