

早期血液灌流联合连续性静脉-静脉血液滤过治疗高脂血症性重症急性胰腺炎的临床效果观察

李梦蝶 许明 史新格 程小敏 吴旻 芦乙滨

信阳市中心医院重症医学科, 河南信阳 464000

通信作者: 芦乙滨, Email: luyb6810@163.com

【摘要】 目的 探讨早期血液灌流(HP)联合连续性静脉-静脉血液滤过(CVVH)在高脂血症性重症急性胰腺炎(HLSAP)治疗中的疗效,以及不同血脂水平患者对该治疗的反应性。方法 回顾性分析 2016 年 1 月至 2021 年 1 月信阳市中心医院重症医学科收治的 68 例 HLSAP 患者临床资料,按治疗方式分为两组。对照组给予常规治疗;观察组在常规治疗基础上给予 HP 联合 CVVH 治疗。比较两组患者腹痛缓解时间、生化指标、炎症指标、器官功能和预后。并根据治疗 3 d 后血脂下降程度[血清三酰甘油(TG)下降幅度是否>60%]将观察组再分为高效组和低效组,比较两组患者的疗效;将差异有统计学意义的变量纳入 Logistic 回归分析,进行多因素分析。结果 68 例 HLSAP 患者中观察组 46 例,对照组 22 例,两组患者治疗 3 d 后 TG(mmol/L): 4.6 ± 1.4 比 7.9 ± 1.7 、总胆固醇(TC)(mmol/L): 6.4 ± 1.6 比 8.2 ± 1.9 、血清淀粉酶[AMY(mmol/L)]: 242.3 ± 23.6 比 367.1 ± 32.7 、白细胞介素-6[IL-6(ng/L)]: 67.3 ± 11.4 比 87.6 ± 16.3 、肿瘤坏死因子- α [TNF- α (ng/L)]: 87.6 ± 23.5 比 104.7 ± 24.4 、超敏 C-反应蛋白[hs-CRP(mg/L)]: 36.2 ± 22.7 比 55.3 ± 27.6 、腹痛缓解时间(h): 47.2 ± 10.3 比 56.4 ± 11.6 、急性生理学与慢性健康状况评分 II(APACHE II)评分(分): 9.6 ± 2.1 比 11.4 ± 2.6 、机械通气时间(d): 7.4 ± 1.4 比 9.2 ± 2.1 、ICU 住院时间(d): 14.5 ± 2.6 比 17.7 ± 3.2 、复发率[4.3%(2/46) 比 13.6%(3/22)]差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示, HLSAP 经 HP 联合 CVVH 后血脂下降程度与性别[优势比(OR)=7.231, 95% 可信区间(95%CI)为 1.043 ~ 21.635]、发病至 HP 开始时间(OR=1.064, 95%CI 为 1.002 ~ 1.029)、红细胞比容(Hct: OR=1.035, 95%CI 为 1.007 ~ 1.052)及治疗前血脂水平(TG: OR=1.276, 95%CI 为 1.027 ~ 1.532; TC: OR=1.093, 95%CI 为 1.004 ~ 1.037)呈显著相关性(均 $P < 0.05$)。结论 HP 联合 CVVH 较常规治疗能够快速清除 HLSAP 患者血清 TG 水平,从而快速缓解 HLSAP 的进展,对患者的病情控制、转归具有重要意义。性别、发病至 HP 开始时间、Hct 及治疗前血脂水平是 HP 联合 CVVH 治疗 HLSAP 的影响因素。

【关键词】 急性胰腺炎; 高脂血症; 血液灌流; 连续性静脉-静脉血液滤过; 三酰甘油; 炎症因子
基金项目: 河南省信阳市软科学研究项目(20190055)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.06.004

Clinical observation of early hemoperfusion combined with continuous venous-venous hemofiltration on severe acute pancreatitis with hyperlipidemia Li Mengdie, Xu Ming, Shi Xingge, Cheng Xiaomin, Wu Min, Lu Yibin
Department of Critical Care Medicine, Xinyang Central Hospital, Xinyang 464000, Henan, China
Corresponding author: Lu Yibin, Email: luyb6810@163.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the clinical effect and prognosis of hemoperfusion (HP) combined with continuous veno-venous hemofiltration (CVVH) in the treatment of hyperlipidemia severe acute pancreatitis (HLSAP), and the responsiveness of patients with different blood lipid levels to this treatment. **Methods** The clinical data of 68 patients with hyperlipidemia and severe acute pancreatitis admitted to the department of critical care medicine of Xinyang Central Hospital from January 2016 to January 2021 were retrospectively analyzed. The patients were divided into the observation group and the control group according to the treatment methods. The control group was given conventional treatment, the observation group was given HP combined with CVVH treatment based on conventional treatment. The abdominal pain relief time, biochemical parameters, inflammatory parameters, organ function, and prognosis were compared between the two groups. The observation group was subdivided into high efficiency group and low efficiency group according to the degree of blood lipid decrease [whether the decrease of serum triacylglycerol (TG) was more than 60%] after 3 days of treatment. The general data of the two groups were compared, and the variables with statistically significant differences between the two groups were included in Logistic regression analysis for multivariate analysis. **Results** Of the 68 patients with HLSAP, 46 cases were in observation group and 22 cases were in control group. After treatment for 3 days, as for TG (mmol/L): 4.6 ± 1.4 vs. 7.9 ± 1.7 , total cholesterol [TC (mmol/L): 6.4 ± 1.6 vs. 8.2 ± 1.9], serum amylase [AMY (mmol/L): 242.3 ± 23.6 vs. 367.1 ± 32.7], interleukin-6 [IL-6 (ng/L): 67.3 ± 11.4 vs. 87.6 ± 16.3], tumor necrosis factor- α [TNF- α (ng/L): 87.6 ± 23.5 vs. 104.7 ± 24.4], hypersensitivity C-reactive protein [hs-CRP (mg/L): 36.2 ± 22.7 vs. 55.3 ± 27.6], abdominal pain relief time (hours: 47.2 ± 10.3 , 56.4 ± 11.6), acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II scores: 9.6 ± 2.1 vs. 11.4 ± 2.6), duration of mechanical ventilation (days: 7.4 ± 1.4 vs. 9.2 ± 2.1), and the length of ICU stay (days: 14.5 ± 2.6 vs. 17.7 ± 3.2), recurrence rate [4.3% (2/46) vs. 13.6% (3/22)], the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). Multivariate logistic regression

analysis showed that the degree of blood lipid decrease in HLSAP after HP+CVVH was significantly correlated with gender [odds ratio (OR) = 7.231, 95% confidence interval (95%CI) was 1.043–21.635], time from onset to the start of HP (OR = 1.064, 95%CI was 1.002–1.029), hematocrit (Hct: OR = 1.035, 95%CI was 1.007–1.052), and pretreatment blood lipid levels (TG: OR = 1.276, 95%CI was 1.027–1.532; TC: OR = 1.093, 95%CI was 1.004–1.037, $P < 0.05$).

Conclusions HP combined with CVVH can rapidly reduce the serum triglyceride level in patients with HLSAP compared with conventional treatment, thereby rapidly relieving the progression of acute pancreatitis, which is of great significance for the disease control and outcome of acute pancreatitis. Gender, time from onset to the start of HP, Hct, and pretreatment blood lipid levels are the influencing factors of HP combined with CVVH in the treatment of HLSAP.

【Key words】 Acute pancreatitis; Hyperlipidemia; Hemoperfusion; Continuous veno-venous hemofiltration; Triglyceride; Inflammatory factor

Fund program: Soft Science Research Project of Xinyang City, Henan Province (20190055)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.06.004

近年来随着生活水平提高以及饮食结构的变化,在全球范围内,高脂血症性急性胰腺炎(HLSAP)的发病率日益上升,约为4%~10%^[1-2]。国内最新一项Meta分析显示,HLSAP的发生率已超过酒精性胰腺炎的发生率,成为急性胰腺炎(AP)第二大常见病因^[3]。越来越多的证据表明,血清三酰甘油(TG)水平越高,并发胰腺炎的病情越重^[4-5]。此外,有研究发现,高三酰甘油(HTG)与AP的反复发作或慢性化之间可能存在一定的联系,HLSAP的治疗关键在于早期迅速降低TG,减轻全身炎症反应,阻止病情进一步发展^[6]。本研究旨在深入探讨早期血液灌流(HP)联合连续性静脉-静脉血液滤过(CVVH)治疗HLSAP的疗效及预后,以及HLSAP患者血脂水平对该治疗的反应性因素分析。

1 资料与方法

1.1 研究对象:采用回顾性分析方法,选择2016年1月至2021年1月信阳市中心医院重症医学科收治的68例HLSAP患者的临床资料。

1.1.1 HLSAP的诊断标准^[7]为:①符合AP诊断;②血TG \geq 11.30 mmol/L,或TG在5.65~11.30 mmol/L且血清呈乳糜状;③排除其他AP常见病因(如胆石性和酒精性等)。

1.1.2 重症急性胰腺炎(SAP)的诊断标准:在AP的基础上合并有持续性(>48 h)器官功能障碍(单器官或多器官)。

1.1.3 纳入标准:所有患者均符合HLSAP的诊断标准;且血TG>11.3 mmol/L或静脉血呈乳糜状。

1.1.4 排除标准:同时存在高脂血症(HL)的继发性因素与其他家族性脂蛋白异常;合并慢性心、肺、肾脏等基础疾病;不能排除其他病因。

1.1.5 本研究通过信阳市中心医院伦理委员会审核(审批号:2021-06-10),符合2013年修订的《赫尔辛基宣言》原则。

1.2 患者分组及其基线资料(表1):根据治疗方式将患者分为两组。观察组46例,在入院6 h内常规治疗的基础上给予HP联合CVVH治疗;对照组22例,仅给予常规治疗。观察组中男性30例、女性16例,年龄21~67岁、平均(41.6 \pm 5.8)岁;对照组中男性15例、女性7例,年龄24~70岁、平均(44.7 \pm 6.4)岁。两组患者在性别、年龄、体质量指数(BMI)、发病时间、急性生理学与慢性健康评分状况II(APACHE II)等方面差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

表1 两组HLSAP患者的一般资料比较

项目	例数 (例)	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	发病时间 (h, $\bar{x} \pm s$)
		男性	女性			
对照组	22	15	7	44.7 \pm 6.4	25.4 \pm 4.3	41.2 \pm 4.7
观察组	46	30	16	41.6 \pm 5.8	24.7 \pm 3.6	36.3 \pm 4.5
<i>t</i> 值		2.937		0.920	1.232	3.565
<i>P</i> 值		0.361		0.456	0.412	0.243

项目	例数 (例)	APACHE II评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	SOFA评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	治疗前血脂水平 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)
对照组	22	15.7 \pm 4.5	7.8 \pm 2.6	24.4 \pm 6.9
观察组	46	16.5 \pm 3.6	8.2 \pm 2.1	25.6 \pm 7.3
<i>t</i> 值		0.221	0.456	1.563
<i>P</i> 值		0.823	0.714	0.432

注:对照组给予常规治疗,观察组在常规治疗基础上给予血液灌流(HP)联合连续性静脉-静脉血液滤过(CVVH)治疗;HLSAP为高脂血症性急性胰腺炎,BMI为体重指数,APACHE II为急性生理学与慢性健康状况评分II,SOFA为序贯器官衰竭评分

1.3 治疗方法

1.3.1 对照组患者入院后均予以禁食水、胃肠减压、抑酸、抑酶、抗休克、改善胰腺微循环、营养支持及预防感染等对症支持,并给予大黄、芒硝等中药治疗^[8]。早期不用降脂药,必要时机械通气、胸腔穿刺引流。

1.3.2 观察组在常规治疗基础上于入院后6 h内给予HP联合CVVH治疗。经股静脉置管建立血液通路,用HA330型一次性大孔树脂血液灌流器进行吸附,吸附过程持续2.0~2.5 h,血流量为180~

200 mL/min; 根据患者凝血功能采用普通肝素进行个体化抗凝治疗, 普通肝素抗凝目标是使活化部分凝血活酶时间或活化凝血时间延长 50% 以上。如果患者血 TG ≥ 11.3 mmol/L, 连续使用 HA330 灌流器进行吸附治疗 1 ~ 3 次, 然后更换血液过滤器行 CVVH 治疗, 治疗时间为 6 ~ 72 h, 平均为 (26 ± 11) h。

1.4 观察指标: 连续监测两组患者的症状、生命体征及血液指标变化, 以两组治疗 72 h 后的指标为治疗后指标。① 两组患者器官功能指标、腹痛缓解时间。② 治疗前后血清 TG、总胆固醇(TC)、淀粉酶(AMY)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平。③ 炎症指标: 白细胞计数(WBC)、降钙素原(PCT)、C-反应蛋白(CRP)、超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平。④ APACHE II 和序贯器官衰竭评分(SOFA), 有无腹腔间室综合征、腹腔感染、腹腔出血以及急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、急性肾功能损害、菌血症等局部及全身并发症。⑤ 预后: 比较两组患者机械通气时间、重症监护病房(ICU)住院时间、总住院时间、病死率及复发率。

1.5 统计学方法: 应用 EXCEL 建立数据库, 采用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间均数比较采用 *t* 检验。计数资料以率 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验。将单因素分析 $P < 0.05$ 的变量引入多因素 Logistic 回归分析模型, 采用向前逐步法进行分析。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者腹痛缓解时间和病情严重程度评分比较(表 2): 观察组患者腹痛缓解时间较对照组明

显缩短; 治疗 72 h 后两组患者 APACHE II 评分均较治疗前明显下降(均 $P < 0.05$)。治疗后两组 SOFA 评分均较治疗前有所下降, 但两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 2 两组 HLSAP 患者治疗 3 d 后症状及病情评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	腹痛缓解时间 (h)	APACHE II 评分		SOFA 评分	
			治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	22	56.4 ± 11.6	15.7 ± 4.5	11.4 ± 2.6 ^a	7.8 ± 2.6	4.7 ± 1.6
观察组	46	47.2 ± 10.3	16.5 ± 3.6	9.6 ± 2.1 ^a	8.2 ± 2.1	4.3 ± 1.4
<i>t</i> 值		2.741	0.172	4.582	0.457	0.169
<i>P</i> 值		0.026	0.624	0.017	0.569	0.786

注: 对照组给予常规治疗, 观察组在常规治疗基础上给予血液灌流(HP)联合连续性静脉-静脉血液滤过(CVVH)治疗; HLSAP 为高脂血症性急性胰腺炎, APACHE II 为急性生理学及慢性健康状况评分 II, SOFA 为序贯器官衰竭评分; 与治疗前比较, ^a $P < 0.05$

2.2 两组治疗前后血清 TG、TC、AMY、LDL-C 水平比较(表 3): 两组治疗后 TG、TC、AMY 均较治疗前明显下降, 且以观察组下降更为显著(均 $P < 0.05$)。治疗后两组 LDL-C 均较治疗前有所下降, 但两组之间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 两组治疗前后炎症指标的比较(表 3): 两组治疗后血清 TNF-α、IL-6、hs-CRP 均较治疗前明显下降, 且以观察组下降更明显, 两组比较差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。而两组 WBC、CRP 及 PCT 水平均较治疗前下降, 但两组之间比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.4 局部及全身并发症发生率比较(表 4): 两组患者的腹腔间室综合征、腹腔感染、休克的发生率差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$); 观察组患者 ARDS、急性肾损伤(AKI)及菌血症的发生率较对照组显著降低, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

表 3 两组 HLSAP 患者治疗 3 d 后生化指标及炎症指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	WBC ($\times 10^9/L$)		TNF-α (ng/L)		IL-6 (ng/L)		CRP (mg/L)		hs-CRP (mg/L)		PCT (μg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	22	15.2 ± 7.3	10.3 ± 3.4 ^a	139.3 ± 36.3	104.7 ± 24.4	132.7 ± 24.6	87.6 ± 16.3 ^a	145.7 ± 7.5	72.3 ± 5.4 ^a	73.8 ± 29.3	55.3 ± 27.6	9.2 ± 3.9	1.9 ± 0.8 ^a
观察组	46	15.5 ± 6.7	8.7 ± 3.1 ^a	135.8 ± 32.7	87.6 ± 23.5 ^a	123.6 ± 23.5	67.3 ± 11.4 ^a	163.5 ± 8.6	66.4 ± 4.2 ^a	78.6 ± 32.8	36.2 ± 22.7 ^a	10.4 ± 4.7	1.5 ± 0.6 ^a
<i>t</i> 值		1.467	0.356	1.261	4.739	0.925	6.924	0.741	1.473	2.710	3.157	1.830	0.672
<i>P</i> 值		0.574	0.792	0.520	<0.001	0.147	<0.001	0.216	0.672	0.081	0.010	0.427	0.549

组别	例数 (例)	TG (mmol/L)		TC (mmol/L)		AMY (U/L)		LDL-C (mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	22	24.4 ± 6.9	7.9 ± 1.7 ^a	11.3 ± 2.4	8.2 ± 1.9 ^a	983.5 ± 38.4	367.1 ± 32.7 ^a	3.2 ± 1.1	2.9 ± 1.0
观察组	46	25.6 ± 7.3	4.6 ± 1.4 ^a	11.6 ± 2.5	6.4 ± 1.6 ^a	1 123.5 ± 232.7	242.3 ± 23.6 ^a	3.4 ± 1.2	2.8 ± 0.9
<i>t</i> 值		0.850	2.814	3.751	1.349	2.953	1.781	1.439	0.268
<i>P</i> 值		0.400	0.016	0.675	0.037	0.068	0.021	0.472	0.572

注: 对照组给予常规治疗, 观察组在常规治疗基础上给予血液灌流(HP)联合连续性静脉-静脉血液滤过(CVVH)治疗; HLSAP 为高脂血症性急性胰腺炎, WBC 为白细胞计数, TNF-α 为肿瘤坏死因子-α, IL-6 为白细胞介素-6, CRP 为 C-反应蛋白, hs-CRP 为超敏 C-反应蛋白, PCT 为降钙素原, TG 为三酰甘油, TC 为总胆固醇, AMY 为淀粉酶, LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇; 与治疗前比较, ^a $P < 0.05$

表 4 两组 HLSAP 患者局部及全身并发症比较

组别	例数 (例)	腹腔间室综合 征 [% (例)]	腹腔感染 [% (例)]	休克 [% (例)]	ARDS [% (例)]	AKI [% (例)]	菌血症 [% (例)]
对照组	22	63.6(14)	13.6(3)	18.2(4)	77.3(17)	90.9(20)	31.8(7)
观察组	46	58.7(27)	13.0(6)	17.4(8)	69.6(32)	71.7(33)	19.6(9)
χ^2 值		1.592	2.351	1.439	5.739	9.572	8.761
P 值		0.199	0.136	0.267	0.016	<0.001	<0.001

注: 对照组给予常规治疗, 观察组在常规治疗基础上给予血液灌流联合连续性静脉-静脉血液滤过治疗; HLSAP 为高脂血症性急性胰腺炎, ARDS 为急性呼吸综合征, AKI 为急性肾损伤

2.5 机械通气时间、ICU 住院时间、总住院时间及预后比较(表 5): 观察组机械通气时间及 ICU 住院时间均较对照组明显缩短(均 $P < 0.05$); 但总住院时间与病死率两组比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。观察组患者复发率显著低于对照组($P < 0.05$)。

表 5 两组 HLSAP 患者预后比较

组别	例数 (例)	机械通气时 间(d, $\bar{x} \pm s$)	ICU 住院时间 (d, $\bar{x} \pm s$)	总住院时间 (d, $\bar{x} \pm s$)	病死率 [% (例)]	复发率 [% (例)]
对照组	22	9.2 \pm 2.1	17.7 \pm 3.2	27.4 \pm 6.5	9.1(2)	13.6(3)
观察组	46	7.4 \pm 1.4	14.5 \pm 2.6	26.6 \pm 5.7	4.3(2)	4.3(2)
χ^2 值		5.177	3.271	1.358	0.982	4.821
P 值		0.016	0.032	0.673	0.124	0.027

注: 对照组给予常规治疗, 观察组在常规治疗基础上给予血液灌流(HP)联合连续性静脉-静脉血液滤过(CVVH)治疗; HLSAP 为高脂血症性急性胰腺炎, ICU 为重症监护病房

2.6 影响 HP 联合 CVVH 治疗反应的单因素分析(表 6): 46 例患者术前 TG 为 10.10 ~ 53.60 mmol/L, 平均(21.45 \pm 13.56)mmol/L; 术后 TG 为 1.97 ~ 20.00 mmol/L, 平均(6.10 \pm 3.58)mmol/L。TG 下降幅度为 12.75% ~ 89.43%。根据患者血液净化治疗后 24 h 血清 TG 下降幅度是否 $> 60\%$ 分为高效组和低效组, 最终纳入高效组 32 例, 低效组 14 例。两组患者年龄、BMI、APACHE II 评分、SOFA 评分及血浆置换前 AMY、TC、LDL-C 水平比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$); 高效组性别、发病至 HP 开始时间, 以及置换前 TG、Hct 水平比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

表 6 高效组及低效组一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

指标	例数 (例)	性别(例) 男性 女性	年龄 (岁)	APACHE II 评分(分)	SOFA 评分 (分)	发病至 HP 开始时间(h)	置换前 AMY (mg/L)	置换前 TG (mmol/L)	置换前 TC (mmol/L)	置换前 Hct (%)	置换前 LDL-L (mmol/L)
低效组	14	9 5	40.6 \pm 4.8	14.8 \pm 3.9	8.3 \pm 2.1	46.7 \pm 6.3	1056.7 \pm 221.8	10.6 \pm 3.2	10.7 \pm 1.9	32.1 \pm 4.7	3.31 \pm 1.49
高效组	32	21 11	39.4 \pm 4.5	15.7 \pm 3.6	8.6 \pm 2.5	34.3 \pm 5.2	1134.3 \pm 234.6	23.7 \pm 6.4	12.6 \pm 2.3	36.4 \pm 5.2	3.65 \pm 1.27
t/χ^2 值		4.362	0.502	0.269	0.215	10.135	0.174	3.297	1.358	6.327	0.356
P 值		0	0.716	0.825	0.932	0.001	0.951	0.000	0.412	0.010	0.792

注: APACHE II 为急性生理学及慢性健康状况评分 II, SOFA 为序贯器官衰竭评分, HP 为血液灌流, AMY 为血清淀粉酶, TG 为三酰甘油, TC 为总胆固醇, Hct 为红细胞比容, LDL-C 为低密度脂蛋白, LDL-H 为高密度脂蛋白

2.7 影响 HP 联合 CVVH 治疗反应的多因素分析(表 7): Logistic 回归分析结果显示, 性别、发病至 HP 开始时间、TG、TC、Hct 是 HLSAP 经 HP 后血脂水平变化的影响因素(均 $P < 0.05$)。

表 7 HLSAP 患者血脂水平变化的多因素回归分析

项目	s_x	β 值	P 值	OR 值	95%CI
性别	0.762	5.536	0.012	7.231	1.043 ~ 21.635
发病至 HP 开始时间	0.032	6.142	0.011	1.064	1.002 ~ 1.029
TG	0.047	4.418	0.024	1.276	1.027 ~ 1.532
TC	0.053	5.325	0.041	1.093	1.004 ~ 1.037
Hct	0.036	4.152	0.035	1.035	1.007 ~ 1.052

注: HLSAP 为高脂血症性急性胰腺炎, HP 为血液灌流, TG 为三酰甘油, TC 为总胆固醇, Hct 为血细胞比容, OR 为优势比, 95%CI 为 95% 可信区间

4 讨论

1865 年, Speck 等首次发现部分 AP 患者的血清血脂水平升高, 怀疑 HL 可能是诱发 AP 的一种潜在因素^[9]。自 1952 年 Klaskin 报道 1 例原发性 HL 导致胰腺炎反复发作以来, HL 与胰腺炎的发病相关性引起了广泛重视。

多项研究表明, HLSAP 病情重、器官功能衰竭发生率高, 且并发症多, 易复发, 预后较差^[10-11]。其发病机制尚不完全清楚, 目前认为存在以下可能: 大量游离脂肪酸(FFA) 导致胰腺缺血坏死^[12]; 微血栓形成加重胰腺微循环障碍; 钙离子超载及内质网应激诱导自身炎症反应; 影响脂代谢相关的基因多态性、基因突变^[13]。因此可见高 TG 是引起 HLSAP 的重要原因, 且 TG 水平与 HLSAP 患者持续器官功能损害独立相关, 发病 24 h 的血清 TG 水平与病情严重程度呈正相关^[14]。目前最新研究发现, HL 可影响胰腺再生^[15], Chaudhary 等^[16] 研究显示, AP 的发病率随 TG 水平增加而增加, 而血 TG 水平降低至 5.65 mmol/L 以下可阻止 AP 患者病情的发展^[17]。因此, 早期积极的降脂治疗、尽早阻断全身炎症反应是核心环节^[15, 18-19]。

目前临床上常规降脂治疗的方法包括肝素、胰岛素、降脂药,但速度较慢,有报道采用肝素及胰岛素治疗使 TG 下降至 10 mmol/L 以下,平均需要 3 d^[20]。而国内外一些研究结果显示,血液净化治疗可以快速、有效地清除血清 TG,是目前临床上用于治疗 HLSAP 最常用且有效的治疗方法^[21-23]。它包括灌流、滤过及血浆置换等方式。临床应用血浆置换需要输注大量血浆,价格高昂,受到许多因素的限制,并有导致发热、过敏、传播疾病等风险^[24],2017 年美国更新的血浆置换指南把 HLSAP 作为血浆置换的 II C 级推荐,更多地取决于个体化决定^[25]。

相比而言,HP 联合 CVVH 在清除 TG 的同时持续清除炎性介质,保护器官功能^[26-28]。血液灌流器的吸附剂是大孔中性树脂,对细胞因子、内毒素、短链脂肪酸、TG 有吸附清除作用,具有相对特异的吸附选择性、良好的血液相容性、较大的吸附容量等优点^[29]。CVVH 清除溶质的主要机制为对流及跨膜压作用,血液流经体外特制滤器滤出大量液体和溶质以达到血液净化的目的^[30-31]。HP 联合 CVVH 可以快速降低血中 TG 水平,清除乳糜颗粒,减轻胰周 FFA 对胰腺损伤,阻断炎症反应加重,从而改善患者预后^[32]。Li 等^[33]报道,1 次 HP 后 TG 下降 29.7%,胆固醇下降 24.02%;HP 滤过率高,对循环系统的影响相对较小,可以维持机体内环境稳定性,促进机体代谢水平的恢复。本研究结果显示,46 例患者经 HP 联合 CVVH 治疗 3 d 后 TG 降幅为 12.75%~89.43%,在常规治疗的基础上,HP 联合 CVVH 能够迅速有效降低 HLSAP 患者血清 TG 水平、APACHE II 评分,降低 IL-1 及 IL-6 等炎性介质水平,改善患者早期症状,并可明显缩短 ICU 住院时间,防止复发,这也与丁鲲鹏等^[34]研究的结果一致。同时,观察组患者局部及全身并发症如急性肾功能损害、ARDS、菌血症发生率均低于对照组;但两组间总住院时间及病死率并无差异。提示应用 HP 联合 CVVH 治疗对 HLSAP 的疗效显著优于常规治疗;且治疗过程中患者均未发生出血、休克等严重并发症,具有较高安全性,是安全有效的降脂方式。

姚莉等^[35]研究表明,在 HLSAP 患者中应用 HP 治疗,较常规治疗组患者血 TG、CRP 均下降明显,症状体征较早缓解,APACHE II 评分明显改善。Li 等^[36]的一项回顾性研究纳入 68 名 SAP 患者,结果发现,HP 联合血液滤过组较常规治疗组患者炎症指标明显好转,器官功能损害的发生率减少,病死

率下降。Chang 等^[37]报道 HP 联合血液滤过治疗对 HLSAP 患者带来益处,这些益处归因于 TG、炎性介质和氧化应激的去除,从而使炎症过程减轻。而张远超等^[38]研究结果显示,HP 联合 CVVH 组(在 CVVH 治疗前行 HP 治疗)较 CVVH 组治疗后 TG、血浆炎性介质水平显著降低。Guo 等^[24]研究发现, CVVH 联合 HP 能够有效地清除患者体内血脂及血清炎性因子,维持机体电解质平衡。这些研究结果都与本研究结果一致。

基于既往研究血液净化治疗降低血脂疗效,本研究以 HP 联合血液滤过治疗前后血清 TG 下降幅度是否 >60% 分为高效组和低效组,探讨 HLSAP 患者血脂水平对 HP 联合 CVVH 治疗的反应性。结果显示,HP 联合血液滤过清除 TG 效率是多因素作用的结果,高效组发病至 HP 开始时间明显短于低效组,同时与治疗前 TG、Hct 等基础状态显著相关。高效组病死率低于低效组,但样本有限有关,尚待多中心大样本研究。因此对于 HLSAP 患者,建议发病 48 h 内尽早行 HP 治疗,联合器官功能支持,可以降低 HLSAP 患者的病死率。早期评估 HLSAP 病情程度有助于临床治疗,减少并发症发生,改善预后。

本研究也存在一定的局限性。第一,患者入院时距离发病时间未完全统一,患者可能处在胰腺炎的不同发病阶段。第二,与常规治疗组相比,HP 联合 CVVH 的早期强化降脂方案使治疗费用明显增加。第三,大部本研究为单中心回顾性研究,且样本数较少,研究结果可能存在偏倚,未来仍需要更多大样本量多中心的前瞻性研究,以更客观地判断 HP 在 HLSAP 治疗中的作用并优化其细节。

综上所述,HP 联合 CVVH 早期强化降脂可快速降低 HLSAP 患者的 TG 水平及炎性介质释放,缩短患者 ICU 住院时间,其操作方便、疗效明显,是一种有效治疗 HLSAP 的血液净化方式。但也并未改变病死率结局,未来需要开展更多高质量、多中心、大样本的随机对照研究以进一步评价。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Zhu Y, Pan XL, Zeng H, et al. A study on the etiology, severity, and mortality of 3 260 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. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000776.
- [2] 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. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.09.028.

- [3] Yamashita T, Horibe M, Sanui M, et al. Large volume fluid resuscitation for severe acute pancreatitis is associated with reduced mortality: a multicenter retrospective study [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2019, 53 (5): 385–391. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001046.
- [4] Wang Q, Wang G, Qiu ZY, et al. Elevated serum triglycerides in the prognostic assessment of acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis of observational studies [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2017, 51 (7): 586–593. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000846.
- [5] Wu CY, Zou L, Shi SJ, et al. The role of hypertriglyceridemia for acute kidney injury in the course of acute pancreatitis and an animal model [J]. *Pancreatol*, 2017, 17 (4): 561–566. DOI: 10.1016/j.pan.2017.06.006.
- [6] Nasa P, Alexander G, Kulkarni A, et al. Early plasmapheresis in patients with severe hypertriglyceridemia induced acute pancreatitis [J]. *Indian J Crit Care Med*, 2015, 19 (8): 487–489. DOI: 10.4103/0972–5229.162472.
- [7] 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(2013,上海)[J].*中华胰腺病杂志*, 2013, 13 (2): 73–78. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674–1935.2013.02.001.
- [8] Crockett SD, Wani S, Gardner TB, et al. American gastroenterological association institute guideline on initial management of acute pancreatitis [J]. *Gastroenterology*, 2018, 154 (4): 1096–1101. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.01.032.
- [9] 王小倩,孙备,李乐,等.高脂血症在急性胰腺炎发病机制中的研究现状[J].*世界华人消化杂志*, 2017, 25 (6): 498–503. DOI: 10.11569/wjcd.v25.i6.498.
- [10] 孙博睿,张春,林婷,等.CRRIT对重症急性胰腺炎患者接受经皮引流治疗的影响:一项回顾性队列研究[J].*中华危重病急救医学*, 2019, 31 (6): 714–718. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095–4352.2019.06.011.
- [11] 董彩霞,徐丹,宋宇雷,等.全身炎症反应综合征评分和C-反应蛋白对儿童急性胰腺炎严重程度的评估价值[J].*实用检验医师杂志*, 2020, 12 (4): 227–229. DOI: 10.3969/j.issn.1674–7151.2020.04.011.
- [12] Zawitkowska J, Lejman M, Zaucha–Prażmo A, et al. Severe drug-induced hypertriglyceridemia treated with plasmapheresis in children with acute lymphoblastic leukemia [J]. *Transfus Apher Sci*, 2019, 58 (5): 634–637. DOI: 10.1016/j.transci.2019.08.025.
- [13] Guo YY, Li HX, Zhang Y, et al. Hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: progress on disease mechanisms and treatment modalities [J]. *Discov Med*, 2019, 27 (147): 101–109.
- [14] Sue LY, Batech M, Yadav D, et al. Effect of serum triglycerides on clinical outcomes in acute pancreatitis: findings from a regional integrated health care system [J]. *Pancreas*, 2017, 46 (7): 874–879. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000860.
- [15] Yang N, Li BQ, Pan YY, et al. Hypertriglyceridaemia delays pancreatic regeneration after acute pancreatitis in mice and patients [J]. *Gut*, 2019, 68 (2): 378–380. DOI: 10.1136/gutjnl-2017–315560.
- [16] Chaudhary A, Iqbal U, Anwar H, et al. Acute pancreatitis secondary to severe hypertriglyceridemia: management of severe hypertriglyceridemia in emergency setting [J]. *Gastroenterology Res*, 2017, 10 (3): 190–192. DOI: 10.14740/gr762e.
- [17] Choi JH, Kim MH, Cho DH, et al. Revised Atlanta classification and determinant-based classification: which one better at stratifying outcomes of patients with acute pancreatitis? [J]. *Pancreatol*, 2017, 17 (2): 194–200. DOI: 10.1016/j.pan.2017.01.004.
- [18] Ramírez–Bueno A, Salazar–Ramírez C, Cota–Delgado F, et al. Plasmapheresis as treatment for hyperlipidemic pancreatitis [J]. *Eur J Intern Med*, 2014, 25 (2): 160–163. DOI: 10.1016/j.ejim.2013.08.701.
- [19] 周瑞祥,胡朝梁.重症急性胰腺炎早期血液净化治疗的抗炎作用和时机探讨[J].*中国中西医结合急救杂志*, 2017, 24 (5): 508–511, 539. DOI: 10.3969/j.issn.1008–9691.2017.05.014.
- [20] 戴伟,周瑞祥,严骏,等.低分子量肝素钙联合胰岛素治疗高脂血症性重症胰腺炎的临床观察[J].*华中科技大学学报(医学版)*, 2020, 49 (4): 500–503. DOI: 10.3870/j.issn.1672–0741.2020.04.023.
- [21] Biberi Keskin E, Koçhan K, Köker İH, et al. The role of plasma exchange in hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 31 (6): 674–677. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001399.
- [22] Michalova R, Mankova A, Vnucak M, et al. Therapeutic plasma exchange in secondary prevention of acute pancreatitis in pregnant patient with familial hyperchylomicronemia [J]. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2019, 163 (1): 90–94. DOI: 10.5507/bp.2018.044.
- [23] Abulimiti A, Husaiyin A, Sailai Y. 高容量血液滤过治疗重症急性胰腺炎并发 MODS 的疗效评价 [J]. 喻文, 罗红敏, 译. *中华危重病急救医学*, 2018, 30 (8): 814.
- [24] Guo H, Suo DW, Zhu HP, 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] Schwartz J, Padmanabhan A, Aquil N, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the seventh special issue [J]. *J Clin Apher*, 2016, 31 (3): 149–162. DOI: 10.1002/jca.21470.
- [26] 应利君,吕铁,严静.血液滤过联合血液吸附对伴人白细胞 DR 抗原低表达脓毒症患者的免疫改善作用 [J]. *中华危重病急救医学*, 2015, (9): 750–753. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095–4352.2015.09.010.
- [27] 常均,贾佳,臧彬.血液灌流对脓毒症患者血中白细胞介素-6 和肿瘤坏死因子- α 清除效果的分析 [J]. *中华危重病急救医学*, 2014, 26 (9): 676–678. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095–4352.2014.09.014.
- [28] 沈威,吴克艳.连续性肾脏替代治疗对急性肾损伤重症患者肿瘤坏死因子- α 与病死率的影响 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2016, 23 (1): 85–88. DOI: 10.3969/j.issn.1008–9691.2016.01.020.
- [29] 吴嘉荔,冀晓静,李博,等.不同血液灌流策略对重度急性有机磷农药中毒患者胆碱酯酶活力的影响 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2021, 30 (3): 272–277. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671–0282.2021.03.003.
- [30] Sun SR, He LJ, 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. DOI: 10.5144/0256–4947.2015.352.
- [31] 戴甜,曹书华,杨晓龙.连续性肾脏替代治疗与间歇性血液透析对脓毒症急性肾损伤的临床疗效比较 [J]. *中华危重病急救医学*, 2016, 28 (3): 277–280. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095–4352.2016.03.017.
- [32] 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. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674–6880.2020.06.007.
- [33] Li MQ, Shi ZX, Xu JY, et al. Hemodiafiltration combined with resin-mediated adsorption as a therapy for hyperlipidemic acute pancreatitis [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2014, 69 (3): 699–702. DOI: 10.1007/s12013–014–9855–1.
- [34] 丁赜,苏东东,周露,等.连续性静脉-静脉血液滤过联合血液灌流治疗高三酰甘油血症胰腺炎患者的临床疗效观察 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2018, 25 (1): 76–80. DOI: 10.3969/j.issn.1008–9691.2018.01.019.
- [35] 姚莉,周人杰,尤再春,等.血液灌流术治疗高脂血症性重症急性胰腺炎 [J]. *西部医学*, 2015, 27 (3): 383–386. DOI: 10.3969/j.issn.1672–3511.2015.03.021.
- [36] Li ZH, Wang GX, Zhen GD, et al. Effects of hemodialysis combined with hemoperfusion on severe acute pancreatitis [J]. *Turk J Gastroenterol*, 2018, 29 (2): 198–202. DOI: 10.5152/tjg.2018.17415.
- [37] Chang CT, Tsai TY, Liao HY, 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. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000507.
- [38] 张远超,喻莉,耿峰,刘伟.血液灌流联合血液滤过治疗高脂血症性胰腺炎的效果观察 [J]. *中华肝胆外科杂志*, 2014, 20 (4): 274–276. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007–8118.2014.04.010.