



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.09.005

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.09.005>

## · 综述与讲座 ·

# 脂肪胰的研究进展

杨文娟 麻洁东 李静

**[摘要]** 脂肪胰(FPD)表现为胰腺组织中过多脂质沉积,是胰腺常见病之一。FPD 可为全身性疾病在胰腺的表现,也可为胰腺局部病变,相关疾病涉及多个系统,发病机制有待进一步明确。目前,对其诊断主要依靠影像学检查,但尚缺乏统一诊断标准,治疗上仍缺乏经临床试验验证过的药物。随着近年来对 FPD 关注增加,对其研究也不断深入。本文总结了 FPD 定义、病因及发病机制、FPD 相关疾病、诊断、鉴别诊断及治疗等的研究进展,为更好诊断及治疗 FPD 提供新思路。

**[关键词]** 脂肪胰; 诊断; 治疗; 病因; 发病机制

**[中图分类号]** R576

**[文献标识码]** A

作为胰腺常见病,脂肪胰(FPD)患病率高于 2 型糖尿病(T2DM,最常见的胰腺内分泌疾病)和急性胰腺炎(最常见的胰腺外分泌疾病)的总和<sup>[1]</sup>。但相较于脂肪肝,临床医师对 FPD 并不熟悉。随着胰腺脂肪检测技术的发展,学者们对 FPD 的研究不断深入,认识到 FPD 可能是胰岛朗格汉斯细胞、胰岛细胞及小叶间质脂肪过度沉积所致,也可能源于腺泡细胞内脂质沉积、腺泡细胞向脂肪细胞转分化或腺泡细胞凋亡被脂肪细胞替代<sup>[2]</sup>。以上过程会导致一系列以 PFD 为特征的疾病,包括急性胰腺炎、慢性胰腺炎、胰腺癌、T2DM、胰腺外分泌部疾病等<sup>[3]</sup>。然而,目前 FPD 发病机制待进一步明确,缺乏统一诊断标准及公认有效的治疗手段。由于检测方法及判断标准等不同,各研究报告中 FPD 患病率存在差异,波动在 10% ~ 35%<sup>[4-5]</sup>。本文针对 FPD 在定义、病因及发病机制、FPD 相关疾病、诊断、鉴别诊断及治疗方面的研究进展进行了综述,为更好的诊断及治疗 FPD 提供新的思路。

## 一、定义及命名

正常情况下,胰腺含有少量脂肪,90% 健康检查者胰腺脂肪含量在 1.8% ~ 10.4%<sup>[6]</sup>。通常当胰腺脂肪含量 > 10.4% 时,可考虑存在 FPD<sup>[6-7]</sup>。随着对 FPD 认识的不断深入,相关术语的使用也存在一些变化。过去使用的“胰腺脂肪变性”仅代表胰腺实质细胞或脂肪细胞中脂质沉积,不推荐用于指代胰腺脂质沉积

的统称。“胰腺脂肪瘤样假性肥大”和“胰腺脂肪瘤”为脂肪细胞良性肿瘤,不再属于 FPD 范畴。而“非酒精性 FPD”的命名低估了代谢、地域等因素对 FPD 发生、发展的影响,也不再推荐使用<sup>[1]</sup>。目前,学者们更倾向于使用 FPD 或胰腺内脂肪沉积(IPFD)用于反映胰腺组织中脂质过多沉积这一现象,将其定义为“由于各种原因导致的胰腺细胞内或小叶间质内沉积脂肪含量超过正常范围”的病理情况。

## 二、病因及发病机制

FPD 的发病机制仍不清楚。研究表明,目前有以下几种机制导致 IPFD: (1) 脂肪替代: 腺泡细胞凋亡,被脂肪细胞取代,常见于累及胰腺的遗传性疾病、病毒感染、铁负荷超标、对胰腺腺泡细胞或胰岛细胞具有毒性的药物、营养不良、胰腺炎、胰管阻塞等,但替代实质的脂肪来源尚不清楚; (2) IPFD: 指肥胖及代谢综合征引起的胰腺脂肪细胞浸润或实质细胞(包括胰腺腺泡细胞或胰岛细胞)脂质沉积; (3) 胰腺腺泡细胞转分化: 最新的研究发现,胰腺腺泡细胞向脂肪细胞转分化也可导致 PFD,可能由胰腺炎和低度炎症的反复发作而启动; 研究还发现,MYC、GATA6、EWSR1/FLI1 等多种转录因子参与了腺泡细胞向脂肪细胞的转分化过程<sup>[8]</sup>。星状细胞分化为脂肪细胞已在体外试验中得到证实<sup>[9]</sup>,但还需体内试验进一步证实。FPD 发生与以下病因有关:

1. 代谢因素: 糖尿病、肥胖、胰岛素抵抗、代谢综合征、高脂血症等代谢因素是 FPD 的最常见病因。传统观点认为,肥胖及代谢综合征引起的高血糖、胰岛素抵抗、高脂血症等可导致 FPD。在 T2DM 和脂肪肝时,肝

基金项目: 四川省自然科学基金项目面上项目(2022NSFSC0819); 四川省卫生信息中心“卫生数字化发展”专项项目(2021ZXKY06007)

作者单位: 610041 成都,四川大学华西医院消化内科

通讯作者: 李静, E-mail: melody224@163.com

脏产生甘油三酯(TG)的速度会增加,血浆极低密度脂蛋白(VLDL)会随之增加,因此若无皮下脂肪,组织不能储存多余的 TG,就会导致过多的异位脂肪沉积(包括 FPD)。此外,研究还发现,与无糖尿病的对照组相比,T2DM 组 IPFD 明显增加,短期内体重减轻仅能减少 T2DM 中的 IPFD<sup>[1]</sup>。

一直以来,学者们均认为高血糖与 IPFD 的发生明显相关(在对年龄、性别、BMI、体力活动和肝脏脂肪进行标准化后)<sup>[10]</sup>。长期摄入过多能量可导致胰岛素抵抗及高血糖,从而引起  $\beta$  细胞中线粒体  $\beta$  氧化减少,TG 合成增加并聚集在  $\beta$  细胞内,进而导致  $\beta$  细胞死亡、脂肪细胞浸润;同时,内脏脂肪释放大量脂肪因子和促炎细胞因子,进一步加重胰岛素抵抗,增加 TG 的分解,释放大量游离脂肪酸(FFA)进入循环,进而使各脏器组织细胞(包括胰腺腺泡细胞、肝细胞)内 FFA 水平增加从而导致自增强循环发生,TG 合成增加,引起脂肪肝,加重 FPD;而脂肪肝将增加对 VLDL 的输出,从而增加向胰腺(胰岛细胞及腺泡细胞)运输脂肪,最终加重胰腺脂质沉积<sup>[11]</sup>。

近年有研究提出,BMI、腰围与 FPD 无显著相关性<sup>[4]</sup>。一项德国的队列研究表明,与肝脏脂肪、皮下脂肪及总脂肪含量受代谢因素的影响相比,胰腺脂肪含量受 HbA1c、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、BMI、腰围等代谢因素影响最小<sup>[12]</sup>。

2. 遗传因素:1970~2000 年的研究发现了几种遗传性疾病存在 FPD 的表现,这些疾病包括囊性纤维化、杂合性羧酸酯脂肪酶突变、Johanson-Blizzard 综合征、Shwachman-Diamond 综合征和家族性部分脂肪萎缩症<sup>[13-15]</sup>。2010 年代的全基因组关联研究发现,单核苷酸多态性,特别是含帕塔丁样磷脂酶域 3 基因(PNPLA3)多态性是脂肪肝的主要遗传决定因素,但与 FPD 无明显关联<sup>[6,16]</sup>。2020 年 Wagner 等<sup>[17]</sup>首次分析了与 IPFD 有关的全基因组多基因评分,发现全基因组单核苷酸多态性遗传率为 0.069,全基因组多基因风险评分与 FPD 之间没有明显联系。Robberecht 等<sup>[15]</sup>也发现,遗传因素对 FPD(使用 CT 测定)的影响不大,与 IPFD 的相关性仅在单卵双生双胞胎中具有统计学意义,而非双卵双生(在对年龄、性别、BMI 及 HbA1c 水平进行标准化后)。

3. 衰老及性别:IPFD 是胰腺衰老的表现之一,可能与衰老导致的基因损伤、DNA 甲基化、内质网应激、线粒体功能障碍和炎症有关。衰老也可能通过增加胰腺炎及 T2DM 风险而致 FPD<sup>[18]</sup>。早在上世纪 70 年代的尸检研究结果就已证实,胰腺脂肪含量随年龄增长而增加<sup>[19]</sup>。Wong 等<sup>[6]</sup>的 MRI 研究结果显示,FPD 在

普通人群中的发病率分别为青壮年(<40 岁)5%、中年(40~59 岁)17%、老年( $\geq 60$  岁)26%,老年和中年人群发生 FPD 的总体风险显著高于青壮年人群。

此外,在按性别分层的分析中,本研究团队检测了 20~70 岁健康男性受试者的胰腺脂肪含量(采用双回波化学位移 MRI 技术),观察到健康男性胰腺脂肪含量在 50~70 岁时开始增加;50~70 岁男性胰腺脂肪含量比 20~50 岁约高 1 倍左右<sup>[7]</sup>。在针对健康女性志愿者的研究中,本研究团队发现,与年轻女性(<40 岁)相比,中年和老年女性 IPFD 逐渐增加,且绝经与 FPD 有关,因绝经后女性的 FPD 明显高于同龄绝经前女性(46~49 岁)<sup>[20]</sup>。以上研究结果可能与男性睾酮浓度及女性内源性激素产量下降导致的胰岛素分泌障碍及胰岛素抵抗有关<sup>[18]</sup>。

4. 胰管阻塞:在临床上,胰腺肿瘤、胰管结石或病毒感染(乙肝病毒、HIV、新型冠状病毒、呼肠孤病毒)均可导致胰管阻塞,进而致胰腺腺泡或胰岛细胞凋亡,凋亡的细胞会逐渐被小叶内脂肪所取代<sup>[1,3,11]</sup>。然而,代替实质的脂肪来源仍不清楚,可能与血管内膜(动脉和静脉的不规则胶原结缔组织)提供的间质细胞可发展成脂肪细胞有关<sup>[21]</sup>。

5. 胰腺炎:理论上,坏死性胰腺炎有可能导致脂肪替代。研究表明,复发性急性胰腺炎(RAP)可能导致实质缩小并被脂肪细胞取代;此外,在患有非遗传性或遗传性慢性胰腺炎的较瘦患者的胰腺中可观察到胰腺内脂肪细胞数量增加<sup>[22]</sup>。

6. 生活方式:据以往对酒精性脂肪肝的经验,我们常认为不良生活方式中酒精是导致 FPD 的最主要病因之一。但多项研究表明,与其他众多生活方式相比,吸烟才是胰腺疾病,包括 FPD 的唯一最重要病因<sup>[1]</sup>。Stuart 等<sup>[23]</sup>的研究发现,每天吸烟对 FPD 影响最大。

关于酒精性 FPD,本研究团队的动物实验结果发现,长期饮酒后,乙醇及其代谢产物通过上调胰腺固醇调节元件结合蛋白(SREBP)-1c 和脂肪酸合成酶(FAS)表达,下调过氧化物酶体增殖体激活受体(PPAR) $\gamma$  协同刺激因子(PGC)-1 $\alpha$  表达,使胰腺脂肪酸合成增加、氧化减弱<sup>[24]</sup>。此外,饮酒还上调胰腺二酰基甘油酰基转移酶(DGAT)2 表达,增加 TG 合成<sup>[25]</sup>。研究表明,以上过程还受到脂联素信号通路受抑、瘦素抵抗、自噬受抑、线粒体损伤、腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)活性受抑的调控<sup>[11,26]</sup>(图 1)。近期临床研究表明,每日饮酒量对 FPD 的影响低于年龄、内脏/皮下脂肪体积比和饮酒年限,但高于性别、HbA1c 和 TG 的水平<sup>[23]</sup>。目前 FPD 相关饮酒量阈值尚不明确。

7. 药物:目前有关于糖皮质激素、罗格列酮、吉西



鼠胰腺胰酶含量降低,胰腺腺细胞中酶原颗粒减少<sup>[24]</sup>。FPD 相关胰腺外分泌功能不足与 FFA 为代表的脂质增加细胞内质网压力、氧化应激、线粒体损伤相关,其导致胰腺腺泡细胞 ATP 生成障碍、胰酶合成受阻、胰腺腺泡细胞受损和凋亡,终致胰腺外分泌功能受损<sup>[11]</sup>。

5. 心血管疾病: FPD 是心血管疾病的独立危险因素(如动脉粥样硬化、冠心病等),并与心外膜脂肪组织及主动脉内膜增厚有关,可作为预测心血管疾病高风险的标志物<sup>[3]</sup>。

#### 四、诊断

1. 组织学检查: 胰腺组织学检查是诊断 FPD 的“金标准”。有学者提出基于每显微镜视野内脂肪细胞百分比的胰腺脂肪增多症组织学评分系统分组标准: 评分 $\geq 75\%$ 为 1 组,评分 $\geq 51\%$ 为 2 组,评分 $\geq 26\%$ 为 3 组,评分 $\geq 15\%$ 为 4 组,评分 $\geq 8\%$ 为 5 组<sup>[36]</sup>。但目前 FPD 尚无公认的组织学诊断标准。因其有创,且活检或外科手术标本无法反应胰腺脂肪的整体情况,所以 FPD 诊断主要依赖影像学。

2. 超声及超声内镜: 腹部超声中 FPD 表现为与肝脏、肾脏或脾脏相比胰腺弥漫性或局灶性的高回声。超声内镜可避开肠道气体影响,更加清晰显示胰腺改变。超声内镜下 FPD 表现为胰腺组织呈中高回声,主胰管模糊,或胰腺组织与胰周脂肪边界不清。腹部超声及超声内镜不能定量检测胰腺脂肪含量,尚未进行与组织学的相关性分析,其诊断 FPD 准确性一定程度上依赖于检测者的诊断水平。

3. CT: CT 扫描诊断 FPD 是通过与脾脏比较,胰腺组织显示为广泛或局灶低密度信号。CT 检测可通过亨氏单位定量表示胰腺密度衰减程度,从而定量评估胰腺脂质沉积程度,但其准确性低于 MRI 检查。目前,FPD 的 CT 诊断亦无统一定量标准。

4. MRI: 多项研究显示 MRI 对 FPD 诊断的准确性与组织学检查相近<sup>[37]</sup>。MRI 相关的多种检测技术逐步提升了胰腺脂肪定量检测的准确性,包括化学位移 MRI、MRS、MRI 水脂分离技术、MRI 多回波水脂分离定量技术、MRI 质子密度脂肪分数测定(MR-PDFF)、MRI 图像活检(MR-opsy)等技术<sup>[1]</sup>。目前,MRI 已成为临床及科研工作中胰腺脂肪含量定量检测的标准方法。其中,化学位移 MRI 是胰腺脂肪含量无创量化的最适合成像方式。MR-opsy 技术具有准确、快速、高度可重复性等优点。本研究团队通过化学位移 MRI 检测健康人群胰腺脂肪含量,建立了我国 20~70 岁健康人群胰腺脂肪含量的正常范围,并发现生理情况下胰腺脂质含量随着年龄增长而增加,且女性胰腺脂肪含量高于同龄

男性<sup>[7,20]</sup>。结合多项基于 MRI 的临床数据,10~70 岁人群胰腺脂肪含量波动在 1%~10.94%<sup>[7,20,38-39]</sup>。另有研究表明,当以 MRI 波谱成像(MRS)检测胰腺脂肪含量 $> 10.4\%$ 作为 FPD 诊断标准时,684 例普通人群(18~80 岁)FPD 的检出率高达 16.1%<sup>[6]</sup>。

#### 五、鉴别诊断

1. 胰腺脂肪瘤: 胰腺脂肪瘤是胰腺脂肪细胞罕见的良性肿瘤。局灶 FPD 须与胰腺脂肪瘤鉴别。胰腺脂肪瘤和周围组织之间界限清楚,影像学上表现为均一脂肪密度。局灶 FPD 则常表现为胰腺内不均匀脂肪沉积,与胰腺实质多无明显分界。

2. 胰腺背侧发育不全: 胰腺背侧-尾侧脂肪变性须与胰腺背侧发育不全相鉴别。背侧胰腺发育不全影像学上表现为脾动静脉前方正常胰腺体尾所在区域被脂肪或肠管取代。而胰腺背侧-尾侧脂肪变性表现为相应区域胰腺组织脂肪信号增加。

#### 六、治疗

FPD 的发病机制及其临床意义尚不明确,因此仍缺乏经任意临床试验验证过的药物。目前有研究发现,一些药物(具体见下文)可在一定程度上缓解 IPFD,但仅基于体外或动物实验<sup>[2,40-42]</sup>。

1. 减轻体重: 无论是否进行减肥手术,都可通过减轻体重(控制血糖、节食、运动)来减少 IPFD,这可能与改善胰岛素敏感性有关<sup>[22]</sup>。

2. 甜菜碱: 本研究团队的动物实验结果发现,甜菜碱可通过恢复胰腺脂联素信号通路和直接保护腺泡细胞抑制乙醇诱导的胰腺 SREBP-1c 过度活化,减轻饮酒导致的胰腺 TG、FFA 水平增高及腺泡细胞内大量脂滴及细胞器微结构损伤,明显缓解酒精导致的胰腺外分泌功能不全<sup>[2]</sup>。

3. 曲格列酮: 研究表明,曲格列酮可刺激先天性胆囊收缩素 A 受体缺陷 OLETF 大鼠(T2DM 动物模型),降低胰岛素抵抗和增强胰岛素作用,抑制或逆转胰腺脂肪替代<sup>[40]</sup>。但以上结果仍需临床实验进一步证实。

4. 联合使用替米沙坦和西他列汀: 研究表明,替米沙坦和西他列汀联合使用可控制 IPFD,避免脂毒性引起的胰腺疾病进展<sup>[41]</sup>。但以上结果尚待临床研究证实。

5. 小檗碱和肉桂酸: 体外实验发现,交泰丸的主要活性成分小檗碱(BBR)和肉桂酸(CA)可通过减少小鼠胰岛素瘤  $\beta$  细胞的脂肪生成和增加脂质氧化来抑制棕榈酸(PA)诱导的小鼠胰岛素瘤  $\beta$  细胞内 TG 积累<sup>[42]</sup>。然而,以上结果仍缺乏体内实验进一步证实。

6. 改善生活方式: 对于酒精导致的 FPD,患者应戒

酒。但本研究团队的动物试验表明,单纯戒酒不能逆转 FPD 及腺泡细胞微结构改变<sup>[43]</sup>。此外,目前尚无研究关注戒烟对 FPD 的影响。

## 七、总结

FPD 是胰腺的常见病,其相关疾病涉及多学科,发病机制尚不清楚,诊断标准难以统一,仍无特效药物治疗。研究表明,基因工程小鼠模型有可能通过揭示与 IPFD 相似的表型来深入了解 PFD 的发病机理<sup>[44]</sup>,但仍需相关研究进一步证实。未来,我们可通过 MRI 技术统一 FPD 时胰腺脂肪含量的阈值,以精确诊断 FPD。FPD 的筛查可避免一些低危肥胖患者仅因代谢因素进行减肥手术。此外,其有效治疗方法需多学科共同开发,以阻止胰腺癌的发生及胰腺炎的慢性化。

## 参 考 文 献

- [1] Petrov MS, Taylor R. Intra-pancreatic fat deposition; bringing hidden fat to the fore[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2022, 19(3): 153-168.
- [2] 李静, 杨文娟, 黄志寅, 等. 脂肪胰: 临床医师尚不熟悉的病症[J]. *中华消化杂志*, 2016, 36(10): 661-664.
- [3] Paul J, Shihaz AVH. PANCREATIC STEATOSIS: A NEW DIAGNOSIS AND THERAPEUTIC CHALLENGE IN GASTROENTEROLOGY[J]. *Arq Gastroenterol*, 2020, 57(2): 216-220.
- [4] Singh RG, Yoon HD, Poppitt SD, et al. Ectopic fat accumulation in the pancreas and its biomarkers: A systematic review and meta-analysis[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2017, 33(8): e2918.
- [5] Pham YH, Bingham BA, Bell CS, et al. Prevalence of Pancreatic Steatosis at a Pediatric Tertiary Care Center[J]. *South Med J*, 2016, 109(3): 196-198.
- [6] Wong VW, Wong GL, Yeung DK, et al. Fatty pancreas, insulin resistance, and  $\beta$ -cell function: a population study using fat-water magnetic resonance imaging[J]. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109(4): 589-597.
- [7] Li J, Xie Y, Yuan F, et al. Noninvasive quantification of pancreatic fat in healthy male population using chemical shift magnetic resonance imaging: effect of aging on pancreatic fat content[J]. *Pancreas*, 2011, 40(2): 295-299.
- [8] Sreedhar UL, DeSouza SV, Park B, et al. A Systematic Review of Intra-pancreatic Fat Deposition and Pancreatic Carcinogenesis[J]. *J Gastrointest Surg*, 2020, 24(11): 2560-2569.
- [9] Zhou Y, Sun B, Li W, et al. Pancreatic Stellate Cells: A Rising Translational Physiology Star as a Potential Stem Cell Type for Beta Cell Neogenesis[J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 218.
- [10] Yamazaki H, Tauchi S, Kimachi M, et al. Independent association between prediabetes and future pancreatic fat accumulation: a 5-year Japanese cohort study[J]. *J Gastroenterol*, 2018, 53(7): 873-882.
- [11] 王伟. 慢性胰腺炎: 理论与实践 II [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021: 441-442, 444-447.
- [12] Rospleszcz S, Lorbeer R, Storz C, et al. Association of longitudinal risk profile trajectory clusters with adipose tissue depots measured by magnetic resonance imaging[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 16972.
- [13] Zenker M, Mayerle J, Reis A, et al. Genetic basis and pancreatic biology of Johanson-Blizzard syndrome[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2006, 35(2): 243-253, vii-viii.
- [14] Godoy-Matos AF, Valerio CM, Moreira RO, et al. Pancreatic fat deposition is increased and related to beta-cell function in women with familial partial lipodystrophy[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2018, 10: 71.
- [15] Robberecht E, Nachtegaele P, Van Rattinthe R, et al. Pancreatic lipomatosis in the Shwachman-Diamond syndrome. Identification by sonography and CT-scan[J]. *Pediatr Radiol*, 1985, 15(5): 348-349.
- [16] Steven S, Hollingsworth KG, Small PK, et al. Weight Loss Decreases Excess Pancreatic Triacylglycerol Specifically in Type 2 Diabetes[J]. *Diabetes care*, 2016, 39(1): 158-165.
- [17] Wagner R, Jaghutriz BA, Gerst F, et al. Pancreatic Steatosis Associates With Impaired Insulin Secretion in Genetically Predisposed Individuals[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(11): 3518-3525.
- [18] Li K, Bian J, Xiao Y, et al. Changes in Pancreatic Senescence Mediate Pancreatic Diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4): 3513.
- [19] Olsen TS. Lipomatosis of the pancreas in autopsy material and its relation to age and overweight[J]. *Acta Pathol Microbiol Scand A*, 1978, 86A(5): 367-373.
- [20] Yang W, Xie Y, Song B, et al. Effects of aging and menopause on pancreatic fat fraction in healthy women population: A strobe-compliant article[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(7): e14451.
- [21] Watanabe S, Abe K, Anbo Y, et al. Changes in the mouse exocrine pancreas after pancreatic duct ligation: a qualitative and quantitative histological study[J]. *Arch Histol Cytol*, 1995, 58(3): 365-374.
- [22] Catanzaro R, Cuffari B, Italia A, et al. Exploring the metabolic syndrome: Nonalcoholic fatty pancreas disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(34): 7660-7675.
- [23] Stuart CE, Ko J, Modesto AE, et al. Implications of Tobacco Smoking and Alcohol Consumption on Ectopic Fat Deposition in Individuals After Pancreatitis[J]. *Pancreas*, 2020, 49(7): 924-934.
- [24] Yang W, Gao J, Tai Y, et al. Betaine Attenuates Alcohol-Induced Pancreatic Steatosis[J]. *Pancreas*, 2016, 45(6): 836-845.
- [25] Yang WJ, Li J, Tai Y, et al. Tui379 Betaine Protects the Pancreas from Alcohol-Induced Steatosis by Down-Regulation of DGAT2[J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(5): S901.
- [26] 杨文娟, 黄志寅, 唐承薇, 等. 脂联素、瘦素和肿瘤坏死因子- $\alpha$  与酒精性脂肪肝病严重程度的相关性[J]. *内科理论与实践*, 2017, 12(4): 262-268.
- [27] Augereau C, Collet L, Vargiu P, et al. Chronic pancreatitis and lipomatosis are associated with defective function of ciliary genes in pancreatic ductal cells[J]. *Hum Mol Genet*, 2016, 25(22): 5017-5026.
- [28] Al-Mrabeh A, Zhyzhneuskaya SV, Peters C, et al. Hepatic Lipoprotein Export and Remission of Human Type 2 Diabetes after Weight Loss[J]. *Cell Metab*, 2020, 31(2): 233-249. e234.
- [29] Heni M, Machann J, Staiger H, et al. Pancreatic fat is negatively associated with insulin secretion in individuals with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance: a nuclear magnetic resonance study[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2010, 26(3): 200-205.
- [30] Diakogiannaki E, Dhayal S, Childs CE, et al. Mechanisms involved in the cytotoxic and cytoprotective actions of saturated versus monounsaturated long-chain fatty acids in pancreatic beta-cells[J]. *J Endocrinol*, 2007, 194(2): 283-291.
- [31] Pinnick K, Neville M, Clark A, et al. Reversibility of metabolic and morphological changes associated with chronic exposure of pancreatic islet beta-cells to fatty acids[J]. *J Cell Biochem*, 2010, 109(4): 683-692.
- [32] Xie J, Xu L, Pan Y, et al. Nonalcoholic fatty pancreas disease is related independently to the severity of acute pancreatitis[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 31(8): 973-978.
- [33] Ko J, Al-Ani Z, Long K, et al. Intrapancratic, Liver, and Skeletal Muscle Fat Depositions in First Attack of Acute Pancreatitis Versus Health[J]. *Am J Gastroenterol*, 2022, 117(10): 1693-1701.
- [34] Fujii M, Ohno Y, Yamada M, et al. Impact of fatty pancreas and lifestyle on the development of subclinical chronic pancreatitis in healthy people undergoing a medical checkup[J]. *Environ Health Prev Med*, 2019, 24(1): 10.
- [35] Rosso E, Casnedi S, Pessaux P, et al. The role of "fatty pancreas" and of BMI in the occurrence of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy[J]. *J Gastrointest Surg*, 2009, 13(10): 1845-1851.
- [36] Smits MM, van Geenen EJ. The clinical significance of pancreatic steatosis[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2011, 8(3): 169-177.
- [37] Fukui H, Hori M, Fukuda Y, et al. Evaluation of fatty pancreas by proton density fat fraction using 3-T magnetic resonance imaging and its association with pancreatic cancer[J]. *Eur J Radiol*, 2019, 118: 25-31.
- [38] Aliyari Ghasabeh M, Shaghghi M, Khoshpouri P, et al. Correlation between incidental fat deposition in the liver and pancreas in asymptomatic individuals[J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2020, 45(1): 203-210.
- [39] Kim J, Albakheet SS, Han K, et al. Quantitative MRI Assessment of Pancreatic Steatosis Using Proton Density Fat Fraction in Pediatric Obesity[J]. *Korean J Radiol*, 2021, 22(11): 1886-1893.
- [40] Jia DM, Fukumitsu KI, Tabaru A, et al. Troglitazone stimulates pancreatic growth in congenitally CCK-A receptor-deficient OLETF rats[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2001, 280(5): R1332-R1340.
- [41] Souza-Mello V, Gregório BM, Relvas-Lucas B, et al. Pancreatic ultrastructural enhancement due to telmisartan plus sitagliptin treatment in diet-induced obese C57BL/6 mice[J]. *Pancreas*, 2011, 40(5): 715-722.
- [42] Zhao L, Jiang SJ, Lu FE, et al. Effects of berberine and cinnamic acid on palmitic acid-induced intracellular triglyceride accumulation in NIT-1 pancreatic  $\beta$  cells[J]. *Chin J Integr Med*, 2016, 22(7): 496-502.
- [43] Li J, Zhou C, Wang R, et al. Irreversible exocrine pancreatic insufficiency in alcoholic rats without chronic pancreatitis after alcohol withdrawal[J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2010, 34(11): 1843-1848.
- [44] Merry TL, Petrov MS. The rise of genetically engineered mouse models of pancreatitis: A review of literature[J]. *Biomol Concepts*, 2018, 9(1): 103-114.

(收稿日期: 2023-07-11)

(本文编辑: 高婷)