

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.01.024

◇临床医学◇

连续性肾脏替代治疗联合血浆置换对高脂血症性重症急性胰腺炎病人炎症因子水平和多器官功能的影响

邹军, 张毅, 王平

作者单位: 成都市第五人民医院重症医学科, 四川 成都 611130

基金项目: 四川省卫生和计划生育委员会科研重点课题(18PJ450)

摘要:目的 探讨连续性肾脏替代治疗联合血浆置换对高脂血症性重症急性胰腺炎病人炎症和多器官功能的保护作用。方法 回顾性收集2013年1月至2018年1月成都市第五人民医院收治的高脂血症性重症急性胰腺炎90例,根据病人早期采用的治疗方法,分为观察组41例和对照组49例,观察组给予连续性肾脏替代治疗联合血浆置换治疗,对照组仅给予连续性肾脏替代治疗,观察两组炎症水平、器官功能和预后。结果 两组病人入院时C反应蛋白(CRP)和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)等比较差异无统计学意义($P>0.05$)。24 h后与对照组比较,观察组CRP显著降低[(13.82 $\pm$ 3.88)比(15.72 $\pm$ 4.04) mg/L, $P=0.026$], TNF- α 降低[(90.77 $\pm$ 26.42)比(105.81 $\pm$ 28.35) ng/L, $P=0.011$]。与对照组比较,观察组持续肾脏替代治疗时间缩短[(6.72 $\pm$ 2.28)比(8.73 $\pm$ 1.98) d, $P=0.000$];新发脏器功能障碍发生率明显降低(51.22%比77.55%, $P=0.009$);住院时间缩短[(43.29 $\pm$ 6.38)比(46.92 $\pm$ 7.22) d, $P=0.014$]。两组病人腹腔感染、胰腺假性囊肿、胰腺无菌性坏死、死亡率等差异未见统计学意义($P>0.05$)。两组病人入院时三酰甘油水平差异无统计学意义($P>0.05$)。与对照组比较,24 h后观察组病人三酰甘油水平明显降低[(3.86 $\pm$ 1.82)比(5.71 $\pm$ 2.16) mmol/L, $P=0.000$]。结论 连续性肾脏替代治疗联合血浆置换有助于降低高脂血症性重症急性胰腺炎病人炎症水平,保护器官功能,改善预后。

关键词: 胰腺炎; 肾替代治疗; 血液透析滤过; 血浆置换; 高脂血症; 肿瘤坏死因子 α ; C反应蛋白质; 炎症; 器官功能

Effects of continuous renal replacement therapy combined with plasma exchange on inflammation and organ function in patients with severe hyperlipidemic acute pancreatitis

ZOU Jun, ZHANG Yi, WANG Ping

Author Affiliations: Department of ICU, Chengdu Fifth People's Hospital, Chengdu, Sichuan 611130, China

Abstract: **Objective** To investigate the protective effects of continuous renal replacement therapy combined with plasma exchange on inflammation and organ function in patients with severe hyperlipidemic acute pancreatitis. **Methods** From January 2013 to January 2018, 90 patients with hyperlipidemic severe acute pancreatitis admitted to Chengdu Fifth People's Hospital were retrospectively collected. According to the early treatment methods, the patients were divided into observation group (41 cases) and control group (49 cases). The observation group was treated with continuous renal replacement therapy combined with plasma replacement therapy, while the control group was treated with continuous renal replacement therapy only. The inflammation levels, organ function and prognosis of the two groups were observed. **Results** There was no significant difference in the CRP and TNF- α between the two groups at admission ($P>0.05$). When compared with the control group, the CRP and TNF- α in the observation group decreased significantly [(13.82 $\pm$ 3.88 vs. 15.72 $\pm$ 4.04 mg/L, $P=0.026$) and (90.77 $\pm$ 26.42 vs. 105.81 $\pm$ 28.35 ng/L, $P=0.011$)]. When compared with the control group, the duration of continuous renal replacement therapy in the observation group was shortened (6.72 $\pm$ 2.28 vs. 8.73 $\pm$ 1.98 d, $P=0.000$); the incidence of new organ dysfunction was significantly reduced (51.22% vs. 77.55%, $P=0.009$); and the length of hospitalization was shortened (43.29 $\pm$ 6.38 vs. 46.92 $\pm$ 7.22 d, $P=0.014$). There were no significant differences in abdominal infection, pancreatic pseudocyst, pancreatic aseptic necrosis and mortality between the two groups ($P>0.05$). There was no significant difference in triglyceride level between the two groups on admission ($P>0.05$). When compared with the control group, the level of triglyceride in the observation group decreased significantly after 24 hours (3.86 $\pm$ 1.82 vs. 5.71 $\pm$ 2.16 mmol/L, $P=0.000$). **Conclusion** Continuous renal replacement therapy combined with plasma exchange is helpful to reduce inflammation level, protect organ function and improve prognosis in patients with severe hyperlipidemic acute pancreatitis.

Key words: Pancreatitis; Renal replacement therapy; Hemodiafiltration; Plasma exchange; Hyperlipidemia; Tumor necrosis factor- α ; C-reactive protein; Inflammation; Organ function

重症急性胰腺炎是一个危重病,其发病率高,主要病因是胆管结石、嗜酒、高脂血症等,是一种致死性疾病,重症急性胰腺炎病人病死率可高达10%^[1-3]。在我国人群中,由于胆管结石发病率较高,故而胆源性胰腺炎发生率最高,但流行病学调查显示,高脂血症性胰腺炎发病率同样较高,且高脂血症性急性胰腺炎病人,往往更容易发生器官功能损伤^[4-6]。因此对于重症急性胰腺炎病人,早期常给予连续性肾脏替代治疗,目前研究已经证实连续性肾脏替代治疗可以明显降低病人体内炎性因子,保护病人器官功能,降低死亡率^[7-8]。另有研究显示血浆置换对高脂血症性重症急性胰腺炎病人亦有一定价值^[9-10],但目前鲜有研究探讨连续性肾脏替代治疗联合血浆置换对高脂血症性重症急性胰腺炎病人的影响,为此我们设计了本研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2013年1月至2018年1月,回顾性收集成都市第五人民医院收治的高脂血症性重症急性胰腺炎病人90例,根据病人早期采用的治疗方法,将病人分为观察组和对照组。纳入标准:(1)重症急性胰腺炎[根据2012版Atlanta关于重症急性胰腺炎的诊断标准^[11]:如病人符合急性胰腺炎的诊断(①急性上腹痛;②血清淀粉酶≥正常上限三倍;③腹部CT提示急性胰腺炎。三条符合两条可诊断为急性胰腺炎),若存在持续48 h以上的器官功能衰竭的急性胰腺炎则诊断重症急性胰腺炎];(2)年龄18~65岁;(3)就诊时离发病时间未超过24 h;(4)病因:高三酰甘油血症型急性胰腺炎;(5)接受连续性肾脏替代联合血浆置换治疗或单独接受连续性肾脏替代治疗。排除标准:(1)原发性器官功能不全;(2)心源性休克;(3)酮症酸中毒;(4)就诊前已接受手术、经内镜逆行性胰胆管造影术(ERCP)等特殊治疗;(5)恶性肿瘤;(6)自身免疫性疾病;(7)其他部位感染;(8)外伤;(9)转院、放弃治疗等。两组病人一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。病人或其近亲属知情同意,本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 治疗方法 参照IAP/APA指南^[12],早期治疗:入院后即给予液体复苏、重症监护、抑酸、抑酶、抗感染等对症支持治疗,必要时给予血管活性药物、呼吸机等特殊治疗,同时给予连续性肾脏替代治疗联合血浆置换(观察组)或单独给予连续肾脏替代治疗(对照组)。晚期治疗:定期行腹部增强CT,如存在胰腺坏死感染,则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。连续性肾脏替代治疗联合血浆置换的方法:贝朗血液滤过机器及配套血浆分离器、血液滤过器及管路,采用2 000~2 500 mL新鲜血浆及置换液(0.9%氯化钠注射液3 000 mL+灭菌注射用水1 000 mL+50%葡萄糖注射液20 mL+25%硫酸镁3.2 mL+10%葡萄糖酸钙40 mL+10%氯化钾12 mL)进行置换,时间:3~4 h;血浆置换完毕后给予持续性肾脏替代治疗。对照组直接给予连续性肾脏替代治疗。

1.3 观察指标 (1)血清C反应蛋白质(CRP)和肿瘤坏死因子 α (TNF- α):取空腹静脉血5 mL,离心,取上层血清,ELISA法检测TNF- α 、CRP。(2)器官功能:急性肺损伤、急性肾损伤、肝功能障碍、腹腔出血、休克、腹腔高压、新发脏器功能障碍;(3)临床干预情况:连续性肾脏替代治疗时间(连续性肾脏替代终止标准:基本生命体征稳定,肾功能损伤好转,无水电解质紊乱)、机械通气、外科干预、血管活性药物;(4)预后:住院时间、腹腔感染、胰腺假性囊肿、胰腺无菌性坏死、院内死亡率;(5)三酰甘油。

1.4 诊断标准

1.4.1 急性肺损伤 (1)急性起病,存在致病因素;(2)氧合指数(动脉血氧分压/吸入氧浓度, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) <300 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)不参考呼气末正压(positive end expiratory pressure, PEEP)水平;(3)正位X线胸片显示双肺均有斑片状阴影;(4)肺动脉嵌顿压 <18 mmHg,或无左心房压力增高的临床证据;(5)急性发作性呼吸衰竭。

1.4.2 急性肾损伤 肾功能在48 h内突然减退,尿量 <0.5 mL $\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$,持续6 h以上或肾小球滤过率测定(GFR) ≤ 40 mL/min。

表1 单独接受连续性肾脏替代治疗(对照组)与连续性肾脏替代联合血浆置换治疗(观察组)一般资料比较

类别	例数	年龄/(岁, $\bar{x}\pm s$)	男性/ (例, $\bar{x}\pm s$)	病程/ (h, $\bar{x}\pm s$)	高血压/例(%)	糖尿病/例(%)	CT评分/ (分, $\bar{x}\pm s$)	Ranson评分/ (分, $\bar{x}\pm s$)	APACHE II/ (分, $\bar{x}\pm s$)
对照组	49	47.24 $\pm$ 5.58	30(61.22%)	13.92 $\pm$ 3.65	15(30.61)	6(12.24)	8.05 $\pm$ 2.72	4.24 $\pm$ 1.46	11.43 $\pm$ 2.71
观察组	41	46.83 $\pm$ 5.37	26(63.41%)	14.37 $\pm$ 3.28	12(29.27)	4(9.76)	7.94 $\pm$ 2.58	4.12 $\pm$ 1.37	10.93 $\pm$ 2.82
$t(\chi^2)$ 值		0.353	(0.046)	0.610	(0.020)	(0.001)	0.196	0.399	0.856
P值		0.725	0.831	0.545	0.890	0.970	0.845	0.691	0.394

注:Ranson评分为:急性胰腺炎RANSON评分;APACHE II为急性生理学及慢性健康状况评分系统。

1.4.3 肝功能障碍 急性肝细胞坏死或肝细胞器功能严重障碍导致的临床综合征,包括乏力、黄疸、凝血功能障碍等。

1.4.4 腹腔出血 腹腔诊断性穿刺示腹腔出血。

1.4.5 休克 平均动脉压 < 65 mmHg。

1.4.6 新发脏器功能障碍 出现新的脏器功能损伤或原有脏器功能损伤加重。

1.4.7 腹腔高压 腹内压持续或反复增高 ≥ 12 mmHg。

1.4.8 腹腔感染 腹腔穿刺液培养出致病菌。

1.5 统计学方法 SPSS 22.0 完成数据分析。对计量资料进行方差齐性检验,两组计量资料方差齐性检验均无统计学意义;两组病人计量资料经检验均符合正态分布,采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, t 检验分析两组差异;两组病人计数资料采用例(%)表示, χ^2 检验分析两组差异, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组病人治疗前后炎症因子比较 两组病人入院时 CRP 和 TNF- α 等一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。24 h 与对照组比较,观察组 CRP、TNF- α 降低。见表 1、2。

2.2 两组病人临床干预情况比较 与对照组比较,观察组持续肾脏替代治疗时间缩短 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 单独接受连续性肾脏替代治疗(CRRT)(对照组)与连续性肾脏替代联合血浆置换治疗(观察组)临床干预情况比较

组别	例数	CRRT时间/ (d, $\bar{x} \pm s$)	机械通气率/ 例(%)	外科干预率/ 例(%)	血管活性 药物率/例(%)
对照组	49	8.73 $\pm$ 1.98	31(63.27)	20(40.82)	15(30.61)
观察组	41	6.72 $\pm$ 2.28	23(56.10)	12(29.27)	8(19.51)
$\chi^2(t)$ 值		4.476	0.478	1.299	1.446
P 值		0.000	0.489	0.254	0.229

表 2 单独接受连续性肾脏替代治疗(对照组)与连续性肾脏替代联合血浆置换治疗(观察组)治疗前后炎症因子比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	CRP/(mg/L)		t 值	P 值	TNF- α /(ng/L)		t 值	P 值
		入院时	24h后			入院时	24 h后		
对照组	49	23.12 $\pm$ 5.12	15.72 $\pm$ 4.04	7.663	0.000	157.82 $\pm$ 35.82	105.81 $\pm$ 28.35	7.688	0.000
观察组	41	22.85 $\pm$ 4.27	13.82 $\pm$ 3.88	10.503	0.000	154.37 $\pm$ 34.18	90.77 $\pm$ 26.42	9.951	0.000
t 值		0.268	2.262			0.465	2.585		
P 值		0.789	0.026			0.643	0.011		

注:CRP 为 C 反应蛋白质, TNF- α 为肿瘤坏死因子 α

表 4 单独接受连续性肾脏替代治疗(对照组)与连续性肾脏替代联合血浆置换治疗(观察组)器官功能损伤情况比较/例(%)

组别	例数	急性肺损伤	急性肾损伤	肝功能障碍	腹腔出血	休克	腹腔高压	新发脏器功能障碍
对照组	49	35(71.43)	29(59.18)	16(32.65)	12(24.49)	17(34.69)	14(28.57)	38(77.55)
观察组	41	28(68.29)	26(63.41)	12(29.27)	5(12/20)	10(24.39)	7(17.07)	21(51.22)
χ^2 值		0.105	0.168	0.199	2.202	1.128	1.650	6.854
P 值		0.746	0.682	0.730	0.138	0.288	0.199	0.009

2.3 两组病人器官功能损伤情况比较 与对照组比较,观察组新发脏器功能障碍发生率明显降低 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.4 两组病人预后差异分析 与对照组比较,观察组病人住院时间缩短(43.29 $\pm$ 6.38) 比 (46.92 $\pm$ 7.22) d, $P = 0.014$ 。观察组发生腹腔感染、胰腺假性囊肿、胰腺无菌性坏死、死亡的分别有 12、1、25、2 例,对照组分别有 20、1、26、7 例,均差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.5 两组病人三酰甘油比较 两组病人入院时三酰甘油水平差异无统计学意义 (15.88 $\pm$ 4.61) 比 (16.17 $\pm$ 4.64) mmol/L, $P = 0.768$ 。与对照组比较,24 h 后观察组病人三酰甘油水平明显降低 (3.86 $\pm$ 1.82) 比 (5.71 $\pm$ 2.16) mmol/L, $P = 0.000$ 。

3 讨论

高脂血症型急性胰腺炎近些年发病率明显升高,仅次于胆源性和酒精性,目前认为血清三酰甘油增高是导致高脂血症型急性胰腺炎发生的主要原因^[13-15]。高脂血症型急性胰腺炎的发病机制尚不明确,可能与以下三个方面有关:(1)大量游离的脂肪酸,诱发酸中毒,激活胰蛋白酶;(2)高三酰甘油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。高脂血症型急性胰腺炎的临床特征与其他类型急性胰腺炎不同,高脂血症型急性胰腺炎病人往往出现乳状血清,血、尿淀粉酶增高不明显、反复发作,发病时,由于微循环障碍,脏器组织更容易发生缺血、缺氧、坏死。目前研究已经证实三酰甘油增高,是急性胰腺炎病人预后不良的危险因素^[13,16]。血浆置换可以快速清除三酰甘油、乳糜颗粒,还可以降低炎症因子,达到改善胰腺组织微循环的目的,防

治胰腺坏死,还可以改善其他重要脏器的灌注水平,防治器官功能损伤,缩短自然病程^[9,17-18]。本研究显示连续性肾脏替代治疗联合血浆置换,与单纯使用连续性肾脏替代治疗相比,可以显著降低三酰甘油水平,降低新发器官功能障碍发生率,降低炎症因子,降低持续肾脏替代治疗时间,降低住院时间。但血浆置换对维持水电解质平衡等方面,不如持续性肾脏替代治疗,因此两者结合,可以起到更好效果。先通过血浆置换,改善微循环,清除乳糜颗粒,然后通过持续肾脏替代治疗,持续性清除炎症因子,维持水电解质平衡,保证组织灌注,更有利于改善病人预后^[19-20]。本研究是一个90例病例的回顾性临床研究,数量及研究类型相对不足。

综上所述,连续性肾脏替代治疗联合血浆置换有助于降低高脂血症性重症急性胰腺炎病人炎症水平,保护器官功能,改善预后。

参考文献

- [1] TEE YS, FANG HY, KUO IM, et al. Serial evaluation of the SOFA score is reliable for predicting mortality in acute severe pancreatitis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(7): e9654. DOI: 10.1097/MD.00000000000009654.
- [2] WU Q, FU M, ZHENG K, et al. Elevated triglycerides level in hospital stay as a risk factor of mortality in patients with severe acute pancreatitis [J]. *PLoS One*, 2018, 13(11): e0207875. DOI: 10.1371/journal.pone.0207875
- [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.
- [4] CAO X, WANG HM, DU H, et al. Early predictors of hyperlipidemic acute pancreatitis [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(5): 4232-4238.
- [5] LU J, XIE Y, DU J, et al. Penta-therapy for severe acute hyperlipidemic pancreatitis [J]. *Am J Emerg Med*, 2018, 36(10): 1789-1795.
- [6] PASARI LP, KHURANA A, ANCHI P, et al. Visnagin attenuates acute pancreatitis via Nrf2/NFkappaB pathway and abrogates associated multiple organ dysfunction [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 112: 108629. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.108629.
- [7] GAO N, YAN C, ZHANG G. Changes of serum procalcitonin (PCT), C-Reactive protein (CRP), interleukin-17 (IL-17), interleukin-6 (IL-6), high mobility group protein-B1 (HMGB1) and D-dimer in patients with severe acute pancreatitis treated with continuous renal replacement therapy (CRRT) and its Clinical significance [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 5881-5886.
- [8] ZHU Q, PAN X, CAO Y, et al. Clinical evaluation of continuous renal replacement therapy in combination with ultrasound-guided percutaneous transhepatic gallbladder drainage for acute severe biliary pancreatitis: a retrospective study [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2017, 42(6): 1023-1032.
- [9] BIBERCI KESKIN E, KOCHAN K, KOKER IH, et al. The role of plasma exchange in hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 31(6): 674-677.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] WORKING GROUP IAP/APA ACUTE PANCREATITIS GUIDELINES. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis [J]. *Pancreatol*, 2013, 13(4 Suppl 2): e1-15. DOI: 10.1016/j.pan.2013.07.063.
- [13] KISS L, FÜR G, MÁTRAJ P, et al. The effect of serum triglyceride concentration on the outcome of acute pancreatitis: systematic review and meta-analysis [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 14096.
- [14] JIN JL, SUN D, 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: 171-177.
- [15] 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): e0179998. DOI: 10.1371/journal.pone.0179998.
- [16] WAN J, HE W, ZHU Y, 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.
- [17] ILIA S, GEROMARKAKI E, MILIARAKI M, et al. Therapeutic plasma-albumin exchange for hyperlipidemia induced acute pancreatitis [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2018, 66(6): e162. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001993.
- [18] GOTO S, OOKAWARA S, TABEI K. Effectiveness of plasma exchange for acute pancreatitis induced by hypertriglyceridemia during pregnancy [J]. *Ther Apher Dial*, 2016, 20(1): 98-99.
- [19] WU C, WANG X, JIANG T, et al. Improved effect of continuous renal replacement therapy in metabolic status and body composition of early phase of acute pancreatitis [J]. *Int J Artif Organs*, 2015, 38(10): 523-529.
- [20] GUO L, ZHENG T, HU G, et al. Continuous renal replacement therapy in successful treatment of a patient with hyperlipidemic acute pancreatitis [J]. *Ther Apher Dial*, 2015, 19(5): 518-521.

(收稿日期: 2019-07-12, 修回日期: 2019-08-13)