

## 高脂血症性胰腺炎研究进展

赵慧佳<sup>1,3</sup>, 吴 东<sup>2,3</sup>, 吴文铭<sup>1,3</sup>

中国医学科学院北京协和医院 <sup>1</sup> 基本外科 <sup>2</sup> 消化内科 <sup>3</sup> 疑难重症及罕见病国家重点实验室, 北京 100730

通信作者: 吴文铭, E-mail: wuwm@pumch.cn

**【摘要】** 高脂血症性胰腺炎 (hyperlipidemic pancreatitis, HLP) 是急性胰腺炎的重要病因之一, 其发病机制主要与游离脂肪酸累积和炎症反应激活有关。HLP 临床表现较其他病因的急性胰腺炎症状更重、并发症更多、持续性器官衰竭可能性更高、更易复发, 其治疗需采用血浆置换或胰岛素注射等降脂治疗以达到快速降低血清甘油三酯的效果。评估急性胰腺炎患者是否存在高脂血症并作出及时处理, 对于 HLP 患者的预后至关重要。本文将对 HLP 的流行病学、病因、发病机制、临床表现及治疗进展等进行阐述, 以期为 HLP 的临床诊治提供借鉴和参考。

**【关键词】** 高脂血症性胰腺炎; 高甘油三酯血症; 急性胰腺炎

**【中图分类号】** R657.5+1; R576 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2022)04-0637-07

**DOI:** 10.12290/xhyxzz.2021-0760

## Research Advances of Hyperlipidemic Pancreatitis

ZHAO Huijia<sup>1,3</sup>, WU Dong<sup>2,3</sup>, WU Wenming<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Department of General Surgery, <sup>2</sup>Department of Gastroenterology, <sup>3</sup>State Key Laboratory of Complex Severe and Rare Diseases, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: WU Wenming, E-mail: wuwm@pumch.cn

**【Abstract】** Hyperlipidemic pancreatitis (HLP) is one of the most important causes of acute pancreatitis. The pathogenesis is associated with the accumulation of free fatty acids which can activate the inflammatory response. Compared with other causes, HLP is more likely to have the clinical features characterized by more severe symptoms, more complications, and higher likelihood of persistent organ failure. The HLP patients always need lipid lowering therapy such as apheresis or insulin therapy to reduce serum triglyceride rapidly. Assessment of the presence of hyperlipidemia in patients of acute pancreatitis and prompt management are crucial for the prognosis and the prevention of recurrence. This article reviews the etiology, pathogenesis, clinical features, and treatment of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis.

**【Key words】** hyperlipidemic pancreatitis; hypertriglyceridemia; acute pancreatitis

**Funding:** National Key Research and Development Program of China (2019YFC1315901); Natural Science Foundation of Beijing (Z190022)

*Med J PUMCH*, 2022,13(4):637-643

急性胰腺炎 (acute pancreatitis, AP) 是一种以剧烈腹痛和胰酶升高为主要特征的消化系统疾病。在过去几十年间, AP 的发病率逐年增加。胆结石和长期酗酒是诱发 AP 的主要原因, 但近期研究发现, 高脂血症诱发胰腺炎的发病率越来越高, 目前已超过酒精性胰腺炎, 成为诱发 AP 的第二大常见原因<sup>[1]</sup>。高脂血症性胰腺炎 (hyperlipidemic pancreatitis, HLP) 常见于高甘油三酯血症 (hypertriglyceridemia, HTG) 患者, 在高胆固醇血症患者中较少见。HLP 较其他原因诱发的胰腺炎更易转化为重症胰腺炎, 且急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS)、急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI)、深静脉血栓和多器官功能障碍综合征 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS) 等系统并发症的发生率更高<sup>[2]</sup>。因此, 了解 HLP 的发病机制有助于 HTG 性胰腺炎的预防和治疗。

## 1 流行病学

HTG 定义为空腹血清甘油三酯水平高于 1.7 mmol/L。根据美国胆固醇教育计划 (National Cholesterol Education Program, NCEP), 将甘油三酯水平分为正常 (<1.7 mmol/L)、临界高 (1.7~<2.3 mmol/L)、高 (2.3~5.6 mmol/L) 和极高 (>5.6 mmol/L)<sup>[3]</sup>。一般认为, 随着血清甘油三酯水平的增高, AP 的发生风险越高。当甘油三酯水平超过 11.3 mmol/L 时, AP 的发生风险约为 5%; 而当甘油三酯水平超过 22.6 mmol/L 时, AP 的发生风险上升至 10%~20%<sup>[4]</sup>。

在美国, 胆结石和酒精是诱发 AP 的主要原因, 但我国 HLP 的占比明显高于其他国家和地区。北京协和医院的一项回顾性队列研究分析了 2001—2016 年 475 例中重度和重度 AP 患者, 其中 108 例 (22.7%) 为 HLP (甘油三酯>11.3 mmol/L), 且在研究期间, HLP 占比从 14.3% 逐步上升至 35.5%, 而胆源性胰腺炎的占比则逐年下降<sup>[5]</sup>。国内 AP 患者中 HLP 的占比逐年增长, 可能与国人生活方式发生变化以及代谢综合征患病率增长有关。

HLP 患者与其他原因诱发的 AP 患者存在显著的人口统计学差异。一项针对 400 例 AP 患者的前瞻性研究显示, 相较于甘油三酯水平正常的患者, HLP 患者的年龄更小, 且男性、肥胖的比例及糖尿病的发病率均更高<sup>[6]</sup>。Jo 等<sup>[7]</sup>的研究也证实了这一点, 在 326 例重度 HTG (甘油三酯>11.3 mmol/L) 患者中, 未发生 AP 的患者平均年龄为 54.2 岁, 而 HLP 患者

的平均年龄为 46.7 岁。同样, 一项针对 124 例重度 HTG (其中 62 例为 HLP) 患者的回顾性病例对照研究显示, 糖尿病和年龄较小是发生 HLP 的独立危险因素<sup>[8]</sup>。

## 2 病因

HLP 的病因大致可分为原发性 (遗传性) 脂蛋白代谢紊乱和继发性脂蛋白代谢紊乱。原发性脂蛋白代谢紊乱又称原发性高脂蛋白血症, 分为 5 种表型, 其中 I、IV 和 V 型表现为显著的 HTG<sup>[9]</sup>, 而 II 和 III 型主要表现为高胆固醇血症或混合型高脂血症, 尚无诱发 AP 的相关报道。继发性脂蛋白代谢紊乱常与全身系统性疾病相关, 如肥胖、糖尿病、妊娠、饮酒、甲状腺功能减退、终末期肾病、长期使用某些药物等。一般来说, HLP 患者的饮食结构与 AP 的患病率密切相关, 与其他原因诱发的 AP 相比, HLP 患者具有较高的脂肪摄入量<sup>[10]</sup>。

### 2.1 原发性高脂蛋白血症

除 I 型高脂蛋白血症外, 原发性高脂蛋白血症导致 AP 的严重程度一般取决于患者是否合并某些继发性因素。I 型高脂蛋白血症又称家族性高乳糜微粒血症 (familial chylomicronemia syndrome, FCS), 是一种罕见的脂蛋白脂肪酶 (lipoprotein lipase, LPL) 缺乏常染色体隐性单基因遗传病, 患者表现为极高的空腹血清甘油三酯水平 (>10 mmol/L)。基因测序发现, 约 80%~90% 的 FCS 患者 LPL 基因存在双等位基因突变; 其余 10%~20% 的患者则在编码与 LPL 相互作用的辅因子或蛋白的 4 个基因之一存在双等位基因突变, 包括载脂蛋白 (apolipoprotein, Apo) C2、糖基化磷脂酰肌醇锚定高密度脂蛋白结合蛋白 1 (glycosylphosphatidylinositol-anchored high-density lipoprotein-binding protein 1, GPIHBP1)、ApoA5 和脂肪酶成熟因子 (lipase maturation factor 1, LMF1), 目前与此 4 个基因相关的双等位基因突变报道较少<sup>[11]</sup>。FCS 患者体内乳糜微粒清除功能严重受损, 其症状严重程度主要与饮食中的脂肪含量有关。因此, FCS 患者的 AP 患病率高达 60%~88%, 且常自幼年期疾病即反复发作, 可在无任何继发因素情况下发作<sup>[12]</sup>。

IV 型高脂蛋白血症, 又称家族性高甘油三酯血症 (familial hypertriglyceridemia, FHTG), 是一种常染色体显性遗传病, 此类患者仅极低密度脂蛋白 (very low density lipoprotein, VLDL) 升高而乳糜微粒无明显升高<sup>[13]</sup>。由于 VLDL 中甘油三酯含量比乳糜微粒

少, FHTG 患者的甘油三酯水平常为轻至中度升高。因此, 与Ⅳ型高脂蛋白血症相关的 HLP 通常出现于成年期, 并与继发性因素相互作用而致病。在无继发性因素的情况下, FHTG 患者的甘油三酯水平不足以诱发 AP<sup>[14]</sup>。FHTG 具有明显的家族聚集性特征, 但其遗传机制尚不明确, 可能为多基因相互作用的结果。

V 型高脂蛋白血症, 又称原发性混合型高脂血症, 是一种较为常见的脂质代谢紊乱。患者可能出现胆固醇升高、甘油三酯升高或二者均升高, ApoB 升高是此类患者的特征性表现。类似于 I 型高脂蛋白血症, V 型高脂蛋白血症患者 AP 的患病风险亦较高, 但一般在成年后才发作, 表现为 VLDL 和乳糜微粒均明显升高<sup>[15]</sup>。尽管具有较强的家族倾向性, 但此种疾病的遗传基础尚不确定。目前有报道称, 载脂蛋白 A1/C3/A4/A5 基因簇和上游集落刺激因子 1 的基因突变与 V 型高脂蛋白血症相关, 应为多基因共同作用的结果<sup>[16]</sup>。

此外, 有研究表明, 可能存在与 HLP 相关的特异性基因。Chang 等<sup>[17]</sup>对 126 例 HTG 患者进行基因分析发现, 在患有 HLP 的 46 例患者中, 囊性纤维化跨膜调节因子 (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR) 的基因突变率为 26.1%; 而在未发生 HLP 的 HTG 患者中, CFTR 的基因突变率仅为 1.3%。Ivanova 等<sup>[18]</sup>研究发现, ApoE 的  $\epsilon 4$  等位基因突变在 HLP 患者中更为常见。这些研究均提示 HLP 的发生可能与多基因遗传因素相关。

## 2.2 继发性高脂蛋白血症

继发性高脂蛋白血症可见于多种情况, 如糖尿病控制不佳、妊娠、甲状腺功能减退、酗酒或长期服用某些药物等。肥胖、糖尿病可伴随血清甘油三酯、乳糜微粒和 VLDL 浓度升高, 从而引发 HLP<sup>[14]</sup>。其中, 甲状腺功能减退通常与低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 升高有关, 在部分情况下甘油三酯也可能升高, 在极少数情况下甘油三酯极度升高可引起 HLP<sup>[15]</sup>。

饮酒与甘油三酯升高密切相关, 主要与血清 VLDL 生成增多有关。研究表明, 饮酒可使某些单基因或多基因遗传的原发性高脂蛋白血症患者诱发 AP<sup>[14]</sup>, 但对于饮酒直接导致 AP 还是加剧潜在的原发性血脂紊乱导致 AP, 目前尚无明确研究。

在妊娠晚期, 血浆甘油三酯水平可能升高 3 倍, 这种生理性甘油三酯升高几乎对孕妇和胎儿无明显影响。但当孕妇本身存在脂蛋白代谢异常, 如 LPL 活

性受损时, 其妊娠期间将患严重的 HTG, 从而诱发 AP<sup>[19]</sup>。调查显示, 在妊娠期 AP 病例中, 约 56% 的患者为 HLP<sup>[20]</sup>。

## 3 发病机制

HLP 的发病机制主要与游离脂肪酸 (free fatty acid, FFA) 累积和炎症反应激活有关。甘油三酯自身对胰腺无毒性, 但胰脂肪酶可将甘油三酯分解为 FFA, 从而产生脂毒性。HLP 患者体内过多的甘油三酯被胰腺腺泡细胞中的脂肪酶水解, 产生 FFA。FFA 对胰腺腺泡和血管内皮细胞产生直接的细胞毒性作用。高浓度 FFA 可引发炎症反应, 释放细胞内钙离子, 导致腺泡坏死。高水平的 FFA 聚合可使胰腺内血液黏滞性升高, 致使胰腺组织缺血并引发胰腺内酸碱失衡, 导致酸中毒, 从而激活腺泡内的胰蛋白酶原形成具有活性的胰蛋白酶, 导致胰腺自身消化<sup>[21]</sup>。FFA 引起胰腺炎症反应后, 可增加炎症介质的释放, 如肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白细胞介素 (interleukin, IL) -6 和 IL-10, 这些炎症细胞因子在 HLP 发生中发挥重要作用。此外, 胰腺微循环障碍也是 HLP 的发病因素之一。循环中的高甘油三酯水平导致血管收缩因子血栓素 A2 大量释放, 血管扩张因子前列腺素 2 分泌减少, 毛细血管床过度收缩, 导致胰腺微循环障碍。因此, HLP 患者胰腺炎的严重程度取决于炎症反应和脂毒性对胰腺损伤的严重程度。

最新一项前瞻性队列研究结果表明, 肠道菌群与 HLP 之间存在潜在的病理生理关联, HLP 患者与非 HLP 患者的肠道菌群组成和功能存在显著性差异, 且肠道菌群改变与 HLP 患者的症状和预后相关, 包括疾病严重程度、局部和全身并发症、ICU 入院率和死亡率<sup>[22]</sup>。据报道, 肠道菌群丰度低与肥胖、胰岛素抵抗、血脂紊乱和炎症状态相关<sup>[23]</sup>。因此, 推测 HLP 患者 AP 发作引起肠道微生态紊乱可能在患者病情恶化和预后中发挥重要作用, 但 HLP 患者的肠道菌群改变与 AP 炎症状态的因果关系仍需研究进一步验证和探索。

## 4 临床特点

HLP 的诊断标准为: (1) 符合 AP 的诊断标准; (2) 合并静脉乳糜状血或血清甘油三酯  $> 11.3 \text{ mmol/L}$ <sup>[24]</sup>。其中, AP 的诊断需满足以下标准中的 2 个: (1) 上腹部疼痛 (可辐射至背部); (2) 血清脂



肪酶和/或淀粉酶升高,超过正常上限的3倍;(3)影像学(增强CT、MRI或腹部超声)显示AP的特征性表现。

HLP的临床表现与其他原因引起的AP相似,主要表现为剧烈腹痛。然而,较多证据表明HLP较其他病因引起的AP临床表现更严重。Carr等<sup>[25]</sup>针对34项研究进行了系统综述,其中7项研究直接将HLP与其他病因引起的AP严重程度进行比较,2项研究证实HLP与其他病因引起的AP在严重程度方面无显著差异,5项研究显示HLP的临床表现更严重。通过比较5个国家(中国、日本、墨西哥、英国和美国)的1564例HLP患者和5721例其他原因引起的AP患者的预后情况发现,HLP患者的全身炎症反应综合征、器官衰竭、持续性多器官衰竭和死亡率更高<sup>[26]</sup>。

此外,甘油三酯水平升高与AP严重程度之间存在相关性。何文华等<sup>[27]</sup>对3558例AP患者进行分析,结果显示HLP患者相较于其他原因引起的AP患者,其胰腺坏死、胰腺感染、器官衰竭和持续性多器官衰竭的发生率更高,死亡率更高,ICU住院时间也更长。Pascual等<sup>[28]</sup>对1457例AP患者进行回顾性分析发现,甘油三酯水平升高与AP病情的严重程度独立相关,且器官衰竭、持续性多器官衰竭、胰腺坏死和急性液体积聚均随HTG严重程度增加而显著增加。同样,一项针对400例AP患者(其中211例于发病72 h内测定甘油三酯)的前瞻性研究发现,HLP患者持续性器官衰竭的发生率高于甘油三酯水平正常的患者,持续性器官衰竭的发生率随着HTG严重程度的增加而增加,HLP患者的ICU入院率更高且住院时间更长<sup>[6]</sup>。上述研究均证实甘油三酯水平与HLP疾病严重程度呈正相关。

甘油三酯水平升高与AP死亡率的相关性在不同研究中存在较大差异。Nawaz等<sup>[6]</sup>对211例HLP患者的研究显示,HLP患者的死亡率和胰腺坏死率与其他原因引起的AP患者之间不存在统计学差异。一项针对230例南非住院患者的研究结果显示,HLP患者与甘油三酯水平正常患者的死亡率相近<sup>[29]</sup>。然而,近两年国内一项针对1233例HLP患者的队列研究显示,随着甘油三酯水平的升高,患者的死亡率、器官衰竭率和胰腺坏死率均显著升高<sup>[30]</sup>。

AP的复发风险亦与甘油三酯水平存在相关。当甘油三酯峰值 $>33.9$  mmol/L时,AP的复发风险最高<sup>[20]</sup>。Zafirir等<sup>[31]</sup>针对171例HLP患者的研究显示,AP的总复发率为16%,基线甘油三酯水平升高可增

加其复发风险。Wu等<sup>[32]</sup>针对151例基线甘油三酯水平 $\geq 5.6$  mmol/L的AP患者进行研究发现,29.8%的患者至少存在1次AP复发,16.6%的患者存在多次AP复发;在甘油三酯水平高(2.3~5.6 mmol/L)和极高( $>5.6$  mmol/L)患者中,AP患者的再入院率分别增加了5倍和8倍。此外,HTG患者诱发AP后可发展为慢性胰腺炎。Vipperla等<sup>[33]</sup>对121例HLP患者开展的队列研究发现,慢性胰腺炎的患病率达16.5%,其中9%为新发慢性胰腺炎。

## 5 治疗

### 5.1 早期治疗

目前,原发性和继发性HLP患者的诊断和治疗基本一致,仅在长期治疗降低血清甘油三酯水平方面稍有差异<sup>[14]</sup>。除常规治疗(包括液体复苏、镇痛和营养支持等支持性治疗)与其他病因引起的AP相同外,针对HLP患者较重要的治疗方式是快速降低甘油三酯水平。目前,针对HLP患者早期治疗较为有效的降脂手段为采用小剂量低分子肝素、胰岛素、血浆置换及抗HTG药物<sup>[34]</sup>。

血浆置换可从患者循环系统中去除甘油三酯和乳糜微粒,显著降低甘油三酯水平并减少炎症细胞因子。据报道,一次血浆置换可使甘油三酯水平下降50%~80%<sup>[35]</sup>。较多病例报道证实了血浆置换在HLP治疗中的作用<sup>[35]</sup>。然而,仅1项血浆置换的前瞻性试验研究显示,接受血浆置换的HLP患者与未接受血浆置换的对照组在死亡率及全身或局部并发症方面无统计学差异,可能与血浆置换进行时间较晚有关<sup>[36]</sup>。但一项针对111例接受血浆置换治疗的HLP患者的回顾性研究否定了这一说法,该研究证实了早期与晚期应用血浆置换对患者的死亡率影响无明显差异<sup>[37]</sup>。此外,Berberich等<sup>[38]</sup>对22例HLP患者的甘油三酯水平变化曲线进行分析发现,即使未血浆置换,患者的甘油三酯水平也在48 h内平均下降了69.8%。血浆置换经常用于血清甘油三酯显著升高或伴有酸中毒和多器官衰竭的重症胰腺炎患者,对于LPL活性明显降低的患者,如FCS或血液具有高黏滞性特征的患者,也可考虑进行血浆置换。

胰岛素可逆转由于AP应激导致的脂肪细胞释放脂肪酸并激活LPL,加速乳糜微粒降解,促进胰岛素敏感细胞的脂肪酸代谢,因此也可用于降低甘油三酯水平,但目前尚无研究评估胰岛素与保守治疗的效果

差异。有研究表明,胰岛素可在2~3 d内将甘油三酯水平降低50%~75%<sup>[39]</sup>。此外,胰岛素还可抑制脂肪细胞中激素敏感性脂肪酶,减少储存于甘油三酯中FFA的释放。一项评估胰岛素治疗对于重症AP预后的Meta分析结果显示,胰岛素治疗可降低患者72 h后的急性生理与慢性健康评分Ⅱ,并有效缩短住院时间<sup>[40]</sup>。

肝素可促进循环中的LPL增加,通过分解甘油三酯降低其水平。一项比较HLP患者采用胰岛素联合肝素治疗与血浆置换治疗效果的回顾性研究发现,胰岛素联合肝素治疗作为一种微创、经济的治疗方法可快速降低HLP患者的甘油三酯水平,且与血浆置换效果相当<sup>[41]</sup>。因此,胰岛素联合肝素治疗HLP安全且有效。然而,单独使用肝素治疗HLP目前仍存在争议,随着肝脏对LPL的降解,血浆中LPL的储存被消耗,最终导致循环中乳糜微粒增加和反跳性HTG,且肝素增加了AP患者出血的风险。

除公认的降脂治疗外,血液滤过作为一种有争议的治疗方式亦被认为可用于HLP患者的治疗。血液滤过可去除血液中的淀粉酶和尿素氮,还可降低血浆中的细胞因子水平,从而降低患者全身炎症反应。He等<sup>[42]</sup>针对66例HLP患者开展随机对照试验,比较血液滤过与胰岛素联合肝素输注的紧急降脂治疗效果,结果显示血液滤过组治疗9 h可将患者的甘油三酯水平降至5.6 mmol/L以下,而胰岛素联合肝素组则需48 h以上;然而,两组患者的预后比较差异无统计学意义,包括局部胰腺并发症、是否需手术干预、死亡率和住院时间;血液滤过组患者持续性器官衰竭的发生率较高。

## 5.2 长期治疗

HLP的长期治疗强调降低血清甘油三酯水平,防止AP复发。目前,甘油三酯水平<5.6 mmol/L是常规降脂目标<sup>[21]</sup>,但根据住院后基线甘油三酯水平预测AP复发风险的最新数据表明,HLP患者的甘油三酯水平可能需<2.3 mmol/L才能预防AP的复发<sup>[32]</sup>。HLP的长期治疗包括改变生活方式和药物治疗。改变生活方式包括减重、限制碳水化合物和脂肪的摄入、控制糖尿病等继发因素,以及避免服用可能升高甘油三酯水平的药物。

规律服用降脂药物也是避免AP复发的重要手段。其中,贝特类药物一直是治疗HTG的一线药物,当患者单用贝特类药物不能完全控制甘油三酯水平时,应考虑联合应用他汀类和贝特类药物。目前,降低甘油三酯的靶向药物已成为HTG(特别是原发性

HTG)患者降脂的有效药物,包括血管生成素样蛋白3(angiotensin-like protein 3, ANGPTL3)抑制剂、ApoC3抑制剂和培马贝特。此外,通过腺病毒载体(AAV1-LPLS447X)治疗脂蛋白脂肪酶缺乏症的基因疗法亦被证明可有效降低I型HTG患者的甘油三酯水平<sup>[14]</sup>。这些新兴药物对于HTG患者的降脂效果虽已明确,但对于HLP及其复发的治疗干预效果尚待更多临床研究证实。

## 6 小结与展望

近年来,HTG在AP患者中的比例逐年增高,HLP较其他原因引起的AP症状更重、并发症更多、更易转为慢性胰腺炎,临床处理较为棘手。因此,对于被诊断为AP的患者均应明确其血清甘油三酯水平,发现患者为HLP时应立即进行早期支持治疗和充分液体复苏,并及早开始静脉输注胰岛素,每小时监测血糖,每12小时监测甘油三酯,可根据需要使用葡萄糖溶液。当甘油三酯水平低于5.6 mmol/L时,可停止静脉输注胰岛素。对于重度HLP患者,应及早评估是否需进行血浆置换。

研究表明,HTG患者的甘油三酯水平与AP的发生率具有显著相关性,即患者需具备较高的甘油三酯水平方可诱发AP。因此,降脂是治疗HLP并预防其复发的关键。患者应在住院期间开始控制甘油三酯的药物治疗,以确保其水平维持在5.6 mmol/L以下(2.3 mmol/L以下最佳),并嘱患者出院后密切进行门诊随访,督促其减重、改变饮食习惯,从而维持适宜的甘油三酯水平。如发现患者为家族遗传因素引起的HTG,应同时对其家系成员进行基因筛查。对于遗传性HLP患者,其甘油三酯水平难以控制,目前尚无有效的降脂方式,需针对基因突变行进一步研究,以预防和控制此类患者AP的发生及发展。

**作者贡献:**赵慧佳负责查阅文献,撰写论文初稿并修订论文;吴东负责提出修改意见;吴文铭负责审核。

**利益冲突:**所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] 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: 504-509.

- [2] Li X, Ke L, Dong J, et al. Significantly different clinical features between hypertriglyceridemia and biliary acute pancreatitis: a retrospective study of 730 patients from a tertiary center [J]. *BMC Gastroenterol*, 2018, 18: 89.
- [3] Eckel RH, Cornier MA. Update on the NCEP ATP-III emerging cardiometabolic risk factors [J]. *BMC Med*, 2014, 12: 115.
- [4] Zheng CB, Zheng ZH, Zheng YP. Therapeutic plasma exchange for hyperlipidemic pancreatitis: Current evidence and unmet needs [J]. *World J Clin Cases*, 2021, 9: 5794-5803.
- [5] Jin M, Bai X, Chen X, et al. A 16-year trend of etiology in acute pancreatitis: The increasing proportion of hypertriglyceridemia-associated acute pancreatitis and its adverse effect on prognosis [J]. *J Clin Lipidol*, 2019, 13: 947-953. e1.
- [6] Nawaz H, Koutroumpakis E, Easler J, et al. Elevated serum triglycerides are independently associated with persistent organ failure in acute pancreatitis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2015, 110: 1497-1503.
- [7] Jo SI, Chang JH, Kim TH, et al. Subsets associated with developing acute pancreatitis in patients with severe hypertriglyceridemia and the severity of pancreatitis [J]. *Pancreatol*, 2019, 19: 795-800.
- [8] Li Q, Hou C, Peng Y, et al. Diabetes and Younger Age Are Vital and Independent Risk Factors for Acute Pancreatitis in Patients with Severe Hypertriglyceridemia [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 2620750.
- [9] Fredrickson DS. An international classification of hyperlipidemias and hyperlipoproteinemias [J]. *Ann Intern Med*, 1971, 75: 471-472.
- [10] Wang L, Xu T, Wang R, et al. Hypertriglyceridemia Acute Pancreatitis: Animal Experiment Research [J]. *Dig Dis Sci*, 2022, 67: 761-772.
- [11] Paquette M, Hegele RA, Paré G, et al. A novel mutation in GPIHBP1 causes familial chylomicronemia syndrome [J]. *J Clin Lipidol*, 2018, 12: 506-510.
- [12] Hernandez P, Passi N, Modarressi T, et al. Clinical Management of Hypertriglyceridemia in the Prevention of Cardiovascular Disease and Pancreatitis [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2021, 23: 72.
- [13] Sun X, Zhou X, Dong B, et al. Generation of a gene-corrected isogenic iPSC line (AHQui001-A-1) from a patient with familial hypertriglyceridemia (FHTG) carrying a heterozygous p. C310R (c. 928 T>C) mutation in LPL gene using CRISPR/Cas9 [J]. *Stem Cell Res*, 2021, 52: 102230.
- [14] Simha V. Management of hypertriglyceridemia [J]. *BMJ*, 2020, 371: m3109.
- [15] Yuan G, Al-Shali KZ, Hegele RA. Hypertriglyceridemia; its etiology, effects and treatment [J]. *CMAJ*, 2007, 176: 1113-1120.
- [16] Eichenbaum-Voline S, Olivier M, Jones EL, et al. Linkage and association between distinct variants of the APOA1/C3/A4/A5 gene cluster and familial combined hyperlipidemia [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24: 167-174.
- [17] Chang YT, Chang MC, Su TC, et al. Association of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) mutation/variant/haplotype and tumor necrosis factor (TNF) promoter polymorphism in hyperlipidemic pancreatitis [J]. *Clin Chem*, 2008, 54: 131-138.
- [18] Ivanova R, Puerta S, Garrido A, et al. Triglyceride levels and apolipoprotein E polymorphism in patients with acute pancreatitis [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2012, 11: 96-101.
- [19] Cruciat G, Nemeti G, Goidescu I, et al. Hypertriglyceridemia triggered acute pancreatitis in pregnancy-diagnostic approach, management and follow-up care [J]. *Lipids Health Dis*, 2020, 19: 2.
- [20] Yang AL, McNabb-Baltar J. Hypertriglyceridemia and acute pancreatitis [J]. *Pancreatol*, 2020, 20: 795-800.
- [21] Valdivielso P, Ramírez-Bueno A, Ewald N. Current knowledge of hypertriglyceridemic pancreatitis [J]. *Eur J Intern Med*, 2014, 25: 689-694.
- [22] Hu X, Gong L, Zhou R, et al. Variations in Gut Microbiome are Associated with Prognosis of Hypertriglyceridemia-Associated Acute Pancreatitis [J]. *Biomolecules*, 2021, 11: 695.
- [23] Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers [J]. *Nature*, 2013, 500: 541-546.
- [24] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 中国急性胰腺炎诊治指南 (2021) [J]. *中华外科杂志*, 2021, 59: 578-587.
- Chinese Pancreatic Surgery Association, Chinese Society of Surgery, Chinese Medical Association. Guidelines for diagnosis and treatment of acute pancreatitis in China (2021) [J]. *Zhonghua Waike Zazhi*, 2021, 59: 578-587.
- [25] Carr RA, Rejowski BJ, Cote GA, et al. Systematic review of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: A more virulent etiology? [J]. *Pancreatol*, 2016, 16: 469-476.
- [26] Wang Q, Wang G, Qiu Z, et al. Elevated Serum Triglycerides in the Prognostic Assessment of Acute Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2017, 51: 586-593.
- [27] 何文华, 祝荫, 朱勇, 等. 高甘油三酯血症与其他病因所致急性胰腺炎的病情严重程度及预后比较 [J]. *中华医学杂志*, 2016, 96: 2569-2572.

- He WH, Zhu Y, Zhu Y, et al. Comparison of severity and clinical outcomes between hypertriglyceridemic pancreatitis and acute pancreatitis due to other causes [J]. *Zhonghua Yixue Zazhi*, 2016, 96: 2569-2572.
- [28] Pascual I, Sanahuja A, García N, et al. Association of elevated serum triglyceride levels with a more severe course of acute pancreatitis: Cohort analysis of 1457 patients [J]. *Pancreatology*, 2019, 19: 623-629.
- [29] Anderson F, Thomson SR, Clarke DL, et al. Dyslipidaemic pancreatitis clinical assessment and analysis of disease severity and outcomes [J]. *Pancreatology*, 2009, 9: 252-257.
- [30] Zhang R, Deng L, Jin T, et al. Hypertriglyceridaemia-associated acute pancreatitis: diagnosis and impact on severity [J]. *HPB (Oxford)*, 2019, 21: 1240-1249.
- [31] Zafir B, Saliba W, Jubran A, et al. Severe Hypertriglyceridemia-Related Pancreatitis: Characteristics and Predictors of Recurrence [J]. *Pancreas*, 2019, 48: 182-186.
- [32] Wu BU, Batech M, Dong EY, et al. Influence of Ambulatory Triglyceride Levels on Risk of Recurrence in Patients with Hypertriglyceridemic Pancreatitis [J]. *Dig Dis Sci*, 2019, 64: 890-897.
- [33] Vipperla K, Somerville C, Furlan A, et al. Clinical Profile and Natural Course in a Large Cohort of Patients With Hypertriglyceridemia and Pancreatitis [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2017, 51: 77-85.
- [34] 高甘油三酯血症性急性胰腺炎诊治急诊共识专家组. 高甘油三酯血症性急性胰腺炎诊治急诊专家共识 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2021, 30: 937-947.
- [35] Garg R, Rustagi T. Management of Hypertriglyceridemia Induced Acute Pancreatitis [J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 4721357.
- [36] Chen JH, Yeh JH, Lai HW, et al. Therapeutic plasma exchange in patients with hyperlipidemic pancreatitis [J]. *World J Gastroenterol*, 2004, 10: 2272-2274.
- [37] Gubensek J, Buturovic-Ponikvar J, Romozi K, et al. Factors affecting outcome in acute hypertriglyceridemic pancreatitis treated with plasma exchange: an observational cohort study [J]. *PLoS One*, 2014, 9: e102748.
- [38] Berberich AJ, Ziada A, Zou GY, et al. Conservative management in hypertriglyceridemia-associated pancreatitis [J]. *J Intern Med*, 2019, 286: 644-650.
- [39] Coskun A, Erkan N, Yakan S, et al. Treatment of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis with insulin [J]. *Prz Gastroenterol*, 2015, 10: 18-22.
- [40] Li J, Chen TR, Gong HL, et al. Intensive insulin therapy in severe acute pancreatitis: a meta-analysis and systematic review [J]. *West Indian Med J*, 2012, 61: 574-579.
- [41] Jin M, Peng JM, Zhu HD, et al. Continuous intravenous infusion of insulin and heparin vs plasma exchange in hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis [J]. *J Dig Dis*, 2018, 19: 766-772.
- [42] He WH, Yu M, Zhu Y, et al. Emergent Triglyceride-lowering Therapy With Early High-volume Hemofiltration Against Low-Molecular-Weight Heparin Combined With Insulin in Hypertriglyceridemic Pancreatitis: A Prospective Randomized Controlled Trial [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2016, 50: 772-778.
- (收稿: 2021-11-29 录用: 2022-01-18 在线: 2022-03-05)  
(本文编辑: 李玉乐)