

血清纤溶酶原激活物抑制剂-1、单核细胞趋化蛋白-1 水平升高有助于诊断重症急性胰腺炎并发胰腺感染^{*}

李新强¹ 阎春英^{2*} 宗媛¹ 宗伟² 张怡¹ 李博玲¹ 牛丹¹ 荆成桥¹

陕西省人民医院 ¹重症医学科;²消化内一科,陕西西安 710068

摘要 目的:探究重症急性胰腺炎(SAP)患者血清纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)表达水平对SAP并发胰腺感染的诊断价值。方法:选取132例SAP患者,根据发病2周后是否并发胰腺感染分为感染组(40例)和非感染组(92例)。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测所有患者入院次日血清中PAI-1、MCP-1水平。采用受试者工作特征曲线(ROC)分析血清PAI-1、MCP-1水平对SAP并发胰腺感染的诊断价值。采用Logistic回归分析影响SAP并发胰腺感染的危险因素。结果:与非感染组比较,感染组住院天数较长,死亡率、手术率、血清PAI-1水平及MCP-1水平较高(P 均 <0.05);ROC显示,血清PAI-1、MCP-1水平单独诊断SAP并发胰腺感染的曲线下面积(AUC)为0.796、0.760,二者联合诊断SAP并发胰腺感染的AUC为0.845(95%CI:0.773~0.917),敏感度、特异性分别为85.00%、76.10%。Logistic分析显示,PAI-1、MCP-1是重症胰腺炎并发胰腺感染的危险因素(P 均 <0.05)。结论:SAP并发胰腺感染患者血清PAI-1、MCP-1水平上升,PAI-1联合MCP-1有助于SAP并发胰腺感染早期诊断。

关键词 重症急性胰腺炎;纤溶酶原激活物抑制剂-1;单核细胞趋化蛋白-1;胰腺感染;诊断价值

中图分类号 R576 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20230109

Increased serum PAI-1 and MCP-1 levels are helpful for diagnosis of severe acute pancreatitis complicated with pancreatic infection LI Xin-qiang¹, YAN Chun-ying^{2*}, ZONG Yuan¹, ZONG Wei², ZHANG Yi¹, LI Bo-ling¹, NIU Dan¹, JING Cheng-qiao¹. ¹Department of Critical Care Medicine; ²Department of Gastroenterology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Shanxi Xi'an 710068, China

Corresponding author: YAN Chun-ying, E-mail: xsyuwa@163.com

Abstract Objective: To explore the diagnostic value of serum plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) and monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) expression levels in patients with severe acute pancreatitis (SAP) complicated with pancreatic infection. Methods: A total of 132 patients with SAP were divided into infected group (40 cases) and uninfected group (92 cases) according to whether they were complicated with pancreatic infection within 2 weeks. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the levels of PAI-1 and MCP-1 in serum on the day after admission. The ROC method was used to analyze the diagnostic value of serum PAI-1 and MCP-1 levels in SAP complicated with pancreatic infection. Logistic regression was used to analyze the risk factors affecting SAP complicated with pancreatic infection. Results: As compared with the uninfected group, the hospital stay (days), mortality, operation rate, the serum PAI-1 and MCP-1 levels in the infected group were higher ($P < 0.05$); ROC results showed that the area under the curve (AUC) of serum PAI-1 and MCP-1 levels in the diagnosis of SAP complicated with pancreatic infection was 0.796 and 0.760 respectively, the AUC of the two combined diagnosis of SAP complicated with pancreatic infection was 0.845 (95% CI: 0.773-0.917), and the sensitivity and specificity were 85.00% and 76.10%, respectively. Logistic analysis showed that PAI-1 and MCP-1 were risk factors for severe pancreatitis complicated with pancreatic infection ($P < 0.05$). Conclusion: The levels of serum PAI-1 and MCP-1 in patients with SAP complicated with pancreatic infection increase. The combination of PAI-1 and MCP-1 is helpful for the early diagnosis of SAP complicated with pancreatic infection.

Key words Severe acute pancreatitis; Plasminogen activator inhibitor-1; Monocyte chemotactic protein-1; Pancreatic infection; Diagnostic value

* 基金项目:陕西省自然科学基金研究计划项目(No:2020JM-654)

* 通信作者:阎春英,E-mail:xsyuwa@163.com,陕西省西安市友谊西路256号

重症急性胰腺炎 (severe acute pancreatitis, SAP) 是由于胰酶在机体内被激活导致胰腺组织出现局部坏死并伴随其他组织器官功能异常的急性炎症,严重影响患者生命健康^[1,2]。SAP 患者并发感染常见,凝血/纤溶系统在胰腺血液循环障碍过程中起着关键作用^[3]。纤溶酶原激活物抑制剂-1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) 与血栓形成有关^[4]。有报道发现,SAP 患者并发胰腺感染后,机体会发生剧烈炎症反应,并释放大量的炎症因子^[5]。单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1) 是重要的单核细胞趋化和激活因子,可参与机体炎症反应。本研究探讨 PAI-1、MCP-1 在 SAP 并发胰腺感染患者血清中的表达及临床意义。

资料与方法

一般资料 选取 2016 年 1 月-2021 年 3 月陕西省人民医院收治的 SAP 患者 132 例(男 78,女 54),年龄 35 ~ 71 岁,平均(52.2 ± 9.8)岁。所有患者均经临床症状、CT、病理学等检查证实,符合 SAP 诊断标准^[6]。排除标准:①合并严重血液系统、免疫系统疾病、恶性肿瘤;②复发性胰腺炎、慢性胰腺炎、胰腺癌;③严重肝肾基础疾病、心脑血管疾病;④有腹腔内手术史。收集所有患者临床资料,包括机械通气、低氧血症、糖尿病史及致病因素(胆源性和非胆源性)。本研究经医院伦理委员会批准同意(审批号:1512-0301)。患者及家属知情并签署同意书。

SAP 并发胰腺感染诊断满足以下至少 3 项^[7]: ①临床症状:肠鸣音消失、腹痛、反跳痛等症状;②CT:胰腺内/胰腺病灶内出现气泡;③全身炎症反应综合征 4 项:白细胞计数 ≥ 12 × 10⁹/L,心率 > 90 次/min,呼吸频率 > 20 次/min 或 PaCO₂ < 32 mmHg,体温 ≥ 38℃或 < 36℃,至少符合 2 项;④胰腺坏死组织、腹腔脓液病原菌培养呈阳性。根据患者发病 2 周后,

是否并发胰腺感染,分为感染组(40 例)和非感染组(92 例)。

方法 1. 样本采集。分别对所有受试者入院次日清晨取静脉血 3 ~ 4 mL,离心,留上清,保存于无 RNA 酶的 EP 管中,冻存于 -80℃ 冰箱中待测。

2. 检测血清 PAI-1、MCP-1 水平。采用酶联免疫吸附法 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 检测血清中 PAI-1、MCP-1 水平,操作步骤严格依据 PAI-1 ELISA 试剂盒(南京赛泓瑞生物科技有限公司)、MCP-1 ELISA 试剂盒(北京义翘神州科技股份有限公司)进行。

统计学分析 采用 SPSS 25.0 统计学软件。计量资料符合正态分布,以($\bar{x} \pm s$)表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料用百分数(%)表示,采用 χ^2 检验。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评价入院次日血清 PAI-1、MCP-1 水平对 SAP 并发胰腺感染的诊断价值。用 Logistic 回归分析影响 SAP 并发胰腺感染的危险因素。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

一般资料 2 组患者性别、年龄、机械通气、胆源性重症胰腺炎、糖尿病史、低氧血症等情况比较,差异无统计学意义(*P* 均 > 0.05),感染组住院天数长于非感染组,死亡率及手术率明显高于非感染组(*P* 均 < 0.05),见表 1。

血清 PAI-1、MCP-1 水平 感染组血清 PAI-1 水平、MCP-1 水平高于非感染组(*P* 均 < 0.05),见表 2。

血清 PAI-1、MCP-1 水平对 SAP 并发胰腺感染的诊断价值 ROC 曲线显示,血清 PAI-1 水平诊断 SAP 并发胰腺感染的曲线下面积(area under curve, AUC)为 0.796(95% *CI*:0.712 ~ 0.880),截断值为 116.92 μg/L,约登指数 0.523,敏感度、特异性分别

表 1 SAP 患者一般资料比较[例(%)]/($\bar{x} \pm s$)

组别	例	男	年龄(岁)	机械通气	胆源性 SAP	糖尿病史
感染组	40	24(60.00)	53.15 ± 9.68	23(57.50)	23(57.50)	9(22.50)
非感染组	92	54(58.70)	51.86 ± 9.94	49(53.26)	47(51.09)	14(15.22)
<i>t</i> 值		0.020	0.691	0.202	0.460	1.028
<i>P</i> 值		0.889	0.491	0.653	0.497	0.311

组别	例	低氧血症	住院天数(d)	死亡	手术治疗
感染组	40	22(55.00)	42.52 ± 5.62	5(12.50)	39(97.50)
非感染组	92	45(48.91)	31.06 ± 5.18	0(0/92)	75(81.52)
<i>t</i> 值		0.413	11.383	8.769	7.763
<i>P</i> 值		0.520	0.000	0.003	0.029

表 2 SAP 患者血清 PAI-1、MCP-1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例	PAI-1 ($\mu\text{g/L}$)	MCP-1 (ng/L)
感染组	40	127.94 $\pm$ 26.65	64.52 $\pm$ 13.62
非感染组	92	96.67 $\pm$ 21.93	50.34 $\pm$ 10.95
t 值		7.042	6.337
P 值		<0.001	<0.001

为 67.50%、84.80%；血清 MCP-1 水平诊断 SAP 并发胰腺感染的 AUC 为 0.760 (95% CI: 0.671 ~ 0.849), 截断值为 55.46 ng/L, 约登指数 0.461, 敏感度、特异性分别为 70.00%、76.10%, 二者联合诊断 SAP 并发胰腺感染的 AUC 为 0.845 (95% CI: 0.773 ~ 0.917), 约登指数 0.611, 敏感度、特异性分别为 85.00%、76.10%, 见图 1。

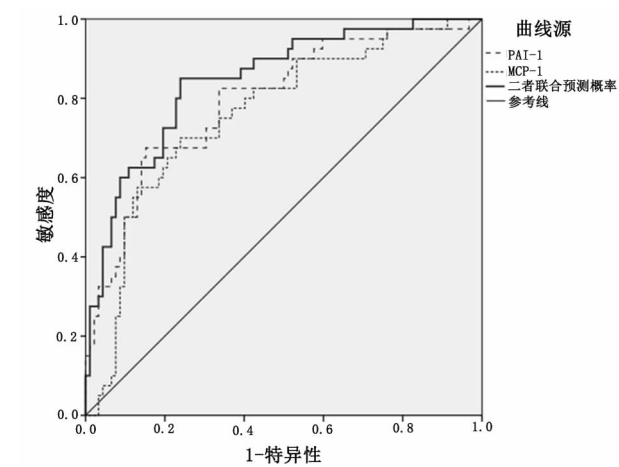


图 1 血清 PAI-1、MCP-1 水平诊断 SAP 并发胰腺感染的 ROC 曲线

Logistic 回归分析胰腺感染发生的影响因素以是否发生胰腺感染为因变量, 以血清 PAI-1、MCP-1 为自变量, 进行 Logistic 回归分析, 结果显示, PAI-1、MCP-1 是重症胰腺炎并发胰腺感染的危险因素 (P 均 < 0.05), 见表 3。

讨 论

胰腺感染是 SAP 常见的并发症。一方面 SAP 患者凝血/纤溶系统一般处于失衡状态, 导致大量炎性因子进入血液, 造成血管内皮细胞受损, 诱导血栓形成及组织缺氧, 最终增加患者发生感染的风险; 另一方面 SAP 患者全身炎症反应造成患者免疫力降

低, 及坏死的胰腺组织有利于细菌生长, 创造了感染发生的条件^[8]。本研究发现感染组住院天数、死亡率及手术率均高于非感染组, 表明 SAP 并发胰腺感染患者预后较差, 需要提前干预, 及早评估患者胰腺感染, 对临床治疗具有重要意义。

研究显示, 急性胰腺炎发生过程中, 趋化因子可激活白细胞参与胰腺局部损伤及全身炎症反应^[9]。MCP-1 属于趋化因子家族中 CC 家族, 激活 MCP-1 表达, 可促使单核-巨噬细胞聚集并浸润组织, 并进一步促进炎性介质释放, 加重机体炎症反应^[10]。与 CC 家族其他成员比较, MCP-1 在胰腺炎症部位并发症中发挥关键作用。机体中血凝块是 MCP-1 表达的有效诱导剂, 且对血凝块及时纤溶可减轻机体的炎症反应^[11]。Wang 等^[12] 研究显示 MCP-1 表达水平升高有利于增加巨噬细胞浸润, 并促进深静脉血栓小鼠血栓形成后的溶栓过程。本研究发现感染组患者血清 MCP-1 水平较未感染组高, 且 MCP-1 是 SAP 并发胰腺感染的危险因素, 提示 MCP-1 可能参与 SAP 并发胰腺感染进程。MCP-1 可能通过参与 SAP 患者血栓溶解从而导致 SAP 并发胰腺感染发生。研究显示 MCP-1 可作为重症胆源性梗阻型胰腺炎病情评估的重要指标, MCP-1 水平升高幅度与患者病情严重程度呈正相关。

急性胰腺炎患者血管内皮细胞损伤后, 释放大 量趋化因子及促炎因子, 与凝血因子可相互作用, 使血液呈高凝状态, 易形成微血栓及微循环障碍, 进一步加重胰腺组织病变^[13]。纤溶系统在静脉血栓形成中起关键作用。PAI-1 属于丝氨酸蛋白酶抑制物家族, 生理条件下, 主要由血管内皮细胞、平滑肌细胞、单核细胞等合成; 病理条件下, 也可由体内肿瘤组织及其他炎性细胞激活, 是纤溶系统的主要组成成分^[14]。PAI-1 是反应纤溶功能及血管内皮损伤的主要指标。PAI-1 可与 t-PA 活性中心结合, 使 t-PA 丧失活性, 促进血栓形成。本研究中, 感染组血清 PAI-1 水平较未感染组高, PAI-1 是 SAP 并发胰腺感染的危险因素, ROC 分析发现, 血清 MCP-1、PAI-1 两者联合诊断 SAP 并发胰腺感染的 AUC 为 0.845, 其敏感度、特异性分别为 85.00%、76.10%, 提示两者联合可能对 SAP 并发胰腺感染具有临床诊断价值。

表 3 Logistic 回归分析影响胰腺感染发生的因素

自变量	β 值	SE 值	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95% CI 值
PAI-1	0.680	0.211	10.388	0.001	1.974	1.305 ~ 2.985
MCP-1	0.653	0.208	9.851	0.001	1.921	1.278 ~ 2.888

参 考 文 献

- 1 Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2019, 50 (12): e344-e418.
- 2 Bersimbaev R, Pulliero A, Bulgakova O, et al. Radon biomonitoring and microRNA in lung cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (6): 2154.
- 3 Pan J, Qu M, Li Y, et al. MicroRNA-126-3p/-5p overexpression attenuates blood-brain barrier disruption in a mouse model of middle cerebral artery occlusion [J]. *Stroke*, 2020, 51 (2): 619-627.
- 4 汪璐, 赵萍, 张欣语, 等. 急性脑梗死早期血清 lncRNA XIST 和 miR-92a 水平与神经功能缺损程度的关系 [J]. *神经损伤与功能重建*, 2019, 14 (10): 490-493.
- 5 王志, 金庙通, 杨建邦. 脑梗死患者血清 miR-181c、miR-128b 表达水平及其与 90 天预后相关性 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2019, 27 (6): 517-521.
- 6 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018 [J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51 (9): 666-682.
- 7 Amalia L, Dalimonthe NZ. Clinical significance of Platelet-to-White

- Blood Cell Ratio (PWR) and National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) in acute ischemic stroke [J]. *Heliyon*, 2020, 6 (10): e05033.
- 8 陈南耀, 余丹. 联合检测血清 miR-124 与 miR-182 的表达水平对急性脑梗死诊断与预后评估的价值 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2019, 27 (6): 502-506.
 - 9 Yamal JM, Hannay HJ, Gopinath S, et al. Glasgow Outcome Scale Measures and Impact on Analysis and Results of a Randomized Clinical Trial of Severe Traumatic Brain Injury [J]. *J Neurotrauma*, 2019, 36 (17): 2484-2492.
 - 10 张玲先, 王春颖, 李娟. 高血压并动脉粥样硬化患者血浆 miR-92a 表达临床意义 [J]. *社区医学杂志*, 2018, 16 (15): 1214-1217.
 - 11 Vaitkine P, Pranckeviciene A, Stakaitis R, et al. Association of miR-34a Expression with Quality of Life of Glioblastoma Patients: A Prospective Study [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11 (3): 300.
 - 12 Chua CEL, Tang BL. miR-34a in Neurophysiology and Neuropathology [J]. *J Mol Neurosci*, 2019, 67 (2): 235-246.
 - 13 闫小菊, 张羽, 李勇, 等. 血清微小 RNA-181c、甲基乙二醛和 25 羟维生素 D₃ 水平在评估老年高血压患者发生认知功能障碍中的价值 [J]. *中华高血压杂志*, 2019, 27 (12): 1137-1142.
 - 14 杨帆, 徐瑞, 唐其, 等. miR-181c 参与神经系统疾病的研究进展 [J]. *神经解剖学杂志*, 2021, 37 (1): 105-110

(2021-04-23 收稿 2022-10-22 修回)

(上接第 36 页)

参 考 文 献

- 1 Garg PK, Singh VP. Organ failure due to systemic injury in acute pancreatitis [J]. *Gastroenterology*, 2019, 156 (7): 2008-2023.
- 2 仇雪娟, 朱淑芬. 脉搏指示连续心排量监测指导重症急性胰腺炎连续性血液净化治疗 [J]. *内科急危重症杂志*, 2020, 26 (6): 497-498, 507.
- 3 Lu J, Liao LM, Geng YX, et al. A double-blind, randomized, controlled study to explore the efficacy of rFVIIa on intraoperative blood loss and mortality in patients with severe acute pancreatitis [J]. *Thromb Res*, 2014, 133 (4): 574-578.
- 4 蔡雪蓉, 张学亚, 潘敬新. 纤溶酶原激活物抑制剂-1 的研究进展 [J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40 (2): 458-463.
- 5 宋磊, 高明. 胸腔积液联合血清 MCP-1、sTREM-1 对急性胰腺炎严重程度的早期评估价值 [J]. *中国普通外科杂志*, 2019, 8 (3): 299-305.
- 6 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]. *中国实用外科杂志*, 2015, 35 (1): 4-7.
- 7 郭子皓, 郝建宇. 急性胰腺炎感染的诊治进展及国内外指南解读 [J]. *中国实用内科杂志*, 2014, 34 (9): 850-852.
- 8 谢红, 张雅卫, 吴丹阳. 重症急性胰腺炎继发胰腺感染的临床特点

- 和影响因素分析 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2019, 29 (5): 730-733.
- 9 Zerem D, Zerem O, Zerem E. Role of clinical biochemical and imaging parameters in predicting the severity of acute pancreatitis [J]. *Euroasian J Hepatogastroenterol*, 2017, 7 (1): 1-5.
 - 10 胡静, 孙少华, 潘朝辉, 等. 急性胰腺炎患者血清 MCP-1、IL-6 水平变化及临床意义 [J]. *国际检验医学杂志*, 2019, 40 (4): 399-402.
 - 11 Campbell RA, Vieira-de-Abreu A, Rowley JW, et al. Clots are potent triggers of inflammatory cell gene expression: indications for timely fibrinolysis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37 (10): 1819-1827.
 - 12 Wang ZW, Wang JJ, Zhang JZ, et al. Thrombolysis of deep vein thrombosis and inhibiting chemotaxis of macrophage by MCP-1 blockade [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21 (7): 1695-1701.
 - 13 Tokoro T, Makino I, Harada S, et al. Interactions Between Neutrophils and Platelets in the Progression of Acute Pancreatitis [J]. *Pancreas*, 2020, 49 (6): 830-836.
 - 14 刘兴中, 沈雪, 陈琦, 等. 社区获得性肺炎患者感染病原菌特点及凝血、纤溶相关指标水平分析 [J]. *中国病原生物学杂志*, 2019, 14 (12): 1452-1455.

(2021-07-09 收稿 2022-11-30 修回)