

• 综述 •

高甘油三酯血症性急性胰腺炎发病机制研究进展^{*}陈楚佳¹ 王美堂^{2Δ}

[摘要] 急性胰腺炎是一种常见的炎性胃肠道疾病,重症急性胰腺炎死亡率高且无有效的特异性治疗。近年来,高脂血症性急性胰腺炎的发病率不断上升且分型较重,但甘油三酯如何影响 AP 的发病及发展机制尚未完全阐明。最近研究发现甘油三酯的水解产物之一游离脂肪酸可以引起胰腺腺泡细胞中的多种细胞事件,影响急性胰腺炎的发生发展。本文将对游离脂肪酸的细胞病理作用及其对胰腺微循环的影响、甘油三酯水平与急性胰腺炎发病和严重程度的关系等方面进行综述,以为高脂血症性急性胰腺炎治疗及预后判断提供新思路。

[关键词] 急性胰腺炎;脂肪酸;高甘油三酯血症;发病机制

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2024.10.008

[中图分类号] R657.51 **[文献标志码]** A

Advances in the pathogenesis of hypertriglyceridemia acute pancreatitis

CHEN Chujia¹ WANG Meitang²

(¹Department of General Medicine, the First Affiliated Hospital of Naval Military Medical University, Shanghai, 200433, China; ²Department of Emergency, the First Affiliated Hospital of the Naval Military Medical University)

Corresponding author: WANG Meitang, E-mail: wmt88@sina.com

Abstract Acute pancreatitis is a common inflammatory gastrointestinal disease, and severe acute pancreatitis has a high mortality rate and no effective specific treatment. In recent years, the incidence of hyper triglyceridemic acute pancreatitis has been on the rise, and it has a variety of types. However, how triglyceride affects the pathogenesis and development mechanism of acute pancreatitis has not been fully clarified. Recent studies have shown that free fatty acids, one of the hydrolyzed products of triglyceride, may cause multiple cellular events in pancreatic acinar cells, which could affect the occurrence and development of acute pancreatitis. This paper will summarize different aspects such as Cytopathological effect of free fatty acids and its effect on pancreatic microcirculation, the relationship between triglyceride level and the incidence and severity of acute pancreatitis and so on, in order to provide new ideas for the treatment and prognosis of hyper triglyceridemic acute pancreatitis.

Key words acute pancreatitis; fatty acids; hypertriglyceridemia; pathogenesis

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是以胰腺局部损伤及全身炎症反应为特点的一类胃肠道疾病,全球发病率约为 34/10 万^[1]。AP 的病因主要包括胆源性、酒精性和高脂血症性,其中胆源性是我国 AP 发病的主要原因。近年来随着我国饮食结构的改变,高甘油三酯血症性急性胰腺炎(hypertriglyceridemia acute pancreatitis, HTG-AP)的占比不断上升^[2]。轻症 AP 具有自限性,然而重症 AP 的病死率高达 20%~40%^[3],因此了解 AP 发病机制并及早采取有效干预措施是极其重要的。

甘油三酯(triglyceride, TG)是体内储存能量的主要方式,通常以乳糜微粒和极低密度脂蛋白两种脂蛋白形式存在于血液中,可被脂肪酶分解为甘油和游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)。根据是否存在双键,FFA 分为饱和脂肪酸和不饱和脂肪酸。其中油酸在不饱和脂肪酸中占比居多,同时也是胰腺坏死组织中最丰富的 FFA^[4]。TG 水平升高,尤其 FFA 的升高与 AP 的发生发展密切相关。本文拟对 HTG-AP 的发病机制相关性研究进展作一综述,使之能够为 HTG-AP 的防治,尤其是 SAP 的防治提供新思路。

1 TG 水平与 AP 的关系

1.1 TG 诱导 AP 发生

目前已有相关性研究表明高甘油三酯血症(hypertriglyceridemia, HTG)会增加 AP 的发生风险。Lloret 等^[5]回顾性收集 129 例重度 HTG 患者

^{*}基金项目:海军军医大学第一附属医院“234 学科攀登计划”项目(No:2020YXK038)

¹海军军医大学第一附属医院全科医学科(上海,200433)

²海军军医大学第一附属医院急诊科

^Δ审核者

通信作者:王美堂, E-mail: wmt88@sina.com

(TG>1 000 mg/dL)的临床资料,发现 20.2% 的患者有 AP 病史,且他们的 TG 水平显著高于非 AP 患者。此外也有研究证实轻至中度 HTG(177~446 mg/dL)也会增加 AP 的发生风险^[6]。一项纳入 115 000 名北欧普通人群的研究显示轻至中度的 HTG 与炎症和高 AP 发生率有关^[7]。遗憾的是目前尚没有明确诱发 AP 的 TG 浓度阈值,但随着 TG 水平的升高,AP 发生的风险逐渐增加^[6]。

1.2 TG 促进 AP 发展

TG 不仅会增加 AP 发生风险,还会影响其病程。通过比较不同病因的 AP 发现,HTG-AP 更容易进展为重症且死亡率较高。Goyal 等^[8]通过回顾性分析 177 例 AP 患者发现 HTG-AP 患者比酒精性胰腺炎患者更容易出现重症。同样的结果也发生在 HTG-AP 与胆源性胰腺炎进行比较时,Li 等^[9]发现 HTG-AP 患者发生急性肾损伤、急性呼吸窘迫综合征、多器官功能障碍综合征等并发症的概率均高于胆源性胰腺炎患者。在不考虑病因的情况下,TG 升高同样会加剧 AP 的严重程度。Pascual 等^[10]研究发现无论病因如何,血清 TG 水平升高与局部并发症及持续性器官功能衰竭有关。Pothoulakis 等^[11]进行的多中心前瞻性研究也得到了相似的结果。然而也有研究持有相反的观点,一项纳入 1 478 例 AP 患者(其中 HTG-AP 患者 69 例)的国际多中心研究显示 HTG-AP 的 SIRS 发生率、ICU 入院及严重程度与其他 AP 相似,其结果的差异性或许与 HTG-AP 患者纳入数量过少有关^[12]。

2 FFA 对胰腺腺泡细胞的毒性作用

TG 本身对胰腺腺泡细胞(pancreatic acellular cell,PAC)没有毒性。PAC 可以合成并分泌脂肪酶水解 TG 以产生 FFA 和甘油。生理情况下,PAC 将会通过顶端膜将脂肪酶释放到胰管中避免与血清和胰腺周围组织中的 TG 结合。病理刺激会重组 PAC 中的肌动蛋白骨架使酶原颗粒在基底外侧发生胞吐,脂肪酶渗漏至间质使 TG 水解产生大量 FFA^[13]。FFA 可以通过引起的 PAC 毒性,进而引起炎症介质激活释放,加剧胰腺局部及全身损伤。具体机制表述如下。

2.1 细胞内钙超载与线粒体损伤

钙离子(Ca^{2+})是一种常见的第二信使,钙超载在 AP 中起到关键作用。各种病因导致的 AP 都与 Ca^{2+} 水平持续升高有关^[14]。研究表明过量 FFA 诱导 PAC 中的 Ca^{2+} 超载,导致线粒体功能障碍、ATP 生成减少和蛋白酶原异常激活。Chang 等^[15]研究发现 FFA 可以诱导细胞内 Ca^{2+} 浓度持续增加并引起胰蛋白酶原过早激活,造成 PAC 损伤。同时, Ca^{2+} 超载持续开放线粒体通透性转换孔(MPTP),部分细胞质成分进入线粒体内,导致线粒体膜电位丧失及 ATP 产能下降^[16]。许多依赖

ATP 的细胞保护机制如自噬、未折叠蛋白反应及钙离子清除保护机制将会受到影响形成恶性循环。此外,FFA 水平升高还可以直接阻碍线粒体复合物 I 和 V 的活化^[17]。最新研究显示,FFA 和乙醇酯化形成脂肪酸乙酯,Criddle 等^[18-19]在细胞实验中发现脂肪酸乙酯可以通过增加肌醇三磷酸受体造成病理性钙升高,可能是酒精性胰腺炎发生的潜在机制之一。有趣的是,FFA 似乎并不通过肌醇三磷酸受体和雷诺丁受体两个常规途径触发 Ca^{2+} 升高^[20],其具体机制尚未彻底阐明,值得进一步研究。

2.2 内质网应激与自噬

PAC 为能合成和分泌大量的消化酶而含有丰富内质网。各种毒素通过增加蛋白质合成需求和降低内质网处理能力引起内质网应激(endoplasmic reticulum stress,ERS)^[21]。自噬和未折叠蛋白反应可缓解内质网应激,但超过内质网应激阈值将会引起 ERS 增加炎症细胞因子释放,促进 AP 进程。FFA 诱导内质网应激的分子机制尚未阐明。Danino 等^[22]研究发现 FFA 浸润 PAC 时炎症因子,脂肪酶水平及 X-box 结合蛋白 1 转录物水平均明显升高,提示 FFA 可能通过激活 IRE1 α -sXBP1 途径增强 ERS。其原因可能是由 FFA 通过其代谢产物二酰基甘油和神经酰胺在内质网中的积聚产生结构损伤以激活 IRE1 α -sXBP1 途径^[20]。此外,FFA 通过产生活性氧来抑制二酰甘油酰基转移酶 2(DGAT2)的活性,加剧脂质在 PAC 中积累,产生持续 ERS^[23]。强烈且持久的 ERS 将激活 CCAAT 增强子结合蛋白增强炎症反应,应用内质网应激抑制剂可以显著降低相关蛋白转录及炎症因子的表达^[24]。不同种类的 FFA 对 ERS 具有不同的影响,部分 FFA(如油酸)或可减轻 ERS,同时也降低了棕榈酸对内质网的影响^[25]。自噬是细胞器及受损蛋白质降解主要通路。研究发现,FFA 不仅可以通过影响溶酶体通透性、膜组成和碱化导致自噬损伤还可以通过抑制线粒体复合物 I 和 III 增加线粒体 ROS 的产生,从而导致自噬受损^[20]。Mei 等^[26]发现高浓度 FFA 可激活雷帕霉素靶蛋白(mTOR),抑制自噬体和溶酶体的融合,导致自噬通量减少。而雷帕霉素可通过恢复自噬通量来阻止 HTG-AP 加重。FFA 对于 ERS 的总体效应尚未有明确定论,但降低 FFA 水平及自噬受损水平可能具有潜在的营养和治疗意义。

2.3 炎症反应

AP 时 PAC 分泌趋化因子促进炎症因子浸润显著影响 AP 进程。多种趋化因子及炎症因子如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、MCP-1 等在 HTG-AP 发展中发挥重要作用^[27]。多项研究证实 FFA 与全身低度炎症反应密切相关。Zheng 等^[28]最先在高脂血症患者中观察到 IL-1、IL-6、IFN- γ 等炎症因子的

水平明显升高。González-Moreno 等^[29]发现 HTG 诱导的 AP 患者血清中炎症因子水平较高,并且更容易发展为持续性 SIRS。在动物模型中,腹腔内注射油酸可以将轻度 AP 模型转化为高度炎症致死模型,同时伴有 IL-1 β 显著升高^[4]。嗜中性粒细胞趋化因子(Chemokine Ligand1/2, CXCL1/2)是中性粒细胞特有的趋化因子。研究发现高水平 FFA 通过增加 CXCL1/2 的表达,促进中性粒细胞向受损细胞浸润最终形成中性粒细胞胞外诱捕网以增加炎症因子的释放^[30-31]。血红素加氧酶-1 可以通过抑制 CXCL2 产生抗炎作用^[32]。巨噬细胞活化同样起到重要作用。FFA 通过激活 NF- κ B 信号通路上调 MCP-1(巨噬细胞迁移的关键趋化因子)表达诱导巨噬细胞向胰腺损伤部位迁移^[33]。此外,FFA 通过激活 NLRP3 炎症小体刺激巨噬细胞转化为炎症表型,释放大量的 IL-1 β ^[33-34]。炎症反应造成 PAC 坏死并释放损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMP),进一步增强单核细胞和嗜中性粒细胞的活化,引起瀑布样级联炎症反应^[35]。奥利司他^[4]作为一种脂肪酶抑制剂可以抑制 TG 水解减少血清 FFA, IL-1 β 和 IL-8,并防止器官衰竭和死亡。血液净化作为有效清除炎症因子的手段之一,通过消除过度炎症改善 HTG-AP 病情并降低 APACHE 评分^[28],但长时间血液净化治疗反而会增加免疫紊乱和感染的风险,其临床应用时机仍有待进一步研究^[36]。

2.4 氧化应激

许多研究强调了氧化应激在 HTG-AP 中的重要作用,它通过招募炎症因子来加速炎症反应,加速的炎症反应会加剧氧化应激,形成恶性循环^[37]。Hong 等^[38]发现 HTG-AP 的脂质过氧化物和丙二醛水平显著升高,提示 HTG-AP 中发生了氧化应激。最新研究同样也发现在高脂饮食后组织中的氮氧化物表达增加产生大量自由基^[39]。一方面,FFA 可以通过造成抗氧化剂(谷胱甘肽、超氧化物歧化酶)与促氧化剂(氮氧化物、过氧化氢酶)的失衡以产生大量自由基^[40]。活性氧作为主要自由基之一通过受体相互作用蛋白 3(RIP3)通路诱导 PAC 死亡,促进炎症反应并加速 HTG-AP 进程^[41]。另一方面,FFA 通过引起线粒体功能障碍产生大量线粒体活性氧(mtROS)激活 NLRP3 炎症小体介导 M1 巨噬细胞极化诱导炎症反应^[20]。抑制氧化应激可以减少自由基生成减轻炎症反应。Apocynin 通过抑制 NO x 活性减少氧自由基和炎症因子的表达同时减少胰腺和肾脏的损伤程度^[42]。综上所述,氧化应激和炎症因子释放相互作用促进 HTG-AP 中全身炎症反应综合征和多器官功能障碍综合征的发展,而抑制氧化应激可成为潜在治疗目标。

3 胰腺微循环障碍

TG 和 FFA 造成胰腺微循环障碍的病理改变复杂,可以通过包括血管收缩,组织缺血,血管损伤等多方面起重要作用。首先,TG 通过激活 p38 丝裂原活化蛋白激酶通路使血管收缩剂血栓素 A₂ 和血管扩张剂前列腺素失衡引起毛细血管过度收缩^[43]。其次,FFA 可以直接作用于胰腺血管,通过增加血管通透性造成血管内皮损伤,引起血管内凝血^[44]。再次,HTG 和高水平 FFA 可以形成胶束增加血浆黏度造成组织缺血^[45],导致细胞酸中毒,提前激活溶酶体组织蛋白酶 B 和胰蛋白酶引发胰腺自动消化^[46]。然而,在高黏度血症常见病因高丙种球蛋白血症和红细胞增多症患者中极少发生 AP,因此血浆黏度升高引起 AP 尚有待进一步论证。

4 胰管高压

胰管高压是 AP 发病的重要机制之一。非选择性机械敏感阳离子通道家族的 Piezo1 通道是一种压力激活性离子通道,其广泛表达于胰腺腺泡细胞中。激活该通道可以引起病理性钙信号。当各种原因引起胰管高压时 Piezo1 表达显著^[47]。HTG 可以通过引起胰管管腔狭窄、胆胰管汇合部蛋白栓形成、损伤胰管分泌功能等造成胰管堵塞,进而导致胰管高压。Nordstoga 等^[48]在高脂血症水貂中发现 HTG 可以导致脂质巨噬细胞在胰管上皮积聚,使胰管管腔变窄并堵塞。赵成思等^[49]在研究胰管支架置入对 HTG-AP 患者的疗效时发现,HTG-AP 患者的胰管内常存在蛋白栓阻塞,且 TG 水平越高蛋白栓出现的概率越高。同时,FFA 可通过破坏囊性纤维化跨膜传导调节因子(CFTR)损伤胰腺分泌功能导致胰液黏稠,阻塞胰管^[50]。目前胰管高压在 HTG-AP 中研究仍较少,值得进一步探索。

5 结论与展望

随着人们生活水平的提高,HTG 已成为最常见的脂代谢异常疾病。HTG-AP 发病率逐年上升,在部分地区已超越酒精性胰腺炎成为 AP 的第二大病因^[2]。目前越来越多的研究从分子、细胞、基因等角度去探究 TG 引起 AP 的发病机制。FFA 造成的细胞器功能障碍相互作用,加剧胰腺局部及全身损伤。其通过损伤线粒体削弱如自噬和 UPR 等需要 ATP 的细胞保护机制;通过招募和激活炎症细胞来加速炎症,加速的炎症反应会加剧氧化应激,形成恶性循环。有效的急性期治疗对减少 HTG-AP 的并发症和死亡率极为重要。除常规液体复苏及营养支持等治疗外,降低血清 FFA 水平可以减轻 AP 炎症反应,防止多脏器功能损伤及全身炎症反应的发生,改善预后。肝素和胰岛素治疗对降低 TG 有一定的作用,多种血液净化也可快速降低 TG 并改善 HTG-AP 患者的全身症状,缩

短患者住院时间^[36]。但其应用的时机仍需要通过大型随机试验进行确认。此外,新的血脂检验指标对于 AP 的严重程度有更好的预测价值,如 AIP (TG/HDL-C)^[51]。进一步探索 TG 对 AP 的病理机制及相关指标将为疾病的预防和治疗提供新的思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Petrov MS, Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(3):175-184.
- [2] Jin M, Bai X, Chen X, et al. A 16-year trend of etiology in acute pancreatitis: The increasing proportion of hypertriglyceridemia-associated acute pancreatitis and its adverse effect on prognosis[J]. *J Clin Lipidol*, 2019, 13(6):947-953.
- [3] Boxhoorn L, Voermans RP, Bouwense SA, et al. Acute pancreatitis[J]. *Lancet*, 2020, 396(10252):726-734.
- [4] 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.
- [5] Lloret LC, 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.
- [6] Tung YC, Hsiao FC, Lin CP, et al. High Triglyceride Variability Increases the Risk of First Attack of Acute Pancreatitis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2023, 118(6):1080-1090.
- [7] Hansen S, Madsen CM, Varbo A, et al. Low-Grade Inflammation in the Association between Mild-to-Moderate Hypertriglyceridemia and Risk of Acute Pancreatitis: A Study of More Than 115000 Individuals from the General Population[J]. *Clin Chem*, 2019, 65(2):321-332.
- [8] Goyal H, Smith B, Bayer C, et al. Differences in Severity and Outcomes Between Hypertriglyceridemia and Alcohol-Induced Pancreatitis[J]. *N Am J Med Sci*, 2016, 8(2):82-87.
- [9] Li X, Ke L, Dong J, et al. Significantly different clinical features between hypertriglyceridemia and biliary acute pancreatitis: a retrospective study of 730 patients from a tertiary center[J]. *BMC Gastroenterol*, 2018, 18(1):89.
- [10] 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]. *Pancreatol*, 2019, 19(5):623-629.
- [11] Pothoulakis I, Paragomi P, Tuft M, et al. Association of Serum Triglyceride Levels with Severity in Acute Pancreatitis: Results from an International, Multi-center Cohort Study[J]. *Digestion*, 2021, 102(5):809-813.
- [12] Pothoulakis I, Paragomi P, Archibugi L, et al. Clinical features of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis in an international, multicenter, prospective cohort (APPRENTICE consortium)[J]. *Pancreatol*, 2020, 20(3):325-330.
- [13] Scheele G, Adler G, Kern H. Exocytosis occurs at the lateral plasma membrane of the pancreatic acinar cell during supramaximal secretagogue stimulation[J]. *Gastroenterology*, 1987, 92(2):345-353.
- [14] Pallagi P, Madácsy T, Varga Á, et al. Intracellular Ca²⁺ Signalling in the Pathogenesis of Acute Pancreatitis: Recent Advances and Translational Perspectives[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(11).
- [15] 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.
- [16] Kiss L, Für G, Pisipati S, et al. Mechanisms linking hypertriglyceridemia to acute pancreatitis[J]. *Acta Physiol(Oxf)*, 2023, 237(3):e13916.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] Criddle DN, Raraty MG, Neoptolemos JP, et al. Ethanol toxicity in pancreatic acinar cells: mediation by nonoxidative fatty acid metabolites[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(29):10738-10743.
- [20] Liu Q, Gu X, Liu X, et al. Long-chain fatty acids-The turning point between 'mild' and 'severe' acute pancreatitis[J]. *Heliyon*, 2024, 10(11):e31296.
- [21] Habtezion A, Gukovskaya AS, Pandol SJ. Acute Pancreatitis: A Multifaceted Set of Organelle and Cellular Interactions[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(7):1941-1950.
- [22] 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.
- [23] Jung S, Choi M, Choi K, et al. Inactivation of human DGAT2 by oxidative stress on cysteine residues[J]. *PLoS One*, 2017, 12(7):e181076.
- [24] Wu J, Hu G, Lu Y, 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.
- [25] Ben-Dror K, Birk R. Oleic acid ameliorates palmitic acid-induced ER stress and inflammation markers in naive and cerulein-treated exocrine pancreas cells[J].

- Biosci Rep,2019,39(5).
- [26] Mei Q,Zeng Y,Huang C,et al. Rapamycin Alleviates Hypertriglyceridemia-Related Acute Pancreatitis via Restoring Autophagy Flux and Inhibiting Endoplasmic Reticulum Stress[J]. *Inflammation*,2020,43(4):1510-1523.
- [27] Iyer S,Bawa EP,Tarique M,et al. Know Thy Enemy-Understanding the Role of Inflammation in Severe Acute Pancreatitis[J]. *Gastroenterology*,2020,158(1):46-48.
- [28] Zheng J,Wu J,Chen J,et al. Therapeutic effects of quercetin on early inflammation in hypertriglyceridemia-related acute pancreatitis and its mechanism [J]. *Pancreatol*,2016,16(2):200-210.
- [29] González-Moreno EI, González-González JA, Garza-González E,et al. Elevated Serum Triglycerides Associated With Systemic Inflammatory Response Syndrome and Persistent Organ Failure in Acute Pancreatitis[J]. *Am J Gastroenterol*,2016,111(1):149.
- [30] Rauen M,Hao D,Müller A,et al. Free Fatty Acid Species Differentially Modulate the Inflammatory Gene Response in Primary Human Skeletal Myoblasts [J]. *Biology(Basel)*,2021,10(12):1318.
- [31] Baragetti A, Da DL, Moregola A, et al. Neutrophil aging exacerbates high fat diet induced metabolic alterations[J]. *Metabolism*,2023,144:155576.
- [32] Bae GS, Kim DG, Jo IJ, et al. Heme oxygenase-1 induced by desoxo-narchinol-A attenuated the severity of acute pancreatitis via blockade of neutrophil infiltration[J]. *Int Immunopharmacol*,2019,69:225-234.
- [33] Qiu M,Zhou X,Zippi M,et al. Comprehensive review on the pathogenesis of hypertriglyceridaemia-associated acute pancreatitis [J]. *Ann Med*,2023,55(2):2265939.
- [34] Sendler M, van den Brandt C, Glaubitz J, et al. NLRP3 Inflammasome Regulates Development of Systemic Inflammatory Response and Compensatory Anti-Inflammatory Response Syndromes in Mice With Acute Pancreatitis [J]. *Gastroenterology*,2020,158(1):253-269.
- [35] Sarhan M, Land WG, Tonnus W, et al. Origin and Consequences of Necroinflammation[J]. *Physiol Rev*,2018,98(2):727-780.
- [36] 许威,曾梦柳. 血液灌流联合血液滤过治疗高脂血症胰腺炎的研究进展[J]. *中国普通外科杂志*,2022,31(3):397-404.
- [37] Tsai K,Wang SS,Chen TS,et al. Oxidative stress:an important phenomenon with pathogenetic significance in the progression of acute pancreatitis[J]. *Gut*,1998,42(6):850-855.
- [38] 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.
- [39] Wu S,Pan L,Liao H,et al. High-fat diet increased NADPH-oxidase-related oxidative stress and aggravated LPS-induced intestine injury[J]. *Life Sci*,2020,253:117539.
- [40] Czakó L,Szabolcs A,Vajda A,et al. Hyperlipidemia induced by a cholesterol-rich diet aggravates necrotizing pancreatitis in rats[J]. *Eur J Pharmacol*,2007,572(1):74-81.
- [41] Zhang Y,Su SS,Zhao S,et al. RIP1 autophosphorylation is promoted by mitochondrial ROS and is essential for RIP3 recruitment into necrosome [J]. *Nat Commun*,2017,8:14329.
- [42] 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.
- [43] Boulet MM,Cheillan D,Di Filippo M,et al. Large triglyceride-rich lipoproteins from fasting patients with type 2 diabetes activate platelets[J]. *Diabetes Metab*,2020,46(1):54-60.
- [44] 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.
- [45] Rosenson RS,Shott S,Tangney CC. Hypertriglyceridemia is associated with an elevated blood viscosity Rosenson;triglycerides and blood viscosity[J]. *Atherosclerosis*,2002,161(2):433-439.
- [46] Wang L,Xu T,Wang R,et al. Hypertriglyceridemia Acute Pancreatitis;Animal Experiment Research[J]. *Dig Dis Sci*,2022,67(3):761-772.
- [47] Ranade SS,Qiu Z,Woo SH,et al. Piezo1,a mechanically activated ion channel,is required for vascular development in mice[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*,2014,111(28):10347-10352.
- [48] Nordstoga K,Sørby R,Olivecrona G,et al. Pancreatitis in hyperlipemic mink (*Mustela vison*) [J]. *Vet Pathol*,2012,49(3):557-561.
- [49] 赵成思,姚维杰,王佐正,等. 胰管支架治疗高三酰甘油血症性胰腺炎的疗效:附 33 例报告[J]. *中国普通外科杂志*,2021,30(9):1023-1030.
- [50] Maléth J,Balázs A,Pallagi P,et al. Alcohol disrupts levels and function of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator to promote development of pancreatitis [J]. *Gastroenterology*,2015,148(2):427-439.
- [51] Cho SK,Kim JW,Huh JH,et al. Atherogenic Index of Plasma Is a Potential Biomarker for Severe Acute Pancreatitis:A Prospective Observational Study[J]. *J Clin Med*,2020,9(9):2982.

(收稿日期:2024-07-12)