

综述

高甘油三酯血症性急性胰腺炎的发病机制研究进展

王池¹, 段丽芳¹, 许小凡², 张红^{1,3*}¹陕西中医药大学基础医学院, 陕西咸阳 712046; ²陕西中医药大学医学科研实验中心, 陕西咸阳 712046; ³陕西中医药大学陕西省国际合作基地/免疫炎症相关疾病中医药防治国际联合研究中心, 陕西咸阳 712046

[中图分类号] R363; R576

[文献标志码] A

[DOI]

10.11855/j.issn.0577-7402.2022.05.0500

[声明]

本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文]

王池, 段丽芳, 许小凡, 等. 高甘油三酯血症性急性胰腺炎的发病机制研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2022, 47(5): 500-505.

[收稿日期] 2021-07-19

[录用日期] 2021-09-29

[上线日期] 2021-12-07

[摘要] 近年来, 随着人们生活方式及饮食结构的改变, 高甘油三酯血症(HTG)成为引发急性胰腺炎(AP)或导致AP病情加重的重要原因。有研究指出HTG已成为继胆道疾病之后引起AP的第二大因素, 提出了高甘油三酯血症性急性胰腺炎(HTG-AP)的概念, 并对其进行了大量探索。至今高甘油三酯血症参与AP进展的机制尚未明确, 导致临床治疗缺乏靶点。当前亟须认识HTG-AP的机制, 以为其治疗提供新的思路。本文就HTG-AP的相关发病机制包括过多的游离脂肪酸(FFA)引起氧化应激、Ca²⁺超载、内质网应激及微循环障碍等进行综述。

[关键词] 高甘油三酯血症; 急性胰腺炎; 发病机制

Research progress on the pathogenesis of hypertriglyceridemia-related acute pancreatitis

Wang Chi¹, Duan Li-Fang¹, Xu Xiao-Fan², Zhang Hong^{1,3*}¹Basic Medical Academy, ²Medical Experiment Center, ³Shaanxi International Cooperation Base/International Joint Research Center for Prevention and Treatment of Immune Inflammation Related Diseases with Traditional Chinese Medicine, Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xiayang, Shaanxi 712046, China

*Corresponding author, E-mail: zhangh1227@163.com

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81603420), and the Natural Science Foundation of Shaanxi Province (2017JM8076)

[Abstract] With the change of people's lifestyle and diet structure, hypertriglyceridemia (HTG) has gradually become an important factor causing or aggravating acute pancreatitis (AP). Some studies have pointed out that HTG has become the second major factor of AP following biliary diseases. The concept of hypertriglyceridemia-related acute pancreatitis (HTG-AP) has been put forward, and a large number of studies have been carried out on its mechanism. However, the mechanism of hypertriglyceridemia involved in the progression of AP is still unclear, leading to the lack of specific targets for treatment. This article reviews the pathogenesis of HTG-AP, including excessive free fatty acids (FFA)-induced oxidative stress, Ca²⁺ overload, endoplasmic reticulum stress, microcirculatory disturbance, etc.

[Key words] hypertriglyceridemia; acute pancreatitis; pathogenesis

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是胰腺自我消化并波及周围组织的炎症性疾病, 可引起胰腺坏死、全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)甚至多器官功能障碍综合

[基金项目] 国家自然科学基金(81603420); 陕西省科技厅自然科学基金基础研究计划(2017JM8076)

[作者简介] 王池, 硕士研究生, 主要从事胰腺炎发病机制及中医药干预等方面的研究

[通信作者] 张红, E-mail: zhangh1227@163.com

征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)^[1]。既往认为胆石症及酒精是导致AP的主要原因,但是近年来的大量研究表明,高甘油三酯血症(hypertriglyceridemia, HTG)已逐渐成为引发AP或导致AP病情加重的重要因素^[2-4]。张娜等^[5]对中国近10年AP病因的变化特点进行Meta分析,结果显示,HTG已超过酒精成为AP发生的第二大病因。学者也将这种合并HTG的AP称之为高甘油三酯血症性急性胰腺炎(HTG-AP),并对其发病机制进行了大量研究。本文就HTG-AP的相关发病机制进行综述。

1 HTG与AP的关系

虽然在临床上,HTG患者并非都会发生AP,但大量临床研究发现HTG与AP密切相关^[6]。Pascual等^[7]收集巴伦西亚大学附属医院治疗的1457例AP患者的病例资料,观察患者血清三酰甘油(triglyceride, TG)水平与AP严重程度的相关性,根据入院后48 h内TG水平,将患者分为正常或轻度HTG组(<2.26 mmol/L)、中度HTG组(2.26~8.46 mmol/L)、重度HTG组(≥ 8.46 mmol/L)等,并观察患者的胰腺坏死率,结果发现,轻、中、重度HTG组的胰腺坏死率分别为9.2%、14.3%、26.3%,单器官衰竭率分别为11.2%、15.6%、20.0%,多器官衰竭率分别为2.5%、5.2%、6.7%,ICU转入率分别为3.6%、6.5%、15.6%,证实血清TG水平与AP的严重程度呈正相关。Bálint等^[8]及Zafri等^[9]的研究也证实,伴发HTG的AP患者,其并发症发生率及AP复发率均明显增高,HTG可作为协助评估AP病情及预后的重要指标。陈雷等^[10]收集武汉大学人民医院2015年1—12月收治的胆源性胰腺炎及HTG-AP患者,发现与胆源性胰腺炎相比,HTG-AP患者的重症倾向虽不明显,但随着TG水平升高,其急性肾损伤发生率逐渐升高,重症化趋势也更加明显。可见HTG与AP关系密切,HTG可能是加重AP病情的重要因素。在动物实验中也观察到了类似的结果。Zheng等^[11]使用高脂饲料饲喂SD大鼠2周后,通过雨蛙肽(caerulein)复制AP模型,发现高脂饲料组大鼠不仅血清TG、总胆固醇含量升高,淀粉酶、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-6等炎症因子水平以及胰腺组织病理学评分均明显高于普通饲料组,提示HTG是导致AP加重的重要因素。

目前尚不清楚HTG能否作为独立因素引起AP的进展。最近一项研究对95例HTG患者(TG>20 mmol/L,平均38.1 mmol/L)随访12年,发现其中15.8%的患者发生了AP,AP发作时TG水平均超过20.5 mmol/L^[12]。提示TG水平过度升高可能作为

单独的危险因素导致AP的发生。Lloret Linares等^[13]以血清TG>11.3 mmol/L为标准,纳入129例HTG患者并随诊6年发现,20.2%的患者发生了AP,且AP发作时TG水平明显升高(可达50.5 mmol/L)。基于以上研究结果,目前大多数学者认为HTG是引发AP的重要因素,HTG水平可决定AP的发生概率。当前临床上已将血清TG ≥ 11.3 mmol/L作为诱发AP的危险因素^[12]。

Pan等^[14]采用泊洛沙姆407(poloxamer 407, P-407)诱导小鼠HTG,发现P-407可剂量依赖性引起TG水平升高,在此基础上进一步给予caerulein诱发AP发现,低剂量caerulein(5 μ g/kg,常规复制AP模型需50 μ g/kg)即可诱发HTG小鼠胰腺损伤,因此提出HTG可明显增加AP发生的敏感性。该团队进一步制备了重度HTG大鼠模型——甘油磷酸肌醇锚定高密度脂蛋白结合蛋白1基因缺陷大鼠,此种TG水平极高的大鼠接受普通饲料喂养也可出现自发性AP,而用高脂饲料喂养后,血清TG水平可达11.3 mmol/L,只需10~14 d即可100%出现自发性AP^[15]。由此提出,当TG水平重度升高时,可以出现自发性AP,血清TG水平过高是诱发AP的独立病因^[14]。

2 HTG-AP的发生机制

胰腺腺泡细胞内富含脂肪酶,可水解TG,产生游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)及甘油。生理条件下,TG水解产生的脂肪酸主要与血浆白蛋白结合,是体内的能源物质之一,而当发生HTG时,过多的脂肪酸在血清中以游离形式存在,即FFA^[2,16-18]。Saharia等^[19]采用高浓度TG灌注液灌注犬胰腺组织,发现4h后血清FFA水平明显增高,同时可见胰腺组织损害明显加重;进一步采用FFA直接进行胰腺灌注时发现,胰腺损伤出现时间更早,损伤程度更重。上述结果提示FFA可能是HTG导致AP的重要因素。

Navina等^[20]发现,肥胖的AP患者胰腺中脂肪含量明显增加,胰腺坏死清创液中的FFA浓度可达(7.8 \pm 2.9) mmol/L,而清创组织匀浆上清液中FFA浓度高达65 mmol/L,提示肥胖的AP患者胰腺内脂肪产生的FFA可能是加重胰腺损害的重要原因。为进一步确定FFA与AP之间的关系,Patel等^[21]对比了ob/ob小鼠[胖小鼠,体重(42.7 \pm 2.6) g]与C57BL/6小鼠[瘦小鼠,体重(26.4 \pm 0.5) g]复制AP模型后的病变差异,发现ob/ob小鼠因大量内脏脂肪分解,血清FFA水平明显升高,伴大量内脏脂肪坏死,表现为干酪样的白色钙皂,并于造模第2~3天全部死亡,而C57BL/6小鼠无死亡。进一步采用脂肪酶抑

制剂奥利司他治疗后发现, ob/ob小鼠内脏脂肪及胰腺坏死减轻, 血清FFA水平降低, 死亡率也明显降低^[20]。提示胰腺分泌的脂肪酶可通过分解过多的内脏脂肪加速胰腺坏死。

为进一步证实FFA与腺泡细胞损伤的关系, 有学者采用Transwell体系对脂肪细胞及腺泡细胞进行共培养, 发现单独培养时两种细胞形态均正常, 而在共培养体系中可见大量腺泡细胞坏死, 同时, 培养基中FFA浓度明显增高^[20], 提示脂肪细胞分解产生过多的FFA可能是腺泡细胞坏死的重要原因。以上研究均证实, FFA的大量堆积对于加速腺泡细胞坏死起重要作用。

大量研究结果显示, HTG-AP的发生机制主要包括过多的FFA引起氧化应激、Ca²⁺超载、内质网应激及微循环障碍等, 具体如下。

2.1 氧化应激 研究发现, HTG-AP伴发胰腺组织超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽(glutathione, GSH)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase)等抗氧化物生成减少, 而NADPH氧化酶(NADPH oxidase, NOx)、过氧化氢酶等促氧化酶的生成增加, 抗氧化剂/氧化剂失衡, 引发炎症反应, 进一步加重胰腺损伤^[22-26]。在对HTG-AP胰腺组织进行病理分析时, 发现胰腺组织中有大量巨噬细胞浸润, 并产生促炎因子, 进而加速了细胞呼吸及氧自由基的产生^[27]。进一步深入探究胰腺组织局部浸润的巨噬细胞表型变化时发现, 巨噬细胞发生了极化偏移, 以M1型巨噬细胞为主, 而M1型巨噬细胞可促进细胞因子及氧自由基的过度产生^[28]。

Hong等^[24]使用高脂饲料饲喂SD大鼠8周, 逆行自胰胆管注射5%的牛磺胆酸钠复制HTG-AP模型, 发现在血清FFA增多的同时, 氧化应激产物过氧化脂质(lipid peroxide, LPO)及丙二醛(malondialdehyde, MDA)水平明显升高, 胰腺组织SOD及GSH的水平明显下降, 提示在HTG-AP进展中存在氧化应激。进一步研究氧化应激致HTG-AP损伤的机制, 发现胰腺组织Toll样受体4(Toll-like receptor-4, TLR4)、坏死标志物受体相互作用蛋白3(receptor interacting protein 3, RIP3)、核因子(NF)-κB p65及TNF-α的表达上调, 而给予TLR4抑制剂TAK-242后, 胰腺组织炎症损伤减轻, 炎性因子RIP3、NF-κB p65及TNF-α表达减少, MDA、LPO水平下降, SOD、GSH水平升高^[24], 提示HTG-AP进展过程中的炎症损伤可能会促进胰腺的过氧化反应, 进而加重HTG-AP的病情。

研究者进一步聚焦炎症反应与氧化应激之间的相互作用机制时发现, 高脂饮食可通过活化RIP3

加重非酒精性脂肪肝的氧化应激反应, 而RIP3敲除小鼠肝脏脂肪变性、炎症反应及氧化应激均明显减轻^[29]。而在离体细胞层面, 采用棕榈酸(palmitic acid, PA)培养肝细胞发现, 沉默TLR4后肝细胞RIP3的表达降低^[29]。He等^[30]的研究也发现, RIP3敲除可明显减轻caerulein诱导AP的严重程度。但HTG-AP是否也存在RIP3调控的氧化应激还需进一步研究。

研究还发现, 高脂饮食可上调心血管、肾脏、脂肪组织及大肠NADPH氧化酶4(NADPH oxidase 4, NOx4)的表达, 引起氧化应激损伤^[31-32]。而NOx是机体促氧自由基生成的主要酶类之一, 其活性变化对局部组织甚至全身的氧自由基水平具有重要影响^[33]。有学者对SD大鼠HTG-AP模型进行研究发现, 除胰腺炎症及肾损伤外, 肾小管上皮细胞NOx2及NOx4均呈高表达, 而采用罗布麻宁(apocynin)抑制NOx4活性后, 胰腺及肾脏的损伤程度减轻, 氧自由基及炎性因子的表达减少^[34]。由此可见, 氧化应激在HTG-AP的发生中也发挥了重要作用。

2.2 钙超载 近年来, 越来越多的研究证实脂代谢异常也可影响细胞钙水平^[20,35]。Yang等^[35]采用1 g/L乳糜微粒(chylomicrons, CMs)刺激胰腺腺泡细胞发现, 细胞内Ca²⁺浓度迅速升高达到高峰并维持在较高水平, 此时给予胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)-8刺激, 可见细胞内Ca²⁺浓度进一步升高, 随后出现第2个高峰, 而脂肪酶抑制剂奥利司他可明显抑制腺泡细胞内Ca²⁺浓度的升高, 提示胰腺腺泡细胞钙超载与脂代谢紊乱相关。深入探讨HTG导致胰腺腺泡细胞钙超载的机制, 发现HTG可诱发细胞膜及细胞器脂质过氧化, 导致相应钙通道功能障碍, 使Ca²⁺进入细胞内, 而胰腺腺泡细胞内钙超载可进一步加速胰蛋白酶原活化, 加剧胰腺损伤^[35]。

Navina等^[20]采用不同类型的脂肪酸刺激胰腺腺泡细胞, 发现不饱和脂肪酸(unsaturated fatty acids, UFA)不仅可导致胰腺腺泡细胞坏死, 升高细胞中的Ca²⁺浓度, 还可促使腺泡细胞内的LDH漏出至培养基中。进一步给予细胞内钙库的选择性螯合剂2-双(2-氨基苯氧基)乙烷-N,N,N',N'-四乙酸[1,2-bis(2-aminophenoxy)-ethane-N,N,N',N'-tetraacetic acid, BAPTA]发现, 在胰腺腺泡细胞损伤减轻的同时, 所释放的LDH也减少, 可见腺泡细胞钙超载在高脂诱发的胰腺损伤中发挥重要作用。关于腺泡细胞受到UFA刺激发生钙超载时Ca²⁺的主要来源, 有课题组研究发现内质网钙库IP3Rs抑制剂咖啡因及IP3抑制剂U-73122并不会阻断高浓度UFA所致的胰腺腺

泡细胞钙超载^[6], 提示高浓度UFA诱发的钙超载并不是通过IP₃介导的。这一结论也被Criddle等^[36]的研究证实: 高浓度的UFA主要通过抑制线粒体复合物I、复合物IV的形成抑制ATP的生成, 影响钙泵功能, 导致胰腺腺泡细胞钙超载。另有研究指出, UFA可引起蛋白激酶C(protein kinase, PKC)的亚型如PKC- α 、PKC- δ 及PKC- ε 的表达上调, 引发钙超载^[6]。由上可见, UFA可能通过不同的途径引起腺泡细胞钙超载, 促进AP的发生。

2.3 内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)

内质网(endoplasmic reticulum, ER)是细胞内蛋白质加工及钙储存的主要部位, 对应激极为敏感。ERS的主要特征是未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR), 包括3条重要的信号通路: IRE1(inositol-requiring ER-to-nucleus signal kinase 1)通路、PERK(protein kinase-like ER kinase)通路、ATF6(activating transcription factor 6)通路^[37]。研究发现, 高脂饮食本身能够诱导肝脏、脂肪及骨骼肌组织发生ERS, 激活与脂质代谢和炎症密切相关的IRE1 α -sXbp1信号通路(ERS的经典通路)^[38], 提示脂代谢紊乱可能促进ERS的发生。另有研究指出, HTG-AP大鼠胰腺腺泡细胞内钙水平显著升高的同时, ERS相关蛋白表达也明显增加^[39], 提示ERS可能参与了HTG-AP的发生。

为了探索高脂引起ERS的机制, Danino等^[40]以脂肪酸作用于胰腺外分泌细胞AR42J, 发现不同类型的脂肪酸对ERS的效应存在差别: 饱和脂肪酸可以改变Xbp1的剪接, 提高UPR相关蛋白(CHOP、Xbp1、Bip)的转录水平及TNF- α 、转化生长因子- β (TGF- β)的水平, 上调Xbp1的表达, 继而显著加重ERS; 多不饱和脂肪酸只引起较轻的ERS, 而单不饱和脂肪酸则可减轻ERS。有研究采用高浓度的PA刺激AR42J细胞发现, 细胞在出现严重ERS的同时, Xbp1剪接明显增加, 提示Xbp1与ERS密切相关^[40]。Zheng等^[11]在HTG-AP的研究中发现, IRE1 α -sXbp1通路异常活化可导致ERS以及进一步的胰腺损伤。Wu等^[41]在体外研究中以0.1 mmol/L PA刺激胰腺腺泡细胞后, 再给予20 pmol/L CCK刺激, 发现经PA预处理后, ERS相关蛋白表达明显增多, 炎症信号通路被启动, NF- κ B、TNF- α 、IL-6及IL-1 β 的表达均明显增高; 而给予ERS抑制剂4-苯基丁酸(4-phenylbutyric acid, 4-PBA)后, ERS相关蛋白表达减少, 胰腺腺泡细胞的炎症反应及损伤均明显减轻。以上研究结果提示ERS参与了PA诱导的胰腺腺泡细胞损伤, 可能与HTG-AP密切相关, 但其具体机制还需进一步探究。

以往研究还发现, 在HTG-AP进展过程

中, ERS与自噬紊乱密切相关。Mei等^[42]使用高脂饲料喂养雄性SD大鼠2周后, 经腹腔注射caerulein(50 μ g/kg, 4次)建立HTG-AP大鼠模型, 结果发现胰腺组织ERS水平升高, 自噬小体也明显增多, 自噬标志物LC3及P62表达增多, 提示HTG-AP进展过程中存在自噬紊乱及自噬流障碍; 给予雷帕霉素(mTOR抑制剂, 自噬激活剂)后, 胰腺组织mTOR减少, P62、LC3的表达也下降, ERS及炎症反应的相关指标也显著改善, 表明自噬流修复可以抑制ERS, 改善HTG-AP的胰腺损伤。为进一步研究ERS与自噬之间的关系, 有研究采用500 μ mol/L PA孵育胰腺腺泡细胞12 h后, 给予200 nmol/L caerulein刺激30 min模拟体外HTG-AP模型, 发现自噬流受损的同时ERS相关指标也发生了明显变化; 给予20 μ mol/L内质网应激抑制剂4-PBA后, ERS得到改善, 同时P62及LC3等自噬相关指标表达也下降, 提示内质网应激可能参与了自噬流障碍; 另一组给予200 μ mol/L雷帕霉素, 在自噬恢复的同时, ERS亦得到明显改善^[42]。上述结果提示, 在HTG-AP模型中, 自噬流受损与ERS密切相关, 均参与了HTG-AP的发生, 但其具体机制尚需进一步研究。

2.4 微循环障碍 随着对HTG-AP发病机制的深入研究, 学者们发现, 过量的FFA不仅可直接造成胰腺损伤, 还可引起胰腺微循环障碍^[22]。HTG可通过增加AP患者血液黏滞度, 尤其是血浆内较大直径的乳糜微粒, 使毛细血管阻塞, 加重胰腺缺血, 并且会增加局部栓塞及血栓形成的风险^[43-44]。有研究对比了普通AP与HTG-AP仓鼠的胰腺微环境变化, 发现HTG-AP仓鼠的胰腺微循环系统结构异常紊乱, 毛细血管壁上黏附了大量白细胞, 甚至发生组织浸润^[45-46]。当血清FFA水平增高时, FFA分子聚集成具有洗涤剂性质的胶束, 直接损伤胰腺的血管内皮细胞, 导致胰腺的局部缺血, 引发酸中毒, 激活溶酶体组织蛋白酶-B, 进而使胰蛋白酶原活化形成胰蛋白酶, 导致胰腺自身消化并发生损伤^[47-48]。

此外, FFA还可直接损伤血管内皮细胞, 进一步引发血管通透性增加, 使血液发生渗漏或激发电管内凝血, 从而加重血管损伤^[49]。发生HTG时, 血液中过度升高的TG除了减慢胰腺微循环的血流速度, 加重胰腺血管内皮细胞超微结构损伤外, 还可促使血小板释放大量的缩血管物质血栓素A₂(thromboxane A₂, TXA₂), 减少血管内皮细胞释放的扩血管物质如前列腺素I₂(prostaglandin I₂, PGI₂), 使TXA₂/PGI₂失衡, 从而引起毛细血管床过度收缩, 加重胰腺微循环障碍, 甚至引发大量微血栓的形成, 导致胰腺的缺血及梗死^[50]。HTG可减慢胰腺血流速度, 而高脂血症患者如果合并酒精、胰

管梗阻等病因时, 胰腺微循环损伤会进一步加重, 引发或促进HTG-AP的进展^[43,51]。

3 总结与展望

HTG-AP是由高水平TG引起的胰腺炎症, HTG作为引发AP的病因基本已经得到公认。目前多认为HTG-AP是由于TG水解后产生的FFA所导致的病理学改变, FFA可以通过氧化应激、Ca²⁺超载、内质网应激、微循环障碍等途径引起或加重胰腺的炎症反应。然而, 由于这些途径也是AP发病的关键环节, 目前有关HTG-AP发病的特异性机制尚未阐明, 使得临床治疗HTG-AP的主要手段仍集中在降脂及缓解症状等一般治疗, 缺乏有针对性的治疗手段, 未来需深入探究HTG-AP发病的核心机制, 为HTG-AP的治疗提供新的靶点和思路。

【参考文献】

- [1] Crockett SD, Wani S, Gardner TB, *et al.* American Gastroenterological Association Institute guideline on initial management of acute pancreatitis[J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(4): 1096-1101.
- [2] Khatua B, El-Kurdi B, Singh VP. Obesity and pancreatitis[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2017, 33(5): 374-382.
- [3] Song YX, Zhu HY, Du YQ. Advances in research of pathogenesis and treatment of hyperlipidemic acute pancreatitis[J]. *World Chin J Digestol*, 2019, 27(2): 112-116. [宋英晓, 朱惠云, 杜奕奇. 高脂血症性急性胰腺炎发病机制及治疗的研究进展[J]. *世界华人消化杂志*, 2019, 27(2): 112-116.]
- [4] Yang Y, Huang QL, Luo C, *et al.* Polarization phenotype of peritoneal macrophages in mice with hypertriglyceridemic acute pancreatitis[J]. *Med J Chin PLA*, 2020, 45(8): 810-815. [杨屹, 黄启林, 罗晨, 等. 高甘油三酯性急性胰腺炎小鼠腹腔巨噬细胞极化表型分析[J]. *解放军医学杂志*, 2020, 45(8): 810-815.]
- [5] Zhang N, Zhang HY, Guo XH, *et al.* Changes of etiology in acute pancreatitis in recent 10 years in China: Meta-analysis[J]. *Chin J Digestion Med Imageol (Electr Ed)*, 2016, 6(2): 71-75. [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(电子版)*, 2016, 6(2): 71-75.]
- [6] Chang YT, Chang MC, Tung CC, *et al.* Distinctive roles of unsaturated and saturated fatty acids in hyperlipidemic pancreatitis[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(32): 9534-9543.
- [7] Pascual I, Sanahuja A, García N, *et al.* Association of elevated serum triglyceride levels with a more severe course of acute pancreatitis: Cohort analysis of 1457 patients[J]. *Pancreatology*, 2019, 19(5): 623-629.
- [8] Bálint ER, Fűr G, Kiss L, *et al.* Assessment of the course of acute pancreatitis in the light of aetiology: a systematic review and meta-analysis[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 17936.
- [9] Zafir B, Saliba W, Jubran A, *et al.* Severe hypertriglyceridemia-related pancreatitis: Characteristics and predictors of recurrence[J]. *Pancreas*, 2019, 48(2): 182-186.
- [10] Chen L, Yu BP, Lin MJ. The comparison between biliary acute pancreatitis and hypertriglyceridemia induced acute pancreatitis, and the relation between triglyceride and acute pancreatitis[J]. *Chin J Gastroenter Hepatol*, 2017, 26(7): 749-753. [陈雷, 余保平, 林梦娟. 胆源性急性胰腺炎与高脂血症性急性胰腺炎的比较及急性胰腺炎与甘油三酯的相关性研究[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2017, 26(7): 749-753.]
- [11] Zheng JY, Wu JH, Chen J, *et al.* Therapeutic effects of quercetin on early inflammation in hypertriglyceridemia-related acute pancreatitis and its mechanism[J]. *Pancreatology*, 2016, 16(2): 200-210.
- [12] Watts GF, Ooi EM, Chan DC. Demystifying the management of hypertriglyceridaemia[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2013, 10(11): 648-661.
- [13] Lloret Linares C, Pelletier AL, Czernichow S, *et al.* Acute pancreatitis in a cohort of 129 patients referred for severe hypertriglyceridemia[J]. *Pancreas*, 2008, 37(1): 12-13.
- [14] Pan YY, Li Y, Gao L, *et al.* Development of a novel model of hypertriglyceridemic acute pancreatitis in mice[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 40799.
- [15] Lu GT, Wei M, Li WQ. Research advances of hypertriglyceridemia acute pancreatitis[J]. *Chin J Lab Med*, 2020, 43(3): 336-340. [路国涛, 魏梅, 李维勤. 高甘油三酯血症性急性胰腺炎的研究进展[J]. *中华检验医学杂志*, 2020, 43(3): 336-340.]
- [16] Karanchi H, Muppidi V, Wyne K. Hypertriglyceridemia[M]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
- [17] Hansen SEJ, Madsen CM, Varbo A, *et al.* Body mass index, triglycerides, and risk of acute pancreatitis: a population-based study of 118 000 individuals[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(1): dgz059.
- [18] Noel P, Patel K, Durgampudi C, *et al.* Peripancreatic fat necrosis worsens acute pancreatitis independent of pancreatic necrosis via unsaturated fatty acids increased in human pancreatic necrosis collections[J]. *Gut*, 2016, 65(1): 100-111.
- [19] Saharia P, Margolis S, Zuidema GD, *et al.* Acute pancreatitis with hyperlipemia: studies with an isolated perfused canine pancreas[J]. *Surgery*, 1977, 82(1): 60-67.
- [20] Navina S, Acharya C, DeLany JP, *et al.* Lipotoxicity causes multisystem organ failure and exacerbates acute pancreatitis in obesity[J]. *Sci Transl Med*, 2011, 3(107): 107ra110.
- [21] Patel K, Trivedi RN, Durgampudi C, *et al.* Lipolysis of visceral adipocyte triglyceride by pancreatic lipases converts mild acute pancreatitis to severe pancreatitis independent of necrosis and inflammation[J]. *Am J Pathol*, 2015, 185(3): 808-819.
- [22] Guo YY, Li HX, Zhang Y, *et al.* Hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: progress on disease mechanisms and treatment modalities[J]. *Discov Med*, 2019, 27(147): 101-109.
- [23] Fernández-Sánchez A, Madrigal-Santillán E, Bautista M, *et al.* Inflammation, oxidative stress, and obesity[J]. *Int J Mol Sci*, 2011, 12(5): 3117-3132.
- [24] Hong YP, Yu J, Su YR, *et al.* High-fat diet aggravates acute pancreatitis via TLR4-mediated necroptosis and inflammation in rats[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 8172714.
- [25] Morais JB, Severo JS, Santos LR, *et al.* Role of magnesium in oxidative stress in individuals with obesity[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2017, 176(1): 20-26.

- [26] Dong ZJ, Shang HX, Chen YQ, *et al.* Sulforaphane protects pancreatic acinar cell injury by modulating Nrf2-mediated oxidative stress and NLRP3 inflammatory pathway[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 7864150.
- [27] Tumminia A, Vinciguerra F, Parisi M, *et al.* Adipose tissue, obesity and adiponectin: role in endocrine cancer risk[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(12): E2863.
- [28] Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization[J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(1): 175-184.
- [29] Ge CX, Xu MX, Qin YT, *et al.* Loss of RIP3 initiates annihilation of high-fat diet initialized nonalcoholic hepatosteatosis: a mechanism involving Toll-like receptor 4 and oxidative stress[J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 134: 23-41.
- [30] He SD, Wang L, Miao L, *et al.* Receptor interacting protein kinase-3 determines cellular necrotic response to TNF-alpha[J]. *Cell*, 2009, 137(6): 1100-1111.
- [31] Jiang F, Lim HK, Morris MJ, *et al.* Systemic upregulation of NADPH oxidase in diet-induced obesity in rats[J]. *Redox Rep*, 2011, 16(6): 223-229.
- [32] Wu S, Pan LJ, Liao HF, *et al.* High-fat diet increased NADPH-oxidase-related oxidative stress and aggravated LPS-induced intestine injury[J]. *Life Sci*, 2020, 253: 117539.
- [33] Guichard C, Moreau R, Pessayre D, *et al.* NOX family NADPH oxidases in liver and in pancreatic islets: a role in the metabolic syndrome and diabetes? [J]. *Biochem Soc Trans*, 2008, 36(Pt 5): 920-929.
- [34] Yang X, Zhao K, Deng W, *et al.* Apocynin attenuates acute kidney injury and inflammation in rats with acute hypertriglyceridemic pancreatitis[J]. *Dig Dis Sci*, 2020, 65(6): 1735-1747.
- [35] Yang F, Wang Y, Sternfeld L, *et al.* The role of free fatty acids, pancreatic lipase and Ca²⁺ signalling in injury of isolated acinar cells and pancreatitis model in lipoprotein lipase-deficient mice[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2009, 195(1): 13-28.
- [36] Criddle DN, Murphy J, Fistetto G, *et al.* Fatty acid ethyl esters cause pancreatic calcium toxicity *via* inositol trisphosphate receptors and loss of ATP synthesis[J]. *Gastroenterology*, 2006, 130(3): 781-793.
- [37] Bernales S, Papa FR, Walter P. Intracellular signaling by the unfolded protein response[J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2006, 22: 487-508.
- [38] Guan H, Lin Y, Bai L, *et al.* Dietary cocoa powder improves hyperlipidemia and reduces atherosclerosis in apoE deficient mice through the inhibition of hepatic endoplasmic reticulum stress[J]. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016: 1937572.
- [39] Chen YN, Zhang J, Zhao Q, *et al.* Melatonin induces anti-inflammatory effects to play a protective role *via* endoplasmic reticulum stress in acute pancreatitis[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 40(5): 1094-1104.
- [40] Danino H, Ben-Dror K, Birk R. Exocrine pancreas ER stress is differentially induced by different fatty acids[J]. *Exp Cell Res*, 2015, 339(2): 397-406.
- [41] Wu JH, Hu GY, Lu YY, *et al.* Palmitic acid aggravates inflammation of pancreatic acinar cells by enhancing unfolded protein response induced CCAAT-enhancer-binding protein β -CCAAT-enhancer-binding protein α activation[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2016, 79: 181-193.
- [42] Mei QX, Zeng Y, Huang CL, *et al.* Rapamycin alleviates hypertriglyceridemia-related acute pancreatitis *via* restoring autophagy flux and inhibiting endoplasmic reticulum stress[J]. *Inflammation*, 2020, 43(4): 1510-1523.
- [43] Yan MX, Li YQ, Meng M, *et al.* Long-term high-fat diet induces pancreatic injuries *via* pancreatic microcirculatory disturbances and oxidative stress in rats with hyperlipidemia[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 347(1): 192-199.
- [44] Kyogoku T, Manabe T, Tobe T. Role of ischemia in acute pancreatitis. Hemorrhagic shock converts edematous pancreatitis to hemorrhagic pancreatitis in rats[J]. *Dig Dis Sci*, 1992, 37(9): 1409-1417.
- [45] Wang WQ. Pancreatic microcirculation observation in hyperlipidemic acute pancreatitis hamsters model[D]. Hefei: Anhui Medical University, 2018. [王文强. 高脂血症急性胰腺炎仓鼠胰腺微循环观察[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2018.]
- [46] Wang WQ, Xiang HP, Wang W, *et al.* Pancreatic microcirculation observation in hyperlipidemic acute pancreatitis hamsters model[J]. *Chin J Emerg Med*, 2017, 15(11): 1274-1278. [王文强, 项和平, 王伟, 等. 高脂血症急性胰腺炎仓鼠胰腺微循环观察[J]. *中华急诊医学杂志*, 2017, 15(11): 1274-1278.]
- [47] Jeong YK, Kim H. A mini-review on the effect of docosahexaenoic acid (DHA) on cerulein-induced and hypertriglyceridemic acute pancreatitis[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(11): E2239.
- [48] Hahn SJ, Park JH, Lee JH, *et al.* Severe hypertriglyceridemia in diabetic ketoacidosis accompanied by acute pancreatitis: case report[J]. *J Korean Med Sci*, 2010, 25(9): 1375-1378.
- [49] Sandoval J, Pereda J, Pérez S, *et al.* Epigenetic regulation of early- and late-response genes in acute pancreatitis[J]. *J Immunol*, 2016, 197(10): 4137-4150.
- [50] Wang SH, Chou YC, Shangkuan WC, *et al.* Relationship between plasma triglyceride level and severity of hypertriglyceridemic pancreatitis[J]. *PLoS One*, 2016, 11(10): e0163984.
- [51] Cho YI, Cho DJ. Hemorheology and microvascular disorders[J]. *Korean Circ J*, 2011, 41(6): 287-295.

(责任编辑: 熊晓然)