

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH241030

高脂血症性急性胰腺炎反复发作的病因及防治策略

奇丽娜, 陈平

内蒙古医科大学附属医院消化内科, 呼和浩特 010000

通信作者: 陈平, nmgcp@sina.com (ORCID: 0000-0003-2504-3659)

摘要: 高脂血症性急性胰腺炎(HLAP)发病率逐年上升,具有年轻化、病情重、易复发和预后差等特点。复发性HLAP已成为临床亟须解决的难题。本文重点总结了HLAP复发的危险因素以及相应的防治策略。HLAP反复发作的危险因素主要有血脂异常、糖代谢异常、肥胖、吸烟和饮酒等。除了急性期的早期治疗,HLAP还需要长期管理,包括有效地控制血糖和血脂,调节饮食,戒烟限酒。对于不明原因反复发作的HLAP患者,基因检测及基因治疗另辟蹊径,将为此类患者提供新的诊疗策略。

关键词: 胰腺炎; 高脂血症; 复发; 危险因素

基金项目: 内蒙古自治区科技计划项目(2021GG0234)

Recurrent hyperlipidemic acute pancreatitis: Etiology and prevention and treatment strategies

QI Lina, CHEN Ping. (Department of Gastroenterology, The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Huhehot 010000, China)

Corresponding author: CHEN Ping, nmgcp@sina.com (ORCID: 0000-0003-2504-3659)

Abstract: The incidence rate of hyperlipidemic acute pancreatitis (HLAP) is gradually increasing, with the features of young age, severe conditions, frequent recurrence, and poor prognosis, and recurrent HLAP has become a difficult issue that needs to be solved urgently in clinical practice. This article summarizes the risk factors for HLAP recurrence and corresponding prevention and treatment strategies. The risk factors for HLAP recurrence include dyslipidemia, abnormal glucose metabolism, obesity, smoking, and drinking. In addition to the early treatment in the acute stage, HLAP requires long-term management, including effective control of blood glucose and lipids, diet regulation, and cigarette and alcohol withdrawal. As for patients with unexplained recurrent HLAP, genetic testing and gene therapy may provide novel diagnosis and treatment strategies.

Key words: Pancreatitis; Hyperlipidemias; Recurrence; Risk Factors

Research funding: The Science and Technology Project of Inner Mongolia (2021GG0234)

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是一种临床常见的急腹症,发病率占(4.9~73.4)/10万。高脂血症性急性胰腺炎(hyperlipidemic acute pancreatitis, HLAP)是一种脂蛋白代谢异常致血清甘油三酯明显升高而诱发的AP,发病率呈现逐年升高的趋势,约占所有AP病因的30%^[1]。HLAP主要以甘油三酯升高为主,伴有胆固醇增高,有病情重、易复发、预后差等特点。目前,复发性HLAP已成为临床亟须解决的难题。因此,本文主要针对HLAP反复发作的病因、复发危险因素及相应防治策略进行探讨。

1 病因分析

1.1 HLAP的病因

HLAP的病因可分为两类:原发性和继发性脂蛋白代谢紊乱。HLAP目前的诊断标准为在符合AP诊断标准的基础上,血清甘油三酯 ≥ 11.3 mmol/L或血清甘油三酯为5.65~11.3 mmol/L且血清呈乳糜状。

1.1.1 原发性脂蛋白代谢异常 原发性脂蛋白代谢异常,也称为家族性高脂血症,主要由遗传变异引起脂代谢途径异常,发病率较低,但具有遗传倾向。常见类型

包括 I 型、IV 型和 V 型血脂异常,最常引起 HLAP 的是 I 型和 IV 型。I 型血脂异常是一种常染色体隐性遗传病,由脂蛋白脂肪酶(lipoprotein lipase, LPL)功能异常和/或载脂蛋白 C-II (apolipoprotein C-II, Apo C-II) 缺乏所致,主要特征为血浆乳糜颗粒增加、甘油三酯水平升高和总胆固醇水平正常或轻度升高。儿童可反复发生胰腺炎。IV 型血脂异常是多种易感基因与环境因素相互作用导致的复杂遗传性疾病,主要表现为血浆极低密度脂蛋白升高、甘油三酯明显升高和胆固醇水平正常或偏高,一般于成年期出现 HLAP^[2]。

1.1.2 继发性脂蛋白代谢异常 继发性脂蛋白代谢异常相对比较常见,多见于酗酒、吸烟、服用某些药物、糖尿病、妊娠和代谢性疾病等。酒精本身可导致 AP 发作,同时也是 HLAP 的诱因之一。在酒精作用下,轻中度水平的甘油三酯就可过早激活胰腺腺泡细胞内消化酶,从而诱使胰腺坏死。吸烟后,尼古丁等物质可刺激胰腺微血管收缩,增加胰腺损伤、坏死的风险。1 型糖尿病患者因其体内胰岛素含量缺乏,使脂蛋白脂肪酶活性降低,脂肪组织摄取甘油三酯脂肪酸减少,造成甘油三酯水平增加。2 型糖尿病患者胰岛素抵抗所致肝内游离脂肪酸增加,从而影响甘油三酯水平^[3]。

1.2 HLAP 复发的危险因素

1.2.1 血脂异常 血脂未得到合理控制是 HLAP 复发的主要危险因素之一^[4]。据文献^[5]报道,甘油三酯 > 33.9 mmol/L 时,HLAP 极易复发,复发率高达 16%。有研究^[6]表明出院后患者甘油三酯水平异常增高是 HLAP 复发的主要危险因素。一项纳入 108 例 HLAP 患者的回顾性研究^[7]发现,患者出院 1 个月后,血清甘油三酯 > 3.1 mmol/L 时更易出现此病的复发。此外,一项关于门诊高甘油三酯血症的次优管理与胰腺炎复发关系的回顾性队列研究^[8]揭示,出院后患者甘油三酯水平高于 5.65 mmol/L 可能与临床 AP 事件的复发风险增加密切相关。在门诊中,对甘油三酯控制的管理不当可能与临床 HLAP 事件的复发风险增加有关。

就机制而言,高甘油三酯血症患者会产生大量的游离脂肪酸,当游离脂肪酸超过白蛋白结合能力时,血液中大量游离脂肪酸可增强 IL 等细胞因子的毒性作用,从而引起胰腺细胞损伤,游离脂肪酸引起的酸性环境可诱导胰蛋白酶的生成和激活^[9]。同时,胰腺组织损伤也会影响胰岛细胞,引起胰岛素分泌异常,从而对糖脂代谢产生不利影响,进一步加重脂代谢紊乱。另有研究^[10]表明,高甘油三酯血症会增加胰腺微血管栓塞和血栓形成的风

险,影响胰腺血液循环,诱发胰腺组织坏死。除外甘油三酯对 HLAP 的影响,脂质谱中非高密度脂蛋白也是 HLAP 的独立危险因素,在治疗中也需要予以考虑。目前,血清甘油三酯降至 5.6 mmol/L 以下是常规的降脂目标。然而,最新数据^[11]表明,甘油三酯低于 2.3 mmol/L 才能有效预防 AP 的复发。HLAP 的复发与患者自身饮食或服用降脂药物的依从性有很大关系,HLAP 患者对病情重视不够,饮食控制不当,长期高脂饮食、肥胖和缺乏锻炼均可导致血脂控制不佳,从而容易出现 AP 反复发作。

1.2.2 糖代谢异常 HLAP 与血糖异常的影响是相互的。糖代谢异常不仅可使炎症反应加重,而且会累及多器官而出现多脏器衰竭。反之,胰腺炎会损害胰腺,诱发及加重糖尿病。血糖升高和脂质代谢紊乱亦会引起胰腺炎的复发及加重,同时内源性胰岛素不足,脂蛋白酶活性降低,可导致高甘油三酯血症,从而引起 HLAP^[12]。此外,高血糖可以促进 HLAP 的发生,且其发生机制与高血糖在高脂血症胰腺炎过程中的多种细胞损伤模式有关^[13]。研究^[14]表明,50%~60% 糖尿病患者伴有高脂血症,主要特征为甘油三酯和低密度脂蛋白升高。复发性 HLAP 患者中糖尿病的患病率较高。复发是 HLAP 患者发生糖尿病的独立危险因素($OR=3.964, 95\%CI: 1.230 \sim 12.774$),有 3 次或 3 次以上反复发作的患者患糖尿病的风险是没有复发患者的 6.607 倍($OR=6.607, 95\%CI: 1.412 \sim 30.916$)。复发是 AP 后糖尿病发生的独立危险因素,与复发次数显著相关。糖代谢和脂质代谢相互影响,并形成恶性循环^[15]。一项纳入 317 例患者的前瞻性队列研究^[16]表明,与血糖 < 7.0 mmol/L 患者相比,血糖 > 7.0 mmol/L 的患者 HLAP 复发率增加 3.3 倍。因此,血糖升高是 HLAP 复发的一个重要危险因素,复发性 HLAP 患者必须严格重视糖尿病的诊断及治疗。此外,除了积极控制血糖,必须严格监测及控制血脂,避免血脂代谢紊乱的恶性循环,减少 HLAP 的复发及加重。

1.2.3 BMI 异常 BMI 是定义肥胖最广泛使用的公式。BMI 在 25~29.9 kg/m² 为超重, BMI ≥ 30 kg/m² 为肥胖。虽然 BMI 不是肥胖的真正衡量标准,但在健康筛查和流行病学调查中很容易使用^[17]。中国标准将 BMI > 28 kg/m² 定义为肥胖,多项研究^[18-20]表明,肥胖可能增加 HLAP 的严重程度,进而导致预后不良。因此,肥胖是 HLAP 复发的独立危险因素。一项纳入 118 000 例患者的前瞻性队列研究^[18]表明, BMI 升高与 AP 发病相关,部分由较高的甘油三酯介导。另有研究^[19]表明复发组的 BMI 为 (28.05 ± 3.04) kg/m², 远高于非复发组。因此, BMI 升高是 HLAP 复

发的独立危险因素。多数肥胖患者同时会合并多种慢性疾病,如血糖、血脂代谢紊乱、高血压等,也可诊断为代谢综合征(metabolic syndrome, MetS)。合并有MetS的患者更易出现复发性HLAP,复发风险增加约2倍。其发病机制可能是合并肥胖及MetS患者中胰腺脂肪浸润增加和胰腺脂肪变性诱发局部炎症产生^[20]。通过对MetS及HLAP患者生活方式及饮食结构进行健康指导,患者代谢性疾病的状况得以改善,复发风险及复发后疾病的严重程度明显降低。

1.2.4 吸烟、饮酒 吸烟更易导致HLAP的反复发作。一项纳入88例HLAP患者的回顾性研究^[21]结果显示,与非吸烟者相比,吸烟者AP的复发率(9.8% vs 39.0%)和反复发作率(50.0% vs 77.8%)更高,并且戒烟患者这两项指标分别显著降至9.1%和36.4%。多因素分析结果显示吸烟是HLAP复发的独立危险因素($HR=6.3, P=0.020$)。然而,吸烟促进HLAP复发的机制尚不明确。研究^[22]表明,香烟烟雾通过增加氧化应激和促炎细胞因子的产生,进而加重胰腺腺泡细胞损伤和胰腺钙化。尼古丁作为烟草的主要有毒成分,可在胰腺内显著积聚,参与调节脂质过氧化,导致HLAP发生和复发。另一项回顾性研究^[23]验证吸烟史是复发性胰腺炎的显著独立危险因素($P<0.001$),患者3年累积复发风险增加32.2%。

此外,饮酒与HLAP发作关系密切。酒精本身是AP的病因,同时也是HLAP的诱因。酒精的消耗可刺激脂肪的摄入,从而增加小肠乳糜微粒的分泌。这些乳糜微粒分泌出来后,被带入肝脏,产生大量的游离脂肪酸内流,微粒体甘油三酯转移蛋白上调,然后分泌超低密度脂蛋白(very low-density lipoprotein, VLDL)。VLDL和中密度脂蛋白水平上升导致LDL竞争性增多,从而造成甘油三酯增加。急性大量饮酒和高脂饮食可通过增加VLDL分泌、阻碍脂肪分解以及增加游离脂肪酸从脂肪组织转移而诱导高甘油三酯血症^[24]。一项针对HLAP复发相关危险因素的单变量分析研究^[25]显示,饮酒与HLAP复发以及HLAP发作次数的增加密切相关。

2 治疗

HLAP需要早期和长期治疗。在大多数HLAP病例中,常规治疗(禁食、静脉输液复苏和镇痛)能够使甘油三酯水平降至5.65 mmol/L以下。对于胃肠功能可耐受的轻型HLAP患者,专家共识^[2]建议应尽早口服降脂药物,首选贝特类降脂药物。尽管缺乏前瞻性研究,临床上有时也通过静脉注射胰岛素、皮下注射低分子肝素和血浆置换来

达到降脂目的。高甘油三酯血症(hypertriglyceridemia, HTG)的药物治疗主要以将甘油三酯水平降至低于5.65 mmol/L(有文献报道低于2.3 mmol/L)为目标,以降低AP复发的风险。除了目前常用的口服降脂药物,例如贝特类药物、他汀类药物、烟酸和 ω -3脂肪酸外,一些新型药物正在研发中以用于长期治疗HTG^[26]。这些新兴疗法主要旨在通过抑制载脂蛋白C3(apolipoprotein C3, APOC3)和血管生成素样蛋白3(angiopoietin-like 3, ANGPTL3)来改变脂蛋白脂肪酶的作用。饮食调整和控制甘油三酯水平也应得到重视。在某些HLAP病例中,基因检测将有助于此类患者个性化管理并改善患者预后。

2.1 早期治疗

2.1.1 胰岛素、肝素 胰岛素可通过多种机制降低血清甘油三酯水平。它通过抑制关键细胞内脂肪酶,包括激素敏感脂肪酶和脂肪甘油三酯脂肪酶,而抑制脂肪细胞的脂肪分解,减少游离脂肪酸向胰腺和肝脏的输送。此外,胰岛素还通过激活脂蛋白脂肪酶促进血清甘油三酯的清除,增加脂肪酸从富含甘油三酯的脂蛋白向外周组织的转移,随后肝脏摄取耗尽甘油三酯的脂蛋白^[27-28]。

常规静脉输注胰岛素通常以 $0.1 \sim 0.3 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 的速率开始,同时每小时监测血糖水平,每12小时监测甘油三酯水平。一旦血糖水平降至 2.26 mmol/L 以下,加入5%葡萄糖以防止低血糖,并控制滴定速率以维持血糖正常。一旦甘油三酯水平低于 5.65 mmol/L (通常在 $2 \sim 3$ 天内达到),静脉注射胰岛素即可停止。HLAP合并糖尿病患者,静脉注射胰岛素可改善HTG。胰岛素滴注对非糖尿病HLAP患者,特别是那些可能有LPL或其辅助因子突变的患者,是否有益处尚不清楚。有研究^[29]将保守治疗与胰岛素滴注治疗进行比较,结果显示在3天内两组甘油三酯下降率相似。内分泌学会脂质管理指南^[27]则不建议对HLAP无糖尿病患者采用常规静脉注射胰岛素。如果使用胰岛素, $1 \sim 2 \text{ U/h}$ 的低剂量即可。因此,胰岛素对于HLAP的治疗价值需随机对照研究加以证实。

肝素常与胰岛素联合使用,可促使内皮细胞释放LPL,降低甘油三酯水平。然而,这种释放导致肝脏降解LPL增加,组织储存LPL的消耗和HTG的复发^[29]。与此同时,肝素也会增加胰腺出血的风险。考虑到这些风险,HLAP患者使用肝素治疗需谨慎斟酌。

2.1.2 血液净化 血液净化可以有效降低患者体内甘油三酯水平,减轻炎症因子聚集,维持容量平衡及内环

境稳定,从而在HLAP不同阶段发挥不同作用。该应用在治疗HLAP方面已逐渐成熟,可不同程度改善患者的病情发展和临床预后^[30]。血液净化的方式主要包括血浆置换、双重滤过血浆置换、血液灌流、持续静脉-静脉血液滤过、连续静脉-静脉血液透析滤过及连续性血液透析滤过等。血浆置换可以将血液中的甘油三酯和乳糜微粒去除,不仅降低甘油三酯水平,还可减少炎症细胞因子的生成^[31],适用于甘油三酯水平极高、血制品供应充足和非过敏体质的患者。双重滤过血浆置换可快速降低胆固醇和甘油三酯水平,但经济成本较高,并不能去除游离脂肪酸、胰脂肪酶和炎症因子等,因而适用于血制品短缺及多次输血或过敏倾向患者^[32]。血液灌流可以去除炎症因子及内毒素,适用于已经出现腹腔脓毒症或者脓毒性休克患者。持续静脉-静脉血液滤过、连续静脉-静脉血液透析滤过和连续性血液透析滤过可以清除小分子物质,纠正酸碱及水电解质紊乱,替代器官功能,适用于HLAP继发性急性肾损伤或其他器官功能障碍^[33]。目前不同研究对于血液净化治疗效果的评价不同,因此,需要更多客观、大样本、前瞻性研究加以证实其确切作用。

2.1.3 环氧合酶(COX-2)抑制剂 HLAP是具有重症倾向的,从AP发病到重症急性胰腺炎的进展是由炎症级联反应所驱动的。在AP早期,多种促炎介质,包括TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8和COX-2,被释放到血液循环中,并放大炎症反应,从而形成系统性炎症反应综合征。严重和持续的系统性炎症反应综合征不可避免地导致多器官衰竭。有文献^[34]报道,COX-2抑制剂,例如塞来昔布,可以通过降低血清中TNF- α 和IL-6水平以达到预防重症胰腺炎的目的,同时还可降低治疗成本,更快地缓解腹痛。塞来昔布在高脂血症实验动物模型中也表现出了较强的治疗潜力,改善高脂血症。与高脂喂养但不给予任何治疗的大鼠相比,塞来昔布治疗大鼠的总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白和极低密度脂蛋白水平均显著降低(P 值均 <0.05)。就机制而言,塞来昔布中含有丰富的磺胺吡啶和氨基基吡啶等成分,不仅促进体内的血液循环,也促进体内的脂肪代谢,从而达到调节血脂的效果。同时,塞来昔布能够逆转高脂血症引起的肝细胞损伤^[35]。因此,塞来昔布作为一种治疗HLAP患者的潜在方法,也需要进一步的研究验证其效果。

2.2 长期治疗

2.2.1 控制血脂 HLAP长期管理最主要的目标是降低血清甘油三酯水平,以防止疾病复发。甘油三酯的最佳

水平仍尚不明确,指南提出 5.6 mmol/L 是理想目标^[12]。基于住院后甘油三酯基线水平的AP复发风险的最新数据,血清甘油三酯可能需要降至 2.26 mmol/L 以下,才能预防疾病复发。未来需要更多的证据明确甘油三酯水平与HLAP复发的关系。药物治疗主要包括降脂药物。贝特类药物一直是治疗HTG的一线药物。贝特类药物的主要副作用是肌病、胆石症和肌酐升高。他汀类药物降低甘油三酯的作用较弱,不应单独使用。它们也可与贝特类药物协同使用,对于单独使用贝特类药物无法充分控制的严重HTG患者,应考虑联合使用。二线药物包括烟酸,但其使用受到副作用的限制。 ω -3脂肪酸也被证明可以降低甘油三酯水平^[11]。一项前瞻性队列研究^[16]发现,与降脂药物使用1个月的患者相比,降脂药物使用12个月患者HLAP的复发率降低75%。因此,患者在治疗过程中的依从性是很重要的。

2.2.2 控制血糖 复发性HLAP患者中糖尿病的患病率较高。高血糖亦可促进高脂血症性胰腺炎的发生发展。因此,控制血糖对于预防HLAP的复发很重要。控制血糖常规治疗包括改变生活方式、口服药物和胰岛素治疗。生活方式的改变包括有规律的体育锻炼、饮食管理和控制体质量。口服降糖药物种类有很多,其中最常用的是双胍类药物,它能特异性地降低肝糖原溶解并改善外周胰岛素敏感性。磺脲类药物是作用于胰腺 β 细胞并引起胰岛素释放的药物。同样,噻唑烷二酮类药物可改善外周组织的胰岛素敏感性。对于不能通过改变生活方式和口服降糖药达到血糖目标的患者,推荐使用胰岛素治疗。对于胰腺破坏严重的患者,胰岛素应作为降糖的首选,以减轻胰腺的负担。目前还有一些新型治疗方法正在研究,胚胎干细胞具有分化为促胰岛素分泌活性的细胞的潜力。有研究^[36]已经证实,静脉注射胚胎样干细胞在胰腺坏死的糖尿病小鼠中显示出修复受损胰腺的潜力。然而,对于具体血糖控制数值与胰腺炎复发率降低的相关研究,目前尚无文献报道,还有待进一步研究。

2.2.3 基因检测及基因治疗 HLAP病因可分为原发性脂代谢异常及继发性脂代谢异常,其发病通常是遗传和非遗传共同作用的结果。对于已排除继发原因的患者,基因检测确定遗传因素对于疾病的治疗、家庭咨询和预后是有必要的。目前尚无高等级的临床证据表明基因检测的特定适应证,许多专家意见表明,有如下情况建议行基因检测:(1)有阳性家族史;(2)表型有明确的遗传模式;(3)继发性因素缺失;(4)患者年龄较轻;

(5)具有症状特征;(6)生化学指标严重异常。HTG主要是多基因起源,有极少数单基因起源,与HLAP相关的单基因主要有LPL、APOC2、APOA5、LMF1、GPHBP1、GPD1^[37]。严重HTG的单基因形式被称为家族性乳糜微粒血症综合征(familial chylomicronemia syndrome, FCS),患病率为1/300 000,而多因素乳糜微粒血症综合征(multifactorial chylomicronemia syndrome, MCS)是一种多基因疾病,患病率为1/400。虽然饮食调整对FCS和MCS至关重要,但FCS的饮食建议主要侧重于将膳食脂肪减少到每日热量摄入的20%,以减少乳糜微粒甘油三酯。在MCS中,饮食侧重于实现中性热量(如果BMI正常)或低热量(如果BMI \leq 25 kg/m²)低血糖指数饮食,目标是减少肝脏整体VLDL的产生。与FCS相比,继发性因素的控制MCS的管理中起着更大的作用。传统的降脂药物在控制MCS的HTG方面也更有效,而FCS患者尽管进行了最大限度的治疗和饮食控制,但通常仍存在明显的HTG^[38]。控制不良和复发性胰腺炎的FCS患者也可能受益于基因治疗。

随着基因检测的可行性和普及性越来越高,靶向治疗HTG的新药物正在研究中^[39],主要包括治疗性基因沉默,即针对mRNA阻断蛋白的翻译。目前正在临床研究的是反义寡核苷酸和小干扰RNA。与脂质代谢相关的靶点有PCSK9、APOB、ANGPTL3、Lp(a)、LDLR和APOC3。APOC3是沉默的理想候选基因,因为它大量存在于含APOB载脂蛋白上,并且没有可以被小分子或单克隆抗体抑制的酶功能,APOC3可以抑制LPL活性,抑制LPL介导的富含甘油三酯的脂蛋白降解^[40]。一种反义核苷酸新药Volanesorsen是APOC3抑制剂,可降低继发HTG患者的甘油三酯(COMPASS试验)^[41]。同时,另外一项实验^[42]结果也显示该药物可降低AP的风险,治疗前和治疗期间相比,5年期间胰腺炎事件发生率降低74%。考虑到Volanesorsen有导致血小板减少的倾向,所以volanesorsen虽已在欧洲使用,但并未在美国获得批准^[43]。ANGPTL3蛋白在肝脏合成,主要通过抑制LPL和内皮脂肪酶来调节脂质代谢。血管生成素样3拮抗剂是一种靶向ANGPTL3的小干扰RNA。在一项对健康志愿者进行为期16周的研究^[44]中,经100~300 mg血管生成素样3拮抗剂皮下注射治疗12周后(在第1天和第29天给药),血浆甘油三酯降低61%~65%,LDL-C降低45%~54%,HDL-C降低14%~37%,并没有明显的剂量反应。目前,该药还在临床研究中。同时,靶向治疗对HLAP复发的治疗效果还有待进一步研究。

3 预防控制措施

3.1 饮食调整 对于FCS患者,极低脂饮食(<5%)对于预防乳糜微粒血症是非常必要的,但很难实施。这种饮食可能引起营养不良,特别是脂溶性维生素的缺乏。而中链甘油三酯可以直接被门静脉循环吸收而不形成乳糜微粒,所以可以在食物中添加中链甘油三酯,将总脂肪摄入量增加到每日热量的10%~15%^[45]。值得一提的是,降脂药物对于FCS的高脂血症是无效的。

对于非家族性高脂血症患者,饮食调整通常侧重于减少浓缩糖的消耗。用低血糖指数食物代替高血糖指数食物,可使甘油三酯水平降低,将膳食脂肪限制在摄入总热量的15%或更少。因此,患者应尽量减少食用果糖。因为果糖会促进肝脏中甘油三酯的产生。此外,患者应避免酒精的摄入和使用提高甘油三酯水平的药物,同时积极管理糖尿病、肥胖和代谢综合征,显著降低甘油三酯水平^[46]。

饮食调整对HLAP复发干预的效果目前尚无明确循证医学证据,一项多中心、前瞻性、平行组随机对照试验研究^[47]正在开展,研究随机将复发性胰腺炎患者分为两组,两组为不同脂肪含量的饮食,一种为“减脂饮食”(15%脂肪、65%碳水化合物、20%蛋白质),一种为基于世界卫生组织建议的“标准健康饮食”(30%脂肪、50%碳水化合物、20%蛋白质),研究最终将明确改变膳食脂肪含量对胰腺炎复发的影响。

3.2 戒烟、戒酒 研究^[48]表明吸烟是HLAP复发的独立危险因素,吸烟者5年内复发性胰腺炎的累积风险最高,为40%(非吸烟者为13%),吸烟者更容易患慢性胰腺炎。一项纳入93例患者的横断面研究^[49]发现,吸烟者的生活质量更差,抑郁和焦虑的发生率更高。因此,对于吸烟的HLAP患者,戒烟可减少疾病复发。

酒精滥用是HLAP复发的危险因素,酒精可以促使轻中度高脂血症患者出现HLAP复发。因此,戒酒对于预防HLAP至关重要。众所周知,50%以上酗酒的患者同时长期吸烟,而长期吸烟患者HLAP复发的风险增加两倍以上,戒酒可提高戒烟成功率,从而降低HLAP复发风险^[50]。

4 小结

随着人们生活水平的提高和饮食结构的改变,HLAP发病率逐年升高。该病有易复发的特点,复发的病因也不尽相同,因此,本文主要就HLAP反复发作的病因及相

应对策进行综述,旨在为临床医师提供实践参考。在临床实践中,HLAP反复发作最常见的病因是血脂控制欠佳。患者出院后对病情重视不够、饮食控制不佳和口服降脂药物依从性差均可能导致HLAP复发。当血脂控制良好的患者仍然出现HLAP反复发作,临床医师则应考虑其他因素,例如院外血糖水平、肥胖、吸烟等。对于年轻、血脂控制不佳的HLAP反复发作患者,基因检测是很有必要的,有助于制订个性化的治疗方案。然而,目前针对基因突变所致高脂血症的降脂治疗仍有待进一步研究。在治疗方面,除了住院期间的常规治疗,COX-2抑制剂具有抑制炎症和降低血脂的潜力,但还需大样本数据进一步证实。预防HLAP反复发作更重要的是长期管理。笔者认为患者的首诊科室消化内科应联合内分泌科、营养科共同建立系统的HLAP患者的随访管理制度,密切规律随访,指导患者改变不良的生活习惯、减重并严格控制血脂及血糖,这将有助于减少HLAP的复发。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 奇丽娜负责资料分析,撰写论文及修改;陈平负责拟定写作思路,指导撰写文章并最后定稿。

参考文献:

- [1] ZHANG RW, DENG LH, JIN T, et al. Hypertriglyceridaemia-associated acute pancreatitis: Diagnosis and impact on severity[J]. *HPB*, 2019, 21(9): 1240-1249. DOI: 10.1016/j.hpb.2019.01.015.
- [2] Expert group of emergency expert consensus on diagnosis and treatment of hypertriglyceridemic acute pancreatitis. Emergency expert consensus on diagnosis and treatment of hypertriglyceridemic acute pancreatitis[J]. *Chin J Emerg Med*, 2021, 30(8): 937-947. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2021.08.005.
高甘油三酯血症性急性胰腺炎诊治急诊共识专家组. 高甘油三酯血症性急性胰腺炎诊治急诊专家共识[J]. *中华急诊医学杂志*, 2021, 30(8): 937-947. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2021.08.005.
- [3] MENG L, WANG XM, LI H, et al. Etiology of hyperlipidemic acute pancreatitis[J]. *World Latest Med Inf*, 2019, 19(92): 98-99. DOI: 10.19613/j.cnki.1671-3141.2019.92.048.
孟亮, 王晓明, 李辉, 等. 高脂血症性急性胰腺炎的病因学进展[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2019, 19(92): 98-99. DOI: 10.19613/j.cnki.1671-3141.2019.92.048.
- [4] CHEN MM, YANG NL, GE WL, et al. Investigation of dietary habits and analysis of influencing factors in patients with hyperlipidemic acute pancreatitis[J]. *Clin J Med Offic*, 2023, 51(9): 978-981. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2023.09.25.
陈明娟, 杨宁琳, 葛万里, 等. 高脂血症性急性胰腺炎患者饮食习惯现状调查及影响因素分析[J]. *临床军医杂志*, 2023, 51(9): 978-981. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2023.09.25.
- [5] YANG AL, MCNABB-BALTAR J. Hypertriglyceridemia and acute pancreatitis[J]. *Pancreatol*, 2020, 20(5): 795-800. DOI: 10.1016/j.pan.2020.06.005.
- [6] ZENG GN, LU SY, HUANG L. Analysis of risk factors for recurrence of hyperlipidemic acute pancreatitis[J]. *J Med Theory Pract*, 2021, 34(20): 3510-3512, 3525. DOI: 10.19381/j.issn.1001-7585.2021.20.006.
曾冠男, 卢世云, 黄龙. 高脂血症性急性胰腺炎患者复发的相关危险因素分析[J]. *医学理论与实践*, 2021, 34(20): 3510-3512, 3525. DOI: 10.19381/j.issn.1001-7585.2021.20.006.
- [7] GUAN LY, DING L, WAN JH, et al. Serum triglyceride levels are associated with recurrence in patients with acute hypertriglyceridemic pancreatitis[J]. *Front Med*, 2023, 10: 1079637. DOI: 10.3389/fmed.2023.1079637.
- [8] YAN P, ZHAO HX, CHEN X. Suboptimal management of hypertriglyceridemia in the outpatient setting is associated with the recurrent pancreatitis: A retrospective cohort study[J]. *Medicine*, 2020, 99(43): e22887. DOI: 10.1097/MD.00000000000022887.
- [9] ZHONG JK. Clinical characteristics of recurrent acute pancreatitis and its relationship with hyperlipidemia[J]. *J Clin Pathol Res*, 2022, 42(8): 1836-1840. DOI: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.08.008.
钟继宽. 复发性急性胰腺炎的临床特点及与高脂血症的关系[J]. *临床与病理杂志*, 2022, 42(8): 1836-1840. DOI: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.08.008.
- [10] AN WH, YANG J, HE XC, et al. Clinical features of hyperlipidemic acute pancreatitis and their association with lipid metabolism[J]. *J Clin Hepatol*, 2020, 36(4): 860-864. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.04.030.
安文慧, 杨婧, 何旭昶, 等. 高脂血症性急性胰腺炎的临床特征及其与脂代谢的关系[J]. *临床肝胆病杂志*, 2020, 36(4): 860-864. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.04.030.
- [11] WU BU, BATECH M, DONG EY, et al. Influence of ambulatory triglyceride levels on risk of recurrence in patients with hypertriglyceridemic pancreatitis[J]. *Dig Dis Sci*, 2019, 64(3): 890-897. DOI: 10.1007/s10620-018-5226-x.
- [12] HE Q, LV D, CUI PL, et al. Analysis on the characteristics of clinical features of recurrent hyperlipidemic acute pancreatitis[J]. *J Clin Exp Med*, 2019, 18(6): 617-619. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2019.06.017.
何强, 吕栋, 崔培林, 等. 复发性高脂血症性急性胰腺炎临床特点分析[J]. *临床和实验医学杂志*, 2019, 18(6): 617-619. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2019.06.017.
- [13] HOU CQ, YU R, PENG YP, et al. RNA sequence analysis reveals pathways and candidate genes associated with pancreatic acinar cells injury in a mouse pancreatitis model[J]. *Tissue Cell*, 2022, 79: 101940. DOI: 10.1016/j.tice.2022.101940.
- [14] FU Y, LIU X, CUI BC, et al. Clinical characteristics and risk factors of hypertriglyceridemic pancreatitis in type 2 diabetes mellitus patients[J]. *Chin J Crit Care Med*, 2022, 42(2): 149-153. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2022.02.011.
付燕, 刘雪, 崔北辰, 等. 2型糖尿病合并高甘油三酯血症性急性胰腺炎患者临床特点及危险因素分析[J]. *中国急救医学*, 2022, 42(2): 149-153. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2022.02.011.
- [15] TU XM, LIU QX, CHEN L, et al. Number of recurrences is significantly associated with the post-acute pancreatitis diabetes mellitus in a population with hypertriglyceridemic acute pancreatitis[J]. *Lipids Health Dis*, 2023, 22(1): 82. DOI: 10.1186/s12944-023-01840-0.
- [16] DING L, GUAN LY, LI XY, et al. Recurrence for patients with first episode of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: A prospective cohort study[J]. *J Clin Lipidol*, 2023, 17(1): 94-102. DOI: 10.1016/j.jacl.2022.11.006.
- [17] GADDE KM, MARTIN CK, BERTHOUD HR, et al. Obesity: Pathophysiology and management[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(1): 69-84. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.11.011.
- [18] HANSEN SEJ, MADSEN CM, VARBO A, et al. Body mass index, triglycerides, and risk of acute pancreatitis: A population-based study of 118 000 individuals[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(1): dgz059. DOI: 10.1210/clinem/dgz059.
- [19] YAN B, FU HR, SHU YX. Study on recurrence risk factors of hyperlipidemic acute pancreatitis[J]. *Chin J Gastroenterol Hepatol*, 2023, 32(9): 1029-1033. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2023.09.014.
颜博, 付泓锐, 舒义雄. 高脂血症性急性胰腺炎复发危险因素的研究[J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2023, 32(9): 1029-1033. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2023.09.014.
- [20] LI XQ, LIU H, XIAO CT, et al. Influence of metabolic syndrome on patients with recurrence of hypertriglyceridemic acute pancreatitis[J]. *J Clin Hepatol*, 2020, 36(11): 2515-2520. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.11.023.

- 李贤秋, 刘慧, 肖春桃, 等. 代谢综合征对高脂血症急性胰腺炎患者复发的影响[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(11): 2515-2520. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.11.023.
- [21] XIANG JX, HU LS, LIU P, et al. Impact of cigarette smoking on recurrence of hyperlipidemic acute pancreatitis[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(47): 8387-8394. DOI: 10.3748/wjg.v23.i47.8387.
- [22] BARRETO SG. How does cigarette smoking cause acute pancreatitis? [J]. *Pancreatol*, 2016, 16(2): 157-63. DOI: 10.1016/j.pan.2015.09.002.
- [23] SUN YY, JIN J, ZHU AY, et al. Risk factors for recurrent pancreatitis after first episode of acute pancreatitis[J]. *Int J Gen Med*, 2022, 15: 1319-1328. DOI: 10.2147/IJGM.S344863.
- [24] NWAABI S, KHAN A, OJEMOLON PE, et al. A case of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis in the setting of alcohol abuse[J]. *Cureus*, 2023, 15(4): e38028. DOI: 10.7759/cureus.38028.
- [25] ZAFIRI B, SALIBA W, JUBRAN A, et al. Severe hypertriglyceridemia-related pancreatitis: Characteristics and predictors of recurrence[J]. *Pancreas*, 2019, 48(2): 182-186. DOI: 10.1097/MPA.0000000000001235.
- [26] OZCELİK S, BAŞ S, OZCELİK M, et al. Efficacy of insulin, heparin and fenofibrate combination treatment in severe hypertriglyceridemia: Double center experience[J]. *Acta Endocrinol*, 2019, 15(4): 460-465. DOI: 10.4183/aeb.2019.460.
- [27] NEWMAN CB, BLAHA MJ, BOORD JB, et al. Lipid management in patients with endocrine disorders: An endocrine society clinical practice guideline[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(12): dgaa674. DOI: 10.1210/clinem/dgaa674.
- [28] SU W, GUO F. Triglyceride-controlling during acute phase of hypertriglyceridemia induced pancreatitis[J]. *Chin J Dig Surg*, 2023, 22(1): 89-93. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20221220-00755. 苏伟, 郭丰. 高甘油三酯血症性胰腺炎急性期的血脂控制[J]. *中华消化外科杂志*, 2023, 22(1): 89-93. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20221220-00755.
- [29] DHINDSA S, SHARMA A, AL-KHAZAALI A, et al. Intravenous insulin versus conservative management in hypertriglyceridemia-associated acute pancreatitis[J]. *J Endocr Soc*, 2020, 4(1): bvz019. DOI: 10.1210/jeands/bvz019.
- [30] DICHTWALD S, MEYER A, ZOHAR E, et al. Hypertriglyceridemia Induced Pancreatitis: Plasmapheresis or conservative management? [J]. *J Intensive Care Med*, 2022, 37(9): 1174-1178. DOI: 10.1177/08850666211054365.
- [31] ZHANG R, CHENG XW, XU CF. Therapeutic effect of Dachengqi decoction and low molecular weight heparin calcium combined with double hemofiltration in the treatment of hyperlipidemic severe acute pancreatitis[J]. *J Changchun Univ Chin Med*, 2023, 39(9): 989-992. DOI: 10.13463/j.cnki.cczzy.2023.09.010. 张荣, 程贤文, 徐长飞. 大承气汤联合低分子肝素钙配合双重血液滤过治疗高脂血症性重症急性胰腺炎[J]. *长春中医药大学学报*, 2023, 39(9): 989-992. DOI: 10.13463/j.cnki.cczzy.2023.09.010.
- [32] HU Y, XIONG WJ, LI CY, et al. Continuous blood purification for severe acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine*, 2019, 98(12): e14873. DOI: 10.1097/MD.00000000000014873.
- [33] CHEN Z, HUANG XL, ZHANG MW, et al. Rapid reduction in triglyceride levels by therapeutic plasma exchange in patients with hypertriglyceridemic pancreatitis[J]. *J Clin Apher*, 2022, 37(1): 82-90. DOI: 10.1002/jca.21954.
- [34] HUANG ZY, MA X, JIA XT, et al. Prevention of severe acute pancreatitis with cyclooxygenase-2 inhibitors: A randomized controlled clinical trial[J]. *Am J Gastroenterol*, 2020, 115(3): 473-480. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000529.
- [35] EKOR M, OWUSU AGYEI PE, OBESE E, et al. Celecoxib exhibits therapeutic potential in experimental model of hyperlipidaemia[J]. *PLoS One*, 2021, 16(8): e0247735. DOI: 10.1371/journal.pone.0247735.
- [36] ELKHALIFA AME, NAZAR M, ALI SI, et al. Novel therapeutic agents for management of diabetes mellitus: A hope for drug designing against diabetes mellitus[J]. *Life*, 2024, 14(1): 99. DOI: 10.3390/life14010099.
- [37] BERBERICH AJ, HEGELE RA. Genetic testing in dyslipidaemia: An approach based on clinical experience[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2023, 37(3): 101720. DOI: 10.1016/j.beem.2022.101720.
- [38] PAQUETTE M, BERNARD S, HEGELE RA, et al. Chylomicronemia: Differences between familial chylomicronemia syndrome and multifactorial chylomicronemia[J]. *Atherosclerosis*, 2019, 283: 137-142. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.12.019.
- [39] AGUILAR-SALINAS CA, GÓMEZ-DÍAZ RA, CORRAL P. New therapies for primary hyperlipidemia[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107(5): 1216-1224. DOI: 10.1210/clinem/dgab876.
- [40] RAMMS B, GORDTS PLSM. Apolipoprotein C-III in triglyceride-rich lipoprotein metabolism[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2018, 29(3): 171-179. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000502.
- [41] GOUNI-BERTHOLD I, ALEXANDER VJ, YANG QQ, et al. Efficacy and safety of volanesorsen in patients with multifactorial chylomicronaemia (COMPASS): A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9(5): 264-275. DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00046-2.
- [42] JONES A, PEERS K, WIERZBICKI AS, et al. Long-term effects of volanesorsen on triglycerides and pancreatitis in patients with familial chylomicronaemia syndrome (FCS) in the UK Early Access to Medicines Scheme (EAMS) [J]. *Atherosclerosis*, 2023, 375: 67-74. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2023.05.008.
- [43] GINSBERG HN, GOLDBERG IJ. Broadening the scope of dyslipidemia therapy by targeting APOC3 (apolipoprotein C3) and ANGPTL3 (angiopoietin-like protein 3) [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2023, 43(3): 388-398. DOI: 10.1161/ATVBAHA.122.317966.
- [44] WATTS GF, SCHWABE C, SCOTT R, et al. RNAi inhibition of angiopoietin-like protein 3 (ANGPTL3) with ARO-ANG3 mimics the lipid and lipoprotein profile of familial combined hypolipidemia[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(Supplement_2): ehaa946.3331. DOI: 10.1093/ehjci/ehaa946.3331.
- [45] FALKO JM. Familial chylomicronemia syndrome: A clinical guide for endocrinologists[J]. *Endocr Pract*, 2018, 24(8): 756-763. DOI: 10.4158/EP-2018-0157.
- [46] GLIGORIJEVIC N, STEFANOVIĆ-RACIĆ M, KERSHAW EE. Medical management of hypertriglyceridemia in pancreatitis[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2023, 39(5): 421-427. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000956.
- [47] JUHÁSZ MF, VERECZKEI Z, OCSKAY K, et al. The Effect of dietary fat content on the recurrence of pancreatitis (EFFORT): Protocol of a multicenter randomized controlled trial[J]. *Pancreatol*, 2022, 22(1): 51-57. DOI: 10.1016/j.pan.2021.10.002.
- [48] AHMED ALI U, ISSA Y, HAGENAAERS JC, et al. Risk of recurrent pancreatitis and progression to chronic pancreatitis after a first episode of acute pancreatitis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2016, 14(5): 738-746. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.12.040.
- [49] HAN S, PATEL B, MIN M, et al. Quality of life comparison between smokers and non-smokers with chronic pancreatitis[J]. *Pancreatol*, 2018, 18(3): 269-274. DOI: 10.1016/j.pan.2018.02.012.
- [50] OCSKAY K, JUHÁSZ MF, FARKAS N, et al. Recurrent acute pancreatitis prevention by the elimination of alcohol and cigarette smoking (REAPPEAR): Protocol of a randomised controlled trial and a cohort study[J]. *BMJ Open*, 2022, 12(1): e050821. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-050821.

收稿日期: 2024-02-06; 录用日期: 2024-03-04

本文编辑: 王亚南

引证本文: QI LN, CHEN P. Recurrent hyperlipidemic acute pancreatitis: Etiology and prevention and treatment strategies [J]. *J Clin Hepatol*, 2024, 40(10): 2109-2115.
奇丽娜, 陈平. 高脂血症性急性胰腺炎反复发作的病因及防治策略[J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(10): 2109-2115.