

低分子肝素联合胰岛素可降低高甘油三酯型重症急性胰腺炎患者血脂和炎症水平*

高凯 姚隆 代永红 杨钧*

重庆市江津区中心医院重症医学科,重庆 402260

摘要 目的:探讨低分子肝素联合胰岛素对高甘油三酯型重症急性胰腺炎患者器官功能的保护作用。方法:前瞻性收集高甘油三酯型重症急性胰腺炎患者 90 例,随机分为观察组和对照组,各 45 例,观察组给予低分子肝素联合胰岛素治疗,对照组仅给予胰岛素治疗,同时 2 组均给予常规治疗,包括抑酸、抑酶、抗感染、早期液体复苏等对症支持治疗,观察 2 组患者器官功能、炎症因子水平和预后情况。结果:2 组患者入院时 C 反应蛋白(CRP)和肿瘤坏死因子(TNF- α)水平比较,差异无统计学意义(P 均 >0.05),7d 后,2 组均较治疗前降低,且观察组显著低于对照组 [(13.65 ± 3.81) mg/L vs (15.48 ± 4.26) mg/L, (90.94 ± 26.05) ng/L vs (105.02 ± 28.53) ng/L, $P=0.034, 0.016$]。2 组患者入院时多器官功能衰竭评分(SOFA)比较,差异无统计学意义($P>0.05$),7d 后,2 组均较治疗前降低,且观察组显著低于对照组($P<0.05$)。观察组新发脏器功能衰竭发生率低于对照组(26.67% vs 44.44%, $P=0.030$)。2 组患者入院时总胆固醇、甘油三酯水平比较,差异无统计学意义(P 均 >0.05),7d 后,观察组较对照组显著降低 [(8.57 ± 2.51) mmol/L vs (9.84 ± 2.14) mmol/L, (3.28 ± 1.27) mmol/L vs (4.63 ± 1.43) mmol/L, $P=0.011, 0.000$]。2 组患者死亡率、腹腔出血率比较,差异无统计学意义(P 均 >0.05)。观察组住院时间短于对照组 [(41.49 ± 6.41) d vs (44.38 ± 7.12) d, $P=0.046$]。结论:低分子肝素联合胰岛素有利于降低血脂和炎症水平,保护高甘油三酯型重症急性胰腺炎患者器官功能,缩短住院时间。

关键词 低分子肝素; 胰岛素; 高脂血症; 重症急性胰腺炎; 器官功能衰竭

中图分类号 R576

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20230108

Low molecular weight heparin combined with insulin could reduce the level of blood lipid metabolism, inflammatory response in patients with high triglyceride severe acute pancreatitis GAO Kai, YAO Long, DAI Yong-hong, YANG Jun*. Department of Critical Care Medicine, Central Hospital of Jiangjin District, Chongqing 402260, China
Corresponding author: YANG Jun, E-mail: ggzz163@126.com

Abstract Objective: To investigate the protective effect of low molecular weight heparin combined with insulin on organ function in patients with hypertriglyceride-induced severe acute pancreatitis(SAP). Methods: A total of 90 patients with hypertriglyceride-induced SAP were prospectively collected. All the patients were randomly assigned to an observation group and a control group with 45 cases in each group. The observation group was treated with low molecular weight heparin combined with insulin, while the control group was treated with insulin only. At the same time, both groups were given routine treatment, including acid suppression, enzyme inhibition, anti-infection and early fluid resuscitation. The organ function, inflammatory factors and prognosis of the two groups were observed. Results: There was no significant difference in C-reactive protein (CRP) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) between the two groups at admission ($P>0.05$). As compared with the control group, CRP and TNF- α in the observation group decreased significantly after 7 days [$(13.65 \pm 3.81$ vs 15.48 ± 4.26 mg/L, $P=0.034$) and $(90.94 \pm 26.05$ vs 105.02 ± 28.53 ng/L, $P=0.016$]. There was no significant difference in SOFA score between the two groups at admission ($P>0.05$). After 7 days, as compared with the control group, the SOFA score in the observation group decreased ($P<0.05$). The incidence of new organ failure in the observation group was lower than that in the control group (26.67% vs 44.44%, $P=0.030$). There was no significant difference in total cholesterol and triglyceride between the two groups at admission ($P>0.05$). After 7 days, as compared with the control group, the total cholesterol and triglyceride in the observation group decreased significantly [$(8.57 \pm 2.51$ vs 9.84 ± 2.14 mmol/L, $P=0.011$) and $(3.28 \pm 1.27$ vs 4.63 ± 1.43 mmol/L, $P=0.000$]. There was no significant difference in mortality and abdominal bleeding rate between the two groups ($P=0.270$). The discharge time of the observation group was shorter than that of the control group (41.49 ± 6.41 vs 44.38 ± 7.12 d, $P=0.046$). Conclusion: Low molecular weight heparin combined with insulin can reduce blood lipid and inflammation levels, protect organ function and shorten discharge time in patients with hypertriglyceride-induced SAP.

Key words Low molecular weight heparin; Insulin; Hyperlipidemia; Severe acute pancreatitis; Organ function

*基金项目:重庆市江津区科技计划项目(No:Y2017012)

*通信作者:杨钧,E-mail:ggzz163@126.com,重庆市江津区鼎山街道江州大道 275 号

近些年高甘油三酯型急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)发病率越来越高,其主要原因是脂质代谢异常的人群越来越多,且高脂血症型 AP 更容易发生急性肾衰竭。甘油三酯(TG)水平很高且白蛋白饱和时,游离脂肪酸可能在胰腺局部积聚。这可能导致细胞毒性反应,同时血管内皮损伤导致胰腺缺血损伤和炎症,可诱导 AP。低分子肝素、胰岛素均可以降低甘油三酯,改善胰腺微循环血栓^[1, 2],本文观察低分子肝素联合胰岛素对高脂血症型重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)患者器官功能的影响。

资料与方法

一般资料 前瞻性收集 2013 年 1 月-2018 年 1 月重庆市江津区中心医院重症医学科收治的高甘油三酯型 SAP 患者 90 例,按照完全随机数字表原则,将患者分为观察组和对照组,各 45 例。纳入标准:(1)依据 2012 版 Atlanta 指南确诊 SAP^[3]:①急性、突发、持续、剧烈的上腹部疼痛,可向背部放射;②血清淀粉酶和/或脂肪酶水平 $\geq$ 参考范围上限 3 倍;③增强 CT 或磁共振成像(MRI)呈 AP 典型影像学改变(胰腺水肿或胰周渗出积液)。符合上述 3 项标准中的 2 项即可诊断为 AP。SAP:在 AP 诊断的基础上,出现以下任何一条:①胰腺无菌性坏死;②器官功能衰竭;③胰腺坏死感染;④腹腔积液。同时合并高甘油三酯血症[血清 TG 水平 $\geq 1\,000\text{ mg/dL}$ (11.30 mmol/L)],或血清 TG 水平介于 $500\sim 1\,000\text{ mg/dL}$ ($5.65\sim 11.30\text{ mmol/L}$),血清呈乳糜状。(2)年龄 $18\sim 65$ 岁;(3)入院时病程 $< 24\text{ h}$;(4)病因为高脂血症,且可以明确排除酒精性、胆结石性的胰腺炎;(5)血清甘油三酯 $> 11.29\text{ mmol/L}$;(6)急性生理与慢性健康状况评估(acute physiology and chronic health evaluation, APACHE) II 评分 ≥ 8 分。排除标准:①入院前已接受液体复苏等特殊治疗;②患原发性肝肾功能不全;③患原发性心脑血管功能不全;④患酮症酸中毒;⑤妊娠期妇女;⑥患有溃疡性结肠炎等免疫系统疾病;⑦患有恶性肿瘤;⑧有胰岛素、低分子肝素用药禁忌或过敏史。本研究经医院伦理委员会批准。

治疗方法 治疗原则参考国际胰腺病协会/美国胰腺协会(International Association of Pancreatology/American Pancreatic Association, IAP/APA)指南^[3],患者入院后即刻给予早期限制性液体复苏、心电监护、抑酸、抑酶、抗感染等治疗。合并休克的患者,经早期液体复苏后平均动脉压仍 $< 65\text{ mmHg}$,

给予血管活性药物治疗;合并急性呼吸窘迫综合征的患者给予机械辅助通气;合并急性肾损伤的患者给予连续性肾脏替代治疗;如后期患者出现胰腺坏死感染,给予经皮腹腔穿刺置管引流-双套管引流-开腹手术等阶梯式外科干预。观察组同时给予低分子肝素联合胰岛素治疗:低分子肝素钙注射液(深圳赛保尔生物药业有限公司, $5\,000\text{ IU/mL}$, 国药准字 H20060190, 生产批号 B1301081-B1812011) $5\,000\text{ IU}$, 皮下注射, 2 次/d ;胰岛素注射液(江苏万邦生化医药股份有限公司, 400 U/10 mL , 国药准字 H32020614, 生产批号 B1302042-B1811121) 0.1 U/kg , 皮下注射, 1 次/d 。输注胰岛素期间,监测血糖水平,如血糖 $< 6.1\text{ mmol/L}$,则输注 5% 葡萄糖溶液预防低血糖。对照组仅给予胰岛素治疗,治疗方法同观察组。2 组均治疗 7 d。

观察指标 ①炎症指标:入院时和治疗开始后 7 d 用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血肿瘤坏死因子(TNF- α)、C 反应蛋白(CRP)水平。②器官功能:入院时和治疗开始后 7 d 进行多器官功能衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)、治疗终止后(死亡或出院时)评估新发脏器功能障碍,新发脏器功能障碍定义:出现新的脏器功能损伤或原有脏器功能损伤加重。③血脂代谢:入院时和治疗开始后 7 d 采用全自动生化分析仪检测血 TG、总胆固醇(TC)水平。④治疗情况:持续肾脏替代治疗、机械通气、血管活性药物、外科引流。⑤预后:腹腔出血率、院内死亡率、住院时间。

统计学分析 采用 SPSS 22.0 统计学软件。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,用 t 检验;计数资料用百分数(%)表示,用 χ^2 检验。2 组治疗前后比较采用重复测量方差分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一般资料 2 组患者一般资料比较,差异无统计学意义(P 均 > 0.05),见表 1。

炎症指标 入院时 2 组患者 CRP 和 TNF- α 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗 7 d 后,2 组均较治疗前降低,且观察组显著低于对照组(P 均 < 0.05),见表 2。

器官功能损伤情况 入院时 2 组患者 SOFA 评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗 7 d 后,2 组均较治疗前降低,且观察组低于对照组($P < 0.05$)。观察组新发脏器功能衰竭发生率低于对照组($26.67\% \text{ vs } 44.44\%$, $P = 0.030$),见表 3。

血脂代谢情况 入院时 2 组患者 TG、TC 比较,差异无统计学意义($P>0.05$),治疗 7 d 后,2 组均降低,且观察组低于对照组(P 均 <0.05),见表 4。

治疗 2 组患者持续肾脏替代治疗、机械通气、血管活性药物、外科引流等方面比较,差异无统计学意义(P 均 >0.05),见表 5。

预后 2 组患者死亡率、腹腔出血率比较,差异无统计学意义($P=0.270$)。观察组住院时间短于对照组($P=0.046$),见表 6。

讨 论

当 TG 水平超过 11.29 mmol/L 时,可诱发 AP,

而 AP 治疗后也会进一步导致血脂血糖代谢异常^[4]。胰腺分泌高浓度的消化酶脂肪酶,促进甘油和游离脂肪酸的生成,游离脂肪酸与白蛋白结合。当 TG 水平很高且白蛋白饱和时,游离脂肪酸可能在胰腺局部积聚。这可能导致细胞毒性反应,同时血管内皮损伤导致胰腺缺血损伤和炎症,可以通过以下机制诱导胰腺炎^[5-7]:①大量游离的脂肪酸,诱发酸中毒,激活胰蛋白酶;②高甘油三酯血症可以损伤血管内皮细胞,增加血液黏度,加重胰腺的微循环障碍;③大量游离脂肪酸的皂化剂样作用可以使胰腺间质崩解,促进胰腺发生自溶。高甘油三酯血症的 AP 患者往往出现乳状血清,微循环障碍,脏器组

表 1 2 组患者一般资料比较[例(%)/($\bar{x}\pm s$)]

组别	例	年龄 (岁)	男性	病程 (h)	高血压 病史	糖尿 病史	CT 评分 (分)	Ransom 评分(分)	APACHEⅡ 评分(分)
观察组	45	47.92±5.72	26(57.78)	14.91±3.54	14(31.11)	3(6.67)	7.65±1.62	4.08±1.38	11.82±2.80
对照组	45	47.65±5.81	30(66.67)	13.67±3.69	16(35.56)	5(11.11)	7.82±1.70	4.12±1.42	12.24±2.75
t/χ^2 值		0.222	0.756	1.627	0.200	0.137	0.486	0.136	0.718
P 值		0.825	0.384	0.107	0.655	0.711	0.628	0.893	0.475

表 2 2 组患者炎症指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例	CRP (mg/L)		t 值	P 值	TNF- α (ng/L)		t 值	P 值
		入院时	7 d 后			入院时	7 d 后		
观察组	45	22.92±4.69	13.65±3.81	10.291	0.000	152.59±31.92	90.94±26.05	10.038	0.000
对照组	45	23.63±5.63	15.48±4.26	7.744	0.000	155.92±34.80	105.02±28.53	7.588	0.000
t 值		0.650	2.148			0.473	2.445		
P 值		0.517	0.034			0.637	0.016		

表 3 2 组患者器官功能损伤情况比较[例(%)/($\bar{x}\pm s$)]

组别	例	SOFA 评分(分)		t 值	P 值	新发脏器功能障碍
		入院时	7d 后			
观察组	45	8.47±1.84	5.66±1.65	7.627	0.000	12(26.67)
对照组	45	8.28±1.67	6.43±1.48	5.562	0.000	20(44.44)
t/χ^2 值		0.513	2.330			4.727
P 值		0.609	0.022			0.030

表 4 2 组患者血脂代谢情况比较(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)

组别	例	TC		t 值	P 值	TG		t 值	P 值
		入院时	7 d 后			入院时	7 d 后		
观察组	45	20.47±2.85	8.57±2.51	21.020	0.000	18.81±3.04	3.28±1.27	19.404	0.000
对照组	45	20.81±2.94	9.84±2.14	20.237	0.000	19.27±3.28	4.63±1.43	16.198	0.000
t 值		0.557	2.583			0.690	4.735		
P 值		0.579	0.011			0.492	0.000		

表 5 2 组患者治疗情况比较[例(%)]

组别	例	持续肾脏替代治疗	机械通气	血管活性药物	外科引流
观察组	45	24(53.33)	28(62.22)	21(46.67)	34(75.56)
对照组	45	30(66.67)	35(77.78)	28(62.22)	40(88.89)
χ^2 值		1.667	2.593	2.195	2.736
P 值		0.197	0.107	0.138	0.098

表 6 2 组患者预后比较[例(%)]/($\bar{x} \pm s$)

组别	例	死亡	住院时间(d)	腹腔出血
观察组	45	6(13.33)	41.49 $\pm$ 6.41	3(6.67)
对照组	45	10(22.22)	44.38 $\pm$ 7.12	4(8.89)
χ^2 值		1.216	2.024	0.000
P 值		0.270	0.046	1.000

织更容易发生缺血、缺氧、坏死。目前研究已经证实 TG 升高是 AP 患者预后不良的主要危险因素^[8-10]。降低 SAP 患者 TG 水平,有助于改善患者预后。本研究中使用低分子肝素联合胰岛素,显著降低高脂血症型 SAP 患者 TC 和 TG 水平,从而有效减少胰蛋白酶的激活,减少血管内皮细胞损伤,减轻血液黏稠度,改善胰腺血液循环,进而保护患者器官功能,减轻炎症反应,缩短住院时间。其主要机制是胰岛素激活脂蛋白脂肪酶,从而加速 TG 降解为脂肪酸和甘油,也有助于脂肪细胞中的储存。与胰岛素相似,肝素通过刺激内皮脂蛋白脂酶释放到血液循环中来增强脂蛋白脂酶的活性^[11,12]。但在实际应用中,肝素治疗 SAP 可能引起骨质疏松、皮疹等过敏反应,大剂量使用还可能引起自发性出血、血管痉挛等较为严重的不良反应,但单纯应用胰岛素效果无联合应用低分子肝素和胰岛素效果好。目前国外也有一项研究证实了使用低分子肝素联合胰岛素对高甘油三酯型 AP 预后具有较好的改善作用^[13]。

参考文献

1 Gayam V,Mandal AK,Gill A,et al. A rare case of acute pancreatitis due to very severe hypertriglyceridemia (> 10 000 mg/dL) successfully resolved with insulin therapy alone: a case report and literature

review[J]. J INVEST MED,2018,6(4):9894-9899.

2 Tozlu M,Department Of Gastroenterology SU,Yusuf K,et al. Low molecular weight heparin treatment of acute moderate and severe pancreatitis:A randomized controlled open-label study[J]. Turk J Gastroenterol,2020,30(1):81-87.

3 Banks PA,Bollen TL,Dervenis C,et al. Classification of acute pancreatitis—2012:revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus[J]. Gut,2013,62(1):102-111.

4 杨宁梅,陈福敏,杜茂福,等. 糖尿病合并复发性急性胰腺炎的复发时间、糖脂变化及危险因素分析[J]. 内科急危重症杂志,2021,27(1):19-22.

5 Tariq H,Gaduputi V,Peralta R,et al. Serum triglyceride level:a predictor of complications and outcomes in acute pancreatitis[J]? Can J Gastroenterol,2016,12(4):1-8.

6 Huang Z,Yu SH,Liang HY,et al. Outcome benefit of abdominal paracentesis drainage for severe acute pancreatitis patients with serum triglyceride elevation by decreasing serum lipid metabolites[J]. Lipids Health Dis,2016,15(1):110-115.

7 Kiss L,Für G,Mátrai P,et al. The effect of serum triglyceride concentration on the outcome of acute pancreatitis:Systematic review and meta-analysis[J]. Pancreatology,2018,18(4):S97-S98.

8 Jin GL,Di S,Cao YX,et al. Intensive genetic analysis for Chinese patients with very high triglyceride levels:Relations of mutations to triglyceride levels and acute pancreatitis[J]. E Bio Medicine,2018,38(2):171-177.

9 Copeland LA,Swendsen CS,Sears DM,et al. Association between triglyceride levels and cardiovascular disease in patients with acute pancreatitis[J]. PLoS One,2018,13(1):1-12.

10 Wan JH,He WH,Yin Z,et al. Stratified analysis and clinical significance of elevated serum triglyceride levels in early acute pancreatitis:a retrospective study[J]. Lipids Health Dis,2017,16(1):124-128.

12 李贺,付锐,孙远松,等. 早期区域动脉灌注肝素治疗高脂血症性 SAP 的临床效果[J]. 医学信息,2019,32(10):99-101.

13 Aryal MR,Mainali NR,Gupta S,et al. Acute pancreatitis owing to very high triglyceride levels treated with insulin and heparin infusion[J]. BMJ Case Rep,2013,12(1):7830-7837.

(2021-03-03 收稿 2022-10-21 修回)

医学名词规范使用的注意事项

1. 严格运用全国科学技术名词审定委员会审定公布的名词,不应一义多词或一词多义。
2. 未经审定公布的词语,可选用中国医学科学院医学情报研究所最新版《中文医学主题词表(CMeSH)》、《医学主题词注释字顺表》及中医古籍出版社的《中国中医药学主题词表》中的主题词。
3. 尚无统一译名的名词术语,于文内第 1 次出现时注明原词或注释。
4. 中西药名以最新版《中华人民共和国药典》和中国药典委员会编写的《中国药品通用名称》为准,不得使用商品名。
5. 中药药典未收录者附注拉丁文。
6. 冠以外国人名 的体征、病名等人名后不加“氏”或“s”,如帕金森病;若为单字名,则保留“氏”字,如福氏杆菌、尼氏染色(Nissl’s staining)。
7. 名词术语一般应用全称,若全称较长且反复使用,可用缩略语或简称,第 1 次出现时写出全称,并加括号写出简称,后文用简称。已通用的中文简称可用于文题,但在文内仍应写出全称,并注简称。
8. 中国地名以最新公布的行政区划名称为准,外国地名的译名以新华社公开使用的译名为准。
9. 复合名词用半字线连接,如下丘脑-垂体-肾上腺轴。
10. 英文名词除专有名词(国名、地名、姓氏、协作组、公司、会议等)首字母大写外,其余均小写。德文名词首字母大写。