

高脂血症性急性胰腺炎中肠道菌群的作用机制及干预策略的研究进展

张晨¹, 陈思玮², 荆哲¹, 曹景怡¹, 庄坤^{2*}

1.延安大学医学院研究生院, 陕西 延安 716000

2.西安市中心医院, 陕西 西安 710003

DOI:10.61369/MRP.2025070004

摘要： 高脂血症性急性胰腺炎（Hyperlipidemic Acute Pancreatitis, HLAP）是一种与脂代谢异常密切相关的重症胰腺疾病，其发病机制复杂且临床预后较差。近年研究表明，肠道菌群失调通过脂代谢紊乱、炎症反应失衡及肠屏障损伤等途径深度参与 HLAP 的病理进程。本文系统综述了 HLAP 患者肠道菌群的特征性改变及其与疾病分级的关联，阐述了菌群失调通过胆汁酸代谢重编程、短链脂肪酸耗竭及免疫调节异常加剧胰腺损伤的机制并进一步探讨了靶向肠道菌群的干预策略在动物模型中的潜在疗效。

关键词： 高脂血症性急性胰腺炎；肠道菌群；短链脂肪酸；肠屏障损伤；粪菌移植

Research Progress on the Mechanisms and Intervention Strategies of Gut Microbiota in Hyperlipidemic Acute Pancreatitis

Zhang Chen¹, Chen Siwei², Jing Zhe¹, Cao Jingyi¹, Zhuang Kun^{2*}

1.Graduate School of Yan'an University School of Medicine, Yan'an, Shaanxi 716000

2.Xi'an Central Hospital, Xi'an, Shaanxi 710003

Abstract： Hyperlipidemic Acute Pancreatitis (HLAP) is a severe pancreatic disorder closely associated with dyslipidemia, characterized by complex pathogenesis and poor clinical prognosis. Recent studies indicate that gut dysbiosis profoundly contributes to the pathological progression of HLAP through mechanisms involving lipid metabolism dysregulation, imbalanced inflammatory responses, and intestinal barrier damage. This article systematically reviews the characteristic alterations in gut microbiota of HLAP patients and their correlations with disease severity. It elucidates the mechanisms by which dysbiosis exacerbates pancreatic injury via bile acid metabolic reprogramming, depletion of short-chain fatty acids, and immune dysregulation, while further exploring the potential therapeutic effects of gut microbiota-targeted interventions in animal models.

Keywords： Hyperlipidemic Acute Pancreatitis; gut microbiota; short-chain fatty acids; intestinal barrier damage; fecal microbiota transplantation

引言

高脂血症性急性胰腺炎（hyperlipidemic acute pancreatitis, HLAP）作为一种与脂代谢紊乱密切相关急危重症的典型代表，其病理生理学机制复杂且临床综合管理面临严峻挑战。现行诊疗体系虽已建立以血脂调控为核心的对症支持方案，但在逆转病理进程及改善远期预后方面仍存在显著局限^{[1][2][3]}。近年来，随着对于肠道菌群的深入研究，其在 HLAP 中的关键作用逐渐浮出水面。肠道菌群失调不仅与 HLAP 的发生发展存在显著关联，更通过多重机制直接参与疾病进程。然而，如何使其从动物学实验模型到临床应用，并实现个体化新兴治疗方案的转化，仍是当前研究的核心挑战^{[4][5]}。本文将从肠道菌群失调与 HLAP 的病理关联、肠道菌群调控 HLAP 的核心机制、靶向肠道菌群的干预策略介绍肠道菌群在高脂血症性急性胰腺炎中的研究进展。

基金项目：西安市卫生健康委员会（编号：2025yb04）。

作者简介：张晨（2001.04-），女，硕士，主要从事消化内科临床及基础研究工作。

通讯作者：庄坤（1976.04-），女，博士，主要从事消化内科临床及研究工作。

一、肠道菌群失调与 HLA 的病理关联

（一）HLA 患者的肠道菌群特征

随着对肠道菌群的深入研究，与健康人群相比，HLA 患者肠道菌群呈现“多样性降低、致病菌富集”的典型模式：潜在致病性细菌如：肠球菌、肠杆菌增加，双歧杆菌减少。并且这种模式随着胰腺炎严重程度的进展而越发明显^[6]。Yushanshan 等通过使用 16srRNA 测序的方法对依据亚特兰大分型的三类 AP 患者的肠道菌群分布进行测序，研究表明不同严重程度的 AP 具有不同的肠道菌群特征。拟杆菌属、埃希氏菌-志贺氏菌属和肠球菌属分别是轻度、中度重度和重度 AP 的主导菌群。并且在不同程度的胰腺炎中，菌群的增加和减少也有着不同的趋势。在轻度 AP 中，大芬戈尔德菌增加最显著，经黏液真杆菌减少最多；在中度重度 AP 中，厌氧球菌属增加最显著，产丁酸菌减少最多；在重度 AP 中，肠球菌是增加最显著，产丁酸菌是减少最多^[7]。Yun KE 等人的研究证实甘油三酯（TG）、脂蛋白 A1（apoA1）等水平与肠道菌群的菌群多样性和分布显著相关，并且高 TG 组与 apo A1 的肠道菌群丰富度均较低水平组下降^[8]。这一系列研究体现出 HLA 患者的肠道菌群与健康人相比呈现出不同的特征，并且随着疾病严重程度的进展，其主导菌群也有所不同，因此，我们可以着眼于肠道菌群的分布特征对于 HLA 的诊断、严重程度分级以及治疗形成新的思路。

（二）菌群失调与 HLA 的因果证据

Li G 等人通过建立肠道菌群移植（FMT）小鼠模型，与从其他类型的 AP 患者组（FMT-AP）获得的肠道菌群的小鼠相比，高脂血症胰腺炎患者组（FMT-HTGP）小鼠表现出严重的胰腺损伤和全身炎症反应，且中性粒细胞胞外诱捕网（Neutrophil extracellular traps, NETs）的形成显著增加，HTGP 患者肠道均匀拟杆菌产生的牛磺酸限制了中性粒细胞中 IL-17 和 NF- κ B 信号通路的激活，抑制 HTGP 中 NETs 形成和胰腺损伤。这表明肠道菌群的 HTGP 相关变化是加剧胰腺损伤的关键因素^[9]。

二、肠道菌群调控 HLA 的机制

（一）脂代谢紊乱

在 HLA 疾病发展中存在有肠道菌群引起的胆汁酸代谢重编程。Collins 等研究发现肠道菌群中不同的种属负责对于初级胆汁酸（Primary Bile Acids, PBA）进行水解、脱羟基、氧化、酯化酰胺化等修饰，这些修饰也增加了 PBA 池的多样性与多功能。而 BA 反作用于肠道菌群是其丰度、多样性和代谢活性的重要决定因素。此外，短链脂肪酸（short chain fatty acids, SCFAs）作为肠道微生物群最常见的代谢物之一，是肠道上皮细胞（IECs）的主要能量来源，SCFAs 可以促进 IECs 的增殖和分化，在 AP 患者中被消耗了^[10]。XinLi 等人研究表明 SCFAs 特别是乙酸盐通过抑制组蛋白去乙酰化酶 3（HDAC3）从而抑制肥胖 SAP 小鼠的肠道炎症，并且值得注意的是 SCFAs 和丁酸盐（butyrate）可以恢复肠道壁间的紧密连接包扩 Claudin 1, ZO-1 以及 Occludin，增强其免疫防御能力从而减轻胰腺炎严重程度^[11]。

（二）全身性炎症反应失调

肠道菌群与胰腺间的密切相互作用增加了 HLA 炎症反应所

涉及的机制的复杂性和多样性。一方面，胰腺通过胰腺管的外分泌功能和内分泌细胞（如 β 细胞分泌的抗菌肽）等物质影响肠道微生物群的组成。另一方面，肠道菌群及其代谢物可以迁移到胰腺，并影响 HLA 所致的炎症环境^{[12][13]}。Glaubit J 等人研究表明调节性 T 细胞（Treg）减少可增强 AP 小鼠的促炎反应，稳定 Th17 细胞及 CD8 $^{+}$ / $\gamma\delta$ TCR $^{+}$ 上皮内淋巴细胞的肠道免疫屏障功能；Treg 减少可降低 AP 小鼠的兼性致病菌的胰腺易位，并抑制 AP 重症及感染性坏死相关的兼性致病菌（埃希氏菌属/志贺氏菌属）在十二指肠的过度生长^[14]。而肠道定植的脆弱拟杆菌（*Bacteroides fragilis*）通过多糖 A（PSA）MHCII 途径呈递诱导 Treg 分化，抑制过度免疫反应^{[15][16]}。

（三）肠黏膜屏障损伤与细菌移位

肠道菌群形成肠黏膜屏障的生物屏障，众多菌群附着在肠道黏膜层的表面，其代谢产物与消化液共同构成我们的化学屏障。当机体处于 HLA 时，Toll 样受体（Toll-like receptor, TLR）可通过 Toll 白细胞介素受体结构域转导信号，从而激活 NF- κ B，诱导 TNF- α 和 IL-1 β 等炎症因子释放，促进炎症反应发生。这在 Yan 等人的大鼠 SAP 模型试验中也得到了验证，SAP 大鼠体内的 TLR 受体过度表达，血清炎症因子释放增多，化学屏障受到损伤^{[17][18]}。Nagpal 等利用糖分子探针对 SAP 患者肠通透性进行研究，表明肠通透性明显增加，且于病程 7d 达到高峰^[19]。Yasuda 等报道 SAP 大鼠发病后 6h 肠黏膜开始出现通透性变化，18h 后发生细菌移位。Liu 等通过计算 AP 患者的乳糖及甘露醇的吸收率来测定肠黏膜通透性改变，亦发现在发病 48h 内均存在肠黏膜通透性的明显增加，且这一现象在 SAP 患者中尤为明显，提示在 SAP 早期即发生了肠黏膜的损害。当肠道黏膜屏障的完整性遭到破坏之后，肠道菌群产生的内毒素，导致黏膜水肿，肠绒毛坏死及肠通透性增加，则会为肠道细菌移位提供帮助^[20]。

这些核心机制证明肠道菌群的代谢产物能够导致肠道菌群产生改变，导致优势菌群与劣势菌群发生重组，肠道菌群的改变又可以导致其代谢产物产生变化，两者相互作用，构成了机体内微妙的平衡。而这种平衡在 HLA 中被破坏，这也给了我们启示：我们可以攻克并掌握这些靶点并利用一系列的干预策略来使得肠道菌群再次平衡，为 HLA 患者的治疗和预后提供新的思路。

三、靶向肠道菌群的干预策略

（一）微生物疗法

使用益生菌与其合生制剂已在其他的肠道疾病中得到了广泛应用，例如：肠易激综合征。当前在动物实验中，使用嗜酸乳杆菌（*L. acidophilus*, LA）干预后小鼠肠道菌群丰富度和多样性都得到了提升。嗜酸乳杆菌和枯草芽孢杆菌的共培养混合发酵物（FAM）使得肠道微绒毛和线粒体数量增加，肠上皮连接恢复，紧密连接蛋白 ZO-1 和 Occludin 表达水平提升，并且提高了肠道菌群代谢产物 SCFAs 含量，增加短链脂肪酸受体（GPR43、GPR41）和白介素-22（IL-22）的蛋白表达量进而改善肠屏障功能^{[21][22]}。在亚洲日本人群中开展的一项随机、双盲、安慰剂对照的交叉试验，显示每日服用 4g 乳糖后肠道菌群中双歧杆菌百分含量显著高于对照组，且随着干预时间越长，差异越大^[23]。双歧杆菌的扩张也会提升 SCFAs 的血液浓度。

粪菌移植 (Fecal microbiota transplantation, FMT) 是一种通过提取健康供体粪便中的功能性微生物群落, 经标准化处理后移植至肠道菌群失衡患者的胃肠道内, 以重建宿主肠道微生物的干预策略。该疗法通过全微生物组靶向调控机制, 系统性恢复肠道微生物群落结构及其代谢产物多样性, 从而增强宿主对致病微生物的定植抗性 (colonization resistance)。相较于传统益生菌的单菌或有限菌株补充模式, 粪菌移植本质上属于多维度微生态重构疗法, 其作用机制涵盖肠道微环境稳态重建、菌群互作网络修复以及代谢功能模块重组等多层次生物学效应, 对肠内疾病及肠外系统性疾病均展现出潜在治疗价值^{[24][25]}。Liu 等人通过将正常肠道菌群动物的粘膜和粪便微生物组通过灌胃移植到 AP 模型。发现与 AP 组相比, FMT 显著减轻了胰腺组织损伤, 降低中性粒细胞浸润。并且 FMT 后, 胰腺炎血清标志物: 血清淀粉酶、脂肪酶显著降低^[26]。尽管粪菌移植 (FMT) 在调控代谢紊乱中展现出潜力, 其临床应用仍面临关键挑战: 供体筛选缺乏统一标准化流程, 且受体可能因菌群异质性暴露于未知代谢风险; 长期随访数据表明, 肠道菌群定植可能通过调节能量吸收或胆汁酸代谢影响宿主脂代谢稳态, 潜在诱发肥胖等远期并发症。因此, 亟需建立多中心队列研究及长期监测体系, 并完善基于代谢表型的供体-受体匹配策略, 以优化临床实践方案。

（二）代谢产物靶向干预

上述谈到了 SCFAs 能够调节肠道菌群及其代谢产物从而影响肠道屏障并调控免疫。Bo 等人研究表明使用透明质酸 (HA) 纳米包被的丁酸, 可靶向递送至结肠, 恢复肠道屏障功能^[27]。新的研究发现色氨酸经乳酸杆菌代谢的产物 norharman 能够靶向抑制 HDAC1-4 酶活性, 提高 Rftn1 启动子区域 H3K9/14 乙酰化水平, 通过促进 Rftn1 转录抑制巨噬细胞 M1 型极化, 减少炎症反应, 从而改善急性胰腺炎损伤。

（三）饮食方式干预

长期的饮食习惯是代谢健康的决定因素。限时进食 (TRF),

即每天的食物消耗窗口被限制在 4-10 小时的时间段内。在动物模型中我们发现, 在同等能量摄入条件下的 TRF 可以减轻血脂代谢异常, 丰富肠道菌群^[28]。但也有研究表明, 在肥胖人群中, 采用 4 小时 TRF 与 6 小时 TRF, 胰岛素抵抗和氧化应激水平均有所降低, 但血压、高密度和低密度脂蛋白胆固醇及甘油三酯等水平没有变化。这说明, 我们尚无足够的证据证明 TRF 可直接应用于 H LAP 患者中, 并帮助患者改善其预后。但前辈们的实验也使我们设想构建 H LAP 动物模型, 采用不同时间段的 TRF, 研究小鼠体内的肠道菌群菌种数量及其富集程度, 并检测其血清学指标有无改善。

四、总结与展望

H LAP 作为胰腺炎的一种, 呈现出年轻化、病情进展迅速、重症胰腺炎转化率高, 系统并发症发生率较其他病因胰腺炎显著增高的临床特征, 严重危害人类的生命健康, 亦对社会医疗资源造成负担。近年来, 肠道菌群在 H LAP 中的作用逐渐成为研究的焦点, 多项研究表明肠道菌群在 H LAP 发生进展过程中呈现不同的菌群分布特征并且通过参与脂代谢紊乱、全身炎症反应失调及肠粘膜屏障损伤与细菌移位来调控 H LAP 的疾病进展。这些特征与机制的阐明为 H LAP 的诊断及治疗提供全新的视角。基于此, 靶向肠道菌群的干预策略展现出重要的临床潜力, 微生物疗法、代谢产物靶向干预以及饮食方式干预等新兴干预策略, 或可补充及优化 H LAP 的传统治疗, 从而有效缓解胰腺局部损伤, 并阻止 H LAP 向重症胰腺炎进展。在未来, 对于肠道菌群领域更深层次的挖掘与多中心临床试验的开展成为我们下一步的研究方向, 将靶向肠道菌群从实验室转入临床, 为 H LAP 患者提供更加个性化的诊断和治疗方案, 改善预后, 将会是 H LAP 的必由之路。

利益冲突声明: 本文所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] 谢坤, 李勇. 高甘油三酯血症临床管理多学科专家共识 [J]. 中国循环志, 2023, 38(06): 621-633.
- [2] 宏欣, 王立明, 张正良, 等. 高甘油三酯血症性急性胰腺炎诊治急诊专家共识 [J]. 中国全科医学, 2021, 24(30): 3781-3793.
- [3] Zhou J, Wang L, Chen T, et al. Effect of plasmapheresis versus standard medical treatment in patients with hypertriglyceridemia-associated acute pancreatitis complicated by early organ failure (PERFORM-R): Study design and rationale of a multicenter, pragmatic, registry-based randomized controlled trial. [J]. Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP). [et al.], 2025(2): 221-227.
- [4] 刘笑彤, 杜晓安, 王文君, 等. 粪菌移植治疗消化道内外疾病的研究进展 [J]. 中国微生态学杂志, 2024, 36(11): 1354-1359.
- [5] Sutanto H, Elisa E, Rachma B, et al. Gut Microbiome Modulation in Allergy Treatment: The Role of Fecal Microbiota Transplantation. [J]. The American journal of medicine, 2025, Jan 22: S0002-9343(25)00033-6.
- [6] Xiaomin H, Liang G, Ruilin Z, et al. Variations in Gut Microbiome Are Associated with Prognosis of Hypertriglyceridemia-Associated Acute Pancreatitis [J]. Biomolecules, 2021, 11(5): 695-695.
- [7] Shanshan Y, Yangyang X, Jun X, et al. Identification of Dysfunctional Gut Microbiota Through Rectal Swab in Patients with Different Severity of Acute Pancreatitis. [J]. Digestive diseases and sciences, 2020, 65(11): 1-15.
- [8] Yun E K, Kim J, Kim M, et al. Major Lipids, Apolipoproteins, and Alterations of Gut Microbiota [J]. Journal of Clinical Medicine, 2020, 9(5): 1589-1589.
- [9] Guanqun L, Liwei L, Tianqi L, et al. Gut microbiota aggravates neutrophil extracellular traps-induced pancreatic injury in hypertriglyceridemic pancreatitis. [J]. Nature communications, 2023, 14(1): 6179-6179.
- [10] L S C, G J S, E J B, et al. Bile acids and the gut microbiota: metabolic interactions and impacts on disease. [J]. Nature reviews. Microbiology, 2022, 21(4): 236-247.

- [11]Li X ,Zheng P ,Zou Y , et al.Dietary inulin ameliorates obesity-induced severe acute pancreatitis via gut-pancreas axis.[J].Gut microbes,2024,16(1):2436949.
- [12]Maik P ,Kathrin B ,Malte R , et al.Exocrine Pancreatic Function Modulates Plasma Metabolites Through Changes in Gut Microbiota Composition[J].The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism,2021,106(5):e2290-e2298.
- [13]Sun J ,Furio L ,Mecheri R , et al.Pancreatic β -Cells Limit Autoimmune Diabetes via an Immunoregulatory Antimicrobial Peptide Expressed under the Influence of the Gut Microbiota[J].Immunity,2015,43(2):304-317.
- [14]Julane G ,Anika W ,Fabian F , et al.Activated regulatory T-cells promote duodenal bacterial translocation into necrotic areas in severe acute pancreatitis.[J].Gut,2023,72(7):
- [15]Deniz H E ,Javier R O ,L. D K , et al.Exploring the Gut-Brain Axis for the Control of CNS Inflammatory Demyelination: Immunomodulation by *Bacteroides fragilis*^{*} Polysaccharide A[J].Frontiers in Immunology,2021,12662807-662807.
- [16]P L M V ,M B ,M H T , et al.The use of animal models to study bacterial translocation during acute pancreatitis.[J].Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract,2007,11(5):682-9.
- [17]Yupeng Y ,Bin L ,Pengyang L , et al.NOD receptor and TLR9 modulation in severe acute pancreatitis-induced intestinal injury.[J].Molecular medicine reports,2017,16(6):8471-8476.
- [18]Qian Z ,Liqiang H ,Yue Z , et al.Dynamic Monitoring of Immunoinflammatory Response Identifies Immunoswitching Characteristics of Severe Acute Pancreatitis in Rats [J].Frontiers in Immunology,2022,13876168-876168.
- [19]Nagpal K ,Minocha R V ,Agrawal V , et al.Evaluation of intestinal mucosal permeability function in patients with acute pancreatitis[J].The American Journal of Surgery,2006,192(1):24-28.
- [20]王惠雨,聂宁,周荣.重症急性胰腺炎肠黏膜屏障功能障碍的研究进展 [J].临床急诊杂志,2022,23(10):738-742.
- [21]Zhengjun X ,Meng L ,Mengqi Q , et al.Co-Cultures of *Lactobacillus acidophilus* and *Bacillus subtilis*Enhance Mucosal Barrier by Modulating Gut Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids[J].Nutrients,2022,14(21):4475-4475.
- [22]Dongyan Z ,Sixin W ,Guixia L , et al.Two doses of *Lactobacillus* induced different microbiota profiles and serum immune indices in pigs[J].Journal of Functional Foods,2023,102
- [23]Yohei S ,Hiroshi O ,Miyuki T .Lactulose Ingestion Induces a Rapid Increase in Genus *Bifidobacterium* in Healthy Japanese: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Crossover Trial[J].Microorganisms,2022,10(9):1719-1719.
- [24]Zawada A ,Zielińska S M ,Gondek S , et al.The role of genetic risk factors, diet, and gut microbiota in type 1 diabetes mellitus, pancreas and pancreatic islet transplantation.[J].Endokrynologia Polska,2024,75(2):140-147.
- [25]李宁.肠道菌群紊乱与粪菌移植 [J].肠外与肠内营养,2014,21(04):193-197.
- [26]LiWei L ,Yu X ,GuanQun L , et al.Gut microbiota-derived nicotinamide mononucleotide alleviates acute pancreatitis by activating pancreatic SIRT3 signalling.[J].British journal of pharmacology,2022,180(5):647-666.
- [27]Deng B ,Lin S ,Wang Y , et al.Hyaluronic Acid-Nanocoated Bacteria Generate an Anti-Inflammatory Tissue-Repair Effect in Impaired Gut and Extraintestinal Organs.[J].Advanced materials (Deerfield Beach, Fla.),2024,37(3):e2412783.
- [28]N E M ,S L C ,R P T , et al.Time-restricted eating for the prevention and management of metabolic diseases.[J].Endocrine reviews,2021,43(2):405-436.