

doi:10.3969/j.issn.1671-038X.2017.11.11

## 高脂血症性胰腺炎炎症指标的特点分析

朱亚男, 刘玲, 王娟, 吴克俭

(徐州医科大学附属医院 消化内科, 江苏 徐州 221000)

**摘要:**[目的]探讨高脂血症性急性胰腺炎相关的炎症指标的特点。[方法]将 2014 年 3 月~2015 年 9 月收集入住徐州医科大学附属医院的胰腺炎病例, 共计 49 例, 高脂血症性胰腺炎 13 例, 非高脂血症性胰腺炎 36 例。检测 2 组患者的血清淀粉酶、甘油三酯、胆固醇、C-RP、IL-6、降钙素原水平, 按照 APECH-II 系统评估疾病的严重性, 以及这些炎症指标与疾病严重程度的相关性。[结果]高脂血症性胰腺炎与非高脂血症性胰腺炎比较, 总胆固醇, 总甘油三酯水平明显升高。血脂水平与疾病的严重程度没有必然联系。高脂血症性胰腺炎的炎症反应指标: 中性粒细胞百分比、CRP、IL-6、降钙素原与对照组无明显差异, 但与疾病的严重程度相关。[结论]CRP、IL-6、降钙素原这些炎症指标与疾病的严重度有很好的相关性, 在预测疾病的严重性方面具有很好的敏感性和特异性。

**关键词:**高脂血症性急性胰腺炎; 全身炎症反应综合征; IL-6; c-RP, 降钙素原

中图分类号: R576

文献标志码: A

文章编号: 1671-038X(2017)11-0846-04

## Clinical characteristics of inflammation indicators in patients with hypertriglyceridemic pancreatitis

ZHU Ya-nan, LIU Ling, WANG Juan, WU Ke-jian

(Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, China)

Corresponding author: WU Ke-jian, E-mail: laomike2002@163.com

**Abstract:** [Objective] Analysis of the Clinical Characteristics of inflammation indicators in patients with hypertriglyceridemic pancreatitis. [Methods] 49 AP patients were registered (13 HLAP, 36 non-HLAP), from March 2014 to 9 September 2015 in our hospital. Patients were divided into two groups and tested serum amylase, triglyceride (TG), cholesterol (TC), high density of lipoprotein (HDL), lower density lipoprotein (LDL) and C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), procalcitonin (PCT), estimate the severity of the patients by APECH-II rating system. [Results] Compared with non HLAP groups, TG and TC serum levels in on-H LAP group are higher. HDL and LDL are identified with non HLAP patients. There is no relative relationship between TG density to severity of pancreatitis. Comparing CRP, PCT, IL-6, there is no significance between the two groups ( $P > 0.05$ ). These inflammation cytokines has positive relationship to AP severity. [Conclusion] C-RP, IL-6 and PCT have a good correlation with the severity of AP.

**Key words:** hypertriglyceridemic pancreatitis; system inflammation syndrom; interleukin-6 (IL-6); c-reaction protein (c-RP); Procalcitonin

目前急性胰腺炎的发病率有逐年升高的趋势, 尤其是高脂血症性胰腺炎。高脂血症已经成为继胆源性胰腺炎、酒精性胰腺炎的又一重要原因。国内报道高脂血症性胰腺炎在胰腺炎患者中所占的比例在 1.3%~3.8% 左右, 国外报道其发生率为 1.3%~12% 左右<sup>[1]</sup>, 近年来高脂血症性胰腺炎发病率逐渐升

高, 且具有起病急, 病情重, 预后差的特点, 目前临床通常在疾病发生 48 h 之后判断胰腺炎的严重程度, 普遍使用 APECH-II 评分系统, 该系统评估所需参数较多, 操作性差。目前相关的实验室指标如脂肪酶, 淀粉酶等又不能快速准确评估疾病的严重程度。研究表明在高脂血症性胰腺炎的过程中, 激活的脂肪酶导致游离脂肪酸浓度上升, 释放炎症介质, 增加了血管通透性, 加快了全身炎症反应综合征 (SIRS) 的进程, 从而加重病情<sup>[2-3]</sup>。本研究主要是分析高脂血

收稿日期: 2017-06-01

作者简介: 朱亚男, 女, 主治医师

通讯作者: 吴克俭, E-mail: laomike2002@163.com

症胰腺炎的炎症指标特点,相关炎症反应指标CRP、IL-6、降钙素原等情况,以及这些指标对疾病严重度的相关性。目前同类的文章未见报道,希望通过我们的研究能为胰腺炎严重程度的评估提供新的方法。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

纳入2014年3月~2015年9月徐州医学院附属医院的急性胰腺炎患者49例,其中高脂血症性胰腺炎13例,非高脂血症性胰腺炎36例。根据2013年中国急性胰腺炎的诊治指南及分级标准。高脂血症性胰腺炎的标准为:符合急性胰腺炎的诊断标准且发病时甘油三酯水平 $>11.2$  mmol/L,或者是体内甘油三酯浓度在 $5.6\sim 11.2$  mmol/L之间,同时患者的血清呈乳糜状,在上述基础上排除急性胰腺炎的其他可能病因<sup>[4]</sup>。非高脂血症性胰腺炎的入组标准为:明显的腹痛,血清淀粉酶升高,且有影像学的明确证据。

### 1.2 研究方法

对入组的急性胰腺炎的患者资料进行详细的记

录,其中包括患者姓名,年龄,性别,血脂水平(甘油三酯、胆固醇,高密度脂蛋白HDL,低密度脂蛋白LDL),血常规(中性粒细胞水平),C-反应蛋白,白细胞介素-6,降钙素原。将收集的患者根据病因不同分为2组,高脂血症性胰腺炎组13例(重症3例),非高脂血症性胰腺炎组36例(其中重症患者5例)。高脂血症性胰腺炎组的入组病例在入组前排除了胆石症、胆道疾病、酒精性胰腺炎,复发性胰腺炎等疾病的可能。胰腺炎的轻重按照2003年中华胰腺APEC-II评分系统评分判断。

### 1.3 统计学处理,

应用SPSS 13.0软件,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示;2组间比较采用 $t$ 检验。相关性分析采用 $r$ 值, $t$ 检验。

## 2 结果

### 2.1 血脂的差异。

高脂血症性胰腺炎组与非高脂血症性胰腺炎组比较起来,甘油三酯、胆固醇水平有显著性差异,淀粉酶、HDL,LDL的水平比较差异无显著性。见表1。

表1 2组患者血脂指标及淀粉酶水平的比较

组别	淀粉酶/ (U·L <sup>-1</sup> )	胆固醇/ (mmol·L <sup>-1</sup> )	甘油三酯/ (mmol·L <sup>-1</sup> )	HDL/ (mmol·L <sup>-1</sup> )	LDL/ (mmol·L <sup>-1</sup> )
高脂血症组	537±500	7.7±2.65 <sup>1)</sup>	17.3±11.4 <sup>1)</sup>	1.27±0.6	2.45±0.72
非高脂血症组	1796±827	4.2±0.63	1.39±0.86	0.82±0.31	2.38±0.62

与非高脂血症组比较,<sup>1)</sup> $P<0.05$ 。

### 2.2 炎症反应指标

高脂血症性胰腺炎组与其他原因的胰腺炎组比

较起来,发病时的中性粒细胞百分比,CRP,IL-6,降钙素原等方面差异无统计学意义。见表2。

表2 2组患者不同炎症因子水平的比较

组别	白细胞/(10 <sup>9</sup> ·L <sup>-1</sup> )	中性粒细胞/%	c-RP/(mg·L <sup>-1</sup> )	IL-6/(pg·ml <sup>-1</sup> )	降钙素原/(ng·ml <sup>-1</sup> )
高脂血症组	14.5±1.7	88±22	76±6.2	66±13.5	0.98±0.24
非高脂血症组	11.3±1.1	85±17	85±5.5	137.5±24.5	0.99±0.35

### 2.3 高脂血症组轻重患者之间炎症反应指标的比较

高脂血症性胰腺炎与非高脂血症性胰腺炎组,

轻中度胰腺炎与重症胰腺炎的TG,C-RP,IL-6、降钙素原的比较。见表3~5。

表3 高脂血症组轻中度及重症患者炎症因子水平

组别	TG/(mmol·L <sup>-1</sup> )	c-RP/(mg·L <sup>-1</sup> )	IL-6/(pg·ml <sup>-1</sup> )	降钙素原/(ng·ml <sup>-1</sup> )
轻中度高脂血症组	14.2±5.9	58±7.6 <sup>1)</sup>	45±10.2 <sup>1)</sup>	0.68±0.21 <sup>1)</sup>
重症高脂血症组	17.9±7.2	237±43.6	140±56.1	1.98±1.54

与重症高脂血症组比较,<sup>1)</sup> $P<0.05$ 。

表4 非高脂血症组轻中度及重症患者炎症因子水平

组别	TG/(mmol·L <sup>-1</sup> )	CRP/(mg·L <sup>-1</sup> )	IL-6/(pg·ml <sup>-1</sup> )	降钙素原/(ng·ml <sup>-1</sup> )
轻中度非高脂血症组	1.45±0.57	61±7.5 <sup>1)</sup>	87±13.5 <sup>1)</sup>	0.59±0.26 <sup>1)</sup>
重症非高脂血症组	1.85±0.32	171±99.8	390±281.7	2.03±1.76

与重症非高脂血症组比较,<sup>1)</sup> $P<0.05$ 。

表5 2组重症患者炎症因子水平

组别	TG/(mmol·L <sup>-1</sup> )	CRP/(mg·L <sup>-1</sup> )	IL-6/(pg·ml <sup>-1</sup> )	降钙素原/(ng·ml <sup>-1</sup> )
重症非高脂血症组	1.85±0.32	171±99.8	390±281.7	2.03±1.76
重症高脂血症组	17.9±7.2	237±43.6	140±56.1	1.98±1.54

### 3 讨论

#### 3.1 TG与高脂血症胰腺炎的关系。

随着生活水平的提高以及代谢综合征患者的增多,高脂血症胰腺炎已经成为急性胰腺炎的一个重要组成部分,高脂血症胰腺炎的发病率在逐渐增加,据国内外的报道发病率占总发病率的1%~10%不等。在我们的实验中,高脂血症胰腺炎患者的TG水平与非高脂血症组TG水平差异有显著性,但高脂血症轻中度及重症患者TG水平的比较差异无统计学意义,说明TG水平是胰腺炎的独立危险因素,但TG水平与疾病的严重程度无明显相关性。虽然TG升高的程度与疾病的严重性无明显正相关,但与发病率相关。通常认为甘油三酯的水平越高,罹患胰腺炎的概率就越高,有文献表明<sup>[5]</sup> TG<20 mmol/L时,发病率为3%左右,在TG水平≥20 mmol/L时,患者罹患胰腺炎的发病率为15%,但目前来说没有明确的数值能指甘油三酯高到什么程度就会引发胰腺炎,通常我们认为TG≥11.3 mmol/L时为高脂血症引发的界限。有文献指出胰腺炎的发病率与甘油三酯水平有显著地剂量依赖关系,甘油三酯的水平每升高100 mg/ml,胰腺炎的发病风险增加4%。甘油三酯的水平越高,胰腺炎与高脂血症TG风险比(Hazard ratio)越高。有文献<sup>[6-7]</sup>认为发病率与乳糜微粒呈线性相关,乳糜微粒是胰腺炎的触发因子,乳糜微粒是富含脂肪酸的颗粒,当TG的浓度超过10 mmol/L时乳糜微粒就会在循环中出现,这些颗粒足以闭塞胰腺的毛细血管,导致胰腺腺泡的缺血和结构的改变,从而导致胰腺脂肪酶的释放,脂肪分解的增加导致了游离脂肪酸积聚,从而导致炎症介质和自由基的释放最终导致炎症,水肿及坏死<sup>[8-9]</sup>。我们研究还发现高脂血症性胰腺炎的患者胆固醇水平也很高,这在前人的研究中没有受到重视。与非高脂血症组相比胆固醇水平的差异有统计学意义。胆固醇在发病的过程中起到

怎样的作用,或者仅仅是受甘油三酯脂肪酸代谢的影响,这些都是未知。

#### 3.2 高脂血症胰腺炎的炎症反应指标

急性胰腺炎预后的评分系统较多,其中较为常用的是APACHE II评分系统,但该系统需要很多临床参数,操作起来比较复杂耗时,且对疾病的评估准确度欠佳。一些简单可靠的实验室指标也可以用于评级胰腺炎的严重程度,如血尿酸淀粉酶,脂肪酶等。目前临床普遍采用的指标,他们具有很好的特异性和敏感性,但是在预测疾病的严重程度方面不理想。在我们的研究中发现胆源性胰腺炎患者淀粉酶的平均水平较高脂血症组明显升高,前者的平均水平约是后者的3倍,但淀粉酶的高低与疾病的严重性无关。考虑是由于高血脂干扰了血清中的淀粉酶。有文献<sup>[10]</sup>指出在高脂血症性胰腺炎的患者中有50%的人淀粉酶正常,考虑是血清中存在一种淀粉酶的抑制因子,但这种抑制因子不是甘油三酯,特别是有乳糜血的情况下,在血清稀释后,这种抑制作用减弱,再次检测淀粉酶的水平就较为准确了。

我们研究发现2组患者的CRP水平,IL-6水平,TNF-α以及降钙素原等水平无明显差异。同时还发现2组重症患者的CRP水平,白介素-6水平,TNF-α及降钙素原水平等方面无明显差异。但每组患者轻中度患者与重症患者的CRP、IL-6、TNF-α以及降钙素原水平明显有差异。目前文献报告了一些细胞因子如CRP,IL-6,IL-8,TNF-α等,关于他们的特异性及敏感性,诊断的准确度研究颇多。该文章<sup>[11-12]</sup>,指出在发病的一周内尤其是发病前两天,CRP,IL-6,TNF-α轻中度胰腺炎与重症胰腺炎组之间差异显著,不论是在敏感性、特异性还是预测的准确度上。IL-6的敏感性及其特异性均比CRP及TNF-α高。发病第二天CRP的敏感度及特异性均有很大提高,而在发病的3d内TNF-α的预测性与前两者相比差很多,而且IL-6的浓度与CRP呈正

相关。可能是由于 IL-6 是急性时相蛋白合成的调节因子,而 CRP 是急性时相蛋白的重要成分之一。在肝细胞内合成 CRP 需要 20~36 h<sup>[13]</sup>,这也解释了为何 CRP 在发病第二天的特异性及敏感性都高。当 CRP $\geq$ 150 mg/ml 时在预测疾病的严重程度方面敏感度是 83%~84%,特异性是 74%~85%<sup>[14-15]</sup>。重症患者的 CRP 水平通常认为的 $\geq$ 150 mg/L,我们的研究中患者发病第一天 CRP $\geq$ 170 mg/l。且从表 3,及表 4 中我们可以看出,不论是否为高脂血症性胰腺炎,重症患者的指标均比较轻中度患者要高。

文献报道的发病 36~48 h CRP 的敏感度及特异性最好,IL-6 在发病的初期较为敏感,因为 IL-6 在发病的 24 h 内就可以达峰,在特别重的患者 IL-6 的水平可以比平均水平高 2-5 倍,且能维持一周左右<sup>[16]</sup>。我们的指标均是发病入院第一天检测的,这对疾病预测的影响并不大,我们猜想是否可在发病的第三天之后复测这些指标来预测疾病的转归情况。

目前针对降钙素原这一指标的报道并不多见,在我们的研究者发现降钙素原的敏感性及特异性与 IL-6 及 CRP 比较无明显的优势,甚至其敏感性及特异性均较以上两者稍差。降钙素原是反应细菌等外源性感染的敏感指标,在全身炎症反应综合征等情况下会有升高,我们的研究中发现降钙素原在 2 组患者中均不明显,这还需要我们进一步研究。

我们的临床研究中反应患者的指标均为急性胰腺炎发病第一天的指标,没有随访患者随后病程中相关指标的变化,如甘油三脂、胆固醇水平后续的变化,随着疾病的转归该指标的变化没能监测。在我们的研究中观察到有些患者由于禁食等原因, TG 水平下降很快,一旦开发饮食后很快就反弹,而 TC 得水平变化并不大,这也许和他们的代谢途径不同有关。以及在反应疾病炎症反应方面的指标如 IL-6,CRP 以及降钙素原等,这些指标的时效性没能准确反映,我们观察到以上这些指标与 APECH-II 评分的高低也并不完全一致,也许在预测疾病的预后方面也有重要的价值,这是我们后期需要研究的。

#### 参考文献

[1] 徐铭益,王兴鹏,吴恺.高脂血症性急性胰腺炎脂蛋白酯酶基因多态性的研究[J].中华消化杂志,2008,28(9):600-603.

[2] Hofbauer B, Friess H, Weber A et al. Hyperlipidemia intensifies the course of acute edematous and acute necrotizing pancreatitis in the rat[J]. GUT, 1996, (5): 753-758.

[3] Qiu L, Sun RQ, Jia RR, et al. Comparison of Existing Clinical Scoring Systems in Predicting Severity and Prognoses of Hyperlipidemic Acute Pancreatitis in Chinese Patients: A Retrospective Study[J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(23).

[4] 中华医学会消化病分会胰腺学组,中国急性胰腺炎诊疗指南[J].中华消化杂志,2004,24(3):190-192.

[5] Pedro valdivielso, Alba Ramirez-Bueno, Nils Ewald et al. Current knowledge of hypertriglyceridemic pancreatitis[J]. Eur J Med, 2014, 25:689-694.

[6] Michael J, Murphy, Xia Sheng, Thomas M, et al. Hypertriglyceridemia and Acute pancreatitis[J]. JAMA INTERN MED, 2013, 173:162-164.

[7] Stefanutti C, Julius U. Treatment of primary hypertriglyceridemia states--General approach and the role of extracorporeal methods[J]. Atheroscler Suppl, 2015, 18:85-94.

[8] Sunil K, Kota, Siva K, kota, et al. Hypertriglyceridemia-induced recurrent acute pancreatitis: A case-based review[J]. Endocrinol Metab, 2002, 16(1):141-143.

[9] Singh VP, Pitchumoni CS, Yadav D. Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis:an update. Scherer[J]. Clin Gastroenterol, 2014, 48(3):195-203.

[10] Warshaw AL, Bellini CA, lesser PB. Inhibition of serum and urine amylase activity in pancreatitis with hyperlipemia[J]. Ann Surg, 1975:783-91.

[11] Chaw-Fung Jiang, Yu-Chien Shiau, Kam-Wing Ng, Serum interleukin-6, Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  c-reactive prtotein in early prediction of severity of acute pancreatitis[J]J Chin Med Associat, 2004(67):442-446.

[12] Staubli SM, Oertli D, Nebiker CA. Laboratory markers predicting severity of acute pancreatitis[J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2015, 52(6):273-83.

[13] Nijsten MWN, DeGroot ER, TenDuis HJ. Serum level of interleukin 6 and acute phase regulatory protein. Ann NY Acad Sci. 1983;408:490-502

[14] Dervenis C, Johnson CD, Bassi C, et. al. Diagnosis, objective assessment of severity, and management of acute pancreatitis. Int J Pancreatol 1999;25:195-210.

[15] Dhiraj yadav, N. agrwal, C. S. Pitchumoni, et al, Evaluation of Laboratory Tests in Acute Pancreatitis. Am. j. Gastro. 2002;97(6):1309-1318.

[16] Rau B, Steinbach G, Mayer J et al. The Role of interleukin IN the severity assessment of septic complication in necrotizing pancreatitis. Digestion 1997;58(suppl 2):11-11.