

高甘油三酯血症性胰腺炎的研究进展

王冠伦¹, 王万祥^{2*}, 常家乐¹, 杨帆²

¹内蒙古医科大学研究生院, 内蒙古 呼和浩特

²内蒙古医科大学附属医院肝胆胰脾外科, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2024年2月19日; 录用日期: 2024年3月12日; 发布日期: 2024年3月19日

摘要

高甘油三酯血症(Hypertriglyceridemia, HTG)是急性胰腺炎(Acute Pancreatitis, AP)的一个不常见但已确定的原因之一, 占7%。HTG诱发的胰腺炎(HTG-induced Pancreatitis, HTGP)的临床过程与其他病因的AP非常相似, 但HTG是唯一的临床特征。然而, HTGP往往有较高的严重程度和并发症发生率。尽管胰岛素、肝素和omega-3脂肪酸等不同的治疗方式已成功用于降低血清甘油三酯(Triglycerides, TG), 但目前尚无可供选择的治疗指南。血浆置换术也被用来抵消HTGP患者中升高的TG水平。在处理急性期后, 改变生活方式包括饮食调整和药物治疗对HTGP的长期管理和预防复发至关重要。现有研究结果不足以得出坚实的结论, 导致HTGP没有有效管理策略。因此, 未来需要进一步前瞻性、随机对照的临床研究来寻找更好的治疗方案。

关键词

高甘油三酯血症, 急性胰腺炎, 肝素, 血浆置换

Research Progress of Hypertriglyceridemic Pancreatitis

Guanlun Wang¹, Wanxiang Wang^{2*}, Jiale Chang¹, Fan Yang²

¹Graduate School, Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

²Department of Hepatobiliary, Pancreas and Spleen, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

Received: Feb. 19th, 2024; accepted: Mar. 12th, 2024; published: Mar. 19th, 2024

Abstract

HTG (Hypertriglyceridemia) is an uncommon but identified cause of AP (acute pancreatitis), ac-

*通讯作者。

counting for 7%. The clinical process of HTGP (HTG-induced pancreatitis) is very similar to AP of other causes, but HTG is the only clinical feature. However, HTGP often has a high severity and incidence of complications. Although different treatments such as insulin, heparin and omega-3 fatty acids have been successfully used to reduce serum TG (triglycerides), there are no alternative treatment guidelines. Plasma exchange is also used to counteract elevated TG levels in patients with HTGP. After dealing with the acute phase, lifestyle changes, including diet adjustment and drug treatment, are essential for the long-term management and prevention of recurrence of HTGP. The existing research results are not enough to draw a solid conclusion, resulting in no effective management strategy for HTGP. Therefore, further prospective, randomized controlled clinical studies are needed to find a better treatment in the future.

Keywords

Hypertriglyceridemia, Acute Pancreatitis, Heparin, Plasma Exchange

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 介绍

继发于 HTG 的急性胰腺炎(AP)是一种以脂代谢紊乱为主要表现的胰腺炎性疾病,与随后的心血管疾病密切相关[1]。AP 与几种潜在的病因有关,最常见的是由于饮酒和胆结石[2]。最初是由腺泡组织内的胰腺蛋白水解酶激活引发的局部炎症,可能发展为全身炎症[2]。严重 AP 导致器官功能障碍危及生命,是全球最常见的发病和死亡原因之一,在美国每年每 10 万成年人中患病率为 40 例[3]。高甘油三酯血症(HTG)是一个不常见的,但已确定的原因[4]。胰腺炎(HTGP)的病理生理机制可能是胰脂肪酶水解甘油三酯(triglycerides, TGs)而释放损伤诱导的游离脂肪酸。血脂异常患者发生 AP 的患病率分别约为血清 TG 水平高于 1000 和 2000 mg/dL 患者的 5%和 10%~20%。

尽管 HTGP 的临床过程与其他类型的 AP 相似,最初观察到的唯一有区别的临床表现是 HTG [5],但观察到的 HTGP 患者的并发症发生率明显高于其他原因的 AP 患者[6],此外, Deng 等人的报道中 HTGP 患者的肾功能衰竭、休克和感染发生率增加,并且死亡率(31.1%对 9.1%)明显高于其他病理的 AP 患者[7]。根据 HTG 的严重程度,选择合适的治疗方案进行进一步治疗。目前,没有批准的治疗指南来管理 HTGP。本综述的目的是评估 HTGP 目前的治疗方案,并确定防止其复发的可用策略。

2. 管理策略

2.1. 高甘油三酯血症性胰腺炎的初步治疗

急性期 AP 是 HTGP 管理的关键。据报道,第一个死亡高峰发生在 AP 的急性期,即发病后的前 14 天[8]。诱发死亡的可能原因包括全身炎症综合征和多器官功能衰竭[9]。因此,有效的治疗和快速的起效在 HTGP 的初期管理中至关重要,以降低发病率和死亡率[10]。HTGP 的初始管理类似于其他病因 AP 的治疗,包括禁食水,积极的静脉水合,以及包括疼痛管理在内的症状护理。积极的静脉水合,定义为 250~500 毫升/小时等渗晶体溶液,最好与乳酸林格氏液同时,应给予所有患者在前 24~48 小时,除非有心血管和/或肾脏疾病并发症[11]。禁食水会减少胰腺汁的排泄。肠内营养也起着重要的作用,它提供营养支持以

保留肠道功能和防止全身炎症反应综合征,而全身炎症反应综合征是 HTGP 患者发病率和死亡率增加的最常见原因[12]。上腹部向背部放射的疼痛是导致 AP 诊断的最常见症状,因此,充分的镇痛对 HTGP 的初始处理至关重要。哌替啶已成为治疗 HTGP 患者疼痛的较好方案之一。然而,它的安全性改变了它的处方实践[9]。

在 HTGP 的最初管理之后,适当的措施降低血清 TG 水平是必要的,以减少复发的风险。此外,将 TG 水平维持在 500 毫克/分升以下已被证明能加速临床改善[13]。应进行常规实验室检查,包括甲状腺刺激激素水平,以排除 HTGP 的继发性原因。此外,如果怀疑家族性高脂血症,可进行特异性实验室检测,以识别脂蛋白脂酶(Lipoprotein Lipase, LPL)或载脂蛋白 C-II 缺乏[14]。

2.2. 胰岛素在急性高甘油三酯血症性胰腺炎中的作用

LPL 是一种在肌肉和脂肪组织毛细血管内皮细胞中表达的酶。它在调节脂肪代谢中起主要作用,它将甘油水解成甘油和脂肪酸,从而催化乳糜微粒的分解[15]。因此, LPL 对降低血清 TG 水平至关重要,增强其活性可有效降低 HTG 患者升高的 TG 水平。

胰岛素对降低 TG 水平的疗效已在许多病例报告中得到证实[16]。苏扎等人描述了重症 HTG 患者使用静脉注射胰岛素、空腹静脉注射胰岛素和皮下胰岛素的不同治疗方法。单独静脉注射胰岛素的治疗被发现在 24 小时内降低了 40%的血清甘油三酯水平。胰岛素 IV 与禁食联合应用可显著降低 87%,而 SC 胰岛素在 24 小时内可使血清 TG 水平降低 23% [17]。值得注意的是,在所描述的病例报告中的患者数量较少(分别为 5、4 和 1 例),尚需要更多的数据来做出实质性的结论。Afari 等人进行了类似的治疗比较,分析了静脉注射胰岛素、血浆单采静脉注射胰岛素和皮下注射胰岛素[16],与以前的观察结果一致,静脉胰岛素显示出很高的疗效,因为在出院时观察到 TG 水平下降了 85%。在胰岛素静脉滴注联合血浆置换治疗的患者中, TG 下降了 92.6%。然而,在后一组患者中有较高的并发症发生率。在三名患者中,有两名患者接受静脉注射胰岛素联合血浆置换治疗,出现了包括呼吸衰竭和急性肾病在内的并发症。皮下注射胰岛素也被证明是有效的,有 85%的 TG 下降[16]。

除了作为单一疗法有效外,胰岛素在治疗 HTGP 中显示出协同作用。总之,根据现有的病例报告,胰岛素治疗是治疗 HTGP 的有效和安全的方案。

2.3. 肝素在急性高甘油三酯血症性胰腺炎中的作用

另一种用于降低血清甘油三酯水平的治疗方式是肝素。肝素的主要药理用途是抗凝血[18]。然而,肝素在 LPL 激活中的作用也是众所周知的。具体地说,肝素刺激内皮 LPL 释放到循环[19],从而降低血清 TG 水平。静脉注射剂量的肝素对 LPL 有明显的内在亲和力,导致血清 TG 水平下降[20]。几个病例报告的结果表明,使用大剂量(每 4~6 小时 18 单位/公斤)静脉注射肝素比静脉注射肝素更有效[20]。

肝素和胰岛素联合使用的协同作用已在多个病例研究中被注意到,肝素和胰岛素联合使用可作为严重 HTGP 的一线治疗,但胰岛素可导致低血糖反应,且肝素可诱发骨质疏松和过敏反应,大剂量使用可引起出血[20]。亨岑等人研究显示 5 名患者在肝素和胰岛素联合治疗 3 天后, HTGP 治疗成功,导致血清 TG 水平从 3822.2 降至 888.8 mg/dL。治疗后 72 h 内, 4 名患者血清 TG 水平由 3500 降至 849.7 mg/dL。在所有接受治疗的患者中,观察到 AP 临床症状的快速改善[21]。在两个病例中,胰岛素和肝素联合治疗的成功趋势类似,在胰岛素和肝素静脉输注治疗后 24 小时内, TG 水平下降 50% [22]。因此,肝素和胰岛素联合应用提高 LPL 活性有助于快速对抗重症 AP 患者的 HTG。文献回顾结果提示,肝素和胰岛素联合应用可作为禁食水和积极静脉水合治疗 HTGP 的安全有效的治疗方式。但胰岛素和肝素联合治疗的疗效尚未在随机对照、有足够样本量的临床研究中评估。

2.4. 血浆置换在急性高甘油三酯血症性胰腺炎中的作用

众所周知, TG 本身并无危害。然而, 在 LPL 存在的情况下, 它们作为不饱和脂肪酸(Unsaturated Fatty Acids, UFA)的来源。TG 水平的增加导致胰腺 LPL 产生大量的 UFA, 这是发展一种严重形式的 AP [23] 的原因。

最近的研究表明, 与其他治疗方法相比, 血浆置换并不能改善预后。在对 66 例 HTGP 患者的随机试验中证明, 尽管高容量血液滤过(HVHF)能够在 9 小时内迅速降低 TG 水平, 但总体临床结果与肝素和胰岛素治疗的患者组相当[24]。Miyamoto 等人的回顾性研究将 10 例血浆置换的 HTGP 患者的治疗结果与 20 例接受不同治疗的 HTGP 患者的结果进行比较, 也得出第一组的临床结果没有优势[25]。

2.5. 高甘油三酯血症性胰腺炎的预防

预防复发、多管齐下是有效管理 HTGP 的关键。最重要的是改变生活方式, 包括低饱和脂肪和富含 ω -3 脂肪酸的饮食, 减肥, 避免饮酒, 以及控制糖尿病和限制碳水化合物摄入等继发性触发因素, 是成功管理 HTGP 的关键部分。由 Kris-Etherson 等人执行的荟萃分析。发现体重减轻和血清甘油三酯水平降低之间有很强的关系[26]。除了降脂治疗外, 患者应遵循饮食咨询, 选择更好的食物以降低 TG 水平。此外, 建议咨询内分泌专家, 以有效管理血脂和血糖水平。为了防止 HTGP 复发, TG 的水平应维持在 500 毫克/分升以下[27]。贝特类药物是血脂异常患者最常用的治疗方案之一, 通过刺激 LPL 的释放, 导致 TG 水平下降。HMG-CoA 还原酶抑制剂, 如他汀类药物, 由于其降低 TG 的作用较弱, 不应作为长期治疗 HTGP 的单一药物。然而, 这些抑制剂可以与贝特类药物联合使用, 对单一治疗对贝特类药物无效的严重 HTGP 患者有一定的协同增效作用[28]。总的来说, 贝特类药物是可以耐受的[29]。然而, 由于有横纹肌溶解或肌病的风险, 贝特和他汀类药物联合用药时应谨慎。横纹肌溶解或肌病的风险主要归因于比最新的贝特类药物(非诺纤维酸)更久远的贝特衍生物(吉非罗齐) [1]。

3. 结论

AP 是一种危及生命的胰腺炎性疾病, 可以逆转。尽管 HTGP 是继酒精和胆结石之后的第三种最常见的胰腺炎, 但总的来说, 这种疾病相当罕见, 导致各研究中的患者数量有限, 尚缺乏有力证据证实。由于缺乏针对 HTG AP 的特异性治疗指南, 目前 HTGP 患者的治疗与其他病因的 AP 患者相似。使用胰岛素和肝素等方法降低血清甘油三酯水平已被证明是有效的。然而, 在使用肝素过程中, 由于 LPL 耗竭可能会引起潜在的不良反应, 应警惕。尽管血浆置换术是一种有效的治疗方法, 能迅速降低血清 TG 水平, 但它存在着明显的副作用, 其在 HTGP 治疗中的疗效尚未得到证实[30]。此外, 最近的研究表明, TG 水平的快速降低并不一定会给治疗的整体结果带来额外的好处, 这一点加上其高昂的成本使得血浆置换术不是 HTGP 治疗的理想方法。最后, 为了防止 HTGP 的复发, 多管齐下是有效管理 HTGP 的关键。最重要的是, 改变生活方式, 包括低饱和脂肪和富含 ω -3 脂肪酸的饮食, 减肥和避免饮酒是必不可少的首要策略[31]。其次, 控制糖尿病等继发性触发因素和限制碳水化合物的摄入是 HTGP 成功管理的关键部分。

由于 HTGP 是一种罕见的疾病, 可供研究的患者数据有限。一些回顾性研究分析 HTGP 患者不同治疗方式的临床结果, 对提高我们对 HTGP 最佳治疗策略的认识具有重要价值。期待未来更多前瞻性、随机对照的临床研究, 提出一种通用而有效的 HTGP 治疗方法。

参考文献

- [1] Xiao, A.Y., Tan, M.L., Wu, L.M., et al. (2016) Global Incidence and Mortality of Pancreatic Diseases: A Systematic

- Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression of Population-Based Cohort Studies. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*, **1**, 45-55. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30004-8](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30004-8)
- [2] Rawla, P., Bandaru, S.S. and Vellipuram, A.R. (2017) Review of Infectious Etiology of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology Research*, **10**, 153-158. <https://doi.org/10.14740/gr858w>
- [3] Carr, R.A., Rejowski, B.J., Cote, G.A., et al. (2016) Systematic Review of Hypertriglyceridemia-Induced Acute Pancreatitis: A More Virulent Etiology? *Pancreatology*, **16**, 469-476. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2016.02.011>
- [4] Kota, S.K., Kota, S.K., Jammula, S., et al. (2012) Hypertriglyceridemia-Induced Recurrent Acute Pancreatitis: A Case-Based Review. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, **16**, 141-143. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.91211>
- [5] Adiamah, A., Psaltis, E., Crook, M., et al. (2018) A Systematic Review of the Epidemiology, Pathophysiology and Current Management of Hyperlipidaemic Pancreatitis. *Clinical Nutrition*, **37**, 1810-1822. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.09.028>
- [6] Anderson, F., Thomson, S.R., Clarke, D.L., et al. (2009) Dyslipidaemic Pancreatitis Clinical Assessment and Analysis of Disease Severity and Outcomes. *Pancreatology*, **9**, 252-257. <https://doi.org/10.1159/000212091>
- [7] Garg, R. and Rustagi, T. (2018) Management of Hypertriglyceridemia Induced Acute Pancreatitis. *BioMed Research International*, **2018**, Article ID: 4721357. <https://doi.org/10.1155/2018/4721357>
- [8] Banks, P.A., Bollen, T.L., Dervenis, C., et al. (2013) Classification of Acute Pancreatitis-2012: Revision of the Atlanta Classification and Definitions by International Consensus. *Gut*, **62**, 102-111. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302779>
- [9] Zarnescu, N.O., Barbu, S.T., Zarnescu Vasiliu, E.C., et al. (2015) Management of Acute Pancreatitis in the Early Stage. *Maedica (Bucur)*, **10**, 257-263.
- [10] Wang, L., Xu, T., Wang, R., et al. (2022) Hypertriglyceridemia Acute Pancreatitis: Animal Experiment Research. *Digestive Diseases and Sciences*, **67**, 761-772. <https://doi.org/10.1007/s10620-021-06928-0>
- [11] Tenner, S., Baillie, J., Dewitt, J., et al. (2013) American College of Gastroenterology Guideline: Management of Acute Pancreatitis. *American Journal of Gastroenterology*, **108**, 1400-1416. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.218>
- [12] Khan, R., Jehangir, W., Regeti, K., et al. (2015) Hypertriglyceridemia-Induced Pancreatitis: Choice of Treatment. *Gastroenterology Research*, **8**, 234-236. <https://doi.org/10.14740/gr662e>
- [13] Coskun, A., Erkan, N., Yakan, S., et al. (2015) Treatment of Hypertriglyceridemia-Induced Acute Pancreatitis with Insulin. *Przegląd Gastroenterologiczny*, **10**, 18-22. <https://doi.org/10.5114/pg.2014.45412>
- [14] Scherer, J., Singh, V.P., Pitchumoni, C.S., et al. (2014) Issues in Hypertriglyceridemic Pancreatitis: An Update. *Journal of Clinical Gastroenterology*, **48**, 195-203. <https://doi.org/10.1097/01.mcg.0000436438.60145.5a>
- [15] Goldberg, I.J. (1996) Lipoprotein Lipase and Lipolysis: Central Roles in Lipoprotein Metabolism and Atherogenesis. *Journal of Lipid Research*, **37**, 693-707. [https://doi.org/10.1016/S0022-2275\(20\)37569-6](https://doi.org/10.1016/S0022-2275(20)37569-6)
- [16] Afari, M.E., Shafqat, H., Shafi, M., et al. (2015) Hypertriglyceridemia-Induced Pancreatitis: A Decade of Experience in a Community-Based Teaching Hospital. *Rhode Island Medical Journal* (2013), **98**, 40-43.
- [17] Thuzar, M., Shenoy, V.V., Malabu, U.H., et al. (2014) Extreme Hypertriglyceridemia Managed with Insulin. *Journal of Clinical Lipidology*, **8**, 630-634. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2014.09.004>
- [18] Gray, E., Hogwood, J. and Mulloy, B. (2012) The Anticoagulant and Antithrombotic Mechanisms of Heparin. In: Lever, R., Mulloy, B. and Page, C.P., Eds., *Heparin—A Century of Progress*, Vol. 207, Springer, Berlin, 43-61. https://doi.org/10.1007/978-3-642-23056-1_3
- [19] Korn, E.D. (1955) Clearing Factor, a Heparin-Activated Lipoprotein Lipase. I. Isolation and Characterization of the Enzyme from Normal Rat Heart. *Journal of Biological Chemistry*, **215**, 1-14. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)66011-9](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)66011-9)
- [20] Kuchay, M.S., Farooqui, K.J., Bano, T., et al. (2017) Heparin and Insulin in the Management of Hypertriglyceridemia-Associated Pancreatitis: Case Series and Literature Review. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, **61**, 198-201. <https://doi.org/10.1590/2359-3997000000244>
- [21] Henzen, C., Röck, M., Schnieper, C., et al. (1999) Heparin and Insulin in the Treatment of Acute Hypertriglyceridemia-Induced Pancreatitis. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, **129**, 1242-1248.
- [22] Jain, D. and Zimmerschied, J. (2009) Heparin and Insulin for Hypertriglyceridemia-Induced Pancreatitis: Case Report. *Scientific World Journal*, **9**, 1230-1232. <https://doi.org/10.1100/tsw.2009.142>
- [23] Click, B., Ketchum, A.M., Turner, R., et al. (2015) The Role of Apheresis in Hypertriglyceridemia-Induced Acute Pancreatitis: A Systematic Review. *Pancreatology*, **15**, 313-320. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2015.02.010>
- [24] He, W.H., Yu, M., Zhu, Y., et al. (2016) Emergent Triglyceride-Lowering Therapy with Early High-Volume Hemofil-

- tration against Low-Molecular-Weight Heparin Combined with Insulin in Hypertriglyceridemic Pancreatitis: A Prospective Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical Gastroenterology*, **50**, 772-778.
<https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000552>
- [25] Miyamoto, K., Horibe, M., Sanui, M., *et al.* (2017) Plasmapheresis Therapy Has No Triglyceride-Lowering Effect in Patients with Hypertriglyceridemic Pancreatitis. *Intensive Care Medicine*, **43**, 949-951.
<https://doi.org/10.1007/s00134-017-4722-3>
- [26] Kris-Etherton, P.M., Pearson, T.A., Wan, Y., *et al.* (1999) High-Monounsaturated Fatty Acid Diets Lower Both Plasma Cholesterol and Triacylglycerol Concentrations. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **70**, 1009-1015.
<https://doi.org/10.1093/ajcn/70.6.1009>
- [27] Christian, J.B., Arondekar, B., Buysman, E.K., *et al.* (2012) Clinical and Economic Benefits Observed When Follow-Up Triglyceride Levels Are Less than 500 Mg/DL in Patients with Severe Hypertriglyceridemia. *Journal of Clinical Lipidology*, **6**, 450-461. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2012.08.007>
- [28] (2001) 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*, **285**, 2486-2497. <https://doi.org/10.1001/jama.285.19.2486>
- [29] Keller, D., Hardin, E.M., Nagula, S.V., *et al.* (2022) Hypertriglyceridemia-Induced Acute Pancreatitis during Pregnancy: A Case Report. *Cureus*, **14**, E28273. <https://doi.org/10.7759/cureus.28273>
- [30] Grisham, J.M., Tran, A.H. and Ellery, K. (2022) Hypertriglyceridemia-Induced Acute Pancreatitis in Children: A Mini-Review. *Frontiers in Pediatrics*, **10**, Article ID: 931336. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.931336>
- [31] Goraya, M.H.N., Abbasi, E.U.H., Amin, M.K., *et al.* (2023) Acute Pancreatitis Secondary to Tamoxifen-Associated Hypertriglyceridemia: A Clinical Update. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, **29**, 218-225.
<https://doi.org/10.1177/10781552221093969>