

高脂血症性胰腺炎的病理机制与综合管理研究进展

罗 柠¹, 郭胜蓝², 赵 华^{1*}

¹广州市花都区人民医院, 临床药学科, 广东 广州

²广州市花都区人民医院, 药物临床试验机构, 广东 广州

收稿日期: 2025年2月19日; 录用日期: 2025年3月12日; 发布日期: 2025年3月20日

摘 要

高脂血症性胰腺炎(HLP)是急性胰腺炎的重要亚型, 占有病例的12%~20%, 以血清甘油三酯(TG)急剧升高(≥ 11.3 mmol/L)为特征, 病死率高达20%~30%。其核心机制涉及脂质代谢异常、游离脂肪酸(FFA)介导的线粒体损伤、炎症级联反应及微循环障碍, 遗传因素(如LPL、APOC2基因突变)与代谢性疾病(糖尿病、肥胖)显著增加复发风险。急性期治疗以胰岛素联合低分子肝素降脂为主, 血液净化技术(血浆置换、双重滤过)可快速清除TG及炎症介质; 长期管理需强化血脂控制(TG < 2.3 mmol/L), 结合贝特类药物、靶向治疗(ApoC3抑制剂、ANGPTL3单抗)及生活方式干预。本文系统阐述HLP的病理生理机制、治疗策略及复发防控, 强调个体化精准管理的重要性, 为临床实践提供理论依据。

关键词

高脂血症性胰腺炎, 游离脂肪酸, 血液净化, 靶向治疗, 精准管理

Advances in Pathological Mechanisms and Comprehensive Management of Hyperlipidemic Pancreatitis

Ning Luo¹, Shenglan Guo², Hua Zhao^{1*}

¹Department of Clinical Pharmacy, Guangzhou Huadu District People's Hospital, Guangzhou Guangdong

²Clinical Trial Institution for Pharmaceuticals, Guangzhou Huadu District People's Hospital, Guangzhou Guangdong

Received: Feb. 19th, 2025; accepted: Mar. 12th, 2025; published: Mar. 20th, 2025

Abstract

Hyperlipidemic pancreatitis (HLP), accounting for 12%~20% of acute pancreatitis cases, is charac-

*通讯作者。

文章引用: 罗柠, 郭胜蓝, 赵华. 高脂血症性胰腺炎的病理机制与综合管理研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(3): 1975-1983. DOI: 10.12677/acm.2025.153827

terized by a rapid increase in serum triglycerides (TG ≥ 11.3 mmol/L) with a mortality rate of 20%~30%. Its pathogenesis involves lipid metabolism disorders, free fatty acid (FFA)-mediated mitochondrial dysfunction, inflammatory cascades, and microcirculatory disturbances, while genetic factors (e.g., LPL and APOC2 mutations) and metabolic diseases (diabetes, obesity) significantly increase recurrence risk. Acute-phase management focuses on insulin combined with low molecular weight heparin for lipid reduction, supplemented by plasmapheresis or double-filtration plasmapheresis to rapidly clear TG and inflammatory mediators. Long-term strategies require strict lipid control (TG < 2.3 mmol/L) through fibrates, targeted therapies (ApoC3 inhibitors, ANGPTL3 monoclonal antibodies), and lifestyle modifications. This review systematically outlines the pathophysiological mechanisms, therapeutic approaches, and recurrence prevention of HLP, highlighting the importance of personalized precision management to guide clinical practice.

Keywords

Hyperlipidemic Pancreatitis, Free Fatty Acids, Plasmapheresis, Targeted Therapy, Precision Management

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

急性胰腺炎(Acute Pancreatitis, AP)是一种常见的消化系统疾病,主要表现为腹痛、恶心、呕吐、发热、胰酶升高等。近期研究发现,高脂血症型胰腺炎(Hyperlipidemic Pancreatitis, HLP)的发病率越来越高,目前已超过酒精性胰腺炎,成为诱发AP的第三大常见原因[1][2]。其核心病理特征为血清TG水平急剧升高(≥ 11.3 mmol/L)[2],导致胰腺微循环障碍和多器官功能衰竭,病死率高达20%~30%[3]。近年来,随着降脂药物、血液净化技术的进步及靶向治疗的应用,HLP的诊疗取得显著进展。本文基于最新临床研究,系统阐述其病因、机制及治疗策略。

2. HLP 的发病原因

HLP的发病与遗传性脂蛋白代谢缺陷密切相关,主要分为原发性与继发性脂蛋白代谢异常。

2.1. 原发性脂蛋白代谢异常

HLP的发病与遗传性脂蛋白代谢缺陷密切相关。根据Fredrickson分型,I型HLP由脂蛋白脂肪酶(LPL)或载脂蛋白C-II(ApoC-II)基因突变导致,儿童期即可反复发作胰腺炎[1][4],血清甘油三酯(TG)常 >22.6 mmol/L。IV型HLP则与多基因遗传及环境因素(如高脂饮食)交互作用有关,以极低密度脂蛋白(VLDL)升高为主,占HLAP病例的60%[5]。基因多态性研究显示,LPL基因内含子8的HindIII多态性(H2等位基因)与高TG血症显著相关,H2H2基因型的患者TG水平更高[6]。

2.2. 继发性脂蛋白代谢异常

继发性因素主要包括糖尿病、酒精、药物等。1型糖尿病因胰岛素缺乏导致LPL活性下降[7],而2型糖尿病因胰岛素抵抗促进肝脏游离脂肪酸(FFA)合成[8]。酒精则通过刺激乳糜微粒分泌及VLDL合成增加TG水平[9],糖皮质激素和噻嗪类利尿剂可加重脂代谢紊乱[10][11]。此外,高脂饮食、肥胖及代谢综合征也是重要诱因[12][13]。

2.3. 诊断标准

HLP 的诊断需符合急性胰腺炎(AP)临床表现, 且血清 TG ≥ 11.3 mmol/L, 或 TG 5.65~11.3 mmol/L 伴乳糜血[1]。极高 TG 组(>11.3 mmol/L)患者更易合并脂肪肝(52.5%)和重症胰腺炎(SAP, 16.4%), 但病死率与普通升高组无显著差异[14]。

3. HLP 的发病机制

高脂血症型胰腺炎(Hyperlipidemic Pancreatitis, HLP)的病理生理机制研究近年来也取得了显著进展, 主要集中在脂质代谢异常、炎症反应激活、细胞损伤和组织修复等多个方面。

3.1. 脂质代谢异常与游离脂肪酸(FFA)的脂毒性

高脂血症性急性胰腺炎(HLP)的核心病理机制已被多项研究证实与甘油三酯(TG)分解产生的游离脂肪酸(FFA)蓄积密切相关。学者发现, FFA 的毒性作用不仅直接损伤细胞, 还可通过代谢紊乱引发多层次的病理生理反应。例如, 最新研究在线粒体层面观察到 FFA 对复合物 I (NADH 脱氢酶)和复合物 V (ATP 合酶)的功能具有显著抑制作用, 这种作用导致氧化磷酸化过程中断, 并伴随 ATP 耗竭和活性氧(ROS)的爆发, 最终触发胰腺腺泡细胞凋亡[15]。此外, 研究者通过钙成像技术证实 FFA 通过激活 IP3 受体和兰尼碱受体(RyR), 促使内质网钙库释放, 使细胞内钙离子浓度升高至正常值的 3~5 倍[16]。这一过程中, 钙超载通过激活 caspase-12 通路进一步扩大胰腺细胞的凋亡效应[17]。值得注意的是, 目前大多数机制研究基于 LDLR^{-/-}小鼠模型, 而人类胰腺细胞对 FFA 的敏感性可能存在种属差异[18]。体外实验数据显示, 当 FFA 浓度超过 500 μ mol/L 时, 细胞存活率下降超过 50% [19], 但临床中 FFA 水平与损伤程度的量效关系仍需更多人群研究验证。

3.2. 炎症反应的激活

在炎症反应层面, FFA 的致病作用被进一步扩展至免疫系统调控。FFA 通过激活胰腺星状细胞和巨噬细胞, 释放炎症因子(如 IL-1 β 、TNF- α 等), 导致胰腺组织的炎症反应和坏死[20]。研究团队发现, FFA 不仅能直接激活 Toll 样受体 4 (TLR4)并引发 NF- κ B 通路信号级联反应, 还可诱导巨噬细胞发生 M1 极化。STAT3 磷酸化驱动的表型转化显著促进了 IL-1 β 、TNF- α 等促炎因子的分泌[21]。这一过程与肠道微环境的改变可能存在协同效应。研究数据表明, 高脂血症患者的肠道菌群失调特征会导致脂多糖(LPS)经门静脉迁移至胰腺, 进而激活 NLRP3 炎性小体[22]。尽管 TAK-242 在临床前研究中展现出优异的 TLR4 信号阻断能力, 可显著抑制 LPS 诱导的 TNF- α 、IL-6 等关键炎症因子生成(IC₅₀ = 1.1~11 nM) [23], 并阻断 TLR4 与适配体分子的相互作用, 但其在脓毒症 III 期临床试验中未能降低 IL-6 水平或改善 28 天死亡率(P = 0.15~0.26)。提示炎症靶点选择需兼顾组织特异性与系统安全性。

3.3. 胰腺微循环障碍

高脂血症性急性胰腺炎还与胰腺微循环障碍密切相关。FFA 的积累会导致胰腺微循环障碍, 进一步加重胰腺组织的缺血缺氧状态, 从而加剧炎症反应和细胞损伤。学者通过血管通透性实验发现, FFA 通过抑制 ZO-1 和 occludin 蛋白表达, 导致内皮细胞连接破坏, 使血管通透性指数升高 2.8 倍[24]。同时, 动物实验显示 FFA 上调组织因子(TF)和 PAI-1 表达可增加纤维蛋白沉积的风险[25]。HLP 患者的微血管密度、血流速度、内皮细胞功能等均可能导致微循环血流阻力增大、流速减缓。伴随而来的内皮功能障碍与炎症因子水平升高, 共同加剧了微血管稀疏化。这种微循环恶化促使血清游离脂肪酸(FFA)堆积至 500 μ mol/L 阈值, 触发线粒体 β 氧化超载, 导致活性氧(ROS)生成增加 40%及 ATP 合成效率下降, 形成“血

流受阻-缺氧-FFA 毒性”的恶性循环,进一步加剧 FFA 的线粒体毒性作用[26]。

3.4. 基因多态性与遗传因素

遗传学研究为 HLP 的个体化防治提供了新的方向。全基因组关联分析(GWAS)识别出多个关键风险位点,其中脂蛋白脂酶基因 LPL 基因 rs328 (S447X)的功能增益性变异通过增强酶活性与稳定性,显著改善甘油三酯(TG)代谢[27]。另一项队列研究证实, APOA5 基因 rs651821 突变使重症胰腺炎风险升高 3.2 倍[28]。值得注意的是,CFTR 基因 F508del 突变患者的 HLP 发生率较野生型高 8.217 倍,学者推测 APOA5 变异增加了特定地区人群对 HLAP 的易感性[29]。然而,现有遗传研究仍存在局限性,例如多数研究存在样本量不足[30],且未量化基因与高脂饮食等环境因素的交互作用,未来需通过扩大队列规模完善风险预测模型。

4. HLP 的治疗

4.1. 早期治疗

在急性期管理中,常规支持治疗(包括禁食、液体复苏及镇痛)是 HLP 治疗的基石但存在局限性。队列研究证实,单纯禁食联合液体复苏可使轻症患者血清 TG 水平从基线 ≥ 11.3 mmol/L 平均下降 50%~60%,但仅 30%~40%的病例在 72 小时内达到 ≤ 5.65 mmol/L 的安全阈值[31]。因此,对于基线 TG > 22.6 mmol/L 或合并多器官功能障碍的患者,需在 24 小时内启动血浆置换等强化干预,以实现快速降脂及炎症评分方面的显著改善[32]。

4.2. 胰岛素与肝素联合治疗

胰岛素主要通过双重机制发挥降脂作用:一方面,其通过抑制激素敏感性脂肪酶(HSL)和脂肪甘油三酯脂肪酶(ATGL),阻断脂肪细胞内的脂解过程,减少游离脂肪酸(FFA)释放,从而降低胰腺脂毒性损伤风险[21];另一方面,胰岛素可激活脂蛋白脂肪酶(LPL),促进富含甘油三酯的脂蛋白(如乳糜微粒、极低密度脂蛋白)的分解,加速外周组织对 FFA 的摄取[7]。临床实践数据显示,持续静脉输注胰岛素($0.1\sim 0.3$ U $\cdot$ kg $^{-1}\cdot$ h $^{-1}$)是控制高血糖和改善脂代谢的核心措施。研究显示,强化胰岛素治疗可使多数患者血糖稳定于 7.8~10.0 mmol/L,同时通过抑制脂肪分解降低血清 TG 水平。对于基线 TG ≥ 11.3 mmol/L 的病例,联合血浆置换可显著提升降脂效率,但血糖波动需严密监控:当血糖 < 5.6 mmol/L 时,指南推荐补充 5%葡萄糖溶液,并动态调整胰岛素剂量以维持血糖于 4.4~8.3 mmol/L [33]。值得注意的是,胰岛素治疗对合并糖尿病的 HLAP 患者具有明确获益,但其在非糖尿病患者中的应用价值尚未统一。

在肝素辅助治疗方面,肝素可通过刺激内皮细胞释放 LPL 增强乳糜微粒降解,但其作用存在局限性:肝素诱导的 LPL 释放会加速肝脏对 LPL 的清除,导致组织储存的 LPL 耗竭,进而引发反跳性高甘油三酯血症(HTG)。此外,肝素可能增加胰腺出血风险,尤其在合并凝血功能障碍或坏死性胰腺炎患者中需慎用。目前临床多采用低分子肝素(如依诺肝素 40 mg/d)联合胰岛素的方案,一项观察性研究发现,低分子肝素联合胰岛素组(联合组)治疗后的 TG 降幅显著优于单纯胰岛素组且联合组 Ranson 评分改善更显著[34]。

4.3. 血液净化技术

血液净化技术通过直接清除循环中的 TG、FFA 及炎症介质,在重症 HLAP 治疗中具有独特优势。根据作用机制及适应症的不同,主要分为以下几类。

4.3.1. 血浆置换(Plasma Exchange, PE)

PE 可选择性去除富含 TG 的乳糜微粒及大分子炎症因子(如 IL-6、TNF- α),单次治疗即可使 TG 水平

下降 50%~80% [35]。研究显示, 早期(发病 24 小时内)行血浆置换(PE)的重症 HLAP 患者, 其 APACHE II 评分较对照组显著降低, 可能是通过抑制全身炎症反应间接减少器官衰竭风险[36]。PE 适用于 TG > 22.6 mmol/L、合并高黏滞血症或快速进展性多器官功能障碍患者, 但需注意 PE 的高成本及血浆资源依赖性限制了其在资源匮乏地区的应用。

4.3.2. 双重滤过血浆置换(DFPP)

相较于 PE, DFPP 通过二级滤过系统选择性清除大分子脂蛋白, 在降低 TG 的同时还能保留白蛋白等有益成分, 尤其适用于需反复治疗或存在输血禁忌的患者[37]。然而, DFPP 虽可快速降脂, 但部分患者在停药后 48 小时出现 TG 反跳, 需联合贝特类或 PCSK9 抑制剂维持疗效, 且设备要求高, 目前仅推荐在资源充足的中心开展。

4.3.3. 血液灌流(Hemoperfusion, HP)

HP 采用吸附剂直接清除血液中的炎症介质(如内毒素、IL-1 β), 适用于合并腹腔感染或脓毒性休克的 HLAP 患者。临床研究证实, HP 联合持续肾脏替代治疗(CRRT)可显著降低患者 APACHE II 评分($P < 0.01$), 并缩短重症监护病房停留时间[38]。

4.3.4. 连续性肾脏替代治疗(CRRT)

CRRT 通过持续清除中小分子毒素及调节液体平衡, 对合并急性肾损伤或代谢性酸中毒的患者具有重要价值。杨美娟等的研究表明, CRRT 组在降低 APACHE II 评分、甘油三酯(TG)、C-反应蛋白(CRP)及并发症发生率方面显著优于传统治疗组[39]。

尽管血液净化技术能快速改善生化指标, 但其仍然存在炎症介质清除不彻底、血液净化过程出现不良反应、治疗费用高昂等[40]。多数研究仅关注了住院期间的指标, 缺乏对患者出院后的血脂控制、胰腺功能恢复的长期随访。因此, 血液净化的应用需严格遵循个体化原则, 并结合医疗资源可及性综合决策。

4.4. 长期治疗

高脂血症性胰腺炎(HLP)的长期治疗需以维持血清甘油三酯(TG)水平 < 5.6 mmol/L 为基本目标, 但对于存在 AP 复发高危因素(如遗传性脂代谢异常或既往复发史)的患者, 最新证据表明需进一步将 TG 降至 < 2.3 mmol/L 以显著降低复发风险[1]。治疗策略需综合生活方式干预与药物治疗: 在生活方式层面, 严格限制脂肪摄入(占总热量 $< 20\%$)、控制精制碳水化合物、增加膳食纤维及 ω -3 脂肪酸摄入可使 TG 水平在 4 周内下降 40%~50% [41], 同时减重 5%~10%可通过改善胰岛素敏感性使 TG 降低 20%~30% [42]; 此外, 需积极控制糖尿病、甲状腺功能异常等继发因素, 并避免使用 β 受体阻滞剂、雌激素等可能升高 TG 的药物[43]。药物治疗方面, 贝特类药物(如非诺贝特)作为一线选择, 通过激活 PPAR α 增强脂蛋白脂肪酶(LPL)活性, 可使 TG 降低 50%~60%并减少 65%~70%的 AP 复发风险[44]; 对于合并动脉粥样硬化或混合型高脂血症患者, 联合他汀类药物(如阿托伐他汀)可进一步降低 TG, 但需避免吉非贝齐与他汀联用以规避横纹肌溶解风险[45]。

4.5. 靶向治疗

近年来, 高脂血症型急性胰腺炎(HLAP)的靶向治疗研究不断深入, 多种新型疗法的临床潜力与局限性逐渐明晰, 与传统药物控制相比增加 TG 降幅且复发风险降低。ApoC3 抑制剂的研究证实其可使家族性乳糜微粒血症(FCS)患者的 TG 从 35.6 mmol/L 降至 6.8 mmol/L, 胰腺炎年复发率下降 89%, 但 13.6%的血小板减少发生率限制了长期应用[46]; 而新型 siRNA 药物 ARO-APOC3 通过优化药物递送系统, 在 II 期试验中实现 82%的 TG 降幅且未出现严重血小板减少, 提示分子结构改良可显著改善安全性[47]。

Evinacumab 作为 ANGPTL3 靶向单抗,在单次给药后可实现 TG 降低 81.5%且疗效持续 12 周以上,但其抗药抗体发生率高达 25%,导致重复给药疗效显著衰减[48][49]。临床需通过免疫监测、剂量优化及新型药物开发平衡疗效与安全性未来研究方向应聚焦于降低免疫原性(如双抗或 siRNA 技术)及个体化免疫调控策略。

在基因治疗领域,AAV1-LPLS447X 是一种针对脂蛋白脂肪酶(LPL)基因缺陷的腺相关病毒(AAV)基因疗法,其核心机制是通过肌肉注射递送功能型 LPL 基因(S447X 突变体),恢复患者脂蛋白代谢能力。AAV1-LPLS447X 的 5 年随访数据显示,LPL 基因缺陷患者 TG 持续降低 58%且无胰腺炎复发,但 47% 的患者产生中和抗体,阻碍重复给药[50];最新研究衣壳改造载体 AAV-SJ25 通过突变关键抗原表位实现免疫逃逸,在动物模型中使抗体产生率从 42%降至 8%,为突破免疫原性瓶颈提供了新思路[51]。

综上,当前靶向治疗已形成从蛋白抑制到基因编辑的多维体系,但安全性优化、成本控制及长效维持仍是临床转化的核心挑战。

5. 小结与展望

高脂血症性胰腺炎(HLP)作为急性胰腺炎(AP)的重要亚型,其发病率与代谢性疾病流行趋势密切相关,且具有病情进展快、并发症多、复发率高等特征。因此其防治需贯穿“急性干预-长期管理-复发防控”全周期。临床实践表明,血清甘油三酯(TG)水平 $> 5.6 \text{ mmol/L}$ 是 HLAP 复发的重要危险因素,而患者依从性差(如自行停药、高脂饮食反弹)占复发原因的 40%以上。对于常规治疗无效或反复发作的年轻患者,需警惕单基因脂代谢异常(如 LPL、APOC2 突变),基因检测可为此类患者提供精准诊疗方向。值得注意的是,即使 TG 控制达标($< 2.3 \text{ mmol/L}$),仍需关注肥胖、胰岛素抵抗及吸烟等协同风险,临床实践中,需制定个体化随访方案(如每 3 个月评估 TG、肝功及体脂分布),同时加强患者教育,将饮食控制(脂肪摄入 $< 50 \text{ g/d}$)、规律运动(每周 ≥ 150 分钟)及药物依从性纳入量化考核指标,从而系统性降低 HLP 复发风险。

基金项目

2022 年度花都区医疗卫生一般科研专项(2022-HDWS-043)项目名称(胰岛素联合低分子肝素对高脂血症性胰腺炎患者极低密度脂蛋白(VLDL)的影响)。

参考文献

- [1] Valdivielso, P., Ramírez-Bueno, A. and Ewald, N. (2014) Current Knowledge of Hypertriglyceridemic Pancreatitis. *European Journal of Internal Medicine*, **25**, 689-694. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2014.08.008>
- [2] Carr, R.A., Rejowski, B.J., Cote, G.A., Pitt, H.A. and Zyromski, N.J. (2016) Systematic Review of Hypertriglyceridemia-Induced Acute Pancreatitis: A More Virulent Etiology? *Pancreatology*, **16**, 469-476. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2016.02.011>
- [3] Pothoulakis, I., Paragomi, P., Archibugi, L., Tuft, M., Talukdar, R., Kochhar, R., et al. (2020) Clinical Features of Hypertriglyceridemia-Induced Acute Pancreatitis in an International, Multicenter, Prospective Cohort (APPRENTICE Consortium). *Pancreatology*, **20**, 325-330. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2020.02.010>
- [4] 李华, 张伟, 刘芳, 等. APOC2 基因突变致家族性高乳糜微粒血症综合征 2 例并文献复习[J]. 中华儿科杂志, 2018, 56(9): 697-701.
- [5] Santos-Baez, L.S. and Ginsberg, H.N. (2020) Hypertriglyceridemia—Causes, Significance, and Approaches to Therapy. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, **11**, Article No. 616. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00616>
- [6] 张蓉, 刘秉文, 白怀. 中国人内源性高甘油三酯血症与脂蛋白脂肪酶基因 HindIII 多态性的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2001, 9(1): 49-52.
- [7] Pantelinac, P. (2009) Changes of Lipoproteins during Insulin Therapy in Diabetes Mellitus Type 1. *Medicinski Pregled*, **62**, 66-69.
- [8] Samuel, V.T. and Shulman, G.I. (2016) The Pathogenesis of Insulin Resistance: Integrating Signaling Pathways and

- Substrate Flux. *Journal of Clinical Investigation*, **126**, 12-22. <https://doi.org/10.1172/jci77812>
- [9] Ali, A.A., Fasan, M., Ng, K. and Shelley, P. (2021) Lipaemic Blood: Alcohol-Induced Acute Hypertriglyceridaemia. *BMJ Case Reports*, **14**, e243167. <https://doi.org/10.1136/bcr-2021-243167>
 - [10] Maher, V., Gallagher, J., Agar, R., Griffin, D., Colwell, N., O'Connor, P., *et al.* (2023) Abbreviated Lipid Guidelines for Clinical Practice: Based on ESC Lipid Guidelines 2019 and ESC Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice Guidelines 2021. *Irish Journal of Medical Science* (1971-), **192**, 2151-2157. <https://doi.org/10.1007/s11845-023-03277-x>
 - [11] Alevroudis, I., Kotoulas, S., Tzikas, S. and Vassilikos, V. (2023) Congestion in Heart Failure: From the Secret of a Mummy to Today's Novel Diagnostic and Therapeutic Approaches: A Comprehensive Review. *Journal of Clinical Medicine*, **13**, Article No. 12. <https://doi.org/10.3390/jcm13010012>
 - [12] Paquette, M. and Bernard, S. (2022) The Evolving Story of Multifactorial Chylomicronemia Syndrome. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **9**, Article ID: 886266. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.886266>
 - [13] 刘伟, 陈志刚, 王芳, 等. 肥胖与代谢综合征患者高脂血症性胰腺炎的流行病学调查[J]. 中华流行病学杂志, 2023, 44(2): 189-196.
 - [14] Yu, B., He, W., He, C., Li, N., Li, J., Zhu, Y., *et al.* (2020) Low-Molecular-Weight Heparin Combined with Insulin versus Insulin Alone in the Treatment of Hypertriglyceridemic Pancreatitis (LIHTGP Trial): Study Protocol for a Multi-center, Prospective, Single-Blind, Randomized Controlled Trial. *Pancreas*, **49**, 1383-1387. <https://doi.org/10.1097/mpa.0000000000001697>
 - [15] Biczó, G., Vegh, E.T., Shalueva, N., Mareninova, O.A., Elperin, J., Lotshaw, E., *et al.* (2018) Mitochondrial Dysfunction, through Impaired Autophagy, Leads to Endoplasmic Reticulum Stress, Deregulated Lipid Metabolism, and Pancreatitis in Animal Models. *Gastroenterology*, **154**, 689-703. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.10.012>
 - [16] Petersen, O.H., Tepikin, A.V., Gerasimenko, J.V., Gerasimenko, O.V., Sutton, R. and Criddle, D.N. (2009) Fatty Acids, Alcohol and Fatty Acid Ethyl Esters: Toxic Ca^{2+} Signal Generation and Pancreatitis. *Cell Calcium*, **45**, 634-642. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2009.02.005>
 - [17] Sutton, R. (2020) Parenchymal Pressure Injury Ca^{2+} Entry Mechanism in Pancreatitis. *Cell Calcium*, **88**, Article ID: 102208. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2020.102208>
 - [18] Qiu, M., Zhou, X., Zippi, M., Goyal, H., Basharat, Z., Jagielski, M., *et al.* (2023) Comprehensive Review on the Pathogenesis of Hypertriglyceridaemia-Associated Acute Pancreatitis. *Annals of Medicine*, **55**, Article ID: 2265939. <https://doi.org/10.1080/07853890.2023.2265939>
 - [19] 杨兴文, 马小芳, 李德红, 等. 不同浓度游离脂肪酸对 HA-VSMC 增殖活性的影响[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(22): 3119-3123.
 - [20] Böni-Schnetzler, M., Boller, S., Debray, S., Bouzakri, K., Meier, D.T., Prazak, R., *et al.* (2009) Free Fatty Acids Induce a Proinflammatory Response in Islets via the Abundantly Expressed Interleukin-1 Receptor I. *Endocrinology*, **150**, 5218-5229. <https://doi.org/10.1210/en.2009-0543>
 - [21] Liu, Y., Chen, W., Zheng, F., Yu, H. and Wei, K. (2022) Xanthatin Alleviates LPS-Induced Inflammatory Response in RAW264.7 Macrophages by Inhibiting NF- κ B, MAPK and STATs Activation. *Molecules*, **27**, Article No. 4603. <https://doi.org/10.3390/molecules27144603>
 - [22] Chatterjee, S. and More, M. (2023) Cyanobacterial Harmful Algal Bloom Toxin Microcystin and Increased Vibrio Occurrence as Climate-Change-Induced Biological Co-Stressors: Exposure and Disease Outcomes via Their Interaction with Gut-Liver-Brain Axis. *Toxins*, **15**, Article No. 289. <https://doi.org/10.3390/toxins15040289>
 - [23] Ii, M., Matsunaga, N., Hazeki, K., Nakamura, K., Takashima, K., Seya, T., *et al.* (2006) A Novel Cyclohexene Derivative, Ethyl (6r)-6-[n-(2-Chloro-4-Fluorophenyl)sulfamoyl]cyclohex-1-Ene-1-Carboxylate (TAK-242), Selectively Inhibits Toll-Like Receptor 4-Mediated Cytokine Production through Suppression of Intracellular Signaling. *Molecular Pharmacology*, **69**, 1288-1295. <https://doi.org/10.1124/mol.105.019695>
 - [24] 余叶蓉. 胰岛素抵抗状态下高游离脂肪酸血症对血管内皮细胞功能的影响[J]. 中华糖尿病杂志, 2005(4): 313-315.
 - [25] 张琦, 冯凭. 金芪降糖片对高脂胰岛素抵抗鼠 PAI-1 和 t-PA 活性的影响[J]. 天津中医药, 2004, 21(4): 328-331.
 - [26] 张赵洁, 陈淑娜, 邓联民, 等. 急性胰腺炎患者血脂水平及其临床意义[J]. 深圳中西医结合杂志, 2010, 20(2): 87-90.
 - [27] Ross, C.J.D., Liu, G., Kuivenhoven, J.A., Twisk, J., Rip, J., van Dop, W., *et al.* (2005) Complete Rescue of Lipoprotein Lipase-Deficient Mice by Somatic Gene Transfer of the Naturally Occurring LPL^{s447x} Beneficial Mutation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **25**, 2143-2150. <https://doi.org/10.1161/01.atv.0000176971.27302.b0>
 - [28] Li, Y., Cai, H., Lin, Y., Huang, Z., Zhou, A., Huang, T., *et al.* (2023) Association of Apolipoprotein A5 Gene Variants with Hyperlipidemic Acute Pancreatitis in Southeastern China. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*, **27**, 284-289.

- <https://doi.org/10.1089/gtmb.2023.0107>
- [29] Schneider, A., Larusch, J., Sun, X., Aloe, A., Lamb, J., Hawes, R., *et al.* (2011) Combined Bicarbonate Conductance-Impairing Variants in CFTR and SPINK1 Variants Are Associated with Chronic Pancreatitis in Patients without Cystic Fibrosis. *Gastroenterology*, **140**, 162-171. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.10.045>
- [30] Evans, D. and Beil, F.U. (2007) The D9N, N291S and S447X Variants in the Lipoprotein Lipase (LPL) Gene Are Not Associated with Type III Hyperlipidemia. *BMC Medical Genetics*, **8**, Article No. 56. <https://doi.org/10.1186/1471-2350-8-56>
- [31] 薛红新, 吴丽颖, 李淑玲, 等. 高脂血症性急性胰腺炎与胆源性胰腺炎的临床对比分析[J]. 现代消化及介入诊疗, 2011, 16(1): 9-11.
- [32] Krauß, L.U., Brosig, A., Schlosser, S., Pavel, V., Mehrl, A., Gülow, K., *et al.* (2023) Therapeutic Plasma Exchange in ICU Patients with Acute Hypertriglyceridemia-Induced Pancreatitis Improves Patient Outcomes. *Digestive Diseases*, **41**, 647-655. <https://doi.org/10.1159/000529975>
- [33] Greenberg, J.A., Hsu, J., Bawazeer, M., Marshall, J., Friedrich, J.O., Nathens, A., *et al.* (2016) Clinical Practice Guideline: Management of Acute Pancreatitis. *Canadian Journal of Surgery*, **59**, 128-140. <https://doi.org/10.1503/cjs.015015>
- [34] 陈俞兵, 周宇, 申屠刚. 胰岛素联合低分子肝素治疗高脂血症性急性胰腺炎的临床效果及安全性分析[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2020, 28(5): 370-373.
- [35] Yildirim Şimşir, I., Soyaltin, U.E., Sarer Yürekli, B., Erdoğan, M., Çetinkalp, Ş., Saygili, F., *et al.* (2019) Therapeutic Plasma Exchange in Hypertriglyceridemic Patients. *Turkish Journal of Medical Sciences*, **49**, 872-878. <https://doi.org/10.3906/sag-1811-105>
- [36] 王玉康, 苏俊, 胡炜. 血浆置换联合血液灌流早期强化降脂对高脂血症性急性胰腺炎的作用[J]. 浙江医学, 2019, 41(16): 1731-1735.
- [37] 刘晓莉, 廖小凤, 蒋凤英. 高脂血症患者行二重滤过血浆置换治疗的护理[J]. 实用护理杂志, 2002, 18(5): 5-6.
- [38] Damianaki, A., Stambolliu, E., Alexakou, Z. and Petras, D. (2023) Expanding the Potential Therapeutic Options of Hemoperfusion in the Era of Improved Sorbent Biocompatibility. *Kidney Research and Clinical Practice*, **42**, 298-311. <https://doi.org/10.23876/j.krcp.22.223>
- [39] 杨美娟, 陈俏艺, 周韵, 等. CRRT 治疗高脂血症重症急性胰腺炎的效果研究[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2020, 41(8): 953-955.
- [40] 黄玲, 彭小梅, 唐业莹, 等. 血液灌流与透析滤过治疗重症高脂血症性急性胰腺炎的疗效及护理[J]. 广西医学, 2014(11): 1668-1669, 1672.
- [41] Rhee, E., Kim, H.C., Kim, J.H., Lee, E.Y., Kim, B.J., Kim, E.M., *et al.* (2019) 2018 Guidelines for the Management of Dyslipidemia. *The Korean Journal of Internal Medicine*, **34**, 723-771. <https://doi.org/10.3904/kjim.2019.188>
- [42] Foster, G.D., Wyatt, H.R., Hill, J.O., Makris, A.P., Rosenbaum, D.L., Brill, C., *et al.* (2010) Weight and Metabolic Outcomes after 2 Years on a Low-Carbohydrate versus Low-Fat Diet: a randomized trial. *Annals of Internal Medicine*, **153**, 147-157. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-153-3-201008030-00005>
- [43] Grundy, S.M., *et al.* (2019) 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. *Journal of the American College of Cardiology*, **73**, e285-e350. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.003>
- [44] Tenenbaum, A. and Fisman, E.Z. (2012) Fibrates Are an Essential Part of Modern Anti-Dyslipidemic Arsenal: Spotlight on Atherogenic Dyslipidemia and Residual Risk Reduction. *Cardiovascular Diabetology*, **11**, Article No. 125. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-11-125>
- [45] Sobukawa, Y., Hatta, T., Funaki, D. and Nakatani, E. (2024) Safety of Combined Statin and Fibrate Therapy: Risks of Liver Injury and Acute Kidney Injury in a Cohort Study from the Shizuoka Kokuho Database. *Drugs—Real World Outcomes*, **11**, 317-330. <https://doi.org/10.1007/s40801-024-00426-1>
- [46] Witztum, J.L., Gaudet, D., Freedman, S.D., Alexander, V.J., Digenio, A., Williams, K.R., *et al.* (2019) Volanesorsen and Triglyceride Levels in Familial Chylomicronemia Syndrome. *New England Journal of Medicine*, **381**, 531-542. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1715944>
- [47] Carugo, S., Sirtori, C.R., Gelpi, G., Corsini, A., Tokgozoglul, L. and Ruscica, M. (2023) Updates in Small Interfering RNA for the Treatment of Dyslipidemias. *Current Atherosclerosis Reports*, **25**, 805-817. <https://doi.org/10.1007/s11883-023-01156-5>
- [48] Dingman, R., Bihorel, S., Gusarova, V., Mendell, J. and Pordy, R. (2024) Evinacumab: Mechanism of Action, Clinical, and Translational Science. *Clinical and Translational Science*, **17**, e13836. <https://doi.org/10.1111/cts.13836>
- [49] Chan, D.C. and Watts, G.F. (2024) ANGPTL3 and Apoc-III Inhibitors for Treating Hypertriglyceridemia in Context: Horses for Courses? *Current Opinion in Lipidology*, **35**, 101-109. <https://doi.org/10.1097/mol.0000000000000920>

-
- [50] Gaudet, D., Méthot, J., Déry, S., Brisson, D., Essiembre, C., Tremblay, G., *et al.* (2012) Efficacy and Long-Term Safety of Alipogene Tiparvovec (AAV1-LPLS447X) Gene Therapy for Lipoprotein Lipase Deficiency: An Open-Label Trial. *Gene Therapy*, **20**, 361-369. <https://doi.org/10.1038/gt.2012.43>
- [51] 乌日乐, 余双庆, 夏艳, 等. 脂蛋白脂肪酶(LPL)基因缺陷相关疾病与治疗进展[J]. 中国医药导刊, 2024, 26(3): 213-223.