消化系统疾病

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.000934

高脂血症性胰腺炎行血液净化时机选择

邱竹箐，高 青
（重庆医科大学附属第一医院消化内科，重庆 400016）

【摘 要】**目的**：研究在对高脂血症性胰腺炎（hyperlipidemic pancreatitis，HLP）常规治疗基础上，采用联合血液灌流（hemoperfusion，HP）和持续静脉-静脉血液滤过（continuous veno-venous hemofiltration，CVVH）治疗的时机选择。**方法**：回顾性分析 2011 年 1 月至 2014 年 3 月符合 HLP 诊断的 46 例患者的临床资料，按从起病到接受血液净化治疗的时间分为 3 组：A 组 11 例，从起病至开始行血液净化治疗时间在 4 h 之内；B 组 29 例，时间在 4~72 h 内；C 组 6 例，时间在 72~120 h 内。并记录治疗前后急性生理和慢性健康状况（acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ，APACHEⅡ）评分、C-反应蛋白（C-reactive protein，CRP）、血细胞比容（haematocrit，Hct）、甘油三酯（triglyceride，TG）、总胆固醇（total cholesterol，TC）、血肌酐（serum creatinine，SCr）、血丙氨酸转氨酶（alanine aminotransferase，ALT）、氧合指数（PaO_2/FiO_2）以及各组平均住院时间。**结果**：A、B、C 3 组性别、年龄构成均衡，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。A、B 组经治疗后 APACHE Ⅱ评分、CRP、Hct、TG、TC、SCr、ALT 均下降（$P<0.05$），PaO_2/FiO_2 均升高（$P<0.05$），C 组治疗前后指标的变化无统计学意义（$P>0.05$），其中 B 组 APACHE Ⅱ评分、CRP、SCr、ALT 及 PaO_2/FiO_2 变化尤为明显，而 Hct、TG、TC 治疗前后比较差异无统计学意义（$P>0.05$），提示早期 HP 联合 CVVH 能有效降低血脂浓度、减轻全身炎症反应及改善早期并发症，4~72 h 是全身炎症的高峰时间段，是 HP 联合 CVVH 治疗的最佳时机。3 组中 B 组平均住院时间最短（$P<0.05$）。**结论**：对于 HLP 的患者，除常规治疗外，应在起病后 4~72 h 内及时行 HP+CVVH 治疗。

【关键词】高脂血症性；净化；时机
【中图分类号】R576 【文献标志码】A 【收稿日期】2015-11-09

Selection of appropriate period of blood purification for patients with hyperlipidemic pancreatitis

Qiu Zhuqing, Gao Qing
(*Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University*)

【Abstract】***Objective***: To select the appropriate period of treatment for patients with hyperlipidemic pancreatitis (HLP) based on conventional therapy with hemoperfusion and continuous veno-venous hemofiltration. ***Methods***: A retrospective study was performed on the clinical data of 49 HLP patients between January 2011 and March 2014. All included patients were divided into 3 groups based on the time they start to receive the blood purification. Eleven patients in group A began CBP treatment within 4 hours after disease onset. Group B containes 29 cases undergoing CBP treatment between 72 hours and 120 hours. Six patients in group C underwent CBP treatment after 120 hours. Acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ (APACHEII)score, C-reactive protein (CRP), hematocrit (Hct), triglyceride (TG), total cholesterol (TC), serum creatinine (SCr), alanine aminotransferase (ALT), PaO_2/FiO_2 and average length of stay were observed and recorded before and after treatment. ***Results***: After treatment, APACHE Ⅱ score, CRP, Hct, TG, TC, SCr, ALT of group A and group B were decreased, and PaO_2/FiO_2 of group A and group B were elevated; but there was no statistical significant difference in above indexes before and after treatment in group C ($P>0.05$). APACHE Ⅱ score, CRP, SCr, ALT, PaO_2/FiO_2 were changed more significantly in group B, while no difference in Hct, TG and TC was observed between group A and group B ($P>0.05$) after treatment, which shows that undergoing HP and CVVH in the early stage can effectively decrease blood lipid level and relief systemic inflammatory response. Peak period of systemic inflammatory response was between 4 hours and 72 hours. As to average length of stay, group B was the shortest. ***Conclusion***: Except the conventional is necessary to start HP and CVVH treatment between 4~72 hours after disease onset for HLP patients.

【Key words】hyperlipidemic; purification; period

作者介绍：邱竹箐，Email：794699708@qq.com，
研究方向：胰腺炎血液净化治疗。
通信作者：高 青，Email：981051852@qq.com。

优先出版：http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20160513.0939.014.html
（2016-05-13）

急性胰腺炎(acute pancreatitis,AP)是临床上最常见的急重症之一。随着人们生活方式以及饮食结构的改变,高脂血症性胰腺炎(hyperlipidemic pancreatitis,HLP)所占 AP 的比例逐渐增高,已是中青年男性 AP 患者的重要原因[1],由于 HLP 病情发展迅速,极易导致多器官功能衰竭,并具有显著的复发趋势[2],已引起临床上的重点关注。目前对 HLP 尚无有效的治疗方法,在规范化治疗 HLP 基础上,再结合早期降低血脂的方法,其疗效报道也不一致[3]。有研究认为:采用联合血液灌流(hemoperfusion,HP)联合持续静脉-静脉血液滤过(continuous veno-venous hemofiltration,CVVH) 能有效清除甘油三酯(triglyceride,TG)以及炎症因子,减轻体内脏器损伤,提高病人生存率[4],但对血液净化治疗介入的时机、疗程等方面仍存在较多的分歧。本研究主要目的是探究常规治疗联合 HP+CVVH 治疗 HLP 的时机选择,为有效治疗 HLP 提供一些临床上的依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析重庆医科大学附属第一医院 2011 年 1 月至 2014 年 3 月住院的 HLP 患者 46 例,其中男性 29 例,女性17 例,年龄 23~75 岁,平均(48.6±9.8)岁,并符合以下诊断标准[4]:(1)根据临床表现、实验室检查、影像学改变确诊为 AP;(2)TG≥11.3 mmol/L 或 TG 为 5.65~11.3 mmol/L,伴有血清乳糜样改变,并排除引起 AP 的其他因素(如胆道结石、药物等)。所有患者均给予禁食、抗感染、抑制胰腺外分泌、肠外营养支持等对症治疗,在此基础上参照谢红浪、Ronco 等[5-7]的临床研究,把患者按照起病到接受血液净化治疗的时间分为 3 组:A 组 11 例,从起病到开始行血液净化治疗时间在4 h 之内;B 组 29 例,时间在 4~72 h 内;C 组 6 例,时间在72~120 h内。各组性别、年龄构成均衡,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

所有患者均在常规治疗基础上建立临时性血管通路,46 例患者均为股静脉置管。HP+CVVH 治疗方案:3 组病人采用大孔径 HA-330 型血液灌流器先行 HP 治疗,血流量为 200~250 ml/min,治疗时间控制在 120 min。HP 后予以 BM25 行 CVVH 治疗,超滤量需要根据患者容量指标进行调整,治疗时间视病人情况而定,置换液用 port 配方,采用低分子肝素抗凝,置换液钾、钙的浓度根据生化结果随时调整,滤器根据使用情况 10~14 h 更换 1 次。以腹部症状和体征消失或心率下降至 90 次/min、呼吸频率下降至 20 次/min 或 TG 低于 5.65 mmol/L 作为血液净化治疗停止的参考标准。

1.3 检测指标与方法

记录患者行血液净化治疗前、后的急性生理和慢性健康状况(acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ,APACHE Ⅱ)评分、C-反应蛋白(C-reactive protein,CRP)、血细胞比容(haematocrit,Hct)、总胆固醇(total cholesterol,TC)、甘油三酯(triglyceride,TG)、血肌酐(serum creatinine,SCr)、血丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase,ALT)、氧合指数(PaO_2/FiO_2)及住院时间。

1.4 统计学处理

应用 SPSS 19.0 统计软件进行处理,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,3 组组间数据比较采用单因素方差分析,3 组数据治疗前与治疗后比较采用配对 t 检验,2 组治疗后数据比较采用成组设计 t 检验,检验水准 $\alpha=0.05$。

2 结 果

2.1 3 组 APACHE Ⅱ 评分、CRP、Hct 及 TC、TG 比较

治疗前,3 组组间 APACHE Ⅱ评分、CRP、Hct 及 TC、TG 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。从表 1 中显示:(1)治疗前后,A 组和 B 组 APACHE Ⅱ评分、CRP 值相比,差异有统计学意义($P<0.05$),B 组变化尤为明显,提示从起病到开始行血液净化治疗时间控制在 4~72 h 内对改善 APACHE Ⅱ评分、降低 CRP 值最理想。(2)A、B 组 Hct 值经治疗后也下降($P<0.05$),但 A、B 2 组间比较 $P>0.05$,提示对于缓解血液浓缩现象,72 h 内都有效。(3)A、B 组患者经治疗后 TC、TG 均下降

表 1 3 组患者治疗前后相关炎性指标、预后指标及血脂水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab. 1 inflammatory,prognosis and serum lipid level among three groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

组别	时间点	APACHE Ⅱ	CRP(mg/L)	Hct(%)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)
A 组	治疗前	8.36±4.08	37.22±26.06	42.95±7.26	10.13±4.47	16.19±4.43
	治疗后	4.91±2.95[a]	13.53±13.09[a]	36.86±5.65[a]	5.56±2.39[a]	5.16±2.47[a]
B 组	治疗前	6.34±2.84	36.07±29.69	42.24±6.79	12.60±3.70	21.96±14.08
	治疗后	3.52±1.35[bc]	6.36±8.48[bc]	34.97±4.89[ac]	5.99±2.07[ac]	5.49±3.40[ac]
C 组	治疗前	7.50±3.73	48.24±45.24	46.70±10.64	12.67±3.43	18.59±5.20
	治疗后	5.83±2.86[d]	39.75±36.86[d]	45.56±11.05[d]	9.69±1.38[d]	12.97±3.84[d]

注:a,与治疗前比较 $P<0.05$;b:与治疗前比较 $P<0.01$;c:A、B 组间比较 $P<0.05$;d:与治疗前比较 $P>0.05$

（$P<0.05$），组间比较差异无统计学意义（$P>0.05$），提示在 72 h 内开始行血液净化治疗对于降低 TC、TG 都有效。（4）C 组 APACHE Ⅱ评分、CRP、Hct 及 TC、TG 值治疗前后差异均无统计学意义（$P>0.05$）。

2.2 3 组早期并发症指标（SCr、ALT、PaO_2/FiO_2）比较

治疗前，3 组组间 SCr、ALT、PaO_2/FiO_2 比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。从表 2 中显示：（1）治疗前后，A 组和 B 组 SCr、ALT、PaO_2/FiO_2 值相比，差异有统计学意义（$P<0.05$），B 组变化尤为明显，提示从起病到开始行血液净化治疗时间控制在 4~72 h 内对改善 HLP 早期出现的多器官功能衰竭最理想。（2）C 组 SCr、ALT、PaO_2/FiO_2 治疗前后差异均无统计学意义（$P>0.05$）。

表 2 3 组患者治疗前后 SCr、ALT、PaO_2/FiO_2 比较（$\bar{x}\pm s$）

Tab.2 SCr, ALT, PaO_2/FiO_2 among three groups before and after treatment（$\bar{x}\pm s$）

组别	时间点	SCr（μmol/L）	ALT（U/L）	PaO_2/FiO_2（mmHg）
A 组	治疗前	214.19 ± 85.28	86.05 ± 34.70	230.00 ± 67.70
	治疗后	147.27 ± 59.55[a]	61.17 ± 18.10[a]	278.64 ± 24.98[a]
B 组	治疗前	209.48 ± 95.47	94.37 ± 35.20	239.59 ± 49.72
	治疗后	109.69 ± 43.63[bc]	49.51 ± 13.53[bc]	304.14 ± 28.42[bc]
C 组	治疗前	209.67 ± 70.44	91.82 ± 24.03	218.50 ± 48.71
	治疗后	169.48 ± 24.90[d]	69.58 ± 13.20[d]	248.17 ± 41.41[d]

注：a，与治疗前比较 $P<0.05$；b：与治疗前比较 $P<0.01$；c：A、B 组间比较 $P<0.05$；d：与治疗前比较 $P>0.05$

2.3 3 组平均住院时间比较

平均住院时间能间接反应 HLP 远期并发症的情况。从表 3 中显示：3 组中 B 组平均住院时间最短，其与 A、C 组比较，差异均有统计学意义（$P<0.05$），而 A、C 组间比较 $P>0.05$，提示从起病到开始行 HP+CVVH 治疗时间控制在 4~72 h 内对缩短平均住院时间最佳。

表 3 3 组患者平均住院时间比较（$\bar{x}\pm s$）

Tab.3 average length of stay among three groups（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	平均住院天数（d）
A 组	11	31.09 ± 33.30
B 组	29	17.50 ± 6.77[a]
C 组	6	20.83 ± 9.06[bc]

注：a，A、B 组组间比较 $P<0.05$；b：B、C 组组间比较 $P<0.05$；c：A、C 组组间比较 $P>0.05$；d：与治疗前比较 $P>0.05$

3 讨 论

高脂血症是引起 AP 的重要病因，HLP 在我国发病率逐年增高，国内报道其发病率占 AP 发病率的 12%以上。现认为 HLP 的发生与血中 TG 密切相关，而与低密度脂蛋白（low density lipoprotein，LDL）和 TC 关系不大[8]，其发病机制可能涉及以下方面[9-11]：（1）游离脂肪酸（free fatty acid，FFA）的直接损伤作用：在胰腺内以及胰腺周围大量聚集的 TG 被胰腺分泌的胰脂肪酶水解后产生高浓度的 FFA，从而直接对胰腺腺泡细胞和胰腺毛细血管产生毒性损伤，引起相关组织的破坏。（2）胰腺内微循环障碍：大量游离的 FFA 和循环中的乳糜微粒堆积在胰腺毛细血管床内导致毛细血管堵塞，从而引起胰腺缺血以及酸中毒，诱发全身炎症反应，进一步加重了胰腺组织的坏死。（3）加速胰蛋白酶原激活：胰腺内及胰腺周围的大量 FFA 还可以诱发酸中毒从而激活胰蛋白酶原，加重了胰腺组织的自身消化和损害。（4）HLP 的发生还可能与基因突变有关，是有多因素、多基因的参与。

由于 HLP 是临床常见的急腹症，起病急、进展快，合理有效的治疗显得尤为重要。近年采用血液净化治疗 HLP 已经获得一定临床疗效，但对何时开始行血液净化治疗仍有争论。有研究认为：一旦诊断为 AP，出现发热、呼吸急促、血氧分压降低、心率加快、血压偏低、腹胀等症状时就应该开始血液净化治疗。也有作者指出，AP 临床符合 SIRS 四条标准时可以开始行血液净化治疗。根据多数作者的经验，通常在 AP 发病不超过 5 d 时开始行血液净化治疗预后较好。因此，正确的选择 HLP 患者行血液净化治疗是有效治疗的前提，但选择适宜的治疗时机更是治疗成功的关键。

HLP 的治疗关键在于迅速降低 TG 水平和清除体内的炎症因子，采用 HP 联合 CVVH 能有效的清除 TG 以及炎症因子，是 HLP 的理想治疗方案。本研究结果显示：（1）从起病到开始行 HP+CVVH 治疗时间控制在 4~72 h 内对改善 APACHE Ⅱ评分，降低 CRP、SCr、ALT、PaO_2/FiO_2 值及平均住院天数最有效。APACHE Ⅱ评分在任何时期都可以判断 HLP 病情的严重程度，CRP 是炎症反应活动度的有效指标，SCr、ALT、PaO_2/FiO_2 则分别用于评估肾脏、肝脏及肺功能，平均住院天数也在一定程度上反映了疾病缓解的情况及预后。由此可见，在 4~72 h 内 HP+CVVH 治疗对控制炎症反应、HLP 早期多器官功能衰竭并发症以及改善预后最理想。分析其原因，HLP 患者体内大量游离的 FFA 及随后 SIRS 产

生大量炎性因子引起的连锁反应是病情加重的中心环节。而病程早期，胰腺内及胰腺周围大量聚集的 TG 未被完全水解成 FFA，且全身多种细胞因子及黏附分子等炎性介质的释放并未达到顶峰，未完全触发连锁反应，此时行血液净化治疗不能有效地纠正患者体内可能出现的酸碱紊乱以及之后会过度生成的促炎和抗炎细胞因子，故对于恢复免疫调节和改善肺、肾、肝脏等系统的功能并不是非常理想。而发病 72 h 后，HLP 病情已进展到 MODS 不可逆转的状况，此时行 HP+CVVH 治疗仅能维持患者的生存时间，耗费了大量的医疗资源。(2)当 HLP 发生时，活化的胰酶和大量的血管活性物质使毛细血管通透性增高，大量血浆从血管内渗至细胞间隙造成血浆成分大量丢失，血液浓缩，可造成胰腺的灌注减少，局部缺血和坏死。Hct 作为反映血液浓缩、全血黏度变化的重要指标，与疾病严重程度成正比，是判断 HLP 预后的有效指标[12]。选择 HP+CVVH 治疗，能有效清除炎性因子，减轻全身炎症反应，使渗出到组织间隙和腹膜外的体液开始回输入血液，出现血液稀释，并及时纠正血液浓缩状态，改善胰腺和全身器官的微循环，保护胰腺及各脏器功能。故通过降低 Hct 能缓解血液浓缩，从而促进 HLP 患者病情恢复。本研究显示，在起病 72 h 内行 HP+CVVH 治疗均能有效降低 Hct。(3)发病时，胰腺内及周围大量聚集的 TG 是 HLP 发病的重要原因。起病 72 h 内行血液净化治疗均可降低 TG、TC。综上所述，72 h 内适应的行 HP+CVVH 治疗均能有效的降低 Hct 及 TC、TG，而在 4~72 h 内对于改善 APACHE Ⅱ 评分、CRP、SCr、ALT、PaO_2/FiO_2 及缩短住院时间效果最好，更有利于缓解患者长久住院所带来的焦虑等一系列心理问题，促进患者尽早康复。因此，对于 HLP 的病人，在起病 4~72 h 内，在常规治疗的基础上联合 HP+CVVH，能有效降低血 TG水平，阻断全身炎症反应，缓解 HLP 早期并发症，降低患者的住院天数，有效的提高 HLP 的临床疗效，改善患者预后。

本研究属于回顾性分析，由于在临床实际工作中，HLP 患者发病急、进展快，常伴有重症倾向，入院时多积极采用血液净化治疗以防止病情进一步恶化，导致能纳入 C 组的病例数较少；HLP 的全身炎症反应达到高峰多在发病后 48~72 h 之间，早期临床表现危重者较少，因此 A 组的病例也受到局限，有待今后进一步积累资料。

参 考 文 献

[1] Bumbasirevic V, Radenkovic D, Jankovic Z, et al. Severe acute pancreatitis: overall and early versus late mortality in intensive care units [J]. Pancreas, 2009, 38(2): 122-125.

[2] Huang YX, Jia L, Jiang SM, et al. Incidence and clinical features of hyperlipidemic acute pancreatitis from Guangdong[J]. Pancreas, 2014, 43(4): 548-552.

[3] 王春友，李 非，赵玉沛，等.急性胰腺炎诊治指南(2014)[J]. 中国实用外科杂志，2015，35(1)：4-7.

[4] Li MQ, Shi ZX, Xu JY, et al. Hemodia ltration combined with resin-mediated absorption as a therapy for hyperlipidemic acute pancreatitis [J]. Cell Biochem Biophys, 2014, 69(3): 699-702.

[5] 谢红浪，季大玺，龚德华，等. 应用 CVVH 治疗重症急性胰腺炎[J].肾脏病与透析肾移植杂志，2000，9(6)：510-515.

[6] Ronco C, Bellomo R, Homel P, et al. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomized trial[J]. Lancet, 2000, 356(9223): 26-30.

[7] 王质刚. 血液净化时机的选择[J]. 实用医院临床杂志，2005，2(1)：5-7.

[8] Chang YT, Chang MC, Tung CC, et al. Distinctive roles of unsaturated and saturated fatty acids in hyperlipidemic pancreatitis[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(32): 9534-9543.

[9] Chang YT, Chang MC, Su TC, et al. Lipoprotein lipase mutation S447X associated with pancreatic calcification and steatorrhea in hyperlipidemic pancreatitis [J]. J Clin Gastroenterol, 2009, 43(6): 591-596.

[10] Zhang W, Zhao Y, zeng Y, et al. Hypeflipidemic versus normal-lipid acute necrotic pancreatitis: proteomic analysis using an animal model[J]. Pancreas, 2012, 41(2): 317-322.

[11] Gan SI, Edwards AL, Symonds CJ, et al. Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis: A case-based review[J]. World J Gastroenterol, 2006, 12(44): 7197-7202.

[12] Gan SI, Romagnuolo J. Admission hematocrit: a simple, useful and early predictor of severe pancreatitis[J]. Dig Dis Sci, 2004, 49(11-12): 1946-1952.

（责任编辑：张辉洁）