

• 综 述 •

急性胰腺炎危险程度相关评估指标的研究进展

李增志 综述, 刘长安[△] 审核

(重庆医科大学附属第二医院肝胆外科 400010)

关键词: 生化学标记; 胰腺炎; 研究

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2011.11.029

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2011)11-1207-03

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是常见急腹症之一, 20%~30%的患者临床经过凶险, 总体死亡率达 5%~10%。AP 分为轻症急性胰腺炎(mild acute pancreatitis, MAP)和重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP), 其中后者常引起严重的全身或局部并发症, 病死率高达 10%~30%^[1]。《美国急性胰腺炎临床指南》指出: AP 患者入院后 48 h 内的早期重症预测因子包括 Ranson 评分和 APACHE II 评分^[2]。但以上 2 个评分系统相关检测项目较多、价格昂贵、操作繁琐, 不利于临床实施。随着对 AP 危险程度及预后评估研究的深入, 部分易于检测的指标逐渐用于 AP 危险程度评估, 本文现就部分评估指标的研究进展进行综述。

1 C 反应蛋白(C reactive protein, CRP)

在机体存在组织损伤或器官炎症时, 单核-巨噬细胞释放白介素(interleukin, IL)-6、IL-8 和肿瘤坏死因子, 刺激肝脏细胞合成急性时相反应蛋白, 其中 CRP 升高最为显著^[3]。康惠东^[4]的研究表明, AP 患者 CRP 浓度升高, SAP 患者 CRP 浓度高于 MAP 患者, 且 CRP 浓度与 AP 病情轻重呈正相关。《中国急性胰腺炎诊治指南(草案)》以 CRP 150 mg/L 作为区分 MAP 和 SAP 的临界值。但 CRP 用于 AP 诊断及病情评估仍存在缺陷。徐德亮等^[5]的研究发现, CRP 浓度峰值出现在 AP 患者症状发作后的第 3 天, 即在达到峰值之前的 3 d 之内, CRP 测量值可能并未达到或超过 SAP 的判定临界值, 有可能延误早期患者的病情评估和及时治疗; CRP 是非特异性炎症急性时相反应蛋白, 胰腺炎、胆管炎、肺炎等多种急性反应性疾病均有可能引起 CRP 的升高^[6]。

2 降钙素原(procalcitonin, PCT)

血钙下降或细菌感染能诱导降钙素相关肽的表达。作为降钙素的前体, PCT 能直接诱导腹膜血管扩张和体液渗出, 是反映炎症反应过程的指标。刘威等^[7]的研究表明, SAP 和 MAP 患者入院时, 其 PCT 浓度差异有统计学意义, 提示在患者入院时检测 PCT 可能有助于初步判定 AP 严重程度。以发光免疫测定技术检测 PCT 具有灵敏度高、准确度高、操作简便、可进行动态监测等优点, 因此, PCT 的检测在临床应用中较为广泛。但赵晓海^[8]认为, 由于健康者血钙水平可能随年龄增长而下降, 导致 PCT 检测受年龄影响较大, 因此只能用于 AP 的诊断, 不能反映病情严重程度。

3 胰蛋白酶原活化肽(trypsinogen activation peptide, TAP)

胰蛋白酶原经组织蛋白酶 B 水解 N 端 10 个氨基酸而活化为胰蛋白酶, 同时生成的 N 端短肽即 TAP, 并直接被释放进入腹腔、血液及尿液中; TAP 仅由胰腺产生, 具有高度的组织器官特异性; TAP 峰值出现较早, 在腹痛 12 h 时即达峰值, 其浓度

与病情严重程度呈正相关^[9]。侯文会等^[10]的研究表明, 与健康者相比, AP 患者的 TAP 水平明显升高, 在 SAP 和 MAP 患者间的差异也有统计学意义, 提示可将 TAP 作为预测 SAP 的重要指标。用于 TAP 检测的酶联免疫吸附实验的开展和普及进一步促进了 TAP 的临床应用。

4 血细胞比容(hematocrit, HCT)

王晨和王昌明^[11]的回顾性分析表明, MAP 与 SAP 患者 HCT 检测结果比较, 差异有统计学意义, 早期 HCT 检测对 SAP 诊断的敏感性和特异性分别是 62.2% 和 76.5%, 阳性预测值和阴性预测值分别是 50.1% 和 84.2%, 表明 HCT 可作为早期预测 SAP 的有效、简便、经济的指标, HCT 不升高者发生 SAP 的可能性较小。有研究也表明, MAP 患者与健康者间、SAP 与 MAP 患者间 HCT 检测结果比较, 差异有统计学意义; 以 Logistic 回归分析确定 SAP、MAP 的 HCT 临界值, 提出入院时 HCT ≥ 48.0% 可作为早期预测 SAP 的诊断标准^[12]。Gan 和 Romagnuolo^[13]的研究也认为早期 HCT 检测是简单、有效的预测 SAP 的指标。但有学者认为以 HCT 预测疾病严重程度存在局限性, 仅 HCT 高于 44% 可作为提示胰腺坏死的明确危险因素^[14]。

5 血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)

胡杨等^[15]的对比研究发现, SAP 与 MAP 患者间 BUN 检测结果差异有统计学意义; 将 Ranson 与 APACHE II 评分中单项 AP 早期预后指标进行比较, BUN 比其他指标更敏感, 早期评估预后的价值更大; 入院 48 h 内的 BUN 动态观察对 SAP 的诊断敏感性高于 Ranson 评分, 特异性高于 APACHE II 评分; AP 患者入院 24 h 内的 BUN 值与住院时间呈正相关。表明 AP 患者入院 48 h 内 BUN 的变化趋势可预测 SAP 的发生。BUN 作为对 AP 早期重症转化有预测意义的独立指标, 在入院 48 h 内监测 AP 患者 BUN 水平, 如 BUN < 6.52 mmol/L 或每日增值小于 0.75 mmol/L, 可暂不考虑 SAP 可能, 反之则需按 SAP 对患者进行处理。Wu 等^[16]对 AP 患者早期 BUN 变化水平与死亡率关系的研究表明, 入院 2 d 内 BUN 平均水平在死亡组持续升高。

6 D-二聚体(D-Dimer, D-D)

患者罹患 AP 时, 胰酶的释放和活化可能伴随某些激肽和毒性物质的释放, 影响微血管功能和凝血机制, 造成循环系统出现高凝状态和继发性纤溶亢进。D-D 作为高凝状态和纤溶亢进的分子标志物, 患者体内 D-D 水平升高可促进局部炎症细胞, 特别是单核细胞合成并释放某些细胞因子, 如白细胞介素(interleukin, IL)-1、IL-2, 加剧胰腺微循环障碍, 导致病情恶化。因此, D-D 与 AP 的病情发展密切相关。许进雄^[17]的对照

[△] 通讯作者, E-mail: zengzhi198762@yahoo.com.cn.

研究表明, SAP 和 MAP 患者的 D-D 水平均高于健康者, SAP 与 MAP 患者 D-D 水平的差异也有统计学意义。表明 D-D 和 AP 的病情严重程度呈正相关, 可用于判断其严重程度。郭明春和盛和振^[18]的研究亦证明, D-D 与 AP 病情严重程度呈正相关, D-D 水平越高, 患者病情越重。

7 IL-6

IL-6 主要由单核-巨噬细胞合成, 是 1 种重要的急性反应期炎症介质, 能诱导急性时相反应蛋白的合成, 其中以纤维蛋白原和 CRP 为主。IL-6 作为肝脏合成 CRP 的主要诱导物之一, 其峰值的出现早于 CRP。血清 IL-6 的水平和持续时间可反映 AP 的严重程度。柴虎林等^[19]研究表明, 血清 IL-6 在 SAP 发病的第 7 天左右升高最明显, 在发病的第 14 天左右(进行系统治疗、病情得到改善)血清 IL-6 仍高于健康者。提示 IL-6 可作为判断 AP 病情程度和评估预后的指标。有研究表明, 在 AP 发生 24 h 时, IL-6 对预测 AP 严重程度的敏感性为 89%~100%, 准确性为 90%。

8 三酰甘油(triglyceride, TG)

张奕乘等^[20]的回顾性分析表明, AP 患者 TG 水平高于非 AP 患者, SAP 患者 TG 水平高于 MAP 患者, TG 水平与 AP 严重程度呈正相关, 而总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇在各组间的差异无统计学意义。提示 TG 可作为预测、评估 AP 严重程度的指标之一。高三酰甘油血症诱发和加重 AP 的机制较为复杂, 可能与以下因素有关: (1) TG 的代谢产物游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)与脂质颗粒聚集, 使胰腺血管栓塞而损伤胰腺腺泡细胞和毛细血管内皮细胞, 导致微循环障碍, 引起胰腺缺血缺氧。(2) TG 分解产物 FFA 增多, 易诱发酸中毒, 使胰蛋白酶原迅速激活, 导致胰腺腺泡细胞的自身消化, 加重 AP 病情。(3) 患者血液流变学异常, 血液黏稠度增高, 血小板被激活并释放具有强烈缩血管作用的血栓素 A₂ (thromboxane A₂, TXA₂), 导致 TXA₂ 和前列素 I₂ 平衡失调, 从而加重 AP 病情。韩振平与杨文东^[21]的研究表明, SAP 及 MAP 患者血清 TG 水平差异明显, 差异有统计学意义。提示 AP 患者病情严重程度与 TG 水平呈正相关。

9 多形核粒细胞弹性蛋白酶(polymorphonuclear elastase, PMNE)

PMNE 是多形核粒细胞被激活后释放的活性水解酶, 可降解细胞外基质, 直接损伤胰腺腺泡细胞, 因此 PMNE 适用于临床早期准确预测 AP 严重程度。有研究表明, SAP 患者发病 12 h 后血清 PMNE 水平显著升高, 超过 300 μg/L 时诊断 SAP 的准确性达 81%~98%^[22]。另有研究表明, PMNE 可早期诊断 AP, 诊断 SAP 的敏感度、特异性、阳性预测值和阴性预测值分别为 92%、91%、78% 和 96%^[23]。随着快速自动化免疫分析方法的建立, PMNE 在预测 AP 严重程度方面的应用日趋广泛。

10 羧基肽酶 B 激活肽(carboxypeptidase B activation peptide, CAPAP)

CAPAP 是在酶原裂解成活性酶过程中产生的含量最多的活性肽, 其血、尿浓度非常稳定。CAPAP 不能用于 AP 的诊断, 因为在多数轻度发作的 AP 患者体内无法检出。但在评估 AP 严重程度方面, 其敏感性及特异性均较高。Sáez 等^[24]评价了以 AP 患者住院 24 h 时的尿 CAPAP 水平对 AP 严重性的

预测价值, 研究表明其敏感性和特异性分别为 89% 和 81%。Hilal 等^[25]对 AP 患者入院 5 d 内的血清学指标及 APACHE II 评分进行了检测和分析, 结果表明尿 CAPAP 水平能在 AP 早期较好地预测疾病严重程度。

11 小 结

AP 是既有局部病变又有全身反应的复杂、多变的病理生理过程。因此, 及时、准确地评估其危险程度, 对于临床采取有效的治疗和处理措施有极其重要的指导意义。理想的评估 AP 危险程度的指标应具有以下特点: 早期预测病程; 及时评估危险程度; 检测方法操作简单, 无侵袭性操作, 具有良好的重复性; 适用于临床开展。目前仍没有任何单项预测指标可用于 AP 危险程度的准确评估。单一指标检测能提示评估和预测的方向, 但不能据此妄下结论, 需要联合应用多种不同指标, 结合患者病史、临床症状及体征综合评估。其他相关指标, 如脂肪酶、淀粉酶、胰腺相关性蛋白、羧基肽酶原-B、胰蛋白酶原 2 等在预测 AP 危险程度方面的应用还有待进一步研究。

参考文献

- [1] 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组. 中国急性胰腺炎诊治指南(草案)[J]. 中华内科杂志, 2004, 43(3): 236-238.
- [2] 廖家智, 王家骥. 美国急性胰腺炎临床指南(诊断部分)[J]. 临床内科杂志, 2007, 24(2): 136.
- [3] 刘占举, 牛虹, 柯楠. 英国急性胰腺炎诊治指南[J]. 医学与哲学, 2005, 26(10): 64-66.
- [4] 康惠东. C 反应蛋白测定在急性胰腺炎诊断中的临床应用体会[J]. 内蒙古医学杂志, 2010, 42(7): 820-821.
- [5] 徐德亮, 孟钰, 李金来. 联合检测血清黏附分子及 C 反应蛋白在急性胰腺炎中的应用[J]. 国际消化病杂志, 2010, 30(2): 115-118.
- [6] 周金君, 杨大明. 急性胰腺炎诊疗进展[J]. 交通医学, 2007, 21(4): 368-371.
- [7] 刘威, 钱俊甫, 佘红晓, 等. 血清降钙素原动态监测在急性胰腺炎早期严重度评估中的价值[J]. 中国实用医学, 2010, 5(14): 27-28.
- [8] 赵晓海. 重症急性胰腺炎早期预后相关因素分析[J]. 实用医学杂志, 2008, 24(9): 1516-1518.
- [9] 廖海燕, 敖必蓉, 鲍依稀. 急性胰腺炎的实验诊断指标及其临床应用[J]. 国际检验医学杂志, 2007, 28(7): 628-629.
- [10] 侯文会, 胡建立, 田子卿. TAP 和 C 反应蛋白在急性胰腺炎早期诊断和预后评估中的价值[J]. 检验医学与临床, 2010, 7(7): 600-601, 603.
- [11] 王晨, 王昌明. 早期红细胞压积对重症急性胰腺炎预测价值[J]. 现代实用医学, 2008, 20(9): 719-721.
- [12] 庄彦章, 陈殿远. 急性胰腺炎转归与红细胞压积的相关性[J]. 临床医学, 2008, 28(2): 65-66.
- [13] Gan SI, Romagnuolo J. Admission hematocrit: a simple, useful and early predictor of severe pancreatitis[J]. Dig Dis Sci, 2004, 49(11/12): 1946-1952.
- [14] Whitcomb DC. Acute pancreatitis[J]. N Engl J Med, 2006, 354(20): 2142-2150.
- [15] 胡杨, 杨锦林, 王一平, 等. 早期尿素氮检测对重症急性胰腺炎诊断的意义[J]. 南昌大学学报: 医学版, 2010, 50(1): 87-90.
- [16] Wu BU, Johannes RS, Sun X, et al. Early changes in blood urea nitrogen predict mortality in acute pancreatitis[J]. Gastroenterology, 2009, 137(1): 129-135.
- [17] 许进雄. 急性胰腺炎患者血浆 D-二聚体变化与病情严重程度的相关分析[J]. 现代医学, 2009, 9(8): 27-28.

- [18] 郭明春, 盛和振. 急性胰腺炎患者血浆钙离子及 D-二聚体的变化与病情相关性[J]. 临床医学, 2009, 29(7): 88-89.
- [19] 柴虎林, 王德强, 刘铁军. 监测血清 TNF- α 和 IL-6 水平在重症急性胰腺炎患者的变化及意义[J]. 中国现代医生, 2009, 47(34): 4-5.
- [20] 张奕乘, 黄胡萍, 孙娟, 等. 血清甘油三酯和白蛋白水平与急性胰腺炎严重程度的相关性研究[J]. 中国医学创新, 2010, 7(5): 12-14.
- [21] 韩振平, 杨文东. 急性胰腺炎患者血清三酰甘油水平变化及其临床价值[J]. 中国医学创新, 2009, 6(5): 28-29.
- [22] Riché FC, Cholley BP, Laisné MJ, et al. Inflammatory cytokines, C reactive protein, and procalcitonin as early predictors of necrosis infection in acute necrotizing pancreatitis[J]. Surgery, 2003, 133(3): 257-562.
- [23] Dominguez-Munoz JE, Villanueva A, Larino J, et al. Accuracy of plasma levels of polymorphonuclear elastase as early prognostic marker of acute pancreatitis in routine clinical conditions[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2006, 18(1): 79-83.
- [24] Sáez J, Martínez J, Trigo C, et al. A comparative study of the activation peptide of carboxypeptidase B and trypsinogen as early predictors of the severity of acute pancreatitis[J]. Pancreas 2004, 29(1): e9-14.
- [25] Hilal MA, Ung CT, Westlake S, et al. Carboxypeptidase-B activation peptide, a marker of pancreatic acinar injury, but not L-selectin, a marker of neutrophil activation, predicts severity of acute pancreatitis[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2007, 22(3): 349-354.

(收稿日期: 2011-03-05)

• 综 述 •

输血相关性急性肺损伤的研究进展

李俊祺 综述, 赵树铭[△] 审校

(第三军医大学西南医院输血科, 重庆 400038)

关键词: 输血; 呼吸窘迫综合征; 中性粒细胞

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2011. 11. 030

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2011)11-1209-03

随着血液采集、血制品制备过程中消毒灭菌技术的提高和操作规范的不断完善, 多数输血相关并发症已得到了较满意的控制^[1]。但免疫相关输血并发症问题日益突出, 输血相关性急性肺损伤(transfusion-related acute lung injury, TRALI)就是其中之一。TRALI 是发生于输血期间或输血后的并发症, 以急性缺氧和非心源性肺水肿为特点, 因致死率高而越来越受到重视^[2-5]。本文从 TRALI 的病理生理学机制入手, 分析、评价 TRALI 发病因素以及防范措施, 以减少 TRALI 的发生, 从而实现安全、有效输血。

1 流行病学

20 世纪 50 年代即有 TRALI 病例相关报道, 但始终没有明确、统一的命名和诊断标准。1985 年 Mayo 医院有学者报道了相关的一系列病例后, 才将此输血并发症命名为 TRALI^[6-7]。输注各种血液成分均可能导致 TRALI, 以新鲜冰冻血浆(fresh frozen plasma, FFP)和浓缩血小板所致 TRALI 病例最多^[2, 5-9]。多数血液采集中心在制备 FFP 过程中没有完全去除血小板, 因此 FFP 中含有大量血小板碎片、各种内源性生长因子和其他血小板衍生物, 这些物质大部分能活化中性粒细胞、T 淋巴细胞, 参与天然免疫的调节^[8-10]。TRALI 占输血并发症的 1/5 000~1/1 333, 致死率为 5%~10%, 而重症监护病房 TRALI 发病率高达 8%。尸检报告证实, TRALI 致死患者肺组织存在广泛中性粒细胞浸润和肺泡水肿、透明膜形成, 与急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)一致^[11]。ARDS 的流行病学研究表明, 输血是导致 ARDS 的最常见因素, 因此输血后发生的 ARDS 类似病例可能均为 TRALI^[12]。

2 诊断与治疗

TRALI 是临床综合征, 并非单一病因引起的疾病, 且

TRALI 的诊断不以实验室检查结果为主要依据^[13-14]。美国国立心肺和血液研究所(national heart lung and blood institute, NHLBI) TRALI 工作组于 2005 年, 建议 TRALI 的诊断需满足下列条件: 排除心脏功能衰竭或循环负荷过重引起的低氧和双侧肺水肿; 输血后出现呼吸急促、紫绀、呼吸困难合并急性低氧血症, 伴有氧合指数小于或等于 300 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kPa), 胸片示双侧肺水肿(排除心源性肺水肿); 患者输血前无急性肺损伤(acute lung injury, ALI), ALI 症状和体征出现在输血期间或输血 6 h 以内^[14]。应注意与其他输血相关并发症(如循环过载、过敏性休克、细菌污染反应等), 以及心肌疾病或心脏瓣膜疾病(心源性)引起的肺水肿等疾病的鉴别诊断。

TRALI 的治疗应采取支持给氧和机械通气等方式, 包括呼吸支持, 对于轻度 TRALI 可给予吸氧(鼻塞或面罩), 对于重症 TRALI(出现严重低氧血症)需进行气管插管, 行机械通气, 约 70% 的患者需机械通气^[14]; 液体输注, 对液体容量不足的 TRALI 患者, 避免使用利尿剂, 因为利尿剂会加重低血容量, 引发低血压, 对于已出现低血压或病情恶化者, 需进行补液扩容治疗; 对液体容量过多者, 须予以利尿剂治疗。

3 发病机制

TRALI 的发病机制尚未完全清楚。一般认为供者血浆含有白细胞抗体, 包括针对 HLA-I、HLA-II 或中性粒细胞特异性抗原(特别是 HNA-3 α)的抗体是常见原因^[10]。ALI 的主要病理变化是肺微小血管通透性增加, 水肿液渗入肺间质, 从而引起肺弥散性功能障碍, 进而导致缺氧。Rao 等^[15]研究显示, 悬浮空白细胞红细胞可使肺微小血管的跨内皮细胞电离阻力(transendothelial electrical resistance, TER)降低, 增加内皮细胞间隙, 从而使内皮细胞通透性增加; FFP 也可降低 TER, 但

[△] 通讯作者, E-mail: shumingzhao@yahoo. com.