

脂蛋白脂肪酶缺陷小鼠对急性胰腺炎 易感性研究: 胰脂肪酶的作用

王宇辉¹, Lutz Sternfeld², 杨菲¹, Jorge A. Rodriguez², Colin Ross³,
Michael R Hayden³, Frédéric Carrière², 刘国庆¹, Irene Schulz²

(1. 北京大学心血管研究所、教育部分子心血管学重点实验室; 2. Physiological Institute,

University of Saarland, 66421 Homburg (Saar), Germany; 3. Department of Medical Genetics,

University of British Columbia, Centre for Molecular Medicine and Therapeutics, Vancouver, Canada)

[关键词] 病理学与病理生理学; 脂蛋白脂肪酶缺陷小鼠; 胰脂肪酶

背景与目的 反复发作的胰腺炎作为严重的高甘油三酯血症的并发症常见于脂蛋白脂肪酶(lipoprotein lipase, LPL) 或载脂蛋白 CII 基因突变导致的 I 型高脂血症病人。然而, 胰腺炎和严重高甘油三酯血症导致急性胰腺炎的发病机理至今还没有明确。为了探讨 LPL 缺陷小鼠能否作为研究严重高甘油三酯血症和急性胰腺炎关系的合适动物模型, 以及胰脂肪酶分解高浓度乳糜微粒中甘油三酯从而产生大量脂肪酸是否是急性胰腺炎的诱导因素, 我们对此动物模型和培养的腺泡细胞进行了胰腺炎诱导实验。**方法** 对 LPL 缺陷小鼠和对照的野生型(wild type, WT) 小鼠用蛙皮素诱导急性胰腺炎, 各组 6 到 10 只, 雌性, 比较胰腺的损伤程度和血尿淀粉酶变化, 评估对急性胰腺炎的易感性。分离培养野生型小鼠的胰腺腺泡细胞, 通过不同浓度的乳糜微粒、cholecystokinin(CCK)、游离脂肪酸以及胰脂肪酶的刺激, 观察腺泡细胞的损伤程度。**结果** 病理评分和血尿淀粉酶变化显示, 相同剂量的蛙皮素诱导下, LPL 缺陷小鼠比野生型小鼠发生更严重的急性胰腺炎。虽然引起淀粉酶、脂肪酶分泌增多, 但只有高浓度的游离脂肪酸才能引起腺泡细胞损害。CCK 导致培养的腺泡细胞淀粉酶、脂肪酶分泌增多, 乳糜微粒增强 CCK 的作用, 并导致腺泡细胞的损害(乳酸脱氢酶释放), 胰脂肪酶也可以刺激腺泡细胞淀粉酶分泌, 高浓度的胰脂肪酶引起细胞损害, 而胰脂肪酶的抑制剂 orlistat 可以对抗腺泡细胞对 CCK 及乳糜微粒的反应和高浓度胰脂肪酶的细胞损害作用。**结论** LPL 缺陷小鼠的胰腺炎易感性增高, 是研究严重高甘油三酯血症时胰腺炎发生机理的动物模型。局部的高乳糜微粒能够加重胰腺腺泡细胞的损害, 胰脂肪酶分解其甘油三酯产生高浓度游离脂肪酸时能够加重细胞损害, 是严重高甘油三酯血症时胰腺炎发生的重要起始因素。

(此文编辑 胡必利)