

• 论 著 •

急性胰腺炎患者血清钙结合蛋白 S100A12 的表达及其临床意义

徐冬梅, 童红娇

(泸州市中医医院外二科, 四川泸州 646000)

摘要:目的 分析血清钙结合蛋白 S100A12 表达水平与急性胰腺炎(AP)患者病情间的相关性,以期为临床 AP 病情判断提供简单可靠的手段。方法 选择 2015 年 1 月至 2016 年 1 月收治的 AP 患者 68 例,确诊后完善相关检查,采用修正后的 CT 严重指数(MCTSI)对其病情严重程度进行分级判定,所有患者均检测血清钙结合蛋白 S100A12。比较不同病情分级患者 S100A12 水平差异。根据不同病情程度患者的 S100A12 数据制作 ROC 曲线,将曲线拐点作为 S100A12 判断病情严重程度的临界值,以 MCTSI 判断结果为参照,计算 S100A12 判断 AP 患者病情分级的灵敏度、特异度和准确度,评价 S100A12 在判断胰腺炎病情的临床价值。结果 不同 MCTSI 分级的患者,其 S100A12 表达水平从 I 级至 III 级逐渐升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。ROC 曲线结果显示, I 级至 III 级 S100A12 临床限值分别为 26~80、81~260、 >260 ng/mL。S100A12 判断 I 级、II 级、III 级的灵敏度分别为 88.89%、94.12%、80.00%,特异度分别为 75.00%、94.12%、96.55%,准确度分别为 82.35%、94.12%、94.12%。结论 AP 患者血清钙结合蛋白 S100A12 对判断患者病情严重程度方面与 MCTSI 较为一致。

关键词:急性胰腺炎; 血清钙结合蛋白 S100A12; 病情严重程度; 判断价值

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.20.014

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)20-2837-03

Expression and clinical significance of serum calcium binding protein S100A12 in patients with acute pancreatitis

XU Dongmei, TONG Hongjiao

(Second Department of Surgery, Luzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Luzhou, Sichuan 646000, China)

Abstract: **Objective** To analyze the relationship between the level of serum calcium binding protein S100A12 and the severity of acute pancreatitis(AP), so as to provide a simple and reliable method for judging the severity of AP. **Methods** A total of 68 patients with AP from January 2015 to January 2016 in Luzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine were selected as objects in this study, and complete the examination after diagnosis, modified CT severity index(MCTSI) was used to grade the severity, serum calcium binding protein S100A12 were tested and compared in patients with different disease grading. The ROC curve of different severity patients were made. Judging the severity of critical value according to the S100A12 curve inflection point, basing on the judgment of MCTSI, the sensitivity, specificity and accuracy of S100A12 in grading condition of AP were calculated, then the value of S100A12 was evaluated. **Results** The level of S100A12 increased with MCTSI grade rising, there were significant differences in S100A12 level between different grades patients($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the clinical limits of grade I to III were 26—80, 81—260, >260 ng/mL respectively. The sensitivities accuracy of S100A12 judging grade I, grade II and grade III were 88.89%, 94.12%, 80.00%, the specificity were 75.00%, 94.12%, 96.55%, the accuracy were 82.35%, 94.12%, 94.12% respectively. **Conclusion** The serum calcium binding protein S100A12 estimates is consistent with MCTSI for judging the severity condition of AP.

Key words: acute pancreatitis; serum calcium binding protein S100A12; severity; judge value

急性胰腺炎(AP)系由胰酶原在胰腺内被激活后,对胰腺组织进行消化而形成的一种化学性炎症,是临床较为常见的一种急腹症,尤其是重症 AP,病情变化快,牵连受损脏器多,并发症多,病死率较高,如果并发感染其病死率更高^[1]。炎症程度是判断 AP 病情严重程度最为关键的指标,对患者病情评估、治疗方案选择及预后预估具有重要的指导意义^[2-3]。虽然指南中给出了判断胰腺炎炎症严重程度的一些方法,如 Balthazra CT 评分法、修正后的 CT 严重指数(MCTSI)评分法,但这些评价指标是基于具有 CT 设备和具备成熟 CT 检查技术的医院,对于目前技术人员及设备尚不完善的基层医院,这些评价指标的可操作性相对欠缺。目前采用生化指标、炎症指标、免疫蛋白等多种方法评价 AP 炎症严重程度的研究较多。这些研究指标集中在淀粉酶、胰蛋白酶原激活肽、C 反应蛋白、炎症指标等^[4]。这些指标共同特点是随着病情病程的发展而

变化,较难对不同病程的患者炎症程度做出准确判断^[5]。血清钙结合蛋白 S100A12 是近年来被广泛研究的介质蛋白,在临床诸多疾病中均呈现特异性的高表达,在炎症调节中发挥着重要作用。临床多项研究已证实 S100A12 在不同细胞种类、细胞周期及状态下呈选择性表达,与炎症反应进程联系非常紧密。基于此,本研究选择了不同病程的 AP 患者并对其血清钙结合蛋白 S100A12 的表达情况进行了分析,然后与 MCTSI 进行了比较,旨在探讨其在判断 AP 炎症严重程度中的价值,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 1 月至 2016 年 1 月本院收治的 AP 患者 68 例,男 46 例,女 22 例,年龄 21~58 岁,平均(51.2±2.5)岁。AP 分类:胆源性 48 例,非胆源性 20 例。

1.2 纳入、排除标准^[6]

1.2.1 纳入标准 (1)年龄 18~60 岁。(2)出现上腹特征性疼痛至就诊时间<4 h。(3)均符合 AP 诊断标准:出现特征性的 AP 腹痛;血清淀粉酶和脂肪酶高出正常范围上限值 3 倍以上;影像学检查有胰腺炎改变,符合上述 3 条中的任意 2 条即可诊断为 AP。(4)无急性和慢性心脑血管、肝、肾、肺病,无代谢及血液系统疾病,无尿毒症、菌血症、恶性肿瘤等严重疾病,无阿尔茨海默病、2 型糖尿病、风湿性疾病、川崎病。(5)患者了解参加此次研究的利弊,并愿意配合各项研究工作,签署知情同意书。

1.2.2 排除标准 (1)不符合上述纳入标准者。(2)未签署知情同意书者。

1.3 方法 纳入研究的患者被确诊为 AP 后,完善相关实验室及影像学检查,根据检查结果,采用 MCTSI 对其病情严重程度进行分级判定,所有患者均检测血清钙结合蛋白 S100A12,比较不同病情分级患者 S100A12 水平差异。根据不同病情程度患者的 S100A12 数据制作 ROC 曲线,将曲线拐点作为 S100A12 判断病情严重程度的临界值,以 MCTSI 判断结果为参照,计算 S100A12 判断 AP 患者病情分级的灵敏度、特异度和准确度,评价 S100A12 在判断胰腺炎病情的临床价值。

1.4 病情严重程度评价标准

1.4.1 MCTSI 根据 CT 检查结果,对胰腺炎性反应和坏死程度进行评分,两者评分之和作为判断 AP 严重程度的参数,MCTSI 分为 3 级:I 级,0~2 分;II 级,4~6 分;III 级,8~10 分。

1.4.2 血清钙结合蛋白 S100A12 表达 患者入组后,抽取空腹外周静脉血离心取上清液,存放于-20℃冰箱保存,每收集 30 份样品进行 1 次检测,采用免疫酶联法检测血清钙结合蛋白 S100A12,试剂盒购自美谷分子仪器(上海)有限公司,严格按照试剂盒说明书检测。

1.4.3 ROC 曲线确定 AP 分级临界值 根据 MCTSI 分级结果和血清钙结合蛋白 S100A12 检测数据,将患者按照分级结果分别制作血清钙结合蛋白 S100A12 的 ROC 曲线,按照曲线最左侧拐点确定不同分级 AP 的血清钙结合蛋白 S100A12 临界值。

1.4.4 血清钙结合蛋白 S100A12 分级方法 按照 ROC 曲线确定的临界值对所有患者的结果进行病情严重程度分级,在该临界值范围内的患者判为该分级阳性,否则为阴性。计算采用血清钙结合蛋白分级限值确定的敏感度、特异度和准确度。

1.5 质量控制 MCTSI 分级由 2 位 CT 年资超过 3 年的医师分别阅片,二人判断结果一致则出具 AP 分级报告,若二人判断结果不一致,则共同阅片,取得一致后的结果为报告结果。

1.6 统计学处理 对文中所得数据采用四格表计算血清钙结合蛋白 S100A12 对 AP 病情严重程度分级的敏感度、特异度及准确度。计算公式:敏感度: $a/(a+c)$, 灵敏度 = $d/(b+d)$, 准确度 = $(a+d)/(a+d)+(c+b)$ 。其中, a 表示血清钙结合蛋白 S100A12 分级阳性且 MCTSI 分级阳性, b 表示血清钙结合蛋白 S100A12 分级阴性但 MCTSI 分级阳性, c 表示血清钙结合蛋白 S100A12 分级阳性但 MCTSI 分级阴性, d 表示血清钙结合蛋白 S100A12 分级阴性且 MCTSI 分级阴性。

2 结 果

2.1 不同 MCTSI 分级 AP 患者血清钙结合蛋白 S100A12 水平比较 MCTSI 分级为 I 级、II 级、III 级的患者 S100A12 表

达水平逐渐升高,分别为(68±12)、(211±45)、(349±52) ng/mL,不同病情分级间 S100A12 水平差异有统计学意义($F=126.327, P=0.000$),II 级、III 级与 I 级比较,II 级与 III 级比较,差异也均有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 血清钙结合蛋白 S100A12 判断 AP 病情分级临界值 ROC 曲线结果显示, I 级 S100A12 临床限值为 26~80 ng/mL, II 级为 81~260 ng/mL, III 级为 >260 ng/mL。

2.3 MCTSI 和血清钙结合蛋白 S100A12 判断 AP 病情分级结果 根据 MCTSI,判断 68 例 AP 患者中,39 例为 I 级,19 例为 II 级,10 为 III 级,见表 1。

表 1 MCTSI 和血清钙结合蛋白 S100A12 判断 AP 病情分级结果(n)

S100A12 判断结果	MCTSI 判断结果		合计
	阳性	阴性	
I 级			
阳性	32	8	40
阴性	4	24	28
合计	36	32	68
II 级			
阳性	16	3	19
阴性	1	48	49
合计	17	51	68
III 级			
阳性	8	2	10
阴性	2	56	58
合计	10	58	68

2.3 血清钙结合蛋白 S100A12 病情分级灵敏度、特异度和准确度 见表 2。

表 2 血清钙结合蛋白 S100A12 病情分级灵敏度、特异度和准确度(%)

病情分级	灵敏度	特异度	准确度
I 级	88.89	75.00	82.35
II 级	94.12	94.12	94.12
III 级	80.00	96.55	94.12

3 讨 论

AP 患者的病情严重程度对患者治疗方案选择、病情评估及预后预测具有重要的临床意义。按照患者临床症状、实验室指标、影像学资料进行疾病严重程度预测的指数临床分析结果表明,轻度 AP 患者一般 1~2 周可以痊愈,病死率极低,中重症 AP 患者早期病死率较低,如果病情发展过程中出现感染,则病死率显著升高。重症 AP 早期病死率高达 30% 以上^[7],如果病情发展过程中出现感染,则病死率非常高。如何对 AP 患者的病情严重程度分级一直是困扰 AP 治疗的重要问题。目前临床多采用 Bathazar CT 指数或 MCTSI 结合 Marsheall 改良系统评分对患者病情进行分级,为临床治疗方案选择及预后评估提供参考^[8-9]。但这些评级指标大多需要较为完整的临床数据,尤其是影像学方面的数据。而且在判断分级过程中,对

医师的临床经验、影像学诊断经验要求较高,否则难以得到准确的诊断结果。因此,临床关于如何评价 AP 病情严重程度的研究一直没有停止过^[10]。如何找到准确度高、稳定性好的客观指标对 AP 患者的病情严重程度进行评价,是 AP 诊治过程中的难点^[11]。

器官功能衰竭和感染是 AP 患者死亡最为重要的原因。临床研究显示,AP 患者病情发展过程中,胰酶原在胰腺内被激活后,对胰腺组织进行消化的过程中,刺激中性粒细胞产生炎性介质,炎性介质进入体循环后导致全身炎症反应,进而损害多种脏器功能,导致脏器衰竭,进一步加重胰腺炎性反应,成为胰腺炎加重的重要过程^[12]。对中性粒细胞的渗出与活化过程进行动态监测,可以了解疾病发展进程,为判断疾病严重程度提供指示作用,达到指导临床治疗方案选择和对预后进行评估的作用^[13]。

钙结合蛋白 S100A12 是一种具有保守 EF 手性结构的小分子钙结合蛋白,其来源主要为中性粒细胞。中性粒细胞在受到刺激后的渗出与活化过程中,产生了大量的钙结合蛋白 S100A12,进一步促进了炎性反应,其促进炎性反应的机制为上调血管内皮细胞黏附分子表达,激活炎性细胞化学趋化和抗微生物作用。临床研究已证实,钙结合蛋白 S100A12 参与了炎症性肠病、风湿性疾病、心血管疾病、川崎病、神经退行性病变以及肿瘤等疾病的炎性反应过程^[14]。鉴于上述研究,近年来,关于钙结合蛋白 S100A12 在 AP 疾病发生发展中的作用引起了人们的重视。

本研究显示,AP 患者血清钙结合蛋白 S100A12 用于对病情严重程度的判断与 MCTSI 比较,较为一致。MCTSI 判断需要丰富的临床经验,而 S100A12 检测是通过数据判断,结果更为客观,对临床医师经验的要求不高,对基层医院而言有较高的临床价值。

参考文献

- [1] 张峰,詹银楚,姜仁鸦,等. S100A12 在重症急性胰腺炎治疗中的潜在作用[J]. 肝胆胰外科杂志,2015,27(2):111-115.
- [2] Zhao B, Chen Y, Sun WW, et al. Effect of S100A12 and soluble receptor for advanced glycation end products on the occurrence of severe acute pancreatitis[J]. J Dig Dis, 2016,17(7):475-482.
- [3] Feng Z, Yinchu Z, Yinsheng S, et al. Potential effects of calcium binding protein S100A12 on severity evaluation and curative effect of severe acute pancreatitis[J]. Inflammation, 2015, 38(1):290-297.
- [4] 姜仁鸦,詹银楚,方剑,等. 急性胰腺炎患者血清钙结合蛋白 A12 联合黏附分子检测的临床意义[J]. 中华实验外科杂志,2015,32(11):2666-2668.
- [5] 方剑,詹银楚,姜仁鸦,等. 人血清 S100A12 水平与急性胰腺炎严重程度的相关性研究[J]. 中华普通外科杂志,2016,31(7):585-589.
- [6] 姜仁鸦,詹银楚,方剑,等. 急性胰腺炎患者血清钙结合蛋白 S100A12 的表达及其临床意义[J]. 中华肝胆外科杂志,2016,22(3):184-187.
- [7] Jr F G, Tiszlavicz Z, Takács T, et al. Analysis of plasma levels and polymorphisms of S100A8/9 and S100A12 in patients with acute pancreatitis [J]. Pancreas, 2014, 43(3):485-487.
- [8] 韩良富,卞晓洁,郭艳霞,等. 内脏脂肪组织与急性胰腺炎严重程度的相关性分析[J]. 中国急救医学,2015(7):593-597.
- [9] Kusnierz-Cabala B, Gurda-Duda A, Panek J, et al. Serum fetuin A concentrations in patients with acute pancreatitis [J]. Clin Lab, 2010, 56(5/6):191-195.
- [10] 周天响,潘婷婷,刘嘉琳,等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值在亚特兰大新分类标准下预测急性胰腺炎严重程度的价值[J]. 上海交通大学学报(医学版),2016,36(7):1023-1028.
- [11] Kusnierz-Cabala B, Gurda-Duda A, Solnica B, et al. Serum matrix Gla protein concentrations in patients with mild and severe acute pancreatitis[J]. Clin Lab, 2011, 57(11/12):999-1006.
- [12] 吴禹岑,刘岩. 肾素-血管紧张素系统及核因子-κB 在急性胰腺炎中的共同作用[J]. 中华急诊医学杂志,2016,25(1):116-121.
- [13] 郑福利,张颖,王建,等. 血清 S100A6 检测对卵巢上皮性癌的诊断价值[J]. 现代检验医学杂志,2015,30(5):22-23.
- [14] 涂启敏,任丹. 血清 S100A2 及 S100A6 检测对非小细胞肺癌的诊断价值[J]. 肿瘤研究与临床,2016,28(10):664-668.
- [15] 孙利民. 960 例患者痰培养病原菌分布及细菌耐药性分析[J]. 中国实用医刊,2014,41(3):41-44.
- [16] 蔡雪莹,曾惠清,张孝斌,等. 2012—2015 年厦门地区下呼吸道标本分离细菌的分布和药物敏感性分析[J]. 中国感染与化疗杂志,2016,16(6):774-778.
- [17] 陈俊华,王小娟. 致 ICU 和非 ICU 患者下呼吸道感染肺炎克雷伯菌的耐药性[J]. 中国微生物学杂志,2016,28(1):79-82.

(收稿日期:2017-03-12 修回日期:2017-05-23)

(上接第 2836 页)

国临床研究,2015,28(2):249-250.

- [10] 彭红星,曾玉兰,杨荣时. 老年患者医院下呼吸道感染革兰阴性菌分布及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志,2014,13(7):1611-1613.
- [11] 孔繁荣,丁炜利,于红. 下呼吸道感染病原菌的分布及耐药性分析[J]. 医学理论与实践,2015,26(10):1279-1281.
- [12] 黄毅,涂强,汪华,等. 急性脑出血患者下呼吸道感染病原菌分布与耐药性研究[J]. 中华医院感染学杂志,2014,15(10):2375-2377.

(收稿日期:2017-04-02 修回日期:2017-06-27)