

高甘油三酯血症性胰腺炎诊疗进展*

余姗姗¹ 徐军¹ 于学忠^{1△}

[关键词] 高甘油三酯血症性胰腺炎;病因;诊断;治疗

doi:10.13201/j.issn.1009-5918.2019.01.015

[中图分类号] R657.5 [文献标志码] A

The progress in diagnosis and treatment of
hypertriglyceridemic pancreatitis

Summary Hypertriglyceridemia pancreatitis (HTGP) is a disease that seriously threatens human health and life. The primary cause is high triglycerides, and the factors that can be classified are primary and secondary. On the basis of hypertriglyceridemia, a variety of pathological mechanisms are involved in the pathogenesis of HTGP. In clinical diagnosis, there are various interference factors in blood lipid measurement, symptom analysis, and pancreatic enzyme measurement. HTGP treatment involves Intensive lipid-lowering treatment.

Key words hypertriglyceridemia pancreatitis; etiology; diagnosis; treatment

急性胰腺炎 (acute pancreatitis, AP) 发病呈全球上升趋势^[1]。在美国,其发病率在过去十年增长了 20%,每年大约有 275000 人因为急性胰腺炎住院治疗,并由此带来了约 25 亿美元的医疗支出^[2]。尽管大多数 AP 病情呈自限性,但少数重症胰腺炎患者病死率仍高达 30%^[3]。AP 的病因较多,流行病学的数据表明高甘油三酯血症性胰腺炎 (hypertriglyceridemia pancreatitis, HTGP) 成为继胆源性胰腺炎、酒精性胰腺炎之后的第三大病因。在美国,HTGP 大约占胰腺炎病因的 2%~5%^[2]。国内研究报告,高甘油三酯血症 (hypertriglyceridemia, HTG) 在我国近十年的胰腺炎病因中,已经超过酗酒而位居第二^[4]。在特殊人群,如妊娠期妇女中,HTG 大约占 AP 病因的 50% 左右^[5]。本文就 HTGP 的诊疗进展展开综述。

1 病因分类

HTGP 的主要致病因素是 HTG。美国胃肠病和内分泌学会指南将甘油三酯 (triglyceride, TG) >1000 mg/dL (>11.3 mmol/L) 视为 HTGP 的危险因素^[6-7]。HTGP 的病因可分为原发性因素和继发性因素。

1.1 原发性因素

原发性高脂血症是一组基因相关的家族性遗传病,其中可引起 HTGP 的亚型包括:①家族性高

乳糜微粒血症 (familial chylomicronemia syndrome) I 型;②家族性混合性高脂血症 (familial combined hyperlipidemia, FCHL) IIa 型、IIb 型、IV 型;③家族性高甘油三酯血症 (familial hypertriglyceridemia, FHTG) IV 型、V 型;④家族性异常 β 脂蛋白血症 (familial dysbetalipoproteinemia) III 型^[8]。究其原因,可能与这几型血脂紊乱导致高乳糜微粒血症有关^[9]。其中,I 型高脂血症 (家族性高乳糜微粒血症) 为常染色体隐性遗传性疾病,常常于幼年发病,表现为脂蛋白脂肪酶或载脂蛋白 C 缺乏。而 IV 型 (家族性混合性高脂血症或家族性高甘油三酯血症) 为常染色体显性遗传,多见于成人。I 型和 V 型可在无明显诱因的情况下导致 AP,而 IV 型通常在诱发因素的作用下,引起严重的 HTG,从而诱发 AP^[10]。通常,遗传因素所致的 HTG,由于临床基因筛查的局限性容易被忽略。

1.2 继发性因素

1.2.1 糖尿病 糖尿病患者中 HTGP 的发病率高于普通人群,当 HTGP 合并糖尿病酮症酸中毒 (diabetic ketoacidosis, DKA) 时,临床难以明确其发生的先后关系^[11]。在 1 型糖尿病患者中,胰岛素缺乏会降低脂蛋白脂肪酶 (lipoprotein lipase, LPL) 将 TG 转化为脂肪酸的能力,导致 TG 水平升高^[12];而在 2 型糖尿病患者中,胰岛素抵抗导致脂肪分解增加,并抑制外周组织中的 LPL 活性,导致 TG 生成增加且清除率降低^[13]。Nair 等^[14]认为 HTGP 合并 DKA 时血清 TG 出现一过性的增高可能是因为激素分泌紊乱导致的。

1.2.2 酒精 酒精可引起 TG 显著增加,但其机

* 基金项目:中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目 (No:2016-I2M-1-003)

¹ 中国医学科学院北京协和医学院急诊科 (北京,100730)

△ 审校者

通信作者:徐军, E-mail: xujunfree@gmail.com

制并不明确。目前认为,可能与醇类物质与游离脂肪酸竞争氧化有关。同时,酒精可增加肝脏中极低密度脂蛋白的合成而增高 TG 水平,并降低外周组织中的脂肪合成^[15]。

1.2.3 雌激素 雌激素是脂类物质合成和脂质氧化的重要调节剂,在接受外源性雌激素补充治疗的患者中,肝脏合成的内源性 TG 增加;同时,LPL 和肝脂肪酶的活性的下降,也导致了 TG 清除率下降^[16];另外,外源性雌激素也可因增加胰岛素抵抗而导致 TG 升高^[17]。文献报道,妊娠时雌激素水平的变化以及雌激素补充治疗均可导致 HTGP^[18]。

1.2.4 肥胖 肥胖(BMI ≥ 30 kg/m²)是 HTGP 的一个重要的病因。针对肥胖与 AP 关系的 Meta 分析^[19-20]证实,肥胖是增加 AP 发病率和病死率的明确危险因素。在肥胖相关的 HTGP 研究中发现,脂肪组织是多种促炎因子,如:肿瘤坏死因子、C 反应蛋白、白细胞介素-6 等的重要来源^[21],因此,肥胖患者长期处于一个慢性轻度炎症状态^[22-23]。肥胖人群更容易通过上调炎性因子放大炎症反应而导致胰腺损伤^[24]。脂肪组织自身产生的细胞因子也称为脂肪细胞因子包括:瘦素、内脂素、降脂蛋白等^[25-26],这些细胞因子参与了炎症反应失调过程,因此肥胖的 HTGP 患者更可能发生持续的器官功能障碍^[27]。另外,肥胖可能合并先天性免疫功能障碍,合并肥胖的 AP 患者更容易发生感染相关并发症^[20]。

值得注意的是,导致 HTGP 的病因往往不是单一的,常常存在两种或两种以上因素联合致病。例如,临床所见的 HTGP 患者很多是潜在的 FCHL 或 FHTG 患者合并了其他继发因素如:控制不佳的糖尿病、酗酒、妊娠、口服雌激素等^[20]。

2 发病机制

到目前为止,HTG 诱发 AP 的机制并未完全明确,但有以下几个方面参与了 HTGP 的发病:①由于乳糜微粒水平升高,血液粘滞度升高,影响胰腺微循环;②血液中过多的 TG 被胰腺脂肪酶水解后产生有毒性的游离脂肪酸,出现过氧化反应损伤细胞膜,造成胰腺腺泡细胞和毛细血管的损伤,局部缺血带来的酸性环境更进一步增强了游离脂肪酸的毒性作用;③血液中高 TG 水平可放大炎症反应,导致胰腺细胞损伤^[27]。一旦胰腺损伤导致胰腺内消化酶被激活,其自身消化作用不仅引起胰腺局部组织损伤,同时触发巨噬细胞和胰腺腺泡细胞释放大量促炎因子,这些促炎因子首先是在胰腺中产生的,随后诱导肝脏、肺、脾脏均产生大量促炎因子,这样的炎性因子风暴导致了全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome,

SIRS),以及随之而来的器官功能障碍^[28]。

3 诊断

3.1 诊断标准

AP 的诊断需至少满足以下三项中的两项:①与 AP 相关的腹痛;②血清淀粉酶或脂肪酶活性大于正常值上限的 3 倍;③影像学符合 AP 的表现^[29]。在满足 AP 诊断的情况下,如果血清 TG ≥ 1000 mg/dl(11.3 mmol/L),需考虑 HTGP 的诊断,而当 TG 介于 500 mg/dl(5.65 mmol/L)至 1000 mg/dl 之间时,如果可排除其他原因所致 AP,需高度怀疑 HTGP。

3.2 诊断影响因素

HTGP 的早期诊断并不容易,其受影响的方面如下。

3.2.1 甘油三酯测定 血清 TG 的检测时间对确诊 HTGP 的影响非常显著。首先,在空腹状态下,进入血液的富含 TG 的乳糜微粒会迅速减少。因此,如果 TG 检测的时间距发病时间过长就会因禁食导致测量的 TG 值明显下降。Dominguez-Muñoz 等^[30]发现在重度 HTG(TG > 1750 mg/dl)的患者中,禁食 72 h 后,其 TG 水平会明显下降至接近正常水平。其次,在接受液体复苏治疗后极低密度脂蛋白从肝脏的输出会迅速减少。总之,延迟的 TG 检测会影响诊断的准确性。

3.2.2 症状不典型 腹痛是 HTGP 的主要症状,但其影响因素也较多。例如在 HTGP 患者中合并 DKA 非常常见。有文献报告 140 例 HTGP 患者,其中 37 例(26.4%)合并了 DKA^[31]。腹痛作为 DKA 和 HTGP 共有的临床特征,给诊断带来了干扰,当 DKA 患者出现腹痛时常常难以明确是否出现了 HTGP。而当妊娠期女性合并 HTGP 时,胰腺渗出物增多刺激子宫收缩极有可能混淆上腹疼痛的症状^[32-33]。

3.2.3 胰酶测定 当胰腺腺泡细胞受损时,释放出胰淀粉酶和胰脂肪酶。胰酶升高作为 AP 的诊断条件之一,具有较高的敏感性与特异性,既往的研究报道血清淀粉酶在诊断 AP 时的敏感性为 81%~95%^[34],血清脂肪酶在诊断 AP 时的阴性预测值可达 94%~100%^[35]。2013 年《急性胰腺炎处理指南》^[6]和 2015 年《日本急性胰腺炎治疗指南》^[36]均指出,相对于血清淀粉酶,脂肪酶诊断 AP 具有更好的特异性,并均推荐以血清脂肪酶作为优先选择的诊断标准。然而,在 HTGP 时,胰酶检测的结果会受到影响。当 TG > 500 mg/dl 时,胰酶监测因受到热量计读法的影响导致其结果出现假阴性,而需要采用连续性稀释法以避免这一影响^[37]。有报道 2 例胰酶检查结果正常而最终的腹

部 CT 检查证实为 AP 的患者,并认为血液中脂肪酶的快速清除以及脂肪酶 N-L2 亚型的升高可能是导致胰酶检查结果阴性的原因^[38]。

4 治疗

与其他原因所致的 AP 一样,HTGP 的一般治疗也包括了禁食、液体复苏、镇痛、营养支持等。另外,HTGP 的治疗还包括了特异性的降脂治疗、长期的饮食调节和管理等。

4.1 早期液体复苏治疗

液体治疗是 HTGP 早期治疗的基石。HTGP 患者因体液丢失至“第三间隙”导致有效循环血容量减少,血液浓缩。低血容量是导致急性肾衰竭和循环衰竭的直接诱因,引起或加重胰腺微循环障碍,使 AP 病情进一步恶化,并发胰腺周围坏死^[39]。为了避免这一系列的严重后果,几乎所有的指南均强调了在早期液体治疗的重要性。在复苏液体的选择上,美国与日本的指南^[6,36,40]均推荐使用乳酸钠林格氏液作为复苏液体。

4.2 降脂治疗

研究发现,当 TG 降至 500 mg/dL 以下时,可预防 HTGP 的病情进展^[41]。在 HTGP 的早期控制 HTG 对预后有着积极的影响。

4.2.1 口服降脂治疗 贝特类的降脂药作为治疗 HTG 的一线药物,能明显降低空腹和餐后的 TG 水平并具有良好的清除富含 TG 的脂蛋白残余颗粒的作用^[42],其降脂作用主要依靠促进 TG 的分解和减少 VLDL 的合成来实现的^[43]。在 HTGP 的急性期口服降脂药往往作为辅助治疗与其他药物联合使用,在药物的安全性方面,有个案报道^[44]孕妇使用了贝特类降脂药后并未出现胎儿致畸作用及不良妊娠并发症。

4.2.2 胰岛素降脂治疗 静脉使用胰岛素被广泛用于 HTGP 的治疗^[45-46],LPL 是一个对胰岛素敏感的酶,胰岛素具有增强 LPL 活性的作用,尤其适用于血糖控制不佳的糖尿病诱发 HTGP 的患者^[47]。胰岛素强化降脂方案,通常以 0.1~0.3 U/(kg·h)的速度开始静脉输注普通胰岛素,并监测血糖,同时输注含糖液体预防低血糖的发生。

4.2.3 血浆置换 血浆置换治疗可使得不同原因所致 HTGP 患者的 TG 从血清中迅速被清除掉^[48],并能去除血清中的乳糜微粒和 VLDL,防止游离脂肪酸(FFA)的产生。大部分的患者在经过 1~2 个疗程的治疗后血清中 TG 水平可分别下降 65%和 85%^[49]。而血浆置换的时间、剂量、抗凝方式等问题均未得到统一,且因其需要留置血管内导管、抗凝等要求,并伴随可能发生的导管相关性感染、深静脉血栓、出血等并发症。美国透析学会在

2013 年的指南^[50]中提出 HTGP 只能作为血浆置换的 III 类适应症,并强调了在具体治疗中的个体化原则。

5 研究前沿

目前,HTGP 的早期识别仍然存在困难。随着对 HTGP 研究的不断深入,寻找敏感性和特异性均较为理想的诊断标志物成为了研究的热点和方向。有研究证实在不同严重程度 AP 患者中 4 种 microRNA (miR-7, miR-9, miR-122, miR-141) 水平相比健康对照组明显升高,尤其是 miR-7 在重型胰腺炎中明显高于轻型组^[38],提示 microRNA 作为诊断 AP 的生物标志物,有着较好的前景。代谢组学是分析生物样本的系统方法。通过色谱-质谱连用技术,采集样本的代谢图谱,比较不同代谢产物的含量,利用生物信息学方法鉴定差异代谢物并探索差异代谢物的代谢通路,用于疾病发病机制的研究以及寻找新型诊断标志物。Tang 等已经将代谢组学的方法引用至 HTGP 的动物实验中^[51]。还有研究^[52]发现在人类多种代谢性疾病如肥胖、糖尿病等方面,肠道菌发挥了重要的作用,且肠道菌群也受人们生活习惯,饮食习惯的影响。肠道菌群的紊乱和肠道屏障功能的破坏与重症胰腺炎的病死率相关^[53]。HTGP 作为一种代谢相关的疾病,代谢组学及肠道菌群在其发病机制中的作用有待进一步的研究和探讨。

6 展望

随着生活方式,饮食习惯的改变,HTG 已经成为了 AP 的一个日益增高的危险因素。HTGP 在诊断、治疗上与其他 AP 有所不同,早期诊断、科学管理、个体化治疗对 HTGP 患者的预后有着积极的影响。随着医学的不断进步,基因靶向、代谢靶向治疗将是未来研究的方向。

参考文献

- [1] Singla A, Csikesz NG, Simons JP, et al. National hospital volume in acute pancreatitis: analysis of the nationwide inpatient sample 1998–2006[J]. HPB(Oxford), 2009, 11: 391–397.
- [2] Forsmark CE, Vege SS, Wilcox CM. Acute Pancreatitis[J]. New England J Med, 2016, 375(20): 1972–1981.
- [3] Whitcomb DC. Clinical practice. Acute pancreatitis[J]. New England J Med, 2006, 354(20): 2142–2150.
- [4] 张娜, 张海燕, 郭晓红, 等. 中国近十年急性胰腺炎病因变化特点的 Meta 分析[J]. 中华消化病与影像杂志, 2016, 6(2): 271–275.
- [5] Chang CC, Hsieh YY, Tsai HD, et al. Acute pancreatitis in pregnancy[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 1998,

- 61:85-92.
- [6] Tenner S, Baillie J, DeWitt J, et al. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108(9): 1400-1416.
- [7] Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(9): 2969-2989.
- [8] Scherer J, Singh VP, Pitchumoni CS, et al. Issues in hyperlipidemic pancreatitis an update[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 48(3): 195-203.
- [9] Fredrickson DS, Levy RI, Lees RS. Fat transport in lipoproteins—an integrated approach to mechanisms and disorders[J]. *New England J Med*, 1967, 276(5): 273-281.
- [10] Yadav D, Pitchumoni CS. Issues in hyperlipidemic pancreatitis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 36(1): 54-62.
- [11] Shenoy SD, Cody D, Rickett AB, et al. Acute pancreatitis and its association with diabetes mellitus in children[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2004, 17(12): 1667-1670.
- [12] Havel RJ. Approach to the patient with hyperlipidemia[J]. *Med Clin North Am*, 1982, 66(2): 319-333.
- [13] Rivellese AA, De Natale C, Di Marino L, et al. Exogenous and endogenous postprandial lipid abnormalities in type 2 diabetic patients with optimal blood glucose control and optimal fasting triglyceride levels[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(5): 2153-2159.
- [14] Nair S, Yadav D, Pitchumoni CS. Association of diabetic ketoacidosis and acute pancreatitis: observations in 100 consecutive episodes of DKA[J]. *Am J Endocrinol*, 2000, 95(10): 2795-2800.
- [15] Van de Wiel A. The effect of alcohol on postprandial and fasting triglycerides [J]. *Int J Vascular Med*, 2012, 2012: 862504.
- [16] Brinton EA. Oral estrogen replacement therapy in postmenopausal women selectively raises concentrations and production rates of lipoprotein A-1 and lowers hepatic lipase activity without lowering the fractional catabolic rate[J]. *Arterioscl Thromb Vascular Biol*, 1996, 16: 431-440.
- [17] O'Sullivan AJ, Ho KK. A comparison of the effects of oral and transdermal estrogen replacement on insulin sensitivity in postmenopausal women[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995, 80(6): 1783-1788.
- [18] Hammadeh ME, Munz W, Meisinger M, et al. Effects of ovarian stimulation on serum concentrations of lipids and ketone bodies in patients undergoing IVF/IC-SI treatment[J]. *Zentralbl Gynakol*, 2004, 126(2): 67-72.
- [19] Hong S, Qiwen B, Ying J, et al. Body mass index and the risk and prognosis of acute pancreatitis: a meta-analysis[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 23(12): 1136-1143.
- [20] Chen SM, Xiong GS, Wu SM. Is obesity an indicator of complications and mortality in acute pancreatitis? An updated meta-analysis[J]. *J Dig Dis*, 2012, 13(5): 244-251.
- [21] Lee YH, Pratley RE. The evolving role of inflammation in obesity and the metabolic syndrome[J]. *Current diabetes report*, 2005, 5(1): 70-75.
- [22] Fain JN, Madan AK, Hiler ML, et al. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans [J]. *Endocrinology*, 2004, 145(5): 2273-2282.
- [23] Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA. Minireview: adiposity, inflammation and atherogenesis [J]. *Endocrinology*, 2003, 144(6): 2195-2200.
- [24] Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines and inflammation[J]. *J Clin Immunol*, 2005, 115(5): 911-919, quiz 920.
- [25] Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity [J]. *Immunology*, 2006, 6(10): 772-783.
- [26] Sharma A, Muddana V, Lamb J, et al. Low serum adiponectin levels are associated with systemic organ failure in acute pancreatitis [J]. *Pancreas*, 2009, 38(8): 907-912.
- [27] Kimura W, Mossner J. Role of hypertriglyceridemia in the pathogenesis of experimental acute pancreatitis in rats[J]. *Int J Pancreatol*, 1996, 20(3): 177-184.
- [28] Georgi AM, Krasimira SH, Yovcho PY, et al. Pathophysiological mechanisms of acute pancreatitis define inflammatory markers of clinical prognosis[J]. *Pancreas*, 2015, 44(5): 713-717.
- [29] 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.
- [30] Dominguez-Muñoz JE, Malforteiner P, Ditschuneit HH, et al. Hyperlipidemia in acute pancreatitis. Relationship with etiology, onset and severity of the disease[J]. *Int J Pancreatol*, 1991, 10(3-4): 261-267.
- [31] Wang Y, Attar BM, Hinami K, et al. Concurrent Diabetic Ketoacidosis in Hypertriglyceridemia-Induced Pancreatitis How Does It Affect the Clinical Course and Severity Scores? [J]. *Pancreas*, 2017, 46(10): 1336-1440.
- [32] Li HP, Huang YJ, Chen X. Acute pancreatitis in pregnancy: a 6-year single center clinical experience[J].

- Chin Med J, 2011, 124(17): 2771–2775.
- [33] Zhang DL, Huang Y, Yan L, et al. Thirty-eight cases of acute pancreatitis in pregnancy: a 6-year single-center retrospective analysis [J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2013, 33(3): 361–367.
- [34] Keim V, Teich N, Fiedler F, et al. A comparison of lipase and amylase in the diagnosis of acute pancreatitis in patients with abdominal pain [J]. Pancreas, 1998, 16(1): 45–49.
- [35] Cartier T, Sogni P, Perruche F, et al. Normal lipase serum level in acute pancreatitis: a case report [J]. Emerg Med J, 2006, 23(9): 701–702.
- [36] Yokoe M, Takada T, Mayumi T, et al. Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis: Japanese Guidelines 2015 [J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2015, 22(6): 405–432.
- [37] Lesser PB, Warshaw AL. Diagnosis of pancreatitis masked by hyperlipemia [J]. Ann Int Med, 1975, 82(2): 795–798.
- [38] Pan L, Feng W, Jia W, et al. Elevated serum miR-7, miR-9, miR-122, and miR-141 are noninvasive biomarkers of acute pancreatitis [J]. J Dis Mark, 2017, 2017: 7293459.
- [39] Gardner TB, Vege SS, Pearson RK, et al. Fluid resuscitation in acute pancreatitis [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2008, 6(10): 1070–1076.
- [40] Besselink M, van Santvoort H, Freeman M, et al. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis [J]. Pancreatol, 2013, 13(4 Suppl 2): e1–e15.
- [41] Kadikoylu G, Yukselen V, Yavasoglu I, et al. Emergent therapy with therapeutic plasma exchange in acute recurrent pancreatitis due to severe hypertriglyceridemia [J]. Transfus Apher Sci, 2010, 43(3): 285–289.
- [42] Goldberg AS, Hegele RA. Severe hypertriglyceridemia in pregnancy [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012; 97: 2589–2596.
- [43] Staels B, Dallongeville J, Auwerx J, et al. Mechanism of action of statins on lipid and lipoprotein metabolism [J]. Circulation, 1998, 98(19): 2088–2093.
- [44] Whitten AE, Lorenz RP, Smith JM. Hyperlipidemia-associated pancreatitis in pregnancy managed with fenofibrate [J]. Obstet Gynecol, 2011, 117(2): 517–519.
- [45] Alagozlu H, Cindoruk M, Karakan T, et al. Heparin and insulin in the treatment of hypertriglyceridemia-induced severe acute pancreatitis [J]. Dig Dis Sci, 2006, 51(5): 931–933.
- [46] Monga A, Arora A, Makkar RP, et al. Hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis—treatment with heparin and insulin [J]. Indian J Gastroenterol, 2003, 22(3): 102–103.
- [47] Henderson SR, Maitland R, Mustafa OG, et al. Severe hypertriglyceridaemia in Type 2 diabetes mellitus: beneficial effect of continuous insulin infusion [J]. QJM, 2013, 106(4): 355–359.
- [48] Gubensek J, Buturovic-Ponikvar J, Marn-Pernat A, et al. Treatment of hyperlipidemic acute pancreatitis with plasma exchange: a single-center experience [J]. Ther Apher Dial, 2009, 13(4): 314–317.
- [49] Yeh JH, Chen JH, Chiu HC. Plasmapheresis for hyperlipidemic pancreatitis [J]. J Clin Apher, 2003, 18(4): 181–185.
- [50] Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the sixth special issue [J]. J Clin Apher, 2013, 28(3): 145–284.
- [51] Tang M, Hu G, Zhao Y, et al. A serum metabolomic investigation on lipoprotein lipase-deficient mice with hyperlipidemic pancreatitis using gas chromatography/mass spectrometry [J]. Biomed Rep, 2013, 1(3): 469–473.
- [52] Liu RX, Hong J, Xu XQ, et al. Gut microbiome and serum metabolome alterations in obesity and after weight-loss intervention [J]. Nat Med, 2017, 23(7): 859–868.
- [53] Lutgendorff F, Nijmeijer RM, Sandstrom PA, et al. Probiotics prevent intestinal barrier dysfunction in acute pancreatitis in rats via induction of ileal mucosal glutathione biosynthesis [J]. PLoS One, 2009, 4(2): e4512.

(收稿日期: 2018-10-22)