

高脂血症性急性胰腺炎的发病机制及诊疗进展

孙诚谊, 潘耀振

孙诚谊, 潘耀振, 贵阳医学院附属医院肝胆外科 贵州省贵阳市 550001

孙诚谊, 教授, 主要从事肝胆胰脾基础与临床。

作者贡献分布: 此课题由孙诚谊设计, 并由孙诚谊, 潘耀振共同收集资料及数据分析, 本论文写作由孙诚谊, 潘耀振完成。

通讯作者: 孙诚谊, 550001, 贵州省贵阳市贵医街28号, 贵阳医学院附属医院肝胆外科. chengyisun@medmail.com.cn

电话: 0851-6773083

收稿日期: 2007-05-14 修回日期: 2008-01-05

Advances in pathogenesis of hyperlipidemic acute pancreatitis and its diagnosis and treatment

Cheng-Yi Sun, Yao-Zhen Pan

Cheng-Yi Sun, Yao-Zhen Pan, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Guiyang Medical College, Guiyang 550001, Guizhou Province, China

Correspondence to: Cheng-Yi Sun, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Guiyang Medical College, 28 Guiyi Street, Guiyang 550001, Guizhou Province, China. chengyisun@medmail.com.cn

Received: 2007-05-14 Revised: 2008-01-05

Abstract

Hyperlipidemia is one of the causes for acute pancreatitis. Hyperlipidemic acute pancreatitis often occurs in patients with type I, V or IV hyperlipidemia. It results from chemical irritation to the pancreas and disturbance of pancreatic microcirculation due to the toxicity of free fatty acids released from massive triglycerides. When the serum triglyceride level is elevated, the incidence of complications may increase accordingly. However, serum amylase levels may be normal in serum of some patients or lightly elevated. The diagnosis of hyperlipidemic acute pancreatitis is mainly based on the clinical manifestations of acute pancreatitis and the serum triglyceride level. Therefore, hyperlipidemic acute pancreatitis patients are treated mainly by reducing their serum triglyceride level.

Key Words: Acute pancreatitis; Hyperlipidemia; Triglyceride; Diagnosis; Treatment

Sun CY, Pan YZ. Advances in pathogenesis of

hyperlipidemic acute pancreatitis and its diagnosis and treatment. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(4): 343-349

摘要

高脂血症(HL)是急性胰腺炎(AP)的病因之一。高脂血症性急性胰腺炎通常见于 I 型、V 型或 IV 型 HL 患者。而其发病机制主要是由于高水平甘油三酯(TG)分解的游离脂肪酸(FFA)对胰腺本身的毒性作用及其引起的胰腺微循环障碍, 并且随着血液中 TG 水平的升高, HL 性 AP 的并发症发生率也会升高。但部分 HL 性 AP 患者的血、尿淀粉酶水平可正常或稍增高。目前, HL 性 AP 的诊断主要依靠 AP 的临床表现以及血液中 TG 水平, 治疗上通常以降低血液中 TG 水平为主。

关键词: 急性胰腺炎; 高脂血症; 甘油三酯; 诊断; 治疗

孙诚谊, 潘耀振. 高脂血症性急性胰腺炎的发病机制及诊疗进展. *世界华人消化杂志* 2008; 16(4): 343-349

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/343.asp>

0 引言

自从 Klaskin(1952年)报告1例原发性高脂血症(hyperlipidaemia, HL)导致胰腺炎反复发作以后, 高脂血症与胰腺炎的相关性引起了人们的重视。此后的临床资料也证明高脂血症是急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)的危险因素之一, 他是继胆源性、酒精性之后 AP 的常见病因, 急性胰腺炎与高脂血症的并存率约为12%-38%, 且常常在病程中导致或者加重^[1-2]。过去在我国 AP 的发病原因中, 以胆道疾病为主, 占50%以上。但是近年来随着生活水平的提高和饮食结构的改变, 高脂血症与 AP 的关系越来越引起人们的关注。国外大样本资料表明, 高脂血症性 AP 占 AP 病例 1.3%-3.8%^[3]。我国台湾地区的多中心临床流行病学研究认为, 急性胰腺炎发病率升高, 且其中 HL 占急性胰腺炎全部病因的12.3%^[4]。虽然国内外学者从基础到临床开展大量研究, 并且取得

背景资料

高脂血症为急性胰腺炎(AP)少见病因之一, 但随着我国人民生活水平的提高和饮食结构的改变, 高脂血症所致急性胰腺炎的发病率呈上升趋势, 其临床表现和治疗方法均有其不同的特点。本文就高脂血症性急性胰腺炎的病因、发病机制、临床表现、诊断及治疗方面进行了系统阐述, 其重点在治疗方面, 强调早期进行降血脂治疗。

同行评议者
沈柏用, 副教授, 上海交通大学医学院附属瑞金医院微创外科

研发前沿

目前,尚无法清楚地阐明高甘油三酯血症加重急性胰腺炎的确切发病机制。所以,HL性AP是一个较新的课题。其发病机制非常复杂,这还需要大量的临床研究和实验探索,以了解其确切发病机制。诊断上期望能有更敏感的检测指标和更新的检查方法以早期确诊。其治疗应采取将降脂与其他多种有效手段相结合,另外采取基因治疗以降低家族性高TG血症的血TG值有望成为研究的方向,应用前景广阔。

了令人瞩目的成绩。但是,目前高脂血症诱发和加重急性胰腺炎的确切发病机制尚不清楚。因此,对于高脂血症性急性胰腺炎的及时诊断和合理治疗,医务工作者仍面临着巨大的挑战。如何在现有条件下提高高脂血症性急性胰腺炎的早期诊断率,加强合理的综合治疗,改善预后,需要我们高度重视并进一步努力。

1 高脂血症

高脂血症通常是指血浆总胆固醇(TC)和/或甘油三酯(TG)含量的增高。血中TG主要以乳糜微粒(CM)和极低密度脂蛋白(VLDL)形式存在。血浆TG有内、外源性两条生成途径,正常情况下外源性途径是TG的主要来源。即食物中的TG在胃肠道水解、吸收,形成富含TG的乳糜微粒(CM),经过淋巴管进入静脉系统。内源性TG来自肝脏合成分泌的VLDL。乳糜微粒、VLDL与载脂蛋白C-II结合后在脂蛋白脂酶(LPL)的参与下进行脂质代谢。乳糜微粒通常在餐后1-3 h出现,8 h后被清除,当血浆TG水平达到1000 mg/dL时则可持续存在。HL分为5型。I型和V型的特点是显著的高TG血症,II型、III型、IV型表现为单纯的高TC血症或同时合并轻、中度高TG血症。临床报道I型、IV和V型HL发生AP最为多见^[5]。原发性HL常见于家族性LPL缺乏^[6]和家族性apo-CII缺乏^[7]。继发性HL主要因为酗酒、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^[8-11]及妊娠^[12]。

2 高脂血症与急性胰腺炎

大量动物实验、临床研究表明高脂血症是急性胰腺炎的病因之一^[13],但同时高脂血症也是急性胰腺炎代谢异常的表现。急性胰腺炎可引起一过性TG升高,Chikamune *et al*^[14]在实验性诱导犬胰腺炎后检测到血TG水平升高。分析其原因:(1)胰腺炎时,全身应激,血清儿茶酚胺、胰高血糖素、生长激素等脂解激素水平升高,这些激素作用于脂肪细胞的激素敏感性脂酶,使脂肪组织的TG分解。(2)应激时胰岛素分泌相对减少或出现胰岛素抵抗,脂蛋白脂酶LPL活性依赖于胰岛素,因而LPL的活性下降,引起高TG,同时卵磷脂酰基转移酶活性也下降,对HDL表面的胆固醇不能酯化进入HDL核心,使HDL水平下降。Hofbauer *et al*研究发现静脉注入去污剂Tritum WR1339导致内源性高TG血症,能使蛙皮素诱导的鼠胰腺炎病理损害加重。

近十几年来,在我国由于饮食结构的改变

和对高脂血症认识的加强,高脂血症性(主要是高甘油三酯)胰腺炎已经成为AP的常见原因之一^[15]。据统计资料显示,临床上以甘油三酯升高为主的I、IV、V型高脂血症引起的急性胰腺炎最为常见。国外报道胰腺炎发生率在I型高脂血症为30%,IV型为15%,V型为27%-41%,血清TG水平>26 mmol/L是AP发生的明确的危险因素,此类胰腺炎称之为“高脂血症性胰腺炎”或“高三酰甘油血症性胰腺炎”^[16-18]。而且,随着血浆甘油三酯水平的升高,发生AP的危险性也迅速上升。

动物实验显示,研究者从犬离体胰腺的肠系膜上动脉和门静脉注入甘油三酯、游离脂肪酸(FFA),发现其胰腺的水肿、出血加重,血淀粉酶也明显升高,支持高脂血症引起AP和FFA对胰腺的损伤作用。Kimura *et al*^[19]分别采用蛙皮素、牛磺胆酸钠以及结扎胰管的方法建立大鼠的AP模型,然后将病变的胰腺制成灌注模型,用TG离体灌注,发现血淀粉酶、脂肪酶明显增高,说明甘油三酯可以加重不同病因诱发的AP。Mossner *et al*^[20]在同样的大鼠胰腺腺泡细胞培养液中加入脂肪酸,胰腺腺泡细胞的损伤程度与脂肪酸作用的时间和浓度呈正比。

临床报道中I型和V型HL发生AP最为多见,也有少数IV型患者发生AP。因此,AP的发生与高TG的关系更为密切。Cameron *et al*^[21]研究发现,当血TG值>3.4-4.5 mmol/L,且空腹血清呈乳状,可能诱发AP。Hofbauer *et al*^[22]指出,血TG值>10-20 mmol/L是AP发生的危险因素。Berger *et al*^[23]则认为,血TG值>11.3 mmol/L就可以引起AP。

3 高脂血症性急性胰腺炎的可能机制

目前普遍认为,高脂血症能导致AP发生,其机制目前还不是很清楚。经过国内外许多学者的研究,目前比较公认的高甘油三酯血症导致胰腺炎的机制如下。

3.1 TG分解产物对腺泡细胞的直接损伤 在正常情况下,FFA与白蛋白结合,这种结合物对细胞没有毒性。如FFA产生过多,超出白蛋白的结合能力,胰腺内高浓度聚集的FFA就会产生组织毒性,损伤胰腺腺泡细胞和小血管,导致AP发生。FFA对胰腺腺泡细胞损伤的机制可能存在3种情况^[24]: FFA增多诱发酸中毒,激活胰蛋白酶原,导致腺泡细胞自身消化;高浓度FFA可引起胰腺毛细血管内皮损伤,导致胰腺微循环障碍; FFA通

过细胞膜脂质过氧化反应对细胞膜有毒性作用, 损伤胰腺腺泡细胞。

3.2 胰蛋白酶原激活加速 生理状况下, 胰蛋白酶原及溶酶体水解酶均由腺泡细胞粗面内质网合成, 被输送至高尔基复合体, 溶酶体水解酶再被输送至溶酶体, 而胰蛋白酶原则被输送至浓缩泡进行浓缩, 最后浓缩的酶原与腔浆膜融合, 借助胞吐作用, 将酶原释放至胰导管内, 胰腺炎一旦发生, 由于某种尚不清楚的机制, 酶原向导管腔释放受阻, 酶原与溶酶体水解酶形成大空泡, 酶原被水解酶激活, 引起腺细胞自身消化, 促使胰腺病理进一步进展^[25-26]。高TG血症时, 胰腺组织TG分解产物FFA增多, 腺泡细胞内pH下降, 在酸性环境, 溶酶体水解酶组织蛋白酶B活性增强, 胰蛋白酶原激活加速, 腺泡细胞自身消化及胰腺炎的病理损害加重。

3.3 胰腺微循环障碍 近年来, 胰腺微循环障碍在AP的发病及病程进展中的作用已成共识。(1)从解剖学角度分析: 胰腺小叶内中央动脉是唯一一支供应胰腺腺叶的动脉, 缺乏交通支, 一旦供血动脉因各种因素导致循环障碍, 就可诱发相应部位的AP发生。当血清TG>2.15 mmol/L时, 患者的血液黏滞度就增高, 高TG时, VII因子活性、血液和血浆黏滞度均上升, 并使纤溶酶原激活抑制物(PAI21)活性增高干扰纤溶, 易于形成血栓。(2)国外有报道将动物模型进行胰腺缺血再灌注后观察其血清淀粉酶与胰腺组织学改变, 发现试验组毛细血管与小血管内黏附的血小板数量显著增加, 毛细血管的血小板流动速率显著下降^[27]。再灌注后胰腺组织显著水肿, 发生炎症反应: 毛细血管通透性的增加和内皮损伤是急性胰腺炎早期重要的病理现象, 血清TC、TG增高能诱发动脉粥样硬化, 使内皮细胞损伤, 从而使内皮合成与分泌前列环素(PGI2)减少。高脂血症时可激活血小板, 同时产生一种强烈的缩血管物质-血栓素A2(TXA2), 继而导致胰腺血液循环障碍。(3)长期HTG血症及高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)可致动脉粥样硬化以及TG血症中大分子的乳糜微粒作用于毛细血管, 使原已狭窄的血管发生栓塞, 从而使胰腺缺血、坏死。

近年来有研究指出, 高脂饮食可以导致细胞膜和细胞器膜脂肪酸含量及其构成的比例发生变化, 因此影响信号传导过程, 引起细胞内钙的异常增加。而钙离子是细胞内重要的第二信使, 参与细胞内众多的生理功能和代谢过程, 包括

酶原激活、细胞凋亡。

又有实验发现, 分离高脂肪饮食的大鼠胰腺腺泡细胞, 再予CCK刺激后, 其细胞内Ca²⁺的上升高于正常细胞。细胞释放的淀粉酶、LDH也明显上升^[28]; 当给予不同浓度的棕榈酸刺激胰腺腺泡细胞, 细胞内Ca²⁺持续上升(主要来自于内质网), 而细胞内钙的上升已经被认为是细胞酶原激活的重要途径之一^[29]。

4 高脂血症性急性胰腺炎的临床特点

4.1 临床症状 高TG性急性胰腺炎临床症状与其他病因所致AP相似, 轻重程度不等, 反复发作, 并发症较多^[30-31]; 少数表现为暴发性; 部分高脂血症伴反复腹痛发作者, 可无胰腺炎的临床特征与实验室检查异常, 但按胰腺炎治疗, 可使腹痛缓解。个体肥胖, 或有家族肥胖史, 日常饮食不规律, 有暴饮暴食史。病后腹痛症状和腹膜炎体征不明显, 早期仅表现为腹胀痛、恶心、发热, 而中毒性休克在进展期出现。有学者认为胰腺有适应性分泌功能, 高脂血症症状胰腺炎胰脂肪酶活性增高, 血清脂肪酶及FFA水平升高。FFA与血清钙结合可致低血钙, 手足抽搐。与非高TG血症性胰腺炎相比较: 肥胖、暴饮暴食、乳糜血、血尿淀粉酶正常, 早期低钙血症、低钠血症、低蛋白血症及横结肠中断征等临床征象出现频次高且明显。空腹高TG血症伴腹痛应想到原发性高TG血症性胰腺炎; 慢性饮酒、暴饮暴食后腹痛, 应想到伴发性高TG血症胰腺炎。

多数AP患者发病与血TG水平升高有关。当TG浓度达到11.3-22.6 mmol/L以上才会产生临床症状明显的AP。有学者研究发现, TG水平与AP病变程度存在着显著的相关性, TG水平升高, Ranson评分呈上升趋势, 表明高TG血症可导致或加重AP的病变。TG浓度达到22-55 mmol/L时可有轻微腹痛, 66 mmol/L以上有明显腹痛, 但也有个体反应差异。若TG极度增高, 则会出现剧烈腹痛, 发生暴发性AP, 甚至死亡。但亦有相反报道, 认为TG对AP可能只起触发作用, 而对AP的轻重不起决定性作用。起病初期TG值很高, 峰值均在起病后3 d内查出, 4-5 d内迅速降至安全水平(5.65 mmol/L)以下, 但仍高于正常上限, 且维持此水平15 d以上。有报道在此期间TG可能波动, 再次升至危险水平, 应提高警惕。

乳状血清可在起病后3 d内查出, 4-5 d内消失。由于乳糜微粒在体内清除极快, 一般在禁食48-72 h后即可完全清除(亦有人认为禁食12-14

相关报道
王兴鹏, 曾悦 *et al* 的“高脂血症相关性胰腺炎发病机制的研究现状”, 通过动物实验详尽探讨了该疾病的发病机制。苏军凯, 李兆申 *et al* 的“血液净化治疗高脂血症性胰腺炎研究进展”在该疾病的治疗方面给予了详述。

应用要点
本文对高脂血症性急性胰腺炎的病因、发病机制、临床表现、诊断及治疗方面进行了详细的阐述,对该疾病的临床诊断与治疗有一定的指导意义。

h即可清除),故AP患者入院时应立即检查血脂,或将血标本低温保存(4℃冰箱过夜后可在表面形成乳白奶油状层)备次日检测。

4.2 实验室检查 高TG性胰腺炎尿淀粉酶可无明显升高(50%可正常),这就给临床诊断造成一定困难。其原因可能是由于血浆中存在一种抑制血淀粉酶活性的因子,这种非脂类抑制因子还能通过肾脏进入尿液,抑制尿淀粉酶的活性。

4.3 影像学检查 超声检查简便易行,为AP首选影像学检查,通过对肝、胆的观察可排除胆源性胰腺炎。但AP患者多有明显肠胀气,影响检查致使诊断价值降低。如B超阴性疑为AP者均应行CT检查,CT可清楚显示胰腺形态,有无出血、坏死及囊肿形成,测定胰外炎症范围与手术对照有较高的符合率,尤其对重症胰腺炎的临床病理分类预测准确性高。因此,CT检查既可提高不典型病例的诊断率,又有助于对患者实施有效的治疗方案,以提高治愈率。

5 高脂血症性急性胰腺炎的临床诊断

高脂血症性AP的诊断主要依靠AP临床症状结合高脂血症而定。(1)SAP诊断标准参照中国急性胰腺炎诊治指南:具备AP的临床表现和生化改变,且Ranson评分 ≥ 3 ;CT分级D或E;APACHE II评分 ≥ 8 。(2)TG >11.3 mmol/L,或TG值在5.65-11.3 mmol/L之间,但血清呈乳状,并且排除AP的其他致病因素如胆道结石、微结石、Oddi括约肌功能障碍、药物性AP、细菌病毒感染等。如同时存在高TG血症的继发性因素或其他家族性脂蛋白异常,有助于诊断。

6 高脂血症性急性胰腺炎的治疗

高脂血症性急性胰腺炎(HAP)既表现出AP的共性,又有其自身的特殊性。虽然HAP目前尚无统一、有效的治疗方案,但在规范化治疗AP的基础上,HAP治疗的关键是迅速降低血TG值^[23]。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^[5],其具体的治疗措施可归纳为:(1)常规AP治疗,包括禁饮食、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^[32]。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)。HAP患者实施TPN治疗时,脂肪乳剂的摄入应慎重: HAP发病72 h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^[33]; 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24 h量 ≤ 750 mL,长链脂肪乳剂24 h量 ≤ 250 mL。脂肪乳剂输入12 h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,实验阳性者应及时停用。目前,对于高脂血症性SAP脂肪乳的应用尚存争议,Asakura *et al*^[34]给原发性HTG患者100%中链甘油三酯饮食并不增加其血浆油三酯的浓度,但是患者血胆固醇水平显著升高。有个案报道1例反复发作AP的家族性高脂血症的女性患者在妊娠期间通过控制饮食和MCT支持治疗顺利渡过妊娠期^[35]。所以,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、防止肠道菌群易位,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)脂蛋白脂肪酶(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 *et al*^[36]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 *et al*^[23]对5名HAP患者持续静脉滴注肝素和胰岛素,3 d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)血浆置换(PE): 血浆置换多用于重症高TG血症性胰腺炎。通过将患者血液在体外分离成血浆和血细胞成分,弃去血浆后再把细胞成分与血浆等量的置换液(冰冻血浆及白蛋白)一起回输体内,可去除血浆中的病理性物质,起到降低淀粉酶、降低血脂、去除炎症介质及免疫调控作用,有很好的治疗效果。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^[37-38]。Furuya *et al*^[38]对1例HAP患者在发病后20 d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,62 d后痊愈.Yeh *et al*^[39]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.Yeh *et al*^[39]也比较了血浆置换和双重血液滤过2种方法对清除血脂的疗效,经治疗后,TG和总胆固醇(TC)的平均血清浓度分别从51.40 mmol/L和11.35 mmol/L降至18.01 mmol/L和5.77 mmol/L,血浆置换对胆固醇的清除率更高($P = 0.008$),并且治疗期间溶血的发生率低($P = 0.403$).

Mao *et al*报道^[41],通过4 L的血浆置换,TG可下降73%-82%,血黏度下降50%,胰腺炎可较快获得缓解.(5)血液滤过:血液滤过是治疗HAP的有效手段^[42],他可清除和调整循环内的炎症介质,同时血滤器又能吸附TG,故用于SAP早期(起病72 h内),作为阻断炎症反应的主要有效治疗措施,尤其是高脂血症性SAP的主要有效治疗措施之一.由于TG会阻塞聚砜中空纤维而无法清除中分子质量物质,所以对高脂血症胰腺炎必须多次更换血滤器(每1-2 h更换滤器,约更换4-5次),首先吸附血脂,然后才可行血液滤过,以提高细胞因子清除率.(6)中医中药:HL性AP患者多体态肥胖,腹内压升高和膈肌抬高,严重影响呼吸、循环功能,易诱发急性呼吸窘迫综合征.可采用皮硝全腹外敷等中医疗法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,改善症状.有作者提出,除AP的常规治疗措施外,加用“五联疗法”^[42][血液净化(血脂吸附与血液滤过)、降血脂药物、低分子质量肝素、胰岛素、全腹皮硝外敷]是治疗HL性AP的有效措施.他们对32例重症急性胰腺炎患者除常规治疗措施外,均加用“五联疗法”.结果,血液净化结束或发病后7 d内,31例患者血清甘油三酯和TNF- α 及APACHE II评分较血液净化前显著降低;而IL-10浓度在血液净化结束时显著升高,发病后7 d则显著降低.大部分HLP发作24-48 h后,因禁食而吸收乳糜微粒到血中的途径被切断,HLP患者血TG水平迅速降低^[43].是否所有的HLP患者均需血液净化,其费用以及疗效是否对患者更为有利,都有待进一步研究.另外,血液净化治疗自身的问题同样困扰他治疗HLP.首先是血滤对炎性介质是否有足够的清除作用?如TNF- α 的生物活性形式是三聚体(分子量52 000),似乎不可能通过一般的滤过膜.许

多临床研究结果也是相矛盾的.其次血滤的清除作用是否总是对机体有益?众所周知,血滤的清除作用是非选择性的,也就是说他既能清除促炎因子,又能清除抗炎因子,而促炎因子也并不总是对机体有害.适量的TNF- α 是机体抗感染所必需的,只是在SIRS时,过量的TNF- α 才对机体有害.因此,血滤的时机非常重要.然而在疾病的不同阶段,血液净化对促炎和抗炎因子的平衡作用还是难以预料.其三是血液净化的不良反应,包括由于血-膜长时间相互作用所诱导的炎症反应;糖、氨基酸、维生素及微量元素的丧失;基于抗凝的出血并发症等.常用置换液中并无蛋白质成分,血浆蛋白丢失过多,必须及时补充白蛋白使治疗成本大幅度上涨.无论血液净化技术如何发展,他也只能是HLP综合治疗的一个方面,并不能取代必要的手术、引流等治疗措施.另外,血液净化会影响药物的代谢,缩短其半衰期,在实施的过程中应注意到这一点.对基础研究方面,高脂血症如何诱发AP以及血液净化对机体代谢的影响,有待于以基因或蛋白质代谢组学等分子生物学手段来进一步明确.在临床中,由于单个医疗机构HLP血液净化治疗的病例是不多的,更需要多中心联合对血液净化的疗效、费用与疗效等进行循证医学研究,以提出HLP血液净化的适应证、血液净化模式与血液净化次数等治疗指南.(7)对于妊娠期妇女,虽然妊娠期HAP患病率低,但母婴病死率高^[44-45].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)对于暴发性HAP,他是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),及时阻止HAP病情的持续恶化.

目前,尚无法清楚地阐明高甘油三酯血症加重急性胰腺炎的确切发病机制.甘油三酯的分解代谢产物究竟是通过哪些途径加重胰腺的损

同行评价
本文就高脂血症性急性胰腺炎的发病机制、临床特点、诊断与治疗作一阐述,对国外近年来高脂血症性急性胰腺炎方面的一些研究结果做了详尽的描述,但缺乏深入讨论.

伤?在这些途径中又有哪些信号传导通路参与到其中?是否能够锁定一些关键的靶分子从而阻断高脂血症对胰腺的损伤?这将是现在以及未来我们大家所面临的课题和研究方向。所以,HL性AP是一个较新的课题。其发病机制非常复杂,这将需要大量的临床研究和实验探索,以了解其确切发病机制。诊断上除了注意检测血脂水平外,期望能有更敏感的检测指标和更新的检查方法以早期确诊。其治疗应采取将降脂与其他多种有效手段相结合,另外采取基因治疗以降低家族性高TG血症的血TG值有望成为研究的方向。

高脂血症性AP复发率高,因此在AP缓解后控制血脂水平在安全范围内对预防HLP的复发很重要。在缓解期,为避免AP再次发作,应避免接触各种继发性因素,并控制饮食,限制脂肪摄入,包括饱和脂肪酸与不饱和脂肪酸,也可使用中链TG来替代长链TG,因为中链TG能被直接吸收入门静脉而不会产生乳糜微粒或TG的升高,但长期使用可致肝纤维化。国外有报道,低脂饮食与药物治疗对反复发作AP的HTG患者控制血脂水平、预防AP复发很有效。对于遗传性LPL缺乏引起的原发性HTG患者,国外学者已提出使用基因疗法,他们在LPL缺乏的鼠科和猫科动物模型im AAVI-LPLS447X后使成肌细胞产生和分泌具有酶活性的LPL,从而使血清TG水平下降97%并维持1年以上时间^[47]。从他们目前的研究结论来看,基因疗法有很好的应用前景。

随着人们生活条件的改善,HAP的发病率会逐年上升。我们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,以便能够早期诊断、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。肥胖患者的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、控制体质量,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。

7 参考文献

- 1 Toskes PP. Hyperlipidemic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 1990; 19: 783-791
- 2 Searles GE, Ooi TC. Underrecognition of chylomicronemia as a cause of acute pancreatitis. *CMAJ* 1992; 147: 1806-1808
- 3 Fortson MR, Freedman SN, Webster PD 3rd. Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 2134-2139
- 4 Chang MC, Su CH, Sun MS, Huang SC, Chiu CT, Chen MC, Lee KT, Lin CC, Lin JT. Etiology of acute pancreatitis—a multi-center study in Taiwan. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 1655-1657
- 5 Yadav D, Pitchumoni CS. Issues in hyperlipidemic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36: 54-62
- 6 Jap TS, Jenq SF, Wu YC, Chiu CY, Cheng HM. Mutations in the lipoprotein lipase gene as a cause of hypertriglyceridemia and pancreatitis in Taiwan. *Pancreas* 2003; 27: 122-126
- 7 Sattler AM, Bock K, Schmidt S, Maisch B, Schaefer JR. LDL-Apheresis for the treatment of hyperchylomicronemia-induced pancreatitis. *Z Kardiol* 2003; 92: III64-III67
- 8 Athyros VG, Giouleme OI, Nikolaidis NL, Vasiliadis TV, Bouloukos VI, Kontopoulos AG, Eugenidis NP. Long-term follow-up of patients with acute hypertriglyceridemia-induced pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34: 472-475
- 9 Buse GJ, Riley KD, Dress CM, Neumaster TD. Patient with gemfibrozil-controlled hypertriglyceridemia that developed acute pancreatitis after starting ketogenic diet. *Curr Surg* 2004; 61: 224-226
- 10 Coman T, Dalloz MA, Coolen N, Heshmati F, Pene F, Cariou A, Claessens YE. Plasmapheresis for the treatment of acute pancreatitis induced by hemophagocytic syndrome related to hypertriglyceridemia. *J Clin Apher* 2003; 18: 129-131
- 11 Huang DB, Raskin P. Diabetic hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis masquerading as biliary pancreatitis. *J Diabetes Complications* 2002; 16: 180-182
- 12 黄维江, 胡汉华. 妊娠合并胰腺炎7例报告. *中国普通外科杂志* 2005; 14: 394-395
- 13 段丽萍, 陈洪, 李渊, 王进, 吕愈敏. 复发性急性胰腺炎高危因素及预后分析. *中国实用内科杂志* 2003; 23: 478-479
- 14 Chikamune T, Katamoto H, Nomura K, Ohashi F. Lipoprotein profile in canine pancreatitis induced with oleic acid. *J Vet Med Sci* 1998; 60: 413-421
- 15 吴建新, 陈源文, 罗声政, 胡颖, 董国芳, 李定国, 陆汉明. 急性胰腺炎合并高甘油三酯血症的发病类型和预后. *中国实用内科杂志* 2004; 24: 667-669
- 16 Castro MR, Nguyen TT, O'Brien T. Clomiphene-induced severe hypertriglyceridemia and pancreatitis. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 1125-1128
- 17 Pardo JM. Massive hypertriglyceridemia complicating estrogen therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1649-1650
- 18 Hozumi Y, Kawano M, Miyata M. Severe hypertriglyceridemia caused by tamoxifen-treatment after breast cancer surgery. *Endocr J* 1997; 44: 745-749
- 19 Kimura W, Mossner J. Role of hypertriglyceridemia in the pathogenesis of experimental acute pancreatitis in rats. *Int J Pancreatol* 1996; 20: 177-184
- 20 Mossner J, Bodeker H, Kimura W, Meyer F, Bohm S, Fischbach W. Isolated rat pancreatic acini as a model to study the potential role of lipase in

- the pathogenesis of acinar cell destruction. *Int J Pancreatol* 1992; 12: 285-296
- 21 Cameron JL, Capuzzi DM, Zuidema GD, Margolis S. Acute pancreatitis with hyperlipemia: the incidence of lipid abnormalities in acute pancreatitis. *Ann Surg* 1973; 177: 483-489
- 22 Hofbauer B, Friess H, Weber A, Baczako K, Kisling P, Schilling M, Uhl W, Dervenis C, Buchler MW. Hyperlipaemia intensifies the course of acute oedematous and acute necrotising pancreatitis in the rat. *Gut* 1996; 38: 753-758
- 23 Berger Z, Quera R, Poniachik J, Oksenberg D, Guerrero J. heparin and insulin treatment of acute pancreatitis caused by hypertriglyceridemia. Experience of 5 cases. *Rev Med Chil* 2001; 129: 1373-1378
- 24 王刚, 孙备, 姜洪池. 高脂血症急性胰腺炎的研究进展. 中国普通外科杂志 2005; 19: 777-779
- 25 Steer ML. How and where does acute pancreatitis begin? *Arch Surg* 1992; 127: 1350-1353
- 26 Sabiston DC. Textbook of surgery. 15th ed. Beijing: Science Press, 1999: 1156-1159
- 27 Hackert T, Pfeil D, Hartwig W, Gebhard MM, Buchler MW, Werner J. Platelet function in acute experimental pancreatitis induced by ischaemia-reperfusion. *Br J Surg* 2005; 92: 724-728
- 28 Martinez MA, Lajas AI, Yago MD, Redondo PC, Granados MP, Gonzalez A, Rosado JA, Martinez-Victoria E, Manas M, Pariente JA. Dietary virgin olive oil enhances secretagogue-evoked calcium signaling in rat pancreatic acinar cells. *Nutrition* 2004; 20: 536-541
- 29 Huang G, Yao J, Zeng W, Mizuno Y, Kamm KE, Stull JT, Harding HP, Ron D, Muallem S. ER stress disrupts Ca²⁺-signaling complexes and Ca²⁺ regulation in secretory and muscle cells from PERK-knockout mice. *J Cell Sci* 2006; 119: 153-161
- 30 严际慎, 金海清, 李佳, 王卫星, 王竹平. 高甘油三脂血症与急性胰腺炎关系的研究. 临床外科杂志 2003; 11: 76-78
- 31 Navarro S, Cubiella J, Feu F, Zambon D, Fernandez-Cruz L, Ros E. Hypertriglyceridemic acute pancreatitis. Is its clinical course different from lithiasic acute pancreatitis? *Med Clin (Barc)* 2004; 123: 567-570
- 32 Strate T, Mann O, Kleinhans H, Schneider C, Knoefel WT, Yekebas E, Standl T, Bloechle C, Izbicki JR. Systemic intravenous infusion of bovine hemoglobin significantly reduces microcirculatory dysfunction in experimentally induced pancreatitis in the rat. *Ann Surg* 2003; 238: 765-771
- 33 Chen HH, Lin LH. Recurrent pancreatitis secondary to type V hyperlipidemia: report of one case. *Acta Paediatr Taiwan* 2000; 41: 276-278
- 34 Asakura L, Lottenberg AM, Neves MQ, Nunes VS, Rocha JC, Passarelli M, Nakandakare ER, Quintao EC. Dietary medium-chain triacylglycerol prevents the postprandial rise of plasma triacylglycerols but induces hypercholesterolemia in primary hypertriglyceridemic subjects. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 701-705
- 35 Mizushima T, Ochi K, Matsumura N, Ichimura M, Ishibashi T, Tsuboi K, Harada H. Prevention of hyperlipidemic acute pancreatitis during pregnancy with medium-chain triglyceride nutritional support. *Int J Pancreatol* 1998; 23: 187-192
- 36 Monga A, Arora A, Makkar RP, Gupta AK. Hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis-treatment with heparin and insulin. *Indian J Gastroenterol* 2003; 22: 102-103
- 37 Chen JH, Yeh JH, Lai HW, Liao CS. Therapeutic plasma exchange in patients with hyperlipidemic pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2272-2274
- 38 Furuya T, Komatsu M, Takahashi K, Hashimoto N, Hashizume T, Wajima N, Kubota M, Itoh S, Soeno T, Suzuki K, Enzan K, Matsuo S. Plasma exchange for hypertriglyceridemic acute necrotizing pancreatitis: report of two cases. *Ther Apher* 2002; 6: 454-458
- 39 Yeh JH, Chen JH, Chiu HC. Plasmapheresis for hyperlipidemic pancreatitis. *J Clin Apher* 2003; 18: 181-185
- 40 汤耀卿. 血液净化与重症急性胰腺炎. 中国实用外科杂志 2003; 23: 527-529
- 41 Mao EQ, Tang YQ, Zhang SD. Formalized therapeutic guideline for hyperlipidemic severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2622-2626
- 42 Iskandar SB, Olive KE. Plasmapheresis as an adjuvant therapy for hypertriglyceridemia-induced pancreatitis. *Am J Med Sci* 2004; 328: 290-294
- 43 Qin HD, Zhang JG, Li CL, Zou XM. Three cases of hyperlipidemic pancreatitis in late pregnancy. *Chin Med J (Engl)* 2004; 117: 314-315
- 44 Sanduende Otero Y, Figueira Moure A, Ramamaceiras P, Bautista Guillén A, Diéguez Fernández M. Hypertriglyceridemic pancreatitis and pregnancy. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2003; 50: 477-480
- 45 Nierman MC, Rip J, Twisk J, Meulenberg JJ, Kastelein JJ, Stroes ES, Kuivenhoven JA. Gene therapy for genetic lipoprotein lipase deficiency: from promise to practice. *Neth J Med* 2005; 63: 14-19

编辑 程剑侠 电编 何基才