

高脂血症性胰腺炎研究进展

王迪¹, 赵海平¹, 胡文秀¹, 姜瞰宇²

1. 内蒙古医科大学附属医院肝胆胰脾外科, 内蒙古 呼和浩特 010050;

2. 内蒙古医科大学附属医院急诊外科, 内蒙古 呼和浩特 010050

关键词: 高脂血症; 高脂血症性胰腺炎; 胰腺炎; 发病机制; 治疗

中图分类号: R 657.5⁺1 R 589.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2017)09-1275-05

随着人们生活水平的日益提高,高脂血症性胰腺炎(HLP)发病率也逐渐升高,近15年内其发病率升高了2.6倍^[1-2],病情也逐渐加重,HLP发病年龄最小为4岁^[3]。急性胰腺炎(AP)常见的原因包括胆石症、酗酒和怀孕,Zhu等^[4]表示HLP易发生于男性中,特别是中青年。同时,有研究指出,性激素影响着HLP的发生和复发,男性患者比女性患者更容易患HLP^[5]。AP也是系统性红斑狼疮的一种罕见的危及生命的并发症^[6]。当甘油三酯水平大于1 000 mg/dl时HLP发生,约占1%~4%^[7]。Klaskin^[8]在1952年报道了第一例HLP与AP的病因关联性后,人们对HLP关注度明显提升。国外大量文献提示,HLP占AP病例的比例逐年升高,高达1.3%~3.8%^[9]。从2006年到2010年在北京地区发现,2 416例确诊为AP中有255例HLP,约占10.36%^[10]。徐海峰等^[11]进行的分析声称,在2012至2014年间,北京地区HLP占总AP 19.1%。而在病因上,我国台湾多中心临床流行病学研究认为^[12],原发性高脂血症(HL)占AP全部病因的12.3%,此后,国内外大量研究资料也提示了高脂血症是AP发病的危险因素。因此,积极行AP加HLP病因对症治疗具有至关重要的作用。本文就HLP的发病机制、临床特点及治疗方案等概述如下。

1 HLP的发病机制

据中华医学会外科学分会胰腺外科组在2015年发布的AP诊治指南中指出^[13],AP合并静脉乳糜状血或血甘油三酯(TG)>11.3 mmol/L即可诊断为HLP。HL可能是导致AP发生的原因,亦或是AP引起的HL升高,也可能二者相互影响互为因果,Hooper等^[14]认为中度高甘油三酯血症是心血管疾病的危险因素,但发展为严重的高甘油三酯血症时便成为AP的高危因素,但目前尚无明确定论。Ivanova等^[15]认为,HLP发病机制复杂存在以下学说:(1)TG分解产物对胰腺腺泡的直接损伤。(2)TG分解产物使胰蛋白酶原激活加速,加重胰腺腺泡的自身消化和病理损害。(3)高脂血症使血液黏稠度增高,胰腺动脉形成微血栓,最终导致胰腺组织缺血坏死。王刚等^[16]对机制进行了具体阐述:(1)HL可使胰腺血液处于高

凝状态,利于胰腺血液血栓形成;加之血清脂质颗粒聚集堵塞胰腺微血管,从而诱发胰腺微循环障碍。HL激活血小板,释放大量具有强烈缩血管作用的血栓素A₂(TXA₂),同时损伤胰腺血管内皮细胞,使具有强烈扩血管作用的前列环素(PGI₂)分泌减少,导致TXA₂/PGI₂失衡,加重胰腺微循环障碍。(3)过高的乳糜微粒堵塞于胰腺微血管或胰腺实质中形成黄色瘤;乳糜血清也可引发肺水肿和胰腺微循环障碍。(4)HL时,胰腺及胰周高浓度的TG被胰脂肪酶水解,局部产生大量游离脂肪酸(FFA),诱发酸中毒,激活胰蛋白酶原,加重胰腺自身消化。(5)FFA对胰腺腺泡细胞和毛细血管内皮细胞产生直接的细胞毒性作用,并通过加强肿瘤坏死因子等细胞因子的毒性效应引起生物膜损伤,通透性增加,导致线粒体肿胀变形,加重胰腺持续缺血,坏死。Ca²⁺在胰腺腺泡细胞信号由第二信使三磷酸肌醇生成(IP),烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADP)和环腺苷二磷酸核糖(cADPR),钙信号在一个精确的时空的方式调制,这是正常的腺泡细胞分泌功能。异常情况下,胞浆Ca²⁺的长时间升高是胰腺炎的关键触发因素^[17]。且有此前的一项研究报告,AP患者血清游离脂肪酸组成不同与AP的严重程度和并发症相关^[18-19]。除此之外,Kimura等^[20]在做大鼠HLP研究时,发现AP发生HL后胰腺坏死程度明显加重,说明AP与HL的密切相关性。随后2011年我国孙娟等^[21]在大鼠胰腺研究中也证实了这一点,更具体阐述了在HLP中,HL的升高会增强大鼠胰腺NF-κB p65的活化,减少Fas与FasL的表达,抑制腺泡的凋亡,加重胰腺组织坏死,表达了HL与AP的相关性。据了解,HL的升高可能导致AP患者发生呼吸衰竭,增加死亡风险^[22],还能明显加重AP的牛磺胆酸钠诱导通路的严重程度^[23]。Yang等^[24]认为,D-二聚体可能影响HLP高脂血症血栓的形成,可能是高脂血症疾病严重程度的一个强大的标记。近期国外研究表明,HLP的病情严重程度可能与游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃)相关,游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃)水平可能是一种有用的生物标志物能够进行早期评估AP的严重程度^[25]。也有文献表示,在足够高的浓度,不饱和脂肪酸能够诱导胰腺腺泡细胞损伤和促进胰腺炎的发展。不饱和脂肪酸可能通过激活蛋白激酶C(PKC)家族成员在胰腺炎的发病机制中起着独特的作用^[26]。

2 HLP的临床特点

目前HLP发病最小年龄为4岁^[3],这是最年轻的记录的

小儿结肠坏死的情况下,由于高脂血症引起的 AP。与非高脂性胰腺炎(NHLP)相比,HLP 患者除临床症状重,易复发,预后差等特点外^[27],还具有:(1)复发率高:高血脂水平,其复发的可能性越大,血清 TG 低于 5.56 mmol/L 可预防发作的胰腺炎;(2)血清 TG 在 ≥ 11.3 mmol/L;(3)高甘油三酯血症患者由于脂质沉积,四肢、臀部和背部可见黄色瘤,视网膜脂血症,肝脾肿大;(4)具有发病年龄年轻 HLP 患者^[28]。除此之外,相关文献显示,C 反应蛋白(CRP)在 HLP 患者 1、2、3、4 和 6 d 明显升高^[29]。因此,预测 HLP 严重程度及预后尤为重要,有利于个体化治疗和预后。

HLP 患者多伴有肥胖、高血压、高血糖以及胆道疾病等, Fortson 等^[9] 研究表明:HLP 最常见的既往病史是肥胖和糖尿病,高达 70%,与我国钱铨等^[30]所做临床研究结果相近。临床实践研究表明,AP 复发与 HLP 呈正相关,性别、年龄、碱性磷酸酶水平与 HLP 呈负相关。

HLP 在临床上既表现 AP 的共性,也表现 HLP 的个性。除腹痛、腹胀、恶心、呕吐、腹膜炎体征、血尿淀粉酶升高等临床表现外,Ranson 评分、CT 严重指数(CTSI)、病死率、并发症也增多,相关文献记载在 AP 患者中,急性复发性胰腺炎(ARP)高达 8.9%^[31]。局部并发症包括急性胰周积液、胰腺假性囊肿、壁脱落坏死、坏死感染、胸腔积液、肠瘘和胰腺假性囊肿出血,也常合并腹腔室隔综合征,多器官功能衰竭等严重后果^[32-33]。且有研究者发现高龄患者发生脏器功能不全并发症的比例高于中青年,但一些局部并发症如胰腺假性囊肿、腹腔高压征等无明显差别^[34]。

杨立新等^[35]在探索四个标准,包括 AP 严重程度床边指数(BISAP)、Ranson 评分、改良 CT 严重指数(MCTSI)和急性生理和慢性健康 II 评分(APACHE II 评分)在 HLP 严重程度及预后的评估中发现,中度 AP 的发生 BISAP 评分 ≥ 3 分,Ranson 评分 ≥ 3 分,APACHE II 评分 ≥ 8 分和 MCTSI 评分 ≥ 4 分,显著高于重度 HLP BISAP 评分 < 3 分,Ranson 评分 < 3 分,APACHE II 评分 < 8 分和 MCTSI 评分 < 4 分。就程度而言,APACHE II 评分的灵敏度和 AUC 分别为 57% 和 0.814,均高于其他评价系统。第二敏感的评分标准为 BISAP。对局部并发症的评估,MCTSI 评分的灵敏度和 AUC 分别为 68% 和 0.791,均高于其他三者。预测死亡率中,BISAP 评分的敏感性为 89%,AUC 为 0.867,是最敏感的指标,其次是 APACHE II 评分。综上所述,所有四个标准均可用于确定 HLP 严重程度,局部并发症和死亡率。一般来说,BISAP 简单易行,且优于其他三者。这与 Qiu^[29]、Yang^[36]等研究相同。

HLP 极易引起急性坏死性胰腺炎,轻症 AP 则多以胆源性为主^[37]。经众多学者的实践与临床研究发现,TG 水平升高易引起 HLP 的发生,而与血清总胆固醇(TC)无关,且 TG 水平越高,病情越严重^[38]。TG > 11.3 mmol/L 即可诱发 AP,HLP 患者的血尿淀粉酶通常高于正常值 3 倍以上,但也有少数患者淀粉酶下降的情况,不能排除 HLP 时胰腺坏死导致外分泌功能减弱或丧失的情况,也可能肾脏中存在淀粉酶抑制因子^[39]。HLP 患者平均住院时间为 20 d 左右,这与普通 AP 住院时间相差不多,但患者血糖水平对 HLP 病情影响很大,有研

究表示 HLP 患者血糖水平与病情的严重程度相关,HLP 患者的血糖水平越高,病情可能越重,腹痛所需的缓解时间越长,这可能与集体应激/胰腺损伤有关^[38]。除此之外,王甘露等^[39]认为,HLP 在临床上,病史与病程均长于胆源性胰腺炎,合并高血糖与脂肪肝的几率升高,血尿淀粉酶,总胆红素,直接胆红素等检验结果低于胆源性胰腺炎,这与 Yin 等^[40]结论相符:淀粉酶在 HLP 诊断准确率仅为 40.38%。

3 HLP 治疗

随着 HLP 发病率的升高,对其治疗方法也逐渐增多。包括基础综合治疗、降脂类药物、肝素、胰岛素、左卡尼丁、中西医结合、血液置换与灌流、基因治疗、外科治疗^[41]。

3.1 基础治疗 包括禁食、胃肠减压、补液、扩容、维持水电解质、酸碱平衡、应用质子泵抑制剂、抗感染、改善胰腺微循环、营养支持与对症处理外,还应针对 HL 给予降脂治疗,但要慎用各种脂肪乳剂,以免血脂升高,加重病情^[42]。

3.2 降脂药物 降脂类药物包括他汀类和贝特类。他汀类药物主要降低血清胆固醇与低密度脂蛋白,贝特类药物以降低 TG 水平为主。因此在常规情况下,HLP 患者入院无特殊处理即应给予口服降脂类药物,以贝特类药物为首选,因其能够显著降低 TG 含量并提高 HLD 水平,从而减轻病情^[42]。有研究表明,贝特类药物的长期使用可使 HLP 的复发率也明显降低,TG 也可维持正常水平,远期效果理想^[43]。另外,烟酸类药物也可降低 TG 含量,主要通过抑制极低密度脂蛋白的合成达到目的^[42]。

3.3 肝素、胰岛素、左卡尼丁 HL 对胰腺腺泡的毒害作用破坏了胰腺细胞,引起胰腺损伤。焦华波等^[44]认为,低分子肝素可以降低重症化率与病死率,改善预后。相关实验表示,低分子肝素治疗 HLP,5 000 U/次,12 h/次,皮下注射,使血糖控制在 11.1 mmol/L 以下,患者的腹痛消失时间,血淀粉酶恢复正常时间,住院天数明显缩短,疗效佳,是有效的治疗药物^[45]。但 Näsström 等^[46]曾提出,低分子肝素可以加速脂肪酶向肝脏的转运,加快分解破坏,从而使脂肪酶迅速耗尽并导致乳糜微粒含量增加,延缓 TG 的代谢,但目前尚无准确定论。因此,胰岛素成为了治疗 HLP 的又一选择。胰岛素能够激活脂蛋白脂酶(LPL),加速乳糜微粒降解^[47]。Berger 等^[48]用肝素与胰岛素联合治疗 HLP 后,患者血 TG 值迅速下降,疗效显著,无并发症,远期效果良好。相关研究表明应用胰岛素泵控制血糖,可有效减少血糖达标时间,减少胰岛素用量,降低低血糖发生率,缩短平均住院日,还能降低患者总胆固醇,甘油三酯和低密度脂蛋白水平^[49]。左卡尼丁又称左旋肉碱,广泛存在于自然界中,人体也可合成,存在于心肌与骨骼肌中,其主要功能是协助细胞中的长链脂肪酰辅酶 A 穿过线粒体内膜而进入线粒体基质进行 β 氧化产生三磷酸腺苷来降低 TG。国外学者实验结果提示,左卡尼丁通过稳定细胞膜促进细胞磷脂双分子的自身修复和稳固,并能清除因缺氧产生的大量酸性物质和氧自由基,减轻对胰腺的损伤^[50-51]。汤娜娜等^[52]对 HLP 患者的左卡尼丁治疗显示,左卡尼丁可缓解临床症状,加速临床康复,但确切疗效有待大量样本进一步证实。

3.4 中西医结合 中医认为, HLP 是由于气机不畅, 腑气不通, 气滞血瘀。因此中药的使用主要是通里攻下, 清热解毒, 活血化痰。门学博等^[53]发现经中医治疗的 HLP 患者, 临床症状缓解明显, 并发症少, 病死率低。经国内学者近些年的研究, 阐明了大承气汤、清胰汤、芒硝、丹参等对 HLP 的有效治疗, 主要泻下热结, 活血化痰, 促进胃肠蠕动, 降低腹腔内压, 抑制肠道细菌, 减少细胞因子与活性物质, 减少并发症的发生和程度^[54]。

3.5 血液置换 对于重症 HLP 患者, 除以上治疗方法, 也可应用血液灌流联合过滤治疗来降低血 TG^[55]。张远超等^[56]对 15 例 HLP 患者进行 Prisma 床旁血滤机建立体外循环, Port 改良配方置换液体 2 000 ~ 3 000 ml/h, 血流量 150 ~ 220 ml/min, 患者的生命体征和 APACHE 评分以及检验结果均优于对照组。这与 Kusske 等^[57]研究相符, 血液净化可通过对流、吸附作用清除相对分子质量较大的炎性介质, 进而稳定内环境, 改善预后。Stefanutti^[58]曾提出, 血液净化治疗可以快速降低血脂, 去除炎性介质及细胞因子。但血 TG 亦会阻塞滤器中空纤维使炎性介质等无法清除, 因此要定期更换血滤器^[59]。在急性或复发性胰腺炎患者, 血浆交换 (PEX) 用于复发的急性病的治疗和预防。使用血浆代替白蛋白作为替代液, 以取代缺陷酶可能导致更好的临床改善。Di Bona 等^[60]研究一名 40 岁的男子, 由于在 LPL 基因功能的突变, 一直以来从 13 岁开始接受治疗。从 18 岁到 34 岁, 患者急性胰腺炎反复发作 5 次, 而他的 TG 水平是非常高的 (2 500 ~ 4 000 mg/ml)。随后病人开始长期接受每周 PEX 治疗, 代替溶液为白蛋白和等离子体。从治疗开始三十个月, 无 AP 发作, 慢性腹痛完全消失。这说明长期的 PEX 在预防 AP 复发中是有效的。血浆之所以比白蛋白有效, 可能是因为其极低的酶含量。因此, 在患者 HLP 缺乏血清白蛋白应首选血浆置换液, 副作用发生率低, 降低成本。另一相关文献也提示序贯性血液净化治疗是有效的, 在治疗高脂血症重症急性胰腺炎上可改善患者预后^[61]。目前, 血液净化是治疗 HLP 的有效方法之一, 对于年龄高, 病情急, 重症, 顽固性的 HLP 患者来说, 可倾向此项治疗^[62]。

以上血液净化、降脂药物、低分子肝素、胰岛素、全腹皮硝外敷称为“五联疗法”。毛恩强等^[63]对 32 例 HLP 患者进行常规加五联治疗, 效果显著, 急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)、多器官功能障碍综合征 (MODS) 发生率明显降低, 患者治愈率, 假性囊肿吸收率, 存活率明显优于对照组。近期也有相关报道门冬酰胺酶诱导治疗原发性 HLP 以及 HLP 复发, 疗效显著^[64]。

3.6 基因治疗 Pruneta-Deloche 等^[65]曾对复发性 HLP 患者基因进行研究, 发现除家族史与血脂等常规结果外, 还与杂合 LPL 基因突变与 s172fsx179 LPL 相关。研究结果提示, 该抗体在体外能明显抑制野生型 LPL 活性部分。此外, 目前的研究结果表明, 肌肉注射 aav1-lpls447x 诱导表达 LPL 可以治疗患者餐后乳糜微粒血症, 也就是说肌肉注射 aav1 基因治疗在人类中可能是可行的^[66]。

3.7 外科治疗 HLP 外科手术治疗一般较少, 因经上述基础治疗后大多均可痊愈。部分顽固性 HLP 需行手术治疗, 包括

坏死组织清除, 腹腔灌洗引流^[16]。注意掌握手术适应证, 降低手术创伤。

HLP 机制复杂, 治疗措施较多, 但主要以降低血 TG 为主, 尤其在 HLP 孕期中降血脂是管理决策的最佳选择条件^[67]。要严格将血 TG 控制在 5.65 mmol/L 以下, 要将降脂药物与综合治疗相结合, 改善 HLP 预后, 才能有效防止复发^[68]。

参考文献

- [1] 贾林. 高脂血症性胰腺炎的临床特征及其诊治[J]. 现代消化及介入诊疗, 2007, 12(3): 199-201.
- [2] Huang YX, Jia L, Jiang SM, et al. Incidence and clinical features of hyperlipidemic acute pancreatitis from Guangdong, China: a retrospective multicenter study[J]. *Pancreas*, 2014, 43(4): 548-552.
- [3] Patton TJ, Sentongo TA, Mak GZ, et al. Colonic necrosis in a 4-year-old with hyperlipidemic acute pancreatitis[J]. *Case Reports in Pediatrics*, 2016, 2016: 1-3.
- [4] Zhu Y, Pan X, Zeng H, et al. A study on the etiology, severity, and mortality of 3260 patients with acute pancreatitis according to the revised atlanta classification in Jiangxi, China over an 8-year period [J]. *Pancreas*, 2017, 46(4): 504-509.
- [5] 张俊晶, 孟兴凯, 李得溪. 高脂血症性胰腺炎研究现状[J]. 中华胰腺病杂志, 2010, 10(6): 458-460.
- [6] Wang Q, Shen M, Leng X, et al. Prevalence, severity, and clinical features of acute and chronic pancreatitis in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Rheumatol Int*, 2016, 36(10): 1413-1419.
- [7] 阿木提江·马合木提, 陈革. 维吾尔族高脂血症性重症急性胰腺炎的临床特点及血浆置换治疗效果[J]. 中华外科杂志, 2015, 53(3): 185-188.
- [8] Klatskin G, Gordon M. Relationship between relapsing pancreatitis and essential hyperlipemia[J]. *Am J Med*, 1952, 12(1): 3-23.
- [9] Fortson MR, Freedman SN, Webster PD 3rd. Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis[J]. *Am J Gastroenterol*, 1995, 90(12): 2134-2139.
- [10] Zheng Y, Zhou Z, Li H, et al. A multicenter study on etiology of acute pancreatitis in Beijing during 5 years[J]. *Pancreas*, 2015, 44(3): 409-414.
- [11] 徐海峰, 李勇, 颜骏, 等. 急性胰腺炎病因与其严重程度的关系[J]. 中华医学杂志, 2014, 94(41): 3220-3223.
- [12] Chang MC, Su CH, Sun MS, et al. Etiology of acute pancreatitis--a multi-center study in Taiwan[J]. *Hepatogastroenterology*, 2003, 50(53): 1655-1657.
- [13] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 慢性胰腺炎诊治指南 (2014)[J]. 中华外科杂志, 2015, 53(4): 241-246.
- [14] Hooper AJ, Kurtkoti J, Hamilton-Craig I, et al. Clinical features and genetic analysis of three patients with severe hypertriglyceridaemia [J]. *Ann Clin Biochem*, 2014, 51(Pt 4): 485-489.
- [15] Ivanova R, Puerta S, Garrido A, et al. Triglyceride levels and apolipoprotein E polymorphism in patients with acute pancreatitis[J]. *HBPD INT*, 2012, 11(1): 96-101.
- [16] 王刚, 孙备, 姜洪池. 高脂血症急性胰腺炎的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2005, 14(11): 857-859.
- [17] Gerasimenko OV, Gerasimenko JV. Mitochondrial function and mal-

- function in the pathophysiology of pancreatitis [J]. *Pflugers Arch*, 2012, 464(1): 89-99.
- [18] Sztéfko K, Panek J. Serum free fatty acid concentration in patients with acute pancreatitis [J]. *Pancreatology*, 2001, 1(3): 230-236.
- [19] Acharya C, Navina S, Singh VP. Role of pancreatic fat in the outcomes of pancreatitis [J]. *Pancreatology*, 2014, 14(5): 403-408.
- [20] Kimura W, Mössner J. Role of hypertriglyceridemia in the pathogenesis of experimental acute pancreatitis in rats [J]. *Int J Pancreatol*, 1996, 20(3): 177-184.
- [21] 孙娟, 林志辉. 高脂血症对急性坏死性胰腺炎大鼠胰腺 NF- κ B 活化及腺泡细胞凋亡的影响 [J]. *中华胰腺病杂志*, 2011, 11(3): 207-210.
- [22] Radojkovic M, Stojanovic M, Radojkovic D, et al. Hyperlipidemia in acute pancreatitis: concomitant disorder or a cause? [J]. *Facta Universitatis*, 2014, 12(2): 57-60.
- [23] Niyaz B, Zhao KL, Liu LM, et al. Rosiglitazone attenuates the severity of hyperlipidemic severe acute pancreatitis in rats [J]. *Exp Ther Med*, 2013, 6(4): 989-994.
- [24] Yang N, Zhang DL, Hao JY. Coagulopathy and the prognostic potential of D-dimer in hyperlipidemia-induced acute pancreatitis [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2015, 14(6): 633-641.
- [25] Yang N, Zhang DL, Hao JY, et al. Serum levels of thyroid hormones and thyroid stimulating hormone in patients with biliogenic and hyperlipidaemic acute pancreatitis: Difference and value in predicting disease severity [J]. *J Int Med Res*, 2016, 44(2): 267-277.
- [26] Chang YT, Chang MC, Tung CC, et al. Distinctive roles of unsaturated and saturated fatty acids in the pathogenesis of hyperlipidemic pancreatitis [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(32): 9534.
- [27] 黄晓丽, 王国品, 王平, 等. 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 [J]. *世界华人消化杂志*, 2014, 22(27): 4172-4176.
- [28] Huang YX, Jia L, Jiang SM, et al. Incidence and clinical features of hyperlipidemic acute pancreatitis from Guangdong, China: a retrospective multicenter study [J]. *Pancreas*, 2014, 43(4): 548-552.
- [29] Qiu L, Sun RQ, Jia RR, et al. Comparison of existing clinical scoring systems in predicting severity and prognoses of hyperlipidemic acute pancreatitis in Chinese patients: a retrospective study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(23): e957.
- [30] 钱铖, 刘明东, 邹晓平. 高脂血症性急性胰腺炎的临床特征 [J]. *中华胰腺病杂志*, 2009, 9(2): 89-91.
- [31] Deng YY, Wang R, Wu H, et al. Etiology, clinical features and management of acute recurrent pancreatitis [J]. *J Dig Dis*, 2014, 15(10): 570-577.
- [32] 严际慎, 金海涛, 李佳, 等. 高甘油三脂血症与急性胰腺炎关系的研究 [J]. *临床外科杂志*, 2003, 11(2): 76-78.
- [33] Navarro S, Cubiella J, Feu F, et al. Hypertriglyceridemic acute pancreatitis. Is its clinical course different from lithiasic acute pancreatitis? [J]. *Med Clin (Barc)*, 2004, 123(15): 567-570.
- [34] 杨新静, 王俊, 付建红, 等. 老年重症急性胰腺炎的病因及严重程度的早期评估 [J]. *中国急救医学*, 2012, 32(9): 782-785.
- [35] 杨立新, 杜丽川, 刘欣, 等. 四种评分标准对高脂血症性急性胰腺炎病情和预后的评估作用 [J]. *中华内科杂志*, 2016, 55(9): 695-699.
- [36] Yang L, Liu J, Xing Y, et al. Comparison of BISAP, Ranson, MCTSI, and APACHE II in predicting severity and prognoses of hyperlipidemic acute pancreatitis in Chinese patients [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2016, 2016: 1-7.
- [37] 谭鞞, 严君, 罗和生. 急性胰腺炎合并高脂血症的临床特点 [J]. *中华胰腺病杂志*, 2009, 9(6): 367-370.
- [38] Yeh JH, Chen JH, Chiu HC. Plasmapheresis for hyperlipidemic pancreatitis [J]. *J Clin Apher*, 2003, 18(4): 181-185.
- [39] 王甘露, 侍立志, 林建山, 等. 高脂血症性急性胰腺炎的临床研究 [J]. *实用医学杂志*, 2011, 27(15): 2757-2760.
- [40] Yin G, Cang X, Yu G, et al. Different clinical presentations of hyperlipidemic acute pancreatitis: a retrospective study [J]. *Pancreas*, 2015, 44(7): 1105-1110.
- [41] Korb A, Sonnekus P, Botha J. Acute management of hyperlipaemic pancreatitis: a successful reduction in triglyceride levels with simultaneous insulin infusion and plasma exchange [J]. *JEMDSA*, 2015, 21(1): 5-7.
- [42] 石小举, 王广义, 刘亚辉, 等. 高脂血症性胰腺炎的治疗 [J]. *中华肝胆外科杂志*, 2011, 17(11): 949-952.
- [43] Jain P. Insulin and heparin in treatment of hypertriglyceridemia-induced pancreatitis [J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(17): 2642.
- [44] 焦华波, 黄志强, 姚咏明, 等. 低分子肝素抗凝治疗急性胰腺炎 [J]. *中华消化外科杂志*, 2008, 7(2): 130-132.
- [45] 任云. 低分子肝素治疗高脂血症性胰腺炎疗效评价 [J]. *白求恩医学院学报*, 2012, 10(1): 34.
- [46] Näsström B, Stegmayr B, Gupta J, et al. A single bolus of a low molecular weight heparin to patients on haemodialysis depletes lipoprotein lipase stores and retards triglyceride clearing [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2005, 20(6): 1172-1179.
- [47] 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 [J]. *世界华人消化杂志*, 2008, 16(4): 343-349.
- [48] Berger Z, Quera R, Poniachik J, et al. heparin and insulin treatment of acute pancreatitis caused by hypertriglyceridemia. Experience of 5 cases [J]. *Rev Med Chil*, 2001, 129(12): 1373-1378.
- [49] 谢娟英, 刘华. 胰岛素泵治疗脂源性急性胰腺炎合并糖尿病疗效研究 [J]. *全科医学临床与教育*, 2016, 14(6): 675-676.
- [50] Calabrese V, Ravagna A, Colombrita C, et al. Acetylcarnitine induces heme oxygenase in rat astrocytes and protects against oxidative stress: Involvement of the transcription factor Nrf2 [J]. *J Neurosci Res*, 2005, 79(4): 509-521.
- [51] Calò LA, Pagnin E, Davis PA, et al. Antioxidant effect of L-carnitine and its short chain esters: relevance for the protection from oxidative stress related cardiovascular damage [J]. *Int J Cardiol*, 2006, 107(1): 54-60.
- [52] 汤娜娜, 朱锦舟. 左卡尼丁治疗高脂血症性胰腺炎疗效观察 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2014, 23(1): 48-50.
- [53] 门学博, 韩恩昆, 杜庆云. 中西医结合治疗高脂血症性重症急性胰腺炎 48 例 [J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2011, 17(1): 75-77.
- [54] 万涛, 张学森, 孙伟, 等. 重症急性胰腺炎胃肠功能障碍的治疗 [J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2008, 14(3): 196-198.
- [55] Ramírez-Bueno A, Salazar-Ramírez C, Cota-Delgado F, et al. Plasmapheresis as treatment for hyperlipidemic pancreatitis [J]. *Eur J In-*

tern Med, 2014, 25(2):160-163.

- [56] 张远超, 喻莉, 耿峰, 等. 血液灌流联合血液滤过治疗高脂血症性胰腺炎的效果观察[J]. 中华肝胆外科杂志, 2014, 20(4):274-276.
- [57] Kusske AM, Rongione AJ, Reber HA. Cytokines and acute pancreatitis[J]. Gastroenterology, 1996, 110(2):639-642.
- [58] Stefanutti C, Morozzi C, Petta A. Lipid and low-density-lipoprotein apheresis. Effects on plasma inflammatory profile and on cytokine pattern in patients with severe dyslipidemia[J]. Cytokine, 2011, 56(3):842-849.
- [59] Zhu Y, Yuan J, Zhang P, et al. Adjunctive continuous high-volume hemofiltration in patients with acute severe pancreatitis: a prospective nonrandomized study[J]. Pancreas, 2011, 40(1):109-113.
- [60] Di Bona D, Cefalù AB, Scirè E, et al. Albumin versus solvent/detergent-treated pooled plasma as replacement fluid for long-term plasma exchange therapy in a patient with primary hypertriglyceridemia and recurrent hyperlipidemic pancreatitis[J]. Transfusion, 2016, 56(3):755-760.
- [61] Wang HL, Yu KJ. Sequential blood purification therapy for critical patients with hyperlipidemic severe acute pancreatitis[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(20):6304-6309.
- [62] Sun S, He L, Bai M, et al. High-volume hemofiltration plus hemoper-

fusion for hyperlipidemic severe acute pancreatitis: a controlled pilot study[J]. Ann Saudi Med, 2015, 35(5):352-358.

- [63] 毛恩强, 汤耀卿, 张圣道. 高脂血症性重症急性胰腺炎规范化治疗方案的探讨[J]. 中国实用外科杂志, 2003, 23(9):542-545.
- [64] Mittal N, Llanos-Chea A, Dighe D, et al. A teenaged patient with severe asparaginase-induced hypertriglyceridemia safely re-challenged during primary and relapse therapy for acute lymphoblastic leukemia[J]. JAYAO, 2014, 3(1):50-55.
- [65] Pruneta-Deloche V, Marçais C, Perrot L, et al. Combination of circulating antilipoprotein lipase (Anti-LPL) antibody and heterozygous S172 fsX179 mutation of LPL gene leading to chronic hyperchylomicronemia[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90(7):3995-3998.
- [66] Stroes ES, Nierman MC, Meulenberg JJ, et al. Intramuscular administration of AAV1-lipoprotein lipase S447X lowers triglycerides in lipoprotein lipase-deficient patients[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2008, 28(12):2303-2304.
- [67] Ducarme G, Maire F, Chatel P, et al. Acute pancreatitis during pregnancy: a review[J]. J Perinatol, 2014, 34(2):87-94.
- [68] 赵登秋, 邹叶锋, 程邦君, 等. 急性胰腺炎 217 例病因与临床诊治分析[J]. 中华肝胆外科杂志, 2012, 18(8):615-617.

收稿日期: 2017-03-04 编辑: 王国品

(上接第 1274 页)

- [22] Silva DF, Esteves AR, Arduino DM, et al. Amyloid- β -induced mitochondrial dysfunction impairs the autophagic lysosomal pathway in a tubulin dependent pathway[J]. J Alzheimers Dis, 2011, 26(3):565-581.
- [23] Xie R, Nguyen S, McKeehan K, et al. Microtubule-associated protein 1s (MAP1S) bridges autophagic components with microtubules and mitochondria to affect autophagosomal biogenesis and degradation[J]. J Biol Chem, 2011, 286(12):10367-10377.
- [24] Anglade P, Vyas S, Javoy-Agid F, et al. Apoptosis and autophagy in nigral neurons of patients with Parkinson's disease[J]. Histol Histopathol, 1997, 12(1):25-31.
- [25] Kang YH, Cho MH, Kim JY, et al. Impaired macrophage autophagy induces systemic insulin resistance in obesity[J]. Oncotarget, 2016, 7(24):35577-35591.
- [26] Sunahara KK, Nunes FP, Baptista MA, et al. Insulin influences autophagy response distinctively in macrophages of different compartments[J]. Cell Physiol Biochem, 2014, 34(6):2017-2026.
- [27] Ehshes JA, Perren A, Eppler E, et al. Increased number of islet-associated macrophages in type 2 diabetes[J]. Diabetes, 2007, 56(9):2356-2370.
- [28] Marselli L, Bugliani M, Suleiman M, et al. β -Cell inflammation in human type 2 diabetes and the role of autophagy[J]. Diabetes Obes Metab, 2013, 15(Suppl 3):130-136.
- [29] Yang L, Li P, Fu S, et al. Defective hepatic autophagy in obesity promotes ER stress and causes insulin resistance[J]. Cell Metab, 2010, 11(6):467-478.
- [30] Mohseni S. Autophagy in insulin-induced hypoglycaemic neuropathy[J]. Pathology, 2011, 43(3):254-260.

- [31] 陈曦, 梁文颖, 熊静波. 自噬的检测方法及评述[J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(9):1797-1800.
- [32] 马泰, 孙国平, 李家斌. 细胞自噬的研究方法[J]. 生物化学与生物物理进展, 2012, 39(3):204-209.
- [33] 赵远波, 洪杜北琦, 陈英玉. 基于 p62/SQSTM1-luciferase 的细胞自噬水平检测方法的建立及鉴定[J]. 中国生物工程杂志, 2016, 36(1):55-62.
- [34] Wang CW, Klionsky DJ. The molecular mechanism of autophagy[J]. Mol Med, 2003, 9(3-4):65-76.
- [35] Huber TB, Edelstein CL, Hartleben B, et al. Emerging role of autophagy in kidney function, diseases and aging[J]. Autophagy, 2012, 8(7):1009-1031.
- [36] Feng Z, Zhang H, Levine AJ, et al. The coordinate regulation of the p53 and mTOR pathways in cells[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102(23):8204-8209.
- [37] Levine B, Abrams J. p53: The Janus of autophagy[J]. Nat Cell Biol, 2008, 10(6):637-639.
- [38] Wang B, Zhong Y, Huang D, et al. Macrophage autophagy regulated by miR-384-5p-mediated control of Beclin-1 plays a role in the development of atherosclerosis[J]. Am J Transl Res, 2016, 8(2):606-614.
- [39] 李乐兴, 戴汉川. 细胞自噬调控的分子机制研究进展[J]. 中国细胞生物学学报, 2015, 37(2):263-270.
- [40] 汤建中, 张涛, 丁淑琴, 等. pSicoR/miR-17-5p 靶向调控 UNC-51 样激酶 1 (ULK1) 及其对细胞自噬的影响[J]. 临床检验杂志(电子版), 2014, 3(3):698-704.

收稿日期: 2017-04-01 编辑: 石嘉莹