

# 急性胰腺炎后糖代谢紊乱的研究

王辉<sup>1</sup>,刘爱芬<sup>2</sup>,王晓鹏<sup>3</sup>,班东杰<sup>1</sup>,徐世新<sup>1</sup>

(1.天津市公安医院外一科,天津 300042;

2.天津医科大学第二医院麻醉科,天津 300021;

3.山西白求恩医院麻醉科,山西太原 030032;)

**摘要:**急性胰腺炎(AP)是临床常见的急腹症,由于胰腺受损,胰岛细胞发生炎症反应而死亡,导致胰腺功能障碍,甚至功能丧失。而胰岛素分泌不足及胰岛素抵抗均会造成血糖代谢紊乱,影响患者的日常生活和身体健康。目前,多项研究显示胰岛素抵抗(IR)是 AP 后新发糖代谢紊乱的主要机制,其中 AP 后促炎细胞因子、脂质代谢与 IR 密切相关,且胰腺功能不全也可能是 AP 后糖代谢紊乱的因素。本文就 AP 后糖代谢紊乱的影响因素、AP 与 IR 的关系、AP 与胰腺功能不全的关系进行综述,以期预防临床 AP 后新发糖代谢紊乱提供理论依据。

**关键词:**急性胰腺炎;糖代谢紊乱;血糖;糖尿病

中图分类号:R576

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2020.19.012

文章编号:1006-1959(2020)19-0038-03

## Study on the Disorder of Glucose Metabolism After Acute Pancreatitis

WANG Hui<sup>1</sup>,LIU Ai-fen<sup>2</sup>,WANG Xiao-peng<sup>3</sup>,BAN Dong-jie<sup>1</sup>,XU Shi-xin<sup>1</sup>

(1.Department of Surgery,Subjetc One,Tianjin Public Security Hospital,Tianjin 300042,China;

2.Department of Anesthesiology,the Second Hospital of Tianjin Medical University,Tianjin 300021,China;

3.Department of Anesthesiology,Shanxi Bethune Hospital,Taiyuan 030032,Shanxi,China)

**Abstract:**Acute pancreatitis (AP) is a common clinical acute abdomen. Due to the damage of the pancreas, the islet cells die due to inflammation, leading to pancreatic dysfunction and even loss of function. Insufficient insulin secretion and insulin resistance can cause blood glucose metabolism disorders, affecting the daily life and health of patients. At present, many studies have shown that insulin resistance is the main mechanism of new glucose metabolism disorders after AP, and proinflammatory cytokines and lipid metabolism are closely related to IR, and pancreatic dysfunction may also be a factor of glucose metabolism disorder after AP. This article reviews the influencing factors of glucose metabolism disorders after AP and the relationship between AP and IR, in order to provide a theoretical basis for preventing new glucose metabolism disorders after clinical AP.

**Key words:** Acute pancreatitis;Glucose metabolism disorder;Blood sugar;Diabetes

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是常见消化系统疾病之一,主要特征是胰酶活性增强,胰腺局部产生大量炎症因子,血糖水平也显著升高。有报道指出<sup>[1]</sup>,AP 后多会发生代谢紊乱,尤其是 AP 后新发糖尿病前期或糖尿病发生率高达 40%。徐诗钦等<sup>[2]</sup>研究显示,AP 后患糖尿病风险增加 2 倍。以上研究均提示与正常人群比较,AP 后患者发生糖代谢紊乱风险更高。但目前对 AP 后新发糖尿病潜在的机制、影响因素研究较少。随着临床不断的深入研究,近年来研究表明<sup>[3]</sup>,AP 后糖尿病机制可能比单纯因为胰腺坏死引起的胰岛机械性破坏更复杂。曹钰等<sup>[4]</sup>研究中提出,胰岛素抵抗(IR)是 AP 后新发糖尿病独立危险因素。IR 是肥胖、糖尿病、代谢综合征等多种慢性代谢紊乱的基础,而其发生主要组织为脂肪组织、肝脏以及骨骼肌。本文就 AP 后糖代谢紊乱的影响因素、AP 与 IR 的关系进行综述,以期临床治疗提供参考。

基金项目:天津市公安局科研项目(编号:2017KYSGAY021)

作者简介:王辉(1980.1-),男,天津人,本科,主治医师,主要从事普外、肿瘤临床工作

通讯作者:刘爱芬(1981.7-),女,山西孝义人,硕士,主治医师,主要从事麻醉、围手术期管理

## 1 AP 后糖代谢紊乱的影响因素

目前,关于 AP 后患者新发糖尿病具体机制和相关危险因素尚不清楚,并且已有的研究观点存在差异,尤其是 AP 的严重程度对 AP 后新发糖尿病的影响方面观点差异较大。Kim OK 等<sup>[5]</sup>研究显示,AP 发生后有 38.96% 的患者发生糖尿病前期或者糖尿病,且随访 5 年内糖尿病风险增加超过 1 倍。出现这种情况可能与 AP 发生之前存在糖尿病遗传易感因素、胰腺炎反复发作、某些代谢因素(肥胖、高甘油三酯血症等危险因素)相关。提示 AP 的严重程度对 AP 后糖尿病前期或糖尿病发生几乎没有影响。但在李博慧等<sup>[6]</sup>研究中提出,并非 2 型糖尿病危险因素都会导致 AP 后血糖紊乱,且在所有与 AP 相关的危险因素中,仅可发现 AP 严重程度与胰岛素的变化显著相关。然而在马淑杰<sup>[7]</sup>研究中指出,AP 严重程度与 AP 发生后新发糖尿病具有相关性,并明确指出急性坏死性胰腺炎与持续性器官衰竭患者在 AP 发生后,新发糖尿病风险显著增加;同时还指出 IR 和胰腺坏死是 AP 后新发糖尿病的独立危险因素。温彦丽等<sup>[8]</sup>研究采用经皮导管引流术或坏死胰腺组织清除术治疗胰腺组织坏死患者,结果显示未进行相关

手术者新发糖尿病发生率低于相应手术患者 ( $P < 0.05$ )。Robert C 等<sup>[9]</sup>研究也表明,AP 患者胰腺切除术后易出现新发糖尿病,且不同类型的胰腺切除术患者新发糖尿病的风险存在差异;与中央胰腺切除术比较,远端胰腺切除术新发糖尿病风险更高。因此,AP 手术治疗患者比保守治疗患者更容易发生新发糖尿病,临床 AP 手术治疗后患者应加强对血糖水平的监测,以期早发现糖尿病征兆,从而给予更好的治疗和预防。

## 2 AP 与 IR 的关系

**2.1 AP 后促炎细胞因子与 IR** 陈慧芳等<sup>[10]</sup>研究发现,AP 后发生慢性高血糖患者的血清促炎性因子白细胞介素(IL-6)水平显著升高,且 IL-6 水平升高与 IR 呈显著正相关,表明炎症因子 IL-6 可能与 AP 后患者慢性高血糖和 IR 的发生存在关系。慢性高血糖状态往往可导致胰腺功能下降,并使患者易发生胰腺炎和器官衰竭;且急性高血糖状态可能也会造成胰腺功能损害,李喜艳等<sup>[11]</sup>研究提出,病程中有高血糖表现的败血症患者发生糖尿病风险增加。郭兰等<sup>[12]</sup>研究显示,AP 急性期高血糖可能对后期糖尿病的发生有预测价值。

IL-6 是一种具有多种生理和病理功能的促炎性因子,在糖代谢中的作用已有相关研究证实,尤其是在糖尿病的研究中,血清 IL-6 升高与糖尿病密切相关。Kudo M<sup>[13]</sup>研究指出,IL-6 浓度的升高会促使血糖水平上升,即使血糖水平恢复正常范围后,IL-6 不会立即恢复正常。其机制可能是 IL-6 通过对胰岛素受体和胰岛素受体底物-1 的磷酸化受损而造成。此外,有研究显示<sup>[14]</sup>,IL-6 对胰岛素依赖性糖原合成具有抑制作用,与葡萄糖释放之间存在高度相关性。但 IL-6 水平与高血糖之间具体的分子机制尚未清楚。针对 IL-6 与 AP 后慢性高血糖和 IR 的相关性,IL-6 在 2 型糖尿病与 AP 后新发糖尿病的作用中可能存在相同的机制。Kennedy JI 等<sup>[15]</sup>研究报道,AP 后患者血清中促炎性细胞因子 IL-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平均升高。近年来,关于 AP 后糖代谢异常研究中发现脂质代谢与促炎细胞因子 IL-6、TNF- $\alpha$  显著相关,并提出 AP 后循环中促炎性细胞因子具有刺激脂肪分解的作用。因此,促炎因子诱导的脂肪分解作用可能是 AP 后新发糖尿病中糖代谢异常和 IR 的重要机制。结合以上各项研究,提示 IL-6 和高血糖之间存在显著相关性,但 IL-6 与高血糖具体的作用机制尚未完全明确,需要进一步的深入研究。故 AP 后的 IL-6 水平升高人群发生新发糖尿病的风险相对较高,该类患者在首发 AP 后应更重视糖尿病的健康教育和随访,以有效预防新发糖

糖尿病的发生。

**2.2 AP 后脂质代谢与 IR** 脂质代谢与 2 型糖尿病存在密切关系,具体 AP 后新发糖尿病与脂质代谢之间的关系研究存在差异,且未完全明确。目前,已经证实 AP 后新发糖尿病患者血清中甘油、甘油三酯水平显著升高,进一步提出 AP 后慢性高血糖患者可能存在脂肪分解增加的代谢特点。但郝玉芝等<sup>[16]</sup>研究显示,AP 后慢性高血糖患者血清中游离脂肪酸水平并未升高,可能与瘦素刺激甘油释放相关,但是瘦素并不直接影响脂肪细胞中释放游离脂肪酸。脂肪组织分解会增加异位脂肪聚集,损害骨骼肌和肝脏中胰岛素信号传导,诱发脂毒性,反之可能加重以上组织中 IR。因此,慢性高血糖与 IR 与脂质代谢存在密切联系,脂质代谢异常可能是 AP 后发生 IR 和慢性高血糖的重要机制。在关于 AP 相关的早期高血糖与脂肪因子脂联素、瘦素、抵抗素、内脂素关系的研究显示<sup>[17]</sup>,瘦素与 AP 患者早期持续性高血糖之间存在相关性,同时瘦素可能增加急性和危重疾病后新发糖尿病风险。以上这些研究表明瘦素可能是 AP 后新发糖尿病的重要因素,但是具体潜在联系、机制还需要不断的深入研究。

既往研究认为<sup>[18]</sup>,AP 为典型的急性炎症性疾病。但是随着近年来的不断研究,发现慢性低度炎症常常在 AP 患者出院后持续存在,且与肥胖、IR、AP 后反复发作的胰腺炎相关。此外,AP 发作后患者腹部肥胖与脂肪组织 IR 显著相关,AP 发作后腹部肥胖通过改变脂肪细胞因子和调剂肽脂质运载蛋白-2 的产生以促进慢性低度炎症。但是肥胖诱导的肝脏内质网应激与慢性炎症会增加 IR 的发生风险。因此,慢性低度炎症与脂质代谢异常存在潜在的联系,可能是 AP 后新发糖代谢异常与 IR 的重要机制。Maheshwari R 等<sup>[19]</sup>研究表明,高脂血症性 AP 组患者空腹血糖(FBG)、餐后 2h 血糖(2hPG)、糖代谢异常的发生率较其他病因组高,且发生时间早于其他组;Logistic 回归分析提示高脂血症性 AP 也是糖代谢异常的危险因素之一。刘杰生等<sup>[20]</sup>研究发现,AP 后患者胰岛素抵抗指数、空腹血胰岛素水平显著高于正常人群,由此可见在 AP 发生后患者体内存在 IR。Jakkampudi A 等<sup>[21]</sup>研究发现,AP 后发生糖尿病的患者空腹 C 肽及胰岛素水平较未发生糖尿病患者更高。由此表明 IR 是 AP 患者发生糖代谢异常的重要的机制。因此,在 AP 后随访过程中慢性胰腺炎的发生可能会影响不同 AP 病因对后期胰腺功能和血糖稳态恢复的评价。不同 AP 病因与后期胰腺功能以及血糖稳态恢复的关系仍需进一步有效跟踪和评估。

### 3 AP 与胰腺功能不全的关系

AP 是多种病因导致的胰酶在胰腺内被激活而引起胰腺组织自身消化、水肿、出血甚至坏死的炎症反应,多同时存在胰腺内、外分泌功能不全,血糖代谢紊乱是 AP 早期常见的临床表现。而胰腺包括外分泌部和内分泌部,外分泌部由腺泡和导管组成,分泌的胰液中含有大量碳酸氢盐和多种消化酶,参与食物的消化。胰腺内分泌部即胰岛,由 B、A、D、PP 等细胞组成,可相应分泌胰岛素、胰高血糖素、生长抑素和胰多肽等<sup>[22]</sup>。而 AP 急性期后胰腺功能的恢复一直存在争议,与胰腺功能相关的血糖代谢稳态的恢复也存在争议。邓盛瑜等<sup>[23]</sup>研究显示,AP 后存在血糖稳态的持久改变,随访 1 年发现有 23.11% 患者存在血糖代谢异常,10.09% 发生糖尿病。因此,AP 胰腺功能未恢复造成的功能不全可能与 AP 新发糖尿病具有一定相关性。

### 4 总结

AP 后患者的机体代谢情况越来越引起临床重视,但是关于 AP 后患者糖代谢异常以及 IR 和胰腺功能不全可能是 AP 后新发糖尿病关键机制,尚待临床进一步研究。在 AP 后新发糖尿病患者中 IR 是主要机制,除促炎性细胞因子、脂质代谢具有的潜在关联及机制外,氧化应激反应也是导致 IR 的关键因素。肥胖诱导的肝脏内质网应激与慢性炎症均可增加 IR 发生的风险,故氧化应激反应可能也是导致 AP 后新发糖尿病的风险因素。因此,了解 AP 后存在新发糖尿病的风险,加强对 AP 后患者血糖的监测和健康教育,同时早期控制和预防炎症、脂代谢,治疗胰腺功能不全,最大化减少 AP 后糖尿病的发生,提高 AP 后患者的生活质量具有重要意义。

### 参考文献:

- [1] 贺波. 血淀粉酶持续升高时间对急性胰腺炎合并代谢综合征预后的预测价值[J]. 安徽医学, 2015, 36(9): 1128-1130.
- [2] 徐诗钦, 徐永红, 赵颖杰. 不同发病原因急性胰腺炎严重程度及后期血糖水平的比较[J]. 糖尿病新世界, 2018(1): 56-57.
- [3] Singh RG, Pendharkar SA, Gillies NA, et al. Associations between circulating levels of adipocytokines and abdominal adiposity in patients after acute pancreatitis [J]. Clin Exp Med, 2017, 17(4): 477-487.
- [4] 曹钰, 凌俊, 张勇, 等. 复发性急性胰腺炎的病因及治疗方案的选择[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(12): 2346-2349.
- [5] Kim OK, Jun W, Lee J. Mechanism of ER stress and inflamma-

tion for hepatic insulin

- resistance in obesity[J]. Ann Nutr Metab, 2015, 67(4): 218-227.
- [6] 李博慧, 王勤勇, 王泽林. 慢性胰腺炎患者并发糖尿病的发生率及影响因素分析[J]. 医学研究杂志, 2015, 44(2): 62-66.
- [7] 马淑杰. 慢性胰腺炎与糖尿病的临床风险因素分析[J]. 中国农村卫生, 2015(12): 46-47.
- [8] 温彦丽, 郝婷婷, 戴光荣, 等. 急性复发性胰腺炎 288 例病因分析[J]. 陕西医学杂志, 2015(1): 68-70.
- [9] Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation[J]. N Engl J Med, 2015, 372(4): 320-330.
- [10] 陈慧芳, 刘志军. 急性复发性胰腺炎 220 例病因分析[J]. 基层医学论坛, 2014, 18(19): 2523-2524.
- [11] 李喜艳, 梁锦琴. 何首乌引起肝损伤并疑似糖代谢紊乱的病例分析与药学服务[J]. 山西医药杂志, 2019, 48(9): 1023-1026.
- [12] 郭兰, 燕善军, 王春. 急性胰腺炎合并糖尿病 18 例分析[J]. 蚌埠医学院学报, 2016, 41(6): 725-727.
- [13] Kudo M. Immune checkpoint blockade in hepatocellular carcinoma[J]. Liver Cancer, 2015(4): 201-207.
- [14] 朱亮, 祝荫, 何文华, 等. 江西省 2625 例急性胰腺炎临床特征分析[J]. 中华消化杂志, 2014, 34(8): 531-534.
- [15] Kennedy JJ, Askelund KJ, Premkumar R, et al. Leptin is associated with persistence of hyperglycemia in acute pancreatitis: a prospective clinical study[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(6): 2382.
- [16] 郝玉芝, 石建伟, 张黎, 等. 家族性高脂血症性胰腺炎临床特点分析[J]. 山东医药, 2014(44): 76-78.
- [17] 吴光理, 朱子宜. 强化血糖控制对急性胰腺炎患者血糖波动及新发糖尿病的影响[J]. 浙江临床医学, 2017, 19(1): 113-114.
- [18] 张潇颖, 林子琦, 薛平, 等. 重症急性胰腺炎患者初期合并不同水平高血糖的临床研究[J]. 四川大学学报(医学版), 2015, 44(6): 974.
- [19] Maheshwari R, Subramanian R. Severe Acute Pancreatitis and Necrotizing Pancreatitis[J]. Critical Care Clinics, 2016, 32(2): 279-290.
- [20] 刘杰生, 谢宗林. BMI、血糖及血钙水平与急性胰腺炎病情严重程度的相关性[J]. 中国医师杂志, 2014, 16(2): 235-237.
- [21] Jakkampudi A, Jangala R, Reddy BR, et al. NF- $\kappa$ B in acute pancreatitis: Mechanisms and therapeutic potential[J]. Pancreatology, 2016, 16(4): 477-488.
- [22] 李新, 晁康, 姚佳燕, 等. 高脂血症性急性胰腺炎的临床特点分析[J]. 中华胰腺病杂志, 2014, 14(1): 43-45.
- [23] 邓盛瑜, 常杏, 杨歆, 等. 血清甘油三酯水平与急性胰腺炎病情严重程度及预后相关性分析[J]. 第三军医大学学报, 2017, 39(10): 1031-1035.

收稿日期: 2020-07-18; 修回日期: 2020-07-29

编辑/杜帆