急性胰腺炎患者 NLR、SAA 及 PCT 与病情严重程度的相关性研究

叶　林　武　伦　王　伟　姚黎超　汤志刚

摘　要　目的　探讨急性胰腺炎(AP)患者的病因和中性粒－淋巴细胞比率(NLR)、血清淀粉样蛋白 A(SAA)及降钙素原(PCT)与 AP 患者病情严重程度的相关性。**方法**　选取收治的 AP 患者 217 例,总结其发病原因,并按照 Ranson 及 APACHE Ⅱ 评分分别分为轻症 AP 组和重症 AP 组,检测入院 24h 内血清 NLR、SAA 及 PCT 水平。**结果**　AP 病因中胆源性 AP 占 43.3%,脂源性 AP 占 25.6%,酒精性 AP 占 12.5%,特发性 AP 占 15.6%;按照 Ranson 评分、APACHE Ⅱ 评分分组,重症 AP 组患者 NLR、SAA 及 PCT 水平高于轻症 AP 组($P<0.05$);*Spearman* 相关分析,三者皆与患者病情严重程度的评分系统有相关性(APACHE Ⅱ:$r=0.60$、$r=0.65$、$r=0.78$;Ranson 评分:$r=0.64$、$r=0.65$、$r=0.61$,$P<0.05$)。**结论**　AP 患者血清 NLR、SAA 及 PCT 水平与病情严重程度密切相关,可应用于临床。

关键词　急性胰腺炎　NLR　SAA　PCT　Ranson　APACHE Ⅱ

中图分类号　R4　　**文献标识码**　A　　**DOI**　10.11969/j.issn.1673-548X.2020.02.007

Correlation between NLR, SAA and PCT and Severity of Patients with Acute Pancreatitis.

Ye Lin, Wu Lun, Wang Wei, et al. Department of General Surgery, Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei 430060, China

Abstract　Objective　To investigate the etiology of acute pancreatitis (AP) and the correlation between neutrophil－lymphocyte ratio (NLR), serum amyloid A (SAA) and procalcitonin (PCT) and the severity of AP. **Methods**　We selected 217 cases of patients with AP, summarized its causes. According to the Ranson and APACHE Ⅱ scores, they were divided into mild AP group and severe AP group. We tested serum NLR, SAA and PCT levels on admission. **Results**　Biliary AP accounted for 43.3%, lipid AP for 25.6%, alcoholic AP for 12.5%, and idiopathic AP for 15.6%. According to the Ranson score and APACHE Ⅱ score, severe AP patients NLR, SAA and PCT levels were both higher than those in mild AP group ($P<0.05$). Spearman correlation analysis shoved that they had correlation with Ranson and APACHE Ⅱ score (APACHE Ⅱ: $r=0.60$, $r=0.65$, $r=0.78$; Ranson: $r=0.64$, $r=0.65$, $r=0.61$, $P<0.05$). **Conclusion**　Serum NLR, SAA and PCT levels in AP patients were closely related to the severity of the disease and can be used in clinical practice.

Key words　Acute pancreatitis; NLR; SAA; PCT; Ranson; APACHE Ⅱ

急性胰腺炎(acute pancreatitis,AP)是一种临床上常见的急腹症,严重程度不一,可分为轻度 AP 患者和重度 AP 患者,其中重度胰腺炎可导致患者死亡,需密切关注[1]。目前,对胰腺炎的诊断主要是临床症状结合 CT 影像及淀粉酶脂肪酶,病情严重程度的评价主要应用急性病理生理学和长期健康评价(APACHE)Ⅱ 评分和 Ranson 评分系统,操作繁琐,因此,寻找一种新的早期、客观指标对急性胰腺炎患者的病情评估及指导合理治疗具有重大意义。近年来,研究者对临床上常用的指标如 C 反应蛋白(CRP)、D－二聚体、D－乳酸、纤维蛋白原、白细胞计数、红细胞分布宽度等做过相关的研究并取得一定的成果,但依旧不能高度准确地预测急性胰腺炎的严重程度及患者的预后情况[2~5]。血清淀粉样蛋白 A(serum amyloid A,SAA)是一种急性期反应蛋白,具有诊断及鉴别诊断炎症和脓毒症的作用;中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophiho－lymphocyte rate,NLR)与炎症的病情严重程度存在一定的相关性;降钙素原(procalcitonin,PCT)是评价感染的指标,在诊断细菌感染和败血症中具有重要意义。本研究对急性胰腺炎患者 NLR、SAA 及 PCT 水平与病情严重程度的相关性进行了研究,探讨其对急性胰腺炎患者病情轻重的预测价值。

资料与方法

1. 临床资料:选取 2017 年 7 月～2018 年 12 月武

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81272740)

作者单位:430060　武汉大学人民医院普外科

通讯作者:汤志刚,教授,主任医师,博士生导师,电子信箱:Tzg7031@163.com

汉大学人民医院收治的急性胰腺炎患者217例，诊断标准：以下3项符合两项者即确诊：①具有AP特征性的腹痛；②血清淀粉酶或脂肪酶≥正常值上限3倍；③AP特征性的腹部超声、增强CT或MRI表现。排除标准：①距离入院时间≥48h；②慢性胰腺炎急性发作者；③有恶性肿瘤病史者；④合并严重肝脏、肾脏、心脏等脏器功能障碍性疾病，合并糖尿病、免疫系统疾病及结缔组织；⑤临床资料不全者。AP病因：①胆源性：腹部B超或CT显示胆道系统结石，且无大量饮酒、高脂血症病史；②酒精性：每日酒精摄入量>50g，持续2年以上，或者发病前曾有大量饮酒病史；③脂源性：血清TG>5.65mmol/L并且排除AP的其他致病因素；④特发性：除上述3种原因以外的其他类型AP患者。

患者在入院后进行Ranson与APACHEⅡ评分，Ranson评分<3分者为轻症AP组，≥3分为重症AP组。轻症AP患者122例，其中男性74例，女性48例，患者年龄在14~88岁，平均年龄49.84±15.96岁，重症AP患者95例，其中男性58例，女性37例，患者年龄在18~86岁，平均年龄53.09±16.89岁。APACHE Ⅱ评分<8分者为轻症AP组，≥8分为重症AP组。轻症AP患者121例，其中男性74例，女性47例，患者年龄在14~88岁，平均年龄50.07±16.12岁，重症AP患者96例，其中男性58例，女性38例，患者年龄18~86岁，平均年龄52.78±16.73岁。

2. 方法：所有患者于入院后次日8时空腹采血，送至检验科查血常规、生化、SAA及PCT等，通过对患者大病例、检查检验结果的回顾，完整收集217例病例资料及数据，并进行病情严重程度评分。

3. 统计学方法：数据采用SPSS 20.0统计学软件对数据进行统计分析，用*Kolmogorov-Smirnov*法进行正态性检验，采用*Levene*检验进行方差齐性分析。计量资料符合正态分布、方差齐，采用均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，采用*t*检验，不符合正态分布以M(P25, P75)表示，采用*Mann-Whitney U*检验。计数资料采用χ^2检验，相关性分析采用*Spearman*相关分析，以$P<0.05$为差异有统计学意义。

结　　果

1. 217例急性胰腺炎患者的病因：其中，胆源性AP患者最多，有94例(43.3%)，其中男性49例(52.1%)，女性45例(47.9%)，患者平均年龄59.02±15.14岁；脂源性AP患者次之，有56例(25.6%)，其中，男性42例(75%)，女性14例(25%)，患者平均年龄41.21±10.59岁；酒精性AP患者33例(12.5%)，其中男性31例(93.9%)，女性2例(6.1%)，平均年龄48.12±15.34岁；特发性AP患者34例(15.6%)，其中男性10例，女性24例。

2. APACHEⅡ评分系统下不同病情严重程度患者血清NLR、SAA及PCT的比较：根据此评分，重症AP患者血清NLR、SAA及PCT水平高于轻症AP患者，差异有统计学意义($P<0.05$)，详见表1。

3. Ranson评分系统下不同病情严重程度患者血清NLR、SAA及PCT的比较：根据此评分，重症AP患者NLR、SAA及PCT水平高于轻症AP患者，差异有统计学意义($P<0.05$)，详见表2。

表1　按照APACHEⅡ评分分组不同病情严重程度AP患者NLR、SAA及CRP比较[M(P25, P75)]

组别	*n*	NLR	SAA(mg/L)	PCT(ng/L)
急性轻症胰腺炎组	121	5.61(3.31, 9.26)	24.68(5.00, 120.09)	0.10(0.05, 0.21)
急性重症胰腺炎组	96	13.18(9.23, 20.43)	200.00(191.29, 200.00)	2.52(1.00, 7.81)
标准化检验统计值		8.85	9.51	11.46
P		0.00	0.00	0.00

表2　按照Ranson评分分组不同病情严重程度AP患者NLR、SAA及CRP比较[M(P25, P75)]

组别	*n*	NLR	SAA(mg/L)	PCT(ng/L)
急性轻症胰腺炎组	122	5.60(3.31, 8.89)	24.99(5.00, 118.33)	0.10(0.05, 0.21)
急性重症胰腺炎组	95	13.66(9.79, 20.50)	200.00(197.60, 200.00)	2.55(1.15, 7.85)
标准化检验统计量		9.46	9.61	11.84
P		0.00	0.00	0.00

4. 急性胰腺炎患者NLR、SAA及PCT与病情严重程度的相关性分析：*Spearman*相关分析，急性胰腺炎患者血清NLR、SAA及PCT水平与病情严重程度的Ranson与APACHEⅡ评分间呈正相关(APACHEⅡ：$r=$

0.60、r = 0.65、r = 0.78；Ranson 评分：r = 0.64、r = 0.65、r = 0.61，P < 0.05），NLR 与 SAA 及 PCT 间呈正相关（r = 0.55、r = 0.62，P < 0.05），SAA 与 PCT 间呈正相关（r = 0.71，P < 0.05）。

讨　论

急性胰腺炎是一种预后大相径庭的炎症性疾病，轻症患者仅表现为间断或持续性上腹痛，并向腰背部放射，给予禁食、禁水、抑酸抑酶、护肝护胃等治疗后，症状好转，预后良好，重症患者发生胰腺大面积坏死，继发感染，导致多器官功能衰竭和感染性休克，甚至死亡。急性胰腺炎的病因主要是胆管疾病和高脂血症，还可能与酗酒、经内镜逆行性胰胆管造影（ERCP）术、药物、病毒感染、代谢紊乱及腹部损伤等有关，回顾 217 例 AP 患者的病史，明确病因，发现胆源性胰腺炎患者占 43.3%，脂源性和酒精性胰腺炎患者分别占 25.6% 和 12.5%，其他原因统称为特发性，占 15.6%，这与既往研究一致[6]。就胆道系统问题，如胆囊结石、胆管梗阻，无临床症状，一般不予处理，定期复查即可，一旦出现反复性剧烈腹痛，面部黄染等症状，多主张外科干预，腹腔镜切除胆囊，ERCP 术解除梗阻，而对脂源性和酒精性胰腺炎患者而言，男性明显多于女性，与患者的饮食习惯有关，应严格控制饮食，必要时口服药物治疗。无论何种原因引起的 AP 患者，只要明确其病因，治疗效果尚可。

目前，胰腺炎的分类主要根据 2012 年的亚特兰大标准，可分为轻度、中重度、重度急性胰腺炎 3 大类[7]。但此标准无法在疾病的早期加以分类，临床上，患者入院时的病情指导个体化治疗方案，并影响患者的预后，因此，临床医生多采用不同的评分系统评估患者入院时的状态，其中，最常用的是 APACHE Ⅱ评分和 Ranson 评分，但它们也同样存在不足，前者操作复杂，并发症未考虑；后者需入院 48h 后才能完成评估[8]。而近几十年来，越来越多的血清学指标应用于临床，指导诊疗及判断预后，相关研究者进行了大量研究，试图发现早期、灵敏、准确、简单的指标判断急性胰腺炎患者的病情严重程度。

研究表明，NLR 与急性胰腺炎的严重程度具有相关性，并影响其预后。血常规是患者入院的常规检查之一，简单便捷，白细胞在炎症发生过程中发挥重要作用，在炎症部位大量聚集并产生炎性介质加重组织损伤，但其在个体间存在差异，且易受到运动及精神状态的影响作为评估指标效果欠佳[9]。而 NLR 充分考虑白细胞的两个组成部分（中性粒细胞和淋巴细胞），邵国建等[10]研究发现，急性胰腺炎发生时，中性粒细胞与淋巴细胞是对立互补的成分，一升一降，故将其比值作为全新指标可消除个体差异带来的影响，在白细胞总数无明显升高的急性胰腺炎患者病情评估中具有重大意义。本研究通过两种不同的评分系统分组比较轻症急性胰腺炎和重症急性胰腺炎患者血常规 NLR，发现重症组明显比轻症组高，差异有统计学意义。

SAA 是一种急性期蛋白，由大量的载脂蛋白构成，影响胆固醇的代谢。它在感染性疾病、炎性疾病等方面都有不同程度的增高，炎症发生的 24h 内，浓度即显著升高，可达到正常值的 1000 倍，与急性反应蛋白（CRP）不同，SAA 在轻症和重症的 AP 患者中差异明显[11]。本研究发现重症 AP 组 SAA 水平比轻症 AP 组高［APACHE Ⅱ：200（191.29，200.00）mg/L vs 24.68（5.00，120.09）mg/L；Ranson：200（197.60，200.00）mg/L vs 24.99（5.00，118.33）mg/L，P < 0.05］。其结果与临界值为 418mg/L 不全一致[12]，是因为笔者医院的 SAA 检验水平有限，只能达到 200mg/L 的上限，且分组标准不同，但结论一致，SAA 也可作为判断 AP 患者病情严重程度的指标之一。

降钙素原（PCT）是降钙素的前体，由甲状腺、肝细胞和周围的单核－吞噬细胞释放，其血清浓度与有无细菌、真菌感染及脓毒症有关，与 CRP 比较，PCT 在区分细菌感染性和非感染性炎症原因方面更敏感（88% vs 75%）和特异性（81% vs 67%）[13]。PCT 在预测 AP 病情严重程度方面的作用相关研究者进行了研究，结果有所不同，一方面，PCT 在轻度 AP 和重度 AP 中存在显著差异，在出现症状的 36h 内，PCT 水平为 0.5ng/L 或以上时，对重度 AP 的敏感度为 81%，特异性为 86%[12]。Bezmarevic 等[14]最近的一项研究证实了这些结果。另一方面，Modrau 等[15]对 75 例患者进行了研究，发现 PCT 的意义有限，而 48h 后 CRP 水平、APACHE Ⅱ和 Ranson 评分系统判断 AP 病情严重程度比 PCT 水平更为准确。本研究的结果符合前者，临床上一旦选择 > 0.5ng/ml 作为阈值，PCT 水平就成为预测 AP 严重程度的一个重要指标。

综上所述，血清学指标 NLR、SAA 及 PCT 在评估 AP 患者病情严重程度方面具有重要作用，并与患者的严重程度评分系统（APACHE Ⅱ、Ranson 评分）密切相关。

参考文献

1　王春友，杨明.《急性胰腺炎诊治指南（2014）》解读——急性胰腺

炎外科诊治现状与进展[J]. 中国实用外科杂志, 2015,35(1):8-10
2 王学新,聂晓辉,田亚兰,等. 血清降钙素原和C反应蛋白联合检测在急性胰腺炎危重度的早期评估及治疗的价值[J]. 肝胆外科杂志, 2015,23(6):448-450
3 虎青梅,牛春燕. D-二聚体、纤维蛋白原、外周血白细胞计数联合检测对急性胰腺炎严重程度的预测价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2017,33(8):1522-1526
4 罗大林,杭锦玲,李丹. 急性胰腺炎患者PCT、D-乳酸及CRP与病情严重程度的相关性研究[J]. 当代医学, 2019,25(4):93-95
5 汪俏妹,罗明武,肖冰. 红细胞分布宽度评估急性胰腺炎严重程度的价值[J]. 南方医科大学学报, 2017,37(7):993-996
6 吴莹, 高欣, 张俊君,等. 417例急性胰腺炎患者的病因及临床特点分析[J]. 华南国防医学杂志, 2018, 32(8):31-34
7 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,等. 中国急性胰腺炎诊治指南(2013,上海)[J]. 中华胰腺病杂志, 2013, 13(2):73-78
8 Yeung YP, Lam BY, Yip AW. APACHE system is better than Ranson system in the prediction of severity of acute pancreatitis[J]. Hepatobil Pancreat Dis Int, 2006, 5(2):294-299
9 赖其伟,雷小平,钟佩怡,等. C反应蛋白定量与中性粒细胞比值、白细胞计数联合测定在细菌感染炎症诊断中的应用[J]. 中国医学创新, 2011,8(34):8-10
10 邵国建,王雷,刘琦,等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值在急性胰腺炎并发急性肾损伤患者病情诊断中的价值[J]. 中华胰腺病杂志, 2016, 16(3):181-184
11 Mayer JM, Raraty M, Slavin J, *et al*. Serum amyloid A is a better early predictor of severity than C-reactive protein in acute pancreatitis[J]. Bri J Surg, 2002, 89(2):163-171
12 Staubli SM, Oertli D, Nebiker CA. Laboratory markers predicting severity of acute pancreatitis[J]. CRC Crit Rev Clin Lab Scie, 2015, 52(6):273-283
13 Mofidi R, Suttie SA, Patil PV, *et al*. The value of procalcitonin at predicting the severity of acute pancreatitis and development of infected pancreatic necrosis: systematic review[J]. Surgery, 2009, 146(1):72-81
14 Bezmarevic M, Mirkovic D, Soldatovic I, *et al*. Correlation between procalcitonin and intra-abdominal pressure and their role in prediction of the severity of acute pancreatitis[J]. Pancreatology, 2012, 12(4):337-343
15 Modrau IS, Floyd AK, Thorlacius-Ussing O. The clinical value of procalcitonin in early assessment of acute pancreatitis[J]. Am J Gastroenterol, 2005, 100(7):1593-1597

(收稿日期:2019-04-23)
(修回日期:2019-04-26)

紫草素抗雌激素对人乳腺癌MCF-7细胞周期蛋白D1表达的影响

杨　阳　高文雅　陶仕英　牛建昭　赵丕文　王燕霞　饶晨晨　杨　蕾

摘　要　目的　探讨紫草素(shikonin,SK)在雌激素作用下对人乳腺癌MCF-7细胞周期蛋白(cyclin D1)表达的影响。**方法**　体外培养人乳腺癌MCF-7细胞,不同浓度的紫草素及在雌激素干预下作用于细胞后,通过免疫组织化学技术、Western blot法检测cyclin D1蛋白的表达变化。**结果**　与空白对照组比较,雌二醇组cyclin D1表达量显著增多,SK各组表达含量显著降低,且cyclin D1蛋白表达量随SK浓度升高逐渐被抑制($P<0.05$);雌二醇干预后,SK对cyclin D1蛋白量的表达同样具有抑制作用($P<0.05$)。**结论**　SK能降低MCF-7细胞中cyclin D1蛋白水平表达,具有浓度依赖性,并且对雌激素上调cyclin D1表达具有明显的抑制作用。

关键词　紫草素　雌激素　人乳腺癌MCF-7细胞　细胞周期蛋白D1
中图分类号　R285.5　　**文献标识码**　A　　**DOI**　10.11969/j.issn.1673-548X.2020.02.008

Effects of Shikonin Against Estrogen on the Expression of Cyclin D1 of MCF-7 Cells in Human Breast Cancer. *Yang Yang, Gao Wenya, Tao Shiying, et al. School of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China*

Abstract　Objective　To investigate the effect of shikonin(SK) on the expression of cyclin D1 of MCF-7 cells in human breast cancer under the action of estrogen. **Methods**　MCF-7 cells were cultured in vitro, and the expression of cyclin D1 was detected by im-

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81273887,81673764);北京中医药大学科研发展基金资助项目(2017-ZXFZJJ-005)
作者单位:100029　北京中医药大学中医学院(杨阳、高文雅、陶仕英、牛建昭、饶晨晨),生命科学学院(赵丕文);100700　北京中医药大学东直门医院妇科(王燕霞);100078　北京中医药大学东方医院(杨蕾)
通讯作者:陶仕英,副教授,电子信箱:taoshiying1970@163.com