

ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2020 年 10 月 8 日 第 28 卷 第 19 期 (Volume 28 Number 19)



19/2020

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.



述评

- 933 非酒精性脂肪性肝病研究现状与进展

池肇春

- 951 环状RNA在消化系统肿瘤中的研究进展

谭晓勇, 赵在林, 林芳, 罗茂

临床研究

- 959 经内镜黏膜下隧道憩室间脊切开术治疗食管憩室的临床初探

孙萍胡, 丁小云

- 964 宁夏胃癌病例流行现状及预后5022例分析

曹娟, 王冠华, 伍静, 赵丹, 王文凡, 张晓旭, 阮继刚, 杨文君

- 972 同伴支持教育对慢性萎缩性胃炎患者健康行为及生活质量的影响

沈红利, 高雅萍, 王跃萍, 王敏

文献综述

- 979 肠神经胶质细胞在肠道功能与肠道疾病中的作用

王亚梅, 贾漪涛, 李中信

- 986 去整合素-金属蛋白酶17在消化系统恶性肿瘤中的研究现状

徐榕, 康海锋, 刘宏斌, 钱俊波

临床实践

- 992 急性重症胰腺炎患者肠黏膜屏障功能与TLR9及T细胞亚群的关系

方顺金, 刘超平

消 息

- 950 《肠道微生物与消化系统疾病》书讯
- 963 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
- 978 《世界华人消化杂志》正文要求
- 991 《世界华人消化杂志》修回稿须知

封面故事

孙诚谊, 医学博士, 二级教授, 主任医师, 博士生导师、博士后指导教师, 就职于贵州医科大学附属医院。贵州省肝胆胰脾疾病研究所所长, 贵州医科大学附属医院肝胆外科学术带头人, 贵州省核心专家、贵州省高层次创新型人才“十层次”。发表核心期刊论文250篇, SCI发表31篇, 出版学术专著20部, 获省部级奖7项, 在研国家自然科学基金3项, 省部级以上科研项目20余项, 国家级专利4项。

本期责任人

编务 王栋梅; 送审编辑 张晗; 组版编辑 刘继红; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 李香; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2020-10-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,

CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,

CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路
62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +86-10-85381892

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流。

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明。本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换。

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 28 Number 19 October 8, 2020

EDITORIAL

- 933 Research status and progress of nonalcoholic fatty pancreatic disease

Chi ZC

- 951 Role of circular RNAs in digestive system tumors

Tan XY, Zhao ZL, Lin F, Luo M

CLINICAL RESEARCH

- 959 Submucosal tunneling endoscopic septum division for treatment of esophageal diverticulum: A pilot study

Sun PH, Ding XY

- 964 Prevalence and prognosis of 5022 cases of gastric cancer in Ningxia

Cao J, Wang GH, Wu J, Zhao D, Wang WF, Zhang XX, Ruan JG, Yang WJ

- 972 Impact of peer support education on health behavior and quality of life in patients with chronic atrophic gastritis

Shen HL, Gao YP, Wang YP, Wang M

REVIEW

- 979 Role of enteric glial cells in intestinal function and intestinal diseases

Wang YM, Jia YT, Li ZX

- 986 Role of a disintegrin and metalloproteinase 17 in malignant tumors of the digestive system

Xu R, Kang HF, Liu HB, Qian JB

CLINICAL PRACTICE

- 992 Relationship between intestinal mucosal barrier function and TLR9 expression and T cell subsets in patients with acute severe pancreatitis

Fang SJ, Liu CP

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 28 Number 19 October 8, 2020

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Cheng-Yi Sun, MD, PhD, Second-Grade Professor, Chief Physician, Doctoral Supervisor and Master Supervisor, The Affiliated Hospital of Guizhou Medical University. No. 28 Guiyi Street, Guiyang 550001, Guizhou Province, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang*

Review Editor: *Han Zhang*

Production Editor: *Ji-Hong Liu*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Xiang Li*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date October 8, 2020

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi,

Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

非酒精性脂肪性胰病研究现状与进展

池肇春

池肇春, 青岛市市立医院消化内科 山东省青岛市 266011

池肇春, 教授, 主任医师, 主要从事肝病的研究。

作者贡献分布: 本文由池肇春单独完成。

通讯作者: 池肇春, 教授, 主任医师, 266011, 山东省青岛市胶州路1号, 青岛市市立医院消化内科. c.z.chow@163.com

收稿日期: 2020-06-08

修回日期: 2020-07-02

接受日期: 2020-07-15

在线出版日期: 2020-10-08

Research status and progress of nonalcoholic fatty pancreatic disease

Zhao-Chun Chi

Zhao-Chun Chi, Department of Gastroenterology, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266011, Shandong Province, China

Corresponding author: Zhao-Chun Chi, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Qingdao Municipal Hospital, No. 1 Jiaozhou Road, Qingdao 266011, Shandong Province, China. c.z.chow@163.com

Received: 2020-06-08

Revised: 2020-07-02

Accepted: 2020-07-15

Published online: 2020-10-08

Abstract

Nonalcoholic fatty pancreatic disease (NAFPD) is a disease characterized by an increase in pancreatic fat accumulation. It is a component of the metabolic syndrome and often coexists with nonalcoholic fatty liver disease. Once the diagnosis is established, it is closely related to acute and chronic pancreatitis, type 2 diabetes mellitus, pancreatic fibrosis, and pancreatic cancer. In recent years, it has been confirmed that NAFPD is closely

related to cardiovascular disease, liver fibrosis, and liver cancer. The prevalence of NAFPD ranges between 11% and 69%, and increases with age. It is worth noting that the prevalence in obese children is twice as high as that in non-obese children. The high prevalence rate and complexity of the disease have aroused people's high attention. Therefore, to improve the understanding of NAFPD, fully understand the clinical significance of NAFPD, and further study its pathogenesis, diagnosis, and treatment require the collaboration and joint efforts of multiple disciplines, including hepatopathy, gastroenterology, endocrine metabolism, cardiovascular disease, imaging, pathology, and others. In this paper, we review the clinical significance, pathogenesis, and imaging diagnosis of NAFPD and propose our personal understanding of the key points in future research.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Nonalcoholic fatty pancreatic disease; Pathogenesis; Imaging diagnosis; Prospect

Citation: Chi ZC. Research status and progress of nonalcoholic fatty pancreatic disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(19): 933-950
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i19/933.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i19.933>

摘要

非酒精性脂肪性胰病(nonalcoholic fatty pancreatic disease, NAFPD)是以胰腺脂肪堆积增加为特征的一种疾病,它是代谢综合征的组成部分,且常与代谢相关脂肪性肝病并存。一旦诊断成立则与急、慢性胰腺炎、2型糖尿病、胰腺纤维化和胰腺癌密切相关。近年研究证实与心血管病、肝纤维化及肝癌密切相关。NAFPD人群流行率高达11%-69%之间,且随年龄增长而增加。值得注意的是肥胖儿童患病率为非肥

胖儿童的2倍多。流行率之高, 疾病复杂多端, 引起了人们的高度重视。因此, 提高NAFPD的认识, 全面了解NAFPD的临床意义, 进一步深入研究其发病机制和诊治则需要多科合作, 包括肝病科、消化科、内分泌代谢科、心血管病科、影像科、病理科等的通力协作和共同努力。本文就NAFPD的临床重要性、发病机制、影像诊断进行文献综述, 并对今后研究的重点提出个人的认识。

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 非酒精性脂肪性胰病; 发病机制; 影像诊断; 展望

核心提要: 非酒精性脂肪性胰病(nonalcoholic fatty pancreatic disease, NAFPD)是近几年来被人们重视和开展广泛研究的一种代谢疾病, 研究证据表明除与胰腺本身疾病相关外, 与MAFLD、肝纤维化、肝炎、肝癌、心血管疾病、肿瘤等密切相关, 对其他系统疾病的发生和影响目前知之甚少。NAFPD人群流行率高达11%-69%, 尤其肥胖儿童比非肥胖儿童发病率高2倍多, 值得重视。有关NAFPD的发病机制尚未完全明了, 目前认为与肥胖、胰岛素抵抗、表观遗传和遗传倾向、氧化应激和内质网(endoplasmic reticulum, ER)应激、肠道微生物等有关。B超瞬时弹性成像和磁共振质子密度脂肪分数是目前最常用无创有效的胰腺脂肪诊断方法。合理饮食、改变生活方式、加强体育锻炼是NAFPD当前最有效的治疗方法, 目前对NAFPD尚无特效的药物治疗。

文献来源: 池肇春. 非酒精性脂肪性胰病研究现状与进展. 世界华人消化杂志 2020; 28(19): 933-950

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i19/933.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i19.933>

0 引言

脂肪胰腺的定义现与以前的研究有所不同, 但直至目前为止没有一个公认的定义^[1,2]。胰腺的正常回声与正常肝脏相似。然而, 随着脂肪在胰腺中积聚, 它变得更具回声。因此, 我们通过超声(ultrasound, US)检查确定脂肪性胰腺的US表现为胰腺的回声高于肝脏左叶的回声, 这两种情况都是使用相同的US窗口观察的。

非酒精性脂肪性胰病(nonalcoholic fatty pancreatic disease, NAFPD)是一种新的临床实体, 有证据表明胰腺实质中存在明显的脂肪浸润, 无明显的酒精摄入。从胰腺的单纯脂肪浸润、脂肪性胰腺炎到胰腺癌发生的可能性的临床途径还没有得到很好的研究。然而, 有人假设这种情况与胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)状态密切相关。

胰腺脂肪变性是一种以胰腺脂肪堆积增加为特征

的状态的名称。最常见的原因是肥胖和代谢综合征, 其他病因可能包括一些先天性综合征、有毒物质或病毒性疾病。本文论述的是非酒精性、非药物性、非创伤性而与肥胖、代谢、IR相关的胰腺脂肪。诊断是基于无创成像方法。最容易接受的是腹部US, 也可以使用内窥镜US, 计算机断层扫描(computed tomography, CT)或磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)。在临床实践中, NAFPD尤其重要, 因为它与2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)、代谢性相关脂肪性肝病(metabolic-dysfunction-associated fatty liver disease, MAFLD)和心血管疾病、肿瘤等密切相关。这种疾病可能加重急性胰腺炎的负担, 其也与胰腺癌相关。

在临床上常以体检数据进行诊断。基线数据包括社会人口统计学变量, 如年龄和性别; 基本变量, 如身高、体重、体重指数(body mass index, BMI)、收缩压和舒张压; 病史变量, 如糖尿病、中风、肾病和贫血; 实验室测试结果, 如天冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸转氨酶、 γ -谷氨酰转氨酶、淀粉酶、总胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)、低密度脂蛋白、空腹血糖和血红蛋白A1c; 抗高血压药、口服降糖药和降脂药等药物; 以及生活方式因素, 如饮酒量、Brinkman指数(每天吸烟的数量乘以吸烟的年数)、体重增加、锻炼、体育活动、步行速度、体重循环、睡前进食、晚餐后进食、不吃早餐和充足的睡眠等^[3]。

如果Brinkman指数为0, 吸烟状态被视为非吸烟者; 轻度吸烟者的布林克曼指数<0和<200; 中度吸烟者的布林克曼指数 ≥ 200 和<400; 重度吸烟者的布林克曼指数 ≥ 400 。一些基于先前研究的变量被用于与其他变量组合的分析。根据日本卫生、劳工和福利部制定的标准, 乙醇摄入量分为4组, 分别为0 g/wk、1-139 g/wk、140-279 g/wk或 ≥ 280 g/wk。

1 流行病学

有关NAFPD的流行率尚无大样本的分析报告。综合文献报道NAFPD的发病率在11.05%-69.7%之间。一份来自中国的报告, 共纳入4418名受试者。共诊断出488例NAFPD病例, 3930名受试者无NAFPD。检测率为11.05%。总体而言, 2287名受试者为男性, 2131名受试者为女性, 男女比例为1.07:1。其中, 1433例<45岁, 1492例45-54岁, 2个年龄组男性多于女性($P<0.05$), 1493例>54岁, 该年龄组男性与女性差异无显著性($P>0.05$)。488名NAFPD患者包括277名男性和211名女性。男性患病率高于女性($P<0.05$)。分析不同的年龄组时, 发现55岁以下男性的NAFPD患病率高于女性, 但55岁以上女性的NAFPD患病率增加, 因此55岁以上男性和女性的NAFPD患病率没有显著差异^[4]。

由于缺乏标准的筛查工具,关于普通人群中NAFLD患病率普查的数据有限。因此NAFLD的患病率根据人群的种族和所采用的诊断方法有很大差异。在美国接受US内镜检查的230名患者中,27.8%的患者有脂肪胰腺。Wang等^[5]报告受检人群中脂肪胰腺的患病率约为2.7%。年龄增加、中心性肥胖和脂肪性肝病是脂肪性胰腺的独立危险因素。印度尼西亚的一项研究报告称,901名接受常规体检的成年人中,有35%的人通过腹部US检测到了NAFLD,而韩国的另一项研究表明,在293名去肥胖诊所就诊的人中,NAFLD的患病率高达61.4%。相比之下,在台湾一项大型队列研究中,8097名接受健康检查者腹部US检测报告了NAFLD的患病率为16%。台湾的人口患病率与香港研究报告的相似,该研究使用MRI来量化胰腺脂肪含量^[6]。此外,发现NAFLD可在儿童中发生。美国一项回顾性单中心研究表明,在接受腹部CT的232名2-18岁儿童患者中,约10%的人患有胰腺脂肪变性^[7]。

像MAFLD一样,NAFLD的风险随着年龄的增长而增加,男性发生的频率比女性多。Saisho等发现,胰腺脂肪含量随年龄增长呈线性增长,并在50岁左右达到平稳状态。Wang等^[5]表明,男性在40-49岁时的NAFLD发病率最高,而女性在早期的NAFLD发病率很低,但在绝经后迅速增加。这些研究表明,性别可能反映了胰腺异位脂肪沉积倾向的差异。衰老和激素变化似乎与NAFLD的发展有关,但需要更多的研究来检验这一推测。

Singh等^[8]从9项研究(1209名接受MRI的健康人)收集胰腺脂肪百分比数据,得出加权平均值和加权标准差分别为4.48%和0.87%。从11项研究(12675人)收集NAFLD的数据,得出总患病率为33% (95%CI, 24%-41%)。

Lesmana等^[9]报告共纳入1054例,其中男性720例(68.3%),153例(14.5%)胰腺未显影,其余901例中,315例(35%)患者出现脂肪胰腺。报告男性脂肪胰腺与年龄>35岁、收缩压和舒张压较高、空腹血糖>100 mg/dL、三酰甘油、总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平显著相关。研究结果提出,在印度尼西亚,NAFLD的患病率很高,并且与其他代谢条件密切相关。Pham等^[7]报告肥胖儿童(19%)的胰腺脂肪变性患病率是非肥胖儿童(8%)的两倍多。香港的一份报告香港成年中国志愿者中有16.1%的社区人群有脂肪胰腺。中枢性肥胖、高三酰甘油血症和高铁素血症与脂肪性胰腺有关。脂肪性胰腺患者的IR增加。

由于采用诊断方法不同,标准不一,因此,各研究报告的流行率差异很大。有待今后统一诊断标准后进一步完善。

2 发病机制

NAFLD的发病机制与MAFLD有很多相似之处,它们的发生均与高脂饮食、运动不足、肥胖、IR、胰岛 β 细胞功能受损、表观遗传、遗传倾向和基因多态性、氧化应激和ER应激、众多细胞因子以及肠道微生物密切相关。且两者往往同时并存,也有人提出NAFLD发生在代谢相关脂肪性肝病之前,下面就用目前的文献研究资料进行剖析与评述。

2.1 肥胖与NAFLD 肥胖是世界卫生组织承认的一种全球性流行病。世界1/3的人口超重或肥胖,在过去的二十年里,这一数字翻了一番,从2000年到2010年,病态肥胖的患病率惊人地增长了70%。

肥胖的发病率被定义为BMI (kg/m^2)为30及以上,在过去几十年中在许多国家急剧增加,是一个巨大的健康问题。在美国,最新数据表明,2011-2012年,超过2/3的成年人超重或肥胖($\text{BMI} \geq 25$),6.4%的人极度肥胖($\text{BMI} \geq 40$; 三级肥胖)^[10]。肥胖与一些慢性疾病有关,如高血压、高脂血症、T2DM、心血管疾病、代谢综合征和癌症。2010年,据估计,全世界有340万人死于肥胖,目前全球肥胖对经济的影响约为2万亿美元。

重要的是,肥胖也被认为是多种实体癌的主要危险因素。流行病学研究表明,肥胖与子宫内膜癌、绝经后乳腺癌、食管腺癌、结肠癌、肝细胞癌、肾细胞癌和前列腺癌的发病率增加有关^[11,12]。特别是,肥胖与胰腺癌发病率的增加有关,胰腺癌几乎是一个世界性的癌症。

肥胖是一种具有多种心理社会因素的慢性病,在成人、青少年和儿童中的患病率随着时间的推移显得越来越高。考虑到全球超重和肥胖人口的惊人增长,世界卫生组织创造了“全球性”一词。根据世界卫生组织的统计,全世界大约有2亿肥胖成年人,另外还有1800万5岁以下儿童被归类为超重,2000年发展中国家有1.15亿肥胖成年人^[13]。2014年,超过10亿18岁及以上的成年人超重。其中超过6亿人肥胖。总体而言,2014年,全球约13%的成年人口(11%的男性和15%的女性)肥胖。从1980年到2014年,全球肥胖率翻了一番。2013年,有4200万5岁以下儿童超重或肥胖^[14]。根据国家健康和营养检查调查的数据,美国的肥胖率为34.9%。全球平均BMI有所上升,其中36.9%估计BMI $\geq 25 \text{ kg}/\text{m}^2$ 的男性和38%的女性^[15]。

肥胖,特别是腹部肥胖与IR有关,导致T2DM,高胰岛素状态与高血糖相关可导致血管内皮功能障碍、血脂异常和动脉粥样硬化性心血管疾病的发展。它还导致脂肪在心脏、肾脏、肝脏和胰腺等器官的渗透沉积^[16]。

大型流行病学研究表明肥胖与胰腺癌之间存在联系。一项基于人群的大型胰腺癌病例对照研究表明,肥胖与胰腺癌风险增加50%-60%的统计学显著相关。有人

提出了几种机制来解释肥胖增加的癌症风险, 包括炎症、IR、循环脂质、细胞因子和微生物群的变化。慢性炎症是许多癌症(如食管腺癌、胃癌、结直肠癌和肝细胞癌)的一个已知的主要危险因素。肥胖的标志是脂肪组织炎症, 它可以引起胰腺癌。通过促炎细胞因子的分泌促进癌症的生长。脂肪组织包含(前)脂肪细胞、免疫细胞、成纤维细胞、内皮细胞和干/祖细胞, 其中许多可以释放多种促炎细胞因子, 例如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)、白介素(interleukin, IL)-6和瘦素。这些因素反过来会刺激癌细胞的增殖, 提示肥胖诱导的脂肪组织炎症在胰腺癌发展中的重要作用。肥胖还常常与IR和T2DM有关, 胰岛素和胰岛素样生长因子1水平升高。糖尿病与癌症风险增加有关^[17]。

有研究表明, 有益减肥可以降低女性癌症的发病率。一些回顾性临床研究表明, 减肥手术降低了多种癌症的发病率。

异位内脏脂肪是肥胖并发症的主要危险因素, 包括IR和代谢综合征。

肥胖儿童的研究结果58%的肥胖儿童有脂肪胰腺。肥胖儿童脂肪性胰腺的代谢综合征($P = 0.013$)和IR的发生率高于非脂肪性胰腺($P = 0.012$)。回归分析显示, 脂肪胰腺是代谢综合征和IR的独立预测因子。脂肪性胰腺增加肥胖儿童代谢综合征(OR: 11.40; 95%CI: 2.69-48.22)和IR (OR: 7.85; 95%CI: 2.20-28.05)的风险^[18]。

胰腺脂肪沉积可能导致胰腺细胞胰岛素分泌失调。在肥胖的人中, 脂肪溶解的增加导致胰腺和其他身体器官中的游离脂肪酸增加。加上脂肪相关的前炎症, 反应性长链脂肪酰基辅酶, 毒性代谢物, 蛋白激酶C的活化和增加的氧化应激都有助于IR和代谢综合征^[19]。

动物组织解剖实验研究的证据表明, 与增加的前炎症细胞因子和减少 β -细胞质量相关的胰腺脂肪发生。成年人和青少年的研究显示了脂肪胰腺与心脏代谢事件的重要关系, 包括IR。

与成人不同, 儿童的研究结果显示, 脂肪性胰腺与中枢性肥胖有显著相关性, 但与BMI无关。这与以前在青少年中的一份报告相似^[20], 该报告指出胰腺中的脂肪沉积与中枢性肥胖有关, 而不是与全身脂肪有关。中枢性肥胖与包括胰腺在内的某些器官的异位脂肪沉积有关。

此外, 研究显示高脂血症和脂肪胰腺之间有很强的相关性, 这与之前的报告一致, 即肥胖儿童高脂血症和脂肪胰腺之间存在显著的正相关。Fraulob等^[21]在系统回顾和荟萃分析中, 显示血清三酰甘油、HDL胆固醇、糖化血红蛋白、胰岛素和稳态模型评估胰岛素抵抗指数(homeostatic model assessment of insulin resistance,

HOMA-IR)与胰腺脂肪沉积密切相关。在动物中, 高脂肪饮食诱导脂肪胰腺^[8], 而在人类中, 高胆固醇血症可能诱导胰腺脂肪沉积^[22]。此外, 肥胖相关的IR导致脂肪分解增加, 这在胰腺脂肪浸润中起到作用, 导致B细胞功能进一步受损, 使这些患者易患T2DM。

我们发现脂肪胰腺和代谢综合征之间有很强的相关性。脂肪性胰腺的存在增加了肥胖儿童发生代谢综合征的风险, 这表明在代谢失代偿过程中, 胰腺中的脂肪积累较早, 表明肥胖儿童的脂肪胰腺与代谢综合征相关, 并与代谢综合征的一些参数相关。Maggio通过MRI发现胰腺脂肪>5%的肥胖青少年有较高的代谢综合征发生风险。

根据研究数据, 代谢综合征、IR和脂肪性胰腺之间有很强的相关性; 然而, 由于缺乏此类儿童的随访, 我们无法解决脂肪性胰腺和其他肥胖并发症之间的因果关系。然而, 以前的组织病理学研究已经证实胰腺脂肪积累和炎症对 β 细胞功能障碍的影响。Singh等^[8]报告称体重减轻可显著降低胰腺脂肪, 从而降低IR和高脂血症。

总之, 肥胖儿童比瘦儿童胰腺脂肪堆积更高。脂肪性胰腺与中枢性肥胖密切相关。患有脂肪性胰腺的肥胖儿童更易患IR和代谢综合征。

1933年Oligvie首次描述了NAFPD。它与年龄和肥胖等不太常见的易感因素有关, 由于命名的不同和缺乏统一的诊断标准, 不同研究中的患病率各不相同^[23]。据报道, NAFPD在亚洲成年人口中的患病率为16%-35%^[24]。

胰腺脂肪积聚的拟议机制是脂肪替代, 由腺泡细胞死亡和脂肪细胞替代, 脂肪渗透, 脂肪细胞内脂肪积聚。NAFPD可加重急性胰腺炎的严重程度, 可能影响胰腺内分泌和外分泌功能, 易患胰腺癌, 增加胰腺手术后的术中和术后发病率, 并增加胰腺癌的死亡率^[25]。

胰腺脂肪变性加上急性胰腺炎也被证明会加剧炎症级联反应, 并在肥胖的情况下造成更严重的实质损害^[26]; 然而, 没有足够的证据表明NAFPD与慢性炎症或慢性胰腺炎的发生有关。

2.2 IR、 β 细胞功能与NAFPD 脂肪毒性在IR和胰腺 β 细胞功能障碍中起作用。循环中脂质水平的增加以及脂肪酸利用和细胞内信号的代谢改变与肌肉和肝脏的IR有关。不同的途径, 如新蛋白激酶C途径和JNK-1途径, 参与了脂肪毒性如何导致非双糖组织器官(如肝脏和肌肉)IR的机制。线粒体功能障碍在IR的发病机制中起着重要作用。ER应激主要通过增加氧化应激, 在IR的病因中也起着重要作用, 特别是在MAFLD和NAFPD中。内脏肥胖和IR都增加了心脏代谢风险和脂肪毒性, 似乎在这些关联的病理生理学中起着关键作用^[27]。

2.2.1 IR与NAFPD: 机体对胰岛素敏感性降低称谓IR。

体内脂肪沉积包括胰脂肪沉积是一种慢性炎症和IR状态,且炎症与IR互为因果,炎症系由脂肪组织释放的各种细胞因子和炎性因子引起。IR是NAFLD的始动及中心环节。关于IR、葡萄糖诱导的高胰岛素血症、血清三酰甘油水平升高和胰脂肪变性之间的关系研究较少,目前认为IR可能通过脂解作用和高胰岛素血症两种机制引起。

NAFLD与IR的关系仍有争议。在健康的单卵双胞胎中,胰腺脂肪含量与胰岛素敏感性指数和血浆脂联素有关,脂联素在维持胰岛素敏感性方面发挥独特作用^[28]。此外,Della等^[29]发现,肥胖的MAFLD合并NAFLD的儿童比未合并NAFLD的儿童有更高的IR和TNF- α 和IL-1 β 的循环水平。同样,一项社区队列研究也证明,NAFLD和MAFLD患者的HOMA-IR高于单独患有这两种疾病的患者。即使调整了肝脏脂肪含量和BMI,胰腺脂肪含量也与HOMA-IR相关。一项涉及空腹血糖受损和/或糖耐量受损患者的研究表明,胰腺脂肪含量与胰岛素敏感性呈负相关^[30]。此外,Lee等^[31]发现HOMA-IR随着NAFLD的严重程度而增加。在多元logistic回归分析中,经年龄、BMI和血脂谱调整后,HOMA-IR与NAFLD相关。然而,在进一步调整内脏脂肪组织(visceral adipose tissue, VAT)后,NAFLD与HOMA-IR之间的显著相关性消失,这表明VAT可能是一个更强的相关因素或介导NAFLD与IR之间的联系。

相反,Lé等^[31]没有发现肥胖年轻人胰腺脂肪含量与IR标志物之间的任何关系。Rossi等^[32]的一项研究也得到了类似的结果,他们发现肥胖成年人的IR与肝脂肪而不是胰腺脂肪有关。由于现有研究结果不一致,NAFLD是否是导致IR的一个原因,或者只是肥胖过程中一系列异常的一部分,仍然是一个值得进一步研究确定的问题。

2.2.2 β 细胞功能与NAFLD: 几项研究表明血糖异常、NAFLD和 β 细胞功能障碍之间存在潜在的相互作用。关于NAFLD与 β 细胞功能障碍的关系,最常见的解释是基于葡萄糖脂质毒性。在 β 细胞中,高血糖通过增加丙二酰辅酶A、减少线粒体 β -氧化、从而促进细胞内三酰甘油积累来抑制肉碱-棕榈酰转移酶-1。此外,IR降低了胰岛素对外周脂肪分解的抑制作用,从而增加了循环中的游离脂肪酸。 β 细胞长期暴露于高浓度的游离脂肪酸会导致三酰甘油含量增加、胰岛素基因表达减少、葡萄糖刺激的胰岛素分泌减少和凋亡风险增加^[33]。糖脂毒性的不良影响导致 β 细胞功能障碍,并导致糖代谢状态持续恶化的恶性循环。

几项体外和动物研究表明胰腺脂肪变性与 β 细胞功能障碍之间存在联系。胰腺腺泡细胞胰岛素原信号的减少,如糖尿病,可能会影响细胞的生存能力和生长,凋

亡,以及随后的脂肪替代。在大鼠中,长期高脂肪饮食可导致胰腺游离脂肪酸增加,急性炎症反应,导致腺泡细胞和胰岛受损,以及胰腺脂肪浸润。然而,人类胰腺脂肪变性与 β 细胞功能障碍之间的关系仍然研究结果不一致。先前的研究发现糖尿病患者的胰腺体积减少和脂肪变性。在患有羧基酯脂肪酶突变的非糖尿病非肥胖儿童中,胰腺脂肪变性反映了糖尿病发病机制中的早期事件。另外,一些研究表明,空腹血糖受损或糖耐量受损的个体的胰腺脂肪含量与胰岛素分泌呈负相关,但正常血糖或T2DM个体的胰腺脂肪含量与胰岛素分泌呈负相关^[34]。同样,在年轻肥胖正常血糖个体中,胰腺脂肪含量与 β 细胞功能之间没有显著相关性。这些结果表明,胰腺脂肪变性的概念在葡萄糖稳态恶化中起着至关重要的作用。一旦糖尿病发展,其他叠加胰腺脂肪变性效应的因素可能导致 β 细胞功能逐渐下降^[35]。

相比之下,一些研究发现NAFLD与 β 细胞功能没有关联。香港的社区队列研究显示,在调整肝脏脂肪含量和BMI后,NAFLD与稳态模型评估的 β 细胞功能之间没有显著的相关性。van der Zijl等^[30]使用高血糖钳夹作为 β 细胞功能的金标准测量方法,无法在胰腺脂肪含量和 β 细胞功能之间建立联系,尽管葡萄糖代谢受损个体的 β 细胞功能受损伴有胰腺脂肪沉积。Begovatz等^[36]的一项研究也获得了类似的结果,他们发现无论葡萄糖耐量如何,胰腺脂肪组织浸润和胰岛素对口服葡萄糖激发的第一阶段反应之间没有关联。关于NAFLD和 β 细胞功能障碍之间关系的这些矛盾的发现可能是由于方法的差异(包括测量胰腺脂肪含量的技术和评估 β 细胞功能的方法)或人群年龄和种族的差异所致。

尽管许多研究表明,随着糖尿病的发展,胰腺脂肪变性呈上升趋势,但没有明确的证据表明人类胰腺脂肪变性与 β 细胞功能障碍之间存在因果关系。不一致的结果使人怀疑胰腺脂肪变性是否会对 β 细胞造成脂肪毒性,或其存在是否仅仅是 β 细胞功能紊乱的标志^[37]。进一步的大规模纵向研究将有助于研究进展性 β 细胞衰竭期间胰腺脂肪变性的作用。

2.3 表观遗传与NAFLD和胰腺癌

2.3.1 营养诱导 β 细胞增殖的表观遗传调控: 基因表达受转录机制和染色质相互作用的调节。染色质是一种由DNA、RNA和组蛋白组成的复合物,受到多种表观遗传修饰的影响,这些修饰在随后的细胞分裂甚至生殖系中都是稳定的。DNA甲基化、组蛋白乙酰化和甲基化是最广泛研究的表观遗传修饰,尽管其他组蛋白修饰,包括泛素化、磷酸化、小泛素样修饰剂、核糖基化和氧连接的乙酰葡萄糖胺以及微小RNA (microRNA, miRNA)和长链非编码RNA (long non-coding RNA, lncRNA)也起

作用。

表观遗传修饰的营养调控: 细胞的表现遗传状态对营养物质的有效性很敏感, 是细胞适应代谢环境的基础。营养代谢产生关键中间产物, 包括S-腺苷甲硫氨酸、乙酰辅酶A (acetyl coenzyme A, CoA)、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸、黄素腺嘌呤二核苷酸和 α -酮戊二酸等, 它们作为修饰染色质和相关因子的所谓“写入者”和“擦除者”的共基质^[38-40]。

β 细胞增殖的表现遗传调控: 染色质甲基化主要在 β 细胞增殖能力的年龄依赖性下降的背景下进行研究, β 细胞增殖能力受表观遗传事件的控制。p16/INK4a (周期蛋白依赖性激酶抑制因子)、p18/INK4c、p14/ARF、p27/KIP1是细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂, 其表达与 β 细胞增殖下降有关。组蛋白3赖氨酸(histone H3 lysine, H3K)4和H3K27在INK4a启动子处的甲基化分别被多梳抑制复合物、主要应答细胞(prime responder cell, PRC)1和PRC2抑制和激活。在幼年啮齿动物和人类 β 细胞中, PRC1环指蛋白(ring finger protein, BMI1)和PRC2 zeste增强子同源物2 (enhancer of zeste homolog 2, EZH2)高度表达, 导致INK4a抑制。相反, 在成人 β 细胞中, BMI1的降低导致组蛋白甲基转移酶混合系白血病的招募, 增加了INK4a启动子的H3K4甲基化。然而, EZH2在成人 β 细胞中也会降低, 导致在INK4a启动子处H3K27甲基化缺失。这些组蛋白标记一起增加了调节 β 细胞增殖的INK4a基因表达^[41]。与这些发现一致的是, EZH2在成年转基因小鼠中的持续表达阻止了INK4a基因表达的增加和 β 细胞增殖的相关损失^[42]。此外, PTEN的 β 细胞特异性缺失(一种PI3K/AKT信号的抑制剂)通过上调细胞周期蛋白D1/E2F/EZH2通路和抑制INK4a的表达来防止老年 β 细胞的增殖下降^[43]。除了INK4a的年龄依赖性调节外, LIM同源域转录因子Islet-1通过招募组蛋白甲基化转移酶(histone methyltransferase, HMT)来促进 β 细胞增殖, 后者在细胞周期蛋白D1启动子处增加H3K4甲基化, 增加其转录, 这一途径在老龄大鼠中被下调^[44]。在一项比较青春期和成年小鼠 β 细胞DNA整体甲基化状态的综合研究中, 发现许多参与增殖的基因的从头甲基化和转录抑制增加^[45]。在这种情况下, 令人惊讶的是, DNA-甲基转移酶3的 β 细胞特异性缺失对 β 细胞功能成熟是必要的, 它不会影响 β 细胞的增殖^[46], 并表明与其他DNA甲基转移酶的补偿有关。

调节控制组蛋白乙酰化的酶的活性也会影响 β 细胞的增殖。糖结合蛋白(carbohydrate-binding protein, CBP)中丝氨酸436的突变导致了CBP相互作用的增强和CBP反应基因的激活。这种突变与 β 细胞增殖和质量增加有关, 但与葡萄糖刺激的胰岛素分泌减少也有关。此

外, 通过增加组蛋白3/4乙酰化, 暴露于丁酸盐[一种组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)抑制剂]可增加糖尿病大鼠的 β 细胞增殖和功能, 并改善葡萄糖稳态^[47]。值得注意的是, HDAC的活性不仅限于组蛋白, 而且通过暴露于胰高糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1)降低沉默信息调节因子2相关酶1脱乙酰基酶活性, 导致FoxO1转录因子乙酰化增加, 下调其活性并促进 β 细胞增殖^[48]。

尽管有充分的证据表明 β 细胞表观基因组的状态影响了增殖, 但很少有研究涉及表观基因修饰在 β 细胞增殖营养控制中的作用。在体内长期暴露于高葡萄糖浓度或棕榈酸酯可改变 β 细胞功能重要基因的表达模式和相关表观遗传标记^[49]。不幸的是, 在这些研究中没有研究控制增殖的基因。然而, 参与HMT复合物的肿瘤抑制蛋白多发性内分泌腺瘤蛋白通过PI3K/AKT/FoxO1途径抑制大鼠胰岛体外葡萄糖治疗或成年大鼠葡萄糖输注, 释放对 β 细胞增殖的抑制作用^[50]。

β 细胞的发育规划: 影响个体长期代谢健康和对糖尿病性损伤反应的表观遗传修饰不仅是新生营养环境的产物, 而且可以在生命早期建立, 特别是在胎儿发育和围产期。来自荷兰饥荒(1944-1945年冬季)的数据已经成为研究人员解读早期营养不良对成年期代谢性疾病风险的长期影响的温床。这些研究发现, 孕期的母亲营养不良, 以及产后的中度到重度营养不良, 会增加肥胖和相关并发症的风险, 包括成年T2DM^[51]。在大鼠子宫动脉结扎宫内生长迟缓模型中, 研究了产前发育过程中营养不良对 β 细胞的影响。由于 β 细胞功能和质量的降低, 这些大鼠成年后会患糖尿病。然后, 作者分析了胰腺-十二指肠同源框(pancreatic duodenal homobox-1, PDX1)转录因子启动子的表观遗传标记, 该基因与 β 细胞的发育、功能和增殖密切相关。这些研究强调了组蛋白修饰的改变以及组蛋白脱乙酰基转移酶1 (histone deacetylase 1, HDAC1)在胎儿和出生后发育过程中对PDX1转录抑制的作用。在成年糖尿病发生后, 发现PDX1基因由于启动子甲基化而完全沉默。有趣的是, 新生儿宫内生长迟缓大鼠对HDAC的抑制逆转了表观遗传学的改变和PDX1表达的减少, 这表明在某些情况下代谢失调可以被逆转。暴露于母亲营养过剩和糖尿病的后代, 糖尿病风险和 β 细胞功能和质量也受到影响。母亲在鼠中暴露于高脂肪饮食会使雄性后代易患葡萄糖不耐症、IR和 β 细胞功能和质量下降, 其特征是胰岛素含量和PDX1基因表达降低^[52]。在人类中, 暴露在宫内糖尿病环境中的后代显示出类似的肥胖和胰岛素敏感性, 但与母亲被诊断为糖尿病之前出生的兄弟姐妹相比, 胰岛素对葡萄糖的反应降低。同样, 在啮齿类动物中, 通过胚胎移植到

Goto Kakizaki大鼠母亲体内,与移植到正常Wistar大鼠体内的对照组相比,在胎儿发育过程中暴露在糖尿病环境中的Wistar大鼠在成年期的 β 细胞质量降低,葡萄糖耐量受损^[53].除了发育规划,在一项开创性的研究中,Ng等^[54]结果表明,大鼠的父系高脂肪喂养通过改变参与 β 细胞功能和质量的数百个基因的表达,使其雌性后代易受胰岛素分泌和葡萄糖耐受的损害.

2.3.2 与饮食摄入和胰腺癌风险相关的表观遗传改变:除了已知的遗传修饰外,表观遗传修饰在癌症的发展和进展中的作用也变得更加明显.然而,仍有有限的证据表明,在多个研究中或在细节上存在关联.

表观遗传学可以被描述为基因的可遗传变化而不改变DNA序列^[55].DNA甲基化、组蛋白修饰和miRNA表达是已知的影响基因表达和修饰的表观遗传机制,与癌症有关^[55].目前,关于饮食摄入如何影响胰腺癌的发展和进展存在两个主要假设:(1)某些饮食成分影响IR和胰岛素不敏感的途径;(2)饮食成分通过减少DNA损伤和突变降低氧化应激和炎症^[56].

DNA甲基化:DNA甲基化是将甲基(CH₃-)添加到胞嘧啶残基的5-碳上.这种机制是由DNA甲基转移酶家族中的酶催化的.DNA甲基化的主要模式发生在具有高CG核苷酸含量(CpG岛)的DNA片段中,并且通常位于基因启动子区域附近^[57].

在胰腺癌中,CG二核苷酸(CpG岛)的甲基化发生变化时,经常观察到表观遗传沉默,这种甲基化发生在肿瘤抑制基因的调节区域和关键的稳态通路中.DNA甲基化模式与癌症发生有关,已知会干扰基因稳定性和转录^[58].虽然DNA甲基化的总体效果是改变基因表达,但它也参与了抑制染色质状态的维持^[58,59].此外,有证据表明,供应和再生甲基群的营养素,如叶酸,会影响DNA甲基化的模式.

对DNA甲基化的修饰可以导致细胞内的高甲基化或低甲基化状态.高甲基化通过影响转录因子的亲和力与过度调节和基因沉默相关^[59].细胞周期蛋白依赖性激酶抑制蛋白2a是第一个在启动子区域进行高甲基化并导致胰腺癌基因沉默的公认肿瘤抑制基因之一.低甲基化也与胰腺癌有关.低甲基化与染色体丢失增加和基因组不稳定有关,导致基因和蛋白质表达的调控和促进缺失.叶酸缺乏与低甲基化有关^[60].

一项涉及胰腺导管腺癌(adenocarcinoma of pancreatic duct, PDAC)的通路分析揭示了受DNA甲基化显著影响的通路^[61].细胞粘附信号通路、刺猬信号通路、TGF- β 信号通路、整合素信号通路和Wnt/Notch信号通路是众所周知的关键癌症信号通路,在胰腺癌中异常甲基化.腺癌中的DNA甲基化显著影响星状细胞的激活和轴突

的引导^[62].此外,DNA甲基化与糖尿病的发展有关,影响胰岛、 β 和 α 细胞,导致恶性细胞转化^[62].

组蛋白修饰:组蛋白决定染色质的结构,并且这种结构的变化影响基因的表达.组蛋白可进行翻译后修饰,修饰可促进或阻碍DNA修复蛋白和转录因子^[63].组蛋白乙酰化和甲基化代表两种表观遗传修饰^[64].然而,很少有研究对胰腺癌组蛋白修饰所调节的特定基因进行的研究.

通过组蛋白乙酰化进行的修饰由两个酶家族控制:组蛋白乙酰转移酶转移一个乙酰基,HDAC转移一个乙酰基.这些酶在功能中是必不可少的,包括:染色体重塑、基因转录和细胞增殖^[65].业已证明组蛋白甲基化的变化与癌症易感性有关.在人胰岛细胞中,组蛋白修饰与基因的激活或抑制有关.由于组蛋白的改变,引起粘蛋白家族的基因在胰腺癌中过度表达.

miRNA:miRNA参与基因沉默途径中生物过程的调节^[66,67].这些分子根据其靶点分为癌基因或肿瘤抑制基因,从而结合癌基因或肿瘤抑制基因^[67].少数miRNA在胰腺癌中的表达发生了变化^[65,68,69].例如,Torrisani等发现肿瘤抑制因子let-7 miRNA在正常胰腺细胞中表达,但在PDAC样本中明显下调.let-miRNA抑制了多种细胞功能,包括kras的表达^[67].在胰腺癌细胞周期和增殖、DNA修复、凋亡、侵袭性和转移过程中发现其他miRNA也有作用^[67,68,70-72].一些miRNA也与 β 细胞功能障碍有关,从而影响与T2DM和潜在胰腺癌相关的胰岛素调节^[73,74].

lncRNA:lncRNA是长度超过200个核苷酸的RNA分子,但不能转化为蛋白质.只有少数lncRNA具有特征,但最近的研究发现某些lncRNA与某些癌症特别相关,如乳腺癌、前列腺癌、肝癌和结直肠癌.lncRNA的表达水平与这些癌症的复发、转移和预后有关^[75].研究表明,lncRNA具有与表观遗传、转录、细胞生长和凋亡相关的调节功能相关^[75,76].一些lncRNA即同源框转录反义RNA,HULC,MALAT1,HOXA在末端转录物(HOXA transcript at the distal tip, HOTTIP)与胰腺癌有关^[76-79].Chang等人的研究证明了热空气作为支架组装组蛋白修饰复合物的能力.热空气通过表观遗传修饰调节功能并表现出促肿瘤活性^[80].然而lncRNA在肝癌高度上调的作用和功能在胰腺癌时的作用则了解甚少.在Peng等^[81]的一项研究中,与周围正常组织相比,胰腺癌组织中的HULC上调.HULC也与肿瘤大小、血管侵犯和淋巴结转移有关.MALAT1在胰腺癌中高度表达,被认为可增强干细胞样表型^[77],其表达与胰腺癌患者的恶性程度显著相关^[76].据观察,HOTTIP在胰腺癌中具有促癌功能,与HOTTIP相似,尽管它们通过不同的途径引起效应,导致不同基

因组的表达^[78]. 越来越多的证据表明lncRNA参与了肿瘤发生和发展的所有阶段. 然而, lncRNA影响胰腺癌的分子机制仍不清楚, 值得进一步研究.

2.4 遗传倾向与NAFLD 脂肪腺的遗传易感性尚不清楚. 病例对照研究已经提出了几个MAFLD的致病基因^[82,83], 并且含有3个基因变异体rs738409(C>G)(I148M)的pattin样磷脂酶结构域与代谢相关脂肪性肝炎和MAFLD相关的肝细胞癌的发展和进展有很强的关联^[84]. MAFLD是NAFLD的一个危险因素^[85], 因此MAFLD的致病基因可能与NAFLD的发病有关.

作为T2DM的一个功能性候选基因, CD44基因位于11号染色体短臂, 它是与肿瘤侵袭和转移的相关基因, 已通过一项基于表达的全基因组关联研究进行了鉴定. 众所周知, CD44变异表达与胰腺癌预后不良有关. 此外, 肥胖脂肪组织炎症细胞中CD44表达增加, 抗CD44抗体治疗降低. 在饮食诱导的肥胖小鼠中, 高血糖和改善IR、脂肪炎症和肝脂肪变性, 在缺氧时, CD44在脂肪组织衍生的间充质干细胞中与干细胞抗原-1共同表达, 并增强脂肪分化. 此外, 脂联素基因(adiponectin, ADIPOQ)中的糖尿病相关基因变异体rs1501299(A>C)在ADIPOQ基因中表达. 在日本患者中, 与胰腺癌呈正相关. 这种变异与脂联素水平相关, 低脂联素水平有助于IR.

KK-A^y小鼠由糖尿病KK小鼠与肥胖的A^y小鼠杂交培育而成, 表现出严重的高三酰甘油血症, 该血症源于KK小鼠. 非胰岛素依赖性T2DM在KK小鼠中是多基因的, Suto等发现了导致这些小鼠高脂血症的数量性状位点(quantitative trait loci, QTL). 载脂蛋白A-II基因多态性是KK细胞胆固醇QTL产生的原因. 胰腺癌患者血清载脂蛋白A-II水平下降. 载脂蛋白A-II缺乏可能参与脂肪腺的病因学. 正如Yazdi等^[86]所评论的, 许多基因突变/单核苷酸多态性与小鼠/人类的肥胖有关, 特别是瘦素-黑素皮质素途径相关基因通过食物摄入和能量消耗与单基因肥胖有关. 其中一些基因也可能参与脂肪腺的发生.

据报道, 过度表达丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(异位脂肪储存、肝组织和骨骼肌炎症和纤维化的关键调节因子)的转基因小鼠证实加重了饮食诱导的胰腺脂质的储存^[87,88].

业已证明, 脾脏源性IL-10是一种抗炎性细胞因子, 在MAFLD的发展中具有保护作用, 高脂肪饮食诱导的肥胖降低了脾脏的IL-10合成能力, 并加重了小鼠胰腺中的脂肪积累和炎症反应. 因此, IL-10缺乏也可能与脂肪腺的病因有关^[89].

2.5 氧化应激与ER应激在NAFLD中的作用 活性氧(reactive oxygen species, ROS)是在正常的生理过程中随

着氧的消耗而产生的. 当ROS发挥信号作用时, 当它们的产生超过正常的抗氧化能力时, 这可能会对细胞造成致病性损伤. 这种氧化主要发生在蛋白质中的多不饱和脂肪酸和巯基中, 分别导致脂质过氧化和蛋白质折叠错误. 在氧化应激条件下, ER中错误折叠蛋白的积累增强, 导致ER应激, 这共同导致细胞内稳态的功能障碍. 在快速应激下, 多种类型的防御机制在未折叠蛋白反应(unfolding protein response, UPR)中被激活, 以解决这一不利情况. ER应激引起蛋白质分泌障碍, 并与多种致病性疾病有关, 包括胰腺β细胞胰岛素分泌缺陷和胰腺脂质滴形成加速^[90].

ER中错误折叠的蛋白质的积累导致ER应激, 进而导致ER的功能失效. 如果没有适当的ER应激的解决, 受影响的细胞会变得功能紊乱, 如果不能正确解决, 它们就会死亡. 为了避免这种不利的情况, 在这种情况下激活多个防御机制, 称为UPR, 并在防止这种情况下发挥作用, 使细胞从这种致命情况中恢复^[90].

内因或外因的多种因素都可能导致ER中错误折叠的蛋白质积累. ROS是在传统的生理过程中伴随着耗氧量产生的, 在炎症、高温和抗氧化系统缺陷等多种病理条件下, ROS的水平会提高, 并导致氧化应激的发生^[91]. 低分子量抗氧化化合物和抗氧化酶都能控制ROS的水平, 并将其降低到可接受的范围. 然而, 与细胞质或其他细胞器相比, ER中的抗氧化物水平相对较低, 尽管通过活性还原氧化(氧化还原)反应产生大量过氧化氢^[92]. 氧化应激扰乱了通常的氧化蛋白折叠, 导致ER应激和器官衰竭. 因此, 在各种应激状态中, 氧化应激可以发生在任何细胞中, 并且也是ER应激的原因, 它们共同导致致病状态的发展.

2.5.1 氧化应激和ER应激: 超氧化物自由基主要是通过向分子氧的单电子捐赠产生的, 分子氧是介导的酶反应, 如氧化酶或非酶反应, 如糖氧化^[93,94]. 虽然过多产生的ROS, 特别是作为信号调节器的刺激功能所产生的过氧化氢, 会导致氧化应激, 从而对细胞功能产生各种影响. 将一个不成对的电子和氧一起转移到不饱和脂质中会引起脂质过氧化, 然后引发一个自由基连锁反应. 超氧化物作为自由基不具有反应性, 但它可能通过一种称为Fenton化学的反应引发更具反应性的自由基的产生, 这种反应是由一个电子向过渡金属离子(如Fe³⁺)捐赠而引发的^[95]. 生成的Fe²⁺与过氧化氢反应, 产生羟基自由基, 羟基自由基是最有害的分子之一, 它氧化含有不饱和脂肪酸的脂质、核酸中的碱和蛋白质.

2.5.2 ER中氧化应激的来源: 根据消耗的氧分子数量, 线粒体通常被认为是产生ROS的主要来源. 线粒体相关膜似乎是这些细胞器从线粒体向ER传递和提供ROS

的地方^[96]. NADPH氧化酶(reduced coenzyme II oxidase, NOX)是ROS的另一个来源, 经常引起氧化应激, 特别是在炎症条件下^[97]. 在线粒体之后, ER是消耗分子氧最多的细胞器, 因为有几个氧合酶与这个细胞器有关. 虽然大多数氮氧化物分子位于质膜中, 并作为主要的ROS产生超氧化物, 但作为一种ER驻留酶, NOX4面对ER腔, 通过氧分子的两个电子还原释放过氧化氢^[98]. 细胞色素P450主要与ER膜相关, 并将ROS释放到细胞质^[99]. 然而, 这些基因选择性地表达在组织中, 如肝脏和类固醇生成器官. 同时, ER氧化酶1 (endoplasmic reticulum oxidase 1, ERO1)也消耗了ER内部的氧分子, 它参与了大多数细胞中的氧化蛋白质折叠, 如上所述. 事实上, ER是产生最高水平过氧化氢的细胞器. 由于ERO1介导的氧化蛋白折叠, 在蛋白质分泌增强的条件下, 过氧化氢水平增加^[100]. 在长期的高血糖条件下, 胰岛素生成维持在高水平, 过氧化氢水平也保持在高水平, 这可能导致氧化应激和胰腺β细胞内的ER应激, 最终导致胰岛素分泌异常. 过氧化氢也可能来自除ERO1催化蛋白二硫异构酶氧化以外的其他细胞室或反应^[101].

2.5.3 保持ER平衡以抵抗氧化应激的机制: 为了避免氧化应激, ROS要么通过与低分子量抗氧化剂(如谷胱甘肽和维生素C)的相互作用而消除, 要么通过抗氧化酶转化为活性较低的化合物. 超氧化物被超氧化物歧化酶(superoxidedismutase, SOD)完全转化为过氧化氢. 在消除过氧化氢的情况下, 谷胱甘肽过氧化物酶(GSH peroxidase, GPX)和过氧化物还原蛋白(peroxiredoxin, PRDX)(由各自的基因家族编码)在很大程度上有助于过氧化氢的还原性解毒. 传统的GPX利用GSH作为电子供体, 而PRDX主要利用硫氧还蛋白^[102]. 细胞外SOD3和血浆型GPX (GPX3)在ER中的产生方式与其他分泌蛋白相同. 然而, 虽然其中一些可能被保留在ER腔内, 但大多数是排泄出来的. 因此, 与细胞质和线粒体相比, ER中的抗氧化系统只有少数.

2.5.4 氧化/ER应激在NAFLD中的作用: 目前尚无脂肪肝变性中氧化应激与ER应激的协同作用的报道. 鉴于MAFLD与NAFLD在发病机制上有许多相似之处, 因此推测有相似的应激机制. 从MAFLD研究来看, ER应激诱导类固醇调节元素-结合蛋白(sterol regulatory element-binding protein, SREBP)的激活, 这一事实反过来表明, 在氧化应激条件下, SREBP介导的脂肪生成也被激活. 事实上, 氧化应激诱导SREBP1C活化和脂质积累. 因此, 氧化应激和ER应激相互依赖地刺激三酰甘油和胆固醇的从头合成和积累, 但在另一方面, 抑制脂蛋白的分泌. 由于细胞培养通常在大气氧气下进行, 因此在原代肝细胞中观察到SREBP 1的自发激活以及基因脂肪酸合成

酶、CoA羧化酶和硬脂酰辅酶A去饱和酶(stearoyl CoA desaturase, SCD)1的相关表达, 并且在SCD1敲除肝细胞中这一现象得到了显著增强^[103]. 为了排泄富含三酰甘油的脂蛋白, 适当氧化折叠载脂蛋白是必不可少的. 事实上, 氧化应激似乎抑制脂蛋白分泌, 这很可能是由于载脂蛋白B折叠错误和微粒体转移蛋白功能受损引起的^[104]. 刺激脂肪生成和抑制脂蛋白分泌将协同提高脂滴积累, 从而导致肝脏脂肪变性的发生. 最近的观察表明, 与单基因敲除小鼠相比, SOD1和PRDX4的双基因敲除导致肝脏损伤加重, 这进一步支持了处理肝脏脂肪变性中氧化应激和ER应激的相互依赖的工作^[105].

过多的ROS会导致ER中蛋白质折叠错误, 从而导致ER应激. ER膜中激活转录因子6 (activating transcription factor 6, ATF6)和SREBP的前体形式通过一个独立的机制转运到高尔基体, 但通过位点1蛋白酶和位点2蛋白酶在高尔基体被蛋白水解激活, 转录活性ATF6和SREBP随后转移到细胞核. 当ATF6通过激活参与UPR的基因发挥保护作用时, SREBP激活参与脂肪生成和类固醇生成的基因, 这可能导致非酒精性脂肪肝的发展.

对MAFLD患者脂肪酸代谢的检查表明, EF在从禁食状态向喂养状态转变过程中无法调节脂肪生成的变化是导致这一现象的潜在机制. 禁食不仅会在其他主要参与活性β-氧化的组织中诱导脂质滴的形成. 与野生型小鼠相比, 喂食高脂肪饮食会导致SOD1基因敲除小鼠胰腺和肠上皮中的脂质滴积聚更强烈^[106]. 空腹不仅会对胰腺造成严重和不可逆转的损害, 还会对其他有氧器官造成严重和不可逆转的损害^[107,108]. 因此, 禁食可能也加重这些器官的氧化损伤, 成为NAFLD的严重致病因素.

在MAFLD研究发现, 如果脂质积累对肝脏不利, 为什么在ER应激的情况下, 不饱和脂肪酸会导致脂肪生成升高?我们有一个线索可以证明, 与正常饮食的小鼠相比, 食用含高热量饮食的猪油会增加脂质滴的积累, 但会延长SOD1缺乏小鼠的寿命^[109]. 这是出乎意料的, 因为脂肪的积累通常被认为是肝功能恶化的因素. 基于这些观察, 我们假设在氧化应激下积累的脂质滴可能对ROS的肝毒性作用具有保护作用. 事实上, 实验数据表明, 短暂积累在肝脏中的脂质具有保护作用, 可以防止由小鼠体内的肝毒性硫代乙酰胺和培养细胞中的过氧化氢造成的氧化损伤^[110]. 因此, ER应激条件下脂质的积累也可被视为肝细胞对氧化应激条件的适应性反应^[111], 尽管处于更高级阶段的肝脂肪变性是危险的, 应适当治疗. NAFLD时脂肪肝变性中氧化应激与ER应激的协同作用有待研究.

2.6 肠道微生物与NAFLD 胰腺传统上被认为是一个无菌器官, 长期以来人们一直认为大多数微生物不能在含

有大量蛋白酶的高碱性胰液中存活. 然而, 与正常胰腺组织相比, 使用16S rRNA荧光探针和qPCR发现PDAC患者胰腺内细菌增加了1000倍. 提示胰腺内细菌增加可能与胰腺癌发病相关.

已往认为胰腺不存在微生物, 经过近几年的研究发现胰腺存在自己的微生物群, 且通过鼠实验模型发现得到证实, 并认为这些微生物群在各种胰腺疾病的发病中起到至关重要的作用. 但胰腺的正常菌群组成至今尚未确立. 总之, 人类胰腺含有一个微生物群, 但其群落组成无法区分正常和疾病状态. 现有证据表明, 肠道微生物群的变化决定了生态失调和细菌易位, 然而, 肠道生态失调是否是这种病理状况的原因或影响尚不清楚.

有关NAFPD时的菌群改变到目前为止仍很少研究报告, 大多是与胰腺炎、胰腺癌的胰腺菌群组成和肠道菌群方面改变的研究.

尽管目前尚无肠道菌群与NAFPD相关的直接证据, 但从有关研究证实了肠道菌群在NAFPD发病上的作用^[112]. NAFPD时肠道菌群失调, 由于肠道屏障功能障碍, 造成内毒素血症、大量炎性小体各种细胞因子的释放、先天和适应免疫改变等在NAFPD发病机制上的作用值得深入研究.

3 NAFPD影像诊断现状

组织学和生化测量是评估胰腺脂肪变性的最直接和有效的方法. 与三酰甘油在肝细胞中积聚的肝脏不同, 胰腺脂肪变性在组织学上以脂肪细胞浸润和腺泡和胰岛细胞中的细胞内脂肪沉积为特征. 然而, 由于在尸检中很难获得足够的胰腺标本和快速的自溶, 因此没有使用二分法的组织病理学来定义“脂肪胰腺”. 最近, 一些成像技术, 包括US、CT、MRI和磁共振波谱成像(magnetic resonance spectroscopy, MRS). MRS已被用于检测胰腺脂肪变性. 然而, 对于胰腺脂肪含量的体内定量“金标准”还没有达成共识.

在动物研究中, US检查是唯一适用的影像学检查方法, 因此, 胰腺US诊断具有很高的实用性.

腹部US检查是一种无创、成本较低的NAFPD诊断方法. 在大多数研究中, 使用腹部US诊断NAFPD的标准是胰腺体的回声高于肾脏的回声, 后者在代谢上比肝脏更稳定. 胰腺脂肪变性的主要特征是胰腺内脂肪细胞数量增加, 脂肪细胞的产生可能比三酰甘油渗入肝细胞容易. 脂肪细胞的大小更适合于散射超声波束, 用来形成实质器官的US图像, 而不是细胞内三酰甘油. 这可能是肝脏和胰腺US检查结果不同的原因. 由于胰腺不能在同一声窗内直接与肾脏进行比较, 因此检查人员需要比较肝脏和肾脏之间以及肝脏和胰腺之间的回声差异, 以

获得一个客观的胰腺-肾脏回声对比. 然而, 由于胰腺位于腹膜后间隙, 上覆的肠道气体或肥胖会使胰腺变得模糊. 因此, 腹部US对胰腺的评估高度依赖于操作人员的技能以及机器的质量^[113].

US内镜可以提供整个胰腺的详细图像, 同时实时比较胰腺与相邻器官的回声. 根据胰腺实质和胰管边缘的回声, 利用US内镜对NAFPD强度进行分类的一些分级系统已被报道. 虽然腹部US和US内镜是筛查NAFPD的经济有效的方法, 但它们不能准确地量化胰腺脂肪变性的程度. Lesmana等^[114]共招募162名患者(75名女性和87名男性)进行数据库分析. 43名患者(26.5%)发现胰腺恶性肿瘤, 53名患者(32.7%)发现脂肪性胰腺, 这在胰腺癌患者中很常见. 基于逻辑回归分析, 年龄、性别、糖尿病和慢性胰腺炎等因素均未被发现是胰腺恶性肿瘤的重要危险因素, 其中脂肪性胰腺是胰腺癌的唯一重要危险因素.

结论是胰腺癌患者中NAFPD的患病率很高. 未来的研究可以证明, US内镜是否可以作为早期检测NAPD患者胰腺恶性肿瘤的筛查工具; 还需要一项队列前瞻性研究, 以明确脂肪胰腺和胰腺癌之间的因果关系.

CT的胰腺脂肪变性质量可以用Hounsfield单位进行评估. CT显示, 与脾脏相比, 脂肪胰腺的衰减率有所降低. 然而, CT在NAFPD诊断中的临床价值仍有争议. 一些研究表明, CT对判断胰腺脂肪变性的价值比其他图像低. 为了比较腹部US的回声和客观的Hounsfield单位的CT, Lee等发现, 有或没有NAPFD的个体在临床和生化参数上没有统计学上的显著差异. 腹部US和CT中的这种不一致的发现可能是由于胰腺脂肪组织浸润的分布不均匀, 导致不同的模式, CT的Hounsfield单位差异很大. 相反, Kim等报道了CT时胰腺的衰减与组织学胰腺脂肪分数呈良好的负相关, 认为CT是定量胰腺脂肪含量的可靠方法.

MRI评价, 为了确定胰腺脂肪变性的严重程度, 采用T1W和T2W序列测量脂肪变性面积占总胰腺体积的百分比, 并分为3个等级: 整个胰腺组织的脂肪变性评分为1: 0%-33%, 整个胰腺组织的脂肪变性评分为2: 34%-66%, 整个胰腺组织的脂肪变性评分为3: 67%-100%^[115].

有关胰腺脂肪堆积的研究表明, 脂肪变性的几率随着年龄的增长而增加. 在胰腺退化过程中发现的脂肪积累被认为是导致随着年龄增长脂肪变性发病率增加的原因.

目前, 有强有力的证据表明, MRI和MRS可用于胰腺脂肪变性的检测和量化. 与CT一样, MRI和MRS是非侵入性和可重复性的技术, 用于测量整个胰腺的脂肪含量. MRI是基于脂肪和水之间的信号差异, 而MRS是基

于质子共振频率的差异. MRS测量的胰腺脂肪含量与胰岛内三酰甘油浓度的生化测定有很好的相关性, 考虑到MRS测量的整个胰腺中的脂肪含量是胰岛脂肪含量的一个有用的替代标记物. 然而, MRI和磁共振波谱仍有一些局限性, 如成本高、扫描时间长以及周围内脏脂肪对磁共振化学位移伪影的敏感性等有关等.

评估胰腺脂肪变性的最佳成像技术是MRI. MRI可以通过多种方法测量胰腺脂肪. 三种最常见的方法是相位对相法、Dixon法和光谱空间激发技术. Wong等^[116]使用脂肪水MRI和质子磁共振波谱, 发现香港中国志愿者的脂肪变性患病率约为16%. 在这项研究中, 发现中心性肥胖、高三酰甘油血症和高铁蛋白血症与脂肪胰腺有关. 他们还指出, 患有脂肪性胰腺的人IR增加, 但没有明显的 β 细胞功能障碍. 质子密度脂肪分数(proton density fat fraction, PDFF)技术主要包括基于MRS的PDFF (MRS-PDFF)和基于MRI的PDFF (MRI-PDFF)两大类. 研究提示, MRI-PDFF检测脂肪变的能力优于CAP.

在3.0-T磁共双回声成像是一种常规的临床磁共振序列, 受脂肪定量中T1和T2*弛豫效应的影响. 振成像下, T1和T2*弛豫效应对胰腺脂肪定量的单独影响尚未详细报道. Yuan等^[115]通过3.0-T磁共振双回波成像, 验证T1和T2*弛豫对胰腺脂肪定量的影响, 并探讨简化的校正策略, 以便于临床应用.

Weisbeck等^[117]对来自普通人群的685名健康志愿者分别进行了脂水磁共振和质子磁共振波谱测量. 在无明显饮酒或代谢综合征的受试者中, 90%的受试者的胰腺脂肪含量在1.8%-10.4%之间. 使用正常上限10.4%, 110例(16.1%; 95%CI 13.3%-18.8%)受试者有脂肪胰腺. 在多变量分析中, 高铁蛋白、中心性肥胖和高三酰甘油血症是脂肪性胰腺的独立因素. 同时患有脂肪胰腺和脂肪肝的受试者比单独患有这两种疾病的受试者有更高的HOMA-IR. 调整肝脏脂肪和BMI后, 脂肪胰腺与HOMA- β 无相关性.

最近, 各种MRI和MRS技术被用于测量胰腺脂肪. 不少学者推荐选择基于化学位移的梯度回波MRI技术来测量PDFF, 因为它比传统方法更精确.

4 结论

随着肥胖的流行, NAFPD已成为日益严重的健康问题, 值得进一步关注. 新的研究表明, NAFPD不仅应被视为脂肪的惰性积累, 而且还应被视为糖代谢紊乱的早期标志物.

目前人们对非酒精性肝病的研究刚刚起步, 它对胰腺疾病和系统疾病尤其是与代谢疾病的相关性了解甚少, 有待今后大力开展研究. NAFPD的名称与代谢相关

脂肪性肝病一样, 也存在许多不确切之处, 有待今后研究认识提高的基础上得到合理的修正.

4.1 加强NAFPD发病机制的研究 关于NAFPD还有很多问题尚不清楚. 需要进一步的纵向研究来探索NAFPD的详细机制并验证其临床意义. 未来的研究必须集中于追踪胰腺脂肪变性动态变化中病理生理事件的时间序列, 从而揭示NAFPD在糖尿病和相关代谢紊乱发展中以及癌相关机制中的作用. 当今关于胰腺脂肪变性的研究很少, 其病理生理机制仍不清楚. 许多以前的研究表明, 慢性高脂肪饮食增加了胰腺游离脂肪酸和脂质过氧化, 这与胰腺损伤和激活的胰腺星状细胞合成胶原有关, 并诱导大鼠胰腺细胞的氧化损伤和纤维化^[117,118]. 与大鼠的研究结果相似, 人胰腺中的脂肪积累可能是纤维化的危险因素, 包括急性和慢性炎症.

肠道微生物群是黏膜免疫系统发育和调节的关键. 它在几种生理功能、炎症信号的调节和对感染的保护中起着中心作用. 在健康状态下, 共生体和病原体之间有一个完美的平衡, 微生物群和免疫系统相互作用以维持肠道内环境平衡. 这种平衡的改变被称为生态失调, 它决定了肠道细菌的过度生长, 从而导致肠道屏障的破坏和病原体的系统易位. 人们认为影响胰腺的炎症和肿瘤过程可能与肠道生态失调有关. 越来越多的研究证据证实肠道生态失调与各种胰腺疾病之间存在相关性, 但尚不清楚生态失调是病因还是后果.

肠道微生物群是黏膜先天和适应性免疫系统发育和调节的核心, 通过维持肠道完整性和调节肠道屏障通透性, 在预防病原微生物方面发挥着重要作用. 肠道微生物群、免疫系统和肠上皮屏障之间平衡的破坏导致了一种称为生态失调的病理状态. 近年来, 有几种疾病和功能失调与肠生态失调有关, 包括乳糜泻、炎症性肠病和肠易激综合征以及其他疾病. 以类似的方式, 肠道微生物群可能参与胰腺疾病的发病机制^[112]. 新近几年的研究指出, NAFPD与胰腺的炎症和癌密切相关. 当前的研究认为NAFPD是由于肠道微生物生态失调, 肠道屏障功能障碍引起肠通透性增高(肠漏), 产生细菌过度生长, 内毒素血症, 细菌易位, 先天和适应免疫异常, 大量细胞因子的生成与释放, 造成细胞和机体损伤, 致使疾病发生或加重^[119]. 此外, 一些研究还研究了急性胰腺炎期间炎症模式与微生物群组成之间的关系. 一般来说, 在急性胰腺炎期间, 肠杆菌科和厚壁杆菌科的病原菌增加, 有益的拟杆菌和乳酸杆菌减少. 一项多中心前瞻性临床研究, 结果表明, 厚壁杆菌门(乳酸杆菌目)的致病性肠球菌增加, 而放线菌门(双歧杆菌目)的双歧杆菌减少. 此外, IL-6血清水平直接与肠杆菌科和肠球菌数呈负相关, 与双歧杆菌和梭状芽孢杆菌群XI数成反比. 证

明肠道微生物群改变的程度可以预测胰腺炎的严重程度和系统并发症的发生。肠道微生物生态失调可影响体重和肥胖、组织促炎活性、外周IR等。NAFLD可加重急性胰腺炎的严重程度,可能影响胰腺内分泌和外分泌功能,易患胰腺癌^[120]。

目前尚无肠道微生物引起NAFLD的详细报道,有待今后作更深入的研究。

4.2 搞清NAFLD在糖尿病和相关代谢中的作用 体外和动物研究表明,NAFLD可能通过影响IR和β细胞功能障碍而导致糖代谢紊乱。然而,人类的数据仍然没有定论。迄今为止,支持NAFLD对葡萄糖稳态的长期影响的证据还不充分,关于NAFLD与糖代谢之间的关系还有很多尚不清楚之处。需要进一步的从纵向研究来探索NAFLD的详细机制并验证其临床意义^[120]。相比之下,过去大多数关于NAFLD的研究仅仅集中在一个时间点上的胰腺脂肪含量,忽略了个体脂敏感性程度的影响。未来的研究必须集中于追踪胰腺脂肪变性动态变化中病理生理事件的时间序列,从而揭示NAFLD在糖尿病和相关代谢紊乱发展中的作用。

4.3 脂肪代谢-β细胞功能与NAFLD 饱和脂肪酸(saturated fatty acid, SFA)与不良健康影响有关,包括棕榈酸、肉豆蔻酸和硬脂酸。棕榈酸是人体内最常见的饱和脂肪酸。另一方面,不饱和脂肪酸(unsaturated fatty acid, UFA)一般与预防β细胞凋亡、调节血浆葡萄糖浓度、提高胰岛素敏感性等保护作用有关,可分为单不饱和脂肪酸(monounsaturated fatty acids, MUFAs)和多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFAs)。

SFA与细胞凋亡有广泛的关系,这与包括T2DM在内的几种代谢疾病有关,特别是细胞凋亡增加引起的β细胞质量下降与棕榈酸有关。棕榈酸引发的脂肪毒性影响β细胞对细胞外葡萄糖的反应,导致胰岛素原的积聚和ER应激,从而导致机体能量代谢失衡。另一方面,棕榈油酸和油酸等UFA可以逆转或防止过量SFA造成的损害。MUFAs已经证明可以控制β细胞参数,如葡萄糖刺激胰岛素分泌和胰岛素含量。此外,控制性补充PUFAs可优化血浆胆固醇和三酰甘油水平,提高胰岛素敏感性。考虑到新生脂肪生成是棕榈酸盐的一个重要来源,这可能会导致T2DM患者的健康和改善饮食治疗的发展。进一步的研究需要确认UFAs在疾病中的治疗作用。尽管如此,证据明确表明,饮食方法,而不是药理学,可以改善并可能阻止T2DM和其他代谢疾病的发展^[121]。

证据表明,营养环境通过改变β细胞表观基因组影响糖尿病风险。从这个角度来看,需要解决一些问题。首先,尽管高脂血症和β细胞补偿之间的因果关系在多年前就已被假定,但尚未对其潜在机制进行彻底的分

析。应用非靶向脂源性方法在血浆样本和与人类和啮齿动物β细胞补偿相关的胰岛中识别脂质种类,并结合阐明控制β细胞增殖的脂质信号的研究,可能有助于解决这一问题。其次,尽管在β细胞中加入了多种途径,包括LKB1/AMPK/MTOR、碳水化合物反应元件结合蛋白和Ca²⁺信号,并参与了葡萄糖诱导的增殖,但将这些信号与胰岛素需求驱动信号(如ER应激)以及IR诱导因子,如丝氨酸蛋白酶抑制剂整合在一起的统一假设。最后,需要利用这些途径的知识及其与β细胞表观基因组的相互作用,寻找新的途径来增强β细胞补偿,以预防或延缓糖尿病的发生^[122]。

4.4 做好无创影像诊断 目前US技术在脂肪变定量检测中的主要进展是受控衰减参数(controlled attenuation parameter, CAP)。超声波在脂肪变的肝实质传播过程中,会出现显著的衰减,而且脂肪变越严重,这种声波衰减越显著。因此,检测超声波的衰减值,根据物理学原理就可以计算出肝脂肪变的程度,这就是CAP建立的基本原理。由于研究人群的差异,各个队列得到的CAP诊断界值并不完全一样,各指南目前也尚未推荐一个公认的诊断界值。目前尚无大系列NAFLD CAP的检查分析报告,需要加强这一方面的检查工作,力求早日得到统一诊断标准。

评估胰腺脂肪变性的最佳成像技术是MRI。磁共振PDFF可见基于磁共振的肝脏脂肪定量检测技术其准确性仅次于作为金标准的病理学。目前需要积累更多的检查数据。

磁共振弹性成像(magnetic resonance elastography, MRE)是一种新近出现的纤维化无创诊断技术。MRE检查不会受到肥胖、腹水和间位结肠的限制,不受操作者影响,而且可以观察整个肝脏、胰腺及其他腹腔脏器的情况。由于MRE也是测量的胰腺硬度,因此也会受到胰腺炎症的影响,研究显示MRE值与炎症活动度显著相关。目前MRI-PDFF的诊断尚未普遍开展,需要积累更多检查及时总结经验。

4.5 加强NAFLD的防治 尽管目前对NAFLD的治疗研究不多,但饮食和运动是NAFLD防治的中心环节,并得到一致的共识。有关饮食制度应结合各地区和民族的生活习惯加以分配,不能千篇一律,以达到能量总要求为标准。运动也应量力而行,结合各自的身体状况选择切实可行的运动方式,不管采取何种形式以有氧运动为准则,避免剧烈运动和疲劳。

药物治疗上目前无重大进展。针对微生物为基础的治疗当前集中在益生菌的治疗上。可显著减少氧化应激和细胞因子的产生,改善患者的胰腺功能。一个潜在的机制是益生菌改变肠道微生物群的组成,从而减少生态

失调、肠道通透性、细菌移位、内毒素血症,从而改善NAFPD。但缺乏大系列临床对照研究加以验证。并期待开发新的益生菌菌株和相关产品出现。靶向炎症治疗包括虾青素、亚麻子油、石榴、槲皮素、水甘油吐啉等值得进一步研究和开发应用。

近年提出GLP-1受体激动剂治疗糖尿病和NAFPD有新的进展。当肠促胰岛素激素-GLP-1随后被证明在对营养摄入的反应中占胰岛素分泌的70%时,其作为T2DM治疗靶点的潜力得以实现^[123]。

研究证实GLP-1不仅可降低血糖,还具有减肥和降低心血管风险作用。目前,全球范围内已经上市的GLP-1激动剂有7种,据2017年销售统计来看,以利拉鲁肽和杜拉鲁肽销售最多,分别占销售量的56.4%和20.3%。值得开发和进一步研究^[124,125]。

胰纤维化是NAFPD的重要病理结局,因此,一直不能放松对纤维化的治疗。过去常用的抗氧化剂可以使用,但疗效并不确切。新近降低胰腺星状细胞(pancreatic stellate cells, PSC)增殖与活化,目前正在研究或应用的药物有:索拉非尼、沙格雷、人类骨髓间充质干细胞(bone marrow stromal cell, BMSC)。BMSC通过细胞间的接触抑制Toll样受体4/NF- κ B通路而抑制PSC活化和增殖。

基因治疗的疗效也不确切,目前研究和使用的较多的是病毒性载体,占全部载体70%以上。但也缺乏大数据临床对照研究,许多问题有待进一步研究。

随着对胰纤维化机制的认识深入,越来越多纤维化起始阶段和进展阶段的调节基因将被逐渐发现。胰纤维化过程是一个复杂动态多基因参与的过程,已经发现针对不同环节靶点基因调控可以呈现出协同效应,所以在将来,应大力加强胰纤维化基因治疗的研究,逐步实现胰纤维化逆转、结构重建和恢复正常的最终治疗目的。相信在不久的将来,基因治疗将为胰纤维化的治疗提供新的治疗策略。

总之,随着NAFPD研究的深入,对NAFPD认识的提高,这为全面开展对NAFPD的研究打下了基础。NAFPD从目前流行病学资料来看,是一种常见病、多发病,初步认为它是代谢综合征的组成部分,但它对人类健康与疾病的影响的了解相差甚远,因此,为了人类健康,全面开展NAFPD的研究刻不容缓,今后需要我们加强从基础到临床作全方位、多学科深入地开展研究,期待不久的将来能在NAFPD的防治上有新的突破。

5 参考文献

- 1 Fujii M, Ohno Y, Yamada M, Kamada Y, Miyoshi E. Impact of fatty pancreas and lifestyle on the development of subclinical chronic pancreatitis in healthy people undergoing a medical checkup. *Environ Health Prev Med* 2019; 24: 10 [PMID: 30732577 DOI: 10.1186/s12199-019-0763-2]

- 2 Khoury T, Asombang AW, Berzin TM, Cohen J, Pleskow DK, Mizrahi M. The Clinical Implications of Fatty Pancreas: A Concise Review. *Dig Dis Sci* 2017; 62: 2658-2667 [PMID: 28791556 DOI: 10.1007/s10620-017-4700-1]
- 3 Lee JS, Kim SH, Jun DW, Han JH, Jang EC, Park JY, Son BK, Kim SH, Jo YJ, Park YS, Kim YS. Clinical implications of fatty pancreas: correlations between fatty pancreas and metabolic syndrome. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1869-1875 [PMID: 19370785 DOI: 10.3748/wjg.15.1869]
- 4 Weng S, Zhou J, Chen X, Sun Y, Mao Z, Chai K. Prevalence and factors associated with nonalcoholic fatty pancreas disease and its severity in China. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e11293 [PMID: 29953011 DOI: 10.1097/MD.00000000000011293]
- 5 Wang D, Yu XP, Xiao WM, Jiao XP, Wu J, Teng DL, Wu KY, Zhang M, Zhu QT, Liu XN, Ding YB, Lu GT. Prevalence and clinical characteristics of fatty pancreas in Yangzhou, China: A cross-sectional study. *Pancreatology* 2018; 18: 263-268 [PMID: 29477252 DOI: 10.1016/j.pan.2018.02.004]
- 6 Yu TY, Wang CY. Impact of non-alcoholic fatty pancreas disease on glucose metabolism. *J Diabetes Investig* 2017; 8: 735-747 [PMID: 28371475 DOI: 10.1111/jdi.12665]
- 7 Pham YH, Bingham BA, Bell CS, Greenfield SA, John SD, Robinson LH, Eissa MA. Prevalence of Pancreatic Steatosis at a Pediatric Tertiary Care Center. *South Med J* 2016; 109: 196-198 [PMID: 26954660 DOI: 10.14423/SMJ.0000000000000432]
- 8 Singh RG, Yoon HD, Wu LM, Lu J, Plank LD, Petrov MS. Ectopic fat accumulation in the pancreas and its clinical relevance: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Metabolism* 2017; 69: 1-13 [PMID: 28285638 DOI: 10.1016/j.metabol.2016.12.012]
- 9 Lesmana CR, Pakasi LS, Inggriani S, Aidawati ML, Lesmana LA. Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Pancreas Disease (NAFPD) and its risk factors among adult medical check-up patients in a private hospital: a large cross sectional study. *BMC Gastroenterol* 2015; 15: 174 [PMID: 26652175 DOI: 10.1186/s12876-015-0404-1]
- 10 Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA* 2014; 311: 806-814 [PMID: 24570244 DOI: 10.1001/jama.2014.732]
- 11 Kredel LI, Siegmund B. Adipose-tissue and intestinal inflammation - visceral obesity and creeping fat. *Front Immunol* 2014; 5: 462 [PMID: 25309544 DOI: 10.3389/fimmu.2014.00462]
- 12 Schlesinger S, Aleksandrova K, Pischon T, Fedirko V, Jenab M, Trepo E, Boffetta P, Dahm CC, Overvad K, Tjønneland A, Halkjær J, Fagherazzi G, Boutron-Ruault MC, Carbonnel F, Kaaks R, Lukanova A, Boeing H, Trichopoulou A, Bamia C, Lagiou P, Palli D, Grioni S, Panico S, Tumino R, Vineis P, Bueno-de-Mesquita HB, van den Berg S, Peeters PH, Braaten T, Weiderpass E, Quirós JR, Travier N, Sánchez MJ, Navarro C, Barricarte A, Dorronsoro M, Lindkvist B, Regner S, Werner M, Sund M, Khaw KT, Wareham N, Travis RC, Norat T, Wark PA, Riboli E, Nöthlings U. Abdominal obesity, weight gain during adulthood and risk of liver and biliary tract cancer in a European cohort. *Int J Cancer* 2013; 132: 645-657 [PMID: 22618881 DOI: 10.1002/ijc.27645]
- 13 WHO. Controlling the global obesity epidemic, 2003. Available from URL: <http://www.who.int/nutrition/topics/obesity/en/>
- 14 WHO. Obesity and overweight, 2015. Available from: URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
- 15 Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, Mullany EC, Biryukov S, Abbafati C, Abera SF, Abraham JP, Abu-Rmeileh NM, Achoki T, AlBuhairan FS,

- Alemu ZA, Alfonso R, Ali MK, Ali R, Guzman NA, Ammar W, Anwari P, Banerjee A, Barquera S, Basu S, Bennett DA, Bhutta Z, Blore J, Cabral N, Nonato IC, Chang JC, Chowdhury R, Courville KJ, Criqui MH, Cundiff DK, Dabhadkar KC, Dandona L, Davis A, Dayama A, Dharmaratne SD, Ding EL, Durrani AM, Esteghamati A, Farzadfar F, Fay DF, Feigin VL, Flaxman A, Forouzanfar MH, Goto A, Green MA, Gupta R, Hafezi-Nejad N, Hankey GJ, Harewood HC, Havmoeller R, Hay S, Hernandez L, Husseini A, Idrisov BT, Ikeda N, Islami F, Jahangir E, Jassal SK, Jee SH, Jeffreys M, Jonas JB, Kabagambe EK, Khalifa SE, Kengne AP, Khader YS, Khang YH, Kim D, Kimokoti RW, Kinge JM, Kokubo Y, Kosen S, Kwan G, Lai T, Leinsalu M, Li Y, Liang X, Liu S, Logroscino G, Lotufo PA, Lu Y, Ma J, Mainoo NK, Mensah GA, Merriman TR, Mokdad AH, Moschandreas J, Naghavi M, Naheed A, Nand D, Narayan KM, Nelson EL, Neuhauser ML, Nisar MI, Ohkubo T, Oti SO, Pedroza A, Prabhakaran D, Roy N, Sampson U, Seo H, Sepanlou SG, Shibuya K, Shiri R, Shiu I, Singh GM, Singh JA, Skirbekk V, Stapelberg NJ, Sturua L, Sykes BL, Tobias M, Tran BX, Trasande L, Toyoshima H, van de Vijver S, Vasankari TJ, Veerman JL, Velasquez-Melendez G, Vlassov VV, Vollset SE, Vos T, Wang C, Wang X, Weiderpass E, Werdecker A, Wright JL, Yang YC, Yatsuya H, Yoon J, Yoon SJ, Zhao Y, Zhou M, Zhu S, Lopez AD, Murray CJ, Gakidou E. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014; 384: 766-781 [PMID: 24880830 DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8]
- 16 Bonora E. The metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Ann Med* 2006; 38: 64-80 [PMID: 16448990 DOI: 10.1080/07853890500401234]
- 17 Tariq H, Nayudu S, Akella S, Glandt M, Chilimuri S. Non-Alcoholic Fatty Pancreatic Disease: A Review of Literature. *Gastroenterology Res* 2016; 9: 87-91 [PMID: 28058076 DOI: 10.14740/gr731w]
- 18 Catanzaro R, Cuffari B, Italia A, Marotta F. Exploring the metabolic syndrome: Nonalcoholic fatty pancreas disease. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 7660-7675 [PMID: 27678349 DOI: 10.3748/wjg.v22.i34.7660]
- 19 Staaf J, Labmayr V, Paulmichl K, Manell H, Cen J, Ciba I, Dahlbom M, Roomp K, Anderwald CH, Meissnitzer M, Schneider R, Forslund A, Widhalm K, Bergquist J, Ahlström H, Bergsten P, Weghuber D, Kullberg J. Pancreatic Fat Is Associated With Metabolic Syndrome and Visceral Fat but Not Beta-Cell Function or Body Mass Index in Pediatric Obesity. *Pancreas* 2017; 46: 358-365 [PMID: 27941426 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000771]
- 20 Singh RG, Yoon HD, Poppitt SD, Plank LD, Petrov MS. Ectopic fat accumulation in the pancreas and its biomarkers: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2017; 33 [PMID: 28730683 DOI: 10.1002/dmrr.2918]
- 21 Fraulob JC, Ogg-Diamantino R, Fernandes-Santos C, AguilaMB, Mandarim-de-Lacerda CA. A mouse model of metabolic syndrome: insulin resistance, fatty liver and non-alcoholic fatty pancreas disease (NAFPD) in C57BL/6 mice fed a high fat diet. *J Clin Biochem Nutr* 2010; 46: 212-223 [PMID: 20490316 DOI: 10.3164/jcbn.09-83]
- 22 Rossi AP, Fantin F, Zamboni GA, Mazzali G, Zoico E, Bambace C, Antonioli A, Pozzi Mucelli R, Zamboni M. Effect of moderate weight loss on hepatic, pancreatic and visceral lipids in obese subjects. *Nutr Diabetes* 2012; 2: e32 [PMID: 23449531 DOI: 10.1038/nutd.2012.5]
- 23 Malli A, Li F, Conwell DL, Cruz-Monserrate Z, Hussan H, Krishna SG. The Burden of Systemic Adiposity on Pancreatic Disease: Acute Pancreatitis, Non-Alcoholic Fatty Pancreas Disease, and Pancreatic Cancer. *JOP* 2017; 18: 365-368 [PMID: 29491829]
- 24 Zhou J, Li ML, Zhang DD, Lin HY, Dai XH, Sun XL, Li JT, Song LY, Peng H, Wen MM. The correlation between pancreatic steatosis and metabolic syndrome in a Chinese population. *Pancreatol* 2016; 16: 578-583 [PMID: 27050733 DOI: 10.1016/j.pan.2016.03.008]
- 25 Sandini M, Bernasconi DP, Fior D, Molinelli M, Ippolito D, Nespoli L, Caccialanza R, Gianotti L. A high visceral adipose tissue-to-skeletal muscle ratio as a determinant of major complications after pancreatoduodenectomy for cancer. *Nutrition* 2016; 32: 1231-1237 [PMID: 27261062 DOI: 10.1016/j.nut.2016.04.002]
- 26 Sturk A, van Deventer SJ, Wortel CH, Levels JH, ten Cate JW, Büller HR, Sanders GT. Detection and clinical relevance of human endotoxemia. *Z Med Lab Diagn* 1990; 31: 147-158 [PMID: 2368470 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.05.012]
- 27 Yazıcı D, Sezer H. Insulin Resistance, Obesity and Lipotoxicity. *Adv Exp Med Biol* 2017; 960: 277-304 [PMID: 28585204 DOI: 10.1007/978-3-319-48382-5_12]
- 28 Hannukainen JC, Borra R, Linderborg K, Kallio H, Kiss J, Lepomäki V, Kalliokoski KK, Kujala UM, Kaprio J, Heinonen OJ, Komu M, Parkkola R, Ahotupa M, Lehtimäki T, Huupponen R, Iozzo P, Nuutila P. Liver and pancreatic fat content and metabolism in healthy monozygotic twins with discordant physical activity. *J Hepatol* 2011; 54: 545-552 [PMID: 21112658 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.07.029]
- 29 Della Corte C, Mosca A, Majo F, Lucidi V, Panera N, Giglioni E, Monti L, Stronati L, Alisi A, Nobili V. Nonalcoholic fatty pancreas disease and Nonalcoholic fatty liver disease: more than ectopic fat. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; 83: 656-662 [PMID: 26201937 DOI: 10.1111/cen.12862]
- 30 van der Zijl NJ, Goossens GH, Moors CC, van Raalte DH, Muskiet MH, Pouwels PJ, Blaak EE, Diamant M. Ectopic fat storage in the pancreas, liver, and abdominal fat depots: impact on β -cell function in individuals with impaired glucose metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 459-467 [PMID: 21084401 DOI: 10.1210/jc.2010-1722]
- 31 Lê KA, Ventura EE, Fisher JQ, Davis JN, Weigensberg MJ, Punyanitya M, Hu HH, Nayak KS, Goran MI. Ethnic differences in pancreatic fat accumulation and its relationship with other fat depots and inflammatory markers. *Diabetes Care* 2011; 34: 485-490 [PMID: 21270204 DOI: 10.2337/dc10-0760]
- 32 Rossi AP, Fantin F, Zamboni GA, Mazzali G, Rinaldi CA, Del Giglio M, Di Francesco V, Barillari M, Pozzi Mucelli R, Zamboni M. Predictors of ectopic fat accumulation in liver and pancreas in obese men and women. *Obesity (Silver Spring)* 2011; 19: 1747-1754 [PMID: 21593811 DOI: 10.1038/oby.2011.114]
- 33 Poitout V, Amyot J, Semache M, Zarrouki B, Hagman D, Fontès G. Glucolipotoxicity of the pancreatic beta cell. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1801: 289-298 [PMID: 19715772 DOI: 10.1016/j.bbalip.2009.08.006]
- 34 Heni M, Machann J, Staiger H, Schwenzer NF, Peter A, Schick F, Claussen CD, Stefan N, Häring HU, Fritsche A. Pancreatic fat is negatively associated with insulin secretion in individuals with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance: a nuclear magnetic resonance study. *Diabetes Metab Res Rev* 2010; 26: 200-205 [PMID: 20225188 DOI: 10.1002/dmrr.1073]
- 35 Lê KA, Ventura EE, Fisher JQ, Davis JN, Weigensberg MJ, Punyanitya M, Hu HH, Nayak KS, Goran MI. Ethnic differences in pancreatic fat accumulation and its relationship with other fat depots and inflammatory markers. *Diabetes Care* 2011; 34: 485-490 [PMID: 21270204 DOI: 10.2337/dc10-0760]
- 36 Begovatz P, Koliaki C, Weber K, Strassburger K, Nowotny B, Nowotny P, Müssig K, Bunke J, Pacini G, Szendrodi J, Roden

- M. Pancreatic adipose tissue infiltration, parenchymal steatosis and beta cell function in humans. *Diabetologia* 2015; 58: 1646-1655 [PMID: 25740696 DOI: 10.1007/s00125-015-3544-5]
- 37 van Raalte DH, van der Zijl NJ, Diamant M. Pancreatic steatosis in humans: cause or marker of lipotoxicity? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010; 13: 478-485 [PMID: 20489606 DOI: 10.1097/MCO.0b013e32833aa1ef]
 - 38 Fan J, Krautkramer KA, Feldman JL, Denu JM. Metabolic regulation of histone post-translational modifications. *ACS Chem Biol* 2015; 10: 95-108 [PMID: 25562692 DOI: 10.1021/cb500846u]
 - 39 Janke R, Dodson AE, Rine J. Metabolism and epigenetics. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2015; 31: 473-496 [PMID: 26359776 DOI: 10.1146/annurev-cellbio-100814-125544]
 - 40 Su X, Wellen KE, Rabinowitz JD. Metabolic control of methylation and acetylation. *Curr Opin Chem Biol* 2016; 30: 52-60 [PMID: 26629854 DOI: 10.1016/j.cbpa.2015.10.030]
 - 41 Moullé VS, Ghislain J, Poitout V. Nutrient regulation of pancreatic β -cell proliferation. *Biochimie* 2017; 143: 10-17 [PMID: 28987628 DOI: 10.1016/j.biochi.2017.09.017]
 - 42 Zhou JX, Dhawan S, Fu H, Snyder E, Bottino R, Kundu S, Kim SK, Bhushan A. Combined modulation of polycomb and trithorax genes rejuvenates β cell replication. *J Clin Invest* 2013; 123: 4849-4858 [PMID: 24216481 DOI: 10.1172/JCI69468]
 - 43 Zeng N, Yang KT, Bayan JA, He L, Aggarwal R, Stiles JW, Hou X, Medina V, Abad D, Palian BM, Al-Abdullah I, Kandeel F, Johnson DL, Stiles BL. PTEN controls β -cell regeneration in aged mice by regulating cell cycle inhibitor p16ink4a. *Aging Cell* 2013; 12: 1000-1011 [PMID: 23826727 DOI: 10.1111/ace.12132]
 - 44 Yang Z, Zhang Q, Lu Q, Jia Z, Chen P, Ma K, Wang W, Zhou C. ISL-1 promotes pancreatic islet cell proliferation by forming an ISL-1/Set7/9/PDX-1 complex. *Cell Cycle* 2015; 14: 3820-3829 [PMID: 26176407 DOI: 10.1080/15384101.2015.1069926]
 - 45 Avrahami D, Li C, Zhang J, Schug J, Avrahami R, Rao S, Stadler MB, Burger L, Schübeler D, Glaser B, Kaestner KH. Aging-Dependent Demethylation of Regulatory Elements Correlates with Chromatin State and Improved β Cell Function. *Cell Metab* 2015; 22: 619-632 [PMID: 26321660 DOI: 10.1016/j.cmet.2015.07.025]
 - 46 Dhawan S, Tschén SI, Zeng C, Guo T, Hebrok M, Matveyenko A, Bhushan A. DNA methylation directs functional maturation of pancreatic β cells. *J Clin Invest* 2015; 125: 2851-2860 [PMID: 26098213 DOI: 10.1172/JCI79956]
 - 47 Khan S, Jena GB. Protective role of sodium butyrate, a HDAC inhibitor on beta-cell proliferation, function and glucose homeostasis through modulation of p38/ERK MAPK and apoptotic pathways: study in juvenile diabetic rat. *Chem Biol Interact* 2014; 213: 1-12 [PMID: 24530320 DOI: 10.1016/j.cbi.2014.02.001]
 - 48 Bastien-Dionne PO, Valenti L, Kon N, Gu W, Buteau J. Glucagon-like peptide 1 inhibits the sirtuin deacetylase SirT1 to stimulate pancreatic β -cell mass expansion. *Diabetes* 2011; 60: 3217-3222 [PMID: 22013015 DOI: 10.2337/db11-0101]
 - 49 Ishikawa K, Tsunekawa S, Ikeniwa M, Izumoto T, Iida A, Ogata H, Uenishi E, Seino Y, Ozaki N, Sugimura Y, Hamada Y, Kuroda A, Shinjo K, Kondo Y, Oiso Y. Long-term pancreatic beta cell exposure to high levels of glucose but not palmitate induces DNA methylation within the insulin gene promoter and represses transcriptional activity. *PLoS One* 2015; 10: e0115350 [PMID: 25658116 DOI: 10.1371/journal.pone.0115350]
 - 50 Zhang H, Li W, Wang Q, Wang X, Li F, Zhang C, Wu L, Long H, Liu Y, Li X, Luo M, Li G, Ning G. Glucose-mediated repression of menin promotes pancreatic β -cell proliferation. *Endocrinology* 2012; 153: 602-611 [PMID: 22166975 DOI: 10.1210/en.2011-1460]
 - 51 van Abeelen AF, Elias SG, Bossuyt PM, Grobbee DE, van der Schouw YT, Roseboom TJ, Uiterwaal CS. Famine exposure in the young and the risk of type 2 diabetes in adulthood. *Diabetes* 2012; 61: 2255-2260 [PMID: 22648386 DOI: 10.2337/db11-1559]
 - 52 Yokomizo H, Inoguchi T, Sonoda N, Sakaki Y, Maeda Y, Inoue T, Hirata E, Takei R, Ikeda N, Fujii M, Fukuda K, Sasaki H, Takayanagi R. Maternal high-fat diet induces insulin resistance and deterioration of pancreatic β -cell function in adult offspring with sex differences in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2014; 306: E1163-E1175 [PMID: 24691028 DOI: 10.1152/ajpendo.00688.2013]
 - 53 Portha B, Giroix MH, Tourrel-Cuzin C, Le-Stunff H, Movassat J. The GK rat: a prototype for the study of non-overweight type 2 diabetes. *Methods Mol Biol* 2012; 933: 125-159 [PMID: 22893405 DOI: 10.1007/978-1-62703-068-7_9]
 - 54 Ng SF, Lin RC, Laybutt DR, Barres R, Owens JA, Morris MJ. Chronic high-fat diet in fathers programs β -cell dysfunction in female rat offspring. *Nature* 2010; 467: 963-966 [PMID: 20962845 DOI: 10.1038/nature09491]
 - 55 Neureiter D, Jäger T, Ocker M, Kiesslich T. Epigenetics and pancreatic cancer: pathophysiology and novel treatment aspects. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 7830-7848 [PMID: 24976721 DOI: 10.3748/wjg.v20.i24.7830]
 - 56 Jansen RJ, Robinson DP, Stolzenberg-Solomon RZ, Bamlet WR, de Andrade M, Oberg AL, Hammer TJ, Rabe KG, Anderson KE, Olson JE, Sinha R, Petersen GM. Fruit and vegetable consumption is inversely associated with having pancreatic cancer. *Cancer Causes Control* 2011; 22: 1613-1625 [PMID: 21915615 DOI: 10.1007/s10552-011-9838-0]
 - 57 De Jesus DF, Kulkarni RN. Epigenetic modifiers of islet function and mass. *Trends Endocrinol Metab* 2014; 25: 628-636 [PMID: 25246382 DOI: 10.1016/j.tem.2014.08.006]
 - 58 Thompson MJ, Rubbi L, Dawson DW, Donahue TR, Pellegrini M. Pancreatic cancer patient survival correlates with DNA methylation of pancreas development genes. *PLoS One* 2015; 10: e0128814 [PMID: 26039411 DOI: 10.1371/journal.pone.0128814]
 - 59 De S, Shaknovich R, Riester M, Elemento O, Geng H, Kormaksson M, Jiang Y, Woolcock B, Nathalie Johnson N, Polo JM, Cerchietti L, Gascoyne RD, Melnick A, Michor F. Aberration in DNA methylation in B-cell lymphomas has a complex origin and increases with disease severity. *PLoS genetics* 2013; 9: e1003137 [PMID: 23326238 DOI: 10.1371/journal.pgen.1003137]
 - 60 Hong SM, Park JY, Hruban RH, Goggins M. Molecular signatures of pancreatic cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2011; 135: 716-727 [PMID: 21631264 DOI: 10.1043/2010-0566-RA.1]
 - 61 Nones K, Waddell N, Song S, Patch AM, Miller D, Johns A, Wu J, Kassahn KS, Wood D, Bailey P, Fink L, Manning S, Christ AN, Nourse C, Kazakoff S, Taylor D, Leonard C, Chang DK, Jones MD, Thomas M, Watson C, Pinese M, Cowley M, Rooman I, Pajic M; APGI, Butturini G, Malpaga A, Corbo V, Crippa S, Falconi M, Zamboni G, Castelli P, Lawlor RT, Gill AJ, Scarpa A, Pearson JV, Biankin AV, Grimmond SM. Genome-wide DNA methylation patterns in pancreatic ductal adenocarcinoma reveal epigenetic deregulation of SLIT-ROBO, IGA2 and MET signaling. *Int J Cancer* 2014; 135: 1110-1118 [PMID: 24500968 DOI: 10.1002/ijc.28765]
 - 62 Quilichini E, Haumaitre C. Implication of epigenetics in pancreas development and disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015; 29: 883-898 [PMID: 26696517 DOI: 10.1016/j.beem.2015.10.010]
 - 63 Golson ML, Kaestner KH. Epigenetics in formation, function, and failure of the endocrine pancreas. *Mol Metab* 2017; 6: 1066-

- 1076 [PMID: 28951829 DOI: 10.1016/j.molmet.2017.05.015]
- 64 Ghorbani Z, Hekmatdoost A, Zinab HE, Farrokhzad S, Rahimi R, Malekzadeh R, Pourshams A. Dietary food groups intake and cooking methods associations with pancreatic cancer: a case-control study. *Indian J Gastroenterol* 2015; 34: 225-232 [PMID: 26063308 DOI: 10.1007/s12664-015-0573-4]
- 65 Deutsch M, Rewers AB, Redgate S, Fisher ER, Boggs SS. Intracerebral ventricular infusion of 5-iodo-2-deoxyuridine (IUDR) as a radiosensitizer in the treatment of a rat glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 85-87 [PMID: 2380099 DOI: 10.1038/nrm3611]
- 66 Park JY, Helm J, Coppola D, Kim D, Malafa M, Kim SJ. MicroRNAs in pancreatic ductal adenocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 817-827 [PMID: 21412491 DOI: 10.3748/wjg.v17.i7.817]
- 67 Cooper MD, Moticka EJ. Cellular immune responses during gonococcal and meningococcal infections. *Clin Microbiol Rev* 1989; 2 Suppl: S29-S34 [PMID: 2497960 DOI: 10.1097/SLA.0000000000000814]
- 68 Neureiter D, Jäger T, Ocker M, Kiesslich T. Epigenetics and pancreatic cancer: pathophysiology and novel treatment aspects. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 7830-7848 [PMID: 24976721 DOI: 10.3748/wjg.v20.i24.7830]
- 69 Koutsounas I, Giaginis C, Patsouris E, Theocharis S. Current evidence for histone deacetylase inhibitors in pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 813-828 [PMID: 23430136 DOI: 10.3748/wjg.v19.i6.813]
- 70 Rachagani S, Macha MA, Menning MS, Dey P, Pai P, Smith LM, Mo YY, Batra SK. Changes in microRNA (miRNA) expression during pancreatic cancer development and progression in a genetically engineered KrasG12D;Pdx1-Cre mouse (KC) model. *Oncotarget* 2015; 6: 40295-40309 [PMID: 26516699 DOI: 10.18632/oncotarget.5641]
- 71 Macha MA, Seshacharyulu P, Krishn SR, Pai P, Rachagani S, Jain M, Batra SK. MicroRNAs (miRNAs) as biomarker(s) for prognosis and diagnosis of gastrointestinal (GI) cancers. *Curr Pharm Des* 2014; 20: 5287-5297 [PMID: 24479799 DOI: 10.2174/1381612820666140128213117]
- 72 Radosavljević B. [Presence of biotypes of "Streptococcus mutans group" in the mouth of Belgrade children]. *Stomatol Glas Srb* 1989; 36: 19-23 [PMID: 2489989 DOI: 10.1155/2014/386561]
- 73 Eng J, Pradhan GN, Sabanathan S, Mearns AJ. Malignant melanoma metastatic to the esophagus. *Ann Thorac Surg* 1989; 48: 287-288 [PMID: 2669651 DOI: 10.1016/j.beem.2015.10.010]
- 74 Nones K, Waddell N, Song S, Patch AM, Miller D, Johns A, Wu J, Kassahn KS, Wood D, Bailey P, Fink L, Manning S, Christ AN, Nourse C, Kazakoff S, Taylor D, Leonard C, Chang DK, Jones MD, Thomas M, Watson C, Pinese M, Cowley M, Rooman I, Pajic M; APCI, Butturini G, Malpaga A, Corbo V, Crippa S, Falconi M, Zamboni G, Castelli P, Lawlor RT, Gill AJ, Scarpa A, Pearson JV, Biankin AV, Grimmond SM. Genome-wide DNA methylation patterns in pancreatic ductal adenocarcinoma reveal epigenetic deregulation of SLIT-ROBO, ITGA2 and MET signaling. *Int J Cancer* 2014; 135: 1110-1118 [PMID: 24500968 DOI: 10.1002/ijc.28765]
- 75 Qiu MT, Hu JW, Yin R, Xu L. Long noncoding RNA: an emerging paradigm of cancer research. *Tumour Biol* 2013; 34: 613-620 [PMID: 23359273 DOI: 10.1007/s13277-013-0658-6]
- 76 Pang EJ, Yang R, Fu XB, Liu YF. Overexpression of long non-coding RNA MALAT1 is correlated with clinical progression and unfavorable prognosis in pancreatic cancer. *Tumour Biol* 2015; 36: 2403-2407 [PMID: 25481511 DOI: 10.1007/s13277-014-2850-8]
- 77 Jiao F, Hu H, Han T, Yuan C, Wang L, Jin Z, Guo Z, Wang L. Long noncoding RNA MALAT-1 enhances stem cell-like phenotypes in pancreatic cancer cells. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 6677-6693 [PMID: 25811929 DOI: 10.3390/ijms16046677]
- 78 Yu X, Zheng H, Chan MT, Wu WK. HULC: an oncogenic long non-coding RNA in human cancer. *J Cell Mol Med* 2017; 21: 410-417 [PMID: 27781386 DOI: 10.1111/jcmm.12956]
- 79 Cheng Y, Jutooru I, Chadalapaka G, Corton JC, Safe S. The long non-coding RNA HOTTIP enhances pancreatic cancer cell proliferation, survival and migration. *Oncotarget* 2015; 6: 10840-10852 [PMID: 25912306 DOI: 10.18632/oncotarget.3450]
- 80 Beckedorff FC, Amaral MS, Deocesano-Pereira C, Verjovski-Almeida S. Long non-coding RNAs and their implications in cancer epigenetics. *Biosci Rep* 2013; 33: e00061 [PMID: 23875687 DOI: 10.1042/BSR20130054]
- 81 Peng W, Gao W, Feng J. Long noncoding RNA HULC is a novel biomarker of poor prognosis in patients with pancreatic cancer. *Med Oncol* 2014; 31: 346 [PMID: 25412939 DOI: 10.1007/s12032-014-0346-4]
- 82 Takahashi M, Hori M, Ishigamori R, Mutoh M, Imai T, Nakagama H. Fatty pancreas: A possible risk factor for pancreatic cancer in animals and humans. *Cancer Sci* 2018; 109: 3013-3023 [PMID: 30099827 DOI: 10.1111/cas.13766]
- 83 Eslam M, Valenti L, Romeo S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: Clinical impact. *J Hepatol* 2018; 68: 268-279 [PMID: 29122391 DOI: 10.1016/j.jhep.2017.09.003]
- 84 Salameh H, Hanayneh MA, Masadeh M, Naseemuddin M, Matin T, Erwin A, Singal AK. PNPLA3 as a Genetic Determinant of Risk for and Severity of Non-alcoholic Fatty Liver Disease Spectrum. *J Clin Transl Hepatol* 2016; 4: 175-191 [PMID: 27777887 DOI: 10.14218/JCTH.2016.00009]
- 85 Wang D, Yu XP, Xiao WM, Jiao XP, Wu J, Teng DL, Wu KY, Zhang M, Zhu QT, Liu XN, Ding YB, Lu GT. Prevalence and clinical characteristics of fatty pancreas in Yangzhou, China: A cross-sectional study. *Pancreatol* 2018; 18: 263-268 [PMID: 29477252 DOI: 10.1016/j.pan.2018.02.004]
- 86 Yazdi FT, Clee SM, Meyre D. Obesity genetics in mouse and human: back and forth, and back again. *PeerJ* 2015; 3: e856 [PMID: 25825681 DOI: 10.7717/peerj.856]
- 87 Pacifico L, Di Martino M, Anania C, Andreoli GM, Bezzi M, Catalano C, Chiesa C. Pancreatic fat and β -cell function in overweight/obese children with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 4688-4695 [PMID: 25914480 DOI: 10.3748/wjg.v21.i15.4688]
- 88 Nuñez-Durán E, Chancón B, Sütt S, Real J, Marschall HU, Wernstedt Asterholm I, Cansby E, Mahlapuu M. Protein kinase STK25 aggravates the severity of non-alcoholic fatty pancreas disease in mice. *J Endocrinol* 2017; 234: 15-27 [PMID: 28442507 DOI: 10.1530/JOE-17-0018]
- 89 Gotoh K, Inoue M, Shiraishi K, Masaki T, Chiba S, Mitsutomi K, Shimasaki T, Ando H, Fujiwara K, Katsuragi I, Kakuma T, Seike M, Sakata T, Yoshimatsu H. Spleen-derived interleukin-10 downregulates the severity of high-fat diet-induced non-alcoholic fatty pancreas disease. *PLoS One* 2012; 7: e53154 [PMID: 23285260 DOI: 10.1371/journal.pone.0053154]
- 90 Fujii J, Homma T, Kobayashi S, Seo HG. Mutual interaction between oxidative stress and endoplasmic reticulum stress in the pathogenesis of diseases specifically focusing on non-alcoholic fatty liver disease. *World J Biol Chem* 2018; 9: 1-15 [PMID: 30364769 DOI: 10.4331/wjbc.v9.i1.1]
- 91 Meyer T, Wirtz PH. Mechanisms of Mitochondrial Redox Signaling in Psychosocial Stress-Responsive Systems: New Insights into an Old Story. *Antioxid Redox Signal* 2018; 28: 760-772 [PMID: 28558479 DOI: 10.1089/ars.2017.7186]
- 92 Csala M, Margittai E, Bánhegyi G. Redox control of endoplasmic reticulum function. *Antioxid Redox Signal* 2010; 13: 77-108 [PMID: 20001734 DOI: 10.1089/ars.2009.2529]

- 93 Boyer F, Vidot JB, Dubourg AG, Rondeau P, Essop MF, Bourdon E. Oxidative stress and adipocyte biology: focus on the role of AGEs. *Oxid Med Cell Longev* 2015; 2015: 534873 [PMID: 25878764 DOI: 10.1155/2015/534873]
- 94 He L, He T, Farrar S, Ji L, Liu T, Ma X. Antioxidants Maintain Cellular Redox Homeostasis by Elimination of Reactive Oxygen Species. *Cell Physiol Biochem* 2017; 44: 532-553 [PMID: 29145191 DOI: 10.1159/000485089]
- 95 Toyokuni S, Ito F, Yamashita K, Okazaki Y, Akatsuka S. Iron and thiol redox signaling in cancer: An exquisite balance to escape ferroptosis. *Free Radic Biol Med* 2017; 108: 610-626 [PMID: 28433662 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.04.024]
- 96 Vance JE. MAM (mitochondria-associated membranes) in mammalian cells: lipids and beyond. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1841: 595-609 [PMID: 24316057 DOI: 10.1016/j.bbalip.2013.11.014]
- 97 Svegliati S, Spadoni T, Moroncini G, Gabrielli A. NADPH oxidase, oxidative stress and fibrosis in systemic sclerosis. *Free Radic Biol Med* 2018; 125: 90-97 [PMID: 29694853 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.04.554]
- 98 Laurindo FR, Araujo TL, Abrahão TB. Nox NADPH oxidases and the endoplasmic reticulum. *Antioxid Redox Signal* 2014; 20: 2755-2775 [PMID: 24386930 DOI: 10.1089/ars.2013.5605]
- 99 Hryciak EG, Bandiera SM. Monooxygenase, peroxidase and peroxigenase properties and reaction mechanisms of cytochrome P450 enzymes. *Adv Exp Med Biol* 2015; 851: 1-61 [PMID: 26002730 DOI: 10.1007/978-3-319-16009-2_1]
- 100 Zito E. ERO1: A protein disulfide oxidase and H₂O₂ producer. *Free Radic Biol Med* 2015; 83: 299-304 [PMID: 25651816 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.01.011]
- 101 Konno T, Pinho Melo E, Lopes C, Mehmeti I, Lenzen S, Ron D, Avezov E. ERO1-independent production of H₂O₂ within the endoplasmic reticulum fuels Prdx4-mediated oxidative protein folding. *J Cell Biol* 2015; 211: 253-259 [PMID: 26504166 DOI: 10.1083/jcb.201506123]
- 102 Brigelius-Flohé R, Maiorino M. Glutathione peroxidases. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1830: 3289-3303 [PMID: 23201771 DOI: 10.1016/j.bbag.2012.11.020]
- 103 Lee J, Homma T, Kurahashi T, Kang ES, Fujii J. Oxidative stress triggers lipid droplet accumulation in primary cultured hepatocytes by activating fatty acid synthesis. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 464: 229-235 [PMID: 26116535 DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.06.121]
- 104 Kurahashi T, Konno T, Otsuki N, Kwon M, Tsunoda S, Ito J, Fujii J. A malfunction in triglyceride transfer from the intracellular lipid pool to apoB in enterocytes of SOD1-deficient mice. *FEBS Lett* 2012; 586: 4289-4295 [PMID: 23098755 DOI: 10.1016/j.febslet.2012.09.047]
- 105 Homma T, Kurahashi T, Lee J, Nabeshima A, Yamada S, Fujii J. Double Knockout of Peroxiredoxin 4 (Prdx4) and Superoxide Dismutase 1 (Sod1) in Mice Results in Severe Liver Failure. *Oxid Med Cell Longev* 2018; 2018: 2812904 [PMID: 30050648 DOI: 10.1155/2018/2812904]
- 106 Steenson S, Umpleby AM, Lovegrove JA, Jackson KG, Fielding BA. Role of the Enterocyte in Fructose-Induced Hypertriglyceridaemia. *Nutrients* 2017; 9: 349 [PMID: 23871915 DOI: 10.1016/j.biochi.2013.07.009]
- 107 Kurahashi T, Hamashima S, Shirato T, Lee J, Homma T, Kang ES, Fujii J. An SOD1 deficiency enhances lipid droplet accumulation in the fasted mouse liver by aborting lipophagy. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 467: 866-871 [PMID: 26474701 DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.10.052]
- 108 Lee J, Homma T, Kobayashi S, Ishii N, Fujii J. Unveiling systemic organ disorders associated with impaired lipid catabolism in fasted SOD1-deficient mice. *Arch Biochem Biophys* 2018; 654: 163-171 [PMID: 30056077 DOI: 10.1016/j.jabb.2018.07.020]
- 109 Ito J, Ishii N, Akihara R, Lee J, Kurahashi T, Homma T, Kawasaki R, Fujii J. A high-fat diet temporarily renders Sod1-deficient mice resistant to an oxidative insult. *J Nutr Biochem* 2017; 40: 44-52 [PMID: 27855316 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2016.10.018]
- 110 Lee J, Homma T, Fujii J. Mice in the early stage of liver steatosis caused by a high fat diet are resistant to thioacetamide-induced hepatotoxicity and oxidative stress. *Toxicol Lett* 2017; 277: 92-103 [PMID: 28642009 DOI: 10.1016/j.toxlet.2017.06.005]
- 111 Welte MA, Gould AP. Lipid droplet functions beyond energy storage. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids* 2017; 1862: 1260-1272 [PMID: 28735096 DOI: 10.1016/j.bbalip.2017.07.006]
- 112 Thomas RM, Jobin C. Microbiota in pancreatic health and disease: the next frontier in microbiome research. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020; 17: 53-64 [PMID: 31811279 DOI: 10.1038/s41575-019-0242-7]
- 113 Li S, Su L, Lv G, Zhao W, Chen J. Transabdominal ultrasonography of the pancreas is superior to that of the liver for detection of ectopic fat deposits resulting from metabolic syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e8060 [PMID: 28906401 DOI: 10.1097/MD.0000000000000806]
- 114 Lesmana CRA, Gani RA, Lesmana LA. Non-alcoholic fatty pancreas disease as a risk factor for pancreatic cancer based on endoscopic ultrasound examination among pancreatic cancer patients: A single-center experience. *JGH Open* 2018; 2: 4-7 [PMID: 30483555 DOI: 10.1002/jgh3.12032]
- 115 Yuan F, Song B, Huang Z, Xia C, Liu X. Quantification of pancreatic fat with dual-echo imaging at 3.0-T MR in clinical application: how do the corrections for T1 and T2* relaxation effect work and simplified correction strategy. *Acta Radiol* 2018; 59: 1021-1028 [PMID: 29260576 DOI: 10.1177/0284185117745908]
- 116 Wong VW, Wong GL, Yeung DK, Abrigo JM, Kong AP, Chan RS, Chim AM, Shen J, Ho CS, Woo J, Chu WC, Chan HL. Fatty pancreas, insulin resistance, and β -cell function: a population study using fat-water magnetic resonance imaging. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 589-597 [PMID: 24492753 DOI: 10.1038/ajg.2014.1]
- 117 Weisbeck A, Jansen RJ. Nutrients and the Pancreas: An Epigenetic Perspective. *Nutrients* 2017; 9: 283 [PMID: 28294968 DOI: 10.3390/nu9030283]
- 118 Storck LJ, Imoberdorf R, Ballmer PE. Nutrition in Gastrointestinal Disease: Liver, Pancreatic, and Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Med* 2019; 8: 1098 [PMID: 31349549 DOI: 10.3390/jcm8081098]
- 119 Miyake H, Sakagami J, Yasuda H, Sogame Y, Kato R, Suwa K, Dainaka K, Takata T, Yokota I, Itoh Y. Association of fatty pancreas with pancreatic endocrine and exocrine function. *PLoS One* 2018; 13: e0209448 [PMID: 30571730 DOI: 10.1371/journal.pone.0209448]
- 120 Yu TY, Wang CY. Impact of non-alcoholic fatty pancreas disease on glucose metabolism. *J Diabetes Investig* 2017; 8: 735-747 [PMID: 28371475 DOI: 10.1111/jdi.12665]
- 121 Moullé VS, Ghislain J, Poitout V. Nutrient regulation of pancreatic β -cell proliferation. *Biochimie* 2017; 143: 10-17 [PMID: 28987628 DOI: 10.1016/j.biochi.2017.09.017]
- 122 Moullé VS, Vivot K, Tremblay C, Zarrouki B, Ghislain J, Poitout V. Glucose and fatty acids synergistically and reversibly promote beta cell proliferation in rats. *Diabetologia* 2017; 60: 879-888 [PMID: 28078385 DOI: 10.1007/s00125-016-4197-8]
- 123 Méndez-Giménez L, Becerril S, Camões SP, da Silva IV, Rodrigues C, Moncada R, Valentí V, Catalán V, Gómez-Ambrosi J, Miranda JP, Soveral G, Frühbeck G, Rodríguez

- A. Role of aquaporin-7 in ghrelin- and GLP-1-induced improvement of pancreatic β -cell function after sleeve gastrectomy in obese rats. *Int J Obes (Lond)* 2017; 41: 1394-1402 [PMID: 28584298 DOI: 10.1038/ijo.2017.135]
- 124 Méndez-Giménez L, Becerril S, Camões SP, da Silva IV, Rodrigues C, Moncada R, Valentí V, Catalán V, Gómez-Ambrosi J, Miranda JP, Soveral G, Frühbeck G, Rodríguez A. Role of aquaporin-7 in ghrelin- and GLP-1-induced improvement of pancreatic β -cell function after sleeve gastrectomy in obese rats. *Int J Obes (Lond)* 2017; 41: 1394-1402 [PMID: 28584298 DOI: 10.1038/ijo.2017.135]
- 125 Baggio LL, Yusta B, Mulvihill EE, Cao X, Streutker CJ, Butany J, Cappola TP, Margulies KB, Drucker DJ. GLP-1 Receptor Expression Within the Human Heart. *Endocrinology* 2018; 159: 1570-1584 [PMID: 29444223 DOI: 10.1210/en.2018-00004]

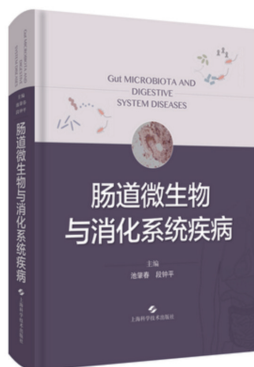
科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

书 讯



本刊讯 由池肇春与段钟平教授主编的《肠道微生物与消化系统疾病》已由上海科学技术出版社出版, 是国内首部有关肠道微生物与消化系统疾病的编著。

近几年, 国内外学者对肠道微生物与消化系统疾病的相关性开展了基础和临床的研究, 并取得了长足的进展。此书分上下两篇: 上篇为总论, 介绍肠道微生物研究现状与进展、细菌学、细菌生理功能、肠道屏障生理功能和屏障功能障碍、肠道细菌生态平衡和生态失调、细菌诊断、肠道微生物与食物消化和营养吸收、肠道微生物与药物代谢、肠道微生物与免疫、肠道微生物与炎症; 下篇为肠道微生物与消化系统疾病和肿瘤各论, 分别详尽介绍肠道微生物与胃肠、肝胆胰疾病和消化系统肿瘤的相关性的研究现状和诊治。

全书共分28章独立成段, 60余万字。可供消化科、肝病与传染病科、肿瘤科、腹部和肝胆外科、影像科等相关科室医师学习参阅, 也可供从事微生物与临床医学的科研人员作参考。

在上海科学技术出版社天猫旗舰店可购买。定价198元, 折扣75折, ISBN 978-7-5478-4874-6。网址: <https://detail.tmall.com/item.htm?spm=a212k0.12153887.0.0.4e60687djKE0oO&id=622850895155>。



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079

