

## • 论著 •

## 重症急性胰腺炎早期判定指标研究

么改琦 朱曦 薄世宁 林英

**【摘要】** 目的 评估早期急性胰腺炎(AP)判定指标的准确性,从而寻找到最佳指标。方法 随机选择 39 例 AP 患者,其中重症急性胰腺炎(SAP)20 例,轻症急性胰腺炎(MAP)19 例。分别检测血中性粒细胞弹性蛋白酶(PMN-E)、磷脂酶 A<sub>2</sub>(PLA<sub>2</sub>)活性、胰源性 PLA<sub>2</sub>(Pan-PLA<sub>2</sub>)、PLA<sub>2</sub> 催化活性(CA-PLA<sub>2</sub>)、C-反应蛋白(CRP)、淀粉酶等指标,进行急性生理学与慢性健康状况评分系统 I (APACHE I)评分,并计算各指标的敏感性、特异性,绘制受试者工作特征曲线(ROC),计算总准确率。结果 SAP 组患者血中 PMN-E、CA-PLA<sub>2</sub>、CRP 水平明显高于 MAP 组( $P$  均 $<0.01$ )。AP 患者中 Pan-PLA<sub>2</sub>、淀粉酶仅在发病时一过性升高,SAP 组与 MAP 组比较差异无显著性。PMN-E 预测 SAP 的敏感性为 94.5%、特异性为 99.4%、阳性预测值为 97.8%、阴性预测值为 99.4%、总准确率为 98.7%,明显高于其他各指标。CRP 预测 SAP 的总准确率也高达 84.0%。结论 PMN-E、CA-PLA<sub>2</sub>、CRP、APACHE I 均为判定 SAP 的指标,PMN-E 是最准确的指标,而 CRP 是最简便、快速的指标。

**【关键词】** 胰腺炎,急性,重症; 中性粒细胞弹性蛋白酶; 胰源性磷脂酶 A<sub>2</sub>; 磷脂酶 A<sub>2</sub> 催化活性

**Assessment of severity of acute pancreatitis in early stage** YAO Gai-qi\*, ZHU Xi, BO Shi-ning, LIN Ying. \* Intensive Care Unit, Peking University Third Hospital, Beijing 100083, China

**【Abstract】 Objective** To assess the accuracy of indexes for predicting severe acute pancreatitis (SAP). **Methods** Thirty-nine patients suffering from acute pancreatitis (AP) were randomly selected, including 20 SAP cases and 19 mild acute pancreatitis (MAP) cases. The levels of polymorphonuclear leucocyte-elastase (PMN-E), serum phospholipase A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>), pancreatic PLA<sub>2</sub> (Pan-PLA<sub>2</sub>), PLA<sub>2</sub> catalytic activity (CA-PLA<sub>2</sub>), amylase, as well as C-reactive protein (CRP) were determined. Acute physiology and chronic health evaluation I (APACHE I) was scored in every patient. Sensitivity and specificity of all the parameters were assessed, and receiver operator characteristic curve (ROC) was plotted. Positive predictive value, negative predictive value, and overall accuracy were then analyzed. **Results** PMN-E, CRP and CA-PLA<sub>2</sub> were obviously higher in SAP than in MAP, and were indicative of the severity of the disease (all  $P < 0.01$ ). Pan-PLA<sub>2</sub> and amylase of AP patients raised at the onset of the disease, and they showed no difference between the SAP groups and MAP groups. When SAP was predicted by PMN-E, sensitivity was 94.5%, specificity was 99.4%, positive predictive value was 97.8%, negative predictive value was 99.4%, overall accuracy was 98.7%, higher than other indexes. When SAP was predicted by CRP, the overall accuracy was also high and reached 84.0%. **Conclusion** PMN-E, CA-PLA<sub>2</sub>, CRP, and APACHE I are all indexes for the diagnosis of SAP. PMN-E is found to be the best index in predicting SAP.

**【Key words】** severe acute pancreatitis; polymorphonuclear leucocyte-elastase; pancreatic phospholipase A<sub>2</sub>; phospholipase A<sub>2</sub> catalytic activity

通过动态观察急性胰腺炎(AP)患者血浆中性粒细胞弹性蛋白酶(PMN-E)、胰源性磷脂酶 A<sub>2</sub> (Pan-PLA<sub>2</sub>)及 PLA<sub>2</sub> 催化活性(CA-PLA<sub>2</sub>)的水平变化,探讨 PMN-E 在重症急性胰腺炎(SAP)发病中的动态变化,并用 PMN-E、PLA<sub>2</sub>、C-反应蛋白(CRP)对 AP 严重度的预测进行评价。

## 1 资料与方法

### 1.1 病例选择: 39 例 AP 患者从发病到入院时间

基金项目:天津市科学技术基金资助项目(9200938018);北京市科技计划重大项目(H020420020031)

作者单位:100083 北京大学第三医院危重医学科

作者简介:么改琦(1964-),女(汉族),河北省人,医学博士,副主任医师(Email:yaogaiqi@sina.com)。

为 2~12 h,其中男 21 例,女 18 例,年龄 17~78 岁,平均(47.3±12.5)岁;病因:胆石性 31 例,酒精性 4 例,胆石、酒精混合性 3 例,内窥镜逆行胰胆管造影术(ERCP)检查后 1 例。SAP 确诊按照典型的临床症状、血淀粉酶升高 2 倍以上( $>128$  U/L)以及 B 超、CT 检查。以 Glasgow (Imrie)评分确定 SAP 患者的严重程度: $\geq 3$  分为 SAP, $< 3$  分为轻症急性胰腺炎(MAP)<sup>[1]</sup>。

**1.2 治疗方法:**止痛、胃肠减压、扩容、补充血浆蛋白维持胶体渗透压,抗休克、改善微循环、重症加强治疗病房(ICU)监护、外科营养支持,糖皮质激素控制炎症反应,及时处理胆石性胰腺炎的胆道梗阻。

1.3 分组:①MAP 组 19 例;②SAP 组 20 例,其中感染组(SAP-IN)9 例(出现全身脓毒症及胰腺脓肿),非感染组(SAP-NIN)11 例(未出现感染,表现为逐渐恢复或出现胰腺假性囊肿);③正常对照组(CON)10 例。

1.4 测定指标及方法:①在患者入院后 48 h 内进行 Glasgow 评分;②急性生理学与慢性健康状况评分系统 I (APACHE I)评分;③血淀粉酶;④CRP;⑤Pan-PLA<sub>2</sub>:采用放射免疫分析法;⑥CA-PLA<sub>2</sub> 活性测定:采用微量滴定法<sup>[2]</sup>;⑦PMN-E:采用改进的酶联免疫吸附法(ELISA),快速测定人血浆中 NE- $\alpha_1$ -蛋白酶抑制因子(NE- $\alpha_1$ -PI)的浓度,试剂盒购于德国 Merck 公司。

1.5 统计学分析:数据均为计量资料,经方差齐性检验,采用方差分析、*q* 检验和 *t* 检验。计算入院当日及 24 h APACHE I、PMN-E 以及入住当日、24 h 和 48 h 的 CRP 和 CA-PLA<sub>2</sub>,预测 AP 严重度的敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值和总准确率;通过绘制受试者工作特征曲线(ROC),选择 AP 严重度的最佳判定界限值(cut-off),即使敏感性和特异性均衡的值。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

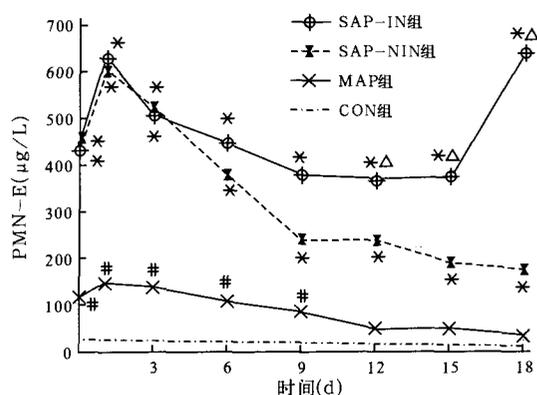
2.1 临床病程:19 例 MAP 患者经治疗后多在 1 周内痊愈。SAP 组 20 例患者治疗 1~2 周渡过第一个多器官功能障碍综合征(MODS)高峰期后,9 例出现胰腺脓肿及脓毒症,均行手术引流,其中 2 例分别在术后 2 d 和 4 d 死亡;11 例未出现感染者中 6 例逐渐恢复,5 例出现胰腺假性囊肿。

2.2 PMN-E 变化(图 1):AP 患者血浆 PMN-E 水平高于 CON 组;SAP 组患者血浆 PMN-E 水平又明显高于 MAP 组(*P* 均 < 0.01)。SAP 组患者 PMN-E 水平在 24 h 达高峰,之后缓慢下降,后期 SAP-IN 组的患者在 2 周时再次出现 PMN-E 水平急剧升高的第二次高峰,而 SAP-NIN 组患者的 PMN-E 无再次升高的趋势。

2.3 CRP 变化:CRP 变化趋势与 PMN-E 相似。

2.4 Pan-PLA<sub>2</sub> 和 CA-PLA<sub>2</sub> 变化(图 2,图 3):AP 发病时血清 Pan-PLA<sub>2</sub> 水平迅速升高,1 d 达高峰(*P* 均 < 0.01),2~3 d 迅速下降,逐渐趋于正常;SAP 和 MAP 组间比较差异无显著性。SAP 发病时 CA-PLA<sub>2</sub> 迅速升高,1 d 达高峰,以后逐渐下降;SAP 组血浆 CA-PLA<sub>2</sub> 水平与 MAP 组比较差异均有显著性(*P* 均 < 0.01)。

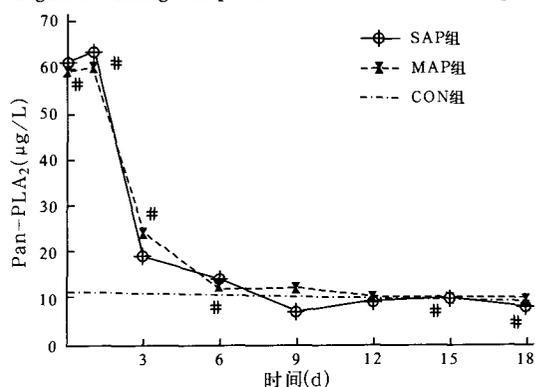
2.5 血淀粉酶变化:淀粉酶在发病时迅速升高,在



注:与 CON 组比较: #*P* < 0.01;与 MAP 组比较: \**P* < 0.01;与 SAP-NIN 组比较:  $\Delta P$  < 0.01

图 1 各组血浆 PMN-E 水平变化

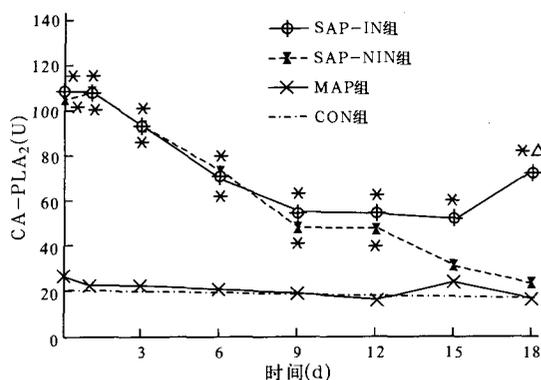
Figure 1 Changes in plasma PMN-E levels in each group



注:与 CON 组比较: #*P* < 0.01

图 2 各组血清 Pan-PLA<sub>2</sub> 水平变化

Figure 2 Changes in serum Pan-PLA<sub>2</sub> levels in each group



注:与 MAP 组比较: \**P* < 0.01;与 SAP-NIN 组比较:  $\Delta P$  < 0.01

图 3 各组血浆 CA-PLA<sub>2</sub> 水平变化

Figure 3 Changes in plasma CA-PLA<sub>2</sub> levels in each group

3~4 d 迅速下降,趋于正常,SAP 组与 MAP 组间比较差异无显著性。

2.6 AP 严重度的最佳 cut-off 值(表 1,图 4):采用不同的 cut-off 值计算 APACHE I、PMN-E、CRP、CA-PLA<sub>2</sub> 的敏感性、特异性,绘制 ROC,选出用 APACHE I、PMN-E、CRP、CA-PLA<sub>2</sub> 预测 AP 严重度最佳 cut-off 值及相对应的敏感性、特异

性、阳性预测值、阴性预测值和总准确率。结果显示: PMN-E 是最早、最好的判定 SAP 指标,其预测 SAP 的敏感性为 94.5%,特异性为 99.4%,均高于其他各指标,其中最重要的是阳性预测值,高达 97.8%,进一步分析其阴性预测值为 99.4%;而 CRP 的准确度也较高,48 h 总准确率为 84.0%。

表 1 各指标判定 AP 严重度的总准确率及最佳 cut-off 值

指标	敏感 性	特异 性	阳性 预测值	阴性 预测值	总准 准确率	最佳 cut-off 值	
PMN-E	0 h	92.7	94.6	81.4	99.1	94.9	250
	24 h	94.5	99.4	97.8	99.4	98.7	300
CRP	0 h	69.4	57.8	29.3	85.7	59.1	30
	24 h	64.5	67.4	32.8	87.5	67.2	80
	48 h	74.2	71.9	37.5	91.5	84.0	100
APACHE I	0 h	47.2	59.1	47.2	91.5	71.2	9
	24 h	52.7	58.8	49.7	89.6	73.6	10
CA-PLA <sub>2</sub>	0 h	43.2	57.3	42.9	87.1	71.9	50
	24 h	45.8	49.8	60.8	81.9	74.8	53

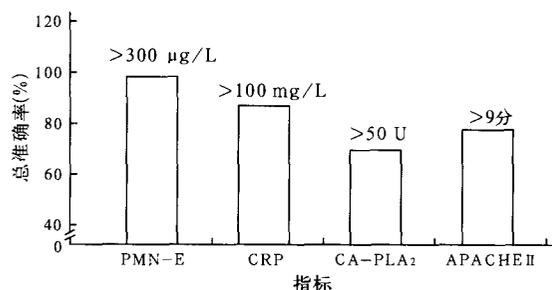


图 4 各指标预测 AP 严重度的总准确率  
Figure 4 Overall accuracies of judging AP severity with different indices

### 3 讨论

3.1 PMN-E 在 SAP 中的作用: SAP 时,由于胰腺细胞损伤释放的氧自由基 (OFR) 及胰酶刺激炎性细胞释放的细胞因子等对中性粒细胞 (PMN) 的过度激活,使 PMN 产生了极为强大的吞噬作用,其内容物在细胞空泡尚未完全封闭之前就泄漏到细胞外,使溶酶体酶 (主要是弹性蛋白酶)、OFR 和其他因子释放到细胞外间隙,损伤正常细胞组织<sup>[3,4]</sup>。

人体细胞外液中存在大量蛋白酶抑制因子,主要为  $\alpha_1$ -PI 和  $\alpha_2$ -巨球蛋白,  $\alpha_1$ -PI 抑制 PMN-E,而 PMN 释放的 OFR 能灭活  $\alpha_1$ -PI<sup>[5,6]</sup>。SAP 时,PMN-E 大量释放,在 OFR 协同作用下发挥作用,使 PMN-E 被  $\alpha_1$ -PI 抑制,这一蛋白酶和抗蛋白酶失衡过程导致了 SAP 的病理反应被启动<sup>[7]</sup>。

3.2 非胰源性 PLA<sub>2</sub> 的作用:进一步的研究发现, Pan-PLA<sub>2</sub> 在 AP 发病 1 d 时迅速升高,而后在

2~3 d 内迅速下降至正常水平, SAP 和 MAP 两组无明显差异。不难看出 Pan-PLA<sub>2</sub> 水平不能反映 AP 的严重程度。在 SAP 发病后 2~3 d 内,血浆 CA-PLA<sub>2</sub> 活性仍显著高于正常水平,在 SAP 和 MAP 中差异有显著性。说明 CA-PLA<sub>2</sub> 活性测定对 AP 病程监测及其严重度判定有重要意义。

SAP 时血淀粉酶与 Pan-PLA<sub>2</sub> 变化趋势相似,都是在 SAP 发病时急剧升高,而在 2~3 d 又很快下降至正常水平。因此我们认为, AP 的胰酶水平升高仅在 AP 的早期具有诊断意义。

3.3 AP 严重程度判定:在欧美国家,判定 AP 严重程度的主要评分系统是 Ranson 和 APACHE II 两种。Imrie 的 Glasgow 评分系统是在 Ranson 指标的基础上稍加改变形成的,在英国应用较广。考虑到 Glasgow 评分系统准确性较高,使用简洁方便,故选择 Glasgow 作为判定 AP 严重程度的“金标准”。

从 APACHE II、PMN-E、CA-PLA<sub>2</sub>、CRP 各指标的敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值和总准确率来看, PMN-E 血浆水平在入院时 > 250 µg/L、或入院后 24 h > 300 µg/L 时,确诊 SAP 的可能性非常高,故对这样的患者应密切观察,并迅速采取适当的治疗措施;而 SAP 极少会发生在 PMN-E 水平正常或轻度升高的患者中。CRP 检测方法简便、迅速,说明比起多因素的各评分系统来说, CRP 更适合于对患者进行每日的严重度评估。

### 参考文献:

- Mithofer K, Fernandez-del Castillo C, Frick T W, et al. Increased intrapancreatic trypsinogen activation in ischemia-induced experimental pancreatitis[J]. Ann Surg, 1995, 221(4): 364-371.
- 陈思锋, 吴中立. 体液和组织磷脂酶 A<sub>2</sub> 简便快速测定法[J]. 第二军医大学学报, 1989, 10(3): 254-256.
- van Lent P L, van den Hoek A E, van den Bersselaar L A, et al. Early cartilage degradation in cationic immune complex arthritis in mice; relative role of interleukin 1, the polymorphonuclear cell (PMN) and PMN elastase[J]. J Rheumatol, 1999, 21(2): 321-329.
- Foitzik T, Fernandez-del Castillo C, Ferraro M J, et al. Pathogenesis and prevention of early pancreatic infection in experimental acute necrotizing pancreatitis[J]. Ann Surg, 1995, 222(2): 179-185.
- 李广阔, 田伏洲, 粟永萍, 等. 继发性胰腺感染对重症胰腺炎患者预后的影响[J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16(1): 2-5.
- Hirota M, Nozawa F, Okabe A, et al. Relationship between plasma cytokine concentration and multiple organ failure in patients with acute pancreatitis[J]. Pancreas, 2000, 21(2): 141-146.
- 虞文魁, 李维勤, 李宁, 等. 急性胰腺炎并发急性肺损伤的影响因素及临床意义[J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16(2): 100-102.

(收稿日期: 2007-06-10)

(本文编辑: 李银平)