



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.03.015
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2023.03.015
China Journal of General Surgery, 2023, 32(3):448-453.

· 文献综述 ·

酒精性急性胰腺炎的动物模型研究进展

李美娜¹, 李生财², 常调芳¹, 胡宗轩¹, 张旭彤³

(1. 甘肃中医药大学 中医临床学院, 甘肃 兰州 730000; 甘肃省中医院 2. 脾胃病科 3. 甘肃省中医院 脑病三科, 甘肃 兰州 730050)

摘要

酒精性急性胰腺炎(AAP)是目前仅次于胆源性急性胰腺炎(ABP)最严重的急性胰腺炎(AP)类型,其病情更重、病死率更高,多器官损害更明显。有研究表明,酒精使发生重症急性胰腺炎(SAP)的危险度增加,AAP较ABP易发展成SAP。近年来AAP相关研究正成为热点,获得理想动物模型有助于深入研究AAP的发病机制,而目前针对AAP研究构建有效的动物模型方法却十分欠缺。故笔者就国内外AAP动物模型研究方法进行综述,以期为AAP研究提供新思路。

关键词

胰腺炎, 酒精性; 疾病模型, 动物; 综述

中图分类号: R657.5

Advances in research of animal models of alcoholic acute pancreatitis

LI Meina¹, LI Shengcai², CHANG Tiaofang¹, HU Zongxuan¹, ZHANG Xutong³

(1. Clinical College of Chinese Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; 2. Department of Gastroenterology 3. The Third Department of Neurology, Gansu Provincial Hospital of TCM, Lanzhou 730050, China)

Abstract

Alcoholic acute pancreatitis (AAP) is currently the second most severe type of acute pancreatitis (AP) following acute biliary pancreatitis (ABP), with a more serious illness, higher mortality rate, and more severe multiple organ damage. Studies have shown that alcohol increases the risk of development of severe acute pancreatitis (SAP), and AAP is more likely to develop into SAP than ABP. In recent years, AAP-related research has become a hot topic, and obtaining ideal animal models can help in-depth research on the pathogenesis of AAP. However, there is a lack of effective methods for AAP animal model construction at present. Therefore, the authors review the common methods for AAP animal models at home and abroad, so as to provide new ideas for AAP research.

Key words

Pancreatitis, Alcoholic; Disease Models, Animal; Review

CLC number: R657.5

收稿日期: 2022-04-26; 修订日期: 2022-08-31。

作者简介: 李美娜, 甘肃中医药大学中医临床学院硕士研究生, 主要从事消化系统疾病中医诊治方面的研究。

通信作者: 李生财, Email: shengcaili1973@sina.com

急性胰腺炎 (acute pancreatitis, AP) 是常见的消化系统疾病之一, 由多种因素引发胰腺腺泡细胞内酶原异常激活后而胰腺组织的自身消化^[1-2]。研究表明, AP 病因复杂多样, 其中酗酒是仅次于胆石症的 AP 的病因^[3-5], 过度饮酒者患胰腺疾病的风险增加了 40%^[6]。酒精性胰腺炎具有易复发、易进展为慢性胰腺炎、易出现并发症且病死率高的特点^[7-8]。酒精性急性胰腺炎 (alcoholic acute pancreatitis, AAP) 的病情更重, 发生重症胰腺炎的危险度增加^[9], 其多器官损害更明显。而且 AAP 较胆源性急性胰腺炎 (acute biliary pancreatitis, ABP) 易发展成重症急性胰腺炎 (severe acute pancreatitis, SAP)^[10]。近年来 AAP 相关研究正成为热点, 获得理想动物模型有助于深入研究 AAP 的发病机制, 而目前针对 AAP 动物模型的研究却十分欠缺。本文就国内外 AAP 动物模型构建方法予以综述, 并提供了 AAP 动物模型构建的新思路, 为 AAP 的研究提供参考。目前用于构建 AAP 动物模型的方法包括: 酒精注射联合棕榈油酸 (palmitoleic acid, POA)、酒精灌注联合促分泌刺激、酒精灌注联合 LPS (lipopolysaccharide, LPS)、低磷饮食联合酒精灌注等。

1 酒精注射联合 POA 造模

有研究^[11]通过腹腔注射乙醇和 POA 诱导 AAP, 其机制可能是由于 POA 和乙醇在胰腺中结合生成脂肪酸乙酯 (fatty acid ethyl ester, FAEE), 促进钙离子的大量释放导致腺泡细胞钙超载, 使线粒体功能障碍甚至大量坏死, 诱导产生 AP^[12]。此类 AAP 模型的构建方法通常为: 小鼠接受 2 次腹腔注射乙醇 (1.35 g/kg) 和 POA (1.5 mg/kg), 每次间隔 1 h。在 24 h 后可引发实验小鼠发生 AP。Huang 等^[13]为了建立脂肪酸乙酯诱导的 AP (FAEE-AP), 使用成年 CD1 小鼠每隔 1 h 接受 2 次乙醇 (1.35 g/kg) 和 POA (150 mg/kg) 腹腔注射, 在注射乙醇/POA 之前注射 200 mL 生理盐水, 以避免乙醇对腹膜器官的潜在局部损伤, 24 h 组织病理分析显示胰腺腺泡坏死及炎症细胞浸润, 可见肺泡膜增厚和肺炎症浸润。且当 POA 剂量增加时, 胰腺组织病理损伤会愈加严重。Wang 等^[14]选用仓鼠建立 AP 模型, 24 h 胰腺组织出现水肿、炎性膨胀、坏死和腺泡出血, 伴有急性肺损伤, 此仓鼠 AP 模型病理

严重程度与牛磺胆酸钠诱导的急性坏死性胰腺炎模型相近。姚林波等^[15]制作小鼠酒精性 AP 模型, 使用雄性 Balb/c 小鼠 (25~30 g), 实验开始前禁食 12 h, 先于腹腔注射 200 μ L 生理盐水, 然后立即腹腔注射乙醇 (1.75 g/kg) 和 POA (200 mg/kg) 的混合物, 1 h 后再重复注射 1 次, 在 24 h 时取材, 胰腺组织病理和免疫组化结果显示: 正常组织结构被破坏、腺泡细胞大量坏死, 小鼠可见腺泡细胞肿大, 小叶间隔、叶间隔增宽, 导管及间质有大量炎性细胞 (中性粒细胞) 浸润。Yang 等^[16]选用 C57BL/6 小鼠 (6~8 周龄, 雄性) 建立乙醇联合 POA 小鼠模型, 给小鼠注射乙醇 (1.32 g/kg), 然后每隔 1 h 注射 POA (4 mg/kg), 在 POA 注射后 16 h 对小鼠实施安乐死, 成功诱发 AP 发生。此模型在 APP 动物模型中最为常用, 具有成本低廉、操作简单, 复制率高等优点。但腹腔注射乙醇联合 POA 诱导 AAP 其机制尚不明确。笔者推测可能通过抑制 FAEE 生成促进 AAP 发生发展。

2 酒精灌注联合促分泌刺激造模

酒精灌注法^[17]已在猫、狗、大鼠等动物获得成功, 可静脉注射、饲喂或直接胃灌注, 但单纯的酒精灌注法很难诱发 AP。赵平等^[18]发现胰管注射酒精可严重损伤胰管上皮组织, 造成胰液漏出, 导致慢性胰腺炎形成, 而单纯喂酒精的动物却很难诱发出慢性胰腺炎。Schneider 等^[19]进行动物实验发现, 通过静脉注射或灌胃法给予大鼠酒精, 血清酒精浓度维持在 1.5‰~2.5‰ 之间, 3、6、12 和 24 h 后评估胰腺微循环、酶水平和形态学损伤发现, 酒精单独应用不会使实验动物的胰腺组织出现明显的水肿、炎细胞浸润、组织坏死等, 仅能引起胰腺的微循环障碍。Ren 等^[20]用 25% 乙醇 (5 g/kg) 灌胃处置 C57BL/6 小鼠连续 10 d, 病理变化才表现为胰腺组织水肿、腺泡萎缩和中度的纤维化。这些研究均表明了单独应用酒精来处理实验动物难以构建 AP 动物模型, 虽操作简单、实验成本低, 但单独成模成功率低, 造模时间长且重复性差, 很难形成严重的胰腺损伤, 此造模方式适用于慢性胰腺炎模型研究, 有助于提供胰腺血流和微循环的变化、酒精相关自由基产生对胰腺腺泡损伤的影响、代谢物以及对胰腺再生的实验数据。

酒精刺激胰腺的分泌功能, 导致胰腺对胆囊

收缩素 (cholecystokinin, CCK) 的敏感性增加, 胰液中胰蛋白酶含量增加并形成蛋白栓, 最终导致胰液排出受阻^[21-22]。AAP的发病机制可能需要外分泌过度刺激, 可能是通过 CCK, 但不支持 Oddi 括约肌收缩或阻塞的作用^[23-24]。在此基础上, 国内外研究者进行了一系列研究: 用 CCK 类似物雨蛙素刺激胰腺分泌, 同时应用乙醇导致坏死性 AP, 单独使用雨蛙素刺激只会导致水肿性胰腺损伤^[23]。Yuasa 等^[25]研究急性静脉注射乙醇对雨蛙素诱导的胰腺损伤不同阶段的影响, 实验结果发现乙醇单独使用或与生理剂量的雨蛙素联合使用都不会引起胰腺损伤。单独大剂量使用雨蛙素, 也只能造成轻型 AP, 几乎不会致死, 提示该模型不适合做控制性研究^[26]。在另一项研究^[27]中, 将 CCK-8 输注到大鼠体内, 在喂食对照饮食的大鼠中, CCK-8 本身不会引起胰腺炎。当连续灌胃给药 6 周含乙醇饮食的大鼠服用这种低剂量的 CCK-8 时, 大鼠出现了 AP 的形态学和生化结果。在接受乙醇和 CCK-8 的动物中, 促炎性转录因子、核因子 κ B (NF- κ B) 和激活蛋白 1 (AP1) 的激活增加, 以及几种促炎性细胞因子和其他炎症分子的激活增加。胰蛋白酶的胰内激活亦会增加。Siech 等^[28]描述了一种雌性 Sprague-Dawley 大鼠的动物模型, 在口服乙醇和较低剂量的 CCK 以及胰管阻塞 20 min 之间的相互作用可导致 AP, 组织学变化包括胰管阻塞、小叶间水肿、细胞炎症浸润、小叶周围脂肪和实质坏死。单独运用乙醇或进行胆胰管阻塞和促分泌刺激结合都不会导致 AP。然而, 这些因素的综合作用导致了 2/3 采用这种方式造模的大鼠发生 AP。在另一项使用同一动物模型的研究^[29]中, 分别以胃内、腹腔内和静脉内的方式来测试乙醇给药模式, 发现乙醇给药方式与 AP 的发展无关。可以推导, 单独使用 CCK 或其类似物只能诱导轻型 AP, 同时应用乙醇可导致坏死性 AP, 乙醇摄入、较低剂量的 CCK 以及胰管阻塞 20 min 之间的相互作用亦可导致 AP。目前针对酒精灌注联合促分泌刺激诱导 AP 的研究仍处于初级阶段, 其机制及可能的作用有待于开展研究进一步发现和探索。

3 酒精灌注联合 LPS 造模

已有研究^[30-31]发现, 细菌内毒素血症是另一个可能的 AAP 触发因素, 酒精喂养的大鼠注射内毒

素会导致 AP。细菌受酒精影响在小肠内增殖^[32-33], 肠通透性增加^[34-35], 从而增强 LPS 等内毒素的渗透性, LPS 是酒精性胰腺炎胰腺损伤增加的重要临床诱因。乙醇或 LPS 处理可增加胰腺腺泡细胞的活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 生成, ROS 诱导胰腺腺泡细胞产生炎性细胞因子, 导致胰腺炎症^[36]。酒精喂养的大鼠反复注射 LPS 会导致严重的胰腺损伤, 包括纤维化^[37-38]。Vonlaufen 等^[38]用单剂量 LPS 注射酒精喂养大鼠的染色胰腺切片显示有显著的腺泡细胞空泡化和腺泡坏死, 以及水肿、炎症浸润 (包括中性粒细胞和巨噬细胞) 和出血。喂食对照饮食且未接受 LPS 注射的大鼠明显没有此类损伤。喂食对照饮食并注射单剂量 LPS 的大鼠和未注射 LPS 的酒精喂养大鼠仅表现出轻微的腺泡损伤 (即一些空泡化, 但没有坏死)。每周在酒精喂养的大鼠中静脉注射 3 mg/kg 重复剂量的 LPS, 反复给予 3 周, 不仅导致腺泡坏死、空泡化、出血、水肿和炎症, 与单次注射类似, 更重要的是导致腺泡萎缩和胰腺显著纤维化。慢性乙醇喂养使大鼠对 LPS 敏感^[39], 慢性酒精中毒患者血清 LPS 水平升高^[40], 因此可能为 AAP 的发展奠定基础^[41-42]。乙醇喂养的 LPS 模型可能是临床上最相关的模型之一, 这将有助于阐明酒精中毒者内毒素血症增加的机制, 描述内毒素作为 AP 的起始和加重因素的作用^[43], 并可能有助于评估治疗策略, 以防止 LPS 刺激的单核细胞分泌导致胰腺进行性损伤^[44]。

4 低磷饮食联合酒精灌注造模

酒精会损害肠道的磷酸盐吸收^[45], 在酒精诱发的 AP 的临床病例中可观察到低磷血症^[46]。在胰腺腺泡细胞中, 低磷酸盐条件通过降低生物能量储存增加了乙醇诱导的细胞功能障碍的易感性, 特别是影响细胞总三磷酸腺苷和线粒体功能, 磷酸盐缺乏可能限制三磷酸腺苷的合成, 线粒体功能降低导致细胞器功能障碍从而导致胰腺炎^[47]。新近研究^[48]表明, 低磷饮食 (low-phosphate diet, LPD) 降低血清磷酸盐水平, 对维持低磷饮食的动物灌胃给予乙醇可导致重症胰腺炎, 并可以通过磷酸盐补充得以改善, 补充磷酸盐也可预防乙醇相关的细胞损伤。在此模型中, 发生 LPD 相关酒精诱导胰腺炎的小鼠的存活率低, 实验死亡率高。通过纠正低磷血症, AP 相关病死率可显著降低。

磷酸盐通过恢复线粒体功能对腺泡细胞的直接影响,或可认为磷酸盐给药可用于AP的治疗^[49]。LPD加乙醇为研究酒精相关胰腺损伤提供了一个新模型,提高了通过补充磷酸盐治疗AAP的可能性。

5 其他造模方法

在研究^[50]中,发现慢性酒精喂养加急性酒精灌胃(简称Gao-binge模型)会导致胰腺炎的典型特征,包括胰腺水肿、酶原颗粒(zymogen granule, ZG)急剧增加、炎症以及血清淀粉酶和脂肪酶水平升高。目前尚未有更多使用Gao-binge模型诱导AAP的研究,且该模型摄入酒精的模式不能可靠地在人类中产生AP,对于此研究仍然存在瓶颈和困难,这都需要更多的学者来进行实践。另外,吸烟也是AP的独立危险因素,可加速AAP的发展^[51-52]。慢性酒精喂养会导致啮齿类动物的胰腺轻度损伤,但在存在吸烟的情况下会促进更严重的胰腺炎^[50]。香烟烟雾减少了胰腺血流量,增加了白细胞与内皮细胞的相互作用,并增强了乙醇诱导的胰腺缺血。由于这些改变被称为AP发展的早期事件,吸烟可能导致酒精性慢性胰腺炎的急性加重^[53]。至今还未有学者研究提出吸烟加酒精灌注的AAP动物模型,但以上论述可为AAP动物模型的建立提供新思路,有研究^[51]表明,在喂食酒精饮食的大鼠中,暴露于香烟烟雾增加了腺泡细胞的内质网应激,并使胰腺对LPS诱导的病理学敏感。笔者认为或许可以尝试用吸烟、酒精灌注以及LPS注射联合来建模。

6 展望与小结

AAP的发病率正逐年提高,其病死率高,重症存活者生活质量低下,一直是困扰临床医师的难题,建立合适的AAP动物模型至关重要。开发AAP的实验模型已被证明是困难的,与在人类身上观察到的情况类似,实验动物在单独暴露于酒精的情况下不会可靠地发生明显的胰腺炎,需要联合其他方法诱导。目前用于构建AAP动物模型的方法包括:酒精注射联合POA、酒精灌注联合促分泌刺激、酒精灌注联合LPS、低磷饮食联合酒精灌注等,其中较常用的是酒精注射联合POA。AAP模型虽简单、成本低,操作简单,但所需时

间长,临床相关性差,且对于AAP模型研究尚处于初级阶段,其造模成功率、实验动物死亡率、易用性、重复性还有待进一步探索。酒精及其代谢产物、细菌内毒素、饮酒方式、吸烟等因素在AAP发展中具有重要作用,可为APP模型的建立提供新思路,有望能为APP的治疗提供实验依据。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:李美娜负责文章的撰写与文献资料收集;常调芳负责文章的文献资料收集;胡宗轩负责文章的文字润色;张旭彤负责文章文献的要点整理;李生财负责文章的写作指导、研究经费支持与对论文的修订。

参考文献

- [1] 任瑞宇,陈瑶,周慧琴,等.一种新型大鼠高脂血症急性胰腺炎模型的构建和评价[J].中国普通外科杂志,2020,29(3):317-323. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.03.009.
- [2] Ren RY, Chen Y, Zhou HQ, et al. Construction and evaluation of a new animal model of hypertriglyceridemia acute pancreatitis in rats[J]. China Journal of General Surgery, 2020, 29(3): 317-323. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.03.009.
- [3] Klochkov A, Kudaravalli P, Lim Y, et al. Alcoholic Pancreatitis[M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
- [4] Valverde-López F, Martínez-Cara JG, Redondo-Cerezo E. Pancreatitis aguda[J]. Med Clínica, 2022, 158(11): 556-563. doi: 10.1016/j.medcli.2021.12.012.
- [5] Colvin SD, Smith EN, Morgan DE, et al. Acute pancreatitis: an update on the revised Atlanta classification[J]. Abdom Radiol, 2020, 45(5):1222-1231. doi: 10.1007/s00261-019-02214-w.
- [6] Silva-Vaz P, Abrantes AM, Castelo-Branco M, et al. Murine Models of Acute Pancreatitis: A Critical Appraisal of Clinical Relevance[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(11):2794. doi: 10.3390/ijms20112794.
- [7] Setiawan VW, Monroe K, Lugea A, et al. Uniting epidemiology and experimental disease models for alcohol-related pancreatic disease[J]. Alcohol Res, 2017, 38(2):173-182.
- [8] Ahmed Ali U, Issa Y, Hagenars JC, et al. Risk of recurrent pancreatitis and progression to chronic pancreatitis after a first episode of acute pancreatitis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2016, 14(5):738-746. doi: 10.1016/j.cgh.2015.12.040.
- [9] 胡江峰,陆伦根.酒精性胰腺炎的流行病学特征、发病机制及诊疗进展[J].临床肝胆病杂志,2019,35(2):448-450. doi: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.02.047.
- [10] Hu JF, Lu LG. Research advances in the epidemiological features, pathogenesis, and diagnosis and treatment of alcoholic pancreatitis[J]. Journal of Clinical Hepatology, 2019, 35(2): 448-

450. doi: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.02.047.
- [9] 孙立波, 于淑琴, 丁大勇, 等. 重症急性胰腺炎早期死亡病例分析[J]. 中国普通外科杂志, 2005, 14(11):867-868. doi:10.3969/j.issn.1005-6947.2005.11.020.
- Sun LB, Yu SQ, Ding DY, et al. Analysis of early death cases of severe pancreatitis[J]. China Journal of General Surgery, 2005, 14(11):867-868. doi:10.3969/j.issn.1005-6947.2005.11.020.
- [10] 陈海琼, 黄光明, 罗云. 急性胆源性胰腺炎与急性酒精性胰腺炎的临床特点及预后分析[J]. 中国社区医师·医学专业, 2012, 14(5):189-190. doi:10.3969/j.issn.1007-614x.2012.05.187.
- Chen HQ, Huang GM, Luo Y. Analysis of the clinical characteristics and prognosis of alcoholic acute pancreatitis and acute biliary pancreatitis[J]. Chinese Community Doctors, 2012, 14(5):189-190. doi:10.3969/j.issn.1007-614x.2012.05.187.
- [11] Javed MA, Wen L, Awais M, et al. TRO40303 ameliorates alcohol-induced pancreatitis through reduction of fatty acid ethyl ester-induced mitochondrial injury and necrotic cell death[J]. Pancreas, 2018, 47(1):18-24. doi: 10.1097/MPA.0000000000000953.
- [12] 凤振宁, 金世柱. 急性胰腺炎动物模型构建方法的研究[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2020, 29(4): 388-391. doi: 10.3969/j.issn.1006-5709.2020.04.006.
- Feng ZN, Jin SZ. Study on the establishment of animal model of acute pancreatitis[J]. Chinese Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2020, 29(4): 388-391. doi: 10.3969/j.issn.1006-5709.2020.04.006.
- [13] Huang W, Booth DM, Cane MC, et al. Fatty acid ethyl ester synthase inhibition ameliorates ethanol-induced Ca²⁺-dependent mitochondrial dysfunction and acute pancreatitis[J]. Gut, 2014, 63(8):1313-1324. doi: 10.1136/gutjnl-2012-304058.
- [14] Wang YN, Kayoumu A, Lu GT, et al. Experimental models in Syrian golden Hamster replicate human acute pancreatitis[J]. Sci Rep, 2016, 6:28014. doi: 10.1038/srep28014.
- [15] 姚林波, 夏庆, 牡丹. 雪菊中一种二氢黄酮醇糖苷对小鼠酒精性急性胰腺炎的作用研究[J]. 四川大学学报: 医学版, 2019, 50(4): 533-539. doi: 10.13464/j.scuxbyxb.2019.04.014.
- Yao LB, Xia Q, Du D. Protective effect of a dihydroflavonol glycoside from *Coreopsis tinctoria* nutt. in mouse model of alcoholic acute pancreatitis[J]. Journal of Sichuan University: Medical Sciences, 2019, 50(4): 533-539. doi: 10.13464/j.scuxbyxb.2019.04.014.
- [16] Yang B, Davis JM, Gomez TH, et al. Characteristic pancreatic and splenic immune cell infiltration patterns in mouse acute pancreatitis[J]. Cell Biosci, 2021, 11(1):28. doi: 10.1186/s13578-021-00544-1.
- [17] Su KH, Cuthbertson C, Christophi C. Review of experimental animal models of acute pancreatitis[J]. HPB (Oxford), 2006, 8(4): 264-86. doi: 10.1080/13651820500467358.
- [18] 赵平, 屠建, Fevery J, 等. 慢性胰腺炎动物模型[J]. 中国实验动物学杂志, 1992, 2(3/4):165-169.
- Zhao P, Tu J, Fevery J, et al. Animal model of chronic pancreatitis[J]. Chinese Journal of Laboratory Animal Science, 1992, 2(3/4):165-169.
- [19] Schneider L, Dieckmann R, Hackert T, et al. Acute alcohol-induced pancreatic injury is similar with intravenous and intragastric routes of alcohol administration[J]. Pancreas, 2014, 43(1): 69-74. doi: 10.1097/MPA.0b013e3182a85ad7.
- [20] Ren ZH, Wang X, Xu M, et al. Binge ethanol exposure causes endoplasmic reticulum stress, oxidative stress and tissue injury in the pancreas[J]. Oncotarget, 2016, 7(34): 54303-54316. doi: 10.18632/oncotarget.11103.
- [21] 杨晶晶, 张丹, 陈嘉屿. 急性胰腺炎动物模型研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2019, 44(11): 984-990. doi: 10.11855/j.issn.0577-7402.2019.11.16.
- Yang JJ, Zhang D, Chen JY. Advances in animal models of acute pancreatitis[J]. Medical Journal of Chinese People's Liberation Army, 2019, 44(11): 984-990. doi: 10.11855/j.issn.0577-7402.2019.11.16.
- [22] Egberts JH, Raza GS, Wilgus C, et al. Release of Cholecystokinin from Rat Intestinal Mucosal Cells and the Enteroendocrine Cell Line STC-1 in Response to Maleic and Succinic Acid, Fermentation Products of Alcoholic Beverages[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(2):589. doi: 10.3390/ijms21020589.
- [23] Foitzik T, Lewandrowski KB, Fernández-del Castillo C, et al. Exocrine hyperstimulation but not pancreatic duct obstruction increases the susceptibility to alcohol-related pancreatic injury[J]. Arch Surg, 1994, 129(10): 1081-1085. doi: 10.1001/archsurg.1994.01420340095018.
- [24] Apte MV, Piroola RC, Wilson JS. Individual susceptibility to alcoholic pancreatitis[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2008, 23(Suppl 1):S63-68. doi: 10.1111/j.1440-1746.2007.05287.x.
- [25] Yuasa C, Irimura K, Oka T. Ethanol administration delays recovery from acute pancreatitis induced by exocrine hyperstimulation[J]. J Pharmacol Toxicol Methods, 1998, 39(4):221-228. doi: 10.1016/S1056-8719(98)00026-4.
- [26] 杜军卫, 赵海平, 靳君华, 等. 急性胰腺炎动物模型研究进展[J]. 中国现代普通外科进展, 2017, 20(2):157-161. doi: 10.3969/j.issn.1009-9905.2017.02.025.
- Du JW, Zhao HP, Jin JH, et al. Research progress of animal model of acute pancreatitis[J]. Chinese Journal of Current Advances in General Surgery, 2017, 20(2):157-161. doi: 10.3969/j.issn.1009-9905.2017.02.025.
- [27] Pandol SJ, Gukovsky I, Satoh A, et al. Animal and in vitro models of alcoholic pancreatitis: role of cholecystokinin[J]. Pancreas, 2003, 27(4):297-300. doi: 10.1097/00006676-200311000-00004.
- [28] Siech M, Heinrich P, Letko G. Development of acute pancreatitis in rats after single ethanol administration and induction of a pancreatic juice edema[J]. Int J Pancreatol, 1991, 8(2): 169-175. doi: 10.1007/BF02924430.
- [29] Letko G, Nosofsky T, Lessel W, et al. Transition of rat pancreatic juice edema into acute pancreatitis by single ethanol

- administration[J]. *Pathol Res Pract*, 1991, 187(2/3):247-250. doi: [10.1016/S0344-0338\(11\)80779-X](https://doi.org/10.1016/S0344-0338(11)80779-X).
- [30] Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis[J]. *Lancet*, 2015, 386(9988):85-96. doi: [10.1016/S0140-6736\(14\)60649-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60649-8).
- [31] Fortunato F, Deng XY, Gates LK, et al. Pancreatic response to endotoxin after chronic alcohol exposure: switch from apoptosis to necrosis?[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2006, 290(2):G232-241. doi: [10.1152/ajpgi.00040.2005](https://doi.org/10.1152/ajpgi.00040.2005).
- [32] Bode JC, Bode C, Heidelbach R, et al. Jejunal microflora in patients with chronic alcohol abuse[J]. *Hepatogastroenterology*, 1984, 31(1):30-34.
- [33] Hauge T, Persson J, Danielsson D. Mucosal bacterial growth in the upper gastrointestinal tract in alcoholics (heavy drinkers) [J]. *Digestion*, 1997, 58(6):591-595. doi: [10.1159/000201507](https://doi.org/10.1159/000201507).
- [34] Bjarnason I, So A, Levi AJ, et al. Intestinal permeability and inflammation in rheumatoid arthritis: effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs[J]. *Lancet*, 1984, 324(8413):1171-1174. doi: [10.1016/S0140-6736\(84\)92739-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(84)92739-9).
- [35] Robinson GM, Orrego H, Israel Y, et al. Low-molecular-weight polyethylene glycol as a probe of gastrointestinal permeability after alcohol ingestion[J]. *Digest Dis Sci*, 1981, 26(11):971-977. doi: [10.1007/BF01314757](https://doi.org/10.1007/BF01314757).
- [36] Lee J, Lim JW, Kim H. Lycopene inhibits IL-6 expression by upregulating NQO1 and HO-1 via activation of Nrf2 in ethanol/lipopolysaccharide-stimulated pancreatic acinar cells[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(3): 519. doi: [10.3390/antiox11030519](https://doi.org/10.3390/antiox11030519).
- [37] Vonlaufen A, Phillips PA, Xu ZH, et al. Withdrawal of alcohol promotes regression while continued alcohol intake promotes persistence of LPS-induced pancreatic injury in alcohol-fed rats[J]. *Gut*, 2011, 60(2):238-246. doi: [10.1136/gut.2010.211250](https://doi.org/10.1136/gut.2010.211250).
- [38] Vonlaufen A, Xu ZH, Daniel B, et al. Bacterial endotoxin: a trigger factor for alcoholic pancreatitis? evidence from a novel, physiologically relevant animal model[J]. *Gastroenterology*, 2007, 133(4):1293-1303. doi: [10.1053/j.gastro.2007.06.062](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.06.062).
- [39] Maléth J, Balázs A, Pallagi P, et al. Alcohol disrupts levels and function of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator to promote development of pancreatitis[J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(2): 427-439. doi: [10.1053/j.gastro.2014.11.002](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.11.002).
- [40] Parlesak A. Alcohol, altered gut permeability and endotoxins[A]// *Comprehensive Handbook of Alcohol Related Pathology*[M]. Pittsburgh: Academic Press, 2005: 965-975. doi: [10.1016/B978-012564370-2/50077-5](https://doi.org/10.1016/B978-012564370-2/50077-5).
- [41] Urbaschek R, McCuskey RS, Rudi V, et al. Endotoxin, endotoxin-neutralizing-capacity, sCD14, sICAM-1, and cytokines in patients with various degrees of alcoholic liver disease[J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2001, 25(2):261-268.
- [42] Gorelick FS, Lerch MM. Do Animal Models of Acute Pancreatitis Reproduce Human Disease? [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2017, 4(2):251-262. doi: [10.1016/j.jcmgh.2017.05.007](https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2017.05.007).
- [43] Vonlaufen A, Spahr L, Apte MV, et al. Alcoholic pancreatitis: a tale of spirits and bacteria[J]. *World J Gastrointest Pathophysiol*, 2014, 5(2):82-90. doi: [10.4291/wjgp.v5.i2.82](https://doi.org/10.4291/wjgp.v5.i2.82).
- [44] Schmid-Kotsas A, Gross HJ, Menke A, et al. Lipopolysaccharide-activated macrophages stimulate the synthesis of collagen type I and C-fibronectin in cultured pancreatic stellate cells[J]. *Am J Pathol*, 1999, 155(5): 1749-1758. doi: [10.1016/S0002-9440\(10\)65490-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)65490-9).
- [45] Knochel JP. Hypophosphatemia in the alcoholic[J]. *Arch Intern Med*, 1980, 140(5):613-615.
- [46] Rizos E, Alexandrides G, Elisaf MS. Severe hypophosphatemia in a patient with acute pancreatitis[J]. *JOP*, 2000, 1(4):204-207.
- [47] Berndt T, Kumar R. Phosphatonins and the regulation of phosphate homeostasis[J]. *Annu Rev Physiol*, 2007, 69:341-359. doi: [10.1146/annurev.physiol.69.040705.141729](https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.69.040705.141729).
- [48] Farooq A, Richman CM, Swain SM, et al. The role of phosphate in alcohol-induced experimental pancreatitis[J]. *Gastroenterology*, 2021, 161(3):982-995. doi: [10.1053/j.gastro.2021.05.048](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.05.048).
- [49] Farooq A, Hernandez L, Swain SM, et al. Initiation and severity of experimental pancreatitis are modified by phosphate[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2022, 322(6): G561-570. doi: [10.1152/ajpgi.00022.2022](https://doi.org/10.1152/ajpgi.00022.2022).
- [50] Wang SG, Ni HM, Chao XJ, et al. Critical role of TFEB-mediated lysosomal biogenesis in alcohol-induced pancreatitis in mice and humans[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2020, 10(1): 59-81. doi: [10.1016/j.jcmgh.2020.01.008](https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2020.01.008).
- [51] Lugea A, Gerloff A, Su HY, et al. The combination of alcohol and cigarette smoke induces endoplasmic Reticulum stress and cell death in pancreatic acinar cells[J]. *Gastroenterology*, 2017, 153(6): 1674-1686. doi: [10.1053/j.gastro.2017.08.036](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.08.036).
- [52] Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments[J]. *Gastroenterology*, 2001, 120(3):682-707. doi: [10.1053/gast.2001.22586](https://doi.org/10.1053/gast.2001.22586).
- [53] Hartwig W, Werner J, Ryschich E, et al. Cigarette smoke enhances ethanol-induced pancreatic injury[J]. *Pancreas*, 2000, 21(3): 272-278. doi: [10.1097/00006676-200010000-00009](https://doi.org/10.1097/00006676-200010000-00009).

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式:李美娜,李生财,常调芳,等.酒精性急性胰腺炎的动物模型研究进展[J].中国普通外科杂志,2023,32(3):448-453. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2023.03.015](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2023.03.015)

Cite this article as: Li ML, Li SC, Chang TF, et al. Advances in research of animal models of alcoholic acute pancreatitis[J]. *Chin J Gen Surg*, 2023, 32(3): 448-453. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2023.03.015](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2023.03.015)