专家论坛

高甘油三酯血症性急性胰腺炎的临床研究进展

王　卓[1]，柳　鑫[2]，何　强[1]，徐有青[1]
首都医科大学附属北京天坛医院1.消化内科；2.药学部（北京 100070）

【摘　要】高甘油三酯血症性急性胰腺炎（hypertriglyceridemic acute pancreatitis，HTG-AP）是指由严重的高甘油三酯血症（hypertriglyceridemia，HTG）引发的急性胰腺炎，具有病情较重、易复发、逐渐呈年轻化趋势的特点。随着生活水平的提升，HTG-AP发病率逐年升高，其相关临床研究也引起了人们的重视。本文对HTG-AP相关临床研究进展进行总结，并对其未来进行讨论与展望。

【关键词】高甘油三酯血症；急性胰腺炎；高甘油三酯血症性急性胰腺炎
【中图分类号】R57　　文献标志码 A　　DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2022.01.004

Clinical research progress in hypertriglyceridemic acute pancreatitis

WANG Zhuo[1], *LIU Xin*[2], *HE Qiang*[1], *XU Youqing*[1]
1. *Department of Gastroenterology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China;* 2. *Department of Pharmacy, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China*

【**Abstract**】Hypertriglyceridemic acute pancreatitis (HTG-AP) is acute pancreatitis caused by severe hypertriglyceridemia (HTG), which is characterized by high severity, high relapse rate and increasing incidence in young individuals. With the improvement of living standards, the incidence of HTG-AP has been increasing every year, and clinical research on HTG-AP has attracted much attention. In this paper, we summarize the clinical research progress in HTG-AP and prospect the future research in this field.

【**Key words**】Hypertriglyceridemia; Acute pancreatitis; Hypertriglyceridemic acute pancreatitis



专家简介：徐有青，首都医科大学附属北京天坛医院消化内科主任，首都医科大学消化病学系副主任，主任医师，教授，博士研究生导师。任中国中西医结合超声内镜专家委员会主任委员，北京中西医结合协会消化内镜委员会副主任委员，北京市消化学会委员，北京市肝病学会常委，北京市消化内镜学会委员，国际超声内镜学会委员。主要从事脂肪肝和酒精性肝病的研究，并擅长胃镜、肠镜、ERCP及超声内镜的诊断及治疗。1999年在日本仙台市东北大学医学部消化科研修，2001年在美国纽约大学西奈山医学院医学部胃肠科做博士后研究。发表论著150余篇，主编《上消化道超声内镜实用诊疗手册》。

急性胰腺炎（acute pancreatitis，AP）是指胰腺自身消化所致的胰腺水肿、出血坏死等炎症性损伤，临床以急性上腹痛为特点。其常见病因按发病率占比依次为胆源性、酒精性以及高甘油三酯血症性。高甘油三酯血症（hypertriglyceridemia，HTG）在AP病因中所占比例逐年升高，有成为AP第二大病因的趋势[1]。我国2019年版《中国急性胰腺炎诊治指南》充分强调了AP的HTG病因，并对血脂控制提出了明确目标[2]。

1　HTG-AP的流行病学与分子机制

HTG在AP发病过程中占重要地位。据统计西方国家HTG-AP发病率约占AP的10%[3]，而我国HTG-AP已经超越酒精性胰腺炎，达到20%的发病率[1]。HTG可

基金项目：首都卫生发展科研专项项目（2020-1-2042）
第一作者简介：王　卓，硕士研究生。
通信作者：徐有青，教授，博士研究生导师。E-mail：youqingxuttyy@163.com
引用本文：王卓，柳鑫，何强，等.高甘油三酯血症性急性胰腺炎的临床研究进展[J].西南医科大学学报，2022，45（1）：17-20. DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2022.01.004

分为五型，其中Ⅰ、Ⅳ、Ⅴ型可能会发生AP[4]；Ⅰ型患者发病风险最高，但目前还没有明确证据表明哪些HTG患者会患上胰腺炎[5]。对34项研究中的1 340名HTG-AP患者进行分析得出HTG患者的AP平均患病率为14%，平均年龄为42岁[6]。对我国AP患者进行研究发现，HTG-AP组在长期饮酒史、血甘油三酯（TG）、胆固醇、淀粉酶、脂肪酶以及血糖水平等方面与非HTG-AP组相比存在明显差异[7]。和普通AP患者相比，HTG-AP发生年龄更低且程度更重[8]。妊娠患者中HTG-AP所占比例更高，可达50%[3]。因此在入院前对AP患者进行HTG相关指标检查是十分重要的。

HTG-AP发病的分子机制尚不明确。目前认可度较高的有钙超载[9]、游离脂肪酸毒性作用[10]、微循环障碍[11]、基因多态性[10]等假说，而代谢异常[12]、自噬失调[13]、肠道菌群影响[14]、铁死亡[15]等假说也正处于研究当中。

2 HTG-AP的诊断

因现有研究样本量不一、评分方式多样、缺乏多中心研究，目前尚无关于HTG-AP的统一诊断标准[16]。同时HTG-AP患者可能会具有正常的淀粉酶水平，继而影响AP诊断[17]。脂肪酶在胰腺损伤后保持时间更长，不会像淀粉酶一样受到慢性胰腺功能不全的影响，对HTG-AP反应较为敏感[18]，还可依靠影像学对其进行补充诊断[17-18]。

HTG触发AP的阈值并不明确，2019年《中国急性胰腺炎诊治指南》认为TG ≥ 11.3 mmol/L时，极易发生AP；TG < 5.65 mmol/L时AP危险性降低[19]。东部战区总医院李维勤教授团队和南昌大学第一附属医院吕农华教授团队以患有AP且TG ≥ 11.3 mmol/L作为HTG-AP的诊断标准[20-21]。四川大学华西医院以患有AP且入院24 h内TG最高水平≥ 5.65 mmol/L作为诊断标准[16]。患糖尿病、酗酒、肥胖、使用与HTG相关药物的AP患者均应重点关注并进行相关HTG-AP检测[5, 22]。

3 HTG-AP的预防

虽然HTG中AP发生的时间和风险具体关系尚未探明[23]，但血浆TG浓度与AP发生具有高度相关性已达成共识。在血清TG大于1 000 mg/dL的患者中有10%的患者有AP病史；而TG大于2 000 mg/dL和5 000 mg/dL的患者中，这一比例可分别增至20%和50%[8]。因此，降低TG浓度有助于HTG-AP及复发性HTG-AP的预防。美国AHA工作报告与欧洲ESC/EAS血脂异常治疗指南均认为TG浓度超过10 mmol/L时需要立即进行降TG治疗，以最大限度地降低AP发生风险[24-25]。在AP复发预防方面，有研究认为应将TG水平降至< 500 mg/dL[22]。可通过以下几点进行HTG-AP预防：

3.1 对HTG患者进行生活干预

干预措施包括减重、运动、调整饮食结构、减少酒精摄入等[23]，从而控制TG浓度，减少继发因素的接触，降低HTG-AP的发生率。

3.2 停用HTG不良反应药物，尽快给予降脂药物

据报道，在已知的100多种与AP发生相关的药物中，有24种与HTG-AP有关，如异丙酚、类固醇等[26-27]。HTG患者应谨慎使用相关药物，定期检测TG水平，可使用他汀类、贝特类来降低TG浓度，降低胰腺炎风险[8]。然而何时启用降TG药物、使用药物预防AP的TG目标浓度应定至多少，目前尚无明确指南可以借鉴[28]。

3.3 关注特殊人群

特殊人群包括孕妇、内分泌疾病患者及基因缺陷患者。妊娠期易发生HTG-AP（48% ~ 50%）[29]，且与遗传密切相关，严重时可导致孕妇和胎儿死亡，因此需给予重点关注。因孕妇不能使用贝特类和他汀类药物，可选择Ω-3脂肪酸进行TG干预[30]。内分泌疾病患者主要是指糖尿病患者，此类患者TG水平更高，AP发病率也高，为非糖尿病患者的2倍[31]，应对其进行重点关注并给予相应干预措施。因HTG-AP多与遗传相关，可对怀疑家族遗传患者进行基因测序，进而对HTG-AP进行一级预防[23]，因其价格昂贵，多用于年龄较小的患者。

4 HTG-AP的治疗

目前还没有公认的治疗指南。HTG-AP治疗主要分为基础治疗和针对HTG的特异性治疗。HTG-AP的基础治疗与其他病因AP相同。包括镇痛、禁食、抑酸、抑酶、补液等[19]。特异性治疗以降低TG为主，主要包括以下几个方面：

4.1 饮食调整

控制营养素比例，降低TG水平对HTG-AP患者尤为重要，患者需将碳水摄入量控制在总能量的50% ~ 60%，脂肪摄入控制在7% ~ 15%，同时增加纤维素占比[3, 32]。为了在降低TG的同时提供足够的能量，可适当进行中链TG摄入，增加饱腹感，提高患者依从性[3]。同时需减少酒精摄入，因为酒精不仅会诱发HTG，还是AP的独立危险因素[32]。

4.2 药物治疗

主要分为HTG药物治疗及住院药物治疗。针对HTG进行特异性治疗的药物主要有贝特类、他汀类、烟酸等。贝特类是一线治疗药物，但有可能会导致胆结石[30]。他汀类药物是治疗HTG的基石，但在临床中发现它可能会存在胰腺炎风险[33]。然而在动物模型实验中，他汀类药物对减轻AP能起到有效作用[33]。接受他汀类及贝特类药物治疗时应定期检查肌酐水平；具有糖尿病或痛风病史的患者在使用烟酸时，则应密切监测血糖、糖

化血红蛋白和尿酸水平[34]。

住院药物主要包括胰岛素和肝素。肝素可促进脂蛋白脂肪酶(LPL)释放,从而降低TG浓度;但长期输注肝素会耗尽细胞表面的LPL,使TG浓度再次升高,肝素的使用还有可能增加胰腺出血风险[3],因此目前对于肝素的使用仍存在争议。使用胰岛素治疗HTG-AP患者需进行各项指标的严密监测,以预防并发症[3]。

4.3 血浆置换

血浆置换可降低TG浓度,且有可能减轻腹痛,一般仅对患者进行单次血浆置换[3]。对于LPL活性明显降低的患者可考虑血浆置换[8]。血浆置换较为昂贵,还存在技术不统一的问题,具有一定风险;其有效性也值得怀疑,目前的部分研究表示血清TG浓度降低的时间和血浆置换没有任何显著关联[35];对保守治疗患者进行回顾性分析,发现严重HTG-AP患者仅接受保守治疗即可改善自身状况[36]。此外,如果仅采取血浆置换而不对患者根本病因进行处理,TG水平会迅速反弹。同时血浆置换也不能降低HTG-AP的发病率和死亡率[37]。美国胰腺炎协会(ASFA)指南将HTG-AP患者的血浆置换治疗推荐等级定为2C级(弱推荐)[22]。

4.4 血脂监测

长期自我血脂监测有助于总结个人对饮食的TG反应并做出相应调节,提高患者依从性[38]。

4.5 基因治疗

基因治疗目前处于起步阶段,主要通过使用反义寡核苷酸、siRNA、腺病毒注射等手段影响基因表达,继而影响TG浓度。基因治疗特异性强,且有可能提升治疗药物的疗效[39],但暂时仅用于特定突变的HTG-AP。阿利泼金是欧洲药品管理局首次(2013年)批准的基因治疗药物,用于治疗LDL缺乏,其原理为通过腺病毒将产生脂肪酶的基因注入患者骨骼肌,但因其需要多次肌肉注射,且价格昂贵,存在注射部位反应及血小板减少等不良反应,阿利泼金并未得到大规模使用就已退市[40]。2019,欧洲药品管理局批准针对APOC3的第二代反义寡核苷酸药物Volanesorsen上市,允许其有条件使用于家族性乳糜微粒血症综合征[41]。同时,针对MTP、CETP、ANGPTL、PSCK9等缺陷的药物也在开发中,但其使用方式复杂、稳定性不佳、副作用多、存在一定脱靶率、价格昂贵等问题尚未解决[38]。

5 小结与启示

HTG-AP因其预测、评估、预后等问题尚无统一定论而备受关注。在预测方面,哪些HTG会发展为AP、空腹还是餐后TG水平能够更好地预测AP发生[8]尚无统一答案。在临床评估方面,HTG-AP患者淀粉酶水平不能作为反映HTG-AP严重程度的敏感生物标志物,而近年来兴起的代谢组学与生信分析的发展也许可以为寻找合适的标志物提供参考。在预后方面,有研究认为AP患者血清TG升高与持续性器官衰竭具有独立相关性且成比例相关[42]。HTG在长期随访中是否会诱发慢性胰腺炎(chronic pancreatitis,CP)仍存在争议,但有许多研究认为二者具有一定相关性[22]。

发生AP的新冠病例也引起人们的广泛关注,但因已有研究的各项标准各不相同,所以尚未形成统一观点。诊断方面,COVID-19与AP的症状交叉必然会给诊断带来困难,COVID-19重症患者淀粉酶值升高往往不是胰腺炎的指征,而更可能是休克或危重疾病的非特异性表现[43],因此不能仅通过生化结果来诊断COVID-19感染者是否患有AP,还需结合影像学检查和相关临床评估。从治疗上来看,AP病史患者可能更容易感染COVID-19,在治疗同时要做好防护[44];对有AP病史或患有HTG的COVID-19感染患者,需要注意减少异丙酚和利托那韦等药品的使用,避免TG升高[45]。新冠肺炎引起的就医模式的改变也不容忽视,需要对HTG-AP患者进行更严格的远程医疗随访和教育,使其维持良好的生活方式;同时采取更好的措施,例如在线问诊,以确保这些患者获得有效的药物及治疗[46]。

综上所述,HTG-AP的临床相关问题虽有一定进展,但仍有许多基本问题尚未达成共识,或许未来需要更多的研究来探索相关问题。

(利益冲突:无)

参 考 文 献

[1] 路国涛, 魏梅, 李维勤. 高甘油三酯血症性急性胰腺炎的研究进展[J]. 中华检验医学杂志, 2020, 43(3): 336-340.
[2] 杜奕奇. 2019年版《中国急性胰腺炎诊治指南》解读[J]. 医学研究生学报, 2020, 33(3): 234-237.
[3] VALDIVIELSO P, RAMÍREZ-BUENO A, EWALD N. Current knowledge of hypertriglyceridemic pancreatitis[J]. Eur J Intern Med, 2014, 25(8): 689-694.
[4] DE PRETIS N, AMODIO A, FRULLONI L. Hypertriglyceridemic pancreatitis: epidemiology, pathophysiology and clinical management[J]. United European Gastroenterol J, 2018, 6(5): 649-655.
[5] EWALD N, HARDT PD, KLOER HU. Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis: presentation and management[J]. Curr Opin Lipidol, 2009, 20(6): 497-504.
[6] CARR RA, REJOWSKI BJ, COTE GA, *et al*. Systematic review of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: a more virulent etiology?[J]. Pancreatology, 2016, 16(4): 469-476.
[7] 李新, 晁康, 姚佳燕, 等. 高脂血症性急性胰腺炎的临床特点分析[J]. 中华胰腺病杂志, 2014, 14(1): 43-45.
[8] SIMHA V. Management of hypertriglyceridemia[J]. BMJ, 2020, 371: m3109.
[9] YANG F, WANG Y, STERNFELD L, *et al*. The role of free fatty acids, pancreatic lipase and Ca^{2+} signalling in injury of isolated acinar cells and pancreatitis model in lipoprotein lipase-deficient mice[J]. Acta Physiol (Oxf), 2009, 195(1): 13-28.
[10] MAYERLE J, SENDLER M, HEGYI E, *et al*. Genetics, cell

biology, and pathophysiology of pancreatitis[J]. Gastroenterology, 2019, 156(7): 1951-1968.e1.
[11] YAN MX, LI YQ, MENG M, *et al*. Long-term high-fat diet induces pancreatic injuries via pancreatic microcirculatory disturbances and oxidative stress in rats with hyperlipidemia[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2006, 347(1): 192-199.
[12] TANG MC, HU GY, ZHAO Y, *et al*. A serum metabolomic investigation on lipoprotein lipase-deficient mice with hyperlipidemic pancreatitis using gas chromatography/mass spectrometry[J]. Biomed Rep, 2013, 1(3): 469-473.
[13] MEI QX, ZENG Y, HUANG CL, *et al*. Rapamycin alleviates hypertriglyceridemia-related acute pancreatitis via restoring autophagy flux and inhibiting endoplasmic reticulum stress[J]. Inflammation, 2020, 43(4): 1510-1523.
[14] HUANG CL, CHEN J, WANG JJ, *et al*. Dysbiosis of intestinal microbiota and decreased antimicrobial peptide level in Paneth cells during hypertriglyceridemia-related acute necrotizing pancreatitis in rats[J]. Front Microbiol, 2017, 8: 776.
[15] SONG XX, LIU J, KUANG FM, *et al*. PDK4 dictates metabolic resistance to ferroptosis by suppressing pyruvate oxidation and fatty acid synthesis[J]. Cell Rep, 2021, 34(8): 108767.
[16] 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[J]. 中华胰腺病杂志, 2020, 20(3): 165-172.
[17] LEE PJ, PAPACHRISTOU GI. New insights into acute pancreatitis[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019, 16(8): 479-496.
[18] PEDERSEN SB, LANGSTED A, NORDESTGAARD BG. Nonfasting mild-to-moderate hypertriglyceridemia and risk of acute pancreatitis[J]. JAMA Intern Med, 2016, 176(12): 1834-1842.
[19] 杜奕奇, 陈其奎, 李宏宇, 等. 中国急性胰腺炎诊治指南(2019年, 沈阳)[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(12): 2706-2711.
[20] CHEN YZ, KE L, MENG L, *et al*. Endothelial markers are associated with pancreatic necrosis and overall prognosis in acute pancreatitis: a preliminary cohort study[J]. Pancreatology, 2017, 17(1): 45-50.
[21] ZHU Y, PAN XL, ZENG H, *et al*. A study on the etiology, severity, and mortality of 3260 patients with acute pancreatitis according to the revised Atlanta classification in Jiangxi, China over an 8-Year period[J]. Pancreas, 2017, 46(4): 504-509.
[22] SCHERER J, SINGH VP, PITCHUMONI CS, *et al*. Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis: an update[J]. J Clin Gastroenterol, 2014, 48(3): 195-203.
[23] FAGHIH M, SINGH VK. Do elevated triglycerides truly trigger acute pancreatitis?[J]. Dig Dis Sci, 2019, 64(3): 616-618.
[24] MACH F, BAIGENT C, CATAPANO AL, *et al*. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk[J]. Eur Heart J, 2020, 41(1): 111-188.
[25] MILLER M, STONE NJ, BALLANTYNE C, *et al*. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association[J]. Circulation, 2011, 123(20): 2292-2333.
[26] ELKHOULY MA, SALAZAR MJ, Simons-Linares CR. Hypertriglyceridemia-associated drug-induced acute pancreatitis[J]. Pancreas, 2019, 48(1): 22-35.
[27] SUBRAMANIAM S, ZELL JA, KUNZ PL. Everolimus causing severe hypertriglyceridemia and acute pancreatitis[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2013, 11(1): 5-9.
[28] HANSEN SEJ, MADSEN CM, VARBO A, *et al*. Low-grade inflammation in the association between mild-to-moderate hypertriglyceridemia and risk of acute pancreatitis: a study of more than 115000 individuals from the general population[J]. Clin Chem, 2019, 65(2): 321-332.
[29] HUANG CL, LIU J, LU YY, *et al*. Clinical features and treatment of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis during pregnancy: a retrospective study[J]. J Clin Apher, 2016, 31(6): 571-578.
[30] ADIAMAH A, PSALTIS E, CROOK M, *et al*. A systematic review of the epidemiology, pathophysiology and current management of hyperlipidaemic pancreatitis[J]. Clin Nutr, 2018, 37(6 Pt A): 1810-1822.
[31] ZAFRIR B, SALIBA W, JUBRAN A, *et al*. Severe hypertriglyceridemia-related pancreatitis: characteristics and predictors of recurrence[J]. Pancreas, 2019, 48(2): 182-186.
[32] JO SI, CHANG JH, KIM TH, *et al*. Subsets associated with developing acute pancreatitis in patients with severe hypertriglyceridemia and the severity of pancreatitis[J]. Pancreatology, 2019, 19(6): 795-800.
[33] 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.
[34] WATTS GF, OOI EMM, CHAN DC. Demystifying the management of hypertriglyceridaemia[J]. Nat Rev Cardiol, 2013, 10(11): 648-661.
[35] MIYAMOTO K, HORIBE M, SANUI M, *et al*. Plasmapheresis therapy has no triglyceride-lowering effect in patients with hypertriglyceridemic pancreatitis[J]. Intensive Care Med, 2017, 42(6): 949-951.
[36] BERBERICH AJ, ZIADA A, ZOU GY, *et al*. Conservative management in hypertriglyceridemia-associated pancreatitis[J]. J Intern Med, 2019, 286(6): 644-650.
[37] LAUFS U, PARHOFER KG, GINSBERG HN, *et al*. Clinical review on triglycerides[J]. Eur Heart J, 2020, 41(1): 99-109c.
[38] HAUENSCHILD A, EWALD N, SCHNELL-KRETSCHMER H, *et al*. Successful long-term treatment of severe hypertriglyceridemia by feedback control with lipid self-monitoring[J]. Ann Nutr Metab, 2008, 52(3): 215-220.
[39] NORDESTGAARD BG, NICHOLLS SJ, LANGSTED A, *et al*. Advances in lipid-lowering therapy through gene-silencing technologies[J]. Nat Rev Cardiol, 2018, 15(5): 261-272.
[40] SAHEBKAR A, CHEW GT, WATTS GF. Recent advances in pharmacotherapy for hypertriglyceridemia[J]. Prog Lipid Res, 2014, 56: 47-66.
[41] PAIK J, DUGGAN S. Volanesorsen: first global approval[J]. Drugs, 2019, 79(12): 1349-1354.
[42] NAWAZ H, KOUTROUMPAKIS E, EASLER J, *et al*. Elevated serum triglycerides are independently associated with persistent organ failure in acute pancreatitis[J]. Am J Gastroenterol, 2015, 110(10): 1497-1503.
[43] STEPHENS JR, WONG JLC, BROOMHEAD R, *et al*. Raised serum amylase in patients with COVID-19 may not be associated with pancreatitis[J]. Br J Surg, 2021, 108(4): e152-e153.
[44] GUBATAN J, LEVITTE S, PATEL A, *et al*. Prevalence, risk factors and clinical outcomes of COVID-19 in patients with a history of pancreatitis in Northern California[J]. Gut, 2021, 70(2): 440-441.
[45] JUHÁSZ MF, OCSKAY K, KISS S, *et al*. Insufficient etiological workup of COVID-19-associated acute pancreatitis: a systematic review[J]. World J Gastroenterol, 2020, 26(40): 6270-6278.
[46] KAYIKCIOGLU M, TOKGOZOGLU L, TUNCEL OK, *et al*. Negative impact of COVID-19 pandemic on the lifestyle and management of patients with homozygous familial hypercholesterolemia[J]. J Clin Lipidol, 2020, 14(6): 751-755.

(2021-09-09 收稿;2021-11-12修回)