

前列地尔联合腹腔灌洗治疗高脂血症性重症胰腺炎的临床疗效

吴林, 孔晓霞, 郑永平

■背景资料

高脂血症性胰腺炎(hyperlipidemia acute pancreatitis, HAP)已逐渐成为第二大胰腺炎发病原因, 仅次于胆源性胰腺炎。其发病与甘油三酯(triacylglycerol, TG)明显升高密切相关, 好发于中青年男性, 临床症状重且发展迅速, 血、尿淀粉酶升高常不明显, 极易误诊、漏诊, 死亡率高, 应引起大家的高度重视。

吴林, 郑永平, 汕头市中心医院消化内科 广东省汕头市 515031

孔晓霞, 汕头市中心医院妇产科 广东省汕头市 515031

吴林, 主治医师, 主要从事重症急性胰腺炎及肝纤维化的发病机制及治疗研究。

作者贡献分布: 此课题由吴林与郑永平设计; 研究过程由吴林与孔晓霞操作完成; 研究所用试剂由吴林提供; 数据分析由孔晓霞完成; 本论文写作由吴林完成。

通讯作者: 吴林, 主治医师, 515031, 广东省汕头市金平区外马路114号, 汕头市中心医院消化内科。wlin68@163.com

电话: 0754-88550450

收稿日期: 2015-06-02 修回日期: 2015-06-29

接受日期: 2015-07-06 在线出版日期: 2015-08-08

Alprostadi combined with peritoneal lavage therapy for treatment of hyperlipidemic severe acute pancreatitis

Lin Wu, Xiao-Xia Kong, Yong-Ping Zheng

Lin Wu, Yong-Ping Zheng, Department of Gastroenterology, Central Hospital of Shantou, Shantou 515031, Guangdong Province, China

Xiao-Xia Kong, Department of Gynecology and Obstetrics, Central Hospital of Shantou, Shantou 515031, Guangdong Province, China

Correspondence to: Lin Wu, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Central Hospital of Shantou, 114 Waima Road, Jinping District, Shantou 515031, Guangdong Province, China. wlin68@163.com

Received: 2015-06-02 Revised: 2015-06-29

Accepted: 2015-07-06 Published online: 2015-08-08

Abstract

AIM: To evaluate the clinical effects of alprostadi combined with peritoneal lavage therapy in the treatment of hyperlipidemic severe acute pancreatitis (HSAP).

METHODS: Twenty-seven patients with HSAP were randomly divided into two groups: a control group (13 patients) and a treatment group (14 patients). Both groups received the same conventional medical therapy, and the treatment group additionally received alprostadi and peritoneal lavage therapy (14 d as a cycle). Curative effects were compared between the two groups.

RESULTS: Compared with the control group, the time to patient's condition improvement ($5.55 \text{ d} \pm 3.12 \text{ d}$ vs $8.18 \text{ d} \pm 4.09 \text{ d}$, $4.14 \text{ d} \pm 2.94 \text{ d}$ vs $6.75 \text{ d} \pm 3.58 \text{ d}$), the time to improvement of triacylglycerol ($5.42 \text{ d} \pm 2.06 \text{ d}$ vs $8.28 \text{ d} \pm 3.55 \text{ d}$), total response rate (85.71% vs 61.54%), rates of complications (21.6% vs 38.5%) and mortality (7.14% vs 15.38%), average hospital stay ($23.84 \text{ d} \pm 7.54 \text{ d}$ vs $31.98 \text{ d} \pm 12.18 \text{ d}$), and total expenses of the medical treatment (34.56 ± 13.44 vs 41.29 ± 18.81) were significantly better in the treatment group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$).

CONCLUSION: Alprostadi combined with peritoneal lavage therapy is a safe and effective therapy for HSAP. It may become a basic choice for treating HSAP.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hyperlipidemia; Severe acute pancreatitis; Alprostadi; Peritoneal lavage therapy; Combination

Wu L, Kong XX, Zheng YP. Alprostadi combined with peritoneal lavage therapy for treatment of

■同行评议者

吕农华, 教授, 主任医师, 南昌大学第一附属医院

hyperlipidemic severe acute pancreatitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(22): 3624-3628 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3624.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i22.3624>

摘要

目的: 观察前列地尔联合腹腔灌洗对高脂血症性重症胰腺炎(hyperlipidemia severe acute pancreatitis, HSAP)的治疗效果。

方法: 将27例HSAP患者随机分为对照组(13例)和治疗组(14例)。对照组给予内科常规治疗, 治疗组在对照组治疗方案基础上给予静脉滴注前列地尔及透析液腹腔灌洗治疗, 14 d为1疗程。对两组疗效进行比较。

结果: 治疗组在临床症状/体征缓解时间(5.55 ± 3.12 d vs 8.18 ± 4.09 d, 4.14 ± 2.94 d vs 6.75 ± 3.58 d)、血清甘油三酯(triacylglycerol, TG)好转时间(5.42 ± 2.06 d vs 8.28 ± 3.55 d)、首疗程总有效率(85.71% vs 61.54%)、并发症发生率(21.6% vs 38.5%)、死亡率(7.14% vs 15.38%)、平均住院时间(23.84 ± 7.54 d vs 31.98 ± 12.18 d)及医疗总费用(34.56 千元 ± 13.44 千元 vs 41.29 千元 ± 18.81 千元)等方面均优于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

结论: 前列地尔联合透析液腹腔灌洗治疗HSAP疗效可靠、安全, 可作为HSAP内科治疗的常规选择。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 高脂血症; 重症急性胰腺炎; 前列地尔; 腹腔灌洗; 联合

核心提示: 高脂血症性重症胰腺炎(hyperlipidemia severe acute pancreatitis, HSAP)的发病率逐年升高, 死亡率高, 缺乏治疗指南、规范指导。本研究联合前列地尔与腹腔灌洗治疗HSAP, 安全有效, 可作为HSAP的内科常规治疗选择。

吴林, 孔晓霞, 郑永平. 前列地尔联合腹腔灌洗治疗高脂血症性重症胰腺炎的临床疗效. 世界华人消化杂志 2015; 23(22): 3624-3628 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3624.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i22.3624>

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是临床常

见的一种急腹症, 大多数病例的病程呈自限性, 但约20%-30%的病例可进展为重症, 并发器官功能衰竭, 死亡率高。随着生活水平的提高和生活方式的改变, 高脂血症性胰腺炎(hyperlipidemia acute pancreatitis, HAP)的发病率逐年上升, 已逐渐成为第二大胰腺炎发病原因, 仅次于胆源性胰腺炎。HAP的发病与血清甘油三酯(triacylglycerol, TG)明显升高密切相关, 好发于中青年男性, 临床症状相对较重且发展迅速, 血、尿淀粉酶升高常不明显, 极易出现误诊、漏诊, 造成治疗延误, 重症化、并发症发生率及复发率均较高, 应引起我们的高度重视。为此, 我们进行了此项前瞻性研究, 以为高脂血症性重症胰腺炎(hyperlipidemia severe acute pancreatitis, HSAP)的临床治疗提供参考。

1 材料和方法

1.1 材料 2007-09/2013-01汕头市中心医院共收治HSAP患者27例, 其中男16例, 女11例。所有病例均符合中华医学会胰腺病学组制定的SAP诊断标准^[1]。病例入选标准为: 具有AP的临床表现(腹痛、恶心和呕吐等); 治疗前的血清TG值 ≥ 11.30 mmol/L, 或血清TG值5.65-11.30 mmol/L, 但血清高度乳浊, 甚至无法行生化及凝血功能检测; 有胰腺炎的影像学证据[计算机断层扫描(computed tomography, CT)或磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI), 重点为CT], 尤其是对于血尿淀粉酶不高或轻度升高的病例, 其诊断价值更高; 排除AP的其他致病因素如胆石症、乙醇、暴饮暴食、Oddi括约肌功能障碍、腹部外伤及手术、药物等。入选病例采用随机数字法分为治疗组(14例)和对照组(13例), 两组患者一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)(表1)。试验方案经医院伦理委员会讨论一致通过, 所有入组患者均在试验前签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 对照组按《中国急性胰腺炎诊治指南草案》建议, 给予吸氧、心电监护、禁食、胃肠减压、补液、质子泵抑制剂、抗生素、奥曲肽持续静脉泵入、抑制胰酶活性、胰岛素控制血糖、维持水、电解质及酸碱平衡、早期留置鼻空肠管行肠内营养等内科常规治疗。

治疗组在对照组治疗方案基础上给予前

■ 研究前沿

目前国内外尚无关于HAP的治疗指南发布。除急性胰腺炎常规的治疗措施外, 对HAP的治疗仍存在许多争议。虽然降低血TG是治疗HAP的核心环节, 但如何安全、有效地治疗HAP尚需要更深入地进行实验和临床研究。

■ 相关报道

临床研究发现, 使用前列地尔或腹腔灌洗治疗HAP疗效满意, 且不良反应轻, 值得临床推广应用。

■ 创新盘点

目前国内外已有不少关于使用前列地尔或腹腔灌洗治疗HAP的报道, 但关于联合前列地尔与腹腔灌洗治疗高脂血症性重症胰腺炎(hyperlipidemia severe acute pancreatitis, HSAP)的研究国内外尚未见相关报道。

表 1 两组患者一般情况比较

分组	n	年龄(岁)	男/女(n)	体质量指数(kg/m ²)	起病时间(h)	白细胞($\times 10^9$ /L)	淀粉酶(U/L)	TG(mmol/L)	CT分级(n)	
									D级	E级
治疗组	14	39	8/6	26 \pm 4.42	48.85 \pm 9.42	20.53 \pm 8.34	1820 \pm 506.54	20.34 \pm 6.88	9	5
对照组	13	40	7/6	26 \pm 4.42	50.26 \pm 10.68	19.65 \pm 7.49	1942 \pm 680.27	22.51 \pm 8.06	8	5

TG: 甘油三酯; CT: 计算机断层扫描。

表 2 两组患者疗效比较

分组	n	显效	有效	无效	首疗程总有效率(%)	并发症发生率(%)	死亡率(%)
治疗组	14	7	5	2	85.71 ^b	21.6 ^a	7.14 ^a
对照组	13	3	5	5	61.54	38.5	15.38

^a*P*<0.05, ^b*P*<0.01 vs 对照组。

列地尔(凯时, 北京泰德制药有限公司, 批号H10980024, 5 μg/支)10 μg+生理盐水100 mL, 静脉滴注, 1次/d, 14 d为1疗程; 并同时予腹膜透析液(广州百特医疗用品有限公司)腹腔灌洗治疗, 入院后24 h内行腹腔穿刺置管术作灌洗治疗, 根据患者病情及耐受性, 从小剂量开始, 每次灌注量约1000-2000 mL, 在腹腔内停留约1 h后引出, 灌洗3-5/d, 疗程约7-14 d。

1.2.2 疗效判定: 临床指标: 观察症状: 腹痛、腹胀、恶心、呕吐、肛门排气排便、发热、休克等, 以及体征: 腹部压痛、反跳痛、肌紧张、皮下瘀斑、肠鸣音等。

实验室指标: 血淀粉酶、尿淀粉酶、血常规、TG、肝肾功能、血糖、血钙、C反应蛋白(C reactive protein, CRP)、D-二聚体、降钙素原等。

临床疗效判定: 显效: 7 d内临床症状及体征消失或缓解、实验室指标基本正常; 有效: 14 d内临床症状及体征消失或缓解、实验室指标基本正常; 无效: 14 d病情无改善(包括临床症状、体征仍明显, TG未降至安全范围, CRP、D-二聚体、降钙素原等无下降趋势或继续升高)。首疗程总有效率 = (显效例数+有效例数)/组内总例数 \times 100%。

并发症发生率: 并发症主要为休克、败血症、肾功能不全、呼吸衰竭、胰腺假性囊肿、胰腺脓肿、胰性脑病等。并发症发生率 = (并发症发生例数)/组内总例数 \times 100%。死亡率: 死亡例数/组内总例数 \times 100%。

统计学处理 数据以mean \pm SD表示, 使用SPSS15.0统计分析软件, 采用成组设计资料的

检验, 计数资料采用 χ^2 检验, *P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床症状/体征缓解时间比较 治疗组在症状缓解时间(5.55 d \pm 3.12 d vs 8.18 d \pm 4.09 d, *P*<0.05)、体征消失时间(4.14 d \pm 2.94 d vs 6.75 d \pm 3.58 d, *P*<0.05)及肠鸣音恢复时间(7.26 d \pm 3.57 d vs 11.40 d \pm 6.12 d, *P*<0.01)等方面均优于对照组。

2.2 血清TG好转时间 经过1-2个疗程治疗后, 治疗组患者血清TG下降至安全范围(<5.65 mmol/L)时间(5.42 d \pm 2.06 d vs 8.28 d \pm 3.55 d, *P*<0.05)及恢复至正常范围(<1.70 mmol/L)时间(11.66 d \pm 4.34 d vs 18.81 d \pm 9.63 d, *P*<0.01)均显著快于对照组。

2.3 两组患者疗效比较 治疗组在总有效率、并发症发生率、死亡率等方面均优于对照组(*P*<0.05或*P*<0.01); 治疗组1例患者死亡, 患者为64岁男性, 就诊时间超过3 d, 有糖尿病、高脂血症不规则治疗史多年, 入院经积极治疗后临床表现、生化指标好转, 但患者肺损伤严重, 最终并发呼吸衰竭死亡(表2)。

2.4 两组患者医疗成本比较 治疗组患者在平均住院天数(23.84 d \pm 7.54 d vs 31.98 d \pm 12.18 d, *P*<0.05)、医疗总费用(34.56千元 \pm 13.44千元 vs 41.29千元 \pm 18.81千元, *P*<0.05)方面均明显低于对照组。

3 讨论

高脂血症引起的AP呈逐年上升趋势, 广东地

区HAP的发病率10年间升高了2.6倍^[2]. HAP与TG升高密切相关, 而单纯的高胆固醇并不引起胰腺炎. 目前认为, 大多数情况下, 轻至中度血脂升高继发于胰腺炎, 而重度TG升高(≥ 5.65 mmol/L)可诱发胰腺炎, 且大约有20%-30%的HAP进展为HSAP. HAP的发病机制尚不完全明确^[3], 其可能发病机制是^[4-8]: (1)游离脂肪酸的毒性作用: 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, 诱发酸中毒, 激活胰蛋白酶原, 导致胰腺发生严重的自身消化; 游离脂肪酸的皂化作用使胰腺间质崩解, 胰腺发生自溶, 释放更多的有毒物质进入循环; 游离脂肪酸对胰腺腺泡细胞和毛细血管内皮细胞有直接的细胞不良反应; 另外, 游离脂肪酸可通过加强肿瘤坏死因子等细胞因子的毒性引起生物膜损伤, 膜通透性增高, 加重胰腺缺血坏死; (2)微循环障碍: 过高浓度的TG增加血液黏滞度, 导致胰腺微循环障碍; 高TG损伤胰腺血管内皮细胞, 使内皮合成与分泌具有扩血管作用的前列环素I₂(prostacyclin I₂, PGI₂)减少, 同时高TG可激活血小板, 释放大量具有强烈缩血管作用的血栓素A₂(thromboxane A₂, TXA₂), 导致TXA₂/PGI₂失衡, 加重循环障碍; 血清脂质颗粒聚集堵塞胰腺微血管; SAP时, 血浆成分在多种炎症因子作用下大量渗出, 进一步加剧胰腺微循环障碍; (3)其他: 如炎症反应、氧化应激、钙超载、基因多态性^[9,10]、代谢异常等方面. 由此我们可以总结出HAP治疗的关键在于早期阻断炎症介质的继续吸收、迅速降低腹腔内压力及改善胰腺微循环.

前列地尔注射液(凯时)是以直径为0.2 μ m的脂微球作为前列腺素E₁的载体, 将前列腺素E₁运送到特定病变部位, 靶向扩张内脏血管, 改善胰腺微循环; 同时可以抑制多种内外源性刺激引起的胰腺分泌, 稳定溶酶体膜, 抑制胰酶释放^[11-13], 对TXA₂有较强拮抗作用, 能抑制血小板聚集和活化, 防止血栓形成^[14,15]. 此外, 前列地尔还具有对注射局部血管刺激小、在肺部的失活率低、生物利用度高等优点.

腹腔灌洗治疗可将HSAP患者腹腔内各种炎症介质、生物活性物质及坏死物质等随引流液一起排出体外, 减少毒素及细菌移位, 并能通过腹膜透析作用将血液中有毒物质一并排出体外, 能有效减轻胰腺及全身的炎症反应,

迅速降低腹腔内压力, 降低器官衰竭的发生率.

本研究在SAP内科常规治疗基础上, 加用前列地尔及透析液腹腔灌洗治疗27例HSAP患者, 结果显示: 治疗组在临床症状/体征缓解时间、血清TG好转时间、总有效率、并发症发生率、死亡率、平均住院时间及医疗总费用等方面均优于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 提示前列地尔联合腹腔灌洗治疗HSAP能更快缓解临床症状、体征, 使血清TG尽快降至安全范围, 提高治愈率, 降低并发症发生及死亡率, 值得临床推广应用.

4 参考文献

- 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组. 中国急性胰腺炎诊治指南(草案). 中华消化杂志 2004; 24: 190
- 贾林. 高脂血症性胰腺炎的临床特征及其诊治. 现代消化及介入杂志 2007; 12: 199-201
- Subramaniam S, Zell JA, Kunz PL. Everolimus causing severe hypertriglyceridemia and acute pancreatitis. *J Natl Compr Canc Netw* 2013; 11: 5-9 [PMID: 23307976]
- 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; 14: 777
- Kim BK, Kim MJ, Chang WC, Yoo KH, Shin YG, Chung CH. Recurrent acute pancreatitis in a patient with type IIb hyperlipoproteinemia: a case report and review of the literature in Korea. *Yonsei Med J* 2006; 47: 144-147 [PMID: 16502498 DOI: 10.3349/ymj.2006.47.1.144]
- Wang Y, Sternfeld L, Yang F, Rodriguez JA, Ross C, Hayden MR, Carriere F, Liu G, Hofer W, Schulz I. Enhanced susceptibility to pancreatitis in severe hypertriglyceridaemic lipoprotein lipase-deficient mice and agonist-like function of pancreatic lipase in pancreatic cells. *Gut* 2009; 58: 422-430 [PMID: 18936103 DOI: 10.1136/gut.2007.146258]
- 刘忠铭. 高脂血症性急性胰腺炎诊断及治疗. 重庆医学 2010; 39: 36-37
- 梁志海, 唐国都. 高脂血症性急性胰腺炎发病机制的研究进展. 国际消化病杂志 2013; 33: 32-34
- Chang YT, Chang MC, Su TC, Liang PC, Su YN, Kuo CH, Wei SC, Wong JM. Association of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) mutation/variant/haplotype and tumor necrosis factor (TNF) promoter polymorphism in hyperlipidemic pancreatitis. *Clin Chem* 2008; 54: 131-138 [PMID: 17981921 DOI: 10.1373/clinchem.2007.093492]
- Chang YT, Chang MC, Su TC, Liang PC, Su YN, Kuo CH, Wei SC, Wong JM. Lipoprotein lipase mutation S447X associated with pancreatic calcification and steatorrhea in hyperlipidemic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 591-596 [PMID: 19034041 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181734a30]
- Sakai Y, Hayakawa T, Kondo T, Shibata T, Kitagawa M, Sobajima H, Naruse S, Ohnishi ST. Protective effects of a prostaglandin E₁ oligomer on taurocholate-induced rat pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 1992; 7: 591-595 [PMID: 1486188 DOI: 10.1111/j.1440-1746.1992.tb01491.x]
- 朱峰, 孙为豪, 傅熙玲. 前列地尔治疗急性胰腺炎临

应用要点

本研究发现前列地尔联合腹腔灌洗治疗HSAP能更快缓解临床症状、体征, 使血清TG尽快降至安全范围, 提高治愈率, 降低并发症发生及死亡率, 值得临床推广应用.

■同行评价

本文为临床使用前列地尔和腹腔灌洗治疗急性胰腺炎提供了证据支持, 有一定学术价值。

- 13 床疗效观察. 临床荟萃 2003; 18: 1055-1057
佟晶洁, 刘小燕, 傅增洋. 前列地尔对糖尿病肾病患者血液流变学及尿白蛋白作用的观察. 中华实用诊断与治疗杂志 2008; 22: 592-594
- 14 赵晓晏, 夏时海. 血小板活化因子与急性胰腺炎的发生和治疗. 世界华人消化杂志 2001; 9: 958-960
- 15 夏亮, 吕农华. 胰腺微循环障碍与重症急性胰腺炎发病的关系. 中华消化杂志 2006; 26: 284-286

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

•消息•

《世界华人消化杂志》修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与《世界华人消化杂志》的合法权益, 本刊对修回稿要求如下。

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版版权转让给本刊编辑部。

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删除时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理。

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》、《中国生物学文摘》等国内外相关文摘与检索系统收录。