

急性胰腺炎患者血清可溶性血管内皮生长因子受体-1、血管内皮生长因子 A、肿瘤坏死因子 α 呈高表达

粟松林* 张杰 黎家宋

桂林医学院第二附属医院急诊科, 广西桂林 541100

摘要 目的:探讨急性胰腺炎(AP)患者血清中可溶性血管内皮生长因子受体-1(sFlt-1)、血管内皮生长因子 A(VEGFA)和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)的表达水平及其临床意义。方法:选取 AP 患者 89 例,均在发病 24 h 内就诊,其中轻型 AP 患者 41 例,重症 AP 患者 48 例,根据 AP 患者院内死亡情况,分为预后良好组 79 例和预后不良组 10 例。另选取同期健康体检者 50 例作为正常对照组。利用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清中 sFlt-1、VEGFA 和 TNF- α 表达水平;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清中 sFlt-1、VEGFA 和 TNF- α 水平评估 AP 患者预后的价值。结果:起病第 1 天,AP 患者血清 sFlt-1、VEGFA 和 TNF- α 水平高于正常对照组(P 均 < 0.05),且重症 AP 患者上述 3 项高于轻型 AP 患者(P 均 < 0.05);治疗第 3、5 和 7 天,轻型 AP 患者和重症 AP 患者血清 sFlt-1、VEGFA 和 TNF- α 水平呈逐渐降低趋势(P 均 < 0.05)。预后不良 AP 患者入院时 sFlt-1、TNF- α 、VEGFA 水平显著高于预后良好患者(P 均 < 0.05)。ROC 曲线显示,入院时血清 sFlt-1、TNF- α 和 VEGFA 水平预测 AP 患者预后不良的曲线下面积(AUC)分别为 0.728(0.634~0.810)、0.753(0.660~0.831)和 0.736(0.642~0.816);三者联合预测的 AUC 为 0.868(0.789~0.926),联合预测效果显著优于各单项预测效果(P 均 < 0.05)。结论:AP 患者血清中 sFlt-1、VEGFA、TNF- α 呈高表达,与疾病严重程度有关,治疗后上述各指标水平逐渐降低,且三者联合检测对患者预后不良具有一定预测价值。

关键词 急性胰腺炎;可溶性血管内皮生长因子受体-1;血管内皮生长因子 A;肿瘤坏死因子 α ;预后

中图分类号 R576 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20220412

High expression of serum sFlt-1, vascular endothelial growth factor A and tumor necrosis factor- α in patients with acute pancreatitis SU Song-lin*, ZHANG Jie, LI Jia-song. Department of Emergency, Second Affiliated Hospital of Guilin Medical College, Guangxi Guilin 541100, China

Corresponding author: SU Song-lin, E-mail: sth635@163.com

Abstract Objective: To investigate the expression levels and clinical significance of soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (sFlt-1), vascular endothelial growth factor A (VEGFA) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in serum of patients with acute pancreatitis (AP). Methods: A total of 89 patients with AP were selected, all of whom were treated within 24 h of onset, including 41 mild AP patients and 48 severe AP patients. According to the in-hospital death of AP patients, they were divided into 79 cases in the good prognosis group and 10 cases in the poor prognosis group. In addition, 50 healthy subjects in the same period were selected as the normal control group. The expression levels of sFlt-1, VEGFA and TNF- α in serum were detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the value of serum sFlt-1, VEGFA and TNF- α level in the prognosis of patients with AP. Results: On the first day of onset, the levels of serum sFlt-1, VEGFA and TNF- α in patients with AP were higher than those in normal control group ($P < 0.05$), and the above three items in patients with severe AP were higher than those in patients with mild AP ($P < 0.05$); the levels of serum sFlt-1, VEGFA and TNF- α decreased gradually in mild AP patients and severe AP patients on the 3rd, 5th and 7th day of treatment. The levels of sFlt-1, TNF- α and VEGFA in AP patients with poor prognosis were significantly higher than those in patients with good prognosis ($P < 0.05$). The ROC curve showed that the area under the curve (AUC) of serum sFlt-1, TNF- α and VEGFA at admission in predicting poor prognosis of AP patients was 0.728 (0.634-0.810), 0.753 (0.660-0.831) and 0.736 (0.642-0.816), respectively. The AUC of the combined prediction of serum sFlt-1, TNF- α and VEGFA was 0.868 (0.789-0.926), and the combined prediction effect was significantly better

* 通信作者: 粟松林, E-mail: sth635@163.com, 桂林市临桂区人民路 212 号

than that of each prediction effect ($P < 0.05$). Conclusion: The high expression of sFlt-1, VEGFA and TNF- α in the serum of patients with AP is related to the severity of the disease. The levels of the above indicators gradually decrease after treatment, and the combined detection of the three indicators has a certain predictive value for the poor prognosis of patients.

Key words Acute pancreatitis; Soluble fms-like tyrosine kinase-1; Vascular endothelial growth factor A; Tumor necrosis factor alpha; Prognosis

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是一种常见的胃肠道疾病^[1,2]。AP 发病时,机体伴有严重的炎症反应和腺泡细胞死亡^[3,4]。血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor A, VEGFA)是调节血管生成的关键因素,其过表达与炎症性疾病的发生发展密切相关^[5,6]。本研究探讨 AP 患者血清中可溶性血管内皮生长因子受体-1(也称可溶性酪氨酸激酶-1, soluble fms-like tyrosine kinase-1, sFlt-1)、VEGFA、和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)水平及其临床意义。

资料与方法

一般资料 选取 2017 年 7 月-2019 年 7 月在桂林医学院第二附属医院诊治的 AP 患者 89 例(男 54,女 35),年龄 21~65 岁,平均(46.7 $\pm$ 4.2)岁;根据 2014 年《急性胰腺炎诊治指南》^[7]将患者分为轻型 AP 组 41 例,重症 AP 组 48 例,其中重症患者组住院期间死亡 10 例。纳入标准:①符合 AP 诊断标准^[7];②年龄 18~65 岁;③发病 24 h 内就诊。排除标准:①合并肿瘤、心脑血管疾病、慢性肝肾功能不全者;②近期服用影响免疫功能药物者;③妊娠或哺乳期妇女。另选取同期健康体检者 50 例(男 30,女 20)作为正常对照组,年龄 23~65 岁,平均(44.9 $\pm$ 5.0)岁。2 组性别和年龄比较,差异无统计学意义(P 均 >0.05)。本研究经医院伦理委员会批准同意,研究对象及家属均知情并签署同意书。

血清样本采集 采集 AP 患者就诊第 1 天及常规治疗第 3、5、7 天静脉血 5 mL,同期当天抽取健康体检者静脉血 5 mL,均 4℃ 下 3000 转/min 离心

5 min,收集上层血清置于 EP 管, -20℃ 保存备用。

血清 sFlt-1、VEGFA 和 TNF- α 水平检测 按照试剂盒说明书步骤,采用酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测血清中 sFlt-1、VEGFA 和 TNF- α 水平,其中 sFlt-1 ELISA 试剂盒购自北京瑞尔欣德科技有限公司, TNF- α 购自北京索莱宝有限公司, VEGFA ELISA 试剂盒购自上海双赢生物科技有限公司。

统计学分析 采用 SPSS 22.0 统计学软件。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,2 组间比较采用 t 检验,多组间采用方差分析;计数资料用百分数(%)表示,行 χ^2 检验。采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)预测血清 sFlt-1、VEGFA、TNF- α 对 AP 患者预后不良的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

血清 sFlt-1 水平 第 1 天,轻型和重症 AP 患者血清 sFlt-1 水平高于正常对照组(P 均 <0.05),重症患者高于轻型患者($P < 0.05$);治疗第 3、5、7 天,轻型和重症 AP 患者血清 sFlt-1 水平呈逐渐降低趋势(P 均 <0.05),见表 1。

血清 VEGFA 水平 第 1 天,轻型和重症 AP 患者血清 VEGFA 水平均高于正常对照组(P 均 <0.05),重症 AP 患者高于轻型患者($P < 0.05$);治疗第 3、5、7 天,轻型和重症 AP 患者血清 VEGFA 水平呈逐渐降低趋势(P 均 <0.05),见表 2。

血清 TNF- α 水平 第 1 天,轻型和重症 AP 患者血清 TNF- α 水平均高于正常对照组(P 均 <0.05),

表 1 3 组受试者血清 sFlt-1 水平比较 (ng/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	例	第 1 天	第 3 天	第 5 天	第 7 天
正常对照组	50	15.72 $\pm$ 3.55	16.93 $\pm$ 2.97	15.61 $\pm$ 2.31	15.09 $\pm$ 2.25
轻型 AP 患者	41	35.13 $\pm$ 6.04 [*]	26.04 $\pm$ 4.72 [△]	19.93 $\pm$ 3.16 ^{△▲}	16.11 $\pm$ 3.01 ^{△▲◇}
重症 AP 患者	48	47.42 $\pm$ 6.18 ^{*#}	35.22 $\pm$ 5.50 [△]	26.07 $\pm$ 4.36 ^{△▲}	20.00 $\pm$ 3.93 ^{△▲◇}
F 值	—	439.868	202.954	118.038	32.863
P 值	—	0.000	0.000	0.000	0.000

注:与正常对照组比较, ^{*} $P < 0.05$;与轻型 AP 患者比较, [#] $P < 0.05$;与本组第 1 天比较, [△] $P < 0.05$;与本组第 3 天比较, [▲] $P < 0.05$;与本组第 5 天比较, [◇] $P < 0.05$

重症患者高于轻型患者 ($P < 0.05$) ; 治疗第 3、5、7 天, 轻型和重症 AP 患者血清 TNF- α 水平呈逐渐降低趋势 (P 均 < 0.05) , 见表 3。

不同预后 AP 患者入院时血清 sFlt-1、TNF- α 和 VEGFA 水平 与预后良好 AP 患者比较, 预后不良 AP 患者入院时 sFlt-1、TNF- α 、VEGFA 水平均显著升高 (P 均 < 0.05) , 见表 4。

血清 sFlt-1、TNF- α 、VEGFA 水平对 AP 患者预后不良的预测价值 ROC 曲线显示, 入院时血清 sFlt-1、TNF- α 、VEGFA 预测 AP 患者预后不良的曲线下面积 (area under ROC curve, AUC) 为 0.728 (0.634 ~ 0.810) 、0.753 (0.660 ~ 0.831) 和 0.736 (0.642 ~ 0.816) , 敏感度分别为 81.8%、79.6% 和 73.6% , 特异性分别为 72.4%、88.5% 和 82.3% , 截断值分别为 40.22 ng/mL、385.27 pg/mL、270.56 ng/mL ; 三者联合预测的 AUC 为 0.868 (0.789 ~ 0.926) , 灵敏度为 90.8% , 特异性为 76.9% , 联合预测效果显著优于 TNF- α 、sFlt-1、VEGFA 单独预测 (P 均 < 0.05) , 见图 1。

讨 论

sFlt-1 是一种抗血管生成因子, 可作为急性炎症反应状态下内皮功能异常的标记物, 且被证明可能成为预测 AP 严重程度的潜在有效因子^[8]。VEGFA 是血管生成的重要调节剂, 在促进内皮细胞存活和维持微血管功能中起重要作用^[9]。在肺动脉高压疾病中, sFlt-1 和 VEGFA 高表达与机体炎症反应有关, 可能进一步充当疾病严重程度的标志物^[10]。促炎因子 TNF- α 参与调节血管舒张和炎症过程, 杨晴等^[11]发现, 患者血清中 TNF- α 高表达可能有助于判断 AP 病情发展及预后。本研究表明, 血清中 sFlt-1、VEGFA 和 TNF- α 表达水平与 AP 患者的严重程度相关, 这可能用于监测 AP 疗效。

邵细琴等^[12]报道, sFlt-1 在 30 d 内死亡的慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并获得性肺炎患者中表达水平更高, 且可用于患者的短期临床预后评估。Căluianu 等^[13]发现, VEGFA 作为 AP 患者的预后因素, 具有确定的诊断和治疗价值, 其表达增加在追踪

表 2 3 组受试者血清 VEGFA 水平比较 (ng/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	例	第 1 天	第 3 天	第 5 天	第 7 天
正常对照组	50	54.47 $\pm$ 7.11	57.81 $\pm$ 8.25	56.27 $\pm$ 7.68	57.63 $\pm$ 7.44
轻型 AP 患者	41	197.66 $\pm$ 28.16 [*]	146.66 $\pm$ 21.11 ^{Δ}	117.36 $\pm$ 15.42 ^{$\Delta$$\blacktriangle$}	87.28 $\pm$ 17.77 ^{$\Delta$$\blacktriangle$$\diamond$}
重症 AP 患者	48	268.96 $\pm$ 39.47 ^{[*]#}	232.88 $\pm$ 44.62 ^{Δ}	174.47 $\pm$ 34.08 ^{$\Delta$$\blacktriangle$}	106.39 $\pm$ 24.35 ^{$\Delta$$\blacktriangle$$\diamond$}
F 值		739.850	445.024	347.615	93.142
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000

注: 与正常对照组比较, ^{*} $P < 0.05$; 与轻型 AP 患者比较, [#] $P < 0.05$; 与本组第 1 天比较, ^{Δ} $P < 0.05$; 与本组第 3 天比较, ^{$\blacktriangle$} $P < 0.05$; 与本组第 5 天比较, ^{$\diamond$} $P < 0.05$

表 3 3 组受试者血清 TNF- α 水平比较 (pg/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	例	第 1 天	第 3 天	第 5 天	第 7 天
正常对照组	50	213.42 $\pm$ 25.52	218.01 $\pm$ 26.11	215.22 $\pm$ 25.93	220.05 $\pm$ 26.22
轻型 AP 患者	41	306.16 $\pm$ 29.12 [*]	273.72 $\pm$ 27.29 ^{Δ}	241.46 $\pm$ 28.13 ^{$\Delta$$\blacktriangle$}	225.62 $\pm$ 20.15 ^{$\Delta$$\blacktriangle$$\diamond$}
重症 AP 患者	48	372.36 $\pm$ 33.27 ^{[*]#}	332.35 $\pm$ 29.03 ^{Δ}	273.49 $\pm$ 38.39 ^{$\Delta$$\blacktriangle$}	244.36 $\pm$ 35.06 ^{$\Delta$$\blacktriangle$$\diamond$}
F 值		343.768	198.676	40.397	9.301
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000

注: 与正常对照组比较, ^{*} $P < 0.05$; 与轻型 AP 患者比较, [#] $P < 0.05$; 与本组第 1 天比较, ^{Δ} $P < 0.05$; 与本组第 3 天比较, ^{$\blacktriangle$} $P < 0.05$; 与本组第 5 天比较, ^{$\diamond$} $P < 0.05$

表 4 预后不良与预后良好 AP 患者入院时 sFlt-1、TNF- α 、VEGFA 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

预后	例	sFlt-1 (ng/mL)	TNF- α (pg/mL)	VEGFA (ng/mL)
不良	10	63.52 $\pm$ 11.30	431.63 $\pm$ 32.26	297.64 $\pm$ 57.31
良好	79	37.88 $\pm$ 7.05	324.47 $\pm$ 40.14	238.58 $\pm$ 32.17
t 值		10.050	8.104	4.942
P 值		0.000	0.000	0.000

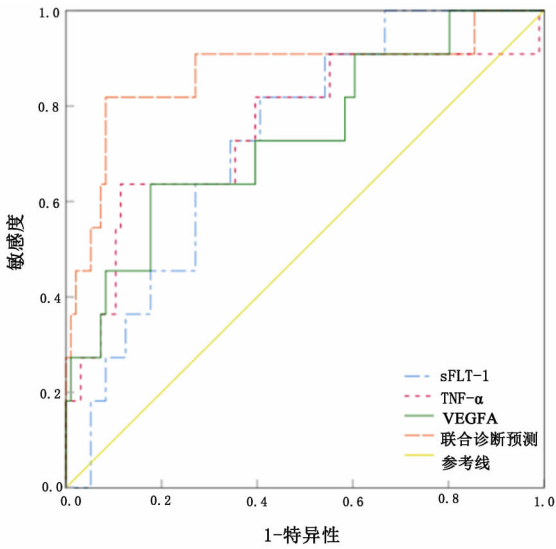


图1 入院时血清 sFlt-1、TNF-α、VEGFA 预测 AP 患者预后不良的 ROC 曲线

AP 病理发展过程中至关重要。本研究显示,预后不良 AP 患者入院时血清中 sFlt-1、VEGFA 和 TNF-α 表达水平显著高于预后良好 AP 患者,入院时血清 sFlt-1、VEGFA 和 TNF-α 三者联合诊断的 AUC 为 0.868,三者联合诊断效果显著优于单独 sFlt-1、VEGFA 和 TNF-α, sFlt-1、VEGFA 和 TNF-α 三项联合可能成为监测 AP 疗效及预后评估的有效生物标志物。

参考文献

1 van Dijk SM, Hallensleben NDL, van Santvoort HC, et al. Acute pancreatitis: recent advances through randomised trials[J]. Gut, 2017, 66(11):2024-2032.

(上接第 307 页)

参考文献

1 Ding YZ, Zhang ZW, Liu YL, et al. Relationship of long noncoding RNA and viruses[J]. Genomics, 2016, 107(4):150-154.
2 Li J, Li Z, Zheng W, et al. LncRNA-ATB: An indispensable cancer-related long noncoding RNA[J]. Cell Proliferation, 2017, 47(1):95-102.
3 Zhao LP, Li RH, Han DM, et al. Independent prognostic Factor of low-expressed LncRNA ZNF667-AS1 for cervical cancer and inhibitory function on the proliferation of cervical cancer[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(23):5353-5360.
4 Chen X, Huang Y, Shi D, et al. LncRNA ZNF667-AS1 Promotes ABLIM1 expression by adsorbing microRNA-1290 to suppress nasopharyngeal carcinoma cell progression[J]. Onco Targets Ther, 2020, 13(4):4397-4409.
5 钱慧, 钱文霞. 支气管哮喘患者急性发作期外周血 LncRNA NEAT1 表达及与 Th1/Th2 平衡的关系[J]. 内科急危重症杂志, 2020, 26(1):33-36.
6 Burris HH, Just AC, Haviland MJ, et al. Long noncoding RNA expression in the cervix mid-pregnancy is associated with the length of gesta-

2 李刚, 王学莉. 急性胰腺炎患者血清 miR-551-5p 和 miR-126a-5p 水平与病情严重程度相关性[J]. 内科急危重症杂志, 2020, 26(3):203-206.
3 Zhao Q, Wei Y, Pandol SJ, et al. STING signaling promotes inflammation in experimental acute pancreatitis[J]. Gastroenterology, 2018, 154(6):1822-1835.
4 James TW, Crockett SD. Management of acute pancreatitis in the first 72 hours[J]. Curr Opin Gastroenterol, 2018, 34(5):330-335.
5 Fatima LA, Campello RS, Santos RS, et al. Estrogen receptor 1 (ESR1) regulates VEGFA in adipose tissue[J]. Sci Rep, 2017, 7(1):16716-16730.
6 Benhadou F, Glitzner E, Brisebarre A, et al. Epidermal autonomous VEGFA/Flt1/Nrp1 functions mediate psoriasis-like disease[J]. Sci Adv, 2020, 6(2):5849-5864.
7 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 急性胰腺炎诊治指南(2014)[J]. 中华肝胆外科杂志, 2015, 21(1):1-4.
8 王锦生, 徐红波, 王维钢. sFlt-1、AMY 及 LIP 联合检测对急性胰腺炎的早期诊断价值[J]. 国际消化病杂志, 2018, 38(2):106-110.
9 Shibuya M. VEGF-VEGFR system as a target for suppressing inflammation and other diseases[J]. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2015, 15(2):135-144.
10 S  leby J, Bouzina H, Lundgren J, et al. Angiogenic and inflammatory biomarkers in the differentiation of pulmonary hypertension[J]. Scand Cardiovasc J, 2017, 51(5):261-270.
11 杨晴, 林刚, 林周, 等. 急性胰腺炎患者血清 ET、MCP-1、TNF-α、IL-6 水平变化及意义[J]. 山东医药, 2018, 58(41):54-56.
12 邵细琴, 陈扬波, 孙妍, 等. 血清可溶性血管内皮生长因子受体-1 在 AECOPD 患者合并肺炎风险评估和预后判断中的价值[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2019, 40(4):583-587+645.
13 C  luiuian EI, Alexandru DO, T  rtea EA, et al. Assessment of T- and B-lymphocytes and VEGF-A in acute pancreatitis[J]. Rom J Morphol Embryol, 2017, 58(2):481-486.

(2020-12-31 收稿 2022-05-26 修回)

tion at delivery[J]. Epigenetics, 2018, 13(7):742-750.
7 Kotake Y, Goto T, Naemura M, et al. Long noncoding RNA PANDA positively regulates proliferation of osteosarcoma cells[J]. Anticancer Res, 2017, 37(1):81-85.
8 杨玲, 马虎, 刘光峨. LncRNA 与非小细胞肺癌 EGFR-TKIs 耐药关系及机制研究进展[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2018, 25(6):449-454.
9 郑红艳, 李加桩, 鲍永霞, 等. LncRNA: 非小细胞肺癌诊断治疗的新策略[J]. 中国肿瘤, 2017, 26(4):272-278.
10 Li JW, Yang K, Li C, et al. LncRNA ZNF667-AS1 inhibits inflammatory response and promotes recovery of spinal cord injury via suppressing JAK-STAT pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 15(6):224-227.
11 龚瑾, 徐金环, 肖毅. 抗 CD19/CD22 嵌合抗原受体 T 细胞序贯治疗恶性淋巴瘤并发长 QT 间期综合征 1 例[J]. 内科急危重症杂志, 2021, 27(2):166-169.
12 Feng Huang, Yongliang Yao, Jianhong Wu, et al. Curcumin inhibits gastric cancer-derived mesenchymal stem cells mediated angiogenesis by regulating NF-κB/VEGF signaling[J]. Am J Transl Res, 2017, 9(12):5538-5547.

(2021-01-18 收稿 2022-07-19 修回)