

生物学标志物对急性胰腺炎病情预测的进展

郑施倬 陈渝萍*

暨南大学附属珠海医院（珠海市人民医院）广东 珠海 519000

【摘要】：急性胰腺炎是消化系统常见急症，按照病情严重程度，可分为轻症急性胰腺炎和重症急性胰腺炎，其中，根据器官功能障碍持续是否大于48小时，重症急性胰腺炎又可分为中度重症急性胰腺炎和重症胰腺炎。其发病机制主要是胰蛋白酶提前激活，导致胰腺充血、水肿，甚至是无菌性坏死或出现远处器官功能障碍。因而，对急性胰腺炎病情做出准确的预测显得尤为重要。目前，各种各样的评分系统对急性胰腺炎病情预测是常见手段，但长期的实践发现，评分系统存在检测指标繁琐、耗时长、敏感度低等局限性，限制其在临床上推广。因此，寻求简洁的生物学标志物预测病情严重程度成为目前研究的重要方向。本文将对现阶段常见的生物学指标预测急性胰腺炎病情作出详尽分析。

【关键词】：急性胰腺炎；生物学标志物；严重程度

Progresses of Biomarkers in Prediction of Acute Pancreatitis

Shizhuo Zheng, Yuping Chen*

Zhuhai Hospital Affiliated to Jinan University (Zhuhai People's Hospital) Guangdong Zhuhai 519000

Abstract: Acute pancreatitis is a common emergency of the digestive system. It can be divided into mild acute pancreatitis and severe acute pancreatitis according to the severity of the disease. Among them, severe acute pancreatitis can be divided into moderate severe acute pancreatitis and severe acute pancreatitis according to whether the organ dysfunction lasts more than 48 hours. Its pathogenesis is mainly due to the early activation of trypsin, leading to pancreatic congestion, edema, even aseptic necrosis or remote organ dysfunction. Therefore, it is particularly important to accurately predict the condition of acute pancreatitis. At present, a variety of scoring systems are common means to predict the condition of acute pancreatitis, but long-term practice has found that the scoring system has limitations such as cumbersome, time-consuming, low sensitivity and so on, limiting its clinical promotion. Therefore, searching for simple biomarkers to predict the severity of disease has become an important research direction. This article will make a detailed analysis of the common biological indicators at this stage to predict the condition of acute pancreatitis.

Keywords: Acute pancreatitis; Biological markers; Severity.

1 C反应蛋白（CRP）

急性期蛋白属于不同类型的细胞间的炎症介质，而CRP作为其中的一员，研究发现其在感染、创伤等情况下会急剧升高。急性胰腺炎患者释放大量炎症因子，当其促炎因子占据主导作用时，急性胰腺炎患者炎症反应加剧，可出现全身炎症反应综合征，致全身脏器功能衰竭。研究发现，CRP是预测急性胰腺炎病情的良好指标，但对于CRP预测重症急性胰腺炎阈值，目前尚无统一标准，但部分学者认为CRP升高 $>150\text{mg/ml}$ 预测重症胰腺炎可信度较高。但通过长期的研究发现，通常情况下，发病2-3天后，CRP浓度才达到最高，提示将其用于急性胰腺炎病情预测所得到的预测结果较病情预判具有滞后性。部分学者认为CRP对于急性胰腺炎患者病情严重程度的预测效能欠佳，因为小部分单中心研究显示，即使急性胰腺炎患者出现器官功能障碍或胰腺坏死，患者的CRP水平均不存在明显的差异，这提示CRP对于预测胰腺坏死、器官功能衰竭等情况的预测效能欠佳^[1]。因而在实际临床工作中，CRP对于急性胰腺炎病情预测仍需要进一步验证。

2 降钙素原（PCT）

PCT是降钙素的前肽物质，其主要由甲状腺滤泡旁细胞、肝细胞等释放，PCT浓度升高与细菌、真菌感染等密不可分。大量研究结果均显示，急性胰腺炎患者血清PCT水平显著升高，提示PCT是预测重症急性胰腺炎的绝佳的生物学标记物之一。随着研究不断深入，动物模型及临床

研究均证实PCT可作为重症急性胰腺炎的预测因子。部分学者发现，相比于CRP，PCT在预测炎症、感染性疾病具有更为准确的敏感度及特异性，其发现CRP预测重症急性胰腺炎敏感度以及特异性分别为74%、66%，而PTC预测重症急性胰腺炎的敏感度以及特异性分别为89%、80%，提示PCT预测重型急性胰腺炎效能优于CRP^[2]。且PCT通过检测仪器半小时内就可得到结果，具有简单、快捷的优点，适合在临床大量推广适用。综上，PCT可作为预测急性胰腺炎病情的优良指标。

3 白介素-6（IL-6）

IL-6是促炎的细胞因子，当人体创伤、感染后，IL-6可通过巨噬细胞迅速释放，发挥促炎作用。国内多数研究显示，重症急性胰腺炎患者体内的IL-6水平会出现明显的提升，提示IL-6与急性胰腺炎病情息息相关，可通过动态监测急性胰腺炎患者体内IL-6水平评估急性胰腺炎患者全身状态，预测病情严重程度，评估病情预后。而且，IL-6是细胞因子中预测重型胰腺炎最佳的细胞因子^[3]。但是由于其检测成本高、检测过程复杂，限制其在临床应用，因此，对于IL-6预测急性胰腺炎严重程度研究多为单中心、小范围研究，所以，为了进一步挖掘IL-6在预测重症胰腺炎的价值，仍需进一步研究来验证。

4 肿瘤坏死因子 α （TNF- α ）

TNF- α 是机体炎症反应的上游炎症调控介质。急性胰腺炎患者中，当胰腺细胞受损，急性胰腺炎患者血清中

TNF- α 水平显著升高。现阶段,国内有学者指出,在急性胰腺炎患者发病24小时之内,急性胰腺炎患者血清中TNF- α 水平升高,提示急性胰腺炎病情加重风险显著增加。但部分研究发现TNF- α 水平与急性胰腺炎病情严重程度呈负相关。他们研究发现急性胰腺炎患者中,多器官功能障碍患者及死亡组中的血清中TNF- α 浓度明显降低,且差异有意义,进而得到急性胰腺炎血清中TNF- α 水平越低,患者预后越差^[3]。因此,对于血清中TNF- α 水平应预测急性胰腺炎患者严重程度有待考究。

5 中性粒细胞计数和淋巴细胞计数比值 (NLR)

NLR是通过中性粒细胞计数与淋巴细胞计数比值得到,其属于新型的炎症标记物。国外有研究显示,NLR可反映患者全身炎症反应水平,而急性胰腺炎发病与全身炎症反应密不可分。研究中显示,急性胰腺炎发病时,中性粒细胞通过移动、吸附、聚集等作用于分布胰腺周围,与胰腺组织血管内皮细胞产生炎症反应,使胰腺组织出现微循环障碍,甚至可导致急性胰腺炎患者出现微循环衰竭,进而造成胰腺缺血坏死;同时,由于中性粒细胞的聚集,会使得患者胰腺组织损伤加重,进一步加重胰腺损伤。国外研究同样显示,急性胰腺炎患者外周血中淋巴细胞凋亡增加,提示淋巴细胞的降低与急性胰腺炎患者病情息息相关^[4]。但中性粒细胞和淋巴细胞均易受感染、创伤等多种因素影响,干扰对急性胰腺炎患者病情预测。NLR是近年来常见的新型炎症标记物,较中性粒细胞在预测机体炎症效能更佳。国内外研究证实NLR可用于预测急性胰腺炎病情严重程度,且预测效能较CRP大致相同。

6 和肽素

和肽素位于精氨酸加压素原C末端,属于血管加压素前体物质,与信号肽、精氨酸加压素等共同精氨酸加压素原,当机体渗透压升高使其释放增加,是一种内源性应激标志物。学者发现,当第三组织间隙积液致机体有效循环血容量降低、渗透压升高时,可负反馈作用于丘脑,使和肽素分泌增加。研究发现急性胰腺炎患者血清中和肽素浓度明显升高,且和肽素水平与急性胰腺炎患者的急性生理与慢性健康状况评分呈正相关。荟萃分析发现,和肽素对于预测急性胰腺炎并发症、器官功能障碍等方面具有突出意义^[5],提示检测血清中和肽素水平有望为预测急性胰腺炎严重程度提供一种全新思路。

7 D-二聚体

D-二聚体可用于预测深静脉血栓、肺栓塞等血管性疾病。静脉血栓形成是急性胰腺炎常见并发症之一,同时,血液高凝状态可诱发胰腺组织缺血坏死,是导致急性胰腺炎病死率居高的重要原因。研究显示,D-二聚体升高,器官功能障碍风险提高,且其认为D-二聚体预测重症急性胰腺炎阈值为414.00 μ g/L预测效能更佳,其灵敏度可达90%^[2,5]。因此,D-二聚体是一种简单、实用、廉价的预测重症急性胰腺炎的早期预后标志物。

8 红细胞分布宽度 (RDW)

红细胞分布宽度能够有效的反应患者红细胞体积异质性,在对其进行实际计算的过程中,多采用红细胞体积

的标准差/平均红细胞体积,结果采用百分数的形式进行表示。国内有学者指出:红细胞分布宽度与炎症标志物(如:CRP指标、白细胞介素6以及纤维蛋白原指标等)存在密切的联系。在国外研究中指出:红细胞分布宽度不仅能够有效的区分急性间质性水肿胰腺炎与急性坏死性胰腺炎,同时能够有效的对急性胰腺炎患者的预后进行评估。通过长时间的实际应用,发现其具有操作简单,经济成本低廉、且具有可重复性等方面的优势。现阶段存在多项研究均证实,红细胞分布宽度与急性胰腺炎患者病情的严重程度存在密切的联系,即:两者之间呈现为正相关的关系。国内有研究表明:通过选取急性胰腺炎患者作为研究对象,明确了急性胰腺炎患者在重症监护室接受治疗的红细胞分布宽度的最佳临界值为:13.55%,此时其灵敏度以及特异度分别为:54.5%以及73.6%。国外研究显示:通过对急性胰腺炎患者展开研究,发现:0h的红细胞分布宽度值与红细胞0h-血清总钙比是急性胰腺炎的主要预测因子,当红细胞分布宽度0h>13%以及红细胞分布宽度-血清总钙比>1.4时,对于急性胰腺炎患者病情的严重程度的预测具有优良的效果。在病死率方面的预测,则是红细胞分布宽度0h>14%以及红细胞分布宽度-血清总钙比>1.7时具有优良的效果。同时其进行了对比研究,发现通过此类预测方式所得的结果明显由于采用常规预后的评分系统。有学者指出:炎症不仅可使得红细胞的成熟受到抑制,同时能够导致红细胞出席死亡,并能够改变细胞膜结构,使得红细胞形态学出现相应的变化,同时能够提升氧化应激,使得红细胞出现上升的情况,导致数量相对庞大的不成熟红细胞释放于患者血液循环之中。结合现阶段所存的众多研究结论,认为:红细胞分布宽度能够作为预测急性胰腺炎患者病情严重程度的可靠指标。

9 钙调磷酸酶调节因子 1 (RCAN1)

钙调磷酸酶属于丝氨酸-苏氨酸磷酸酶,以来Ca²⁺以及钙调蛋白参与细胞电网以及神经死亡等病理过程。钙调磷酸酶调节因子1是在21号染色体21q22.1-21q22.2区域中被发现。钙调磷酸酶调节因子1能够与钙调磷酸酶亚基A进行结合,进而起到抑制钙调磷酸酶的活性,降低下游底物火花T细胞核因子的去磷酸化效果,抑制火花T细胞核因子的核转移,进而起到降低细胞因子释放的效果。现阶段对于钙调磷酸酶调节因子1的大多数研究均属于针对癌症、心血管疾病、唐氏综合症等类型的疾病所开展。对于钙调磷酸酶调节因子1与急性胰腺炎之间关系的研究相对较少。但国内同样存在相应的研究:在氧化应激导致细胞凋亡的过程中,会释放相对较多的ATP,二ATP属于Nod样受体蛋白3炎症小体的激动剂,能够火花Nod样受体蛋白3炎症小体会导致白细胞结束1 β 等类型的促炎因子生存,进而导致患者胰腺以及其周围组织受到损伤。结合此类研究认为:钙调磷酸酶调节因子1属于缺乏特异性的一般急性炎症标志物,因而可进一步对钙调磷酸酶调节因子1展开深入的研究,发现其对于急性胰腺炎病情程度预测的价值。

10 未成熟粒细胞百分比 (IG%)

未成熟粒细胞属于粒细胞的未成熟阶段,通常情况

下,其不会存在于人体的外周血之中,但是当人体出现急性炎症等情况时,会使得外周血粒细胞被大量的消耗,促使IGs从骨髓中释放至外周血之中。现阶段有学者指出:相比于WBC计数以及CRP,未成熟粒细胞百分比属于能够更为直接有效的反应患者炎症严重程度的指标。研究显示:但患者病发急性胰腺炎之后,未成熟粒细胞百分比能够在几小时之内出现明显的提升,根据这一特点,可将其用于急性胰腺炎病情严重程度的预测之中。在国内的研究中发现:未成熟粒细胞百分比 $>0.8\%$,属于ANP的早期指标,其敏感度为:100%,特异度为:95%,显著优于WBC指标以及CRP指标。在国外研究中指出:重度急性胰腺炎患者的未成熟粒细胞百分比会 $>$ 中度急性胰腺炎患者以及轻度急性胰腺炎患者,因而将其作为急性胰腺炎患者病情严重程度的早期预测具有一定的意义。但同时国内有学者认为:当患者病发急性胰腺炎时,患者胰腺组织会出现自身消化,使得中心粒细胞以及免疫系统被激活,在此阶段会

参考文献:

- [1]卢春燕.LDH/ALB、CRP、Ca²⁺对急性胰腺炎病情的预测价值[D].赣南医学院,2022.
- [2]李瑞,张海蓉.生物学标志物对急性胰腺炎严重程度预测的研究进展[J].中国实用内科杂志,2021,41(02):155-158.
- [3]龚娅婷,范震.生物学标志物对急性胰腺炎严重程度早期预测价值的研究进展[J].胃肠病学,2020,25(08):493-496.
- [4]刘淑琴.NLR和凝血指标对急性胰腺炎病情严重程度的早期预测价值[D].河北北方学院,2020.
- [5]郝娟,陈嘉屿.生物学标志物对急性胰腺炎严重程度预测的研究进展[J].医学综述,2019,25(06):1202-1207.

释放大量的炎症介质(包括:肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素-1等),进而产生炎症的滚雪球效应,引起SIRS。同时国内有研究显示:未成熟粒细胞百分比 $\geq 0.65\%$,能够有效的预测急性胰腺炎患者持续性SIRS的发生,其敏感度为:84%,特异度为:66.3%。综合上述研究认为:未成熟粒细胞百分比应用于急性胰腺炎患者病情严重程度的预测具有一定的价值。

小结

综上所述,生物学标记物可应用于急性胰腺炎病情的预测,但部分指标预测的敏感度、特异度欠佳,且研究多数属于单中心、小样本研究,指导意义有待商榷,期望后期可通过多样本的临床研究探索出预测急性胰腺炎严重程度的指标,指导临床医师给予更加及时、准确的治疗和全面护理,减少病人住院周期,提高经济效益。