

血清血管紧张素转化酶 2、前白蛋白及血小板活化因子水平能够预测重症急性胰腺炎预后^{*}

周泽伟 孙娟^{*} 向进平

重庆医科大学附属第一医院大足医院(重庆市大足区人民医院)消化内科,重庆 402360

摘要 目的:探讨血清血管紧张素转化酶 2(ACE2)、前白蛋白(PAB)及血小板活化因子(PAF)水平对重症急性胰腺炎(SAP)患者预后的评估意义。方法:收集 69 例重症急性胰腺炎患者为研究组,选择同期体检健康者 70 例作为对照组,分析 2 组血清 ACE2、PAB、PAF 水平、急性生理和慢性健康状况评估系统 II(APACHE II)评分的变化。采用受试者工作特征曲线分析血清 ACE2、PAB 及 PAF 对预后的预测价值。结果:研究组患者血清 ACE2、PAB 水平在第 1、3、7 d 时显著低于对照组(P 均 < 0.05),PAF 水平、APACHE II 评分在第 1、3、7 d 时显著高于对照组(P 均 < 0.05);死亡患者血清 ACE2、PAB 水平显著低于存活患者,PAF 水平、APACHE II 评分显著高于存活患者(P 均 < 0.05);Pearson 相关分析,血清 ACE2、PAB 与 APACHE II 之间呈负相关(P 均 < 0.05),血清 PAF 与 APACHE II 之间呈正相关($P < 0.05$);ACE2 联合 PAB 检测曲线下面积(AUC)为 0.988,95% CI 为 0.975 ~ 0.997,与 ACE2、PAB 单独检测比较,AUC 更大($Z = 3.12, 2.025, 1.964, P$ 均 < 0.05),且联合检测特异性、灵敏度均更高。结论:血清 ACE2、PAB 及 PAF 的表达与 APACHE II 评分密切相关,对 SAP 预后具有较高的预测价值。

关键词 血管紧张素转化酶 2; 前白蛋白; 血小板活化因子; 重症急性胰腺炎; 预测价值

中图分类号 R576 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20230113

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是临床常见的急腹症^[1]。血管紧张素转换酶 2(angiotensin converting enzyme 2, ACE2)为肾素-血管紧张素系统负性拮抗因子,与血管紧张素 II 具有极高的亲和力,已被证实在胰腺炎中低表达^[2]。研究发现,前白蛋白(prealbumin, PAB)、血小板活化因子(platelet activating factor, PAF)在胰腺炎中表达异常,可能参与了疾病的发展^[3]。PAB 是反映蛋白质更新过程的敏感指标,可用于评估炎症相关疾病的病情严重程度;PAF 是一种具有生物活性的脂质递质,能介导内皮细胞损伤,通过细胞膜表面受体进一步使血小板活化,参与炎症反应^[4,5]。本研究观察 SAP 患者血清 ACE2、PAB 及 PAF 水平变化并探讨其意义。

资料与方法

一般资料 收集 2019 年 1 月-2020 年 1 月重庆医科大学附属第一医院大足医院收治的 SAP 患者 69 例(男 35,女 34),年龄 29 ~ 70 岁,平均(48.6 ± 4.8)岁,均符合《中国急性胰腺炎诊治指南(2021)》^[6]的诊断标准,作为研究组,再根据预后分为死亡组 26 例,存活组 43 例;选择同期体检的 70 例(男 39,女 31)健康人为对照组,年龄 32 ~ 71 岁,平均(48.7 ± 4.9)岁。2 组一般资料无明显差异,具

有可比性。

纳入标准:①符合 SAP 诊断标准^[6];②临床资料完整;③未长期服用影响检测结果的药物。排除标准:①先天免疫性疾病者;②神志不清者;③合并恶性肿瘤者;④严重肝肾疾病者。患者均知情并签署同意书。

方法 所有患者入院后开始禁食禁水,并在 1、3、7 d 时采集 6 mL 静脉血,4℃ 条件下、2 500 转/min 离心,留存上层血清。用酶联免疫吸附(ELISA)试验检测血清 ACE2、PAB 及 PAF 水平,实验步骤严格按照试剂盒说明书进行。入院 24 h 后进行急性生理学和慢性健康评估 II(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)评分。

统计学分析 采用 SPSS 19.0 软件包。计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,两样本比较采用 t 检验,不同时间点比较使用重复测量方差分析,相关性分析使用 Spearman 相关系数,使用受试者工作特征曲线(receiver operating characterisitic curve, ROC)分析血清 ACE2、PAB 及 PAF 的诊断效能,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

血清 ACE2、PAB 及 PAF 水平及 APACHE II 评分 在第 1、3、7 d 时,研究组患者血清 ACE2、PAB

^{*} 基金项目:重庆市科委地方病重大专项基金(No:AB5055;No:AB5008;No:AB5054)

^{*} 通信作者:孙娟, E-mail: sunning_2002@163.com, 重庆市大足区二环南路 1073 号

水平显著低于对照组,PAF 水平、APACHE II 评分显著高于对照组(P 均 <0.05),见表 1。

不同预后患者血清 ACE2、PAB 及 PAF 表达水

平及 APACHE II 评分 死亡组患者血清 ACE2、PAB 水平显著低于存活组,PAF 水平、APACHE II 评分显著高于存活组(P 均 <0.05),见表 2。

表 1 2 组血清 ACE2、PAB 及 PAF 水平及 APACHE II 评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例	ACE2(pg/mL)			PAB(mg/L)		
		第 1d	第 3d	第 7d	第 1d	第 3d	第 7d
研究组	69	195.42 ± 65.24	241.24 ± 78.91	289.59 ± 85.16	108.52 ± 45.24	105.25 ± 44.56	102.25 ± 46.52
对照组	70	368.95 ± 101.25	370.15 ± 102.25	370.20 ± 101.31	213.25 ± 52.13	213.89 ± 53.15	213.75 ± 52.52
t 值		12.089	8.383	5.118	12.735	13.079	13.334
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

组别	例	PAF(pg/mL)			APACHE II 评分(分)		
		第 1d	第 3d	第 7d	第 1d	第 3d	第 7d
研究组	69	5.04 ± 0.92	5.16 ± 0.98	5.59 ± 1.01	10.35 ± 3.26	11.25 ± 3.32	12.08 ± 3.18
对照组	70	1.52 ± 0.61	1.50 ± 0.65	1.51 ± 0.58	2.56 ± 0.89	2.54 ± 0.78	2.43 ± 0.82
t 值		24.976	25.909	29.149	19.157	21.221	24.418
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 不同预后血清 ACE2、PAB 及 PAF 水平及 APACHE II 评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例	ACE2(pg/mL)	PAB(mg/L)	PAF(pg/mL)	APACHE II 评分(分)
死亡组	26	156.25 ± 62.53	86.52 ± 40.21	7.49 ± 1.08	13.31 ± 3.58
存活组	43	219.10 ± 65.31	121.82 ± 43.21	3.56 ± 1.12	8.56 ± 4.25
t 值		3.935	3.374	14.313	4.764
P 值		0.000	0.001	0.000	0.000

血清 ACE2、PAB 及 PAF 与 SAP 患者 APACHE II 评分的相关性 经 Pearson 相关分析,血清 ACE2、PAB 与 APACHE II 评分呈负相关($r = -0.617, -0.669, P < 0.05$),血清 PAF 与 APACHE II 评分呈正相关($r = 0.792, P < 0.05$)。

血清 ACE2、PAB 及 PAF 对 SAP 的预测价值 联合检测时 AUC 为 0.988,95% CI 为 0.975 ~ 0.997,与单独检测 AUC 比较,差异有统计学意义($Z = 3.12, 2.025, 1.964, P$ 均 < 0.05);且特异性、灵敏度、准确度均较单独检测更高,见表 3、4,图 1。

表 3 血清 ACE2、PAB 及 PAF 对 SAP 的 ROC 曲线下面积

检验变量	AUC	标准误 ^a	P	95% CI
ACE2	0.910	0.024	0.000	0.863 ~ 0.957
PAB	0.947	0.019	0.000	0.911 ~ 0.984
PAF	0.968	0.020	0.000	0.921 ~ 0.979
联合检测	0.988	0.007	0.000	0.975 ~ 0.997

表 4 血清 ACE2、PAB 及 PAF 对 SAP 的诊断效能

检测变量	敏感度(%)	特异性(%)	准确度(%)	约登指数
ACE2	84.25	82.05	87.25	0.52
PAB	84.63	82.36	87.48	0.51
PAF	85.12	83.14	83.93	0.50
联合检测	88.69	93.51	94.37	0.58

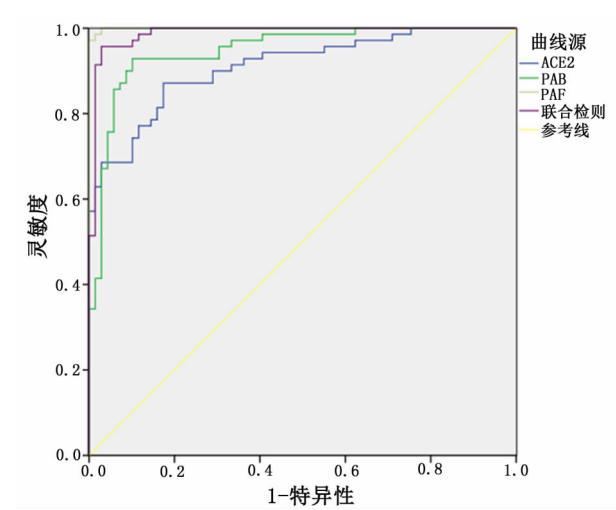


图 1 血清 ACE2、PAB 及 PAF 单独和联合检测 SAP 的 ROC 曲线

讨论

学者发现肾素血管紧张素系统在调节胰腺微循环中起着重要作用^[7]。ACE2 是肾素-血管紧张素系统负性拮抗因子,具有抑制新血管重构、扩张血管等作用,对器官组织起到保护作用。裴茂炜等^[8]发现,ACE2 高表达对胰腺炎有一定保护作用。PAB

(下转第 68 页)

27 Hayakawa S, Ohashi K, Shibata R, et al. Cardiac myocyte-derived follistatin-like 1 prevents renal injury in a subtotal nephrectomy model [J]. J Am Soc Nephrol, 2015, 26(3): 636-646.

28 贾莉, 陈鹏, 顾贤志. 氟伐他汀联合贝那普利对糖尿病肾病微循环障碍有改善作用[J]. 内科急危重症杂志, 2021, 27(4): 338-339.

29 Yang S, Dai H, Hu W, et al. Association between circulating follistatin-like-1 and metabolic syndrome in middle-aged and old population: A cross-sectional study[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2021, 37(2): e3373.

30 Fujita Y, Tominaga T, Abe H, et al. An adjustment in BMP4 function represents a treatment for diabetic nephropathy and podocyte injury [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 13011.

31 Niu R, Nie Z T, Liu L, et al. Follistatin-like protein 1 functions as a

potential target of gene therapy in proliferative diabetic retinopathy [J]. Aging (Albany NY), 2021, 13(6): 8643-8664.

32 Wenderfer S E, Eldin K W. Lupus Nephritis [J]. Pediatr Clin North Am, 2019, 66(1): 87-99.

33 Anders H J, Saxena R, Zhao M H, et al. Lupus nephritis [J]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6(1): 7.

34 Davidson A, Aranow C, Mackay M. Lupus nephritis: challenges and progress [J]. Curr Opin Rheumatol, 2019, 31(6): 682-688.

35 莫丽莎, 魏强华, 李大为, 等. 系统性红斑狼疮患者血清卵泡抑素样蛋白 1 表达水平及其临床意义 [J]. 中华风湿病学杂志, 2012(1): 38-41.

36 吕松林. 不同病程系统性红斑狼疮患者血清 PGRN、FSTLI 水平及临床意义分析 [J]. 河南医学研究, 2019, 28(20): 3770-3771.

(2021-07-23 收稿, 2022-08-22 修回)

(上接第 50 页)

是急性负时相反应蛋白, 具有运输甲状腺素和维生素 A 的双重功能。在蛋白质摄食不足的情况下, 人体内血清前白蛋白会迅速减少, 引起 PAB 水平降低^[9,10]。有研究显示, 急性胰腺炎患者血清 PAB 低于慢性胰腺炎患者, 且与病情严重程度密切相关^[11]。本研究中 SAP 患者血清 ACE2、PAB 水平明显低于对照组, 死亡患者血清 ACE2 水平显著低于存活患者, 且与 APACHE II 评分呈负相关, 说明 ACE2、PAB 表达水平可随着疾病的加重而降低。分析其原因可能是因为发生胰腺炎后, 胰腺及其周围大量液体渗出, 导致胰腺局部肾素-血管紧张素系统被激活, 进而 ACE2 降低, 导致血管损伤, 调节及舒张血管等效果降低。胰腺组织破坏后造成免疫级联反应, 导致血清 PAB 下降, 促进胰腺炎病情进展。

PAF 是一种内源性低分子磷脂类炎症介质, 参与了细胞内信息传递和调节, 在病理状态下能释放多种活性物质, 增加血管通透性。有研究显示, PAF 放大炎症反应, 引起胰腺微循环障碍, 造成器官功能衰竭^[3]。本研究中, SAP 患者血清 PAF 水平高于对照组, 死亡患者血清 PAF 水平显著高于存活患者, 且与 APACHE II 评分呈正相关, 说明 PAF 可随着胰腺炎的加重而升高。此外, 联合检测 SAP 的特异性与准确度均高于各指标单独检测, 说明联合检测在 SAP 中的预测价值。

血清 ACE2、PAB 及 PAF 的表达与 APACHE II 评分之间密切相关, 对 SAP 预后具有较高的预测价值。

参 考 文 献

1 范正阳, 吴东. 急性胰腺炎早期抗炎治疗研究进展 [J]. 内科急危重症杂志, 2022, 28(1): 11-14.

2 裴茂炜, 胡铭荣, 郑克, 等. 急性胰腺炎患者血清 ACE 与 ACE2 的动态变化及其临床意义 [J]. 肝胆胰外科杂志, 2019, 31(11): 675-680.

3 Hui L, Zang K, Wang M, et al. Comparison of the preference of nutritional support for patients with severe acute pancreatitis [J]. Gastroenterol Nurs, 2019, 42(5): 411-416.

4 孙传涛, 李胜保, 童强, 等. 早期内镜治疗重症急性胰腺炎并发腹腔内高压/腹腔间隔室综合征的效果研究 [J]. 中国内镜杂志, 2018, 24(1): 63-67.

5 He W H, Xion Z J, Zhu Y, et al. Percutaneous Drainage Versus Peritoneal Lavage for Pancreatic Ascites in Severe Acute Pancreatitis: A Prospective Randomized Trial [J]. Pancreas, 2019, 48(3): 343-349.

6 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 中国急性胰腺炎诊治指南 (2021) [J]. 中华外科杂志, 2021, 57(9): 578-587.

7 Liu R, Qi H, Wang J, et al. Ulinastatin activates the renin-angiotensin system to ameliorate the pathophysiology of severe acute pancreatitis [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2020, 29(6): 1328-37.

8 裴茂炜, 胡铭荣, 郑克, 等. 急性胰腺炎患者血清 ACE 与 ACE2 的动态变化及其临床意义 [J]. 肝胆胰外科杂志, 2019, 31(11): 675-680.

9 刘钢, 胡如进, 张丽君, 等. 血清淀粉酶, 前白蛋白和白蛋白在氨基酸支持经内镜逆行胰胆管造影治疗急性胰腺炎前后的变化及意义 [J]. 临床外科杂志, 2018, 26(9): 693-695.

10 Hong Y P, Guo W Y, Wang W X, et al. 4-Phenylbutyric Acid Attenuates Pancreatic Beta-Cell Injury in Rats with Experimental Severe Acute Pancreatitis [J]. Int J Endocrinol, 2018, 2016(7): 4592346.

11 Wang L, Zeng Y B, Chen J Y, et al. A simple new scoring system for predicting the mortality of severe acute pancreatitis: A retrospective clinical study [J]. Medicine, 2020, 99(23): e20646.

(2021-08-13 收稿 2023-01-25 修回)