血钙、D-二聚体、血糖对高甘油三酯血症性急性胰腺炎预后的影响

北京市垂杨柳医院 安铁峰* 王文科 赵宁,北京 100022

摘要 目的:观察高甘油三酯血症性急性胰腺炎(HLAP)患者血钙、D-二聚体、血糖水平的变化,探讨其与疾病严重程度及预后的关系。方法:选择急性胰腺炎(AP)患者 366 例,其中 76 例患者为 HLAP。另外选择 60 例健康志愿者作为对照组。根据疾病严重程度,将 HLAP 患者分为轻症和重症患者。测定患者血甘油三酯(TG)、血钙、D-二聚体和血糖水平,并计算 24 h 急性生理与慢性健康状况(APACHE Ⅱ)评分和 48h 急性胰腺炎预后因素(Ranson)评分,评估对 HLAP 患者疾病严重程度和预后的影响。结果:HLAP 组患者 24h APACHE Ⅱ 评分和 48h Ranson 评分明显高于非 HLAP 组患者($P<0.05$)。HLAP 组患者血糖、血钙、D-二聚体水平分别为(13.03 ± 5.22)mmol/L、(2.02 ± 0.37)mmol/L、(2.34 ± 1.45)mg/L,与非 HLAP 组患者比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。且 HLAP 组患者病情越严重,TG 水平、血糖和 D-二聚体水平越高,血钙水平越低($P<0.05$)。结论:HLAP 患者进行血糖、血钙和 D-二聚体水平检测,有助于对患者疾病严重程度和预后进行判断。

关键词 高甘油三酯血症性急性胰腺炎; 甘油三酯; 血钙; D-二聚体; 血糖

中图分类号 R576 **文献标识码** A DOI 10.11768/nkjwzzzz20190311

Effect of serum calcium, D-dimer and glucose on prognosis of hyperlipidemic acute pancreatitis *AN Tie-feng**, *WANG Wen-ke*, *ZHAO Ning*. *Beijing Chuiyangliu Hospital*, *Beijing 100022*, *China*

Abstract Objective: To observe the changes of the serum calcium, D-dimer and glucose in the patients with hyperlipidemic acute pancreatitis (HLAP), and investigate their correlation with the severity and prognosis of HLAP. Methods: 366 cases of AP were enrolled in this study, and divided into the non-HLAP group (290 cases) and the HLAP group (76 cases). Besides, 60 health volunteers were chosen as the health control group. According to the severity of HLAP, the HLAP patients were classified into mild group and severe group. The serum levels of triglyceride (TG), calcium, D-dimer and glucose were determined by routine laboratory test. Meanwhile, 24 h APACHE Ⅱ scores and 48 h Ranson scores were recorded. The relationship between the prognosis of HLAP and the serum calcium, D-dimer or glucose levels was analyzed. Results: The serum level of TG in HLAP group was obviously higher than that in non-HLAP group ($P<0.01$. The serum levels of glucose, calcium and d-dimer in the HLAP group were (13.03 ± 5.22) mmol/L, (2.02 ± 0.37) mmol/L and (2.34 ± 1.45) mg/L respectively, which were significantly different from those in the NHLAP group (all $P<0.05$). The 24 h APACHE Ⅱ scores and 48 h Ranson scores in the HLAP group were significantly higher than in the non-HLAP group (both $P<0.05$). The more severe the HLAP was, the higher the levels of TG, glucose and D-dimer were, and the lower the serum level of calcium was. Conclusion: The detections of the serum levels of calcium, D-dimer and glucose could help evaluate the prognosis and severity of HLAP.

Key words Hyperlipidemic acute pancreatitis; Triglyceride; Serum calcium; D-dimer; Glucose

急性胰腺炎(acute pancreatitis,AP)是由多种致病因素引起的胰蛋白酶被过度激活而导致的一种胰腺炎症反应,是急诊科常见的急腹症之一[1]。而高甘油三酯血症是很多 AP 患者发病的主要原因[2]。研究显示患者血清中甘油三酯(TG)的水平≥11.3 mmol/L 即可以引发急性胰腺炎[3]。由高甘油三酯血症引发的 AP 称为高脂血症性急性胰腺炎(hyperlipidemic acute pancreatitis,HLAP)。近年来 HLAP 发病率逐渐升高。本文讨论血钙、D-二聚体和血糖与 HLAP 预后的关系,报道如下。

资料与方法

一般资料 随机选取 2011 年 6 月 ~2016 年 6 月在北京市垂杨柳医院急诊就诊并收入住院治疗的 AP 患者 366 例(男 201,女 165),年龄 29 ~76 岁,平均年龄(55.2 ± 13.6)岁。其中轻症急性胰腺炎(mild AP,MAP)患者 232 例,重症急性胰腺炎(sever AP,SAP)患者134例。经TG水平检测,确诊为高脂

* 通信作者:安铁峰,E-mail:antieshengys@163.com

血症性急性胰腺炎患者 76 例(男 42,女 34),年龄 34 ~ 72 岁,平均年龄(52.7 ± 11.5)岁,其中 MAP 患者 41 例,SAP 患者 35 例。所有患者均在发病后 48 h内入院接受治疗。另外,选择体检的健康志愿者 60 例(男 31,女 29)作为正常对照组,年龄 35 ~ 70 岁,平均年龄(50.8 ± 10.3)岁,见表 1。

表 1 高脂血症性 AP 患者及对照组一般资料比较

组别	例	平均年龄(岁)	性别(例)		MAP(例)	SAP(例)
			男	女		
对照组	60	50.8 ± 10.3	31	29	–	–
非 HLAP 组	290	56.0 ± 14.2	159	131	191	99
HLAP 组	76	52.7 ± 11.5	42	34	41	35

诊断标准 参照 2013 年我国《急性胰腺炎诊治指南标准》如下:①急性胰腺炎:临床表现为持续性腹痛;血清淀粉酶活性升高,超过正常值上限 3 倍以上;少数患者血清淀粉酶正常或轻度升高;②MAP:符合 AP 诊断标准,具有 AP 典型的临床表现,无脏器衰竭及局部或全身并发症。③SAP:符合 AP 诊断标准,具有 AP 典型的临床表现,伴有≥48 h 以上持续性累及超过一个脏器功能衰竭,不可自行恢复;或者出现局部并发症;急性胰腺炎预后因素(Ranson)评分≥3 分;急性生理与慢性健康评分Ⅱ评分(acute physiological and chronic health scoring system Ⅱ,APACHE Ⅱ)评分≥8 分;修正 CT 严重指数评分≥4 分;④HLAP:符合 AP 诊断标准,具有 AP 典型的临床表现;血清 TG≥11.3 mmol/L 或者 TG 在 5.65 ~ 11.3 mmol/L之间,且血清呈乳状。

排除标准 ①出现急性胰腺炎临床指征后,3d 内未进行血脂检查的患者;②伴有胆道系统疾病的患者;③大量饮酒、肿瘤等因素引起的 HLAP 患者;④临床资料不完整患者。

样本采集和指标检测 所有患者入院第 2 天清晨空腹抽取静脉血置于枸橼酸钠抗凝管中,置于 -70℃保存。采用免疫学乳胶比浊法检测血浆中 D-二聚体的含量,D-二聚体水平≥0.34 mg/L 提示纤溶凝血系统异常。

统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计学软件,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,2 组间的比较用 t 检验;计数资料以百分数表示,采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

实验室指标和评分 HLAP 组患者 TG 水平,明显高于非 HLAP 组患者($P<0.01$)。而 HLAP 组患者血糖、血钙、D-二聚体水平与非 HLAP 组患者比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。另外,HLAP 组患者 24h APACHE Ⅱ评分和 48h Ranson 评分高于非 HLAP 组患者($P<0.05$),见表 2。

HLAP 亚组实验室指标 将 HLAP 组患者分为 MHLAP 组和 SHLAP 组。SHLAP 组与 MHIAP 组患者血液中 TG、血糖和 D-二聚体水平明显高于健康对照组,而血钙水平明显低于健康对照组(均$P<0.05$);且两组间比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

合并症 见表 4。

治疗和预后 入院后,所有患者进行常规治疗,HLAP 组患者 1 例(1.32%)采取手术治疗,术中发现胰腺大面积坏死粘连,经手术切除皂化灶后,患者好转出院;3 例 HLAP 患者进行血液净化治疗,5 例伴有急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome,ARDS)的患者进行呼吸机辅助通气。经治疗后 30 例(39.47%)患者复发,5 例(6.58%)患者死亡。非 HLAP 组患者 5 例(1.72%)采取手术治疗,3 例(1.03%)患者死亡。2 组患者复发率和死亡率没有统计学差异($P>0.05$),见表 5。

表 2 非 HLAP 患者和 HLAP 患者实验室指标和评分 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例	TG(mmol/L)	血糖(mmol/L)	血钙(mmol/L)	D-二聚体(mg/L)	APACHE Ⅱ评分	Ranson 评分
非 HLAP 组	290	2.18 ± 1.99	7.67 ± 3.34	2.28 ± 0.36	0.55 ± 0.79	2.13 ± 2.08	1.67 ± 2.09
HLAP 组	76	15.16 ± 6.71**	13.03 ± 5.22*	2.02 ± 0.37*	2.34 ± 1.45*	6.04 ± 5.73*	2.21 ± 2.33*

注:与非 HLAP 组比较,*$P<0.05$,**$P<0.01$

表 3 HLAP 亚组实验室指标 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例	TG(mmol/L)	血糖(mmol/L)	血钙(mmol/L)	D-二聚体(mg/L)
对照组	60	3.99 ± 0.42	4.95 ± 0.61	2.44 ± 0.27	0.0773 ± 0.11
MHLAP 组	41	12.86 ± 4.18**	9.02 ± 2.63**	2.10 ± 0.54*	1.42 ± 0.56**
SHLAP 组	35	19.88 ± 7.14**#	16.58 ± 6.89**#	1.67 ± 0.33**#	3.57 ± 2.02**#

注:与对照组比较,*$P<0.05$,**$P<0.01$;与 MHLAP 组比较,#$P<0.05$

表 4 2 组患者合并症比较 [例(%)]

组别	例	脂肪肝	糖尿病	高血压	假性囊肿	ARDS
非 HLAP 组	290	88(30.34)	44(15.17)	80(27.59)	11(3.79)	9(3.10)
HLAP 组	76	48(63.16)*	27(35.53)*	17(22.37)	12(15.79)*	11(14.47)*
MHLAP	41	17(35.42)	9(21.95)	9(21.95)	3(7.32)	3(9.76)
SHLAP	35	31(64.58)#	18(51.43)#	8(22.86)	9(25.71)#	8(22.86)#

注:与非 HLAP 组比较,*$P<0.05$;与 MHLAP 组比较,#$P<0.05$

表 5 2 组患者预后比较 [例(%)]

组别	例	复发	手术	死亡
非 HLAP 组	290	71(24.48)	5(1.72)	3(1.03)
HLAP 组	76	30(39.47)*	1(1.32)	5(6.58)

注:与非 HLAP 组比较,*$P<0.05$

讨 论

研究发现 HLAP 患者占 AP 患者的 1.3% ~ 16.9%[4]。本文中 HLAP 患者构成比为 20.77%(76/366),稍高于国外文献数据。

对于 HLAP 的发病机制,目前,国内外学者普遍认为与甘油三酯的升高密切相关[5~8]。患者 TG 升高,抑制纤溶酶原激活,易形成血栓,引起胰腺微循环障碍[9];大量 TG 被脂肪酶水解,产生游离脂肪酸,损伤胰腺血管内皮,从而产生炎性反应,进一步损伤胰腺腺泡细胞[10];另外,大量游离脂肪酸还可以加速胰蛋白酶原的激活,导致胰腺自身消化[11]。另外,有学者曾指出,TG 升高可能会影响血糖、血钙和 D-二聚体水平[12]。而 D-二聚体是交联纤维蛋白被纤溶酶水解后产生的一种特异性降解产物,能反映体内纤溶活性,是凝血监测重要的指标之一[13]。D-二聚体是高凝状态和纤溶亢进的首选分子标志物,具有高特异性和可靠性,与 TG 可能存在着密切联系[14]。研究发现 AP 患者尤其是 HLAP 患者常伴有凝血系统异常[15]。胰蛋白酶原腺泡内激活导致胰腺自身消化引起胰腺炎[16],胰蛋白酶原转化为胰蛋白酶需要钙离子参与[17,18]。继之出现细胞脱水和蛋白分泌受阻,使腺泡细胞内胰蛋白酶原提前激活[19],启动 AP 的发生。随着 AP 的进展,机体出现高凝状态,凝血因子消耗,作为凝血因子之一的钙离子也大量消耗,从而出现严重的低血钙[20]。由于大量游离脂肪酸与钙离子结合形成皂化钙[21],也加剧了血钙降低。AP 特别是 SAP 患者白蛋白的大量丢失和消耗,约有一半的循环钙与白蛋白结合,血钙也随之下降,如果低蛋白血症得到纠正,大多数患者血钙可恢复正常[22]。此外,AP 患者胰高血糖素升高导致了血糖上升,并促使甲状旁腺大量释放降钙素等因素也导致血钙水平下降[23,24]。本研究也发现,血钙水平下降与疾病严重程度相关。

本研究发现,HLAP 患者甘油三酯和血糖水平高于非 HLAP 患者,同时合并脂肪肝和糖尿病的发生率也较高。SHLAP 组患者中合并脂肪肝、糖尿病、假性囊肿和急性呼吸窘迫综合征的发病率均高于 MHLAP 组患者($P<0.05$)。这与文献报道基本相符,主要是由于糖尿病患者易发生脂质代谢紊乱,血糖含量高抑制脂蛋白脂肪酶的合成,导致 TG 含量升高;而脂肪肝患者则可能是由于体内游离脂肪酸过多,易引发胰岛素抵抗,从而促使脂肪在肝脏内沉积。

参 考 文 献

1 Charlesworth A, Steger A, Crook MA. Hyperlipidemic acute pancreatitis and the apolipoprotein E4 allele [J]. Pancreas, 2017, 46(1): e3-e4.

2 Yang L, Liu J, Xing Y, et al. Comparison of BISAP, Ranson, MCTSI, and APACHE II in predicting severity and prognoses of hyperlipidemic acute pancreatitis in Chinese patients [J]. Gastroenterol Res Pract, 2016, 2016: 1834256.

3 Yang LX, Du LC, Liu X, et al. The role of four criteria in assessment of the severity and prognosis of hyperlipidemic acutepancreatitis [J]. Zhonghua Nei Ke Za Zhi, 2016, 55(9): 695-699.

4 Fei Y, Gao K, Hu J, et al. Predicting the incidence of portosplenomesenteric vein thrombosis in patients with acutepancreatitis using classification and regression tree algorithm [J]. J Crit Care, 2017, 39(1): 124-130.

5 Patton TJ, Sentongo TA. Colonic Necrosis in a 4-Year-Old with Hyperlipidemic Acute Pancreatitis [J]. Case Rep Pediatr, 2016, 2016: 9123163.

6 Sun S, He L, Bai M. High-volume hemofiltration plus hemoperfusion for hyperlipidemic severe acute pancreatitis: a controlled pilot study [J]. Ann Saudi Med, 2015, 35(5): 352-358.

7 Bugdaci MS, Sokmen M, Zuhur SS. Lipid profile changes and importance of low serum α-lipoprotein fraction (high-density lipoprotein) in cases with acute pancreatitis [J]. Pancreas, 2011, 40(8): 1241-1244.

8 Yang N, Hao J, Zhang D. Antithrombin III and D-dimer levels as indicators of disease severity in patients with hyperlipidaemic or biliary acute pancreatitis [J]. J Int Med Res, 2017, 45(1): 147-158.

(下转第 231 页)

早期研究已证实，大鼠局灶性脑缺血后进行各种康复治疗，如运动训练、针灸或置于丰富环境中均有利于其神经功能恢复[10]。多数学者认为，脑梗死后康复治疗介入时间越早，神经功能恢复越好，后遗症、并发症越少。研究发现，大鼠脑缺血后 24 h 开始运动训练，其神经功能较模型组明显恢复[11,12]。本实验说明早期强化运动训练、电针治疗能够改善脑梗死大鼠的神经功能，训练疗程达到 14 d 时有显著效果，要尽早启动康复治疗，且疗程不能低于 7 d。

参 考 文 献

1 Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats[J]. Stroke, 1989, 20(1): 84-91.

2 林文注，王佩. 实验针灸学[M]. 上海：上海科学技术出版社，1994. 286-290.

3 郑海清，胡昔权，方杰，等. 运动训练对脑梗死大鼠梗死边缘区突触可塑性的影响[J]. 中华医学杂志，2012，92(9)：628-633.

4 颜因，谷依雪，刘多，冯桂波. 大鼠局灶脑缺血/再灌注中星形胶质细胞的反应和 NF-κBp65、ICAM-1 在星形胶质细胞中的表达[J]. 内科急危重症杂志，2016，22(03)：219-224.

5 Denny JB. Molecular mechanisms, biological actions, and Neuropharmacology of the growth-associated protein GAP-43[J]. CurrNeuropharmacol, 2006, 4(4): 293-304.

6 刘广义. 大鼠脑缺血再灌注损伤后 GAP-43 及 IGF-1 在神经系统中的表达[J]. 中华神经外科疾病研究杂志，2008，7(3)：223-226.

7 Shen LH, Li Y, Gao Q, et al. Down-regulation of neurocan expression in reactive astrocytes promotes axonal regeneration and facilitates the neurorestorative effects of bone marrow stromal cells in the ischemic rat brain[J]. Glia, 2008, 56(16): 1747-1754.

8 Carulli D, Rhodes KE, Brown DJ, et al. Composition of perineuronal nets in the adult rat cerebellum and the cellular origin of their components[J]. J Comp Neurol, 2006, 494(4): 559-577.

9 张爱武，方燕南，王雪晶，姜涛. 电针对急性脑梗死大鼠皮层神经蛋白聚糖表达的影响. 中华神经医学杂志，2009，2(8)：140-144.

10 Chen J, Sanberg PR, Li Y, et al. Intravenous administration of human umbilical cord blood reduces behavioral deficits afterstroke in rats[J]. Stroke, 2001, 32(11): 2682-2688.

11 Matsuda F, Sakakima H, Yoshida Y. The effects of early exercise on brain damage and recovery after focal cerebral infarction in rats[J]. Acta Physiol(Oxf), 2011, 201(2): 275-287.

12 Zhang P, Zhang Q, Pu H, et al. Very early initiated physical rehabilitation protects against ischemic brain injury[J]. Front Biosci(Elite Ed), 2012, 4: 2476-2489.

（2017-10-20 收稿　2018-09-14 修回）

（上接第 215 页）

9 Ke L, Tong ZH, Li WQ, et al. Predictors of critical acute pancreatitis: a prospective cohort study [J]. Medicine (Baltimore), 2014, 93(21): e108.

10 Boskovic A, Pasic S, Soldatovic I, et al. The role of D-dimer in prediction of the course and outcome in pediatric acute pancreatitis [J]. Pancreatology, 2014, 14(5): 330-334.

11 Wang HL, Yu KJ. Sequential blood purification therapy for critical patients with hyperlipidemic severe acutepancreatitis [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(20): 6304-6309.

12 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.

13 Li MQ, Shi ZX, Xu JY. Hemodiafiltration combined with resin-mediated absorption as a therapy for hyperlipidemic acutepancreatitis [J]. Cell Biochem Biophys, 2014, 69(3): 699-702.

14 Talukdar R, Nageshwar Reddy D. Predictors of adverse outcomes in acute pancreatitis: new horizons [J]. Indian J Gastroenterol, 2013, 32(3): 143-151.

15 Badhal SS, Sharma S, Saraya A, et al. Prognostic significance of D-dimer, natural anticoagulants and routine coagulation parameters in acute pancreatitis [J]. Trop Gastroenterol, 2012, 33(3): 193-199.

16 许春阳，叶宏伟，陈波. 凉膈散联合西医综合疗法对 ICU 急性胰腺炎的疗效观察[J]. 内科急危重症杂志，2018，24(1)：28-30.

17 Derevianko A, D'amico R, Simms H. Polymorphonuclear leucocyte (pmn) derived inflammatory cytokines regulation by oxygen tension and extracellular matrix[J]. Clin Exp Immunol, 1996, 106(3): 560-567.

18 Raraty M, Ward J, Erdemli G, et al. Calcium dependent enzyme activation and vacuole formation in the apical granular region of pancreatic acinar cell[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2000, 97(24): 13126-13131.

19 Niederau C, Luthen R. Events inside the pancreatic acinar cell in acute pancreatitis: role of secretory blockade, Calcium release, And dehydration in the initiation of rypsinogen activation and autodigestion. In: lankisch PG, Dimagno EP, Eds. Pancreatic disease, state of the art and future aspects of research[J]. Berlin: Springer Ed, 1999, 47(13): 14-23.

20 AA, Gutierrez jimenez E, Castro jimenez R, et al. Total serum calcium and corrected calcium as severity predictors in acute pancreatitis[J]. Revista de Gastreoenterologia de Mexico, 2014, 157(3): 13-21.

21 Izquierdo R, Jr BE, Sandberg L, et al. Serum calcium metabolism in acute experimental pancreatitis. Surgery, 1985, 98(6): 1031-1037.

22 Imrie CW, All am BF, Fergus on JC, et al. Hypocalcaemia of acute pancreatitis: the effect of hypoalbuminemia. Curr Med Res Opin, 1976, 4(2): 101-116.

23 Paloyan E, Paloyan D, Harper PV, et al. The role of glucagon hypersecretion in the relationship of pancreatitis and hyperparathyriodism. Surgery, 1967, 62(1): 167-173.

24 黄海兵 钟谊堂 廖永生，等. 吡格列酮对急性胰腺炎肝损伤的保护作用研究[J]. 内科急危重症杂志，2018，24(1)：60-61.

（2017-07-07 收稿　2019-04-09 修回）