

血液净化在高甘油三酯血症性急性胰腺炎治疗中的应用进展

李苹菊, 杨 婧

(昆明医科大学第二附属医院消化内科 云南 昆明 650000)

【摘要】高甘油三酯血症性急性胰腺炎病情进展快、重症比例高、复发风险高。血液净化可以短期内有效清除循环中的过剩的游离脂肪酸, 下调炎症介质水平, 改善高粘血症, 维持胰腺内环境稳定, 改善患者预后, 目前已广泛应用于高脂血症性胰腺炎的治疗中。本文总结血液净化在高甘油三酯血症性急性胰腺炎治疗中的应用进展。

【关键词】综述; 高甘油三酯血症; 胰腺炎; 血浆置换; 血液灌流; 连续性血液净化

【中图分类号】R657.5

【文献标识码】A

【文章编号】2095-1752 (2024) 01-0026-04

Progress in the use of blood purification in hypertriglyceridaemia acute pancreatitis

LI Pingju, YANG Jing

Department of Gastroenterology, Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650000, China

【Abstract】Hypertriglyceridaemia acute pancreatitis progresses rapidly, exhibits a high severity rate, and poses a significant risk of recurrence. Blood purification can effectively eliminate excess circulating free fatty acids in the short term, reduce inflammatory mediators, improve hypercoagulability, maintain pancreatic homeostasis, and enhance patient prognosis. Currently, it is widely used in the treatment of hypertriglyceridemia-induced pancreatitis. This paper summarizes the advancements in the application of blood purification in the treatment of hypertriglyceridemi acute pancreatitis.

【Key words】Review; Hypertriglyceridaemia; Pancreatitis; Plasma exchange; Hemoperfusion; Continuous renal replacement therapy

高甘油三酯血症性急性胰腺炎 (hypertriglyceridemic acute pancreatitis, HTG-AP) 是在诊断为急性胰腺炎的基础上, 患者血清甘油三酯 (triglyceride, TG) ≥ 11.3 mmol/L 或 TG 5.65 ~ 11.3 mmol/L, 血清呈现乳糜状, 并除外其他病因, 如饮酒、胆道疾病、外伤、药物、遗传等公认的胰腺炎病因。近年来, 随着人们饮食结构和生活习惯改变, 高脂血症的发病率逐年升高, 已跃居我国胰腺炎的第二大病因^[1]。与其他原因引起的胰腺炎相比, HTG-AP 群体发病年龄年轻化, 复发率高, 且并发胰腺坏死、多器官功能衰竭的概率更高, 死亡风险更大^[2-3]。目前, HTG-AP 的发病机制尚未明确, 广泛接受的观点是过剩的 TG 在胰脂肪酶水解作用下产生毒性游离脂肪酸, 引起胰腺上皮及腺泡损伤。此外, 炎症反应、胰腺微循环障碍、钙离子超载、基因多态性等也是主要的致病机制。因此, 除了一般的液体支持、抗感染、止痛、抑制胰腺分泌等常规治疗外, 积极的病因控制是 HTG-AP 治疗的核心。在 HTG-AP 发病早期迅速有效地降低 TG 水平, 清除循环中富集的有毒物质有望阻断病程进展。血液净化借助体外循环装置, 能够迅速清除患者体内的毒素及累积的代谢废物, 维持胰腺内环境稳定, 在临床中已被普遍使用。本文将对血液净化在 HTG-AP 治疗中的应用进展进行综述。

1 血浆置换

HTG-AP 早期存在高水平的血清 TG, 导致循环内

产生大量的游离脂肪酸及乳糜微粒, 破坏胰腺及腺泡结构、引起高黏血症, 胰腺微循环内血液黏稠度的增加反之加重胰腺本身缺血、坏死。发病 48 h 内的血清 TG 水平与患者预后密切相关^[4]。既往研究证实, 早期甘油三酯水平是 HTG-AP 患者发生持续性器官衰竭的独立危险因素^[5]。血清 TG 水平每升高 100 mg/dL, 任一器官衰竭的风险增加 5%, 持续肾衰竭的风险增加 6%, 持续性休克增加 7%, 持续多器官衰竭风险增加 6%^[6]。因此, 发病初期有效控制血脂水平是关键。血浆置换 (plasma exchange, PE) 通过血浆滤过器, 丢弃含有毒素及致病物质的血浆, 可以彻底地清除 TG 及产生的游离脂肪酸, 避免胰腺及周围组织的持续损伤。1978 年, 血浆置换首次应用于高甘油三酯血症的治疗, 发现它在降低甘油三酯及高黏血症方面有不错的效果^[7]。Syed 等^[8] 研究结果表明, 单次血浆置换后, TG 平均降低 70.4%, 第一次置换后降脂效果最好, 可达到 89.3%。吴世浪^[9] 发现临床中早期开启血浆置换治疗可使半数的 HTG-AP 患者在 1 d 内实现 TG 水平降至 5.65 mmol/L 以下。同时, 血浆置换还可以降低胰酶水平, 清除促炎因子, 包括白细胞介素-1 (interleukin-1, IL-1)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 等, 改善全身炎症反应, 缩短患者的住院时间^[10]。对于确诊 HTG-AP 的患者, 尤其是非重症 HTG-AP 患者, 临床予积极保守治疗 (如常规治疗、胰岛素、低分子肝素、降脂药物) 24 ~ 48 h 后, 若患者 TG 仍然 > 5.65 mmol/L 或 TG 降低幅度未达 1/3,

基金项目: 昆明医科大学第二附属医院院内临床研究项目 (2020ynlc013)。

建议启动血浆置换治疗^[11]。

然而血浆置换存在过敏、感染、疾病传染及凝血因子消耗的风险,对血浆的需求大,治疗费用较高。近年来,逐渐开展了双重膜式血浆分离(double filtration plasmapheresis, DFPP)技术,弥补了PE对血浆的依赖及输注血液制品引起的不良反应。DFPP的原理是利用一级血浆分离器分离血浆及血细胞,再通过膜孔径更小的血浆成分分离器清除病理性血浆成分,而将白蛋白、水、电解质、血细胞等成分重新回输至患者体内,减少有用成分的浪费。DFPP首次治疗可将患者甘油三酯水平降低87.4%^[12]。DFPP无法清除循环内已经产生的游离脂肪酸,并且其操作复杂,需由经验丰富的临床医生指导,因此在临床的应用受到限制。有研究表明,接受血浆置换的患者在病死率、并发症发生率、入住ICU率与对照组的差异无统计学意义^[13]。但当血清TG \geq 33.9 mmol/L时,可观察到DFPP治疗组降低甘油三酯水平及APACHE II评分的优势^[14],特别当TG \geq 56.5 mmol/L时,血浆置换可以获得对HTG-AP患者有益的临床结局,包括住院周期缩短、并发症的发生率下降、复发风险降低^[15]。因此,未来需要开展随机对照研究探讨血浆置换对HTG-AP预后的确切影响。综上,血浆置换适用于初诊血脂水平极高,血浆充足、非过敏体质的HTG-AP患者,DFPP更适用于血浆资源紧缺,患者过敏及具有丰富经验的临床医师的情况。

2 血液灌流

过度释放的游离脂肪酸及胰腺自身消化所诱发的炎症介质释放,引起的炎症级联反应诱发加重胰腺及周围组织坏死,导致全身多器官功能衰竭。因此,应在全身炎症反应尚未暴发前及时清除炎症介质、细胞因子。血液灌流(hemoperfusion, HP)是借助体外循环,将患者的血液引入装有固态吸附剂的灌流器中,通过吸附剂的吸附作用,清除体内外源性和内源性的毒物,达到血液净化的目的。有研究报道单次血液灌流后TG可下降约50%,并且可以对细胞因子、中大分子炎症介质进行有效清除,缓解钙离子对胰腺组织的损伤作用,减少并发症的发生^[16-17]。蔡华忠等^[18]的前瞻性研究还发现早期血液灌流联合低分子肝素治疗可以减少多器官功能衰竭的风险。然而,使用血液灌流治疗会出现血脂、炎症因子及介质的反弹,可能需要进行多次血液净化才能获得不错的效果,建议TG降至5.65 mmol/L时停止血液灌流^[17]。血液灌流可以选择性清除脂类分子,改善高黏血症,但治疗后约9%的患者会出现低血压^[19],在治疗过程中应严密监测血压情况,调整血液灌流速度,及时补充血容量。

随着血液净化技术的发展,抗凝方案也成为挑战。高元妹等^[20]认为局部枸橼酸抗凝可能是一种更为安全的抗凝方式,未来需要在抗凝领域继续探索。目前HA-330型树脂血液灌流器在临床上应用最为广泛,其对炎症因子的吸附作用较强,因此对于早期以中大分子炎症介质、细胞因子水平升高的患者可联用HP治疗。

3 连续性血液净化

连续性血液净化(continuous blood purification, CBP)是通过滤过器和体外循环等渗、连续、缓慢地促进水、溶质的清除,对于中分子物质特别是炎症因子清除效率理想,同时具有血流动力学稳定、营养改善及维持水电解质酸碱平衡、对内环境影响小的特点。CBP是一种更符合人体生理性的血液净化方式,通过调节血液内的成分,可以为处于疾病状态的机体细胞提供一个更佳的内环境,帮助细胞修复。目前关于CBP技术的应用大多集中于重症胰腺炎,许多研究均表明CBP治疗的有效性和安全性。急性胰腺炎早期多种炎症因子激活导致胰腺坏死,其坏死的范围和程度与疾病严重程度相关。Toll样受体4(toll-like receptor 4, TLR4)是重症胰腺炎病情进展的各种炎症因子激活的始发因子,其通过信号转导途径,诱导细胞产生各种炎症介质,例如TNF- α 、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)等^[21]。Chen等^[22]发现连续血液净化治疗后TLR4丰度下降,在相同时间点连续血液净化治疗组TNF- α 、IL-6、IL-10水平明显低于内科治疗组。大容量血液滤过(high volume hemofiltration, HVHF)及连续性静脉-静脉血液滤过(continuous veno-venous hemofiltration, CVVH)是临床常用的方式。大容量血液滤过采用对流吸附技术,下调炎症介质水平,重塑机体促炎与抗炎系统平衡。罗宁等^[23]研究结果表明,早期大容量血液滤过在合并急性呼吸窘迫综合征的重症胰腺炎患者中具有优势, HVHF治疗24 h内即可降低多种炎症因子水平,并改善患者肺功能指标,缩短病程。Guo等^[24]发现CBP能调节血浆胶体渗透压,维持水盐平衡。但上述研究均没有明确连续性血液净化治疗在降低患者病死率方面的优势。Hu等^[25]基于随机对照及回顾性分层分析的结果得出, CVVH治疗可以降低重症胰腺炎患者器官衰竭的风险及病死率。He等^[26]发现连续CBP干预10 d,患者的炎症因子水平变化最为明显,病死率明显下降,临床上可以通过延长血液净化时间改善预后,且不会额外增加患者的住院费用^[27],猜测与CBP减轻器官功能损害,减少患者住院次数相关。总体来说,在重

症 HTG-AP 患者中,特别是合并器官功能衰竭及血流动力学不稳定的患者, CBP 治疗是一种安全且有效的治疗方法。但对于轻中度 HTG-AP 患者,需要进一步的前瞻性研究证实其最佳应用范围。

4 组合式血液净化

HTG-AP 病情进展迅速,重症比例高,易发生全身器官衰竭及全身炎症反应,导致病死率上升。细胞因子及炎症介质是诱发多脏器功能障碍和胰腺局部并发症的重要因素,其升高常发生在并发症之前,因此,在疾病进展之前迅速控制细胞因子水平及其诱导的炎症风暴,是改善患者预后的关键。CVVH 可以清除中分子肽类炎性介质,对于 TNF- α 、IL-6、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 等中大分子炎性介质清除作用有限,但 HP 可吸附直径 300 ~ 50 000 nm 的细胞因子及炎性介质, CVVH 联合 HP 治疗能够最大限度地清除炎症介质,遏制病情进展^[28]。石乔等^[29]对 HTG-AP 患者的 Meta 分析发现 CVVH 联合 HP 治疗 72 h 内可将患者的各项指标降至安全范围,但组间病死率没有差别。潘学东等^[28]报道两者联合治疗可以缩短患者住院时长。Sun 等^[30]的前瞻性研究报道高容量血液滤过联合血液灌流治疗组 2 h 内即可迅速降低炎症因子水平,48 h 后 TG 可降至 2.92 mmol/L 以下,炎症因子水平趋于正常。一项前瞻性研究探讨在血浆置换治疗基础上早期联合血液灌流的强化治疗可以有效阻断病情进展^[31]。综上,单一血液净化方式能够短期内迅速降低患者 TG 水平,达到一定的治疗目的,但存在治疗后 TG 反弹升高的情况,组合式血液净化能够弥补单一技术的缺点,更好更快地改善患者生理指标,并且 HTG-AP 发病机制复杂,有时无法立即判断患者所处的病理阶段,单一的血液净化方法不能缓解,组合式血液净化能够相互弥补。血浆置换是目前清除 TG 最为有效的手段,它能减少 TG 水平及游离脂肪酸的产生,削弱胰蛋白脂肪酶对胰腺组织的消化作用,但存在过敏、感染、疾病传播的风险,且血浆需求大,DFPP 操作复杂,临床开展受限。血液灌流清除循环内中大分子炎性介质效果好,但不能纠正水电解紊乱。CBP 可以有效清除中、小分子炎症介质及细胞因子,血流动力学稳定,有效改善胰腺内环境稳定。组合式血液净化方式是一个有前景的模式,未来需要更多的随机对照研究明确血液净化联合治疗对降低 HTG-AP 患者病死率的情况,以及探讨更多的血液净化联合的模式。

5 血液净化的时机选择

HTG-AP 的病程与其他原因引起的胰腺炎不同,患者的病程包括早期的器官功能障碍及后期的胰腺假性囊肿、胰腺脓肿等并发症的发生,其治疗的关键在于迅速降低 TG 水平及切断全身炎症反应,阻止疾病进展。常规治疗一般可使得部分 HTG-AP 患者 TG 水平下降,但

对于重度高脂血症性急性胰腺炎患者,其无法阻断机体本身已发展的炎症状态,因此需尽早血液净化干预。目前,临床上关于在启动血液净化的时间及治疗模式选择上尚无统一的规范。李孔玲等^[32]观察入院重度血脂升高的 HTG-AP 患者经积极禁食、一般内科等治疗后首日 TG 可下降 1/3,次日下降达 2/3。因此临床上对于 HTG-AP 患者有一个血脂观察期,建议观察 24 ~ 48 h。Lu 等人发现入院 48 h 血清 TG 水平与患者继发持续性器官衰竭独立相关,建议在发病 48 h 迅速将患者的 TG 水平降至 5.65 mmol/L 以下。邱竹箐^[33]研究发现发病后 4 ~ 72 h 行血液净化治疗可以减少患者早期器官衰竭发生的风险,且对降低住院时间、减少炎症因子、达到临床症状及指标缓解更佳。血液净化属于有创操作,存在置管感染及治疗过程中引起的出血风险,且费用相对较高。因此,对于确诊 HTG-AP 的患者,尤其是非重症 HTG-AP 患者,建议临床医生应该观察 24 ~ 48 h,其间给予积极的内科常规治疗,动态复查 TG 水平,若观察期后 TG 仍然 > 5.65 mmol 或 TG 降低幅度未达 1/3,可考虑启动血液净化治疗。对于病情危重,特别是合并脏器功能损伤的 HTG-AP 患者,由于体内过度的炎症反应、促炎与抗炎系统的失衡,药物治疗往往无效,应尽快启动血液净化治疗,避免在观察期间病情持续加重,影响预后。具体的血液净化模式,应结合每位患者的实际情况慎重选择。

6 总结

HTG-AP 以严重的高 TG 血症及继发的全身炎症反应为特征,发病早期,积极降低血清 TG 水平及清除炎症介质是治疗的关键,随着病程进展,以降低游离脂肪酸、细胞因子及炎症介质、防治并发症及多器官功能衰竭为治疗目标。血液净化已广泛运用于 HTG-AP 的治疗中,其疗效也得到认可。根据患者不同的病程阶段,合理选择一种或多种血液净化模式,早期将血清 TG 水平控制在 5.65 mmol/L 以下,对于缓解症状、减少并发症的发生、减少复发的风险都有积极作用。虽有部分研究得出血液净化不能改善 HTG-AP 患者的预后,但总体来说血液净化在 HTG-AP 的整个治疗效果是积极的,未来需要更多地随机对照试验证实血液净化模式的启动时机及对 HTG-AP 的客观疗效。

【参考文献】

- [1] ZHU Y, PAN X L, 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.
- [2] DENG L H, XUE P, XIA Q, et al. Effect of admission hypertriglyceridemia on the episodes of severe acute pancreatitis [J]. *World J Gastroenterol*, 2008,14 (28): 4558-4561.

- [3] LI X Y, KE L, DONG J, et al. Significantly different clinical features between hypertriglyceridemia and biliary acute pancreatitis: a retrospective study of 730 patients from a tertiary center [J]. *BMC Gastroenterol*, 2018,18(1): 89.
- [4] 张岩, 程波, 朱长举. 关于高脂血症性急性胰腺炎诊疗中若干问题的思考 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2022,31(9): 1164-1168.
- [5] 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.
- [6] PASCUAL I, SANAHUJA A, GARCÍA N, et al. Association of elevated serum triglyceride levels with a more severe course of acute pancreatitis: cohort analysis of 1457 patients [J]. *Pancreatol*, 2019,19(5): 623-629.
- [7] BETTERIDGE D J, BAKOWSKI M, TAYLOR K G, et al. Treatment of severe diabetic hypertriglyceridemia by plasma exchange [J]. *Lancet*, 1978,311(8078): 1368.
- [8] SYED H, BILUSIC M, RHONDLA C, et al. Plasmapheresis in the treatment of hypertriglyceridemia-induced pancreatitis: a community hospital's experience [J]. *J Clin Apher*, 2010,25(4): 229-234.
- [9] 吴世浪. 早期血浆置换对高脂血症性急性胰腺炎患者疗效、预后和远期复发的影响 [J]. *现代消化及介入诊疗*, 2019,24(2): 186-189.
- [10] GAVVA C, SARODE R, AGRAWAL D, et al. Therapeutic plasma exchange for hypertriglyceridemia induced pancreatitis: a rapid and practical approach [J]. *Transfus Apher Sci*, 2016,54(1): 99-102.
- [11] 李孔玲, 罗和生. 急性胰腺炎病程中的血脂变化规律 [J]. *中华胰腺病杂志*, 2016(2): 98-102.
- [12] HUANG S P, TOH D E, SUE Y M, et al. Double filtration plasmapheresis in treatment of acute pancreatitis associated with severe hypertriglyceridemia: Three case reports [J/OL]. *Medicine*, 2018,97(44): e12987. https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2018/11020/double_filtration_plasmapheresis_in_treatment_of.29.aspx.
- [13] HUTCHISON B, COLLINS J, MAKAR R S, et al. Retrospective analysis of outcomes in patients with acute hypertriglyceridemic pancreatitis treated without therapeutic plasma exchange [J]. *Transfusion*, 2021,61(2): 537-545.
- [14] XU X, GAO C Y, HAN P. Efficacy and cost of double filtration plasmapheresis in severe hypertriglyceridemia-induced pancreatitis: a retrospective observational study [J]. *J Clin Apher*, 2023,38(4): 368-375.
- [15] CHANG C T, TSAI T Y, LIAO H Y, et al. Double filtration plasma apheresis shortens hospital admission duration of patients with severe hypertriglyceridemia-associated acute pancreatitis [J]. *Pancreas*, 2016,45(4): 606-612.
- [16] 李敏, 于荣国, 尚秀玲, 等. 高脂血症性胰腺炎血液净化疗效观察 [J/CD]. *创伤与急诊电子杂志*, 2018,6(3): 154-160.
- [17] 陈晓婉, 麦文霞, 麦秋君, 等. 血液灌流在高脂血症型胰腺炎中的应用研究 [J]. *吉林医学*, 2020,41(4): 925-926.
- [18] 蔡华忠, 李利毛, 周峰, 等. 基于 APACHE II 评分探讨血液灌流联合低分子肝素治疗高脂血症性急性胰腺炎的临床疗效及对机体炎症反应的影响 [J]. *临床急诊杂志*, 2021,22(5): 305-308.
- [19] 李莉, 张为卿, 陈瑜, 等. 血液灌流治疗难治性高脂血症临床疗效观察 [J]. *中国全科医学*, 2012,15(24): 2819-2820.
- [20] 高元妹, 黄东健, 廖广园, 等. 局部枸橼酸抗凝血液灌流在妊娠合并高脂血症性胰腺炎中的应用 [J/CD]. *中华产科急救电子杂志*, 2018,7(1): 48-51.
- [21] BAUMGARTEN G, KNUEFERMANN P, WRIGGE H, et al. Role of Toll-like receptor 4 for the pathogenesis of acute lung injury in Gram-negative sepsis [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2006, 23(12): 1041-1048.
- [22] CHEN Z P, HUANG H P, HE X Y, et al. Early continuous blood purification affects TNF- α , IL-1 β , and IL-6 in patients with severe acute pancreatitis via inhibiting TLR4 signaling pathway [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2022,38(5): 479-485.
- [23] 罗宁, 许明, 郑亮, 等. 早期高容量血液滤过治疗重症急性胰腺炎伴急性呼吸窘迫综合征患者的效果 [J]. *河南医学研究*, 2021,30(32): 6006-6009.
- [24] GUO H, SUO D W, ZHU H P, et al. Early blood purification therapy of severe acute pancreatitis complicated by acute lung injury [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016,20(5): 873-878.
- [25] HU Y, XIONG W, LI C, et al. Continuous blood purification for severe acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis [J/OL]. *Medicine*, 2019,98(12): e14873. https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2019/03220/continuous_blood_purification_for_severe_acute.23.aspx.
- [26] HE C S, ZHANG L, SHI W, et al. Coupled plasma filtration adsorption combined with continuous veno-venous hemofiltration treatment in patients with severe acute pancreatitis [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2013,47(1): 62-68.
- [27] XU J M, CUI Y, TIAN X P. Early continuous veno-venous hemofiltration is effective in decreasing intra-abdominal pressure and serum interleukin-8 level in severe acute pancreatitis patients with abdominal compartment syndrome [J]. *Blood Purif*, 2017,44(4): 276-282.
- [28] 潘学东, 陈易, 乔振国. 血液灌流联合血液滤过对高脂血症性重症急性胰腺炎炎症反应的保护作用 [J]. *华西医学*, 2017,32(2): 169-173.
- [29] 石乔, 张晓艺, 李汉军, 等. 持续静脉-静脉血液滤过联合血液灌流治疗高脂血症性急性胰腺炎疗效的系统评价 [J/CD]. *中华危重症医学杂志(电子版)*, 2020,13(6): 439-445.
- [30] SUN S R, HE L J, BAI M, et al. High-volume hemofiltration plus hemoperfusion for hyperlipidemic severe acute pancreatitis: a controlled pilot study [J]. *Ann Saudi Med*, 2015,35(5): 352-358.
- [31] 王玉康, 苏俊, 胡炜. 血浆置换联合血液灌流早期强化降脂对高脂血症性急性胰腺炎的作用 [J]. *浙江医学*, 2019,41(16): 1731-1735.
- [32] 李孔玲, 罗和生. 急性胰腺炎病程中的血脂变化规律 [J]. *中华胰腺病杂志*, 2016,16(2): 98-102.
- [33] 邱竹箐. 高脂血症性胰腺炎行血液净化时机选择 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2016.