

高脂血症在急性胰腺炎发病机制中的研究现状

王小倩, 孙 备, 李 乐, 白雪巍

背景资料

高脂血症(hyperlipidemia, HL)是急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)的重要病因之一。最新研究显示,在我国多家胰腺中心,HL已经超过酒精性因素成为AP的第二大病因。高脂血症性急性胰腺炎(hyperlipidemic acute pancreatitis, HLAP)具有发病年龄低、并发症多及病情严重等临床特点,了解HL与AP的相互影响及血脂水平与AP发生风险的关系对HLAP的临床诊治工作有重要意义。

王小倩, 孙备, 李乐, 白雪巍, 哈尔滨医科大学附属第一医院胰胆外科 黑龙江省哈尔滨市 150001

王小倩, 住院医师, 主要从事普通外科疾病的临床研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81470887, 81372613.

作者贡献分布: 本文综述由王小倩、孙备及李乐完成; 白雪巍校审。

通讯作者: 白雪巍, 副教授, 硕士生导师, 150001, 黑龙江省哈尔滨市南岗区邮政街23号, 哈尔滨医科大学附属第一医院胰胆外科. baixuewei78@163.com
电话: 0451-85555493

收稿日期: 2016-11-29

修回日期: 2017-01-03

接受日期: 2017-01-11

在线出版日期: 2017-02-28

Role of hyperlipidemia in pathogenesis of acute pancreatitis

Xiao-Qian Wang, Bei Sun, Le Li, Xue-Wei Bai

Xiao-Qian Wang, Bei Sun, Le Li, Xue-Wei Bai, Department of Pancreatic and Biliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81470887 and 81372613.

Correspondence to: Xue-Wei Bai, Associate Professor, Department of Pancreatic and Biliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, 23 Youzheng Road, Nangang District, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China. baixuewei78@163.com

Received: 2016-11-29

Revised: 2017-01-03

Accepted: 2017-01-11

Published online: 2017-02-28

Abstract

Recently, many studies have focused on the relationship between hyperlipidemia (HL) and acute pancreatitis (AP). HL is a significant cause of AP, but it may also be secondary to AP. Hypertriglyceridemia (HTG) and hypercholesterolemia (HTC) are two types of HL. It is generally believed that HTG may induce AP and AP could increase the incidence of HTG. However, the relationship between HTC and AP has not yet confirmed. The diagnosis of hyperlipidemic acute pancreatitis (HLAP) needs not only the evidence of AP, but also an elevated level of serum lipids. Nevertheless, there still exist some divergent opinions regarding the level of serum lipids. Since the diagnosis of HLAP is critical for the therapy and prognosis, the lack of unified diagnostic criteria poses a great challenge for clinicians.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hyperlipidemia; Acute pancreatitis; Hypertriglyceridemia; Hypercholesterolemia; Diagnosis

Wang XQ, Sun B, Li L, Bai XW. Role of hyperlipidemia in pathogenesis of acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(6): 498-503 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i6/498.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i6.498>

摘要

高脂血症(hyperlipidemia, HL)与急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)之间的关系已成为胰腺疾病研究的热点。HL可能诱发AP, AP发

同行评议者

陈卫昌, 教授, 苏州大学附属第一医院消化内科; 黄颖秋, 教授, 本溪钢铁(集团)总医院消化内科; 贾国葆, 副教授, 副主任医师, 浙江省温州市瓯海区南白象, 温州医科大学附属第一医院消化内科; 李俊玲, 主任护师, 郑州大学第二附属医院护理部

生时也可能伴有脂类的代谢紊乱, 因此HL与AP可互为因果. HL包括高甘油三酯血症(hypertriglyceridemia, HTG)与高胆固醇血症(hypercholesterolemia, HTC)两类, 其中HTG作为AP的病因已经获得了国内外学者的公认, 而HTC是否可以引起AP的发生则尚未达成共识. 高脂血症性急性胰腺炎(hyperlipidemic acute pancreatitis, HLAP)的诊断除需满足AP的诊断外还要结合血脂水平而定, 但关于诊断HLAP的血脂水平的确定, 目前国内外仍未达成一致意见. 由于HLAP的诊断标准决定了诊治方案的选择并影响患者的预后, 因此统一的诊断标准的缺失使得HLAP的临床诊治工作仍面临着巨大的困难和挑战.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 高脂血症; 急性胰腺炎; 甘油三酯血症; 胆固醇血症; 诊断

核心提要: 高脂血症与急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)关系复杂, 二者可互为因果, 且高胆固醇血症可诱发AP. 目前, 高脂血症性急性胰腺炎的诊断标准尚不规范, 其临床诊治工作仍面临巨大的困难和挑战.

王小倩, 孙备, 李乐, 白雪巍. 高脂血症在急性胰腺炎发病机制中的研究现状. 世界华人消化杂志 2017; 25(6): 498-503
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i6/498.htm>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i6.498>

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)的主要病因有胆道疾病、过量饮酒、高脂血症(hyperlipidemia, HL)等, 其中西方国家的主要致病因素为过量饮酒, 而我国则以胆道疾病为主. 此外, 十二指肠反流、药物因素、创伤因素(包括外伤及手术操作等因素, 如内镜逆行胰胆管造影术后AP)、高钙血症、妊娠期代谢紊乱、内分泌及遗传等因素也可能导致AP. 近年来, 高脂血症性急性胰腺炎(hyperlipidemic acute pancreatitis, HLAP)的发病比例呈增高趋势: 1995年, Fortson等^[1]研究结果显示: HL约占AP病因的1.3%-3.8%; 1998年Chang等^[2]报道HLAP在AP总数中约占10%; 2013年, 赵登秋团队指出, 上海市第六医院收治的AP患者中, HL患者约占18.9%^[3]. 相关研究^[3-5]显示, 在我国多家大规模胰腺中心, HL已经超过酒精性因素,

成为AP的第二大病因. 而在妊娠合并AP的患者中, HL患者可高达56%^[2]. 与其他因素性导致的AP患者相比, HLAP患者呈现出以下临床特点: (1)发病年龄较低, 易反复发作^[6]; (2)合并症及并发症较多, 约72%的HLAP患者合并糖尿病或酗酒史^[7]; HLAP患者并发肾功能不全、休克及感染的机率明显增加^[8]; (3)病情严重程度及死亡率更高, 在重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)患者中, HLAP患者所占比例高达31.3%^[7,9]. 因此, HLAP的相关研究受到越来越多的医务工作者的重视. 本文结合HLAP的研究进展, 就HL与AP复杂的因果关系以及HLAP的诊断作如下综述.

1 HL与AP的因果关系

1.1 HL与AP孰因孰果? 1865年, Speck等^[10]首次发现部分AP患者的血清HL水平升高, 怀疑HL可能是诱发AP的一种潜在因素. 随后, Cameron等^[11]也发现, 4%-20%的AP患者可能合并静脉血乳糜, 部分患者血脂水平甚至超过正常值50%以上^[12-16]. 大量研究表明, HL是诱发AP的重要病因之一. Hofbauer等^[17]发现内源性高甘油三酯血症(hypertriglyceridemia, HTG)可引起大鼠胰腺组织水肿并加重大鼠AP的病理损害. 郑俊媛等^[18]和何家萍等^[19]也证实了上述研究结果. 研究显示从犬离体胰腺的肠系膜上动脉和门静脉注入甘油三酯(triglyceride, TG)和游离脂肪酸(free fatty acid, FFA), 可引起胰腺组织水肿、甚至出血、坏死, 血淀粉酶也明显升高, 表明FFA可引起胰腺组织损伤, HL可能诱发AP. 相关研究^[20]证实脂肪酸可导致胰腺腺泡细胞损伤, 其损伤程度与脂肪酸的浓度及作用时间成正比.

HL引起AP发生的机制复杂, 现有研究主要集中于以下方面: (1)FFA过剩: 过高的TG被胰酶水解产生并释放大量的FFA, FFA不仅可以直接损伤胰腺腺泡细胞和血管内皮细胞, 还可诱发酸中毒, 加速胰蛋白酶原的激活, 导致腺泡细胞的自身消化^[21-23]; (2)胰腺微循环障碍^[6,24]: HL可引起血液黏度增加, 甚至血栓形成, 造成胰腺微循环障碍, 胰腺组织缺血坏死. 此外, HL时VII凝血因子活性升高, 纤溶系统异常, 毛细血管及小血管内的血小板数量增加, 具有扩血管作用的前列环素的分泌减少而具有收缩血管作用的血栓素等分泌增加, 进一步

□ 研究前沿
血脂水平与AP的发生风险及其病情严重程度的关系仍需进一步探索、证实, 高胆固醇血症(hypercholesterolemia, HTC)是否诱发AP尚存争议, 如何准确、及时的诊断HLAP、评估HLAP的进展及预后尤为重要.

□ 相关报道
孙俊峰等认为血甘油三酯(triglyceride, TG)水平 ≥ 11.3 mmol/L, 或血TG虽然在5.65-11.30 mmol/L之间, 且合并静脉乳糜血, 可诊断为HLAP; 血TG在1.71-5.65 mmol/L之间者成为伴高甘油三酯血症的AP, 但认为HTC与AP发生无关.

创新盘点

本文较全面的归纳总结了HL与AP的复杂因果关系及其可能机制, 提出HTC可能诱导AP发生并分析其可能机制。

加重了胰腺的微循环障碍; (3)钙离子超载^[25,26]: TG分解时产生的不饱和脂肪酸过高时可导致线粒体产生ATP减少, 使内质网内的钙离子释放入细胞质, 引起腺泡细胞钙超载。此外, HL可引起细胞膜中脂肪酸的含量及构成比例改变, 通过影响信号传导过程引起细胞内钙离子的增加。作为细胞内重要的第二信使, 钙离子参与细胞凋亡等众多细胞生理及病理过程。钙离子异常升高不但可以激活多种细胞酶原, 促进细胞释放乳酸脱氢酶, 还可以诱导腺泡细胞凋亡; (4)氧化应激^[27]: HL时脂质过氧化产物(如4-羟基-2, 3-反式-丙烯醛等)增加, 并通过促进氧化应激及脂质过氧化反应诱导大鼠胰腺星状细胞活化及胰腺纤维化, 引起胰腺损伤; (5)可能与基因突变及肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)启动子的多态性相关^[28]。

大量动物实验及临床研究表明, HL也可能是AP时脂质代谢异常的临床表现。Chikamune等^[29]实验性诱导犬AP模型后发现其血TG水平异常升高。相关研究也指出: AP发病初期, 血脂紊乱多为以TG水平升高为主的I型、IV型和V型HL, 随着病情的进展, 其血脂紊乱则可表现为伴胆固醇(total cholesterol, TC)升高的II型和III型, 这表明AP进展过程中可以影响正常脂质代谢过程, 甚至造成脂质代谢紊乱^[30,31]。

AP引起血脂升高的可能机制为: (1)AP时, 机体处于全身应激反应状态, 血清儿茶酚胺、胰高血糖素及生长抑素的水平升高, 而胰岛素分泌则相对减少甚至出现胰岛素抵抗。儿茶酚胺、胰高血糖素及生长抑素作用于脂肪细胞的激素敏感性酯酶, 增强酯酶活性, 促进脂肪组织分解为TG等代谢产物并释放入血^[32]; (2)胰岛素能增加脂肪酶mRNA的表达, 并通过激活脂蛋白脂肪酶促进乳糜微粒的分解, 当胰岛素分泌减少时或胰岛素抵抗时, 血TG分解减少, 引起HTG^[32-34]; (3)肝功能异常: AP时大量内毒素、炎症介质及细胞因子等通过介导内毒素血症、氧化应激反应及细胞凋亡多途径引起肝损伤及肝功能改变。由于胆固醇在肝脏氧化生成胆汁酸并随胆汁排除, 肝功能异常时, 胆固醇的分解代谢减少, 形成高胆固醇血症(hypercholesterolemia, HTC)^[35]; (4)酒精性AP患者血液中过量的乙醇可通过与FFA在肝脏竞争性氧化而引起HL^[32]。

HL可引起炎症性反应, 是AP的重要病因;

AP发生时机体在炎症反应及免疫调节作用下可能引起HL, 因此从某种程度来讲, HL与AP可互为因果。

1.2 HTC与AP 血脂是血浆所含脂类的统称, 主要包括TG、TC、磷脂及FFA等。临床实践中的HL通常指血浆TC或TG的升高超过其正常范围的上限, 称为HTC或HTG。目前, 国内外学者对与HTG可诱发AP基本达成共识, 而HTC是否能够引起AP仍存争议: Yadav等^[36]认为, AP的发生与TG的关系密切, 而与血TC的高低无关, 因此, 也常将高脂血症性胰腺炎(hyperlipidemic pancreatitis, HLP)称为高甘油三酯血症性胰腺炎(hypertriglyceridemia pancreatitis, HTGP)。但有学者发现, TC异常升高合并轻、中度TG升高(IIb型HL)可诱发AP, 甚至少数AP患者仅合并单纯性HTC(IIa型HL)^[37]。因此, 目前仍无法排除HTC诱发AP的可能。我们在近期的研究中发现, 在哈尔滨医科大学附属第一医院收治的AP患者中, 包含了20例AP合并单纯性HTC的患者。总结分析这些AP合并HTC患者的临床资料发现, 除3例合并胆道系统疾病、2例合并酒精因素外, 其余15例患者无任何引起AP的因素。值得指出的是, 该15例AP患者在按照HLAP治疗方案接受治疗后, 其病情很快得到了改善, 预后良好。

基于上述研究并结合我中心的诊治经验, 我们认为, AP的发生可能与HTC存在一定的关系, 其具体机制可能包括以下4个方面: (1)微血栓的形成, 造成胰腺微循环障碍; (2)HTC可直接损伤血管内皮细胞, 还可引起血管内皮祖细胞数量的减少和功能障碍, 后者在血管新生及血管内皮损伤后的修复中起重要作用^[38,39]; (3)HTC可引起血清白介素(interleukin, IL)-6和TNF- α 值的升高, 抑制IL-10的产生, IL-6和TNF- α 属于炎症因子, 在介导AP炎症反应中起重要作用; IL-10可通过抑制原型促炎症核转录因子- κ B而抑制炎症细胞及炎症因子的产生, 从而起到抑制炎症反应的作用。血清IL-6和TNF- α 值与血清HTC值呈正相关, 而血清IL-10值则与血清HTC值呈负相关^[40,41]; (4)引起细胞内钙离子浓度升高等。

2 HLAP的诊断

HLAP主要指由血脂水平异常升高而引起的AP, 其临床诊断主要包括AP的诊断及血脂水

平的界定^[42]. 依照2012亚特兰大标准修订版^[43], 对于AP的诊断已达基本共识, 即满足以下3项中的至少2项即可诊断为AP: (1)临床特征表现为与AP相符的腹痛; (2)实验室检查血清淀粉酶和/或脂肪酶高于正常值上限3倍及以上; (3)影像学检查表现为符合AP的改变. 而对于血脂水平与AP发生风险及之间的关系仍有待进一步商榷.

尽管关于血脂水平与AP发生风险的研究屡见不鲜, 但研究结果却不尽一致. Sandhu等^[44]研究认为, 血清TG水平超过20 mmol/L方可作为AP的独立性危险因素; 而Hofbauer等^[17]则认为, 血清TG水平达10-20 mmol/L是AP发生的危险因素; Berger等^[45]指出, 血清TG水平>11.3 mmol/L即可诱发AP; Cameron等^[11]等证实, 血清TG水平>3.4 mmol/L且合并静脉乳糜血时, 就有可能诱发AP. 对于不同研究结果会产生如此大的差异, 我们探究其原因发现, Sandhu等^[44]及Berger等^[45]的研究均属于回顾性研究, 在样本选择及资料收集方面等可能存在选择偏倚, 且Berger等^[45]的研究样本量较小, 其结果可能存在较大偏差; 而Sandhu等^[44]由于主要对血脂水平在 ≥ 20 mmol/L的患者进行了研究, 而缺乏对血脂水平<10 mmol/L的对象的讨论, 其研究结果也有待于进一步证实及补充. Hofbauer等^[17]及Cameron等^[11]的研究则均为前瞻性的随机对照研究(randomized controlled trial, RCT), 相对Sandhu等^[44]及Berger等^[45]的研究而言, 实验设计更为合理, 其结果更为可靠. 不同的是, Hofbauer等^[17]的研究对象为小鼠, 由于物种差异的存在, 该研究结果与人类真实结果可能也存在一定的差异, 而Cameron等^[11]的研究对象为HLAP患者, 其研究结果则可能更为准确, 即血清TG>3.4 mmol/L即可视为引起AP的危险因素, 如合并静脉乳糜血, 应警惕HLAP的发生. 因此, 相对上述其他研究结果而言, Cameron等^[11]的研究结果更值得参考与借鉴.

为了探究HLAP的诊断标准与上述研究结果之间的关系, 我们回顾近年来关于AP的诊治指南, 遗憾的是, 他们虽然都指出HL是AP的重要病因, 但均缺乏明确的诊断标准^[46-50]. 2014年中华医学会外科学分会胰腺外科学组制定并颁布了《急性胰腺炎诊治指南(2014)》, 指南中指出: AP合并静脉乳糜血或血清TG>11.3 mmol/L可明确诊断为HLAP^[51]. 但是, 多数研究^[17,36]显

示将血脂降至低于5.65 mmol/L可以显著减少HLAP的复发、改善预后. AP患者血清TG水平 ≥ 11.3 mmol/L可明确诊断HLAP, 已得到多数学者的认可. 而血清TG水平在5.65-11.30 mmol/L之间者, 如合并静脉乳糜血, 且能排除其他可引起AP的病因, 虽然缺乏明确的共识支持, 多数医生也考虑为HLAP. 血清TG水平<5.65 mmol/L是否与AP的发生有关目前尚存争议: Fortson等^[1]认为, 当血清TG<5.65 mmol/L时, 即使血清TG水平>正常值也可排除HLAP. 而部分学者则将TG水平在1.70-5.65 mmol/L的AP患者称为“伴高脂血症的急性胰腺炎”, 即血清TG值在1.70-5.65 mmol/L之间与AP的发生发展存在一定关系^[6,52]. 也有学者认为, 上述HLAP的诊断标准主观性较大, 高于或低于此值并不能意味着AP一定发生或不发生^[7]. 通过对我们中心的病例研究发现, 存在大量血清TG水平轻度升高(1.70-5.65 mmol/L)且可排除其他病因的AP患者, 这些患者如依照HLAP的诊治原则治疗, 能够获得较好的预后. 因此, 我们认为, 轻中度的血清TG水平升高(1.70-5.65 mmol/L)也可能诱发AP. 在临床工作中, 根据个体情况, 如果能排除其他AP病因, 对合并血清TG水平升高的AP患者应充分考虑HLAP的可能.

此外, 国内外关于HLAP的诊断标准差异也较大, 国外诊断标准明显高于国内的诊断标准, 这可能与种族差异有关^[51]. 因此, 在临床中, 应充分考虑本地区人群的饮食习惯及血脂差异, 拟定出更为符合当地实情的诊断标准, 及时有效地对HLAP患者进行干预, 以期获得较好的预后. 需要指出的是, 上述标准中并未说明血清TG水平的高低与AP病情的严重程度存在明显关系, 也未涉及血清TC水平的界定.

值得注意的是, 由于HTG患者血液内存在一种淀粉酶活性抑制物, HLAP患者中约50%血清淀粉酶测定值在正常范围, 其临床诊断常会延迟判断. 血清脂肪酶对不同病因的AP患者均有很高的敏感性, 其特异性也高于淀粉酶, 因此, 血清脂肪酶对HLAP的临床诊断价值高于血清淀粉酶^[53].

总之, 脂类代谢可引起氧化应激反应和酸中毒, 导致胰腺及其周围组织损伤及缺氧性坏死, 这些被认为是诱发AP的重要环节. 而AP发生时, 在神经、体液的调节作用下能够“反馈性”导致脂类代谢异常. HL与AP关系复杂, 充

应用要点

本文对HL与AP相互作用及其机制进行了较为全面的分析及阐述, 对HLAP诊断中的血脂水平的差异进行了归纳与总结, 对HLAP的临床诊治工作具有一定的指导意义.

■名词解释

血管内皮祖细胞: 是一类能增殖并分化为血管内皮细胞、但尚未表达为成熟的血管内皮细胞表型, 他不仅参与胚胎血管的生成, 在出生后新血管的生成及损伤血管的修复中也起到重要作用。

分了解HL与AP的相互作用及其机制, 对AP尤其是SAP的认识和治疗意义重大. 我们期待未来能有更多RCT实验对HL与AP的关系进行深入的探究, 以揭示HLAP复杂的发病机制, 明确血脂水平与AP发生之间的关系, 为准确预测AP的发生风险、早期防治HLAP提供理论依据; 明确血脂水平与AP病情的严重程度的相关性, 为更加有效地评估AP病情及预后发挥重要的作用。

3 参考文献

- Fortson MR, Freedman SN, Webster PD. Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 2134-2139 [PMID: 8540502]
- Chang CC, Hsieh YY, Tsai HD, Yang TC, Yeh LS, Hsu TY. Acute pancreatitis in pregnancy. *Zhonghua Yixue Zazhi (Taipei)* 1998; 61: 85-92 [PMID: 9532870]
- 赵登秋, 邹叶锋, 程邦君. 急性胰腺炎217例病因与临床诊治分析. *中华肝胆外科杂志* 2012; 18: 615-617
- 张娜, 张海燕, 郭晓红, 刘立新. 中国近十年急性胰腺炎病因变化特点的Meta分析. *中华消化病与影像杂志* 2016; 6: 71-75
- 姚辉, 郭晓钟, 李宏宇. 急性胰腺炎1796例病因及治疗效果分析. *现代生物医学进展* 2013; 27: 5282-5284
- 孙俊峰, 汤亲青, 张剑林, 方茂勇. 高脂血症性急性胰腺炎的发病机制及治疗的研究进展. *肝胆外科杂志* 2014; 22: 394-396
- 黄晓丽, 王国品, 王平, 于成功. 不同发病原因急性胰腺炎严重程度及并发症、死亡率的比较. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 4172-4176
- Deng LH, Xue P, Xia Q, Yang XN, Wan MH. Effect of admission hypertriglyceridemia on the episodes of severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 4558-4561 [PMID: 18680239 DOI: 10.3748/wjg.14.4558]
- Nagayama D, Shirai K. Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis. *Nihon Rinsho* 2013; 71: 1602-1605 [PMID: 24205721]
- Speck L. Fall von lipamia. *Arch Verin Wissenschaftl Heilkunde* 1865; 1: 232. Quoted in Thannhauser SJ, ed. *Lipidoses, diseases of the intracellular lipidmetabolism*. 3rd ed. New York: Grune & Stratton, 1958: 307
- Cameron JL, Capuzzi DM, Zuidema GD, Margolis S. Acute pancreatitis with hyperlipemia: the incidence of lipid abnormalities in acute pancreatitis. *Ann Surg* 1973; 177: 483-489 [PMID: 4691868 DOI: 10.1097/0000658-197304000-00017]
- Wang HL, Yu KJ. Sequential blood purification therapy for critical patients with hyperlipidemic severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 6304-6309 [PMID: 26034366 DOI: 10.3748/wjg.v21.i20.6304]
- Guo L, Zheng T, Hu G, Wen J, Lv X, Yan B, Ye G. Continuous Renal Replacement Therapy in Successful Treatment of a Patient With Hyperlipidemic Acute Pancreatitis. *Ther Apher Dial* 2015; 19: 518-521 [PMID: 25997787 DOI: 10.1111/1744-9987.12300]
- Yang N, Zhang DL, Hao JY. Coagulopathy

- and the prognostic potential of D-dimer in hyperlipidemia-induced acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2015; 14: 633-641 [PMID: 26663012 DOI: 10.1016/S1499-3872(15)60376-9]
- Zheng J, Wu J, Chen J, Liu J, Lu Y, Huang C, Hu G, Wang X, Zeng Y. Therapeutic effects of quercetin on early inflammation in hypertriglyceridemia-related acute pancreatitis and its mechanism. *Pancreatol* 2016; 16: 200-210 [PMID: 26873426 DOI: 10.1016/j.pan.2016.01.005]
 - Yin G, Cang X, Yu G, Hu G, Ni J, Xiong J, Hu Y, Xing M, Chen C, Huang Y, Tang M, Zhao Y, Cheng G, Wan R, Wang S, Wang X. Different Clinical Presentations of Hyperlipidemic Acute Pancreatitis: A Retrospective Study. *Pancreas* 2015; 44: 1105-1110 [PMID: 26348469 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000403]
 - Hofbauer B, Friess H, Weber A, Baczako K, Kisling P, Schilling M, Uhl W, Dervenis C, Büchler MW. Hyperlipaemia intensifies the course of acute oedematous and acute necrotising pancreatitis in the rat. *Gut* 1996; 38: 753-758 [PMID: 8707124 DOI: 10.1136/gut.38.5.753]
 - 郑俊媛, 曾悦, 吴江红, 陈静, 刘杰. 不同剂量槲皮素对高甘油三酯血症相关性急性胰腺炎大鼠胰腺病理的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 3195-3202
 - 何家萍, 唐国都, 覃蒙斌, 石慧荣, 符洪宗, 林沙丹, 罗期. 肌球蛋白轻链激酶在大鼠高甘油三酯血症相关性急性胰腺炎中的作用. *世界华人消化杂志* 2016; 24: 19-27
 - Muili KA, Wang D, Orabi AI, Sarwar S, Luo Y, Javed TA, Eisses JF, Mahmood SM, Jin S, Singh VP, Ananthanarayanan M, Perides G, Williams JA, Molkenstein JD, Husain SZ. Bile acids induce pancreatic acinar cell injury and pancreatitis by activating calcineurin. *J Biol Chem* 2013; 288: 570-580 [PMID: 23148215 DOI: 10.1074/jbc.M112.428896]
 - Stimac D, Mikolasevic I, Krznaric-Zrnic I, Radic M, Milic S. Epidemiology of Acute Pancreatitis in the North Adriatic Region of Croatia during the Last Ten Years. *Gastroenterol Res Pract* 2013; 2013: 956149 [PMID: 23476641 DOI: 10.1155/2013/956149]
 - Wang Y, Sternfeld L, Yang F, Rodriguez JA, Ross C, Hayden MR, Carriere F, Liu G, Hofer W, Schulz I. Enhanced susceptibility to pancreatitis in severe hypertriglyceridaemic lipoprotein lipase-deficient mice and agonist-like function of pancreatic lipase in pancreatic cells. *Gut* 2009; 58: 422-430 [PMID: 18936103 DOI: 10.1136/gut.2007.146258]
 - 王刚, 孙备, 姜洪池. 高脂血症性胰腺炎的研究进展. *中国普通外科杂志* 2005; 19: 777-779
 - 孙诚谊, 潘耀振. 高脂血症性急性胰腺炎的发病机制及诊疗进展. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 343-349
 - Gerasimenko JV, Gerasimenko OV, Petersen OH. The role of Ca²⁺ in the pathophysiology of pancreatitis. *J Physiol* 2014; 592: 269-280 [PMID: 23897234 DOI: 10.1113/jphysiol.2013.261784]
 - Petersen OH, Tepikin AV, Gerasimenko JV, Gerasimenko OV, Sutton R, Criddle DN. Fatty acids, alcohol and fatty acid ethyl esters: toxic Ca²⁺ signal generation and pancreatitis. *Cell Calcium* 2009; 45: 634-642 [PMID: 19327825 DOI: 10.1016/j.ceca.2009.02.005]

- 27 张小丽, 李非, 崔叶青, 刘爽, 孙海晨. 氧应激在慢性胰腺损伤发生中的表达变化. *中华外科杂志* 2012; 50: 646-649
- 28 Chang YT, Chang MC, Su TC, Liang PC, Su YN, Kuo CH, Wei SC, Wong JM. Association of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) mutation/variant/haplotype and tumor necrosis factor (TNF) promoter polymorphism in hyperlipidemic pancreatitis. *Clin Chem* 2008; 54: 131-138 [PMID: 17981921 DOI: 10.1373/clinchem.2007.093492]
- 29 Chikamune T, Katamoto H, Nomura K, Ohashi F. Lipoprotein profile in canine pancreatitis induced with oleic acid. *J Vet Med Sci* 1998; 60: 413-421 [PMID: 9592712 DOI: 10.1292/jvms.60.413]
- 30 李志娟. 急性胰腺炎严重程度与血脂代谢异常的相关性及其预后研究. *临床内科杂志* 2014; 31: 183-185
- 31 Radojkovic M, Stojanovic M, Radojkovic D, Ljiljana Jeremić, Goran Stanojević, Zoran Damjanović, Goran Stevanović. Hyperlipidemia in acute pancreatitis: concomitant disorder or a cause? *Facta Universitatis* 2014; 12: 57-60
- 32 詹文华, 吴小剑. 高脂血症与急性胰腺炎. *中国实用外科杂志* 2003; 23: 531-533
- 33 刘学荣, 胡耀敏, 刘伟. 脂蛋白脂肪酶与胰岛素抵抗. *国际内分泌代谢杂志* 2008; 28: 8-10
- 34 周南南, 林文基, 孙竹. 冠心病患者胰岛素抵抗与血脂水平的相关性分析. *临床和实验医学杂志* 2012; 11: 916-917
- 35 徐彦哲, 丁佑铭, 汪斌, 徐军辉. 急性胰腺炎肝损伤的研究进展. *中华肝胆外科杂志* 2015; 21: 284-288
- 36 Yadav D, Pitchumoni CS. Issues in hyperlipidemic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36: 54-62 [PMID: 12488710 DOI: 10.1097/00004836-20030100-00016]
- 37 Kim BK, Kim MJ, Chang WC, Yoo KH, Shin YG, Chung CH. Recurrent acute pancreatitis in a patient with type IIb hyperlipoproteinemia: a case report and review of the literature in Korea. *Yonsei Med J* 2006; 47: 144-147 [PMID: 16502498 DOI: 10.3349/ymj.2006.47.1.144]
- 38 朱军慧, 王兴祥, 陈君柱, 陶谦民, 朱建华, 孙坚. 高胆固醇对内皮祖细胞数量和功能的影响. *中华内科杂志* 2004; 43: 261-264
- 39 项正兵, 屈新辉, 王万松, 张昆南, 吴晓牧. 急性脑梗死患者内皮祖细胞动态变化及其对神经功能的影响. *中国老年学* 2015; 35: 4520-4524
- 40 刘时武, 丁世芳, 蒋桔泉, 卢青. 高胆固醇血症患者白介素-6、白介素-10及肿瘤坏死因子 α 含量的变化及意义. *实用医学杂志* 2008; 24: 2089-2091
- 41 王环宇, 张福宸, 张立敏, 李婷婷, 张明亮. 辛伐他汀治疗高胆固醇血症的临床疗效及对血清白介素6和肿瘤坏死因子 α 水平的影响研究. *实用心脑血管病杂志* 2016; 24: 135-136
- 42 马海云, 郑亚民, 李非. 高脂血症性胰腺炎研究进展. *中华肝胆外科杂志* 2014; 20: 225-227
- 43 Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege SS. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62: 102-111 [PMID: 23100216 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779]
- 44 Sandhu S, Al-Sarraf A, Taraboanta C, Frohlich J, Francis GA. Incidence of pancreatitis, secondary causes, and treatment of patients referred to a specialty lipid clinic with severe hypertriglyceridemia: a retrospective cohort study. *Lipids Health Dis* 2011; 10: 157 [PMID: 21906399 DOI: 10.1186/1476-511X-10-157]
- 45 Berger Z, Quera R, Poniachik J, Oksenberg D, Guerrero J. heparin and insulin treatment of acute pancreatitis caused by hypertriglyceridemia. Experience of 5 cases. *Rev Med Chil* 2001; 129: 1373-1378 [PMID: 12080874 DOI: 10.4067/S0034-98872001001200002]
- 46 Banks PA. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 377-386 [PMID: 9068455 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00856.x]
- 47 UK guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut* 2005; 54 Suppl 3: iii1-iii9 [PMID: 15831893 DOI: 10.1136/gut.2004.057026]
- 48 Yokoe M, Takada T, Mayumi T, Yoshida M, Isaji S, Wada K, Itoi T, Sata N, Gabata T, Igarashi H, Kataoka K, Hirota M, Kadoya M, Kitamura N, Kimura Y, Kiriya S, Shirai K, Hattori T, Takeda K, Takeyama Y, Hirota M, Sekimoto M, Shikata S, Arata S, Hirata K. Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis: Japanese Guidelines 2015. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2015; 22: 405-432 [PMID: 25973947 DOI: 10.1002/jhbp.259]
- 49 Pezzilli R, Zerbi A, Campa D, Capurso G, Golfieri R, Arcidiacono PG, Billi P, Butturini G, Calculli L, Cannizzaro R, Carrara S, Crippa S, De Gaudio R, De Rai P, Frulloni L, Mazza E, Mutignani M, Pagano N, Rabitti P, Balzano G. Consensus guidelines on severe acute pancreatitis. *Dig Liver Dis* 2015; 47: 532-543 [PMID: 25921277 DOI: 10.1016/j.dld.2015.03.022]
- 50 Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatol* 2013; 13: e1-e15 [PMID: 24054878 DOI: 10.1016/j.pan.2013.07.063]
- 51 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 急性胰腺炎诊治指南(2014). *中国实用外科杂志* 2015; 35: 4-7
- 52 周亚魁, 杨体雄, 何跃明. 高脂血症性胰腺炎. *临床外科杂志* 2002; 10: 52-53
- 53 卜迟文, 王绪山, 杨全德等, 刘景宏, 谭扬. 血清脂肪酶对高脂血症性胰腺炎的诊断价值. *交通医学* 2015; 274-275

同符评价

本文对HL与AP之间的关系作了较全面的综述, 包括是否为因果关系, 及统一的诊断标准, 和发病机制等展开了详细的讨论. 文章语言通顺, 逻辑性强, 对临床有较好的指导意义和实用价值.

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

