

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH240134

胰管高压导致高脂血症性急性胰腺炎的发病机制

冯佳晨, 张 平

吉林大学第一医院普通外科中心-肝胆胰外一科, 长春 130021

通信作者: 张平, z_ping@jlu.edu.cn (ORCID: 0000-0003-4944-2937)

摘要: 高脂血症性急性胰腺炎与其他病因的急性胰腺炎相比,重症率更高,预后更难预测,发病机制复杂且不清晰。目前已知的发病机制可能与血清游离脂肪酸升高有关,但降低血脂的治疗方案并未降低本病的发病率。近期,胰管高压是急性胰腺炎重要的发病机制被进一步证实,而最新研究进展表明高脂血症可通过引起胰管增生、形成胆胰管汇合部蛋白栓、损伤胰管的分泌功能来导致胰管堵塞,胰管堵塞又可引起胰管高压。本文综述了高脂血症在导致胰管堵塞方面的最新研究和进展,并强调胰管高压是高脂血症性急性胰腺炎重要的发病机制之一,这将为研究高脂血症性急性胰腺炎的发病机制提供新的思路。

关键词: 胰腺炎; 胰管高压; 高脂血症

The pathogenesis of hyperlipidemic acute pancreatitis caused by pancreatic duct hypertension

FENG Jiachen, ZHANG Ping. (First Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, Center of General Surgery, The First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China)

Corresponding author: ZHANG Ping, z_ping@jlu.edu.cn (ORCID: 0000-0003-4944-2937)

Abstract: Compared with acute pancreatitis caused by other factors, hyperlipidemic acute pancreatitis often has a higher rate of severe conditions, greater difficulties in predicting prognosis, and a more complex and unclear pathogenesis. At present, the pathogenesis of hyperlipidemic acute pancreatitis may be associated with the elevation of serum free fatty acids, but the lipid-lowering treatment regimens do not reduce the incidence rate of this disease. Recent studies have further confirmed that pancreatic duct hypertension is an important pathogenesis of acute pancreatitis. The latest research advances have shown that hyperlipidemia can lead to pancreatic duct obstruction by causing pancreatic duct hyperplasia, forming protein embolism at the biliary-pancreatic junction, and damaging the secretory function of the pancreatic duct, while pancreatic duct obstruction can in turn cause pancreatic duct obstruction. This article reviews the latest research advances in hyperlipidemia in causing pancreatic duct obstruction and emphasizes that pancreatic duct hypertension is one of the important pathogeneses of hyperlipidemic acute pancreatitis, which will provide new ideas for exploring the pathogenesis of hyperlipidemic acute pancreatitis.

Key words: Pancreatitis; Pancreatic duct hypertension; Hyperlipidemias

急性胰腺炎是最常见并需要紧急入院治疗的消化道急症,其发病快,病情变化复杂,预后不确定性高。急性胰腺炎在发达国家的发病率为每10万人年34例,多数患者为轻度急性胰腺炎,并可在1周内自行痊愈,约20%的患者发生中度到重度急性胰腺炎,并伴有局部或全身的并发症,或两者兼有,死亡率高达20%^[1-2]。急性胰腺炎的主要病因包括:胆源性、酒精性、高脂血症性,其他病因还包括创伤性、ERCP术后、特发性等^[3-4]。高

脂血症性急性胰腺炎的临床表现与其他病因的急性胰腺炎相似,其临床诊断标准为:在符合急性胰腺炎临床诊断的同时血清甘油三酯浓度>11.3 mmol/L。随着长期吸烟、饮酒、高脂饮食的人群增加,高脂血症性急性胰腺炎的发病率逐渐上升,与其他病因的急性胰腺炎相比,高脂血症性急性胰腺炎的病情往往更严重,器官功能衰竭的发生率更高^[5],一项纳入475例患者的队列研究发现:在16年内,高脂血症性急性胰腺炎的发病率由

14.3% 上升为 35.5% ($P < 0.05$), 与胆源性急性胰腺炎相比, 高脂血症性急性胰腺炎的多器官功能障碍发生率更高 (24.1% vs 12.1%, $P < 0.05$), 且高脂血症性急性胰腺炎的发病人群趋向年轻化, 其预后难以预测^[6-9]。目前临床治疗方案主要为发病后的对症治疗, 包括血浆置换和/或胰岛素联合肝素, 他汀类、贝特类等药物降血脂治疗, 腹腔穿刺引流术, 营养支持治疗, 液体复苏治疗等^[5, 10-11], 上述方案并没有从根本上降低高脂血症性急性胰腺炎的发病率, 因此需要进一步研究该病的发病机制, 探索预防和治疗该病更有效的方案。

1 高脂血症性急性胰腺炎已知的发病机制

高脂血症性急性胰腺炎的确切发病机制仍然不清楚, 目前已知的发病机制可能与血清游离脂肪酸升高有关^[11-12], 主要包括: (1) 腺泡细胞周围微循环障碍。血清高浓度的游离脂肪酸可攻击胰腺腺泡细胞周围的血管内皮细胞, 当血管内皮细胞受损后, 腺泡细胞周围小血管内可形成血栓。同时, 高脂血症可引起血管收缩剂血栓素 A2 增多和血管舒张剂前列环素 2 减少, 再加上血管内乳糜微粒浓度升高, 上述病理变化可引起胰腺微循环障碍并导致腺泡细胞发生酸中毒, 使胰酶提前被激活。(2) 胰腺腺泡细胞能量障碍。血清高浓度游离脂肪酸可攻击胰腺腺泡细胞的线粒体, 线粒体被攻击后导致 ATP 的合成量下降, 胞内钙泵的功能发生障碍, 胞内钙离子浓度骤然升高并导致胰酶被提前激活^[5, 11-12]。(3) 胰腺腺泡细胞内炎症反应。血清高浓度游离脂肪酸可以产生大量的炎症介质, 引起腺泡细胞内的炎症反应。Toll 样受体家族 (Toll-like receptors, TLR) 是激活先天免疫反应的关键受体, 其中 TLR4 与急性胰腺炎的发病有着重要关系。Wang 等^[13]通过免疫组化发现 TLR4 与 NF- κ Bp56 主要表达于大鼠的胰腺腺泡细胞中, 在急性胰腺炎的早期, TLR4 的表达上调, 并可以进一步刺激 NF- κ Bp56 表达上调。并且在胰腺组织中 NF- κ Bp56 又可以通过调控促炎因子 (TNF- α 、IL-6) 的表达, 参与重症急性胰腺炎的炎症级联反应。Su 等^[14]在实验中发现: 高脂饮食可引起小鼠血清游离脂肪酸浓度不断升高, 随着血清游离脂肪酸浓度的增高, 小鼠的急性胰腺炎病情会加重, 这与 Wang 的研究结果一致, 而小鼠应用 TLR4 选择性阻断剂 TAK-242 后, 高脂饮食引起的急性胰腺炎病情明显减轻。

2 胰管高压导致高脂血症性急性胰腺炎的发病机制研究

2.1 胰管高压是急性胰腺炎的重要发病机制之一 通过对临床的研究可以发现: 高脂血症是临床上十分常见的一种慢性疾病。高脂血症患者的发病因素包括原发性

因素和继发性因素。原发性因素主要为遗传变异, 继发性因素多为肥胖、糖尿病、环境改变等, 但患有高脂血症并不一定会发生急性胰腺炎。研究^[15]表明, 全球只有 5% 的高脂血症患者会发生急性胰腺炎。因此, 高脂血症性急性胰腺炎的发病机制除了目前已知的发病机制外, 还存在其他的发病机制。回顾急性胰腺炎发病机制的研究成果可以发现, 胰管高压是急性胰腺炎发病的重要机制之一。Harvey 等^[16]在实验中向猫的胰管内分别注入胆汁、乙醇、胰酶并引起胰管高压时, 猫均可以发生急性胰腺炎。Lerch 等^[17]在实验中发现, 负鼠的胆总管堵塞和胆汁反流进入胰管均不是负鼠发生急性胰腺炎的关键因素, 而胰管结扎和胆胰管共同通道堵塞引起的胰管高压是负鼠发生急性坏死性胰腺炎的关键因素。近年来, 有关压电 1 (Piezo1) 离子通道和钙调磷酸酶信号通路的研究成果进一步证实了胰管高压是急性胰腺炎的重要发病机制。Piezo1 是一种压力激活性离子通道, 它在胰腺组织中广泛表达于胰腺腺泡细胞中, 此通道激活后可以引起细胞内的钙离子浓度升高, 导致胰酶被提前激活。Romac 等^[18]发现, 向小鼠的胰管内注入缓冲盐水引起胰管高压时, 小鼠可以发生急性胰腺炎, 这与 Harvey 和 Lerch 的实验结果一致, 并且对发生急性胰腺炎小鼠的腺泡细胞进行基因检测时, 可发现 Piezo1 的显著表达, 而当小鼠应用 Piezo1 阻断剂 GsMTx4 后或小鼠发生 Piezo1 基因缺失时, 再向小鼠的胰管内注入缓冲盐水引起胰管高压, 小鼠的急性胰腺炎发病率会显著下降。Swain 等^[19]发现, Piezo1 的激活可以同时引起香草样亚家族 4 通道 (TRPV4) 的开放, 而 TRPV4 的开放又可以帮助更多的 Piezo1 被激活, 两者相互协同, 引发腺泡细胞内钙离子的持续内流。Wen 等^[20]在研究中向小鼠的胰管内注入生理盐水并引起胰管恒定的瞬时高压时发现, 胰腺腺泡细胞内促炎因子 IL-6、IL-1B、TNF 的表达上调, 在这些促炎因子的作用下钙调磷酸酶信号通路被激活, 腺泡细胞内发生钙离子振荡, 胰酶被提前激活, 引发急性胰腺炎^[21]。

2.2 高脂血症引发胰管堵塞后胰管高压的研究进展 目前, 有关胰管高压导致高脂血症性急性胰腺炎发病的研究并没有得到足够的重视。临床上胰管堵塞或医源性、创伤性胰管损伤导致的胰液流通不畅均可引起胰管高压。而最新研究结果表明高脂血症可以通过引起胰管堵塞, 进而导致胰管高压。高脂血症引起胰管堵塞的机制包括: (1) 高脂血症性胰管增生。高脂血症可以引起胰管增生并造成胰管管腔变窄, 引发胰管堵塞。Nordstoga 等^[22]在对发生高脂血症性急性胰腺炎的水貂胰管进行研究时发现, 水貂的胰管管腔变窄并堵塞, 胰管内有大量的增生, 其特征性表现为胰管上皮内脂质巨噬细胞的堆积。(2) 胆胰管汇合部蛋白栓形成: 血清甘油

三酯浓度升高可刺激胰腺的外分泌功能,其中以腺泡细胞分泌胰蛋白酶原增多为主。Kaneko等^[23]发现,胰腺腺泡细胞分泌的胰蛋白酶原与结石稳定素可以通过胆胰合流进入胆道,胰蛋白酶原在胆道中被胆汁激活为胰蛋白酶,其可将结石稳定素裂解,被裂解后的结石稳定素在胆胰管汇合部重新聚集并形成蛋白栓,蛋白栓可直接堵塞胰管^[24]。赵成思等^[25]在对33例高脂血症性急性胰腺炎患者行ERCP检查时也发现,高脂血症性急性胰腺炎患者的胆胰管汇合部乃至胰管内存在蛋白栓,蛋白栓可引起胰管堵塞,并且血清甘油三酯浓度越高,蛋白栓出现的概率越高。在行胰管蛋白栓取出、胰管支架植入术后,胰液得到充分引流,胰管高压被解除,患者的急性胰腺炎得到缓解。且与保守治疗的患者相比,ERCP治疗的患者病情好转更快($P<0.005$)。同时根据胆胰管汇合部结构的不同,蛋白栓引起胰管堵塞的程度也不同。胆胰管汇合部可以分为两大类:无合流型与有合流型,无合流型既胆总管与胰管分别汇入十二指肠壁,此分型胆管胰管相互独立,蛋白栓不会引起胰管堵塞。有合流型可分为正常合流型与异常合流型,根据研究发现:若蛋白栓在正常合流中的V型、小Y型,异常合流中B-P型或P-B型胆胰管汇合部形成,则更容易引起胰管堵塞,导致胰管高压(图1~4)^[25-26]。(3)高脂血症损伤胰腺的分泌功能。人类的胰腺每天可以分泌2~3 L碱性的胰液,其主要成分包含大量的水、碳酸氢根,多种胰酶、胰石蛋白等。水和碳酸氢根对胰管起着不断冲刷,带走有害物质的作用,保持胰液的通畅引流。若胰管的分泌功能受到损伤,引起水和碳酸氢根的分泌量减少,就会导致胰液变黏稠,胰管内更容易成蛋白栓或黏液栓堵塞胰管,并造成胰管高压^[27]。囊性纤维化跨膜传导调节因子(CFTR)是一种在腺上皮顶端膜表达的负离子通道,广泛表达于胰管、肺、输尿管等上皮细胞中,该通道开放在胰管上皮细胞内参与碳酸氢根与水的分泌^[28]。高脂血症产生的大量游离脂肪酸可攻击胰管上皮细胞表面的CFTR,损伤胰管的分泌功能。Maléth等^[29]发现,被敲除CFTR基因的豚鼠胰管内几乎不分泌胰液。当对野生型豚鼠大量应用游离脂肪酸时,可发现CFTR开放明显减少,胰管内胰液的分泌量明显下降,豚鼠的急性胰腺炎发病率上升。由此不仅证明CFTR对胰管分泌起着重要作用,并且还说明高脂血症可以引起CFTR开放减少,损伤胰管的分泌功能,导致胰管堵塞。LaRusch等^[30]在总结了大量的遗传学实验与临床研究成果后,同样证实了CFTR的开放减少是导致急性胰腺炎发病的重要原理。上述研究进展充分说明了胰管高压是高脂血症性急性胰腺炎的发病机制,但仍然需要继续深入地研究。

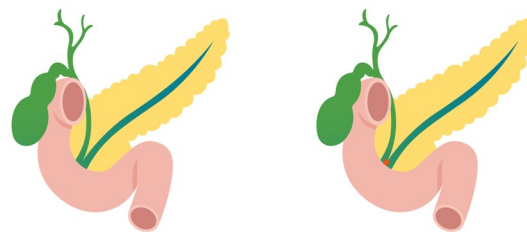


图1 正常胆胰管合流-V型

Figure 1 Normal bile pancreatic duct confluence - V type



图2 正常胆胰管合流-小Y型

Figure 2 Normal biliary pancreatic duct confluence - small Y pattern

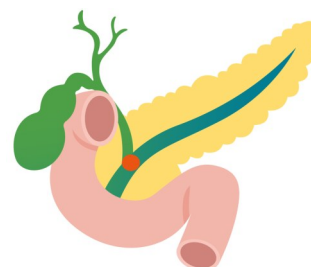


图3 异常胆胰管合流B-P型

Figure 3 Abnormal biliary pancreatic duct confluence B-P type

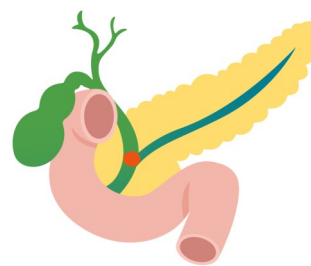


图4 异常胆胰管合流P-B型

Figure 4 Abnormal biliopancreatic duct confluence P-B type

3 小结与展望

高脂血症性急性胰腺炎的发病率不断上升,表明以降低血脂浓度为主的治疗方案已不能很好地预防和治疗此病。有关高脂血症引起胰管增生变窄、形成胆胰管汇合部蛋白栓、损伤胰管分泌功能的研究结果充分地揭示了高脂血症引发胰管堵塞并造成胰管高压的机制,但仍需要通过进一步的基础实验和临床研究来发掘其中

更深层次的原理。未来,深入探索高脂血症与胰管高压之间的关系,将为进一步阐明高脂血症性急性胰腺炎的发病机制和寻求新的治疗方案提供更多的理论依据。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 张平负责课题设计;张平、冯佳晨进行查阅文献并起草论文,论文撰写及修改、校阅论文。

参考文献:

- [1] BOXHOORN L, VOERMANS RP, BOUWENSE SA, et al. Acute pancreatitis[J]. Lancet, 2020, 396(10252): 726-734. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31310-6.
- [2] GARG PK, SINGH VP. Organ failure due to systemic injury in acute pancreatitis[J]. Gastroenterology, 2019, 156(7): 2008-2023. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.12.041.
- [3] JOHNSON CD, BESSELINK MG, CARTER R. Acute pancreatitis[J]. BMJ, 2014, 349: g4859. DOI: 10.1136/bmj.g4859.
- [4] SU W, GUO F. Triglyceride-controlling during acute phase of hypertriglyceridemia induced pancreatitis[J]. Chin J Dig Surg, 2023, 22(1): 89-93. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20221220-00755. 苏伟, 郭丰. 高甘油三酯血症性胰腺炎急性期的血脂控制[J]. 中华消化外科杂志, 2023, 22(1): 89-93. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20221220-00755.
- [5] YANG AL, MCNABB-BALTAR J. Hypertriglyceridemia and acute pancreatitis[J]. Pancreatol, 2020, 20(5): 795-800. DOI: 10.1016/j.pan.2020.06.005.
- [6] LI Q, HOU CQ, PENG YP, 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. DOI: 10.1155/2019/2620750.
- [7] JIN M, BAI XY, CHEN XF, et al. A 16-year trend of etiology in acute pancreatitis: The increasing proportion of hypertriglyceridemia-associated acute pancreatitis and its adverse effect on prognosis[J]. J Clin Lipidol, 2019, 13(6): 947-953. e1. DOI: 10.1016/j.jacl.2019.09.005.
- [8] ZAFIRI B, SALIBA W, JUBRAN A, et al. Severe hypertriglyceridemia-related pancreatitis: Characteristics and predictors of recurrence[J]. Pancreas, 2019, 48(2): 182-186. DOI: 10.1097/MPA.0000000000001235.
- [9] JIN Q, YANG J, MA HL, et al. Value of different scoring systems in predicting the severity and prognosis of hyperlipidemic acute pancreatitis[J]. J Clin Hepatol, 2022, 38(11): 2551-2557. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.11.022. 金秋, 杨婧, 马红琳, 等. 不同评分系统预测高脂血症性急性胰腺炎严重程度及预后的价值分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(11): 2551-2557. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.11.022.
- [10] 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(7): e102748. DOI: 10.1371/journal.pone.0102748.
- [11] VALDIVIELSO P, RAMÍREZ-BUENO A, EWALD N. Current knowledge of hypertriglyceridemic pancreatitis[J]. Eur J Intern Med, 2014, 25(8): 689-694. DOI: 10.1016/j.ejim.2014.08.008.
- [12] KISS L, FÜR G, PISIPATI S, et al. Mechanisms linking hypertriglyceridemia to acute pancreatitis[J]. Acta Physiol, 2023, 237(3): e13916. DOI: 10.1111/apha.13916.
- [13] WANG B, XU XB, JIN XX, et al. Effects of ω -3 fatty acids on toll-like receptor 4 and nuclear factor κ B p56 in the pancreas of rats with severe acute pancreatitis[J]. Pancreas, 2017, 46(10): 1267-1274. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000935.
- [14] SU YR, HONG YP, MEI FC, et al. High-fat diet aggravates the intestinal barrier injury via TLR4-RIP3 pathway in a rat model of severe acute pancreatitis[J]. Mediators Inflamm, 2019, 2019: 2512687. DOI: 10.1155/2019/2512687.
- [15] SIMHA V. Management of hypertriglyceridemia[J]. BMJ, 2020: m3109. DOI: 10.1136/bmj.m3109.
- [16] HARVEY MH, WEDGWOOD KR, AUSTIN JA, et al. Pancreatic duct pressure, duct permeability and acute pancreatitis[J]. Br J Surg, 1989, 76(8): 859-862. DOI: 10.1002/bjs.1800760832.
- [17] LERCH MM, SALUJA AK, RÜNZI M, et al. Pancreatic duct obstruction triggers acute necrotizing pancreatitis in the opossum[J]. Gastroenterology, 1993, 104(3): 853-861. DOI: 10.1016/0016-5085(93)91022-a.
- [18] ROMAC JM, SHAHID RA, SWAIN SM, et al. Piezo1 is a mechanically activated ion channel and mediates pressure induced pancreatitis[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 1715. DOI: 10.1038/s41467-018-04194-9.
- [19] SWAIN SM, ROMAC JM, SHAHID RA, et al. TRPV4 channel opening mediates pressure-induced pancreatitis initiated by Piezo1 activation[J]. J Clin Invest, 2020, 130(5): 2527-2541. DOI: 10.1172/JCI134111.
- [20] WEN L, JAVED TA, YIMLAMAI D, et al. Transient high pressure in pancreatic ducts promotes inflammation and alters tight junctions via calcineurin signaling in mice[J]. Gastroenterology, 2018, 155(4): 1250-1263.e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.06.036.
- [21] LERCH MM, AGHDASSI AA, SENDLER M. Cell signaling of pancreatic duct pressure and its role in the onset of pancreatitis[J]. Gastroenterology, 2020, 159(3): 827-831. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.07.027.
- [22] NORDSTOGA K, SØRBY R, OLIVECRONA G, et al. Pancreatitis in hyperlipemic mink (*Mustela vison*) [J]. Vet Pathol, 2012, 49(3): 557-561. DOI: 10.1177/0300985811417248.
- [23] KANEKO K, ANDO H, SEO T, et al. Proteomic analysis of protein plugs: Causative agent of symptoms in patients with choledochal cyst[J]. Dig Dis Sci, 2007, 52(8): 1979-1986. DOI: 10.1007/s10620-006-9398-4.
- [24] KAMISAWA T, KANEKO K, ITOI T, et al. Pancreaticobiliary maljunction and congenital biliary dilatation[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2017, 2(8): 610-618. DOI: 10.1016/S2468-1253(17)30002-X.
- [25] ZHAO CS, YAO WJ, WANG ZZ, et al. Efficacy of pancreatic duct stenting in treatment of hypertriglyceridemic pancreatitis: A report of 33 cases[J]. Chin J Gen Surg, 2021, 30(9): 1023-1030. DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2021.09.005. 赵成思, 姚维杰, 王佐正, 等. 胰管支架治疗高甘油三酯血症性胰腺炎的疗效: 附33例报告[J]. 中国普通外科杂志, 2021, 30(9): 1023-1030. DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2021.09.005.
- [26] WANG J, YANG CX. Discussion on the occurrence, prevention and treatment of biliary pancreatitis via analyzing the anatomy of choledochopancreaticoduodenal junction[J]. Chin J Pract Surg, 2020, 40(11): 1263-1265. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2020.11.09. 王坚, 杨传鑫. 从胆胰肠结合部解剖谈胆源性胰腺炎发生与防治[J]. 中国实用外科杂志, 2020, 40(11): 1263-1265. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2020.11.09.
- [27] LEE MG, MUALLEM S. Pancreatitis: The neglected duct[J]. Gut, 2008, 57(8): 1037-1039. DOI: 10.1136/gut.2008.150961.
- [28] MORAN O. The gating of the CFTR channel[J]. Cell Mol Life Sci, 2017, 74(1): 85-92. DOI: 10.1007/s00018-016-2390-z.
- [29] MALÉTH J, BALÁZS A, PALLAGI P, et al. Alcohol disrupts levels and function of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator to promote development of pancreatitis[J]. Gastroenterology, 2015, 148(2): 427-439.e16. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.11.002.
- [30] LARUSCH J, JUNG J, GENERAL LJ, et al. Mechanisms of CFTR functional variants that impair regulated bicarbonate permeation and increase risk for pancreatitis but not for cystic fibrosis[J]. PLoS Genet, 2014, 10(7): e1004376. DOI: 10.1371/journal.pgen.1004376.

收稿日期: 2023-09-27; 录用日期: 2023-11-24

本文编辑: 林姣

引证本文: FENG JC, ZHANG P. The pathogenesis of hyperlipidemic acute pancreatitis caused by pancreatic duct hypertension[J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(1): 204-207. 冯佳晨, 张平. 胰管高压导致高脂血症性急性胰腺炎的发病机制[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(1): 204-207.