

激活素 A 早期识别中重症急性胰腺炎的临床价值 ——一项前瞻性研究

刘显荣 马能前 龙建武 Khan AFRASIYAB 卢先州

南华大学衡阳医学院附属南华医院肝胆外科, 湖南衡阳 421002

通信作者: 卢先州, Email: 2497549734@qq.com

【摘要】目的 探讨血清激活素 A (ACT-A) 水平用于早期识别中重症急性胰腺炎 (AP) 的临床价值。**方法** 采用前瞻性病例对照研究方法, 招募 2020 年 10 月至 2022 年 4 月南华大学衡阳医学院附属南华医院肝胆外科收治的 120 例 AP 患者作为观察对象, 依据修订后的亚特兰大分级对所有观察对象进行病情分级, 分为轻症 AP 组和中重症 AP 组。抽取患者入院 24 h 内的血液标本, 采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测血清 ACT-A 和 C-反应蛋白 (CRP) 水平, 并进行 Ranson 评分和改良 CT 严重指数 (MCTSI) 评分。采用 Pearson 相关法分析各项参数的相关性; 绘制受试者工作特征曲线 (ROC 曲线), 分析 ACT-A 和 CRP 对中重症 AP 的预测价值。**结果** 120 例 AP 患者均纳入分析, 其中轻症 AP 83 例, 中重症 AP 37 例。中重症 AP 组患者入院 24 h 内血清 ACT-A 和 CRP 水平均显著高于轻症 AP 组 [ACT-A (ng/L): 140.4 ± 37.7 比 53.9 ± 30.5 , lg CRP: 1.42 ± 0.91 比 0.77 ± 0.70 , 均 $P < 0.01$], 入院后 Ranson 评分和 MCTSI 评分亦显著高于轻症 AP 组 [Ranson 评分 (分): 5.3 ± 1.3 比 1.8 ± 1.6 , MCTSI 评分 (分): 5.5 ± 1.0 比 2.7 ± 1.2 , 均 $P < 0.01$]。相关性分析显示, 血清 ACT-A 水平与 CRP 水平、Ranson 评分和 MCTSI 评分均呈显著正相关 (R^2 值分别为 0.272、0.841、0.616, 均 $P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示, 血清 ACT-A、CRP 及 Ranson 评分对中重症 AP 均具有一定的预测价值, ROC 曲线下面积 (AUC) 分别为 0.948 [95% 可信区间 (95%CI) 为 0.909 ~ 0.986]、0.711 (95%CI 为 0.606 ~ 0.815)、0.946 (95%CI 为 0.910 ~ 0.982); 当血清 ACT-A > 112.6 ng/L 时, 预测中重症 AP 的敏感度和特异度分别为 78.38%、96.39%, 优于 CRP (敏感度和特异度分别为 72.92%、66.27%), 特异度优于 Ranson 评分 (71.08%)。**结论** ACT-A 在 AP 发病初期即可检测到升高, 与病情分级呈正相关, 可早期识别中重症 AP。

【关键词】 激活素 A; 中重症急性胰腺炎; 早期识别; 前瞻性研究

基金项目: 湖南省自然科学基金 (2022JJ30545); 湖南省科技创新计划项目 (2020SKC2009)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220523-00507

Clinical value of activin A in early identification of moderate and severe acute pancreatitis: a prospective study

Liu Xianrong, Ma Nengqian, Long Jianwu, Khan AFRASIYAB, Lu Xianzhou

Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Nanhua Hospital, Hengyang Medical College, University of South China, Hengyang 421002, Hunan, China

Corresponding author: Lu Xianzhou, Email: 2497549734@qq.com

【Abstract】Objective To explore the value of serum activin A (ACT-A) level in early identification of moderate and severe acute pancreatitis (AP). **Methods** A prospective case control study was conducted. A total of 120 patients with AP admitted to department of hepatobiliary surgery of Affiliated Nanhua Hospital of Hengyang Medical College of University of South China between October 2020 and April 2022 were recruited. According to the revised Atlanta classification, all patients were classified into mild AP group and moderate-to-severe AP group. The blood samples within 24 hours of onset were drawn, and the serum ACT-A and C-reactive protein (CRP) levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The Ranson score and the modified CT severity index (MCTSI) were performed. Pearson correlation method was used to analyze the correlation of various parameters. The receiver operator characteristic curve (ROC curve) was plotted to analyze the predictive value of ACT-A and CRP for moderate-to-severe AP. **Results** A total of 120 patients with AP were enrolled, including 83 patients with mild AP and 37 patients with moderate-to-severe AP. Serum ACT-A and CRP levels within 24 hours of onset in the moderate-to-severe AP group were significantly higher than those in the mild AP group [ACT-A (ng/L): 140.4 ± 37.7 vs. 53.9 ± 30.5 , lg CRP: 1.42 ± 0.91 vs. 0.77 ± 0.70 , both $P < 0.01$], and the Ranson score and MCTSI score were also significantly higher than those in the mild AP group (Ranson score: 5.3 ± 1.3 vs. 1.8 ± 1.6 , MCTSI score: 5.5 ± 1.0 vs. 2.7 ± 1.2 , both $P < 0.01$). Correlation analysis showed that the serum ACT-A level was positively correlated with serum CRP level, Ranson score and MCTSI score (R^2 value was 0.272, 0.841, 0.616, respectively, all $P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the serum ACT-A, CRP and Ranson score had predictive value for moderate-to-severe AP. The area under the ROC curve (AUC) was 0.948 [95% confidence interval (95%CI) was 0.909–0.986], 0.711 (95%CI was 0.606–0.815), 0.946 (95%CI was 0.910–0.982), respectively. When serum ACT-A > 112.6 ng/L, the sensitivity and specificity of predicting moderate-to-severe AP were 78.38% and 96.39%, respectively, which was better than serum CRP with sensitivity and specificity

of 72.92% and 66.27%, respectively, and the specificity was better than Ranson score (71.08%). **Conclusion** ACT-A can be detected in the early stage of AP, and it is positively correlated with the disease severity, which can early identify moderate-to-severe AP.

【Key words】 Activin A; Moderate-to-severe acute pancreatitis; Early identification; Prospective study

Fund program: Natural Science Foundation of Human Province (2022JJ30545); Human Provincial Science and Technology Innovation Planning Project (2020SKC2009)

DOI: 10.3760/ema.j.cn121430-20220523-00507

急性胰腺炎 (acute pancreatitis, AP) 是临床常见的急腹症, 近年来发病率逐年增高; 重症急性胰腺炎 (severe acute pancreatitis, SAP) 发病凶险、病死率高、进展快, 早期容易合并多器官功能障碍综合征 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS), 是 SAP 的重要死亡原因。因此, 尽早识别重症患者显得尤为重要, 而早期预防全身炎症反应及其导致的多器官功能障碍是治疗 SAP、降低病死率的关键。目前临床常用的评估系统包括 Ranson 评分、急性胰腺炎严重程度床旁指数 (bedside index of severity in acute pancreatitis, BISAP)、急性生理学与慢性健康状况评分 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)、改良 CT 严重指数 (modified CT severity index, MCTSI) 等, 但均存在局限性, 只能提供中等程度的准确性, 并不能在发病早期尚未出现严重并发症时识别重症患者^[1]。近年来各种血清学指标也在临床上用于评估病情, 如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、白细胞介素 (interleukins, IL-1、IL-6)、降钙素原 (procalcitonin, PCT)、巨噬细胞抑制因子 (macrophage inhibition factor, MIF)、 α 1-抗胰蛋白酶 (α 1-antitrypsin, α 1-AT) 等, 临床及基础研究已证明上述细胞因子与 AP 的严重程度均有一定的相关性, 但在早期识别重症患者及评估预后方面的临床价值仍然有限^[2-5]。

激活素 A (activin A, ACT-A) 是转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1) 超家族成员。Apostolou 等^[6]研究发现, 大量释放的 ACT-A 能够诱导大量促炎介质的体外表达, 在体内直接或间接刺激 ACT-A 也可促进促炎介质表达, 并且增强产生炎症因子的能力。已有证据表明, ACT-A 的表达水平与 SAP 的病理变化、治疗反应、疾病转归存在明显相关性, 在由青蓝素或 IL-12 与 IL-18 诱导的 AP 动物模型中, 发病早期 (4 h) 即能检测到血清 ACT-A 显著升高, 且与疾病严重程度密切相关, 并预示着预后较差; 更重要的是, 通过检测循环 ACT-A 水平可以区分 SAP 与轻度 AP; 此外, 应用 ACT-A 抑制剂

可以明显改善胰腺炎动物模型的存活率^[7]。目前, 有关 ACT-A 在临床上对 SAP 的早期识别价值鲜有报道。因此, 本研究通过招募 120 例 AP 患者进行前瞻性病例对照研究, 检测血清 ACT-A 水平, 并结合 Ranson、MCTSI 评分, 评估循环 ACT-A 水平早期识别 SAP 的临床价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象: 招募 2020 年 10 月至 2022 年 4 月在南华大学衡阳医学院附属南华医院肝胆外科住院治疗的 120 例 AP 患者作为观察对象, 研究过程符合医学伦理学要求, 并通过医院医学伦理委员会审查同意 (审批号: 2020-KY-39), 所有治疗及检测均获得患者或家属的知情同意。

1.1.1 纳入标准: ① 所有患者按照诊治指南确诊为 AP^[8-9]; ② 发病时间为 24 h 内, 入院前未接受抗感染、抑酶等相关治疗; ③ 不合并其他急性炎症性疾病; ④ 所有患者及家属均被告知项目内容及目的, 并签署知情同意书。

1.1.2 排除标准: ① 患有免疫系统相关疾病及感染性相关疾病; ② 3 个月内接受过化疗、放疗及免疫治疗或存在免疫抑制剂使用史; ③ 合并恶性肿瘤。

1.2 研究方法: 所有纳入研究的观察对象入院后立即抽取血液标本, 采用酶联免疫吸附试验 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 检测血清 ACT-A 和 CRP 水平。所有观察对象分别在入院 24 h 内进行疾病严重程度 Ranson 评分; 于入院后 24 h 行腹部增强 CT 检查, 并进行 MCTSI 评分。按照修订后的亚特兰大分级^[10]对所有观察对象进行病情分级, 分为轻症 AP 和中重症 AP 两组。

1.3 统计学分析: 应用 SPSS 26.0 软件分析数据, 应用 Prism 8 软件制图。计量资料采用正态性及方差齐性检验, 符合正态分布的数据用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 不符合正态分布的数据经过对数处理后使其符合或近似正态分布, 多组间数据比较使用单因素方差分析, 两两比较采用独立样本 t 检验; 计数资料以百分比 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验。各参数的相关性分析采用 Pearson 相关分析; 绘制

受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC 曲线),分析 ACT-A 和 CRP 预测中重症 AP 的价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 轻症与中重症 AP 患者的一般资料比较(表 1): 120 例 AP 患者均纳入分析,根据修订后的亚特兰大病情分级,轻症 AP 83 例,中重症 AP 37 例;两组患者性别、年龄、病因等一般情况差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),具有可比性。

组别	例数(例)	性别[例(%)]		年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)
		男性	女性	
轻症 AP 组	83	46(55.4)	37(44.6)	55.2 ± 16.2
中重症 AP 组	37	13(35.1)	24(64.9)	59.5 ± 14.1
χ^2/t 值		3.441		-1.405
P 值		0.064		0.163

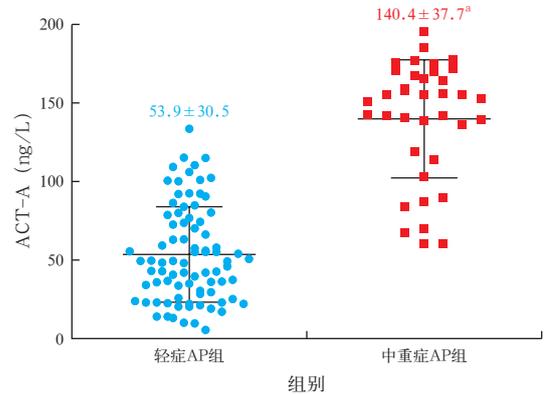
组别	例数(例)	病因[例(%)]			
		胆源性	高脂血症性	酒精性	特发性
轻症 AP 组	83	46(55.4)	23(27.7)	1(1.2)	13(15.7)
中重症 AP 组	37	19(51.4)	11(29.7)	0(0)	7(18.9)
χ^2 值		0.724			
P 值		0.868			

注: AP 为急性胰腺炎

2.2 轻症与中重症 AP 患者血清 ACT-A、CRP 水平及 Ranson、MCTSI 评分比较(图 1;表 2): 中重症 AP 组患者入院 24 h 内血清 ACT-A、CRP 水平及入院时 Ranson、MCTSI 评分均显著高于轻症 AP 组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。

2.3 血清 ACT-A 水平与 CRP 及 Ranson、MCTSI 评分的相关性(图 2): 血清 ACT-A 水平与 CRP 水平及 Ranson、MCTSI 评分均呈显著正相关(均 $P < 0.05$)。

2.4 血清 ACT-A、CRP 及 Ranson 评分预测中重症 AP 的价值分析(表 3;图 3): 血清 ACT-A、CRP 及 Ranson 评分对中重症 AP 均具有一定预测价值,血清



注: AP 为急性胰腺炎, ACT-A 为激活素 A;与轻症 AP 组比较, $^a P < 0.01$

图 1 轻症与中重症两组 AP 患者入院 24 h 内血清 ACT-A 水平比较

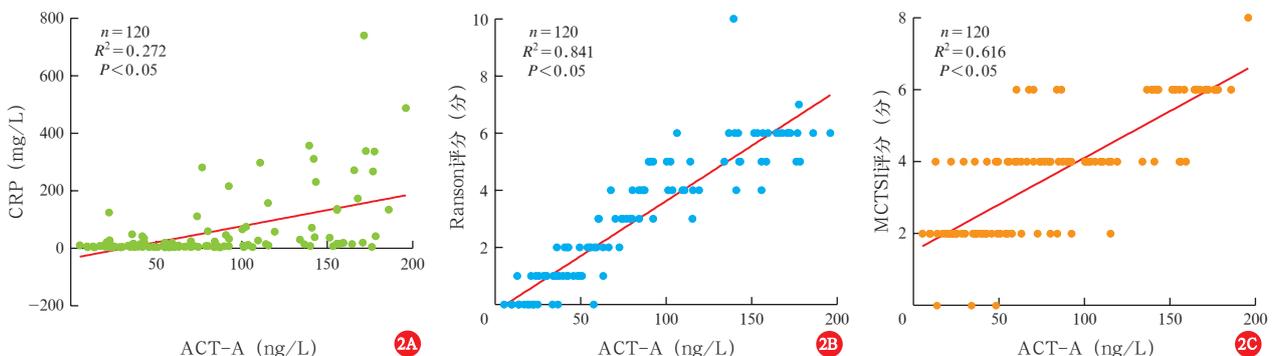
组别	例数(例)	lg CRP	Ranson 评分(分)	MCTSI 评分(分)
轻症 AP 组	83	0.77 ± 0.70	1.8 ± 1.6	2.7 ± 1.2
中重症 AP 组	37	1.42 ± 0.91	5.3 ± 1.3	5.5 ± 1.0
t 值		-4.205	-11.797	-12.294
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注: AP 为急性胰腺炎, CRP 为 C-反应蛋白, MCTSI 为改良 CT 严重指数

ACT-A > 112.6 ng/L 时,预测中重症 AP 的敏感度和特异度分别为 78.38%、96.39%,明显优于 CRP,且特异度优于 Ranson 评分。

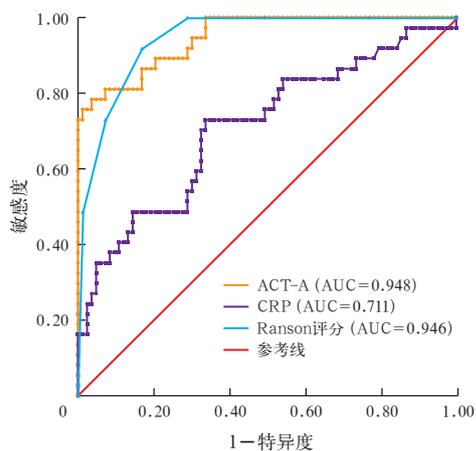
参数	临界值	AUC	95%CI	约登指数	敏感度(%)	特异度(%)
ACT-A	>112.6	0.948	0.909 ~ 0.986	0.748	78.38	96.39
CRP	>8.8	0.711	0.606 ~ 0.815	0.392	72.92	66.27
Ranson 评分	>2.5	0.946	0.910 ~ 0.982	0.750	100.00	71.08

注: ACT-A 为激活素 A, CRP 为 C-反应蛋白, AP 为急性胰腺炎, AUC 为受试者工作特征曲线下面积, 95%CI 为 95% 可信区间



注: AP 为急性胰腺炎, ACT-A 为激活素 A, CRP 为 C-反应蛋白, MCTSI 为改良 CT 严重指数

图 2 AP 患者入院 24 h 内血清 ACT-A 与 CRP(A)、Ranson 评分(B)及 MCTSI 评分(C)的相关性



注: ACT-A 为激活素 A, CRP 为 C-反应蛋白, AP 为急性胰腺炎, ROC 曲线为受试者工作特征曲线, AUC 为 ROC 曲线下面积

图 3 入院 24 h 内血清 ACT-A、CRP 及 Ranson 评分预测中重症 AP 的 ROC 曲线

3 讨论

AP 的治疗难点是如何早期将中重症患者区分开来并予以早期的医学干预,目前所应用的临床评分系统及血清学指标对于 AP 的危险分级均存在局限性,往往需要在出现影像学改变或器官功能受损时才能作出评判。

ACT-A 作为一种促炎因子,在调节免疫反应中起着关键的作用。目前大量临床前和临床研究都证实,ACT-A 在多种炎症性疾病如系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、肺泡肺蛋白沉着症中均起到关键作用^[11]。近年来研究表明,ACT-A 对多种免疫反应具有调控作用,中性粒细胞、单核/巨噬细胞、肥大细胞、辅助性 T 细胞 2 (T helper 2, Th2) 等多种免疫细胞均能够表达 ACT-A,在炎症早期,这些细胞均能够大量产生并释放 ACT-A^[12]。在炎症早期, TGF- β 1、TNF- α 、内皮素、IL-13、凝血酶、血管紧张素等炎症因子均能够上调 ACT-A 的表达,而 ACT-A 又可以刺激产生 TNF- α 、结缔组织生长因子、内皮素、I 型胶原蛋白等炎症因子^[13]。中性粒细胞是炎症反应早期释放 ACT-A 的主要细胞,细胞实验表明,纯化的中性粒细胞在受到 TNF- α 刺激时会在培养物中分泌 ACT-A^[14]。Apostolou 等^[6]研究发现,大量释放的 ACT-A 能够反过来诱导大量促炎介质的体外表达;同时,在体内直接或间接刺激 ACT-A 也可以促进促炎介质的表达,因此,ACT-A 会增强产生 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 和高迁移率族蛋白 1 等炎症因子的能力,并通过进一步激活 Toll 样受体通道,建立一个前馈放大回路。

目前,临床上广泛应用的增强 CT 对胰腺坏死、积液等局部表现均有良好的诊断价值,但是以上表现随着疾病的进展才能逐渐表现出来,早期预测价值有限。Staudacher 等^[7]在 AP 动物模型中证实,血清 ACT-A 水平与疾病严重程度呈正相关。在本临床试验中发现,AP 早期(24 h 内)血清中 ACT-A 水平即可被检测到上升,能够更准确地将 SAP 患者区分开来,其特异度及敏感度高于 CRP,且与 Ranson 评分相比具有更高的特异度,与 Staudacher 等^[7]的研究结论相符。

综上所述,炎症反应贯穿 AP 发病的始终,早期过度释放的炎症介质导致急性炎症反应是 AP 多器官功能受损的病理基础,ACT-A 对 SAP 的预警作用可能与疾病发病初期炎症细胞的过度活化有关,相关机制仍需进一步研究证实。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Mounzer R, Langmead CJ, Wu BU, et al. Comparison of existing clinical scoring systems to predict persistent organ failure in patients with acute pancreatitis [J]. *Gastroenterology*, 2012, 142 (7): 1476–1482; quiz e15–16. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.03.005.
- [2] 郭树彬. 急性胰腺炎的诊断、分型及评估 [J]. *中华消化杂志*, 2012, 32 (9): 579–582. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2012.09.002.
- [3] Whitcomb DC. Better biomarkers for pancreatic diseases [J]. *Pancreas*, 2015, 44 (8): 1171–1173. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000550.
- [4] 高艳霞, 李莉, 李毅, 等. 降钙素原在急性胰腺炎病情判断中的意义 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2014, 21 (3): 201–204. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2014.03.011.
- [5] 朱志强, 郑湘予, 张奕奕, 等. 巨噬细胞迁移抑制因子与早期急性胰腺炎的关系研究 [J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32 (2): 221–225. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200113-00041.
- [6] Apostolou E, Stavropoulos A, Sountoulidis A, et al. Activin-A overexpression in the murine lung causes pathology that simulates acute respiratory distress syndrome [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 185 (4): 382–391. DOI: 10.1164/rccm.2011105-0784OC.
- [7] Staudacher JJ, Yazici C, Carroll T, et al. Activin in acute pancreatitis: potential risk-stratifying marker and novel therapeutic target [J]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1): 12786. DOI: 10.1038/s41598-017-13000-3.
- [8] 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组. 《中华胰腺病杂志》编辑委员会, 《中华消化杂志》编辑委员会. 中国急性胰腺炎诊治指南 (2019, 沈阳) [J]. *中华胰腺病杂志*, 2019, 19 (5): 321–331. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-1935.2019.05.001.
- [9] 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]. *中国实用外科杂志*, 2021, 41 (7): 739–746. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2021.07.03.
- [10] Alves JR, Ferrazza GH, Nunes Junior IN, et al. The acceptance of changes in the management of patients with acute pancreatitis after the revised Atlanta classification [J]. *Arq Gastroenterol*, 2021, 58 (1): 17–25. DOI: 10.1590/S0004-2803.202100000-05.
- [11] Morianos I, Papadopoulou G, Semitekolou M, et al. Activin-A in the regulation of immunity in health and disease [J]. *J Autoimmun*, 2019, 104: 102314. DOI: 10.1016/j.jaut.2019.102314.
- [12] 齐妍, 崔雪玲, 闫青, 等. 激活素 A 对小鼠中性粒细胞活性的调控作用 [J]. *中国免疫学杂志*, 2015, 31 (1): 22–25. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2015.01.004.
- [13] Hardy CL, Rolland JM, O'Hehir RE. The immunoregulatory and fibrotic roles of activin A in allergic asthma [J]. *Clin Exp Allergy*, 2015, 45 (10): 1510–1522. DOI: 10.1111/cea.12561.
- [14] Chen Y, Wu H, Winnall WR, et al. Tumour necrosis factor- α stimulates human neutrophils to release preformed activin A [J]. *Immunol Cell Biol*, 2011, 89 (8): 889–896. DOI: 10.1038/icb.2011.12.

(收稿日期: 2022-05-23)