

ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2020 年 12 月 28 日 第 28 卷 第 24 期 (Volume 28 Number 24)



24/2020

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议、开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。



述评

- 1223 高甘油三酯血症性急性胰腺炎诊治进展
孙昀

基础研究

- 1229 胃食管反流病患者CYP2C19基因启动子的遗传变异和功能分析
王珏磊, 南寿山, 王柏清, 王超, 李朝霞, 窦广仙, 孙光斌
- 1235 下调CIC-3通过抑制细胞自噬增强结直肠癌细胞对奥沙利铂化疗敏感性
段琮, 陈斌辉, 林义

临床研究

- 1243 消化道异物的内镜取出109例临床总结
王寰, 林栋雷, 王晓枫, 屈亚威, 吴丽莎, 于鹏, 王伟岸
- 1249 新型抑酸剂沃诺拉赞与传统PPIs预防胃ESD术后迟发性出血和促进人造溃疡愈合比较的Meta分析: 2474例
陈旋, 徐梦婷, 文剑波

文献综述

- 1261 幽门螺杆菌感染与胃肠道微生态的关系
孙莹莹, 靖大道
- 1266 骶神经刺激的研究进展
张树辉, 陈艳

临床实践

- 1272 预切开内镜下黏膜切除术在结直肠侧向发育型肿瘤治疗中的应用价值
谈涛, 李蜀豫

消 息

- 1242 《世界华人消化杂志》栏目设置
1265 《肠道微生物与消化系统疾病》书讯
1271 《世界华人消化杂志》参考文献要求
1278 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

封面故事

阳学风, 南华大学附属南华医院消化内科博士、主任医师、教授、博士研究生导师, 教育部学位与研究生教育评审专家, 衡阳市领军人才, 衡阳市肝病专业委员会主任委员, 《世界华人消化杂志》、《中南医学科学》编委, 《临床肝胆病杂志》审稿专家. 主持国家、省自然科学基金等课题10余项, 发表学术论文110余篇. 培养硕士、博士研究生90余名.

本期责任人

编务 王栋梅; 送审编辑 张晗; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 吴云晓健; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2020-12-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,

CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,

CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路
62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +86-10-85381892

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



Contents

Volume 28 Number 24 December 28, 2020

EDITORIAL

- 1223 Progress in diagnosis and treatment of hypertriglyceridemic acute pancreatitis

Sun Y

BASIC RESEARCH

- 1229 Functional genetic variations of *CYP2C19* promoter from patients with gastroesophageal reflux disease

Wang JL, Nan SS, Wang BQ, Wang C, Li ZX, Dou GX, Sun GB

- 1235 Down-regulation of *CLC-3* enhances chemosensitivity of colorectal cancer cells to oxaliplatin by inhibiting autophagy

Duan Q, Chen BH, Lin Y

CLINICAL RESEARCH

- 1243 Endoscopic management of foreign bodies in the gastrointestinal tract: A retrospective study of 109 cases

Wang H, Lin DL, Wang XF, Qu YW, Wu LS, Yu P, Wang WA

- 1249 Meta-analysis of vonoprazan and PPIs in preventing delayed bleeding and facilitating ulcer healing after gastric endoscopic submucosal dissection

Chen X, Xu MT, Wen JB

REVIEW

- 1261 Relationship between *Helicobacter pylori* infection and gastrointestinal microecology

Sun YY, Jing DD

- 1266 Progress in research of sacral nerve stimulation

Zhang SH, Chen Y

CLINICAL PRACTICE

- 1272 Application value of pre-cutting endoscopic mucosal resection in treatment of colorectal laterally spreading tumors

Tan T, Li SY

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 28 Number 24 December 28, 2020

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Xue-Feng Yang, PhD, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Affiliated Nanhua Hospital, Hengyang Medical College, University of South China, No.336 Dongfeng Road, Zhuhui District, Hengyang 421002, Hunan Province, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang*

Review Editor: *Han Zhang*

Production Editor: *Yan-Liang Zhang*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Yun-Xiaojuan Wu*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date December 28, 2020

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi,

Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

高甘油三酯血症性急性胰腺炎诊治进展

孙昀

孙昀, 安徽医科大学第二附属医院重症医学科 安徽省合肥市 230601

孙昀, 主任医师, 研究方向为重症急性胰腺炎.

作者贡献分布: 本文由孙昀独立完成.

通讯作者: 孙昀, 博士, 副教授, 主任医师, 230601, 安徽省合肥市经济技术开发区芙蓉路678号, 安徽医科大学第二附属医院重症医学科. sunyun15@163.com

收稿日期: 2020-07-08

修回日期: 2020-09-27

接受日期: 2020-10-16

在线出版日期: 2020-12-28

Progress in diagnosis and treatment of hypertriglyceridemic acute pancreatitis

Yun Sun

Yun Sun, Department of Critical Care Medicine, the Second Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601, Anhui Province, China

Corresponding author: Yun Sun, PhD, Associate Professor, Chief Physician, Department of Critical Care Medicine, the Second Hospital of Anhui Medical University, No. 678 Furong Road, Economical and technological Development District, Hefei 230601, Anhui Province, China. sunyun15@163.com

Received: 2020-07-08

Revised: 2020-09-27

Accepted: 2020-10-16

Published online: 2020-12-28

Abstract

At present, the incidence of hypertriglyceridemic acute pancreatitis (HTG-AP) is on the rise, the age of onset tends to be younger, and severe HTG-AP is more common. HTG has become the second major cause of acute pancreatitis (AP) in China. Previous studies have demonstrated that the severity of hypertriglyceridemia

correlates with the severity of AP. However, the pathogenesises of HTG and HTG-AP are still unknown. The treatments for HTG-AP include low-calorie diet, insulin, heparin, lipid-lowering drugs, and blood purification. Although these treatments, especially blood purification measures represented by plasma exchange, have been proven to reduce blood lipid levels, they still need to be confirmed by high-quality randomized controlled trials to improve the prognosis of HTG-AP. The value of gene diagnosis and therapy in the diagnosis and treatment of HTG-AP has attracted more and more attention, which may be an important direction of HTG-AP research in the future.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hypertriglyceridemia; Acute pancreatitis; Hypertriglyceridemic acute pancreatitis; Plasma exchange; Diagnosis; Treatment

Citation: Sun Y. Progress in diagnosis and treatment of hypertriglyceridemic acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(24): 1223-1228

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i24/1223.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i24.1223>

摘要

高甘油三酯血症性急性胰腺炎(hypertriglyceridemic acute pancreatitis, HTG-AP)日渐增多, 且呈年轻化、重症化态势, 已成为我国急性胰腺炎的第二大病因. 已有的研究证实高甘油三酯血症的严重程度与急性胰腺炎的严重程度相关. 但当前对其HTG及HTG-AP的发病机制尚不明. HTG-AP治疗手段包括: 低热卡喂养, 胰岛素, 肝素, 降脂药物及血液净化等. 这些治疗手段, 尤其以血浆置换为代表的血液净化措施尽管在降低血脂水平方面的作用已得到证实, 但其

对于改善HTG-AP的预后尚需高质量的RCT研究证实。基因诊断与基因治疗在HTG-AP的诊治中的价值越来越受到重视,可能是今后HTG-AP研究的重要方向。

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 高甘油三酯血症; 急性胰腺炎; 高甘油三酯血症性胰腺炎; 血浆置换; 诊断; 治疗

核心提要: 高甘油三酯血症性急性胰腺炎(hypertriglyceridemic acute pancreatitis, HTG-AP)发病率逐年升高。当前其发病机制尚不明,常用降脂治疗手段对改善其预后的价值尚缺乏证据。本文全面介绍了当前对HTG-AP的诊断、发病机制、治疗措施的基础与临床进展,提出今后研究的重点与方向。

文献来源: 孙昀. 高甘油三酯血症性急性胰腺炎诊治进展. 世界华人消化杂志 2020; 28(24): 1223-1228

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i24/1223.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i24.1223>

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是临床常见的需要住院治疗的消化系统疾病。按照2012亚特兰大修订标准分类,80%以上的AP属于轻型胰腺炎,死亡率极低;而20%属于重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP),平均死亡率15%以上^[1];SAP一旦继发感染,死亡率将进一步增加。

国外文献报道SAP最常见的病因依次为胆源性、酒精性和高甘油三酯血症相关性^[1]。随着我国人民生活水平的提高和饮食结构的改变,高甘油三酯血症性急性胰腺炎(hypertriglyceridemic acute pancreatitis, HTG-AP)日渐增多,且呈年轻化、重症化态势,有成为第二大病因的趋势^[2]。

1 HTG

甘油三酯(triglyceride, TG)的主要携带者是乳糜微粒和极低密度脂蛋白。食物中的脂肪经过消化在小肠中形成乳糜微粒,又称外源性TG。乳糜微粒携带的TG通过血液循环运往脂肪组织并储存其中,脂肪组织中的TG一部分分解为甘油和脂肪酸,运输到肝脏,肝脏将它们重新合成为TG储存,以极低密度脂蛋白的形式运送到血液,即为内源性TG。极低密度脂蛋白和乳糜微粒统称富含三酰甘油的脂蛋白,它们通过毛细血管内皮细胞表面的脂蛋白脂肪酶(lipoprotein lipase, LPL)的活化为组织提供脂肪酸^[3]。

HTG的病因可分为原发性和继发性。原发性病因包括家族型乳糜微粒血症等;免疫功能紊乱,包括针对LPL,载脂蛋白C II(apoprotein-C II, Apo-C II),或糖基磷脂酰肌醇高密度脂蛋白结合蛋白1(glycosylphosphatidylinositol high density lipoprotein-binding protein 1, GPIHBP1)产生抗体而形成的自免性HTG^[4,5];遗传缺陷导致的HTG;LPL缺乏症、Apo-CII缺乏症以及其它涉及到脂蛋白产生与代谢的基因突变等。具体来说,重度HTG,特别是发生在儿童和青少年阶段,更可能与单基因变异相关;而轻度至中度的HTG则更有可能以多基因变异为基础,并与继发性因素相关^[6]。常见的继发性病因包括肥胖,酒精依赖,未控制的糖尿病,甲状腺功能减退,妊娠,慢性肾衰竭以及药物因素,如雌激素类药、糖皮质激素,免疫抑制剂和抗精神类药物等等^[7,8]。值得注意的是,某些继发性因素除了本身引起HTG发生以外,常与多基因易感性相互作用,最终导致的HTG表型与潜在遗传风险因素的累积效应和继发性因素的强度有关^[6]。

当前不同的学术组织对HTG的诊断和分级标准并不统一。美国国家胆固醇教育计划成人治疗小组III^[9]将TG水平分为四级,正常(<150 mg/dL),临界高值(150-199 mg/dL),高(200-499 mg/dL),很高(>500 mg/dL);(1 mmol = 88.5736 mg/dL)。并认为TG水平>1000 mg/dL (11.3 mmol/L)与急性胰腺炎的发生相关。而美国内分泌学会HTG评估与治疗临床实践指南^[10]认为TG大于150 mg/dL即属升高,并进一步分为中度升高TG(200-999 mg/dL),重度升高TG(1000-1999 mg/dL),极重度升高TG(>2000 mg/dL)。

2 HTG-AP的发生机制

HTG导致AP的确切机制尚不明。动物实验证实各种原因导致的胰腺腺泡细胞受损后释放胰脂肪酶,而过多的TG被胰脂肪酶分解并释放不饱和脂肪酸(unsaturated fatty acid auxotroph, UFA),UFA的形成引发炎症,参与了HTG诱导的胰腺炎的发展,在胰腺内可导致胰腺细胞损伤和缺血坏死;而在胰外则可导致肺、肾及内皮系统等损伤进而发展为多脏器功能衰竭^[8,11,12]。还有学说认为HTG导致胰腺毛细血管粘滞度增高,从而导致胰腺缺血性损伤;并且HTG时血小板被激活,血栓素A2大量释放也可导致胰腺微循环障碍。但上述机制存在一定局限,尚不能解释为何仅胰腺发生急性病变。

基因多态性在HTG-AP发生机制中的作用正受到越来越多的关注。已鉴定出LPL、APOC2、APOA5等多个HTG易感基因,而胰腺炎易感基因包括PRSS1、PRSS2、SPINK1、CTRC等。已经鉴定出的HTG和胰腺炎相关基因为探讨HTG-AP发生机制提供了分子基

础, 有助于提高对其病理生理学的理解^[13]. 例如多位学者^[14,15]运用基因敲除小鼠等实验技术发现GPIHBP1基因的存在与AP的发生发展及预后相关. GPIHBP1是一种在毛细血管内皮细胞上表达的蛋白质, 与LPL结合并将其转运至毛细血管腔的作用部位. GPIHBP1缺乏可以阻止LPL到达毛细血管腔, 导致血管内TG水解受阻发生严重的HTG^[4]. 此外, 我们曾报道由于*BSCL2*基因突变导致患者发生脂肪萎缩性糖尿病, 继发出现HTG并发生HTG-AP的个案^[16]. 近年来, 新的易感基因和突变位点还在不断的被发现, 而临床中HTG-AP通常发生在TG异常且伴有其他继发性HTG病因的患者中, 如肥胖、糖尿病、饮酒、胆结石疾病等. 因此目前认为HTG导致AP可能与多种因素的相互作用有关, 遗传基因异常、遗传易感性、环境危险因素以及病人的临床个体化特征相互作用影响着HTG-AP的发生与发展^[6].

3 HTG-AP的诊断

HTG-AP是妊娠合并AP中最常见的类型; 也是复发性AP的常见病因^[17]. 但并非AP的病人存在HTG就能简单的诊断HTG-AP. 有时AP可有多种病因存在. 还譬如临床中常见糖尿病酮症酸中毒、TG及AP并存, 导致病死率明显增加, 上述三种疾病相互影响, 彼此互为病因还是并发症有时并不容易判断^[18].

Navina等^[19]的研究显示血清TG在10 g/L (11.30 mmol/L)或更高与急性胰腺炎有关. TG水平高于10 g/L时, HTGAP的风险约为5%, TG高于20 g/L (22.60 mmol/L)为10%至20%. 通常认为诊断HTG-AP需达到以下标准: 在诊断AP的基础上, 血TG \geq 11.30 mmol/L; 或血TG在5.65-11.30 mmol/L之间, 且血清呈乳糜状; 排除AP的其他病因(如胆道疾病、酒精、创伤、肿瘤等).

伴TG升高但未达到上述标准时, 下列情况下HTG可能是AP潜在病因: (1)血糖控制不佳(原有或新发诊断)同时缺少其它病因; (2)酗酒; (3)应用已知的会导致TG升高的药物; (4)晚期妊娠; (5)有潜在的脂蛋白代谢相关的基因异常疾病(例如家族性HTG等)^[20].

一项纳入3558例AP的大样本研究证实, 与非高脂血症性急性胰腺炎相比, HTG-AP发生胰腺坏死、坏死继发感染、器官衰竭以及持续器官衰竭等的发生率更高^[21]; 且HTG-AP发病后TG的水平与AP的严重程度有显著的相关性^[21-23]. 我们自己的研究也得出类似的结论^[24].

4 HTG-AP的降脂治疗

已有研究表明通过降低普通人群的BMI和甘油三酯水平, 有可能预防AP^[25]. 而对已发生的HTG-AP的治疗, 遵

循国内外AP治疗共识或指南的推荐意见. 具体包括禁食, 液体复苏, 镇痛镇静, 促进肠功能恢复降低腹腔高压, 脏器功能保护, 营养支持以及局部并发症的治疗等等. 后续还包括病因治疗以及生活方式调整等. 降脂治疗是HTG-AP的特异性治疗措施, 有研究认为及时降低血清TG水平, 可以降低持续器官衰竭的发生率; 住院48 h后血清TG高于5.65 mmol/L是持续器官衰竭的独立危险因素^[26].

而针对降血脂的治疗策略尚无一致推荐. 常见的治疗手段除了AP早期的低热卡喂养等还包括以下方面.

4.1 胰岛素 胰岛素可激活LPL的活性并刺激其合成, 而后者反过来又促进了乳糜微粒的降解进而降低TG水平. 另一方面外源性补充胰岛素也有利于胰腺“休息”并且可以经上调人类白细胞抗原在中性粒细胞上的表达来改善免疫麻痹; 减少细胞凋亡^[27,28]. 但目前在HTG-AP治疗中尚没有RCT研究对应用胰岛素和传统保守治疗方式进行比较. 建议不论是否伴有高血糖, 每小时注射0.1-0.3 U/kg的胰岛素来降低TG水平. 应增加检查血糖的频次, 避免发生低血糖, 必要时在输液中加入葡萄糖溶液^[29]. 建议持续输注胰岛素治疗HTG-AP的患者应入住ICU, 在那里可以提供更高水平的监护以避免低血糖等并发症的发生^[30].

4.2 肝素 LPL通常通过硫酸乙酰肝素蛋白多糖链绑定在毛细血管内皮上^[31], 持续泵入的肝素具有比硫酸乙酰肝素更强的与LPL结合位点亲和的能力, 从而导致了硫酸乙酰肝素-LPL复合物从内皮等离解到血浆中^[32], 这种LPL的大量释放能够加速脂蛋白代谢, 降低血清TG水平. 低分子肝素被证明在降低LPL水平方面与肝素作用类似^[33]. 有研究认为肝素长期应用会使LPL耗竭, 从而导致乳糜微粒分解减少, TG水平上升, HTG出现反弹^[34]; 并且肝素可增加出血风险^[28,33]. 因此有学者建议最好避免使用肝素来降脂治疗^[29]. 但也有学者的研究发现持续应用肝素的HTG病例中, TG水平一直保持在低水平, 没有HTG复发. 肝素在HTG-AP治疗中的应用价值还有待确定^[35], 目前已有的应用肝素的研究通常联合胰岛素及其它药物降脂治疗^[30,35,36].

4.3 药物治疗 一旦病人能耐受进食, 应附加口服降脂药物以实现后期长期的血脂控制目标. 非诺贝特是所有降脂药物中降低TG水平最有效的药物. 尽管他汀类药物如辛伐他汀可降低极低密度脂蛋白胆固醇的浓度, 升高高密度脂蛋白胆固醇的浓度和降低血浆TG, 但近期有研究认为他汀类药物长期使用则和AP的发生之间有可能存在联系^[37]. 此外, 有研究显示在药理学剂量下(至少2 g/d), 长链omega-3脂肪酸可以显著降低TG水平^[7]. 新的降脂药物还包括微粒体转运蛋白抑制剂洛美他派

等^[29]。一旦患者可以口服或鼻饲药物, 药物辅助降脂治疗应开始, 目标是实现长期控制TG。出院前也应向患者普及低脂饮食对预防复发的重要性, 同时注意改变生活方式, 包括更好地控制糖尿病和戒酒等等。

4.4 血浆置换及其它血液净化方式 血浆置换(plasma exchange, PEX)通常仅需1-2次即可使TG水平降低近80%^[38-40], 而传统方式需要几天或更长时间。PEX还可通过清除炎症因子下调HTG-AP炎症反应; 使用血浆作为置换液还可纠正LPL和载脂蛋白的缺乏。尽管PEX有很高的降脂效率, 但评价其在HTG-AP中的地位仍需参考其是否会降低病死率, 感染性并发症发生率, 持续的器官功能衰竭, 需要干预的局部并发症, 住院时间及再入院率等指标。目前尚缺乏与上述指标相关的前瞻性多中心随机对照研究证据, 因此对其使用指征、时机等尚存争议^[20]。

大多数学者认为在HTG-AP中, 依靠BISAP等评估工具预测病情可发展至SAP, 同时伴HTG (≥ 1000 mg/dL) 或极重症(≥ 2000 mg/dL) HTG的病人是应用PEX的适应症, 特别是在初始恰当的液体治疗及器官支持治疗下TG仍升高者^[20]。

PEX初始应用时机需个体化, 和其它病因导致的AP一样, 发病之初的治疗重点仍是液体复苏, 尤其对于SAP。应基于患者液体复苏完成的情况和患者TG水平在药物治疗等手段下下降的程度来决定是否行PEX治疗。通常选择在发病24-72 h后, 如果TG水平仍高于1000 mg/dL以上, 可考虑行PEX干预治疗, 但缺乏循证医学证据支持。大多数研究把TG水平降至500 mg/dL 以下作为PEX治疗的终点。有一些证据表明, 对于接受PEX的患者, 枸橼酸抗凝可能比肝素输注更好^[29,41]。

PEX也存在较多的副反应, 例如导管相关性感染, 过敏反应, 出血等。此外PEX费用巨大, 血浆不易获得以及需要更专业的操作人员等也限制其在临床中的应用^[20,29,42]。

除了PEX以外, 还有报道^[43]CVVH联合血浆滤过吸附可以降低包括HTG-AP在内的SAP病死率和炎症标志物水平; 也有报道^[44]连续性血液净化治疗可以改善HTG-AP的28天病死率、ICU住院时间和血脂降至目标的时间; 一项前瞻性随机对照试验显示, 高容量血液滤过(high volume hemofiltration, HVHF)在降低TG水平方面优于胰岛素联合肝素。然而早期HVHF不能改善的临床预后^[33]。还有学者^[29]建议对于APACHE II评分大于15分以上的严重HTG-AP患者, 如果血浆不易获取, 可考虑应用高容量血液滤过联合血液灌流治疗。

到目前为止, 还没有随机临床试验评估胰岛素输注、肝素或血浆置换治疗HTG-AP的益处^[45,46]。国内

Song等^[47]近期开展的一项针对早期HTG-AP患者的多中心、平行、随机、对照、研究(Bi-TPAI)纳入了来自中国17家三级医院的220名HTG-AP患者, 对强化胰岛素治疗和血浆置换治疗进行了比较。主要终点是TG降至500 mg/dL所需的时间。次要终点是ICU和住院时间、28 d死亡率、HTG-AP的严重程度、低血糖发生率、HTG-AP并发症和成本效益。研究认为强化胰岛素治疗并不差于血浆置换, 对于HTG-AP, 强化胰岛素治疗应该是一种有效、安全、廉价的降TG治疗手段。

5 HTG-AP基因学治疗

从前文HTG-AP发生机制中的叙述可以看出, 及早的进行高危人群的基因筛查和基因诊断有助于潜在的HTG-AP患者及家属提高对疾病的认识, 加强控制血脂及定期体检预防AP发生的依从性。基于HTG-AP的基因诊断也为一部分患者实施精准的基因治疗提供了靶点和治疗途径, 尤其为单基因型突变导致的HTG-AP提供新治疗手段。因此有学者^[6]建议对早期发病、无其他明显继发性病因、明确家族史、临床表现异常严重以及存在其他高脂血症综合征表现的HTG-AP患者及家庭成员行基因检测, 有助于申请新药、改变治疗策略、早期提供干预指导等。

尽管针对HTG-AP的基因学诊断和治疗研究目前仍处在探索阶段, 当前还面临检测的假阴性和假阳性、伦理问题、费用昂贵和缺乏相关政策等诸多困境, 但随着越来越多的基因模型的应用, 针对HTG-AP的全基因组关联分析的开展, 遗传学和表观遗传学研究的不断深入和融合, HTG-AP的发病机制和诊治模式必将会有更多的突破。

6 结论

HTG-AP发生率呈逐年升高趋势, 当前已认识到TG的升高程度与AP的严重程度及不良预后相关。应在以下几方面进一步加大基础和临床研究的力度: (1)对HTG和HTG-AP发生危险因素及相应的高危人群的筛查; (2)对HTG和HTG-AP发生机制的研究; (3)开展更多的符合高证据等级的循证医学研究来证实PEX等干预措施的临床意义; (4)重视基因检测和基因诊断在HTG-AP高危人群筛查及治疗等方面的应用前景和价值; (5)加强大众科普, 倡导健康的生活方式, 减少继发性HTG-AP的发病因素, 降低复发率。

7 参考文献

- 1 Forsmark CE, Vege SS, Wilcox CM. Acute Pancreatitis. *N Engl J Med* 2016; 375: 1972-1981 [PMID: 27959604 DOI: 10.1056/NEJMr1505202]
- 2 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). 中华胰腺病杂志 2019; 19: 321-331 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-1935.2019.05.001]
- 3 Hassing HC, Surendran RP, Mooij HL, Stroes ES, Nieuwdorp M, Dallinga-Thie GM. Pathophysiology of hypertriglyceridemia. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1821: 826-832 [PMID: 22179026 DOI: 10.1016/j.bbalip.2011.11.010]
 - 4 Beigneux AP, Miyashita K, Ploug M, Blom DJ, Ai M, Linton MF, Khovidhunkit W, Dufour R, Garg A, McMahon MA, Pullinger CR, Sandoval NP, Hu X, Allan CM, Larsson M, Machida T, Murakami M, Reue K, Tontonoz P, Goldberg IJ, Moulin P, Charrière S, Fong LG, Nakajima K, Young SG. Autoantibodies against GPIIb/IIIa as a Cause of Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2017; 376: 1647-1658 [PMID: 28402248 DOI: 10.1056/NEJMoa1611930]
 - 5 Béliard S, Di Filippo M, Kaplanski G, Valéro R. Highly efficacious, long-term, triglyceride lowering with rituximab therapy in a patient with autoimmune hypertriglyceridemia. *J Clin Lipidol* 2018; 12: 883-887 [PMID: 29784574 DOI: 10.1016/j.jacl.2018.04.011]
 - 6 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. 中华胰腺病杂志 2020; 20: 165-172 [DOI: 10.3760/cma.j.cn115667-20200515-00074]
 - 7 Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, Nordestgaard BG, Kuivenhoven JA, Averna M, Borén J, Bruckert E, Catapano AL, Descamps OS, Hovingh GK, Humphries SE, Kovanen PT, Masana L, Pajukanta P, Parhofer KG, Raal FJ, Ray KK, Santos RD, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskinen MR, Tybjærg-Hansen A, Watts GF, Wiklund O; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 655-666 [PMID: 24731657 DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70191-8]
 - 8 Ewald N, Hardt PD, Kloer HU. Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis: presentation and management. *Curr Opin Lipidol* 2009; 20: 497-504 [PMID: 19770656 DOI: 10.1097/MOL.0b013e3283319a1d]
 - 9 Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-2497 [PMID: 11368702 DOI: 10.1001/jama.285.19.2486]
 - 10 Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, Goldberg IJ, Sacks F, Murad MH, Stalenhoef AF; Endocrine society. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2969-2989 [PMID: 22962670 DOI: 10.1210/jc.2011-3213]
 - 11 Noel P, Patel K, Durgampudi C, Trivedi RN, de Oliveira C, Crowell MD, Pannala R, Lee K, Brand R, Chennat J, Slivka A, Papachristou GI, Khalid A, Whitcomb DC, DeLany JP, Cline RA, Acharya C, Jaligama D, Murad FM, Yadav D, Navina S, Singh VP. Peripancreatic fat necrosis worsens acute pancreatitis independent of pancreatic necrosis via unsaturated fatty acids increased in human pancreatic necrosis collections. *Gut* 2016; 65: 100-111 [PMID: 25500204 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308043]
 - 12 Wu C, Zou L, Shi S, Tong Z, Shen X, Yang D, Ke L, Li W, Li J. The role of hypertriglyceridemia for acute kidney injury in the course of acute pancreatitis and an animal model. *Pancreatology* 2017; 17: 561-566 [PMID: 28647101 DOI: 10.1016/j.pan.2017.06.006]
 - 13 Tang M, Zong P, Zhang T, Wang D, Wang Y, Zhao Y. Lipoprotein lipase gene-deficient mice with hypertriglyceridaemia associated with acute pancreatitis. *Acta Cir Bras* 2016; 31: 655-660 [PMID: 27828598 DOI: 10.1590/S0102-865020160100000003]
 - 14 Yang N, Li B, Pan Y, Tu J, Liu G, Lu G, Li W. Hypertriglyceridaemia delays pancreatic regeneration after acute pancreatitis in mice and patients. *Gut* 2019; 68: 378-380 [PMID: 29549096 DOI: 10.1136/gutjnl-2017-315560]
 - 15 Zhang Y, He W, He C, Wan J, Lin X, Zheng X, Li L, Li X, Yang X, Yu B, Xian X, Zhu Y, Wang Y, Liu G, Lu N. Large triglyceride-rich lipoproteins in hypertriglyceridemia are associated with the severity of acute pancreatitis in experimental mice. *Cell Death Dis* 2019; 10: 728 [PMID: 31570698 DOI: 10.1038/s41419-019-1969-3]
 - 16 余维丽, 孙昀, 鹿中华, 耿小平. BSCL2基因突变导致脂肪萎缩性糖尿病并发重症急性胰腺炎一例. 中华内科杂志 2019; 58: 63-64 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2019.01.011]
 - 17 Saruç M, Ünal HÜ. Pitfalls in hypertriglyceridemia induced acute pancreatitis. *Turk J Gastroenterol* 2019; 30: 217-219 [PMID: 30923032 DOI: 10.5152/tjg.2019.110319]
 - 18 Simons-Linares CR, Jang S, Sanaka M, Bhatt A, Lopez R, Vargo J, Stevens T, Chahal P. The triad of diabetes ketoacidosis, hypertriglyceridemia and acute pancreatitis. How does it affect mortality and morbidity? A 10-year analysis of the National Inpatient Sample. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e14378 [PMID: 30762737 DOI: 10.1097/MD.00000000000014378]
 - 19 Navina S, Acharya C, DeLany JP, Orlichenko LS, Baty CJ, Shiva SS, Durgampudi C, Karlsson JM, Lee K, Bae KT, Furlan A, Behari J, Liu S, McHale T, Nichols L, Papachristou GI, Yadav D, Singh VP. Lipotoxicity causes multisystem organ failure and exacerbates acute pancreatitis in obesity. *Sci Transl Med* 2011; 3: 107ra110 [PMID: 22049070 DOI: 10.1126/scitranslmed.3002573]
 - 20 Scherer J, Singh VP, Pitchumoni CS, Yadav D. Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis: an update. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 195-203 [PMID: 24172179 DOI: 10.1097/01.mcg.0000436438.60145.5a]
 - 21 He WH, Zhu Y, Zhu Y, Liu P, Zeng H, Xia L, Huang X, Lei YP, Lü NH. [Comparison of severity and clinical outcomes between hypertriglyceridemic pancreatitis and acute pancreatitis due to other causes]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2016; 96: 2569-2572 [PMID: 27596553 DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.32.011]
 - 22 Lu Z, Zhang G, Guo F, Li M, Ding Y, Zheng H, Wang D. Elevated triglycerides on admission positively correlate with the severity of hypertriglyceridaemic pancreatitis. *Int J Clin Pract* 2020; 74: e13458 [PMID: 31799779 DOI: 10.1111/ijcp.13458]
 - 23 Sue LY, Batech M, Yadav D, Pandol SJ, Blumentals WA, von Krusenstiern LS, Chen W, Wu BU. Effect of Serum Triglycerides on Clinical Outcomes in Acute Pancreatitis: Findings From a Regional Integrated Health Care System. *Pancreas* 2017; 46: 874-879 [PMID: 28697126 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000860]
 - 24 黄耀, 孙昀, 鹿中华, 尹路, 王笑薇. 高脂血症性重症急性胰腺炎临床特点分析. 肝胆外科杂志 2017; 25: 176-180
 - 25 Hansen SEJ, Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Body Mass Index, Triglycerides, and Risk of Acute Pancreatitis: A Population-Based Study of 118 000 Individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105: [PMID: 31588492 DOI: 10.1210/clinem/dgz059]
 - 26 Lu Z, Li M, Guo F, Zhang G, Song S, Liu N, Wang D. Timely Reduction of Triglyceride Levels Is Associated With Decreased Persistent Organ Failure in Hypertriglyceridemic Pancreatitis. *Pancreas* 2020; 49: 105-110 [PMID: 31856085 DOI: 10.1097/MPA.00000000000001463]
 - 27 Coskun A, Erkan N, Yakan S, Yildirim M, Carti E, Ucar D, Oymaci E. Treatment of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis with insulin. *Prz Gastroenterol* 2015; 10: 18-22 [PMID: 25960810 DOI: 10.5114/pg.2014.45412]
 - 28 Li J, Chen TR, Gong HL, Wan MH, Chen GY, Tang WF. Intensive insulin therapy in severe acute pancreatitis: a meta-

- analysis and systematic review. *West Indian Med J* 2012; 61: 574-579 [PMID: 23441350]
- 29 Garg R, Rustagi T. Management of Hypertriglyceridemia Induced Acute Pancreatitis. *Biomed Res Int* 2018; 2018: 4721357 [PMID: 30148167 DOI: 10.1155/2018/4721357]
 - 30 Hammond DA, Finlay L. Treatment of Hypertriglyceridemia-Induced Acute Pancreatitis With Insulin, Heparin, and Gemfibrozil: A Case Series. *Hosp Pharm* 2017; 52: 675-678 [PMID: 29276238 DOI: 10.1177/0018578717725168]
 - 31 Mead JR, Irvine SA, Ramji DP. Lipoprotein lipase: structure, function, regulation, and role in disease. *J Mol Med (Berl)* 2002; 80: 753-769 [PMID: 12483461 DOI: 10.1007/s00109-002-0384-9]
 - 32 Alagözlü H, Cindoruk M, Karakan T, Unal S. Heparin and insulin in the treatment of hypertriglyceridemia-induced severe acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 931-933 [PMID: 16670939 DOI: 10.1007/s10620-005-9006-z]
 - 33 Nasstrom B, Stegmayr BG, Olivecrona G, Olivecrona T. Lower plasma levels of lipoprotein lipase after infusion of low molecular weight heparin than after administration of conventional heparin indicate more rapid catabolism of the enzyme. *J Lab Clin Med* 2003; 142: 90-99 [PMID: 12960955 DOI: 10.1016/S0022-2143(03)00059-3]
 - 34 Tsuang W, Navaneethan U, Ruiz L, Palascak JB, Gelrud A. Hypertriglyceridemic pancreatitis: presentation and management. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 984-991 [PMID: 19293788 DOI: 10.1038/ajg.2009.27]
 - 35 Kuchay MS, Farooqui KJ, Bano T, Khandelwal M, Gill H, Mithal A. Heparin and insulin in the management of hypertriglyceridemia-associated pancreatitis: case series and literature review. *Arch Endocrinol Metab* 2017; 61: 198-201 [PMID: 28225998 DOI: 10.1590/2359-3997000000244]
 - 36 Jain P, Rai RR, Udawat H, Nijhawan S, Mathur A. Insulin and heparin in treatment of hypertriglyceridemia-induced pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2642-2643 [PMID: 17552020 DOI: 10.3748/wjg.v13.i18.2642]
 - 37 Lin CM, Liao KF, Lin CL, Lai SW. Use of Simvastatin and Risk of Acute Pancreatitis: A Nationwide Case-Control Study in Taiwan. *J Clin Pharmacol* 2017; 57: 918-923 [PMID: 28301063 DOI: 10.1002/jcph.881]
 - 38 Click B, Ketchum AM, Turner R, Whitcomb DC, Papachristou GI, Yadav D. The role of apheresis in hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: A systematic review. *Pancreatol* 2015; 15: 313-320 [PMID: 25800175 DOI: 10.1016/j.pan.2015.02.010]
 - 39 Kandemir A, Coşkun A, Yavaşoğlu İ, Bolaman Z, Ünübol M, Yaşa MH, Kadıköylü G. Therapeutic plasma exchange for hypertriglyceridemia induced acute pancreatitis: the 33 cases experience from a tertiary reference center in Turkey. *Turk J Gastroenterol* 2018; 29: 676-683 [PMID: 30289402 DOI: 10.5152/tjg.2018.17627]
 - 40 Acharya C, Navina S, Singh VP. Role of pancreatic fat in the outcomes of pancreatitis. *Pancreatol* 2014; 14: 403-408 [PMID: 25278311 DOI: 10.1016/j.pan.2014.06.004]
 - 41 Gubensek J, Buturovic-Ponikvar J, Romozi K, Ponikvar R. Factors affecting outcome in acute hypertriglyceridemic pancreatitis treated with plasma exchange: an observational cohort study. *PLoS One* 2014; 9: e102748 [PMID: 25047332 DOI: 10.1371/journal.pone.0102748]
 - 42 Tamez-Pérez HE, Sáenz-Gallegos R, Hernández-Rodríguez K, Forsbach-Sánchez G, Gómez-de Ossio MD, Fernández-Garza N, Zapata-de la Garza E, Tamez-Peña AL. [Insulin therapy in patients with severe hypertriglyceridemia]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2006; 44: 235-237 [PMID: 16870117]
 - 43 He C, Zhang L, Shi W, Liang X, Ye Z, Zhang B, Liu S. Coupled plasma filtration adsorption combined with continuous venovenous hemofiltration treatment in patients with severe acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47: 62-68 [PMID: 23090044 DOI: 10.1097/MCG.0b013e318266f455]
 - 44 Wang HL, Yu KJ. Sequential blood purification therapy for critical patients with hyperlipidemic severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 6304-6309 [PMID: 26034366 DOI: 10.3748/wjg.v21.i20.6304]
 - 45 He WH, Yu M, Zhu Y, Xia L, Liu P, Zeng H, Zhu Y, Lv NH. 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 Clin Gastroenterol* 2016; 50: 772-778 [PMID: 27574886 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000552]
 - 46 Saleh MA, Mansoor E, Cooper GS. Case of familial hyperlipoproteinemia type III hypertriglyceridemia induced acute pancreatitis: Role for outpatient apheresis maintenance therapy. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 7332-7336 [PMID: 29142480 DOI: 10.3748/wjg.v23.i40.7332]
 - 47 Song X, Shi D, Cui Q, Yu S, Yang J, Song P, Walline J, Xu J, Zhu H, Yu X. Intensive insulin therapy versus plasmapheresis in the management of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis (Bi-TPAI trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2019; 20: 365 [PMID: 31215460 DOI: 10.1186/s13063-019-3498-x]

科学编辑: 马亚娟 制作编辑: 张砚梁





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079

