



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250325
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.250325
China Journal of General Surgery, 2025, 34(7):1542-1552.

·文献综述·

脂代谢基因多态性在高脂血症型急性胰腺炎发病机制与个体化治疗中的研究进展

李梦雨^{1,2}, 魏伟³, 王敏^{1,2}

(中南大学湘雅医院 1. 内分泌科 2. 国家老年医学临床研究中心 3. 胰腺外科, 湖南 长沙 410008)

摘要

高脂血症型急性胰腺炎 (HLAP) 由严重脂质代谢紊乱触发, 病情进展迅速并伴高并发症发生风险。其发病机制涉及乳糜微粒蓄积与游离脂肪酸毒性、炎症通路激活及细胞内钙稳态紊乱等多重机制。近年研究显示, 脂代谢相关基因的多态性可通过调控脂蛋白代谢、脂肪酸氧化及炎症反应等途径影响 HLAP 的易感性、病情严重度及降脂药物疗效。本文系统综述了主要脂代谢基因多态性与 HLAP/高甘油三酯血症的关联、基因-基因及基因-环境交互作用, 以及基因多态性对贝特类、他汀类和 PCSK9 抑制剂等降脂治疗反应的潜在影响, 讨论了基于基因分型的个体化预防与治疗策略的现状与挑战。旨在为 HLAP 的精准筛查与个体化治疗提供理论依据和未来研究方向。

关键词

胰腺炎; 高脂血症; 脂类代谢; 多态现象, 遗传; 精准医学; 综述

中图分类号: R657.5

Advances in the role of lipid metabolism gene variants in the pathogenesis and personalized management of hyperlipidemic acute pancreatitis

LI Mengyu^{1,2}, WEI wei³, WANG Min^{1,2}

(1. Department of Endocrinology 2. National Clinical Research Center for Geriatric Disorders 3. Department of Pancreatic Surgery, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

Abstract

Hyperlipidemic acute pancreatitis (HLAP) is triggered by severe disturbances in lipid metabolism, progresses rapidly, and is associated with a high risk of complications. Its pathogenesis involves multiple mechanisms, including chylomicron accumulation and free fatty acid toxicity, activation of inflammatory pathways, and disruption of intracellular calcium homeostasis. Recent studies have shown that polymorphisms in lipid metabolism-related genes can influence HLAP susceptibility, disease severity, and lipid-lowering drug efficacy by regulating lipoprotein metabolism, fatty acid oxidation, and inflammatory responses. This article systematically reviews the associations between major lipid metabolism gene polymorphisms and HLAP/hypertriglyceridemia, gene-gene and gene-environment

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82270930)。

收稿日期: 2025-06-09; 修订日期: 2025-07-13。

作者简介: 李梦雨, 中南大学湘雅医院硕士研究生, 主要从事内分泌代谢疾病及发病机制方面的研究。

通信作者: 王敏, Email: 19650877@qq.com

interactions, and the potential impact of these polymorphisms on the therapeutic responses to fibrates, statins, and PCSK9 inhibitors. It also discusses the current status and challenges of genotype-based individualized prevention and treatment strategies, aiming to provide a theoretical basis and future directions for precision screening and personalized management of HLAP.

Key words

Pancreatitis; Hyperlipidemias; Lipid Metabolism; Polymorphism, Genetic; Precision Medicine; Review

CLC number: R657.5

高脂血症型急性胰腺炎(hyperlipidemic acute pancreatitis, HLAP)是一种特殊类型的急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)，其诊断需排除酒精、胆道疾病、创伤及肿瘤等常见诱因，并以血清甘油三酯(triglyceride, TG)水平显著升高为核心特征($TG \geq 11.3 \text{ mmol/L}$, 或 $5.65\sim 11.30 \text{ mmol/L}$ 伴血清乳糜微粒阳性)^[1]。随着我国居民生活方式的变化，我国HLAP的发病率呈现持续上升趋势。最新流行病学数据显示，HLAP已取代酒精相关性胰腺炎，成为AP发病率排名第二的类型，其易进展为重症胰腺炎和多器官功能障碍，病死率高且发病人群呈现年轻化趋势^[2-4]。目前对HLAP致病机制的研究涉及脂质过载、氧化应激、炎症反应及钙超载等因素作用，虽然HLAP的发病机制尚未完全阐明，但众多研究显示脂代谢基因多态性在HLAP发生中起关键作用^[5-6]。本文将综述脂代谢相关基因多态性与HLAP易感性及降脂治疗反应的关系及基因-基因/环境作用在HLAP中的作用，旨在为HLAP的精准预防及个体化治疗提供参考。

1 脂代谢基因多态性与HLAP发生发展

1.1 载脂蛋白A5(apolipoprotein A5, APOA5)基因多态性

APOA5基因作为APOA1/C3/A4/A5基因簇的重要成员，定位于人类11号染色体长臂23区(11q23.3)。该基因编码的蛋白产物载脂蛋白A-V(apolipoprotein A-V, ApoA-V)在脂质代谢调控中发挥关键作用，其通过激活脂蛋白脂肪酶(lipoprotein lipase, LPL)促进TG水解为甘油和游离脂肪酸，进而有效降低血浆TG浓度^[7]。大量研究证实，APOA5基因多态性与高甘油三酯血症(hypertriglyceridemia, HTG)^[8]、肥胖^[9]及代谢综合征^[10-11]等疾病存在显著相关性，其中多个单核苷酸多态位点(single nucleotide polymorphisms, SNP)已

被证实可显著提高HTG患病风险^[8, 11-13]。

Vrablik等^[14]通过病例对照研究(209例HTG患者vs. 379例正常TG对照)分析了APOA5基因3个SNP位点(rs964184、rs662799、rs3135506)的分布特征，结果显示这3个位点的次要等位基因均与HTG风险显著相关($P < 0.0001$)，其中rs964184位点的关联性最为显著($P < 1 \times 10^{-7}$)。He等^[15]则发现APOA5 c.553G>T多态性存在地域差异性，亚洲人群中c.553T等位基因携带者的HTG发病风险显著增高($OR=3.55$, 95% CI=2.46~5.13)，且该位点在不同人群中的血清TG水平存在显著差异。关于APOA5 rs2075291多态性，Qian等^[16]通过荟萃分析证实其T等位基因与TG水平升高相关。另有研究在中国东南部人群中发现，APOA5 rs651821位点的C等位基因频率在HLAP患者中显著增高，隐性遗传模型下CC基因型携带者的HLAP发病风险达8.217倍，且与TG/载脂蛋白B比值及空腹血糖水平呈正相关^[17]。当前研究主要局限于特定地域人群，未来需扩大样本量和研究范围，深入探究APOA5基因多态性在不同人群中的分布特征及其与HLAP的关联机制，同时，应重视基因-基因及基因-环境交互作用的研究，为HLAP的精准防治提供理论依据。

1.2 载脂蛋白C2(apolipoprotein C2, APOC2)基因多态性

APOC2基因定位于人类19号染色体长臂13区(19q13.32)，其编码的蛋白质载脂蛋白C-II(apolipoprotein C-II, ApoC-II)是LPL的关键辅因子。在脂代谢中，ApoC-II通过结合LPL及富含TG的脂蛋白(如乳糜微粒和极低密度脂蛋白)，促进LPL锚定至脂蛋白表面并激活其催化活性，从而驱动TG水解，这一过程对维持血浆脂质稳态至关重要^[18]。

多项研究表明，APOC2基因变异与TG水平异常升高及HLAP的发生密切相关。APOC2功能缺陷

者通常表现为严重的 HTG (TG>11.3 mmol/L) 和反复发作的胰腺炎^[19]。家族性乳糜微粒血症综合征是一种罕见的遗传代谢性疾病，其特征性表现为血浆乳糜微粒和 TG 水平的异常升高，其病因约 90% 与 *LPL* 基因突变相关，少部分可由 *APOC2* 等基因突变引起，证实 *APOC2* 功能缺陷是导致严重 HTG 的重要原因^[20]。一项临床研究^[21]报道了患者表现为顽固性高血压、多次流产史及反复胰腺炎发作，实验室检查显示其 TG 水平持续高于 33.9 mmol/L，脂肪酶超过 700 U/L，基因测序发现该患者 *APOC2* 基因第三外显子存在纯合移码突变 (*c.133_134delTC*)，其直系亲属均为该突变的杂合携带者，这一突变导致 ApoC-II 蛋白功能完全丧失，被认为是导致该患者反复发作 HLAP 的主要遗传因素。基于现有研究，我们可以看出 *APOC2* 基因多态性在 HLAP 的发生发展中起着重要作用，未来需要扩大病例对上述基因位点变异在一般人群中的作用进行研究，并进一步研究 *APOC2* 基因多态性与 HLAP 的直接关联及发病机制。

1.3 载脂蛋白 C3(apolipoprotein C3, *APOC3*)基因多态性

载脂蛋白 C-III (apolipoprotein C-III, ApoC-III) 由 *APOC3* 基因编码，是调节 TG 代谢的关键调控因子，其通过抑制 LPL 的催化活性减少乳糜微粒和极低密度脂蛋白 (very low density lipoproteins, VLDL) 的分解，同时阻碍肝脏受体 (如 LDL 受体等) 介导的脂蛋白摄取，延缓乳糜微粒残粒及 VLDL 的代谢清除；此外，ApoC-III 还可促进肝脏 VLDL 的合成与分泌，进一步增加血浆 TG 负荷。*APOC3* 基因的功能获得性突变可导致 ApoC-III 过度表达，引发严重 HTG，成为诱发 HLAP 的重要遗传易感因素^[22]。

在分子水平层面，*APOC3* 基因的多态性可通过多种途径干扰 TG 代谢平衡，包括改变基因转录效率、影响 mRNA 结构稳定性或翻译调控以及导致蛋白质功能异常等^[23]。一项整合了多项研究的 Meta 分析^[24]证实位于 3' 非翻译区的 *Sst I* 多态性与 HTG 风险显著相关 ($P<0.000\ 01$)，该位点的 G 等位基因可能通过稳定 mRNA 结构来增加 ApoC-III 的表达量，强化对 LPL 活性的抑制作用，引起血浆 TG 水平异常升高。在土耳其人群中开展的一项病例对照研究 (135 例 HTG 患者 vs. 178 例正常对照)^[25] 显示，*APOC3-482C>T* 和 *Sst I* 多态性与 HTG 发生风

险显著相关，其比值比分别为 1.831 (95% CI=1.095~3.060, $P=0.02$) 和 1.812 (95% CI=1.031~3.183, $P=0.04$)。在机制层面，*APOC3* 基因的功能性突变等可导致 APOC-III 过度表达，该载脂蛋白可通过抑制 LPL 活性引起乳糜微粒和 VLDL 在血浆中大量堆积，滞留的脂蛋白经血管内皮脂酶水解或自发氧化后，释放的大量游离脂肪酸 (free fatty acid, FFA) 可通过激活 Toll 样受体 4 (toll-like receptor 4, TLR4) /髓样分化因子 88 (myeloid differentiation primary response 88, MyD88) /核因子 κB (nuclear factor κB, NF-κB) 信号通路，上调肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α, TNF-α)、白细胞介素 6 (interleukin 6, IL-6) 等促炎因子表达^[26~27]，同时诱导线粒体功能障碍和内质网应激，并通过激活核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3) 炎症小体，促进半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 1 (cysteine aspartic acid protease 1, caspase-1) 介导的白细胞介素 1β (interleukin 1β, IL-1β) 成熟释放，共同加剧胰腺炎症损伤^[28]。动物实验进一步证实，过表达 *APOC3* 的转基因小鼠在雨蛙素诱导的 AP 模型中表现出更严重的胰腺组织损伤和炎症反应^[29~30]，其特征是促炎因子 (如 IL-6、TNF-α) 的表达水平显著上调。这一发现提示 *APOC3* 基因突变可能通过维持高 TG 状态和加剧局部炎症反应双重机制促进 HLAP 的进展。然而，目前关于 *APOC3* 基因多态性与 HLAP 直接关联的研究证据仍较为缺乏，现有研究主要集中在其对 TG 水平的影响，未来需要开展更大规模的研究，以明确 *APOC3* 基因多态性与 HLAP 发病之间的密切关系。

1.4 载脂蛋白 E(apolipoprotein E, *APOE*)基因多态性

APOE 基因定位于人类 19 号染色体长臂 13 区 2 带 (19q13.2)，其基因座上存在 ε2、ε3 和 ε4 三种共显性等位基因，其中，ε3 等位基因及其纯合子 ε3/3 基因型在人群中分布频率最高。该基因编码的载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 是低密度脂蛋白受体 (low-density lipoprotein receptor, LDL-R) 和低密度脂蛋白受体相关蛋白 1 (LDL receptor-related protein 1, LRP1) 的配体，介导乳糜微粒和 VLDL 及其残粒的肝脏摄取，促进血浆 TG 和胆固醇的清除^[31]。

大量研究表明相较于 *APOE* ε3/ε3 纯合子个体，

$\varepsilon 4$ 等位基因携带者往往表现出更高的总胆固醇 (total cholesterol, TC)、TG 以及低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 水平; 而 $\varepsilon 2$ 携带者则呈现相反的脂质谱特征, 其 TC 和 LDL-C 浓度相对较低^[32~34]。在中国内源性 HTG 患者群体中, 刘瑞等^[35]发现 *APOE* $\varepsilon 2$ 等位基因与血清 TG 水平升高及 LDL-C 水平降低显著相关, 同时 ApoE/ApoCIII 比值的下降可能是导致 HTG 患者 TG 异常升高的潜在机制之一。一项纳入 784 例住院 AP 患者的回顾性队列研究^[36]显示 HLAP 患者群体中 *APOE* $\varepsilon 4$ 等位基因频率高达 28%, 显著超过英国普通人群的基准水平 (10%~15%), 且仅 50% HLAP 患者表现为 $\varepsilon 3/\varepsilon 3$ 野生型, 整体基因型分布明显偏离 Hardy-Weinberg 平衡预期值, 提示 *APOE* $\varepsilon 4$ 等位基因可能通过干扰脂蛋白代谢通路而增加 HLAP 的易感性。未来的研究需要进一步明确 *APOE* 基因多态性与 HLAP 的关系, 深入探讨其影响脂代谢的具体机制, 并开展大规模、多中心的研究, 以提高研究结果的普遍性和可靠性。

1.5 *LPL* 基因多态性

LPL 基因定位于人类第 8 号染色体短臂的 22 区 (8p22), 其编码的 LPL 主要锚定于脂肪组织、骨骼肌和心肌的毛细血管内皮细胞表面, 其通过结合脂蛋白颗粒 (如乳糜微粒和 VLDL) 催化 TG 的水解, 从而在脂质代谢中发挥核心作用。LPL 不仅直接调控 TG 代谢, 还可通过脂蛋白残粒转化, 载脂蛋白协同调控等途径, 维持机体胆固醇平衡和脂质稳态^[37]。

LPL 功能缺陷导致乳糜微粒和 VLDL 水解障碍, 其累积后释放的 FFA 可通过直接细胞毒性、钙稳态失衡及免疫炎症活化等多重途径触发胰腺炎。FFA 可破坏胰腺泡细胞膜完整性, 诱导淀粉酶异常释放; 同时通过激活 G 蛋白偶联受体 40/120 (G protein-coupled receptor 40/120, GPR40/GPR120) 及瞬时受体电位通道 (transient receptor potential channel, TRPC), 引发病理性钙超载, 进而激活钙依赖性蛋白酶促使胰酶原提前活化, 启动胰腺自身消化过程^[26, 38~39]。此外, 动物模型研究发现在肥胖重症 AP 中, 脂肪组织分解产生的大量 FFA 可通过激活 NLRP3/caspase-1 通路, 促进 IL-1 β 释放, 放大炎症级联反应, 加重胰腺损伤^[40]。大量遗传学研究证实, *LPL* 基因多态性与血浆 TG 水平异常及 HLAP 发病风险存在显著关联。中国东南地区人群

研究数据显示^[41], HLAP 患者中 *LPL* 罕见变异检出率达 14.81%, 显著高于对照组, 其中, rs371282890 位点 *GC* 基因型携带者发生 HLAP 的风险显著高于 *CC* 基因型个体 ($OR=2.843$, 95% $CI=1.932\sim4.184$), 且该基因型与 TC、TG 及非高密度脂蛋白胆固醇 (non-high-density lipoprotein cholesterol, non-HDL-C) 水平升高显著相关。俄罗斯人群研究则发现, *LPL HindIII* 多态性的 *H+* 等位基因及 *H+/H+* 基因型仅与男性非胆源性胰腺炎 (包含 HLAP) 风险相关^[42]。此外, S447X 突变与胰腺钙化、脂肪泻等临床表现相关, 而 *c.644G>A* (*p.Gly215Glu*) 等位基因在人群中的分布频率与 HLAP 易感性存在显著关联^[43]。Li 等^[44]报道的 *c.42G>A* 和 *c.835C>G* 复合杂合变异可导致严重 HTG 和复发性胰腺炎。徐铭益团队^[45]进一步揭示, 携带 *HindIII H2H2* 基因型的 HLAP 患者血清 TG 和 ApoE 水平显著升高, 且该等位基因频率在 HTG 人群中明显增高。未来的研究需要进一步扩大样本量, 深入探讨 *LPL* 基因多态性与其他因素的相互作用, 以及在不同种族和人群中的分布情况, 为 HLAP 的预防和治疗提供更有力的依据。

1.6 糖基磷脂酰肌醇锚定高密度脂蛋白结合蛋白 1 (glycosylphosphatidylinositol anchored high-density lipoprotein binding protein 1, *GPIHBP1*) 基因多态性

GPIHBP1 基因定位于人类第 8 号染色体长臂 24 区, 该基因在毛细血管内皮细胞中特异性高表达, 其编码产物 *GPIHBP1* 作为 LPL 的分子伴侣, 在血浆 TG 水解过程中扮演关键角色。该蛋白功能缺陷可导致严重的脂代谢紊乱, 显著增加 HTG 及相关胰腺疾病的发病风险^[46]。

多项研究揭示了 *GPIHBP1* 基因多态性与 TG 水平及 HLAP 的潜在关联。*GPIHBP1 rs142861814* 位点分析^[47]显示, AA 基因型在人群中最为常见, 而不同基因型个体的 TG 浓度存在显著差异: GG 型 [(2.057 ± 0.964) mmol/L]、AG 型 [(3.408 ± 1.673) mmol/L] 和 AA 型 [(1.928 ± 1.274) mmol/L], 其中 AG 基因型携带者的 TG 水平最高。性别分层分析显示, 女性 AG 基因型个体的 TG 浓度显著高于其他基因型, 提示该基因型可能是女性 HTG 的独立危险因素。关于启动子区 *GPIHBP1 g.-469G>A* 多态性的研究^[48]发现, 该变异显著增加 HTG ($TG \geq 2.0$ mmol/L) 的发病风险, 杂合子和纯合子的比值比分别为 1.67 ($P=0.025$)

和 5.70 ($P=0.004$)，且当该变异与 *LPL* 功能缺失突变共存时，高 TG 风险呈现协同增强效应 ($OR=7.30$, $P<0.001$)。相关动物实验研究发现，*GPIHBP1* 缺陷可导致富含甘油三酯的脂蛋白 (triglyceride-rich lipoproteins, TRL) 代谢障碍，其经脂肪酶水解后释放的大量 FFA 可通过诱导胰腺腺泡细胞钙超载和线粒体功能障碍直接导致细胞损伤；也可通过促进中性粒细胞活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 生成和炎症浸润等多种途径加剧胰腺局部及全身炎症反应^[49]。*GPIHBP1* 基因敲除小鼠血浆 TG 极度升高，诱导形成 HLAP 后，其淀粉酶活性改变，胰腺病理损伤加重，同时伴有肺损伤等并发症^[50]。然而 *GPIHBP1* 基因多态性在不同种族和地区人群中的分布可能存在差异，且与 HLAP 直接相关研究较为匮乏，未来的研究应该在多种族群体中扩大样本量研究 *GPIHBP1* 基因多态性与 HLAP 的直接关联并深入探究其影响 HLAP 发病的具体分子机制。

综上，*APOA5*、*APOC2*、*APOC3*、*APOE*、*LPL*、*GPIHBP1* 等通过影响乳糜微粒代谢、LPL 活性、游离脂肪酸释放及炎症信号通路等共同参与 HLAP 的发生与进展（图 1）

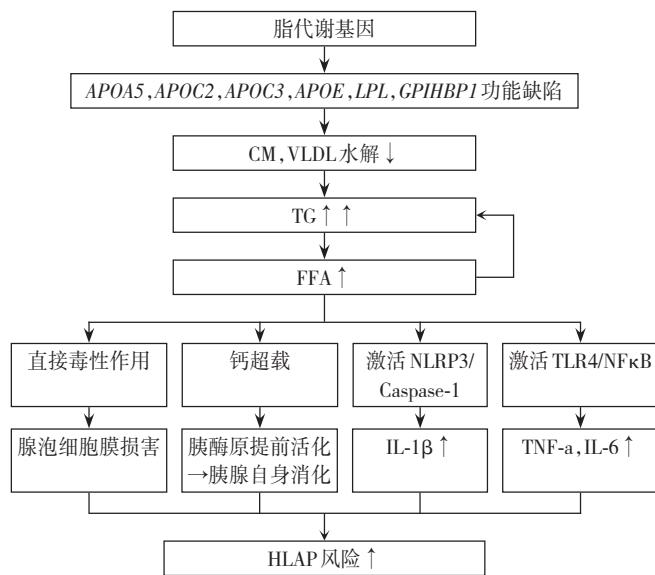


图 1 主要脂代谢基因与 HLAP 发生机制示意图

Figure 1 Schematic diagram of the major lipid metabolism genes involved in the pathogenesis of HLAP

2 基因-基因/环境交互作用与 HLAP 发生发展

近年来多项研究揭示了脂代谢相关基因多态性与 HLAP 之间的关联，其中基因-基因交互作用 (gene-gene interaction, GGI) 和基因-环境交互作用 (gene-environment interaction, GEI) 被证实是调控疾病易感性的重要因素。

2.1 GGI

Sun 等^[51]对中国老年女性群体 (80~109岁, $n=372$) 与中青年对照组 (20~58岁, $n=340$) 进行了 *CETP V rs5882* 及 *APOE rs429358*、*rs7412* 位点的基因多态性分析，结果表明在长寿女性人群中，*CETP V* 变异与 HTG 存在显著独立相关性，虽然 *APOE4* 多态性单独作用未达统计学显著性，但其可能与 *CETP V* 产生交互效应，共同增加 HTG 的发病风险。一项病例对照研究^[52]纳入了 96 例重度 HTG 患者，同时纳入 225 例非重度 HTG 的缺血性疾病患者作为对照，采用分子遗传学方法检测目标基因位点，并运用多变量 Logistic 回归模型评估基因型-表型关联，研究首次证实，当 *APOA5-1131C* 等位基因与 *APOE* 变异同时存在时，可产生显著的协同效应，使 HTG 风险呈指数级上升。这一发现揭示了 *APOA5* 和 *APOE* 基因多态性对重度 HTG (血浆 TG ≥ 10 mmol/L) 的影响，为 HTG 高危人群的遗传风险评估和精准干预策略的制定提供了重要理论基础。

2.2 GEI

一项针对多基因协同致病的机制探讨研究^[53]发现当个体同时携带 *APOA5 c.553G>T* (*rs2075291*) 和 *LPL c.756T>G* 双杂合突变时，长期过量饮酒 (持续 20 年以上) 会加剧脂质代谢紊乱，而单次大量饮酒可能直接诱发严重的 HLAP 发作。Park 等^[54]开展的大样本流行病学研究发现 *APOA5 rs662799* 和 *rs2266788* 次要等位基因携带者发生 HTG 的风险显著增加，相对危险度分别达到 1.86 和 1.51，且这种遗传效应存在性别差异，男性携带者的 TG 升高幅度更为明显 ($P<0.01$)，特定的膳食模式 (脂肪供能比 $<15\%$ 且碳水化合物 $\geq 72\%$) 或钙摄入不足 (<500 mg/d) 会增强这些基因变异对血脂的不良影响，使 TG 水平额外升高 18.4%~23.6% ($P<0.01$)；同时，吸烟和饮酒等不良生活习惯可使携带者的 TG 浓度进一步上升 0.38~0.42 mmol/L ($P<0.01$)，证

实环境因素对遗传易感人群的血脂异常具有明显的剂量效应。Oliva 等^[55]发现 APOA5 第 3 外显子中的 CpG 岛甲基化与 -1131T>C、S19W 和 724C>G 多态性协同作用, 显著增加个体 HTG 的易感性, 揭示了基因多态性与表观遗传修饰在 HTG 发病中的联合调控机制。未来研究需重点关注基因多态性在不同环境暴露条件下的表型调控规律, 以及关键代谢通路中多个遗传变异的协同作用机制, 进一步为 HLAP 风险预测模型的构建、个体化防治策略的制定提供方向。

3 基因多态性对药物降脂疗效的影响

3.1 贝特类药物

贝特类药物(如非诺贝特)通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor α , PPAR α)上调 LPL 表达并促进 VLDL 的分解代谢, 是 HLAP 患者降低 TG 的核心药物之一。多项研究已证实 LPL、APOC3 等脂代谢基因的多态性与 HLAP 的易感性及 TG 水平显著相关, 其代谢产物 LPL、ApoC-III 是贝特类药物通过激活 PPAR α 调控 TRL 水解通路的核心靶点, 其基因多态性可能影响贝特类药物在急性炎症和脂毒性应激状态下的降 TG 疗效^[56]。有研究发现 APOE-491A/T 多态性影响阿托伐他汀和贝扎贝特的降脂效果^[57], 与未携带 -491T 等位基因的受试者相比, 携带 -491T 等位基因的受试者服用阿托伐他汀后降低 LDL 的效果增强 ($-35\% \text{ vs. } -27\%$, $P=0.037$); 携带 -491T 等位基因的受试者在接受贝扎贝特治疗时, 与 -491T 等位基因非携带者相比, TG 的降幅较低 ($-23\% \text{ vs. } -39\%$, $P=0.05$), 这验证了基因多态性对个体间药物反应差异的影响。孙玉坤等^[58]发现 ApoA5 -1131bp T>C 多态性不仅与 TG 水平相关, 而且影响非诺贝特疗效, 药物疗效按 T/T、T/C、C/C 顺序递减。但这些既往研究主要在普通高脂血症人群中探索基因多态性与贝特疗效的关系, 针对 HLAP 个体贝特类药物的基因组学研究较为缺乏, 未来研究需联合应用 HLAP 急性炎症模型、动态药效学监测及多组学技术(如转录组学、代谢组学), 系统解析基因多态性、急性炎症微环境与贝特类药物降 TG 疗效的复杂互作机制, 为 HLAP 患者的精准个体化治疗提供更为有力的循证依据。

3.2 他汀类药物

他汀类药物通过抑制 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶活性减少胆固醇合成, 上调肝细胞表面 LDL-R 表达, 加速 LDL-C 清除, 从而发挥降脂作用^[59]。APOE 基因多态性与他汀类药物降脂疗效关系密切, 研究显示携带 APOE $\varepsilon 4$ 基因型患者基线血清 TC 和 LDL-C 水平显著高于 APOE $\varepsilon 3$ 基因型者^[60], 且经 1 个月阿托伐他汀治疗后, APOE $\varepsilon 4$ 基因型患者 TC 和 LDL-C 水平降低效果更显著, 提示 APOE 基因多态性可影响他汀类药物降脂疗效, 此外 APOE 的 epsilon2、epsilon3 和 epsilon4 同工酶的两个多态性(rs7412、rs429358)与阿托伐他汀治疗后 LDL-C 的降低百分比显著相关^[61]。王高举等^[62]发现瑞舒伐他汀在 APOE $\varepsilon 2$ 等位基因携带者中表现出最优的降脂疗效, 其效果显著优于 $\varepsilon 3$ 和 $\varepsilon 4$ 基因型携带者($P<0.01$), $\varepsilon 2$ 组较 $\varepsilon 3$ 组 TC、TG、LDL-C 用药后下降更为显著($P<0.01$), 但 $\varepsilon 4$ 组与 $\varepsilon 3$ 组比较, TC、TG、LDL-C 用药后下降幅度较低($P<0.01$), 这一差异可能源于 APOE2 特异性诱导 LDL-R 基因表达上调, 并通过增强 ApoE2 蛋白与 LDL-R 的亲和力, 协同增强瑞舒伐他汀对 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A(3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA, HMG-CoA)还原酶的抑制作用。然而目前他汀类药物基因多态性研究主要聚焦于 LDL-C、TC 代谢调控, 缺乏他汀类药物在 HLAP 患者中降 TG 疗效的遗传学研究, 且未能充分考虑 HLAP 特有的 HTG 和急性炎症微环境对药物代谢的影响。未来需深入探索脂代谢关键基因多态性与他汀降低 HLAP 患者 TG 水平疗效的关联, 为 HLAP 的精准防治提供理论支撑。

3.3 PCSK9 抑制剂

PCSK9 作为前蛋白转化酶家族成员, 在脂代谢调控中发挥着关键作用。该蛋白通过结合肝细胞表面的 LDL-R, 促进受体-配体复合物经溶酶体途径降解, 从而减少肝细胞对 LDL-C 的摄取, 导致循环 LDL-C 水平升高。PCSK9 抑制剂(如阿利西尤单抗、依洛尤单抗)能够特异性阻断 PCSK9 与 LDL-R 的结合, 维持 LDL-R 在肝细胞膜上的稳定表达, 显著降低高胆固醇血症患者的 LDL-C 水平^[63]。家族性高胆固醇血症(familial hypercholesterolemia, FH)作为最常见的单基因遗传性代谢疾病, 其发病机制主要与 LDL-R、APOB、PCSK9 等基因突变相关。根据基因突变特征, FH 患者可分为单等位基

因功能缺失型（如 $LDL-R$ 无义突变）、单等位基因功能缺陷型（如 $LDL-R$ 错义突变导致受体部分功能丧失）、多等位基因功能缺失型（如复合杂合 $LDL-R$ 突变）、多等位基因功能缺陷型（如 $LDL-R+APOB$ 双突变）以及未检出明确致病突变型（临床诊断为FH但基因检测阴性）^[64]。临床研究表明，不同基因型患者对PCSK9抑制剂的治疗反应存在显著差异^[64]，其中单等位基因突变患者因残留 $LDL-R$ 功能仍可被PCSK9抑制剂增强，其LDL-C降幅最大（达标率可达86.7%），而多等位基因突变患者由于 $LDL-R$ 功能严重受损，PCSK9抑制剂的疗效有限（达标率仅3.8%）。一项病例研究报道^[65]显示1例39岁的女性HLAP患者，经他汀类药物常规治疗后仍未能有效控制血脂水平（TG降幅不足且LDL-C仅降低25%~50%），在启用PCSK9抑制剂辅助治疗

后，该患者TG及LDL-C水平显著改善，临床症状明显缓解且未观察到肝毒性等不良反应，该研究提示对于常规降脂治疗应答不佳的HLAP患者，PCSK9抑制剂可能通过双重调控LDL-C与TG代谢，成为安全有效的治疗选择。然而目前关于该类药物在HLAP患者中的药物基因组学研究仍较为缺乏，未来需进一步探讨基因多态性对PCSK9抑制剂在HLAP人群中疗效的影响，包括关键功能位点的筛选、基因型-表型关联分析以及疗效预测模型的建立等。此外，基于药物基因组学的精准治疗策略开发也亟待推进，以期实现HLAP患者的个体化治疗。

各主要脂代谢基因的功能、关键多态位点（SNP）及其与HLAP/HTG和药物反应的关系汇总见表1。

表1 脂代谢基因多态性与HLAP/HTG关联
Table 1 Association of lipid metabolism gene polymorphisms with HLAP/HTG

基因	功能	关键SNP	与HLAP/HTG关系	与药物反应的潜在关联
<i>APOA5</i>	编码蛋白 ApoA-V 激活 LPL,促进TG水解	<i>rs651821 CC; rs2075291 T; rs964184;c.553 T</i>	HLAP风险↑($OR=8.217$); HTG风 险↑; HTG风险↑; HTG风险↑($OR=3.55$)	<i>ApoA5 -1131bp T>C</i> 多态性不仅与TG水平相关，而且影响非诺贝特疗效，药物疗效按T/T、T/C、C/C顺序递减
<i>APOC2</i>	编码蛋白 ApoC-II 激活 LPL,促进TG水解	<i>c.133_134delTC</i>	移码突变致复发性HLAP	尚无直接证据
<i>APOC3</i>	编码蛋白 ApoC-III 抑制 LPL活性,升高TG水平	<i>-482C>T;SstI</i>	HTG风险↑($OR=1.831$); HTG风 险↑($OR=1.812$)	过表达可能加剧炎症,急性期可考虑强化抗炎
<i>APOE</i>	编码蛋白 ApoE 是 LDL-R 和 LRP1 配体,促进 TG 水解	<i>ε2;ε4</i>	HTG风险↑; HTG风险↑,HLAP患者中频率↑	瑞舒伐他汀对 $ε2$ 基因型降脂疗效较 $ε3$ 和 $ε4$ 好
<i>LPL</i>	编码LPL,促进TG水解	<i>rs371282890 GC; HindIII H2H2; S447X;c.42G>A,c.835C>G</i> 复合杂合变异	HLAP风险↑($OR=2.843$); HTG风 险↑;与胰腺钙化有关; HTG风 险↑;复发性胰腺炎↑	尚无直接药物响应证据,但为LPL功 能调控靶点
<i>GPIHBP1</i>	编码蛋白 GPIHBP1,通过锚定LPL,促进TG水解	<i>rs142861814 AG;g.-469G>A</i>	HTG风险↑; HTG风险↑,且与LPL功能缺失突变共存时, HTG风 险呈协同增强效应	尚无直接药物响应证据,但为LPL功 能调控靶点

4 迈向个体化治疗:策略与挑战

对已知携带HTG高风险等位基因（如*APOA5 rs651821 C; APOC3-482C>T1*）的个体，需强化生活方式干预，这包括更严格的低脂饮食、绝对戒酒戒烟、规律运动以及更频繁的TG监测（如每3~6个月）；对于携带多个高风险等位基因并存在协同效应的个体，可能需要在TG未达到传统切点（如 >5.65 mmol/L）时即考虑启动贝特等降TG药物

预防；对于存在*LPL*或*APOC2*严重功能缺失突变易出现顽固性重度HTG的HLAP患者，需早期评估血浆置换的必要性；考虑到*APOC3*高表达可能加剧炎症，针对携带*APOC3*高风险等位基因（如*Sst I G*）的患者，急性期强化抗感染治疗的探索可能具有价值。在长期降脂药物治疗中，*APOA5 1131T/T*基因型患者对贝特类药物（如非诺贝特）反应较佳，*APOE ε4*携带者可能优先从他汀类治疗中获益，而合并 $LDL-R$ 单等位基因缺陷的患者可考虑PCSK9抑

制剂以优化 LDL-C 控制。

然而,基因导向的个体化治疗仍面临重要挑战,现有关联研究多为回顾性或观察性研究,缺乏大规模前瞻性随机对照试验直接验证基因分型指导下的预防或治疗方案对HLAP发病率、复发率、重症化率或病死率等硬终点上的改善作用。HLAP的复杂遗传背景及基因-环境交互作用要求开发多基因风险评分模型,而非依赖单一基因位点,目前该领域研究尚处于起步阶段。此外,基因检测的高成本及不同人群的等位基因频率差异限制了普适性临床应用,而现行指南尚未整合基因检测推荐,需进一步评估其成本效益。未来需通过多中心协作完善遗传风险评估体系,推动HLAP精准防治的临床转化。

5 结语与展望

本综述系统阐述了脂代谢相关基因多态性及基因-基因/环境交互在HLAP发生发展中的作用,并对基因多态性对降脂药物疗效的影响进行阐述。随着脂代谢关键蛋白相关遗传变异的致病机制逐步阐明,这些分子及其编码基因有望成为HLAP早期诊断的生物标志物及精准治疗的潜在靶点。然而,目前该领域仍存在诸多挑战,脂代谢相关基因多态性与HLAP的直接关联研究及HLAP特异性药物基因组学研究仍较匮乏,且现有结论多基于区域性数据,其临床普适性有待进一步确认。未来研究需整合基因组学、代谢组学等高通量技术,系统解析脂代谢通路中多基因协同调控网络及其与HLAP的直接关联,并通过多中心大样本队列验证其临床意义。同时,基于药物基因组学的个体化治疗策略开发亟待推进,以期实现HLAP患者的个体化治疗。这些研究进展将为HLAP高危人群的早期筛查提供遗传学依据,有助于实现从机制探索到临床转化的跨越,从而预防疾病的发生与恶化,指导临床并优化治疗效果。

作者贡献声明:李梦雨负责文献检索及论文撰写;魏伟负责文献检索;王敏负责指导论文撰写,并对论文进行关键性审阅。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Lin XY, Zeng Y, Zhang ZC, et al. Incidence and clinical characteristics of hypertriglyceridemic acute pancreatitis: a retrospective single-center study[J]. World J Gastroenterol, 2022, 28(29):3946-3959. doi:10.3748/wjg.v28.i29.3946.
- [2] Bálint ER, Für G, Kiss L, et al. Assessment of the course of acute pancreatitis in the light of aetiology: a systematic review and meta-analysis[J]. Sci Rep, 2020, 10(1):17936. doi:10.1038/s41598-020-74943-8.
- [3] Cao L, Chen Y, Liu S, et al. Early plasmapheresis among patients with hypertriglyceridemia-associated acute pancreatitis[J]. JAMA Netw Open, 2023, 6(6): e2320802. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.20802.
- [4] Nawaz H, Koutroumpakis E, Easler J, et al. Elevated serum triglycerides are independently associated with persistent organ failure in acute pancreatitis[J]. Am J Gastroenterol, 2015, 110(10):1497-1503. doi:10.1038/ajg.2015.261.
- [5] de Pretis N, Amadio A, Frulloni L. Hypertriglyceridemic pancreatitis: Epidemiology, pathophysiology and clinical management[J]. United European Gastroenterol J, 2018, 6(5):649-655. doi:10.1177/2050640618755002.
- [6] 张思宇,皋林.高三酰甘油血症性急性胰腺炎的发病机制[J].中华胰腺病杂志,2025,25(1):1-5. doi: 10.3760/cma.j.cn115667-20241102-00184.
Zhang SY, Gao L. Pathogenesis of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis[J]. Chinese Journal of Pancreatology, 2025, 25(1):1-5. doi:10.3760/cma.j.cn115667-20241102-00184.
- [7] Pennacchio LA, Olivier M, Hubacek JA, et al. An apolipoprotein influencing triglycerides in humans and mice revealed by comparative sequencing[J]. Science, 2001, 294(5540):169-173. doi: 10.1126/science.1064852.
- [8] Stankov S, Vitali C, Park J, et al. Abstract 121: Exploiting natural genetic variation in the human triglyceride Regulator APOA5 To understand its function[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2021, 41(Suppl_1):A121. doi:10.1161/atvb.41.suppl_1.121
- [9] Zhu WF, Wang CL, Liang L, et al. Triglyceride-raising APOA5 genetic variants are associated with obesity and non-HDL-C in Chinese children and adolescents[J]. Lipids Health Dis, 2014, 13: 93. doi:10.1186/1476-511X-13-93.
- [10] Park YJ, Moon S, Choi J, et al. Genome-wide association study for metabolic syndrome reveals APOA5 single nucleotide polymorphisms with multilayered effects in Koreans[J]. Lipids Health Dis, 2024, 23(1):272. doi:10.1186/s12944-024-02248-0.
- [11] Zafar U, Khaliq S, Lone KP. Genetic association of apolipoprotein A5-1131T>C polymorphism with traits of metabolic syndrome[J]. J

- Coll Physicians Surg Pak, 2019, 29(7): 626–630. doi: [10.29271/jcpsp.2019.07.626](https://doi.org/10.29271/jcpsp.2019.07.626).
- [12] Delgado-Lista J, Perez-Jimenez F, Ruano J, et al. Effects of variations in the APOA1/C3/A4/A5 gene cluster on different parameters of postprandial lipid metabolism in healthy young men[J]. *J Lipid Res*, 2010, 51(1):63–73. doi:[10.1194/jlr.M800527JLR200](https://doi.org/10.1194/jlr.M800527JLR200).
- [13] Sánchez-Moreno C, Ordovás JM, Smith CE, et al. APOA5 gene variation interacts with dietary fat intake to modulate obesity and circulating triglycerides in a Mediterranean population[J]. *J Nutr*, 2011, 141(3):380–385. doi:[10.3945/jn.110.130344](https://doi.org/10.3945/jn.110.130344).
- [14] Vrablik M, Hubacek JA, Dlouha D, et al. Strong association between APOA5 gene polymorphisms and hypertriglyceridaemic episodes[J]. *Folia Biol (Praha)*, 2019, 65(4):188–194. doi:[10.14712/fb2019065040188](https://doi.org/10.14712/fb2019065040188).
- [15] He HJ, Lei L, Chen EF, et al. The c.553G>T genetic variant of the APOA5 gene and altered triglyceride levels in the Asian population: a meta-analysis of case-control studies[J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2016, 20(12): 758–765. doi: [10.1089/gtmb.2016.0047](https://doi.org/10.1089/gtmb.2016.0047).
- [16] Qian X, Li Y, Liu X, et al. The "T" allele of apolipoprotein A5 rs2075291 is significantly associated with higher total cholesterol and triglyceride and lower high-density lipoprotein cholesterol levels in Asians: a meta-analysis[J]. *Nutr Res*, 2018, 56:11–22. doi: [10.1016/j.nutres.2018.03.018](https://doi.org/10.1016/j.nutres.2018.03.018).
- [17] Li Y, Cai H, Lin Y, et al. Association of apolipoprotein A5 gene variants with hyperlipidemic acute pancreatitis in southeastern China[J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2023, 27(9): 284–289. doi: [10.1089/gtmb.2023.0107](https://doi.org/10.1089/gtmb.2023.0107).
- [18] Wang C, Yang Z, Xu E, et al. Apolipoprotein C-II induces EMT to promote gastric cancer peritoneal metastasis via PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. *Clin Transl Med*, 2021, 11(8): e522. doi: [10.1002/ctm2.522](https://doi.org/10.1002/ctm2.522).
- [19] Rabbani B, Moghadam MA, Esmaeili S, et al. Pancreatitis as a main consequence of APOC2-related hypertriglyceridemia: the role of nonsense and frameshift variants[J]. *Int J Genomics*, 2024, 2024: 6653857. doi:[10.1155/2024/6653857](https://doi.org/10.1155/2024/6653857).
- [20] Ueda M, Wolska A, Burke FM, et al. Experimental therapeutics for challenging clinical care of a patient with an extremely rare homozygous APOC2 mutation[J]. *Case Rep Endocrinol*, 2020, 2020:1865489. doi: [10.1155/2020/1865489](https://doi.org/10.1155/2020/1865489).
- [21] Jiang J, Wang Y, Ling Y, et al. A novel APOC2 gene mutation identified in a Chinese patient with severe hypertriglyceridemia and recurrent pancreatitis[J]. *Lipids Health Dis*, 2016, 15: 12. doi: [10.1186/s12944-015-0171-6](https://doi.org/10.1186/s12944-015-0171-6).
- [22] Ramms B, Patel S, Nora C, et al. ApoC-III ASO promotes tissue LPL activity in the absence of apoE-mediated TRL clearance[J]. *J Lipid Res*, 2019, 60(8):1379–1395. doi:[10.1194/jlr.M093740](https://doi.org/10.1194/jlr.M093740).
- [23] Giannmanco A, Spina R, Cefalù AB, et al. APOC-III: a gatekeeper in controlling triglyceride metabolism[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2023, 25(3):67–76. doi:[10.1007/s11883-023-01080-8](https://doi.org/10.1007/s11883-023-01080-8).
- [24] Song Y, Zhu L, Richa M, et al. Associations of the APOC3 rs5128 polymorphism with plasma APOC3 and lipid levels: a meta-analysis[J]. *Lipids Health Dis*, 2015, 14: 32. doi: [10.1186/s12944-015-0027-0](https://doi.org/10.1186/s12944-015-0027-0).
- [25] Taşkin E, Bağci H, Turan M. Investigation of associations between apolipoprotein A5 and C3 gene polymorphisms with plasma triglyceride and lipid levels[J]. *Rev Assoc Med Bras* (1992), 2023, 69(3):415–420. doi:[10.1590/1806-9282.20221016](https://doi.org/10.1590/1806-9282.20221016).
- [26] 许威, 曾梦柳. 血液灌流联合血液滤过治疗高脂血症胰腺炎的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2022, 31(3):397–404. doi:[10.7659/j.issn.1005-6947.2022.03.013](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2022.03.013).
- Xu W, Zeng ML. Research progress of hemoperfusion combined with hemofiltration in treatment of hyperlipidemic pancreatitis[J]. *China Journal of General Surgery*, 2022, 31(3): 397–404. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2022.03.013](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2022.03.013).
- [27] Liu Q, Gu XY, Liu X, 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](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e31296).
- [28] Ben-Dror K, Birk R. Oleic acid ameliorates palmitic acid-induced ER stress and inflammation markers in naive and cerulein-treated exocrine pancreas cells[J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(5):BSR20190054. doi:[10.1042/BSR20190054](https://doi.org/10.1042/BSR20190054).
- [29] 柳鑫, 徐有青, 崔纯莹, 等. 载脂蛋白C3转基因小鼠应用于严重高三酰甘油血症急性胰腺炎的探索[J]. 首都医科大学学报, 2020, 41(3):421–427. doi:[10.3969/j.issn.1006-7795.2020.03.018](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-7795.2020.03.018).
Liu X, Xu YQ, Cui CY, et al. Application of ApoC3 transgenic mice in acute pancreatitis with severe hypertriglyceridemia[J]. *Journal of Capital Medical University*, 2020, 41(3):421–427. doi: [10.3969/j.issn.1006-7795.2020.03.018](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-7795.2020.03.018).
- [30] 姚瑤, 林堃, 庄璐, 等. ApoC3基因高表达对小鼠急性胰腺炎严重程度的影响[J]. 中华胰腺病杂志, 2018, 18(2): 109–111. doi: [10.3760/cma.j.issn.1674-1935.2018.02.011](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1674-1935.2018.02.011).
- Yao Y, Lin K, Zhuang L, et al. Effects of ApoC3 on the severity of acute pancreatitis in mice[J]. *Chinese Journal of Pancreatology*, 2018, 18(2): 109–111. doi: [10.3760/cma.j.issn.1674-1935.2018.02.011](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1674-1935.2018.02.011).
- [31] Oriá RB, de Almeida JZ, Moreira CN, et al. Apolipoprotein E effects on mammalian ovarian steroidogenesis and human fertility[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2020, 31(11):872–883. doi: [10.1016/j.tem.2020.06.003](https://doi.org/10.1016/j.tem.2020.06.003).
- [32] Dallongeville J, Roy M, Leboeuf N, et al. Apolipoprotein E

- polymorphism association with lipoprotein profile in endogenous hypertriglyceridemia and familial hypercholesterolemia[J]. Arterioscler Thromb, 1991, 11(2): 272–278. doi: 10.1161/01.atv.11.2.272.
- [33] Ivanova R, Puerta S, Garrido A, et al. Triglyceride levels and apolipoprotein E polymorphism in patients with acute pancreatitis[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2012, 11(1):96–101. doi:10.1016/s1499-3872(11)60131-8.
- [34] Wang C, Yan W, Wang H, et al. APOE polymorphism is associated with blood lipid and serum uric acid metabolism in hypertension or coronary heart disease in a Chinese population[J]. Pharmacogenomics, 2019, 20(14): 1021–1031. doi: 10.2217/pgs-2019-0048.
- [35] 刘瑞,白怀,刘宇,等.中国人内源性高甘油三酯血症患者载脂蛋白CIII基因Sst I酶切位点多态性的研究[J].华西医科大学学报,2001,32(2):175–178. doi:10.3969/j.issn.1672-173X.2001.02.005.
Liu R, Bai H, Liu Y, et al. Apolipoprotein C III gene Sst I polymorphism in patients with endogenous hypertriglyceridemia in Chinese population[J]. Journal of West China University of Medical Sciences, 2001, 32(2): 175–178, 190. doi: 10.3969/j.issn.1672-173X.2001.02.005.
- [36] Charlesworth A, Steger A, Crook MA. Hyperlipidemic acute pancreatitis and the apolipoprotein E4 allele[J]. Pancreas, 2017, 46 (1):e3–e4. doi:10.1097/MPA.0000000000000690.
- [37] Perera SD, Wang J, McIntyre AD, et al. Lipoprotein lipase: structure, function, and genetic variation[J]. Genes (Basel), 2025, 16(1):55. doi:10.3390/genes16010055.
- [38] Feng S, Wei Q, Hu Q, et al. Research progress on the relationship between acute pancreatitis and calcium overload in acinar cells[J]. Dig Dis Sci, 2019, 64(1):25–38. doi:10.1007/s10620-018-5297-8.
- [39] Yang F, Wang Y, Sternfeld L, et al. The role of free fatty acids, pancreatic lipase and Ca⁺ signalling in injury of isolated acinar cells and pancreatitis model in lipoprotein lipase-deficient mice[J]. Acta Physiol (Oxf), 2009, 195(1): 13–28. doi: 10.1111/j.1748-1716.2008.01933.x.
- [40] Xu T, Sheng LP, Guo XW, et al. Free fatty acid increases the expression of NLRP3-Caspase1 in adipose tissue macrophages in obese severe acute pancreatitis[J]. Dig Dis Sci, 2022, 67(6):2220–2231. doi:10.1007/s10620-021-07027-w.
- [41] Li Y, Cai H, Lin Y, et al. Association of lipoprotein lipase (LPL) gene variants with hyperlipidemic acute pancreatitis in southeastern Chinese population[J]. Arch Endocrinol Metab, 2024, 68:e230195. doi:10.20945/2359-4292-2023-0195.
- [42] Samgina TA, Bushueva OY, Nazarenko PM, et al. Association of the HindIII lipoprotein lipase gene polymorphism with the development of the non-biliary acute pancreatitis: a pilot study[J]. Bull Exp Biol Med, 2016, 161(1):79–82. doi:10.1007/s10517-016-3350-1.
- [43] Chang YT, Chang MC, Su TC, et al. Lipoprotein lipase mutation S447X associated with pancreatic calcification and steatorrhea in hyperlipidemic pancreatitis[J]. J Clin Gastroenterol, 2009, 43(6): 591–596. doi: 10.1097/MCG.0b013e3181734a30.
- [44] Li X, Yang Q, Shi X, et al. Compound but non-linked heterozygous p.W14X and p.L279 V LPL gene mutations in a Chinese patient with long-term severe hypertriglyceridemia and recurrent acute pancreatitis[J]. Lipids Health Dis, 2018, 17(1): 144. doi: 10.1186/s12944-018-0789-2.
- [45] 徐铭益,王兴鹏,吴恺.高脂血症性急性胰腺炎脂蛋白脂酶基因多态性研究[J].中华消化杂志,2008,28(9):600–603. doi:10.3760/j.issn:0254-1432.2008.09.006.
Xu MY, Wang XP, Wu K. Gene polymorphism of lipoprotein lipase in patients with acute hypedilipidemic pancreatitis[J]. Chinese Journal of Digestion, 2008, 28(9): 600–603. doi: 10.3760/j.issn: 0254-1432.2008.09.006.
- [46] Fan R, An X, Wang Y, et al. Severe hypertriglyceridemia caused by Gpihbp1 deficiency facilitates vascular remodeling through increasing endothelial activation and oxidative stress[J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids, 2023, 1868(7): 159330. doi: 10.1016/j.bbalip.2023.159330.
- [47] 李蓝江,李贺,黄颖,等.GPIHBP1基因rs142861814位点多态性与高甘油三酯血症的相关性[J].昆明医科大学学报,2015,36(7): 50–53. doi:10.3969/j.issn.1003-4706.2015.07.011.
Li LJ, Li H, Huang Y, et al. The correlation between GPIHBP1 gene rs142861814 loci polymorphism and hypertriglyceridemia[J]. J Kunming Med Univ, 2015, 36(7):50–53. doi:10.3969/j.issn.1003-4706.2015.07.011.
- [48] Guay SP, Gaudet D, Brisson D. The g.-469G>A polymorphism in the GPIHBP1 gene promoter is associated with hypertriglyceridemia and has an additive effect on the risk conferred by LPL defective alleles[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2013, 23(4):358–365. doi:10.1016/j.numecd.2011.08.005.
- [49] 张锐.高甘油三酯血症的类型在急性胰腺炎重症化中的作用及机制的研究[D].南昌:南昌大学,2019.
Zhang Y. The role and mechanism of hypertriglyceridemia types in the severity of acute pancreatitis[D]. Nanchang: Nanchang University, 2019.
- [50] 柳鑫,徐有青,崔纯莹,等.GPIHBP1基因敲除小鼠在严重高三酰甘油血症急性胰腺炎导致肺损伤研究中的应用[J].首都医科大学学报,2020,41(4): 564–569. doi: 10.3969/j. issn. 1006-7795.2020.04.012.
Liu X, Xu YQ, Cui CY, et al. Application of GPIHBP1 gene knockout mice in the study of lung injury induced by acute

- pancreatitis with severe hypertriglyceridemia[J]. Journal of Capital Medical University, 2020, 41(4):564–569. doi:[10.3969/j.issn.1006-7795.2020.04.012](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-7795.2020.04.012).
- [51] Sun L, Hu C, Zheng C, et al. Gene-gene interaction between CETP and APOE polymorphisms confers higher risk for hypertriglyceridemia in oldest-old Chinese women[J]. Exp Gerontol, 2014, 55:129–133. doi:[10.1016/j.exger.2014.04.003](https://doi.org/10.1016/j.exger.2014.04.003).
- [52] Sousa MO, Alía P, Pintó X, et al. Interaction between APOA5-1131T>C and APOE polymorphisms and their association with severe hypertriglyceridemia[J]. Clin Chim Acta, 2008, 395(1/2):68–71. doi:[10.1016/j.cca.2008.05.009](https://doi.org/10.1016/j.cca.2008.05.009).
- [53] Yang Q, Pu N, Li XY, et al. Digenic inheritance and gene-environment interaction in a patient with hypertriglyceridemia and acute pancreatitis[J]. Front Genet, 2021, 12:640859. doi:[10.3389/fgene.2021.640859](https://doi.org/10.3389/fgene.2021.640859).
- [54] Park S, Kang SN. Alcohol, carbohydrate, and calcium intakes and smoking interactions with APOA5 rs662799 and rs2266788 were associated with elevated plasma triglyceride concentrations in a cross-sectional study of Korean adults[J]. J Acad Nutr Diet, 2020, 120(8):1318–1329. doi:[10.1016/j.jand.2020.01.009](https://doi.org/10.1016/j.jand.2020.01.009).
- [55] Oliva I, Guardiola M, Vallvé JC, et al. APOA5 genetic and epigenetic variability jointly regulate circulating triacylglycerol levels[J]. Clin Sci (Lond), 2016, 130(22):2053–2059. doi:[10.1042/CS20160433](https://doi.org/10.1042/CS20160433).
- [56] Gao Y, Shen W, Lu BY, et al. Upregulation of hepatic VLDLR via PPAR α is required for the triglyceride-lowering effect of fenofibrate[J]. J Lipid Res, 2014, 55(8):1622–1633. doi:[10.1194/jlr.M041988](https://doi.org/10.1194/jlr.M041988).
- [57] García-Otín AL, Civeira F, Aristegui R, et al. Allelic polymorphism-491A/T in apo E gene modulates the lipid-lowering response in combined hyperlipidemia treatment[J]. Eur J Clin Invest, 2002, 32(6):421–428. doi:[10.1046/j.1365-2362.2002.00996.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.2002.00996.x).
- [58] 孙玉坤, 杨媛媛, 唐哲, 等. 载脂蛋白ApoA5-1131bpT>C基因多态性与非诺贝特治疗高血脂症的相关性研究[J]. 沈阳药科大学学报, 2011, 28(5): 396–399. doi:[10.14066/j.cnki.cn21-1349/r.2011.05.012](https://doi.org/10.14066/j.cnki.cn21-1349/r.2011.05.012).
- Sun YK, Yang YY, Tang Z, et al. Relationship of the polymorphism of ApoA5-1131T>C with fenofibrate treatment in hyperlipidemia efficacy response[J]. Journal of Shenyang Pharmaceutical University, 2011, 28(5):396–399. doi:[10.14066/j.cnki.cn21-1349/r.2011.05.012](https://doi.org/10.14066/j.cnki.cn21-1349/r.2011.05.012).
- [59] Mollazadeh H, Tavana E, Fanni G, et al. Effects of statins on mitochondrial pathways[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2021, 12(2):237–251. doi:[10.1002/jcsm.12654](https://doi.org/10.1002/jcsm.12654).
- [60] Wang Y, Du X, Zhao R, et al. Association of APOE polymorphisms with lipid-lowering efficacy of statins in atherosclerotic cardiovascular diseases[J]. Ann Acad Med Singap, 2021, 50(6):474–480. doi:[10.47102/annals-acadmedsg.2020505](https://doi.org/10.47102/annals-acadmedsg.2020505).
- [61] Mega JL, Morrow DA, Brown A, et al. Identification of genetic variants associated with response to statin therapy[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2009, 29(9): 1310–1315. doi:[10.1161/ATVBAHA.109.188474](https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.109.188474).
- [62] 王高举, 焦红军, 周建华. ApoE基因多态性对瑞舒伐他汀治疗高脂血症疗效的影响及其机制的研究[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(19): 2023–2028, 2035. doi:[10.13286/j.1001-5213.2020.19.04](https://doi.org/10.13286/j.1001-5213.2020.19.04).
Wang GJ, Jiao HJ, Zhou JH. Effect of ApoE gene polymorphism on the efficacy of rosuvastatin in the treatment of hyperlipidemia and its mechanism[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2020, 40(19):2023–2028,2035. doi:[10.13286/j.1001-5213.2020.19.04](https://doi.org/10.13286/j.1001-5213.2020.19.04).
- [63] Jiang Y, Wang Y, Ma S, et al. Efficacy and safety of PCSK9 inhibitors, potent statins, and their combinations for reducing low-density lipoprotein cholesterol in hyperlipidemia patients: a systematic network meta-analysis[J]. Front Cardiovasc Med, 2025, 11:1415668. doi:[10.3389/fcvm.2024.1415668](https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1415668).
- [64] 张航, 叶朴聪, 王绪敏, 等. 家族性高胆固醇血症遗传类型与PCSK9抑制剂疗效的关系[J]. 中华心血管病杂志, 2021, 49(6):572–579. doi:[10.3760/cma.j.cn112148-20210322-00257](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112148-20210322-00257).
Zhang H, Ye PC, Wang XM, et al. The relationship between genotype of familial hypercholesterolemia and the efficacy of PCSK9 inhibitors[J]. Chinese Journal of Cardiology, 2021, 49(6):572–579. doi:[10.3760/cma.j.cn112148-20210322-00257](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112148-20210322-00257).
- [65] Qi R, Liu H, Li X, et al. Successful use of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors in hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: a case report[J]. Curr Cardiol Rev, 2025, 21(3):e1573403X343784. doi:[10.2174/011573403X343784241115055037](https://doi.org/10.2174/011573403X343784241115055037).

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式:李梦雨,魏伟,王敏.脂代谢基因多态性在高脂血症型急性胰腺炎发病机制与个体化治疗中的研究进展[J].中国普通外科杂志, 2025, 34(7): 1542–1552. doi: 10.7659/j.issn. 1005-6947.250325

Cite this article as: Li MY, Wei W, Wang M. Advances in the role of lipid metabolism gene variants in the pathogenesis and personalized management of hyperlipidemic acute pancreatitis[J]. Chin J Gen Surg, 2025, 34(7):1542–1552. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.250325