

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH260333

高脂血症性急性胰腺炎合并脂肪性肝病的分子机制

董 说^{1,2,3}, 王 莹^{1,2,3}, 王希望^{1,2,3}, 金晶晶^{1,2,3}, 魏 凯^{1,2,3}, 王 晓^{1,3}

1 河南中医药大学第一附属医院脾胃肝胆科, 郑州 450000

2 河南中医药大学第一临床医学院, 郑州 450000

3 中西医防治重大疾病河南省协同创新中心, 郑州 450000

通信作者: 王晓, wangxiao1113@126.com (ORCID: 0000-0002-4676-2487)

摘要: 高脂血症性急性胰腺炎和脂肪性肝病均与脂质代谢紊乱有关,二者在临床上常合并存在。其发生机制涉及高甘油三酯血症、代谢综合征、肥胖及胰岛素抵抗等多种因素的相互作用,这些因素可形成恶性循环,共同促进疾病进展。高脂血症性急性胰腺炎在临床上具有病情重、并发症发生率高、病死率高及易复发等特点,若治疗延误,易导致多器官损伤,甚至引发多器官功能衰竭,严重威胁患者生命。本文从高脂血症性急性胰腺炎合并脂肪性肝病相关的多种信号调控通路入手,分析并探讨二者协同致病的潜在分子机制,从而为该共患病的早期预防与治疗提供一定的参考依据。

关键词: 胰腺炎; 高脂血症; 脂肪肝; 信号通路

基金项目: 河南中医药大学“双一流”创建工程中医学科项目(HSRP-DFCTCM-2023-1-08); 河南省中医药科学研究专项课题(2019JDZX2050)

Molecular mechanisms of hyperlipidemic acute pancreatitis comorbid with fatty liver disease

DONG Shuo^{1,2,3}, WANG Ying^{1,2,3}, WANG Xiwang^{1,2,3}, JIN Jingjing^{1,2,3}, WEI Kai^{1,2,3}, WANG Xiao^{1,3}

1. Spleen, Stomach and Hepatobiliary Department, The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China; 2. The First Clinical Medical College of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China; 3. Henan Provincial Collaborative Innovation Center for Prevention and Treatment of Major Diseases with Chinese and Western Medicine, Zhengzhou 450000, China

Corresponding author: WANG Xiao, wangxiao1113@126.com (ORCID: 0000-0002-4676-2487)

Abstract: Both hyperlipidemic acute pancreatitis and fatty liver disease are associated with lipid metabolism disorders and are commonly comorbid with each other in clinical practice. The pathogenesis of such comorbidity involves the interaction between multiple factors such as hypertriglyceridemia, metabolic syndrome, obesity, and insulin resistance, and these factors may form a vicious cycle and jointly promote disease progression. In clinical practice, hyperlipidemic acute pancreatitis is characterized by severe disease conditions, a high incidence rate of complications, a high mortality rate, and a tendency for recurrence, and it can easily lead to multi-organ damage and even multiple organ failure without timely treatment, posing a serious threat to the life of patients. Starting from the various signaling pathways associated with hyperlipidemic acute pancreatitis comorbid with fatty liver disease, this article discusses the potential molecular mechanisms of synergistic pathogenesis between hyperlipidemic acute pancreatitis and fatty liver disease, so as to provide a reference for the early prevention and treatment of such comorbidity.

Key words: Pancreatitis; Hyperlipidemias; Fatty Liver; Signaling Pathway

Research funding: Project of Traditional Chinese Medicine Discipline in the “Double First-Class” Initiative of Henan University of Chinese Medicine (HSRP-DFCTCM-2023-1-08); Special Project of Traditional Chinese Medicine in Henan Province (2019JDZX2050)

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是临床常见的消化系统疾病,其主要发病机制是胰蛋白酶异常激活导致胰腺组织自身消化。近年来,随着饮食结构和生活方式的改变,我国高脂血症性急性胰腺炎(hyperlipidemic acute pancreatitis, HLAP)的发病率呈逐年上升趋势,目前已超过酒精性胰腺炎,成为我国AP的第二大病因^[1-2]。AP的主要发病机制涉及胰酶过度激活和局部炎症反应,酒精性胰腺炎的发病机制主要是由于乙醇代谢对胰腺腺泡细胞造成损伤,进而诱发胰酶提前激活,触发胰腺自溶及炎症反应;而胆源性胰腺炎则多因胆道结石造成胰液引流受阻、胰管内压力升高,引发胆汁反流入胰管所致^[3]。HLAP的发病机制涉及多种因素综合作用,包括游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)升高、胰腺微循环障碍、氧化应激、内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)以及炎症反应激活等,共同导致胰腺组织损伤与坏死。高甘油三酯血症所致胰腺炎的临床表现与其他原因引起的AP相似,仍以持续性的上腹部或左上腹部疼痛、腹胀、呕吐为主要特征,但其持续性器官衰竭风险更高,具有病情较重、并发症发生率高、病死率高、易复发等特点。HLAP合并脂肪性肝病(fatty liver disease, FLD)患者病情可能更为严重,如炎症反应更显著、并发症发生率更高等。除AP常见症状(如腹痛、恶心、呕吐、发热等)外,HLAP患者多为中青年男性,常伴有肥胖、糖尿病或长期饮酒史,部分患者还具有高甘油三酯血症家族遗传背景^[4]。大部分HLAP表现为轻症,有一定的自愈倾向,但30%~50%可进展为中重度胰腺炎或重症急性胰腺炎,病死率达10%~30%,显著高于其他类型^[5]。HLAP具有病程进展迅速、治疗难度大、易复发、并发症多等特点,严重时可能进展为多器官功能障碍综合征,显著增加死亡风险^[6]。此外,该类患者还多合并糖尿病、胰岛素抵抗、肥胖以及代谢综合征等基础代谢紊乱状态,进一步加剧疾病的复杂性与危险性。

FLD虽被归类为肝脏疾病,但其病理生理过程与消化代谢系统密切相关^[7],FLD一般分为酒精性脂肪性肝病和代谢相关(非酒精性)脂肪性肝病,HLAP合并FLD多为后者。在HLAP合并FLD时,肝内脂质积聚引发的脂毒性与炎症反应可加重胰腺损伤;另一方面,胰腺炎释放的大量炎性因子又促进肝内脂质进一步沉积,两者互为诱因,相互促进,形成恶性循环,加剧代谢紊乱与炎症反应^[8]。基于上述机制,本文将从HLAP合并FLD的潜在分子机制入手,分析其中的关键信号通路及分子机制,从而为该共患病的早期干预与治疗提供理论依据。

为深入了解HLAP合并FLD的致病机制,相关研究聚焦于在脂质代谢、炎症反应及其相互调控中起关键作用的信号通路。近年研究发现,腺苷一磷酸活化的蛋白质激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)、核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)等信号通路在调控细胞能量代谢、脂质稳态及炎症反应方面具有重要作用。本文将围绕这些核心信号通路,探讨其在HLAP合并FLD发生发展过程中的潜在作用机制。

1 AMPK信号通路

AMPK是细胞内维持能量平衡的重要调节因子,被看作是细胞新陈代谢的“开关”^[9]。当细胞能量供应不足、腺苷三磷酸大量消耗时,AMPK被迅速激活,进而引导细胞通过减少能量消耗与增加能量生成以应对能量压力。AMPK激活后可抑制乙酰辅酶A羧化酶活性,降低脂肪酸合成,减少肝内脂肪沉积,进而延缓FLD进展。其活化不但可抑制脂肪酸合成,还能促进脂肪分解与脂肪酸氧化,减轻肝脏及其他组织的脂质堆积^[10]。此外,AMPK还可调节胰岛素信号,改善胰岛素抵抗,降低HLAP并发FLD的风险。同时抑制NF- κ B与核苷酸结合寡聚结构域样受体家族热蛋白结构域相关蛋白3(nucleotide-binding domain oligomerization domain-like receptor family pyrin domain-containing protein 3, NLRP3)等炎症通路,减少炎症因子释放,从而减轻肝脏与胰腺的炎症反应。AMPK还能通过激活Unc-51样自噬激活激酶1复合物启动自噬过程,加快清除受损细胞器,有助于维持细胞稳态,减轻肝细胞和胰腺细胞损伤^[11]。

在高甘油三酯状态下,过量脂肪酸在肝脏积聚加重FLD。AMPK激活可通过降低乙酰辅酶A羧化酶活性,减少脂肪酸合成,促使脂肪酸氧化,进而减少肝脏与胰腺的脂质堆积^[12]。在HLAP合并FLD的病理过程中,脂毒性与氧化应激等因素可诱发线粒体功能障碍,导致增强细胞应激反应。AMPK通过激活Unc-51样自噬激活激酶1/自噬相关基因1复合物启动自噬通路,促进受损线粒体及其他异常细胞器的降解,有助于维持细胞稳态。最新研究表明,激活AMPK可上调ERS标志物氧调节蛋白150的表达,缓解ERS反应,改善肝细胞内脂质积聚^[13]。这一发现提示AMPK通路在调节内质网功能方面也具有重要作用,可通过减轻ERS改善脂肪变性、降低肝脏脂质负荷。

总体而言,AMPK在细胞能量缺乏时参与调节能量代谢、减少脂肪堆积、增强细胞自噬、抗炎及保护机体重

要脏器。AMPK对脂肪代谢与炎症的双重调控作用,参与了HLAP合并FLD的发病机制,这使其有望成为该疾病治疗的潜在新靶点。

2 ERS与自噬通路

ERS是指细胞在受到外界刺激后,通过激活未折叠蛋白质应答(unfolded protein response, UPR),以降低内质网压力、恢复内环境稳定而启动的细胞内保护性反应。当细胞内积累大量折叠错误蛋白时,ERS可通过3条经典信号通路——肌醇需求酶1、蛋白激酶R样内质网激酶和转录激活因子6,启动一系列细胞自噬反应,清除折叠错误的蛋白与受损内质网,从而维持细胞内稳态与正常功能^[14]。具体而言,肌醇需求酶1通路通过活化剪接X-盒结合蛋白1 mRNA生成X-盒结合蛋白1,参与调节相关自噬基因,通过c-Jun氨基端激酶通路参与自噬途径;蛋白激酶R样内质网激酶通路通过磷酸化真核翻译起始因子2 α 负调控细胞蛋白翻译,使整体蛋白质翻译减少,同时上调转录激活因子4,进而调控C/EBP同源蛋白、微管相关蛋白1轻链3等自噬相关基因;转录激活因子6通过剪切进入细胞核,在应激状态下诱导UPR相关基因及自噬调控基因的表达^[15]。最新研究还表明,与传统蛋白质折叠错误所启动的UPR不同,转录激活因子6 α 也可被鞘脂类激活,主要参与调控脂质合成相关基因的表达^[16]。自噬是细胞应对内环境紊乱的另一种重要调节机制,对清除受损线粒体、错误折叠蛋白、清除聚集蛋白以及减轻损伤细胞、抑制炎症反应、细胞适应压力环境均有积极作用^[17]。在HLAP中,过量FFA可抑制胰腺腺泡细胞的自噬,破坏溶酶体功能并干扰自噬体与溶酶体的融合,同时加重ERS,从而阻碍自噬的起始。自噬障碍进一步引起受损线粒体、内质网等细胞器堆积,产生大量活性氧(reactive oxygen species, ROS),加剧细胞组分损伤,并激活NF- κ B信号通路,促进炎症因子释放及细胞凋亡。ROS的积累又可进一步抑制自噬流,形成恶性循环,加重胰腺损伤^[18]。然而,在HLAP背景下,高脂血症可抑制或扰乱自噬过程,导致脂代谢紊乱、脂滴积聚、氧化应激增强,在一定程度上导致胰腺和肝损伤加重。总体而言,ERS和自噬之间存在密切联系,二者协同维持细胞稳态。然而,ERS反应过度或与自噬调控失衡可能诱发细胞凋亡,进一步加重组织或器官损伤。

在高脂环境下,肝细胞与胰腺细胞因脂肪酸摄入过多或脂代谢失衡导致内质网损伤和应激反应,而细胞内

最重要的维持细胞稳态、清除代谢产物的自噬机制也会被抑制,表现为活性降低或调控障碍。有研究指出,脂肪蓄积引发的ERS不仅可通过诱发UPR直接调节自噬,还可通过破坏线粒体功能、产生ROS间接影响自噬过程。ERS与自噬之间的相互调节及负反馈机制在高危条件下共同决定细胞是维持生存还是走向死亡^[19]。

在HLAP合并FLD的发病过程中,ERS与自噬信号通路协同调控脂质代谢稳态失衡、炎症反应及细胞凋亡等一系列重要病理生理过程。当ERS与自噬信号通路通过适度激活UPR将细胞恢复到正常水平后,正常运转的自噬通路可有效清除ERS相关的异常蛋白及细胞器,从而维持细胞稳态^[20]。然而,长时间高脂状态导致的内质网过度激活不仅抑制细胞正常功能,还可干扰自噬通路,促进细胞凋亡并加剧炎症反应,导致细胞损伤加重,进一步推动HLAP合并FLD的病情进展。大量研究已证实,ERS是评估FLD与胰腺炎严重程度的重要指标,且ERS和自噬均与FLD及胰腺炎的发病机制密切相关^[21]。因此,调控ERS与自噬信号通路之间的平衡,可能是控制HLAP合并FLD发生发展的有效策略之一。

3 高甘油三酯介导的脂毒性通路

脂毒性是指脂质(尤其是甘油三酯及其代谢产物)在非脂肪组织中异常蓄积,打破机体正常代谢平衡而诱导脂毒性的病理过程^[22]。近年研究表明,脂类物质异常积累不仅干扰机体正常的代谢平衡,还与多种代谢疾病的发生发展密切相关,其中又以胰岛素抵抗、2型糖尿病、代谢相关脂肪性肝病、心血管疾病等最为明显^[23]。当肝脏、胰岛 β 细胞、心肌及骨骼肌等组织中FFA及其他有害脂质中间产物在体内的高甘油三酯状态下积聚时,可破坏正常代谢平衡,通过损伤信号通路、ERS、氧化应激以及细胞凋亡等机制,从而引发脂毒性。综上所述,甘油三酯升高所引发的脂毒性不仅是脂代谢紊乱的直接表现,更是多种代谢性疾病发生与进展的重要机制^[24]。

在高甘油三酯血症时,脂毒性的发生涉及多重代谢失衡与细胞应激反应的复杂过程。其主要机制为:甘油三酯水解产生的大量FFA通过特定转运蛋白进入非脂肪细胞,当FFA输入超过细胞氧化能力时,未被有效代谢的脂肪酸在细胞内蓄积,进而生成甘油二酯、神经酰胺等具有生物学效应的脂质中间产物。这些产物除直接细胞毒性外,还可通过蛋白激酶C、丝裂原活化蛋白激酶等信号通路,干扰细胞信号传导与代谢调节^[25]。其

中,神经酰胺能诱导胱天蛋白酶(cysteine aspartic acid specific protease, caspase)依赖性凋亡途径,加速细胞凋亡进程。此外,脂质过度堆积还会引发ERS与氧化应激,加剧细胞损伤。在损伤较轻阶段,早期的内质网UPR可能协助缓解脂质负担,但随着反应向促凋亡方向转变,关键因子被异常激活,导致细胞稳态破坏^[26]。同时,FFA在氧化过程中会产生大量的ROS,可对DNA、膜脂及蛋白质造成氧化损伤,进而引起细胞功能障碍。长期脂毒性状态还能促进促炎因子释放,激活多种炎症通路,形成炎症微环境,损害组织结构与代谢功能^[27]。近年研究表明,高甘油三酯血症通过脂毒性通路损害胰腺细胞,导致胰岛素分泌功能障碍,加剧胰岛素抵抗,形成恶性循环,进一步加重AP病程^[28]。

4 NLRP3炎症小体通路

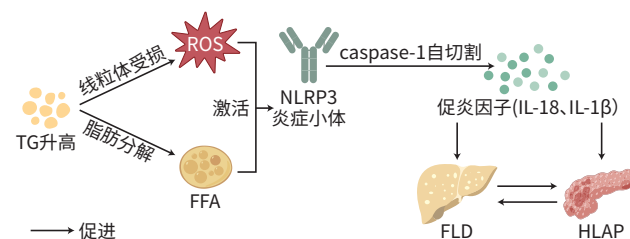
NLRP3炎症小体由NLRP3、凋亡相关斑点样蛋白和caspase-1等3个核心组分构成,是天然免疫系统的重要组成部分,能够感知细胞内各种危险信号并参与炎症反应激活。其活化过程包括移动与激活两个阶段^[29]。启动阶段,Toll样受体或其他识别病原相关分子模式/损伤相关分子模式的受体激活NF- κ B通路,促进NLRP3、白细胞介素1 β 前体等分子表达;在激活阶段,细胞内钾离子的外流、ROS的生成以及溶酶体的破裂等一系列事件促使NLRP3发生构象改变,进而与凋亡相关斑点样蛋白以及前体caspase-1相互结合,组装成完整的炎症小体复合物。激活后的caspase-1进一步裂解白细胞介素1 β 前体和白细胞介素18前体,生成具有生物活性的成熟细胞因子白细胞介素1 β 和白细胞介素18,从而引发炎症反应(图1)。同时切割消皮素D释放其N端片段,在细胞膜上形成孔道,诱发细胞焦亡^[30]。

NLRP3炎症小体活化被认为是脂质代谢紊乱引发慢性炎症过程的主要中介因素^[31]。在高脂条件下,FFA、胆固醇晶体、氧化应激产物及线粒体功能障碍等均可激活NLRP3炎症小体。其激活后通过切割caspase-1,促进白细胞介素1 β 、白细胞介素18等促炎因子成熟与释放,增强局部和全身炎症反应。

在胰腺组织中,NLRP3炎症小体的异常激活可加剧腺泡细胞损伤与死亡,进一步加剧炎症反应,加重胰腺组织损伤;肝脏中,其异常激活则促使肝脏巨噬细胞活化,增加炎性因子在肝实质细胞中的释放,形成以慢性炎症为特征的组织微环境。在多种代谢紊乱因素持续作用下,FLD可能由单纯性脂肪变性逐步进展为代谢相

关脂肪性肝炎,继而导致肝纤维化,最终进展为肝硬化甚至肝细胞癌。研究证实,NLRP3在代谢相关脂肪性肝病由单纯脂肪沉积向代谢相关脂肪性肝炎转变中具有重要作用,其长期激活与细胞焦亡等程序性死亡相关,进而导致组织结构的进一步破坏,胰腺及肝纤维化程度进一步加重^[32]。另有研究认为,NLRP3的长期激活可能干扰胰岛素信号通路,参与胰岛素抵抗发生^[33]。NLRP3炎症小体不仅通过炎症反应参与胰岛素抵抗与脂代谢紊乱,而且可通过降低组织细胞对胰岛素的敏感性,进一步加剧脂代谢紊乱,形成包括脂代谢紊乱、炎症反应、器官功能损伤等在内的恶性循环。

NLRP3炎症小体是HLAP合并FLD发展过程中的关键组分,在炎症因子介导的炎症反应中发挥核心作用。NLRP3不仅参与脂代谢紊乱、胰岛素抵抗及脏器损伤等一系列病理过程,还可促使FFA在胰腺局部积聚,对腺泡细胞产生毒性作用,甚至引发胰腺与肝细胞死亡,同时FFA积聚及细胞损伤可进一步加剧NLRP3炎症小体的激活程度。其下游作用主要涉及细胞凋亡及相关凋亡蛋白^[34]。此外,NLRP3干扰胰岛素信号通路还能导致代谢稳态进一步被破坏,形成恶性循环。因此,未来或能从中发掘预防、治疗此类疾病的新方法和新思路,尤其是在涉及脂代谢疾病的NLRP3炎症小体调控的机理研究方面,可开展更深层次的挖掘工作。



注: TG, 甘油三酯; ROS, 活性氧; FFA, 游离脂肪酸; NLRP3, 核苷酸结合寡聚结构域样受体家族热蛋白结构域相关蛋白3; IL-18, 白细胞介素18; IL-1 β , 白细胞介素1 β ; FLD, 脂肪性肝病; HLAP, 高脂血症性急性胰腺炎。

图1 HLAP合并FLD中NLRP3炎症小体通路分子机制
Figure 1 Molecular mechanism of the NLRP3 inflammasome pathway in HLAP combined with FLD

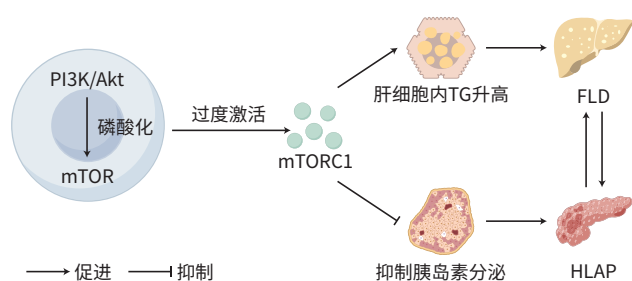
5 磷脂酰肌醇3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)通路

PI3K是生长因子下游重要的信号分子之一,可被多种细胞内外源性因子及不同物理、化学刺激激活。活化的PI3K可催化膜上的磷脂酰肌醇分子3羟基磷酸化,生

成磷脂类中间产物作为第二信使,参与调控细胞生长、增殖、迁移及存活等多个关键生命过程,在糖尿病及癌症的发生发展过程中也发挥重要作用^[35]。Akt作为PI3K信号通路下游的直接效应蛋白,是一组经磷脂酰肌醇三磷酸介导定位在膜上激活的受体丝/苏氨酸蛋白激酶,在多种细胞生理活动的调控中发挥关键作用。

PI3K/Akt信号通路作为细胞内重要的信号传导途径,与胰岛素敏感性、脂代谢、细胞应激等过程密切相关^[36]。研究表明,PI3K/Akt信号通路功能异常与HLAP合并FLD的发病及进展密切相关。该通路活性降低会减弱高脂状态下胰岛素信号的下游传导,促使胰岛素抵抗发生。此过程不仅干扰糖代谢,还破坏肝脏脂质代谢平衡,增加脂肪酸合成并降低肝脏脂质氧化能力,导致肝细胞内脂质积聚,从而促进FLD的发生及发展;同时亦可减弱胰腺细胞内对脂毒性和氧化应激的防御能力,促使炎症因子分泌增加,加重胰腺炎严重程度^[37]。此外,由于PI3K/Akt通道与哺乳动物雷帕霉素靶蛋白、自噬等信号系统存在互联,其在清除细胞内代谢废物和受损细胞器的过程中起着重要作用。当该通路异常持续激活时,可经激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制细胞自噬,导致受损细胞器及代谢废物无法及时清除,进而加重细胞应激负荷,导致肝细胞、胰腺腺泡细胞功能受损,甚至引发细胞损伤与炎症反应(图2)^[38]。

因此,PI3K/Akt信号通路除调节代谢外,在维持细胞稳态及损伤修复中也起着重要作用,探寻其在HLAP合并FLD中的作用机制,可为该疾病提供新的干预理论基础和切入点。



注:PI3K,磷脂酰肌醇3-激酶;Akt,蛋白激酶B;mTOR,哺乳动物雷帕霉素靶蛋白;mTORC1,哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合体1;TG,甘油三酯;FLD,脂肪性肝病;HLAP,高脂血症性急性胰腺炎。

图2 HLAP合并FLD中PI3K/Akt通路的分子机制
Figure 2 Molecular mechanism of the PI3K/Akt pathway in HLAP combined with FLD

6 总结

HLAP与FLD均属于代谢相关疾病,二者常伴发且

互为促进。其共同的病理基础包括脂质代谢紊乱、炎症反应异常、细胞应激失衡及多器官损伤等多重机制。这些病理过程不仅增加了疾病的复杂性,也提高了治疗难度及患者并发症和死亡风险。AMPK、NLRP3炎症小体和PI3K/Akt等关键信号通路,以及脂毒性这一致病机制,共同参与疾病的发生与进展。在HLAP合并FLD状态下,FFA、ROS和炎症因子的积累导致肝胰双脏器受累,进而加速组织损伤和功能衰竭。因此,深入理解疾病发生发展过程并明确关键调控节点,对疾病治疗具有重要意义。未来研究应进一步阐明上述信号通路间的相互作用及调控网络,明确其在疾病不同阶段中的作用差异。结合多组学技术、分子生物学研究及临床大数据分析,有望探索更精准的干预策略和靶向治疗方案,以降低疾病进展风险并改善患者预后。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 董说、王莹对研究思路和文章撰写有关键贡献;王希望、金晶晶、魏凯参与修改文章;王晓对文章关键内容进行指导与修改。

参考文献:

- [1] ZHOU WD, LIU QF, WANG ZJ, et al. Analysis of the clinical profile and treatment efficiency of hyperlipidemic acute pancreatitis[J]. *Lipids Health Dis*, 2024, 23(1): 70. DOI: 10.1186/s12944-024-02057-5.
- [2] LI S, ZHOU J, LUO GX, et al. Comparison of clinical characteristics between first-episode and recurrent acute hypertriglyceridemic pancreatitis: a national multicenter clinical research[J]. *Chin J Dig Surg*, 2024, 23(5): 703-711. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20240308-00146.
- [3] LI WJ, LI ZF, ZHANG Q, et al. The association between gallstone and biliary pancreatitis[J]. *J Clin Hepatol*, 2024, 40(10): 2116-2120. DOI:10.12449/JCH241031.
- [4] LI XY, 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(1): 89. DOI: 10.1186/s12876-018-0821-z.
- [5] QIU MH, ZHOU XY, ZIPPI M, et al. Comprehensive review on the pathogenesis of hypertriglyceridaemia-associated acute pancreatitis[J]. *Ann Med*, 2023, 55(2): 2265939. DOI: 10.1080/07853890.2023.2265939.
- [6] GARG R, RUSTAGI T. Management of hypertriglyceridemia induced acute pancreatitis[J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 4721357. DOI: 10.1155/2018/4721357.
- [7] POUWELS S, SAKRAN N, GRAHAM Y, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss[J]. *BMC Endocr Disord*, 2022, 22(1): 63. DOI: 10.1186/s12902-022-00980-1.
- [8] GU XY, HUANG ZC, YING X, et al. Ferroptosis exacerbates hyperlip-

- idemic acute pancreatitis by enhancing lipid peroxidation and modulating the immune microenvironment[J]. *Cell Death Discov*, 2024, 10(1): 242. DOI: 10.1038/s41420-024-02007-1.
- [9] VIOLLET B. The energy sensor AMPK: Adaptations to exercise, nutritional and hormonal signals[M]//Hormones, Metabolism and the Benefits of Exercise. Cham: Springer International Publishing, 2017: 13-24. DOI: 10.1007/978-3-319-72790-5_2.
- [10] KE R, XU QC, LI C, et al. Mechanisms of AMPK in the maintenance of ATP balance during energy metabolism[J]. *Cell Biol Int*, 2018, 42(4): 384-392. DOI: 10.1002/cbin.10915.
- [11] ROACH PJ. AMPK → ULK1 → autophagy[J]. *Mol Cell Biol*, 2011, 31(15): 3082-3084. DOI: 10.1128/MCB.05565-11.
- [12] FORETZ M, EVEN PC, VIOLLET B. AMPK activation reduces hepatic lipid content by increasing fat oxidation in vivo[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(9): 2826. DOI: 10.3390/ijms19092826.
- [13] JUNG TW, KYUNG EJ, KIM HC, et al. Protectin DX ameliorates hepatic steatosis by suppression of endoplasmic reticulum stress via AMPK-induced ORP150 expression[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2018, 365(3): 485-493. DOI: 10.1124/jpet.117.246686.
- [14] ONG G, RAGETLI R, MNICH K, et al. IRE1 signaling increases PERK expression during chronic ER stress[J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(4): 276. DOI: 10.1038/s41419-024-06663-0.
- [15] GENTILE D, ESPOSITO M, GRUMATI P. Metabolic adaption of cancer cells toward autophagy: Is there a role for ER-phagy [J]. *Front Mol Biosci*, 2022, 9: 930223. DOI: 10.3389/fmolb.2022.930223.
- [16] JEON YG, KIM YY, LEE G, et al. Physiological and pathological roles of lipogenesis[J]. *Nat Metab*, 2023, 5(5): 735-759. DOI: 10.1038/s42255-023-00786-y.
- [17] LI MX, MU DZ. Mitophagy and nervous system disease[J]. *Chin J Contemp Pediatr*, 2017, 19(6): 724-729. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2017.06.021.
- 李明熹, 母得志. 线粒体自噬与神经系统疾病[J]. *中国当代儿科杂志*, 2017, 19(6): 724-729. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2017.06.021.
- [18] LIU Q, GU XY, LIU XD, et al. Long-chain fatty acids - The turning point between 'mild' and 'severe' acute pancreatitis[J]. *Heliyon*, 2024, 10(11): e31296. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e31296.
- [19] ZHAO N, XIAO X, CAO LX. The role and molecular mechanisms of endoplasmic reticulum stress in autophagy regulation[J]. *Prog Physiol Sci*, 2023, 54(5): 426-432. DOI: 10.20059/j.cnki.pps.2023.08.1040.
- 赵楠, 肖雪, 曹兰秀. 内质网应激在细胞自噬调控中的作用及其分子机制[J]. *生理科学进展*, 2023, 54(5): 426-432. DOI: 10.20059/j.cnki.pps.2023.08.1040.
- [20] MONCAN M, MNICH K, BLOMME A, et al. Regulation of lipid metabolism by the unfolded protein response[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(3): 1359-1370. DOI: 10.1111/jcmm.16255.
- [21] KWON J, KIM J, KIM KI. Crosstalk between endoplasmic reticulum stress response and autophagy in human diseases[J]. *Anim Cells Syst*, 2023, 27(1): 29-37. DOI: 10.1080/19768354.2023.2181217.
- [22] VAN HERPEN NA, SCHRAUWEN-HINDERLING VB. Lipid accumulation in non-adipose tissue and lipotoxicity[J]. *Physiol Behav*, 2008, 94(2): 231-241. DOI: 10.1016/j.physbeh.2007.11.049.
- [23] TANASE DM, GOSAV EM, COSTEA CF, et al. The intricate relationship between type 2 diabetes mellitus (T2DM), insulin resistance (IR), and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) [J]. *J Diabetes Res*, 2020, 2020: 3920196. DOI: 10.1155/2020/3920196.
- [24] DAKAL TC, XIAO F, BHUSAL CK, et al. Lipids dysregulation in diseases: Core concepts, targets and treatment strategies[J]. *Lipids Health Dis*, 2025, 24(1): 61. DOI: 10.1186/s12944-024-02425-1.
- [25] CERK IK, WECHSELBERGER L, OBERER M. Adipose triglyceride lipase regulation: An overview[J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2017, 19(2): 221-233. DOI: 10.2174/1389203718666170918160110.
- [26] PARK JY, KIM MJ, KIM YK, et al. Ceramide induces apoptosis via caspase-dependent and caspase-independent pathways in mesenchymal stem cells derived from human adipose tissue[J]. *Arch Toxicol*, 2011, 85(9): 1057-1065. DOI: 10.1007/s00204-011-0645-x.
- [27] ZHANG QL, SHEN XT, YUAN X, et al. Lipopolysaccharide binding protein resists hepatic oxidative stress by regulating lipid droplet homeostasis[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 3213. DOI: 10.1038/s41467-024-47553-5.
- [28] HIDALGO NJ, PANDO E, ALBERTI P, et al. The role of high serum triglyceride levels on pancreatic necrosis development and related complications[J]. *BMC Gastroenterol*, 2023, 23(1): 51. DOI: 10.1186/s12876-023-02684-9.
- [29] KELLEY N, JELTEMA D, DUAN YH, et al. The NLRP3 inflammasome: An overview of mechanisms of activation and regulation[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(13): 3328. DOI: 10.3390/ijms20133328.
- [30] YANG Y, WANG HN, KOUADIR M, et al. Recent advances in the mechanisms of NLRP3 inflammasome activation and its inhibitors[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(2): 128. DOI: 10.1038/s41419-019-1413-8.
- [31] SCHMACKE NA, HORNUNG V. Decoding NLRP3: Phase separation enters the scene[J]. *Cell Res*, 2025, 35(6): 391-392. DOI: 10.1038/s41422-025-01120-9.
- [32] LU Z, LIU L, ZHAO SX, et al. Apigenin attenuates atherosclerosis and non-alcoholic fatty liver disease through inhibition of NLRP3 inflammasome in mice[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 7996. DOI: 10.1038/s41598-023-34654-2.
- [33] OSMAN HA, ABUHAMDAH SMA, HASSAN MH, et al. NLRP3 inflammasome pathway involved in the pathogenesis of metabolic associated fatty liver disease[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 19648. DOI: 10.1038/s41598-024-69764-y.
- [34] WREE A, MCGEOUGH MD, INZAUGARAT ME, et al. NLRP3 inflammasome driven liver injury and fibrosis: Roles of IL-17 and TNF in mice[J]. *Hepatology*, 2018, 67(2): 736-749. DOI: 10.1002/hep.29523.
- [35] LIU PX, CHENG HL, ROBERTS TM, et al. Targeting the phosphoinositide 3-kinase pathway in cancer[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2009, 8(8): 627-644. DOI: 10.1038/nrd2926.
- [36] SOLINAS G, BECATTINI B. PI3K and AKT at the interface of signaling and metabolism[J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2022, 436: 311-336. DOI: 10.1007/978-3-031-06566-8_13.
- [37] SHAO CP, XU YQ. PI3K/AKT signaling pathway plays an important role in the pathogenesis of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease[J]. *Sci Rep*, 2025, 15: 20593. DOI: 10.1038/s41598-025-07612-3.
- [38] LI JX, DUAN JM, SUN YW, et al. Phillygenin rescues impaired autophagy flux by modulating the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in a rat model of severe acute pancreatitis[J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2024, 38: 03946320241309260. DOI: 10.1177/03946320241309260.

收稿日期: 2025-07-29; 录用日期: 2025-09-03

本文编辑: 王莹

引证本文: DONG S, WANG Y, WANG XW, et al. Molecular mechanisms of hyperlipidemic acute pancreatitis comorbid with fatty liver disease[J]. *J Clin Hepatol*, 2026, 42(3): 739-744.

董说, 王莹, 王希望, 等. 高脂血症性急性胰腺炎合并脂肪性肝病的分子机制[J]. *临床肝胆病杂志*, 2026, 42(3): 739-744.