

## 重症急性胰腺炎严重程度及预后预测 新型生物标志物的研究进展

杨雪雪 石磊 付豹 陈涛

遵义医科大学附属医院重症医学科, 遵义 563003

通信作者: 陈涛, Email: 2395086838@qq.com

**【摘要】** 重症急性胰腺炎(SAP)是重症监护病房(ICU)收治的高发病率、病死率和医疗费用的危急疾病之一。多病因驱动、动态病程演变、多系统功能损害及诊疗差异共同造成了SAP严重程度及预后预测的复杂性和困难性。传统评分和指标时效性差、效能不足,因此,亟需新型、可靠且易于测量的生物标志物,以把握宝贵的“机会窗”,推动临床管理由“被动应对”转向“主动干预”。本文综述了与SAP严重程度和预后相关生物标志物的研究进展,旨在为SAP预测工具和模型的发展提供新的视角。

**【关键词】** 重症急性胰腺炎; 预后; 生物标志物

**基金项目:** 国家自然科学基金(82360138); 贵州省卫生健康高质量发展医学科研联合基金项目(2024GZYXKYJXXM0010)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20251012-00505

### Recent advances in novel biomarkers for severity assessment and prognostic prediction in severe acute pancreatitis

Yang Xuexue, Shi Lei, Fu Bao, Chen Tao

Department of Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563003, China

Corresponding author: Chen Tao, Email: 2395086838@qq.com

**【Abstract】** Severe acute pancreatitis (SAP) is a critical condition frequently encountered in the intensive care unit (ICU), with high incidence, mortality, and healthcare costs. The complexity and difficulty in predicting its severity and prognosis stem from multiple etiologies, dynamic disease progression, multi-organ dysfunction, and variations in clinical management. Traditional scoring systems and indicators often lack timeliness and adequate predictive performance. Therefore, there is an urgent need for novel, reliable, and easily measurable biomarkers to seize the valuable "window of opportunity" and to promote a shift in clinical management from passive response to proactive intervention. This review summarizes recent advances in biomarker research related to the severity and prognosis of SAP, aiming to provide new perspectives for the development of predictive tools and models.

**【Key words】** Severe acute pancreatitis; Prognosis; Biomarker

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (82360138); Medical Research Union Fund for High-quality Health Development of Guizhou Province (2024GZYXKYJXXM0010)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20251012-00505

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是指急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)发生超过48h的持续器官衰竭(persistent organ failure, POF),其往往伴有胰腺局部并发症,病死率高,感染性并发症可进一步增加死亡风险<sup>[1]</sup>;此外,对于病愈出院的患者,出院后的长期生活质量也普遍不佳<sup>[2]</sup>。AP病因复杂,包括胆源性因素、饮酒、高脂血症、高钙血症及医源性操作等<sup>[3]</sup>。除了外部诱因,患者免疫状态等个体差异也影响着疾病的发生发展和结局<sup>[4]</sup>。此外,患者对治疗的反应也受到个体免疫状况和治疗时机的影响。SAP的发病机制复杂,涉及胰腺局部损伤、炎症反应、“细胞因子风暴”、免疫和代谢功能紊乱、微循环障碍,导致全身炎症反应和器官衰竭<sup>[5-6]</sup>。临床上,SAP起病急、病情进展快,临床表现多样,且不同医疗机构的诊疗水平也存在差异,易导致病情严重程度误判,增加预后判断难度。目前,SAP的早期预测和病情严重程度评估主要依赖传统生物标志物、

影像学 and 临床评分系统<sup>[7]</sup>。评分系统虽有一定参考价值,但在准确性上具有局限性,如床旁急性胰腺炎严重程度指数评分(Bedside Index for 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)等的预后概率均不大于50%,且计算复杂又具有时间受限的特点;而影像学评分则在发病5d后才具备较大意义<sup>[1, 8-9]</sup>。传统炎症指标如C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原(procalcitonin, PCT)在入院3d后才能较好预测胰腺坏死,CRP在48h后才能较好区分病情轻重<sup>[10-11]</sup>,限制了它们用于SAP患者早期病情严重程度评估。近年来,随着核酸测序、流式细胞术及宏基因组测序等技术的发展,越来越多新型生物标志物被发现。部分候选指标检测方便快捷,能够在入院早期为临床诊疗提供参考,为临床诊治SAP带来新方向。现围绕SAP早期诊断及预后评估相关新型生物标志物进行

综述, 以为临床提供参考。

## 1 检索策略

检索 PubMed、Web of Science、中国知网等数据库, 检索时间为建库至 2025 年 10 月, 采用主题词与自由词相结合的方式。英文检索词包括 acute pancreatitis、severe acute pancreatitis、biomarkers、microRNA、lncRNA、mitochondrial DNA、neutrophil CD64、gut microbiota、machine learning、prognosis、prediction 等; 中文检索词包括急性胰腺炎、重症急性胰腺炎、生物标志物、微小 RNA、长链非编码 RNA、线粒体 DNA、中性粒细胞 CD64、肠道菌群、机器学习、预后、预测等。纳入与 SAP 早期识别、严重程度分层、感染并发症及死亡风险预测相关的临床研究、实验研究、系统评价及重要综述, 语种限制为中文及英文。排除与主题不符、信息不全的文献, 经题目与摘要初筛、全文复筛后, 以近 5 年文献为主, 优先纳入样本量较大、结局定义明确、与 SAP 预测密切相关的文献, 对同类研究优先保留近期发表、设计更完善、临床更相关的文献, 同时纳入少量经典指南和奠基性研究, 最终纳入 64 篇文献, 其中中文文献 6 篇。

## 2 核酸类标志物与早期分子预警

在多种疾病的病理生理过程中, 非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA) 介导的转录后调控常在疾病早期即出现改变, 并对疾病发生和炎症反应具有较高敏感度及早期预测价值<sup>[12-13]</sup>。因而, 核酸类标志物被认为在部分场景中有望作为较传统蛋白标志物更灵敏、更早期的预警指标。

**2.1 微小 RNA (microRNA, miRNA) 家族:** miRNA 尽管不编码蛋白质, 但可与靶 mRNA 互补结合而使靶 mRNA 降解或抑制其翻译, 以调节生命中多种过程, 疾病状态下 miRNA 的表达变化远大于健康者之间的差异<sup>[14]</sup>, 提示其对病理过程具有敏感性。大量研究表明, miRNA 及下游分子间的交叉和协同作用, 通过调控炎症反应及钙稳态等参与 AP 病情进展<sup>[15-16]</sup>。例如, 部分 miRNA 靶向高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box 1, HMGB1) 影响腺泡细胞炎症和凋亡, 与钙超载密切相关的 miRNA (如 miR-26a) 可调控瞬时受体电位阳离子通道蛋白 3/6 (transient receptor potential canonical channel 3/6, TRPC3/6) 表达导致胞内  $Ca^{2+}$  失衡, 从而诱发凋亡与自噬异常<sup>[16-17]</sup>。因此, 处于效应蛋白上游的多功能 miRNA, 作为大家族, 具有强大的预测 SAP 和预后的潜能。基于作用机制, 越来越多的研究开始探索 miRNA 临床价值, 已有报道多个 miRNA 与 SAP 预测和预后相关, 例如: miR-374a-5p 表达水平与 APACHE II 等相关评分呈显著负相关<sup>[18]</sup>; miR-146b-5p 在 SAP 患者血清中显著下调, 具有较高诊断 SAP 及预后预测的效能<sup>[19]</sup>; miR-186-5p 联合下游保护性多肽三叶因子 2 (trefoil factor 2, TFF2) 可进一步提高 SAP 的预测效能<sup>[20]</sup>; miR-26a 在 AP 中显著下降与尿素、肌酐、乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 及血细胞比容 (hematocrit, HCT) 等严重程度指标呈显著负相关<sup>[17]</sup>。

值得注意的是, miRNA 的生物学作用并不止于细胞内部, 还可通过外泌体 (exosome) 在细胞间通讯及系统水平扩

散。因此, 外泌体 miRNA 被视为潜在的无创生物标志物。多项研究证实, SAP 患者体内多种外泌体 miRNA 表达异常, 并与炎症放大及肠屏障损伤等过程相关<sup>[21-22]</sup>。Li 等<sup>[23]</sup>的研究是目前 AP 中外泌体 miRNA 研究样本量最大的, 创建的血清外泌体 miRNA 组合 (Cmi, 含 miR-4265、miR-1208 和 miR-3127-5p) 在预测 AP 患者 POF 方面优于传统评分, 且能实现 AP 发病后 24 h 内对 POF 进行早期预警, 受试者工作特征曲线下面积 (area under the curve, AUC) 高达 0.88 ~ 0.90; Cmi 水平升高还预示更高的重症监护病房 (intensive care unit, ICU) 入住率、更长住院时间及更高病死率, 这为临床干预和改善患者预后提供了无创、客观的新型指标。

**2.2 长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 家族:** lncRNA 在 AP 中的作用日益凸显。作为重要的转录后调控分子, lncRNA 可通过竞争性结合 (“海绵”) miRNA 形成 lncRNA-miRNA-mRNA 的竞争性内源 RNA (competing endogenous RNA, ceRNA) 调控网络, 调控相关信号通路蛋白参与炎症反应和细胞损伤的过程<sup>[24-25]</sup>。研究表明, 不同 lncRNA 在 AP 中呈现出双向调控效应。在保护性方面, 多项研究提示某些 lncRNA 上调有助于限制细胞损伤, 例如: lncRNA TCONS\_00021785 通过调节酶自噬和减少胰酶激活来预防 AP 恶化<sup>[25]</sup>; 小核仁 RNA 宿主基因 11 (small nucleolar RNA host gene 11, SNHG11) 过表达可抑制细胞凋亡和炎症反应<sup>[26]</sup>。反之, 一些 lncRNA 则在 AP 中表现为损伤促进因子, 如转移相关肺腺癌转录本 1 (metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1) 通过相关信号通路导致胃肠动力障碍<sup>[27]</sup>。这些研究表明, lncRNA 在 AP 中的功能复杂多样, 可能作为潜在的生物标志物用于临床评估。Liu 和 Lin<sup>[28]</sup>发现长链非编码 RNA 浆细胞瘤多样异位基因 1 (long non-coding RNA plasmacytoma variant translocation 1, lnc-PVT1) 在预测 AP 患者住院病死率方面表现出较好的价值, 提示部分 lncRNA 有望成为临床评估工具。

**2.3 循环线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 及其片段:** 循环 mtDNA 在 AP 中被认为是反映线粒体损伤和炎症放大的重要损伤相关分子模式 (damage-associated molecular patterns, DAMP)。mtDNA 在免疫细胞或胰腺腺泡细胞发生线粒体损伤时可渗漏到细胞质甚至细胞外, 释放后的 mtDNA 可被多种模式识别受体识别, 如环状 GMP-AMP 合成酶 (cyclic GMP-AMP synthase, cGAS)、Toll 样受体 9 (Toll-like receptor 9, TLR9) 等, 并通过不同途径汇聚至共同的炎症放大网络<sup>[29-31]</sup>, 推动焦亡发生和器官损伤。在临床研究中, 循环 mtDNA 水平与 AP 严重程度呈良好相关性。轻度急性胰腺炎 (mild acute pancreatitis, MAP) 患者的循环 mtDNA 水平通常接近正常<sup>[32]</sup>, 而中度重症-重症急性胰腺炎 (moderately severe-severe acute pancreatitis, MS-SAP) 患者的游离 mtDNA 随病情严重程度增加而显著增加<sup>[33]</sup>, 提示 mtDNA 渗漏反映了更严重的线粒体损伤和促炎通路激活。值得注意的是, 循环 mtDNA 水平在入院 15 h 即可升高, 数天后达到峰值; 入院时 mtDNA 水平区分 MS-SAP 与 MAP 的阳性预测

值为 81.8%，阴性预测值为 88.9%；此外，尽管不同严重程度 AP 患者在疾病早期的 mtDNA 水平存在显著差异，但出院时 mtDNA 水平无差异，进一步提示其动态变化主要反映急性炎症及器官损伤过程<sup>[32]</sup>。因此，mtDNA 更适合作为严重程度与病程监测的分子指标，用于识别早期器官功能障碍风险，而非作为 AP 早期诊断指标。相关核酸类标志物对 AP 严重程度评估及预后预测的临床研究结果见表 1。

### 3 蛋白类标志物与系统炎症评估

虽然核酸类标志物具有早期预警优势，但蛋白类标志物因其检测技术的成熟性和稳定性，目前仍是评估炎症反应程度的主力军。其中，中性粒细胞 CD64 (neutrophil CD64, nCD64) 因能快速反映急性免疫激活而受到关注。CD64 是一种免疫球蛋白 G 高亲和力受体，在巨噬细胞、单核细胞上稳定表达，而在中性粒细胞上则在炎症因子刺激下迅速上调，触发强烈的免疫反应<sup>[34]</sup>。研究表明，nCD64 指数与感染性胰腺坏死 (infected pancreatic necrosis, IPN) 的发生率呈显著正相关 ( $r=0.972$ )，并且在入院首日，IPN 患者的 nCD64 指数就显著高于非 IPN 患者<sup>[35]</sup>。此外，nCD64 指数在预测 ICU 入住率、严重并发症〔如全身炎症反应综合征 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS)、急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS)〕以及评估 SAP 严重程度方面均优于传统标志物 (如未成熟粒细胞百分比、PCT)<sup>[36]</sup>。在 AP 继发感染或脓毒症的诊断中，nCD64 的效能优于 CRP，其约登指数高于 CRP 和 PCT，但 PCT 的特异度和 AUC 更高<sup>[37]</sup>。此外，在非 AP 血流感染中，革兰阴性菌感染患者 nCD64 指数明显高于革兰阳性菌感染患者；而在 AP 继发感染中二者并无显著差异，可能 AP 早期化学性炎症已充分上调 nCD64 表达，而 PCT 似乎更能区分 AP 中的不同种类细菌感染<sup>[37-38]</sup>。相比之下，nCD64 优势在于它能够整合局部炎症信号 (如局部免疫复合物激活) 与全身免疫状态，从而更全面地反映疾病的严重程度、进展和预后。目前已有证据表明，nCD64 可以预测感染或脓症患者预后，并在相关场景进入临床验证阶段<sup>[39-40]</sup>。未来可进一步探索 nCD64 与其他生物标志物 (如 PCT) 的联合应用，以提高对 SAP 的预测特异性，但仍需通过多中心、大样本研究来验证其最佳截断值及诊断效能。nCD64 相关指标对 AP 严重程度评估、感染相关并发症预测及预后预测的研究结果见表 2。

### 4 微生物组学与“肠-胰轴”失衡

AP 的严重程度并不单纯由胰腺局部或循环分子事件所驱动。肠道菌群及其代谢产物通过调节宿主免疫和代谢反应影响胰腺，而胰腺外分泌功能亦会反过来重塑肠道微生物生态，形成双向“胰腺-菌群串扰”，这同样在疾病进展中起关键作用<sup>[41]</sup>。已有研究显示，不同严重程度的 AP 患者直肠拭子标本中在  $\alpha$  多样性 (整体菌群丰富度和均匀度) 上变化有限，但其  $\beta$  多样性存在显著差异，即菌群具体组成和优势菌群类型发生了明显改变，提示菌群组成变化而非菌群数量更能反映疾病严重程度；进一步的转化研究将入院 72 h 内差异丰度菌群特征与 SIRS 评分整合后预测 SAP 的 AUC 可

达 0.85，阴性预测值高达 94%，提示其在排除重症风险方面具有较大临床意义；此外，肠道微生物  $\alpha$  多样性降低及组成差异与患者的短期病死率升高、住院时间延长相关，且这种关联在控制年龄和体质量指数 (body mass index, BMI) 等临床因素后仍显著<sup>[42]</sup>。另一项分析不同坏死性表型的研究同样可见  $\alpha$  多样性不敏感、菌群结构差异更关键的一致趋势，其中屎肠球菌扩增子序列变体 2 (amplicon sequence variant 2, ASV2) 在区分坏死性胰腺炎 (necrotizing pancreatitis, NP) 与非 NP 患者方面表现最佳；大芬戈尔德菌 ASV3 预测感染性坏死性胰腺炎 (infected necrotizing pancreatitis, INP) 的能力最高，与影像学评分相当<sup>[43]</sup>。除菌群结构本身外，微生物相关的功能也提供了旁证。通过乳果糖氢气呼气试验评估小肠细菌过度生长 (small intestinal bacterial overgrowth, SIBO) 显示，SIBO 阳性率与 AP 的严重程度呈正相关，在 SAP 组中最高，且在合并器官衰竭的 AP 患者中阳性率更高，提示肠道微生物生态失衡可能参与系统性并发症<sup>[44]</sup>。与此同时，SAP 患者的微生物代谢产物亦出现改变，如短链脂肪酸 (short-chain fatty acid, SCFA) 水平的升高，为菌群失调的生物学意义提供了进一步线索<sup>[42]</sup>。总体而言，基于直肠拭子等无创标本的微生物组分析为 AP 重症预测及坏死、感染表型识别提供了可行路径，具有进一步转化的潜力。然而，菌群特征易受年龄、BMI、抗菌药物使用等影响，不同地域人群中主要改变的菌群亦不完全一致，提示可重复性与外部推广仍是关键挑战<sup>[42-43]</sup>。

### 5 复合标志物与预测性能优化

基于单项指标的局限性，研究者开始探索简单、廉价的多指标组合，以期更全面地捕捉 SAP 复杂的病理生理变化，通过整合炎症、营养状态和器官功能等相关多维信息，可显著提升预测能力。以炎症和免疫反应为基础的组合，如 C-反应蛋白/淋巴细胞比值 (C-reactive protein-to-lymphocyte ratio, CLR) 与 MS-SAP 风险呈非线性关系，阈值约为 45，最佳截断值为 30.835 时预测效能良好<sup>[45]</sup>；nCD64 联合 CRP 或 PCT 均显示出优于单一指标的预测能力<sup>[35, 37]</sup>。反映炎症与营养状态的 C-反应蛋白/白蛋白比值与急性肾损伤的发生密切相关，处于最高三分位范围 (2.628 ~ 22.994) 的 AP 患者发生急性肾损伤的风险是低水平患者的近 2 倍<sup>[46]</sup>。整合炎症和肾功能的指标，如肌酐/白蛋白比值预测 AP 患者的短期和长期病死率优于单独指标 (肌酐、白蛋白、血清总钙) 和评分 (格拉斯哥昏迷评分、SIRS 评分、序贯器官衰竭评分)<sup>[47]</sup>。此外，加入细胞因子或凝血指标的联合指标，如将白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、Cl<sup>-</sup>、D-二聚体和纤维蛋白降解产物 (fibrin degradation products, FDP) 这 4 项指标联合检测，预测 SAP 更为准确<sup>[48]</sup>。但值得注意的是，指标的叠加并非总能带来性能提升。例如，CRP、中性粒细胞/淋巴细胞比值 (neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)、甘油三酯-葡萄糖指数 (triglyceride-glucose index, TyG 指数) 这 3 项指标联合的预测效果较双指标组合并无显著差异<sup>[49]</sup>。由此可见，在资源有限的环境中，与其追求复杂模型，不如优先选择成本

表 1 预测 AP 严重程度和预后后的新型核酸类生物标志物

新型生物标志物	样本	研究类型	患者数	检测技术	临床目的	AUC	截断值	敏感度 (%)	特异度 (%)	机制概述
miR-374a-5p ↓ (入院 24 h 内) <sup>[18]</sup>	血清	病例对照研究	全体 176 例; HC 组 60 例, MAP 组 58 例, SAP 组 58 例	qRT-PCR	预测 SAP 评估严重程度	区分健康对照与 MAP: 0.882; 区分 MAP 与 SAP: 0.890	0.880 (miR-374a-5p/ U6)	84.50 81.00	78.30 82.80	miR-374a-5p 下调致炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 增加,使胰腺细胞凋亡增加,活性降低,加剧 AP 严重程度。
miR-146b-5p ↓ (入院治疗前空腹) <sup>[19]</sup>	血清	前瞻性队列研究	全体 110 例; 非 SAP 组 70 例, SAP 组 40 例; 预后良好组 94 例; 不良组 16 例	qRT-PCR	预测 SAP 评估预后	预测 SAP: 0.938 (95%CI 为 0.897 ~ 0.980); 预测预后: 0.890 (95%CI 为 0.806 ~ 0.974)		92.50	85.70	miR-146b-5p 下调导致 IL-6、IL-8 增加,炎症反应加剧,且增加细胞凋亡,从而减少细胞活性,促进 AP 进展。
miR-186-5p ↓ (入院当天) <sup>[20]</sup>	血清	回顾性队列研究	全体 380 例; MAP/MSAP 组 205 例, SAP 组 175 例	qRT-PCR	预测 SAP 评估严重程度	预测 SAP: 0.832 (95%CI 为 0.742 ~ 0.903)	1.150 (miR-186-5p/ U6)	74.27	73.15	miR-186-5p 可能通过靶向调控促炎因子(如 TNF- $\alpha$ 、IL-18)或信号通路(如 MAPK、FOXO1)抑制炎症反应,通过抑制 TFF2 的表达减轻黏膜损伤和全身炎症,其下调促进炎症和器官损伤,增加 SAP 风险。
Cmi ↑ (出现症状 72 h 内) <sup>[23]</sup>	血清 外泌体	三阶段多中心前瞻性研究和嵌套病例对照研究	全体 743 例,包括发现、训练、验证队列	qRT-PCR	预测并发症严重程度以及预后	预测 POF: 验证队列 1: 0.900 (95%CI 为 0.850 ~ 0.940) 验证队列 2: 0.880 (95%CI 为 0.820 ~ 0.940)	-0.788	73.00	95.00	外泌体 miRNA 集体作用: 通过外泌体介导细胞间通讯, miRNA 活性调节巨噬细胞极化,血管炎症和肠道屏障损伤。
lnc-PVT1 ↑ (入院 24 h 内) <sup>[28]</sup>	外周血单个核细胞	病例对照研究	全体 148 例; HC 组 50 例, AP 组 98 例(MAP 组 48 例, MSAP 组 32 例, SAP 组 18 例)	qRT-PCR	评估严重程度、预后	预测所有 AP 患者死亡: 0.838 (95%CI 为 0.708 ~ 0.968); 预测 SAP 患者死亡: 0.831 (95%CI 为 0.617 ~ 1.000)		90.00	90.00	可能通过调控炎症因子(如 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 和 PGE <sub>2</sub> )促进自噬,以及加剧多器官损伤,从而促进 AP 进展。
DL、NDI、平均 miDNA ↑ (入院时) <sup>[32]</sup>	血浆	前瞻性队列研究	全体 46 例; HC 组 26 例, AP 组 20 例(MAP 组 10 例, MS-SAP 组 10 例)	ddPCR	评估严重程度	整体预测 MS-SAP: 0.91 (95%CI 为 0.75 ~ 1.00)	DL: 3.900; NDI: 5.620; miDNA: 4.760 拷贝/mL	90.00	90.00	受损线粒体释放 mtDNA (为 DAMP) 到细胞质或细胞外循环,激活炎症信号通路,导致氧化损伤和细胞器损伤,形成恶性循环,导致胰腺腺泡细胞死亡,从而导致全身炎症反应综合征和多器官损伤。

注: AP 为急性胰腺炎, miR-374a-5p 为微小 RNA-374a-5p, miR-146b-5p 为微小 RNA-146b-5p, miR-186-5p 为微小 RNA-186-5p, Cmi 为 miR-3127-5p, miR-4265, miR-1208 联合构建的模型, lnc-PVT1 为长链非编码 RNA 浆细胞瘤多样易位基因 1, DL 为 D-Loop 移位环, NDI 为 NADH-泛醌氧化还原酶链 1, miDNA 为线粒体 DNA, AUC 为曲线下面积, HC 为健康对照, MAP 为轻度急性胰腺炎, SAP 为重症急性胰腺炎, qRT-PCR 为实时荧光定量聚合酶链反应, TNF- $\alpha$  为肿瘤坏死因子- $\alpha$ , IL-6 为白介素-6, IL-1 $\beta$  为白介素-1 $\beta$ , 95%CI 为 95%置信区间, IL-8 为白介素-8, IL-18 为白介素-18, MAPK 为丝裂素活化蛋白激酶, FOXO1 为叉头框转录因子 O1, TFF2 为三叶因子 2, POF 为持续器官衰竭, MSAP 为中度重症急性胰腺炎, GAPDH 为 3-磷酸甘油醛脱氢酶, PGE<sub>2</sub> 为前列腺素 E<sub>2</sub>, MS-SAP 为中度重症-重症急性胰腺炎, ddPCR 为液滴数字聚合酶链反应, DAMP 为损伤相关分子模式; ↑ 表示上调; ↓ 表示下调; 空白代表未报告

低、易获取且验证充分的复合标志物,以获得更具应用价值的预测效益。复合标志物预测 AP 严重程度及预后的主要临床研究结果见表 2。

## 6 机器学习与多模态预测模型

SAP 的病程由多个并行的病理通路共同驱动,简单的指标组合无法充分描述这种复杂性,而机器学习能够从复杂动态的实验室指标、临床特征及影像信息中学习非线性模式,构建出超越传统方法的整体性预测框架。与传统逻辑回归和单一评分系统相比,集成学习和深度学习模型在预测准确性及动态监测方面表现突出<sup>[50-51]</sup>。基于随机生存森林(random survival forest, RSF)模型,利用随时间更新的临床信息进行动态风险评估,并结合沙普利加和解释算法(SHapley Additive exPlanations, SHAP)揭示各特征重要性及变量间相互作用,不仅提高了模型的解释性与临床透明度,还开发了两个在线交互式网页工具,便于临床进行动态风险评估和可视化决策支持<sup>[52]</sup>。面向时间序列和大规模动态临床数据,多任务时间感知门控循环单元网络(multi-task time-aware gated recurrent unit, MT-GRU)可处理临床记录中常见的非等时间间隔、存在缺失的不规则动态临床数据,实现对未来 24 h 内呼吸、循环及肾功能衰竭事件的逐时预测, AUC 约 0.9,显示出较强的动态风险评估能力<sup>[53]</sup>。液体神经网络(liquid neural network, LNN)模型能在不规则时间间隔的序列数据中学习病情演变规律以预测 SAP,并结合 SHAP 分析评估各特征的贡献, AUC 高达 0.966<sup>[54]</sup>。提示机器学习模型在多时间尺度、不同终点上具有稳健表现。多模态模型 PrismSAP 融合临床、实验室与影像学特征用于预测 SAP,在外部测试集上 AUC 达 0.916<sup>[55]</sup>。国内研究亦显示,临床-影像融合模型明显优于单一临床模型或影像组学模型<sup>[56]</sup>,突出体现了多源信息融合在提升预测性能方面的优势。极端梯度提升(extreme gradient boosting, XGBoost)模型基于结构化临床变量,利用叠加修正的强力算法预测 AP 严重程度及预后, AUC 均大于 0.8<sup>[50, 57]</sup>。由此可见,机器学习凭借其强大的数据驱动能力,为 AP 的严重程度评估和预后预测提供了重要工具。

## 7 AP 新型生物标志物的床旁转化

尽管近年来报道的新型生物标志物在 AP 早期分型与预后评估中展现出潜力,但临床转化仍面临多重障碍。总体而言,当前 AP 新型生物标志物的主要“瓶颈”并非发现不足、效能不够,而是验证深度不足、检测与研究流程缺乏标准化,以及临床可行动性证据的系统性缺失。现有研究虽常报告高预测效能(如 AUC>0.9),但多为小样本、回顾性设计,缺乏前瞻性、多中心外部验证<sup>[28, 32]</sup>。此外, AP 进展快,标志物水平易受采样时间、治疗干预和患者异质性影响,而现有研究在采样时间、对照设定及结局指标(如严重程度、病死率、并发症)选择方面缺乏统一标准<sup>[35, 37]</sup>,导致结果可比性和重复性低下。不同研究间阳性或高危截断值差异大(如 nCD64 的 1.45 与 3.52),部分研究甚至未报告截断值<sup>[36, 58]</sup>。更重要的是,大多数研究仅为相关性分析而无因

果机制验证。目前来看,也尚无研究证明基于这些标志物的风险分层干预能够实质性改善患者预后,成为临床推广制约因素。

从具体技术路径来看,各类标志物在转化可行性和即时检测潜力方面存在很大差异。虽然 ncRNA 具有早期预测潜力, mtDNA 能够反映细胞损伤情况,但当前主要使用实时荧光定量聚合酶链反应(quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR)检测,流程复杂、耗时长、敏感度有限且前处理标准化不足<sup>[59-60]</sup>,不满足急诊或床旁应用。相比之下, nCD64 在即时检测转化方面更具潜力,其可通过快速流式细胞术检测<sup>[40]</sup>,最快约 30 min 完成,并已有商业试剂盒。然而,不同仪器、荧光标记、操作流程间的差异,可能影响结果的稳定性和可比性,提示其临床推广仍高度依赖检测流程和标准的统一。肠道微生物组学为理解 AP 发病机制提供了重要线索,但在转化层面面临更突出的标准化及可及性挑战。16S rRNA 测序等技术样本处理复杂、实时性差、成本高,且依赖特定设备,难以融入急诊流程。尽管小肠微生物更具有病理相关性,但取样侵入性强,临床可行性有限,许多研究使用粪便样本替代,可能遗漏关键信息<sup>[61]</sup>。在缺乏快速、非侵入性检测方法(如呼气试验)之前,该领域更适合机制研究。机器学习模型在整合多维数据方面优势大,但现有研究多为数百例样本,易过拟合<sup>[51-52]</sup>。很多研究只报道训练或交叉验证结果,缺乏独立外部验证、多中心、跨时间段评估<sup>[53-54]</sup>。同时,许多研究仅报道判别指标,忽略校准性能和临床决策价值评估,尚未充分符合《个体预后或诊断多变量预测模型透明报告规范扩展版人工智能声明》(Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis-Artificial Intelligence, TRIPOD+AI)等报告规范<sup>[62]</sup>。部分模型虽然 AUC 略优,但临床医生难以解读决策机制,影响采纳。

在转化评价中,经济学因素不可忽视。SAP 是高度依赖住院和 ICU 资源的疾病,医疗成本主要由 ICU 入住率、住院时长及并发症(如胰腺坏死)驱动<sup>[63]</sup>。理论上,若一项高成本的生物标志物检测能够通过早期精准分层,避免不必要的 ICU 入住,或使 ICU 住院时间缩短 1~2 d,或显著缩短总住院时间,可能节约总体医疗支出。有研究表明,早期危险分层可影响治疗决策并缩短住院时间,显示出早期预测在优化临床路径方面具有价值<sup>[64]</sup>。遗憾的是,当前 SAP 预测研究几乎均以预测性能或临床结局为终点,极少将资源利用、成本或成本-效益纳入分析。这一缺口使得净临床价值难以评估,难以获得支持,限制了临床转化。

表 3 中对 AP 不同类型标志物的即时检测转化潜力、相对优势与局限及相关特征进行了概括性总结,为未来研究设计与优化提供了参考。

## 8 总结与展望

随着医学检测手段的不断进步,基因组学、转录组学及代谢组学等前沿技术推动了更多的标志物研究。目前报道的候选新型生物标志物包括 ncRNA、蛋白分子和肠道菌群

表2 预测AP严重程度、并发症及预后新型蛋白类及联合生物标志物

新型生物标志物	样本	研究类型	患者数	检测技术	临床目的	AUC	截断值	敏感度 (%)	特异度 (%)	机制概述
nCD64 指数↑ (入院 24 h 内) <sup>[35]</sup>	静脉血	前瞻性 双队列 研究	全体 302 例; 训练队列 202 例 (IPN 组 26 例, 非 IPN 组 176 例), 验证队列 100 例 (IPN 组 6 例, 非 IPN 组 94 例)	流式 细胞术	预测 IPN 预测 SAP、 严重度、 并发症 及预后	预测 IPN: 训练队列: 0.859; 验证队列: 0.919	1.450	80.80	87.50	在 AP 引起的强烈炎症反应中, nCD64 的表达量会迅速显著上调, 并且其结合 IC 的能力也通过“由内向外”信号传导而增强, 同时可被炎症相关物质激活, 使 nCD64 能反映机体炎症和(或)感染状态。
nCD64 指数↑ (入院 24 h 内) <sup>[36]</sup>	静脉血	前瞻性 双队列 研究	全体 302 例; 训练队列 226 例 (MAP 组 136 例, MS-SAP 组 90 例), 验证队列 76 例 (MAP 组 49 例, MS-SAP 组 27 例)	流式 细胞术	预测 SAP、 严重度、 并发症 及预后	预测 IPN: 训练队列: 0.892; 验证队列: 0.847	1.450	82.15	88.51	在 AP 引起的强烈炎症反应中, nCD64 的表达量会迅速显著上调, 并且其结合 IC 的能力也通过“由内向外”信号传导而增强, 同时可被炎症相关物质激活, 使 nCD64 能反映机体炎症和(或)感染状态。
nCD64 指数↑ (入院 3 d 内) <sup>[37]</sup>	静脉血	病例对照 研究	全体 274 例; HC 组 40 例, AP 无感染组 122 例, AP 感染组 78 例, AP 脓毒症组 34 例	流式 细胞术	诊断 AP 合并感染、 脓毒症 评估严重 程度	预测感染: 0.892; 预测脓毒症: 0.847 预测感染: 0.669; 预测脓毒症: 0.815	1.450	88.26	89.76	在 AP 引起的强烈炎症反应中, nCD64 的表达量会迅速显著上调, 并且其结合 IC 的能力也通过“由内向外”信号传导而增强, 同时可被炎症相关物质激活, 使 nCD64 能反映机体炎症和(或)感染状态。
CLR ↑ (入院 24 h 内) <sup>[45]</sup>	静脉血	回顾性 横断面 研究	全体 476 例; MAP 组 176 例, MS-SAP 组 300 例	流式 细胞术	预测 SAP、 严重度、 并发症 及预后	预测 MS-SAP: 0.876 (95%CI 为 0.844 ~ 0.907)	30.835	73.70	88.60	反映了系统性炎症与免疫反应的平衡状态。
肌酐与白蛋白比值↑ (入院时) <sup>[47]</sup>	静脉血	回顾性 队列 研究	全体 520 例	流式 细胞术	预测预后	预测 7 d 病死率: 0.707 (95%CI 为 0.587 ~ 0.826); 预测 28 d 病死率: 0.710 (95%CI 为 0.642 ~ 0.777)	0.446	69.20	65.40	反映肾功能障碍和反映营养、炎症状态两者的变化。
IL-6+CL+D-二 聚体+FDP (入院 48 h 内) <sup>[48]</sup>	静脉血	回顾性 队列 研究	全体 132 例; 非 SAP 组 69 例, SAP 组 63 例	流式 细胞术	预测 SAP	预测 SAP: 0.890 (95%CI 为 0.840 ~ 0.950)	0.410	82.50	85.50	反映系统性炎症、内环境紊乱以及凝血纤溶系统改变。

注: AP 为急性胰腺炎, nCD64 为中性粒细胞 CD64, CLR 为 C-反应蛋白与淋巴细胞比值, IL-6 为白介素-6, FDP 为纤维蛋白降解产物, AUC 为曲线下面积, IPN 为感染性胰腺坏死, IC 为免疫复合物, MAP 为轻度急性胰腺炎, MS-SAP 为中度重症-重症急性胰腺炎, SAP 为重症急性胰腺炎, HC 为健康对照, 95%CI 为 95% 置信区间; ↑ 表示上调; 空白代表未报告

表3 AP 新型生物标志物的转化局限与即时检测可行性比较

标志物类型	代表指标	生物学指向	主要优势	核心转化障碍	检测与实现难点	即时检测 适配性	证据成熟度
miRNA	miR-146b-5p	炎症与应激相关转录后调控	早期变化敏感	特异性不足, 通路交叉复杂	PCR 流程复杂, 标准化不足	低	以回顾性和小样本研究为主
外泌体 miRNA	Cmi	细胞间炎症信号传递	无创且系统反映性强	分离与定量标准尚未统一	外泌体提取耗时, 技术依赖性强	低	多中心初步验证, 独立外部验证有限
lncRNA	lnc-PVT1	ceRNA 网络及转录调控	潜在预后关联	功能双向性强, 解释复杂	检测流程复杂, 重复性不足	低	主要停留在机制与探索阶段
免疫细胞表型	nCD64 指数	急性免疫激活状态	反应快速, 临床相关性强	截断值与应用场景依赖性高	流式细胞术流程与平台差异	中-高	感染/脓毒症已有验证, AP 有待验证
肠道微生物组	差异丰度菌群特征	肠-胰轴失衡	排除重症风险能力较强	个体与地域差异显著	测序时间长, 标准化困难	低	机制与探索性研究为主
复合标志物	CRP/Alb 比值、 nCD64+CRP	炎症、营养、器官功能整合	成本低、易推广	组合方式与阈值不统一	指标选择与叠加逻辑差异	中-高	多项研究证实, 仍缺乏 结局改善证据
机器学习模型	多模态预测模型	多种病理信号融合	整体预测性能优	外部验证与泛化能力不足	数据依赖度高、流程复杂	低	多为单中心回顾性研究

注: AP 为急性胰腺炎, miRNA 为微小 RNA, lncRNA 为长链非编码 RNA, PCR 为聚合酶链反应, Cmi 为 miR-3127-5p, miR-4265, miR-1208 联合构建的模型, lnc-PVT1 为长链非编码 RNA 聚细胞瘤变异位点基因 1, ceRNA 网络为竞争性内源 RNA 网络, nCD64 为中性粒细胞 CD64, CRP 为 C-反应蛋白, Alb 为白蛋白

等。核酸类标志物在炎症调控、细胞凋亡、免疫反应中发挥了重要作用,具有一定早期预测潜力;蛋白类分子如 nCD64 与其他标志物的联合,可提升 SAP 早期预警和预后评估的准确性;微生物组学研究则揭示了肠道菌群在 SAP 中的多重病理作用。尽管上述 AP 新型标志物在生物学上具有吸引力,其相较于传统指标的临床增量价值及成本-效益仍缺乏前瞻性临床试验支持。加之现有研究多以阳性结果为主,潜在的发表偏倚可能导致预测效能被高估。目前,尚无单一的指标能够准确预测 SAP 及预后,联合多种标志物构建复合标志物或模型已成为趋势。但是,AP 具有显著的病因异质性,不同病因所主导的病理生理通路、细胞损伤模式及炎症驱动因素存在本质差异。当前多数研究将所有 AP 患者合并分析,寻找通用预测标志物这种一刀切的研究策略可能在方法学上掩盖病因特异信号,也可能是部分标志物预测性不稳定的重要原因。未来有必要系统探索不同病因的差异化生物标志物谱,以推动更具针对性的风险分层和个体化预后评估。与此同时,将生物标志物与患者特征相结合,借助人工智能与机器学习算法,有望构建出更为精准、动态和个体化的预测模型。

目前,AP 新型标志物研究重点主要集中在风险预测层面,而在动态监测和治疗决策支持中的潜力尚未探索。理论上,部分特定 miRNA 或 lncRNA 谱的动态变化,可能反映炎症反应由代偿向失控转变的关键时间窗口,从而为炎症免疫调节治疗的启动提供依据;类似地, nCD64 等免疫细胞活化指标的动态变化,除预测外,或可用于反映抗感染治疗效果,指导抗菌药物的升级、降级,促进精准抗感染并减少抗菌药物滥用;此外,肠道菌群及其代谢产物谱的改变也可能为未来微生态干预,如菌群重塑、肠道屏障保护,提供个体化应用依据。然而,这类应用仍主要基于机制推测或观察性证据,真正将新型生物标志物转化为可触发治疗决策的工具,需前瞻性、干预性临床研究加以验证。

#### 参考文献

- [1] Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus[J]. *Gut*, 2013, 62(1): 102–111. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779.
- [2] 周文君,张频捷,余维丽,等.重症急性胰腺炎治愈出院患者长期生存质量现状调查及影响因素分析[J].中华危重病急救医学, 2025, 37(2): 146–152. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20240626-00540.
- [3] Zilio MB, Eyff TF, Azeredo-Da-Silva ALF, et al. A systematic review and meta-analysis of the aetiology of acute pancreatitis[J]. *HPB (Oxford)*, 2019, 21(3): 259–267. DOI: 10.1016/j.hpb.2018.08.003.
- [4] Shen Y, Deng X, Xu N, et al. Relationship between the degree of severe acute pancreatitis and patient immunity[J]. *Surg Today*, 2015, 45(8): 1009–1017. DOI: 10.1007/s00595-014-1083-1.
- [5] Li HY, Wu D, Zhang HD, et al. Autophagy-mediated ferroptosis is involved in development of severe acute pancreatitis[J]. *BMC Gastroenterol*, 2024, 24(1): 245. DOI: 10.1186/s12876-024-03345-1.
- [6] Portelli M, Jones CD. Severe acute pancreatitis: pathogenesis, diagnosis and surgical management[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2017, 16(2): 155–159. DOI: 10.1016/s1499-3872(16)60163-7.
- [7] 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.
- [8] Capurso G, Ponz de Leon Pisani R, Lauri G, et al. Clinical usefulness of scoring systems to predict severe acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis with pre and post-test probability assessment[J]. *United European Gastroenterol J*, 2023, 11(9): 825–836. DOI: 10.1002/ueg.2.12464.
- [9] Lee DW, Cho CM. Predicting severity of acute pancreatitis[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2022, 58(6): 787. DOI: 10.3390/medicina58060787.
- [10] Asim Riaz HM, Islam Z, Rasheed L, et al. The evaluation of inflammatory biomarkers in predicting progression of acute pancreatitis to pancreatic necrosis: a diagnostic test accuracy review[J]. *Healthcare (Basel)*, 2022, 11(1): 27. DOI: 10.3390/healthcare11010027.
- [11] Wu HS, Liao BL, Ji TF, et al. Diagnostic value of CRP for predicting the severity of acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Biomarkers*, 2024, 29(7): 494–503. DOI: 10.1080/1354750X.2024.2415463.
- [12] Cai ZR, Zheng YQ, Hu Y, et al. Construction of exosome non-coding RNA feature for non-invasive, early detection of gastric cancer patients by machine learning: a multi-cohort study[J]. *Gut*, 2025, 74(6): 884–893. DOI: 10.1136/gutjnl-2024-333522.
- [13] Dear JW, Clarke JJ, Francis B, et al. Risk stratification after paracetamol overdose using mechanistic biomarkers: results from two prospective cohort studies[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2018, 3(2): 104–113. DOI: 10.1016/S2468-1253(17)30266-2.
- [14] Wu QN, Li LX, Jia Y, et al. Advances in studies of circulating microRNAs: origination, transportation, and distal target regulation[J]. *J Cell Commun Signal*, 2023, 17(3): 445–455. DOI: 10.1007/s12079-022-00705-y.
- [15] Feng MC, Qin BJ, Luo F, et al. Qingjie Huangong decoction inhibits pancreatic acinar cell pyroptosis by regulating circHipp3/miR-193a-5p/NLRP3 pathway[J]. *Phytomedicine*, 2024, 126: 155265. DOI: 10.1016/j.phymed.2023.155265.
- [16] Gao YZ, Wang LM, Niu ZQ, et al. miR-340-5p inhibits pancreatic acinar cell inflammation and apoptosis via targeted inhibition of HMGB1[J]. *Exp Ther Med*, 2022, 23(2): 140. DOI: 10.3892/etm.2021.11063.
- [17] Du WY, Liu G, Shi N, et al. A microRNA checkpoint for Ca<sup>2+</sup> signaling and overload in acute pancreatitis[J]. *Mol Ther*, 2022, 30(4): 1754–1774. DOI: 10.1016/j.ymthe.2022.01.033.
- [18] Wang FJ, Mei X. Expression level of serum miR-374a-5p in patients with acute pancreatitis and its effect on viability, apoptosis, and inflammatory factors of pancreatic acinar cells induced by cerulein[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2023, 39(6): 616–623. DOI: 10.1002/kjm2.12666.
- [19] Liao Y, Zhang WW, Huang ZF, et al. Diagnostic and prognostic value of miR-146b-5p in acute pancreatitis[J]. *Hereditas*, 2025, 162(1): 93. DOI: 10.1186/s41065-025-00466-9.
- [20] Fang ZJ, Zhao H, Cheng YP, et al. The combined diagnostic value of serum trefoil factor 2 and microRNA-186-5p for evaluating disease severity in patients with acute pancreatitis[J]. *J Inflamm Res*, 2025, 18: 7921–7931. DOI: 10.2147/JIR.S527630.
- [21] Shao Y, Li YM, Jiang YJ, et al. Circulating exosomal miR-155-5p contributes to severe acute pancreatitis-associated intestinal barrier injury by targeting SOCS1 to activate NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis[J]. *FASEB J*, 2023, 37(6): e23003. DOI: 10.1096/fj.202300237R.
- [22] 郁飞飞,殷洪敏,赖华梅,等.急性胰腺炎患者血浆外泌体 miRNA-44 和 miRNA-146a 的表达水平及意义[J].四川医学, 2023, 44(5): 518–522. DOI: 10.16252/j.cnki.issn1004-0501-2023.05.012.
- [23] Li L, Zhang QC, Feng YP, et al. A novel serum exosomal microRNA signature in the early prediction of persistent organ failure in patients with acute pancreatitis[J]. *Ann Surg*, 2025, 282(1): 93–99. DOI: 10.1097/SLA.00000000000006229.
- [24] Lin B, Huang CH. Identifying the ceRNA regulatory network in early-stage acute pancreatitis and investigating the therapeutic potential of neat1 in mouse models[J]. *J Inflamm Res*, 2024, 17: 8099–8115. DOI: 10.2147/JIR.S490315.
- [25] Wang Q, Yu JJ, Gao WQ, et al. The lncRNA TCONS\_00021785/miR-21-5p/Trim33 axis regulates VMPI-mediated zymophagy, reduces the activation of trypsinogen, and promotes acinar cell recovery[J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1): 65. DOI: 10.1038/s41420-022-00862-4.
- [26] Song TJ, Ke J, Chen F, et al. Effect of SNHG11/miR-7-5p/PLCB1 axis on acute pancreatitis through inhibiting p38MAPK pathway[J]. *Cells*, 2022, 12(1): 65. DOI: 10.3390/cells12010065.
- [27] Lai LX, Wang GL, Xu LF, et al. CEBPB promotes gastrointestinal

- motility dysfunction after severe acute pancreatitis via the MALAT1/CIRBP/ERK axis[J]. *Mol Immunol*, 2023, 156: 1–9. DOI: 10.1016/j.molimm.2023.02.001.
- [28] Liu X, Lin Y. Long non-coding RNA plasmacytoma variant translocation 1 correlates with higher inflammation, multiple organ injury and mortality risk in acute pancreatitis, especially in severe acute pancreatitis[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2022, 46(8): 101870. DOI: 10.1016/j.clinre.2022.101870.
- [29] Chen L, Zhang XX, Liu Y, et al. JMJD3 is required for acute pancreatitis and pancreatitis-associated lung injury[J]. *J Immunol*, 2023, 210(2): 180–190. DOI: 10.4049/jimmunol.2200484.
- [30] Peng YQ, Yang YX, Li YY, et al. Mitochondrial (mt)DNA–cyclic GMP–AMP synthase (cGAS)–stimulator of interferon genes (STING) signaling promotes pyroptosis of macrophages via interferon regulatory factor (IRF)7/IRF3 activation to aggravate lung injury during severe acute pancreatitis[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2024, 29(1): 61. DOI: 10.1186/s11658–024–00575–9.
- [31] Zhou Y, Huang XY, Jin YL, et al. The role of mitochondrial damage-associated molecular patterns in acute pancreatitis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 175: 116690. DOI: 10.1016/j.biopha.2024.116690.
- [32] BIDMC Acute Pancreatitis Working Group. Circulating mitochondrial DNA as a diagnostic biomarker for predicting disease severity in patients with acute pancreatitis[J]. *Gastroenterology*, 2023, 164(6): 1009–1011. e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2023.01.013.
- [33] Zhang DY, Li JY, Zhao LL, et al. Mitochondrial DNA leakage promotes persistent pancreatic acinar cell injury in acute pancreatitis via the cGAS–STING–NF– $\kappa$ B pathway[J]. *Inflammation*, 2025, 48(3): 1420–1437. DOI: 10.1007/s10753–024–02132–0.
- [34] Holtrop T, Budding K, Brandsma AM, et al. Targeting the high affinity receptor, Fc $\gamma$ RI, in autoimmune disease, neuropathy, and cancer[J]. *Immunother Adv*, 2022, 2(1): ltac011. DOI: 10.1093/immadv/ltac011.
- [35] Huang XP, Wu L, Ouyang QH, et al. Neutrophil CD64 index as a new early predictive biomarker for infected pancreatic necrosis in acute pancreatitis[J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 218. DOI: 10.1186/s12967–024–04901–9.
- [36] Shao M, Wu L, Huang XP, et al. Neutrophil CD64 index: a novel biomarker for risk stratification in acute pancreatitis[J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1526122. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1526122.
- [37] Wang B, Tang RZ, Wu SH, et al. Clinical value of neutrophil CD64 index, PCT, and CRP in acute pancreatitis complicated with abdominal infection[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2022, 12(10): 2409. DOI: 10.3390/diagnostics12102409.
- [38] Liu QQ, Gao Y, Yang T, et al. nCD64 index as a novel inflammatory indicator for the early prediction of prognosis in infectious and non-infectious inflammatory diseases: an observational study of febrile patients[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 905060. DOI: 10.3389/fimmu.2022.905060.
- [39] Pham HM, Nguyen DLM, Duong MC, et al. Neutrophil CD64—a prognostic marker of sepsis in intensive care unit: a prospective cohort study[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2023, 10: 1251221. DOI: 10.3389/fmed.2023.1251221.
- [40] COVPACH Study Group. Point-of-care neutrophil CD64 as a rule in diagnostic test for bacterial infections in the emergency department[J]. *BMC Emerg Med*, 2023, 23(1): 28. DOI: 10.1186/s12873–023–00800–2.
- [41] Adolph TE, Mayr L, Grabherr F, et al. Pancreas–microbiota cross talk in health and disease[J]. *Annu Rev Nutr*, 2019, 39: 249–266. DOI: 10.1146/annurev-nutr-082018–124306.
- [42] Ammer–Herrmenau C, Antweiler KL, Asendorf T, et al. Gut microbiota predicts severity and reveals novel metabolic signatures in acute pancreatitis[J]. *Gut*, 2024, 73(3): 485–495. DOI: 10.1136/gutjnl-2023–330987.
- [43] Zou ML, Yang ZH, Fan Y, et al. Gut microbiota on admission as predictive biomarker for acute necrotizing pancreatitis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 988326. DOI: 10.3389/fimmu.2022.988326.
- [44] Zhang M, Zhu HM, He F, et al. Association between acute pancreatitis and small intestinal bacterial overgrowth assessed by hydrogen breath test[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(48): 8591–8596. DOI: 10.3748/wjg.v23.i48.8591.
- [45] Chen XQ, Lin ZJ, Chen YN, et al. C–reactive protein/lymphocyte ratio as a prognostic biomarker in acute pancreatitis: a cross-sectional study assessing disease severity[J]. *Int J Surg*, 2024, 110(6): 3223–3229. DOI: 10.1097/JS9.0000000000001273.
- [46] Wu W, Zhang YP, Pan YM, et al. Predictive value of C–reactive protein/albumin ratio for acute kidney injury in patients with acute pancreatitis[J]. *J Inflamm Res*, 2024, 17: 5495–5507. DOI: 10.2147/JIR.S473466.
- [47] Wang JJ, Li H, Luo HW, et al. Association between serum creatinine to albumin ratio and short- and long-term all-cause mortality in patients with acute pancreatitis admitted to the intensive care unit: a retrospective analysis based on the MIMIC–IV database[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1373371. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1373371.
- [48] 崔沪宁, 梅超鹏, 崔梦巍, 等. 血氯和 IL–6 联合凝血指标对重症急性胰腺炎严重程度的预测价值[J]. *中华危重病急救医学*, 2022, 34(12): 1301–1304. DOI: 10.3760/ema.j.cn121430–20220916–00844.
- [49] Xu XY, Zhou J, Ai Q, et al. Clinical significance of PCT, CRP, IL–6, NLR, and TyG Index in early diagnosis and severity assessment of acute pancreatitis: a retrospective analysis[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 2924. DOI: 10.1038/s41598–025–86664–x.
- [50] Gu K, Liu Y. Utilizing machine learning models for predicting outcomes in acute pancreatitis: development and validation in three retrospective cohorts[J]. *BMC Med Inform Decis Mak*, 2025, 25(1): 261. DOI: 10.1186/s12911–025–03103–7.
- [51] Sun ZF, Fu Y, Li JR, et al. Prediction of infected pancreatic necrosis in patients with acute necrotizing pancreatitis based on ensemble machine learning model[J]. *World J Emerg Surg*, 2025, 20(1): 69. DOI: 10.1186/s13017–025–00642–2.
- [52] Ning CH, Ouyang H, Xiao J, et al. Development and validation of an explainable machine learning model for mortality prediction among patients with infected pancreatic necrosis[J]. *EclinicalMedicine*, 2025, 80: 103074. DOI: 10.1016/j.eclinm.2025.103074.
- [53] Luo JW, Lan L, Huang SX, et al. Real-time prediction of organ failures in patients with acute pancreatitis using longitudinal irregular data[J]. *J Biomed Inform*, 2023, 139: 104310. DOI: 10.1016/j.jbi.2023.104310.
- [54] Cao J, Long SK, Liu H, et al. Constructing a prediction model for acute pancreatitis severity based on liquid neural network[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 16655. DOI: 10.1038/s41598–025–01218–5.
- [55] Yin MY, Lin JX, Wang Y, et al. Development and validation of a multimodal model in predicting severe acute pancreatitis based on radiomics and deep learning[J]. *Int J Med Inform*, 2024, 184: 105341. DOI: 10.1016/j.ijmedinf.2024.105341.
- [56] 徐丹丹, 肖奥齐, 杨维森, 等. CT 影像组学–临床指标联合模型早期预测急性胰腺炎严重程度[J]. *中华急诊医学杂志*, 2024, 33(10): 1383–1389. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1671–0282.2024.10.007.
- [57] 高欣, 林嘉希, 吴爱荣, 等. 基于 XGBoost 算法的机器学习模型在早期预测重症急性胰腺炎中的应用[J]. *中华危重病急救医学*, 2023, 35(4): 421–426. DOI: 10.3760/ema.j.cn121430–20221019–00930.
- [58] Fan H, Liu YF, Xu WS, et al. Value of the neutrophil CD64 index for diagnosing secondary infection in severe acute pancreatitis patients[J]. *Biomed Res*, 2017, 28(17): 7709–7713.
- [59] Pishbin E, Sadri F, Delghan A, et al. Recent advances in isolation and detection of exosomal microRNAs related to Alzheimer's disease[J]. *Environ Res*, 2023, 227: 115705. DOI: 10.1016/j.envres.2023.115705.
- [60] Zinovkin RA, Sakharov IY. Challenges of using microRNAs as potential disease biomarkers. A review[J]. *Microchemical Journal*, 2024, 206: 111379. DOI: 10.1016/j.microc.2024.111379.
- [61] Kiselev VV, Koshechkin SI, Kurenkov AV, et al. Microbiome of the proximal small intestine in patients with acute pancreatitis[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2025, 15(15): 1911. DOI: 10.3390/diagnostics15151911.
- [62] Critelli B, Hassan A, Lahooti I, et al. A systematic review of machine learning–based prognostic models for acute pancreatitis: towards improving methods and reporting quality[J]. *PLoS Med*, 2025, 22(2): e1004432. DOI: 10.1371/journal.pmed.1004432.
- [63] Pahomeanu MR, Constantinescu DI, Diaconu IŞ, et al. Acute pancreatitis–drivers of hospitalisation cost: a seven-year retrospective study from a large tertiary center[J]. *Healthcare (Basel)*, 2023, 11(18): 2482. DOI: 10.3390/healthcare11182482.
- [64] Wu J, Liang YZ, Tang XT, et al. Ultra-early indicators of acute hypertriglyceridemic pancreatitis may influence treatment decision-making[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 1572. DOI: 10.1038/s41598–025–85847–w.

(收稿日期: 2025–10–12)

(本文编辑: 保健媛 张耘菲)