

# 高甘油三酯血症性胰腺炎合并糖尿病酮症酸中毒的临床特征分析\*

余姗姗<sup>1</sup> 金魁<sup>1</sup> 付阳阳<sup>1</sup> 徐军<sup>1</sup> 于学忠<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:回顾性分析高甘油三酯血症性胰腺炎(HTGP)合并和不合并糖尿病酮症酸中毒(DKA)的临床特征。方法:回顾北京协和医院 2013-01-01—2018-08-01 期间收治的 HTGP 患者病历,根据是否合并 DKA 分为 DAK 组和非 DKA 组。通过病案管理系统采集人口学和临床资料,进行比较分析。结果:①共 159 例患者纳入研究,其中 DKA 组 48 例(30.19%),非 DKA 组 111 例(69.81%);两组患者性别、年龄比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );在 HTGP 的继发因素中体质指数( $BMI\geq 24$ )、HTG 史比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ );②DKA 组血清甘油三酯(TG)、葡萄糖(GLU)均明显高于非 DKA 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );③两组患者中重度急性胰腺炎(MSAP)发生率、血管活性药物使用率、持续肾脏替代治疗(CRRT)率上差异有统计学意义( $P<0.05$ );④DKA 组入院后 24 h、48 h、72 h 累计补液量均高于非 DKA 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论:HTGP 患者合并 DKA 时其病情严重程度并没有相应的增加,但合并 DKA 的患者早期循环容量不足的情况更加突出,并伴随短暂的器官功能障碍。

**[关键词]** 高甘油三酯血症性胰腺炎;糖尿病酮症酸中毒;急性胰腺炎

doi:10.13201/j.issn.1009-5981.2019.07.002

**[中图分类号]** R576 **[文献标志码]** A

## Analysis of clinical characteristics of hypertriglyceridemic pancreatitis complicated with diabetic ketoacidosis

YU Shanshan JIN Kui FU Yangyang XU Jun YU Xuezhong

(Department of Emergency, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Science, Beijing, 100730, China)

Corresponding author: YU Xuezhong, E-mail: yxzpumch@126.com

**Abstract Objective:** To evaluate clinical features of hypertriglyceridemic pancreatitis(HTGP) with and without diabetic ketoacidosis(DKA). **Method:** HTGP patients of PUMCH were enrolled from January 1, 2013 to August 1, 2018 by retrospective study, and all cases were divided into two groups with and without DKA. Demographics and clinical characteristics of the groups were collected and compared using the electronic system of PUMCH. **Result:** A total of 159 cases of HTGP patients were enrolled in this study, 48(30.19%) patients in DAK group and 111(69.81%) patients in the non-DKA group. There was no significant difference of gender and age between the two groups( $P>0.05$ ), whereas body mass index( $BMI\geq 24$ ), rate of HTG medical history( $P<0.05$ ). The levels of serum triglyceride(TG), and glucose(GLU) were significantly higher in the DKA group than

\*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)

<sup>1</sup>中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院急诊科(北京,100730)

通信作者:于学忠, E-mail: yxzpumch@126.com

- [15] Liu X, Shen Y, Wang H, et al. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with sepsis: a prospective observational study[J]. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016: 8191254.
- [16] Hwang SY, Shin TG, Jo IJ, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic marker in critically-ill septic patients[J]. *Am J Emerg Med*, 2017, 35(2): 234-239.
- [17] Saliccioli JD, Marshall DC, Pimentel MA, et al. The association between the neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in critical illness: an observational cohort study[J]. *Crit Care*, 2015, 19(1): 13.
- [18] Riche F, Gayat E, Barthelemy R, et al. Reversal of neutrophil-to-lymphocyte count ratio in early versus late death from septic shock[J]. *Crit Care*, 2015, 19: 439.
- [19] 任艺, 刘红梅, 邵旦兵, 等. MODS 评分和 APACHE II 评分对多脏器功能障碍综合征患者预后评价的比较[J]. *临床急诊杂志*, 2014, 15(9): 532-534.

(收稿日期:2019-05-16)

those in the non-DKA group ( $P < 0.05$ ). Moreover, the incidence of moderately severe acute pancreatitis (MSAP), use of vasoactive drugs and continuous renal replacement therapy (CRRT) was more common in the DKA group than the non-DKA group ( $P < 0.05$ ). However, the volume of fluid administration in 24 hours, 48 hours, and 72 hours in the DKA group was significantly higher than that in the non-DKA group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The HTGP patients with the DKA didn't increase the severity of the pancreatitis. However, early volume insufficiency in patients with DKA is more prominent, accompanied by short-term organ dysfunction.

**Key words** hypertriglyceridemic pancreatitis; diabetic ketoacidosis; acute pancreatitis

高甘油三酯血症(hypertriglyceridemia, HTG)是急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)最常见的病因之一<sup>[1]</sup>,所有引起急性胰腺炎的病因中 HTG 占 1%~14%,在妊娠合并胰腺炎中甚至可高达 56%<sup>[1-2]</sup>。近年来,高甘油三酯血症性胰腺炎(hypertriglyceridemic pancreatitis, HTGP)的发病呈逐年增高趋势。在我国,近 10 年来的研究发现 HTG 是胰腺炎复发的重要危险因素<sup>[3]</sup>。在 HTGP 的继发性因素中,控制不佳的糖尿病以及糖尿病酮症酸中毒(diabetic ketoacidosis, DKA)是常见诱因<sup>[4]</sup>。作为糖尿病的急性并发症,DKA 发生时,胰岛素缺乏导致脂肪组织分解,释放游离脂肪酸(free fatty acids, FFA)导致极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)水平升高,同时抑制外周组织中的脂蛋白脂肪酶(lipoprotein lipase, LPL)活性,共同引起 HTG<sup>[5-6]</sup>,诱发急性胰腺炎。HTGP 患者一旦合并 DKA 可导致其病情复杂化,由于共同存在腹痛、呕吐、脱水、血糖升高等临床表现,导致临床难以明确 HTGP 和 DKA 发生的因果及先后关系,容易导致漏诊或误诊<sup>[7]</sup>。然而,HTGP 合并 DKA 的情况并不罕见,有研究报道合并 DKA 的患者占有 HTGP 患者中的 36.4% 左右<sup>[4]</sup>。为进一步深入探讨 HTGP 合并 DKA 时的疾病特征,本文回顾性分析 2013-01-01—2018-08-01 期间我院收治的 HTGP 患者,对其临床特点进行分析。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

回顾性分析 2013-01-01—2018-08-01 期间我院收治的 AP 患者病历资料共 1005 例,其中明确诊断为 HTGP 的 207 例。经过筛选,共纳入研究 159 例,根据是否合并 DKA 将其分为 DKA 组(48 例)和非 DKA 组(111 例)。采集患者的人口学资料以及诱发因素、住院时间、实验室检查、影像学检查、补液量等临床资料。

### 1.2 诊断标准

纳入标准:①明确诊断为 HTGP;②入院前未接受过治疗;③发病 3 d 内的患者;④年龄 $\geq 18$  岁。排除标准:①合并其他类型急性胰腺炎(如胆源性

胰腺炎、酒精性胰腺炎、中毒性胰腺炎、免疫性胰腺炎、特发性胰腺炎、创伤性胰腺炎)以及慢性胰腺炎、胰腺肿瘤;②入院前已经接受过治疗;③年龄 $< 18$  岁;④合并其他严重慢性疾病,如恶性肿瘤、慢性器官功能衰竭、肾病综合征;⑤临床资料不完整者。

AP 诊断标准:参考 2012 年《亚特兰大胰腺炎分类及定义国际共识修正版》<sup>[8]</sup>,至少符合以下 3 项中的 2 项:①持续性腹痛;②淀粉酶或脂肪酶水平为正常上限值的 3 倍以上;③增强 CT 和(或)MRI、超声等影像学检查发现胰腺炎征象。

HTGP 诊断标准<sup>[9]</sup>:在满足 AP 诊断的同时,血清 TG $> 11.3$  mmol/L 或 TG 在 5.65~11.3 mmol/L 之间合并肉眼可见乳糜血。并能除外胆道疾病、酒精、药物等其他病因所致 AP。

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)诊断标准<sup>[8]</sup>:AP 伴有持续器官功能衰竭( $> 48$  h)。

中重度急性胰腺炎(moderately severe acute pancreatitis, MSAP)诊断标准<sup>[8]</sup>:AP 伴有短暂器官功能衰竭(48 h 以内)或局部并发症或全身并发症。

DKA 诊断标准<sup>[10]</sup>:①血糖 $> 13.9$  mmol/L;②血酮和(或)尿酮强阳性;③血 pH $< 7.3$ ;④碳酸氢根( $\text{HCO}_3^-$ ) $< 18$  mmol/L,阴离子间隙 $> 10$ 。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件进行分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  或中位数表示。计数资料以例数和百分位数[例(%)]表示。计数资料比较运用  $\chi^2$  检验;计量资料采用  $t$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

159 例中,DKA 组 48 例(30.19%),非 DKA 组 111 例(69.81%)。两组患者性别、年龄比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。两组患者合并糖尿病史、妊娠、油腻饮食以及饮酒情况比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),而两组 BMI $\geq 24$ 、HTG 史差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 实验室检查

在两组患者的实验室指标中,血清淀粉酶

(AMY)、脂肪酶(LIP)、钙离子(Ca<sup>2+</sup>)、超敏 C 反应蛋白(hsCRP)、尿素氮(BUN)、白细胞计数(WBC)、红细胞压积(HCT)比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );而 DKA 组患者血清甘油三酯(TG)、葡萄糖(GLU)均明显高于非 DKA 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

**2.3 严重程度及预后**

两组患者中 DKA 组 SAP 患者 20 例(41.67%),非 DKA 组 SAP 患者占 34 例(30.63%),两组比较差异无统计学意义( $P = 0.177$ );两组中 DKA 组 MSAP 患者 22 例(45.83%),非 DKA 组 MSAP 患者 23 例(20.72%),两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );两组患者在血管活性药物使用、持续肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)上差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),其他疾病

严重程度及预后指标间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 3。在 DKA 患者中经治疗后尿酮体平均转阴时间为(77.05±7.02) h。

表 1 两组患者一般资料情况 例(%)

一般资料	非 DKA 组 (n=111)	DKA 组 (n=48)	$\chi^2$	P
男别/例(%)	62(55.86)	28(58.33)	1.793	0.214
年龄/岁	40.1±10.5	38.9±7.5	2.178	0.087
糖尿病	34(30.63)	22(45.83)	3.395	0.065
BMI≥24	12(10.81)	11(22.92)	3.969	0.046
HTG 史	74(66.67)	23(47.92)	4.952	0.026
妊娠	10(9.01)	8(16.67)	1.957	0.162
油腻饮食	28(25.23)	9(18.75)	0.787	0.375
饮酒	26(23.42)	5(10.42)	3.612	0.057

表 2 两组患者实验室检查指标

指标	非 DKA 组(n=111)	DKA 组(n=48)	$\chi^2$	P
AMY/(U·L <sup>-1</sup> )	217.0(105.0,574.0)	277.5(130.5,614.5)	-0.897	0.37
LIP/(U·L <sup>-1</sup> )	1 851(769,4 810)	2 593(1 202,6 593)	-1.576	0.115
TG/(mmol·L <sup>-1</sup> )	11.21(4.96,38.09)	21.67(8.17,48.18)	-2.186	0.029
Ca <sup>2+</sup> /(mmol·L <sup>-1</sup> )	2.01(1.76,2.19)	2.00(1.69,2.16)	-0.809	0.419
hsCRP/(mg·L <sup>-1</sup> )	167.24(79.87,277.78)	195.41(102.37,287.23)	-1.028	0.304
GLU/(mmol·L <sup>-1</sup> )	10.6(7.9,14.4)	19.25(15.4,22.9)	-7.255	<0.01
BUN/(mmol·L <sup>-1</sup> )	4.9(3.49,7.12)	4.31(3.22,7.14)	-0.764	0.445
WBC/(×10 <sup>9</sup> ·L <sup>-1</sup> )	13.91(11.01,17.32)	15.36(11.07,18.06)	-0.801	0.423
HCT/%	42.75±7.35	44.16±7.97	-1.09	0.277

表 3 两组患者疾病严重程度及预后情况

项目	例(%)			
	非 DKA 组 (n=111)	DKA 组 (n=48)	$\chi^2$	P
SAP	34(30.63)	20(41.67)	1.82	0.177
MSAP	23(20.72)	22(45.83)	6.782	0.011
胰腺局部并发症	27(24.32)	14(29.17)	0.411	0.522
机械通气	21(18.92)	13(27.08)	1.329	0.249
血管活性药	16(14.41)	14(29.17)	4.764	0.029
CRRT	15(13.51)	14(29.17)	5.506	0.019
180 d 病死率	6(5.41)	2(4.17)	0	1
住院时间	15(9,24)	16(12,27)	-0.912	0.362

**2.4 DKA 组与非 DKA 组 24、48、72 h 补液量比较**  
分别统计两组患者入院后 24、48、72 h 的累积

补液量后比较分析,DKA 组患者各时间点累积补液量均高于非 DKA 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 4。

**3 讨论**

目前已知,HTGP 的主要致病因素是 HTG<sup>[11]</sup>,在引起甘油三酯升高的因素中包括了与遗传相关的原发性高脂血症以及其他导致甘油三酯继发性升高的因素<sup>[12-13]</sup>,如:控制不佳的糖尿病、肥胖、妊娠、饮酒、油腻饮食等。尤其当 DKA 时,LPL 活性下降,血液黏滞度升高以及胰腺微循环灌注不足等因素共同引起 HTGP。而胰腺缺血、微循环灌注不足同样可导致  $\beta$  细胞受损,胰岛素分泌不足,诱发或加重 DKA。在 HTGP 患者中合并 DKA 是种较为常见的现象,之前已有多个研究报道<sup>[14-16]</sup>。然而,合并 DKA 的 HTGP 患者有别于非 DKA 患者的临床特征,并无详细的描述。本研究

表4 两组患者24,48,72 h累积补液量

项目	非DKA组( <i>n</i> =111)	DKA组( <i>n</i> =48)	Z	P
24 h 累积补液量	3 301(2 322,4 280)	4 553.5(3 706.15,5 532.6)	-4.874	<0.01
48 h 累积补液量	6 232.0(4 749.0,8 244.8)	8 465.3(7 053.7,10 369.5)	-5.099	<0.01
72 h 累积补液量	9 291.1(7 458.4,12 089.5)	12 122.5(10 208.4,14 011.5)	-4.724	<0.01

中 HTGP 患者合并 DKA 的发病率为 30.19%，与其他研究结果近似<sup>[4,17]</sup>。根据患者入院时提供的病史资料，本研究发现两组患者既往患糖尿病史比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )，但 DKA 组患者中另有 8 例(16.67%)为初发糖尿病。且 DKA 组患者血清 TG、GLU 均明显高于非 DKA 组，提示 DKA 组患者可能存在更为显著的代谢紊乱。这类患者可能在合并或不合并原发性高脂血症基础上，因为血糖管理的不足，导致甘油三酯短时间内剧烈升高，诱发 HTGP。有研究发现 HTGP 患者在合并 DKA 时不仅 GLU 水平更高，并且对胰岛素剂量的需求也更大<sup>[18]</sup>。这意味着，加强糖尿病患者的血糖管理不仅能避免 DKA 的发生还能有效预防 HTGP 的发生。

之前的部分研究认为，当 HTGP 患者合并 DKA 时，APACHE II、Ranson 评分等疾病严重指标明显升高，由此得出结论，合并 DAK 的 HTGP 患者病情可能更加严重<sup>[18]</sup>。然而 Yuchen 等<sup>[17]</sup>发现，合并 DKA 的患者，尽管 APACHE II、Ranson 评分等指标更高，但进一步比较两组的住院时间、住院病死率等预后指标差异无统计学意义。由此推断这类患者较高的评分指标仅仅反应的是 DKA 继发的临床指标：如血糖、血气分析紊乱的结果，而并不能实际反应疾病的严重程度。在本研究中，因为临床数据的缺失，虽然没有对两组患者做出相关评分的比较，但对比 DKA 组与非 DKA 组的 SAP 发生情况差异并无统计学意义，并且两组患者住院时间和 180 d 病死率也差异无统计学意义。然而，本研究观察到，在两组患者中 MSAP 发生情况存在差异，DKA 组 MSAP 发生率远高于非 DKA 组，并且两组患者在血管活性药物的使用以及持续肾脏替代治疗需求方面差异有统计学意义，由此可以推断，HTGP 患者合并 DAK 虽然在疾病早期看似有着更为紊乱的临床指标，并且有可能导致一过性的器官功能障碍，但实际并未导致持续器官功能恶化。分析在 DKA 组患者中血管活性药物的使用比例多于非 DKA 组原因可能是合并 DKA 的患者在疾病早期有效循环容量的缺乏更加显著导致的。众所周知，DKA 引起的循环容量不足，在并未合并

严重酸中毒的情况下，一般经积极治疗后并不那么难以纠正，本研究中合并 DKA 的患者平均尿酮体转阴时间为(77.05±7.02)h，提示这类患者在经过充分的液体复苏等治疗后，酮症酸中毒情况多能快速纠正，病情缓解。

之前的研究已经证实 AP 患者早期的液体治疗，可以降低其病死率<sup>[19-20]</sup>。HTGP 患者一旦合并 DKA 可能导致循环容量进一步减少，患者对液体治疗的需求增加。在本研究中分别比较了两组患者入院后 24、48、72 h 的累积补液量，DKA 组均显著高于非 DKA 组，由此推断，临床医师倾向于给予合并 DKA 的患者更加积极的补液治疗。并且通过对比相关预后指标，患者似乎能从积极的液体复苏治疗中获益，以避免持续的器官功能损害发生。

作为一个单中心、小样本的回顾性研究，本研究仍然存在一些缺陷：①因临床资料的缺失，未能将两组患者的评分资料做进一步分析；②作为回顾性研究，因不能对研究变量以及治疗做出调整，导致研究结果可能出现偏倚；③本研究中患者主要来源于中国华北地区，而中国南北方人基因差异对脂代谢因素的影响可能导致 HTGP 的患病情况不一。因此，还需要更大样本、多中心的随机对照研究进一步论证。

总之，我们的研究观察得出 HTGP 患者合并 DKA 时其严重程度并没有相应的增加，但合并 DKA 的患者早期循环容量不足的情况更加突出，并伴随短暂的器官功能障碍。

#### 参考文献

- [1] Zhu Y, Pan X, Zeng H, et al. A Study on the Etiology, Severity, and Mortality of 3260 Patients With Acute Pancreatitis According to the Revised Atlanta Classification in Jiangxi, China Over an 8-year Period[J]. *Pancreas J*, 2017, 46:504.
- [2] Koutroumpakis E, Slivka A, Furlan A, et al. Management and outcomes of acute pancreatitis patients over the last decade: A US tertiary-center experience[J]. *Pancreatol*, 2017, 17:32.
- [3] 郭英杰, 宋文, 李晓宇, 等. 中国近十年复发性急性胰腺炎病因及临床特征的 Meta 分析[J]. *中华胰腺病杂*

- 志,2017,17(4):231-237.
- [4] Nair S, Yadav D, Pitchumoni CS. Association of diabetic ketoacidosis and acute pancreatitis: observations in 100 consecutive episodes of DKA[J]. *Am J Gastroenterol*, 2000, 95: 2795-2800.
- [5] Singla AA, Ting F, Singla A. Acute pancreatitis secondary to diabetic ketoacidosis induced hypertriglyceridemia in a young adult with undiagnosed type 2 diabetes[J]. *J Pancreas*, 2015, 16: 201-204.
- [6] Denecker N, Decochez K. Poorly controlled type 2 diabetes complicated by an episode of severe hypertriglyceridaemia-induced pancreatitis[J]. *BMJ Case Rep*, 2013, 2013: 8455.
- [7] Nair S, Pitchumoni CS. Diabetic ketoacidosis, hyperlipidemia, and acute pancreatitis; the enigmatic triangle[J]. *Am J Gastroenterol*, 1997, 92: 1560-1561.
- [8] 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: 102-111.
- [9] 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组, 中华胰腺病杂志编辑委员会, 中华消化杂志编辑委员会. 中国急性胰腺炎诊治指南(2013年, 上海)[J]. *中华消化杂志*, 2013, 13(4): 217-222.
- [10] 中华医学会糖尿病学分会. 中国高血糖危象诊断与治疗指南[J]. *中华糖尿病杂志*, 2013, 5(8): 449-461.
- [11] 丁伟超, 许铁, 燕宪亮, 等. 早期血液灌流在高脂血症性重症急性胰腺炎中的临床疗效分析[J]. *临床急诊杂志*, 2018, 19(5): 322-324.
- [12] Scherer J, Singh VP, Pitchumoni CS, et al. Issues in hyperlipidemic pancreatitis an update[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2014, 48(3): 195-203.
- [13] Yadav D, Pitchumoni CS. Issues in hyperlipidemic pancreatitis[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2003, 36(1): 54-62.
- [14] Hahn SJ, Park JH, Lee JH, et al. Severe hypertriglyceridemia in diabetic ketoacidosis accompanied by acute pancreatitis: case report [J]. *Korean Academy Med Sci*. 2010, 25: 1375-1378.
- [15] Ogawa D, Wada J, Makino H. Diabetic lipemia associated with acute pancreatitis in a patient with type 2 diabetes[J]. *J Diabetes Mellitus*, 2011, 1: 54-56.
- [16] Fatima Zahra Zaher, Imane Boubagura, Sana Rafi, et al. Diabetic Ketoacidosis Revealing a Severe Hypertriglyceridemia and Acute Pancreatitis in Type 1 Diabetes Mellitus[J]. *Case Rep Endocrinol*, 2019, 2019: 8974619.
- [17] Yuchen W, Bashar M. A, Keiki H, et al. Concurrent Diabetic Ketoacidosis in Hypertriglyceridemia-Induced Pancreatitis; How Does It Affect the Clinical Course and Severity Scores? [J]. *Pancreas*, 2017, 46(10): 1336-1340.
- [18] Quintanilla-Flores DL, Rendón-Ramírez EJ, Colunga-Pedraza PR, et al. Clinical course of diabetic ketoacidosis in hypertriglyceridemic pancreatitis[J]. *Pancreas*, 2015, 44(4): 615-618.
- [19] Gardner TB, Vege SS, Chari ST, et al. Faster rate of initial fluid resuscitation in severe acute pancreatitis diminishes in-hospital mortality [J]. *Pancreatol*, 2009, 9: 770-776.
- [20] Gardner TB, Vege SS, Pearson RK, Chari ST. Fluid resuscitation in acute pancreatitis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatology*, 2008, 6: 1070-1076.

(收稿日期: 2019-03-18)