

• 论 著 •

重症胰腺炎继发脓毒症患者血清 eNAMPT、sPD-L1 的变化及临床预后意义*

冀乃喜¹, 崔云云¹, 李尚真¹, 王先奎¹, 刘景隆^{2△}

西宁市第二人民医院:1 重症医学科;2 老年病科, 青海西宁 810003

摘要:目的 研究重症胰腺炎(SAP)继发脓毒症患者血清细胞外尼克酰胺磷酸核糖转移酶(eNAMPT)、可溶性程序性死亡配体-1(sPD-L1)的表达及临床意义。方法 选择 2019 年 2 月至 2022 年 2 月该院收治的 92 例 SAP 患者作为 SAP 组,将其进一步分为脓毒症亚组(42 例)和非脓毒症亚组(50 例)。以 50 例轻中度胰腺炎患者为疾病对照组,另选择同期于该院体检的 50 例体检健康者为健康对照组。采用酶联免疫吸附试验检测血清 eNAMPT、sPD-L1 水平。采用 Pearson 相关分析进行相关性分析。采用多因素 Logistic 回归分析影响 SAP 继发脓毒症发生的因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 eNAMPT、sPD-L1 及联合对 SAP 继发脓毒症的预测价值。结果 SAP 组血清 eNAMPT、sPD-L1 水平高于疾病对照组和健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。脓毒症组 SAP 患者急性生理学与慢性健康状况评价 II (APACHE II)评分、序贯器官衰竭(SOFA)评分、白细胞计数、C 反应蛋白、胰腺坏死、全身炎症反应综合征、多器官功能衰竭、血清 eNAMPT、sPD-L1 高于非脓毒症组 SAP 患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。脓毒症 SAP 患者血清 eNAMPT、sPD-L1 与 APACHE II 评分、SOFA 评分呈正相关(均 $P<0.05$)。血清 eNAMPT、sPD-L1 是影响 SAP 患者继发脓毒症发生的独立危险因素。血清 eNAMPT、sPD-L1 联合对 SAP 患者继发脓毒症预测的曲线下面积(AUC)为 0.916(95%CI:0.868~0.947),大于单项指标检测的 0.846(95%CI:0.791~0.879)、0.830(95%CI:0.774~0.861),差异有统计学意义($Z=4.129, 4.885$, 均 $P<0.001$)。结论 SAP 继发脓症患者血清 eNAMPT、sPD-L1 升高,与病情程度有关,二者联合对 SAP 继发脓毒症的具有较高的预测价值。

关键词:重度胰腺炎; 脓毒症; 细胞外尼克酰胺磷酸核糖转移酶; 可溶性程序性死亡配体-1; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.22.010

中图法分类号:R576;R446.1

文章编号:1673-4130(2024)22-2737-06

文献标志码:A

Changes and clinical prognostic significance of serum eNAMPT and sPD-L1 in patients with sepsis secondary to severe pancreatitis*

JI Naixi¹, CUI Yunyun¹, LI Shangzhen¹, WANG Xiankui¹, LIU Jinglong^{2△}

1. Department of Intensive Care Medicine; 2. Department of Geriatrics, Xining Second People's Hospital, Xining, Qinghai 810003, China

Abstract: **Objective** To investigate the expression and clinical significance of extracellular nicotinamide phosphate ribose transferase (eNAMPT) and soluble programmed death ligand 1 (sPD-L1) in serum of patients with sepsis secondary to severe pancreatitis (SAP). **Methods** A total of 92 SAP patients admitted to the hospital from February 2019 to February 2022 were selected as (SAP group), and divided into a sepsis group (42 cases) and a non-sepsis group (50 cases). Moreover, 50 patients with mild to moderate pancreatitis who were diagnosed and treated at the same time were selected as the disease control group, and 50 healthy individuals who underwent the physical examination in the hospital during the same period were selected as the healthy control group. Enzyme linked immunosorbent assay was used to detect serum levels of eNAMPT and sPD-L1. Pearson correlation analysis was used for correlation analysis. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze factors affecting the occurrence of secondary sepsis in SAP. The predictive value of serum eNAMPT, sPD-L1 and their combination in the secondary sepsis of SAP was conducted by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The serum levels of eNAMPT and sPD-L1 in the SAP group were higher than those in the disease control group and the healthy control group, and the differences were statisti-

* 基金项目:青海省卫生健康委卫生健康科研课题(2022-wjzxd-100)。

作者简介:冀乃喜,女,主治医师,主要从事重症胰腺炎、脓毒症研究。△ 通信作者, E-mail:1501627942@qq.com。

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20241101.1330.008.html>(2024-11-04)

cally significant ($P<0.05$). The Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) score, Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score, white blood cell count, C-reactive protein, pancreatic necrosis, systemic inflammatory response syndrome, multiple organ failure, serum eNAMPT and sPD-L1 in the sepsis group were higher than those in the non-sepsis group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). There was a positive correlation between serum eNAMPT, sPD-L1 and APACHE II score, SOFA score in sepsis SAP patients ($P<0.05$). Serum eNAMPT and sPD-L1 were independent risk factors for secondary sepsis in SAP patients. The area under the curve (AUC) of the combination of serum eNAMPT and sPD-L1 for predicting secondary sepsis in SAP patients was 0.916 (95%CI: 0.868–0.947), which was significantly larger than 0.846 (95%CI: 0.791–0.879) and 0.830 (95%CI: 0.774–0.861) of the single indicator detections, and the differences were statistically significant ($Z=4.129, 4.885, P<0.001$). **Conclusion** The serum eNAMPT and sPD-L1 levels in patients with sepsis secondary to SAP are elevated, which are related to the severity of the disease. The combination of serum eNAMPT and sPD-L1 has high predictive value for secondary sepsis in SAP.

Key words: severe pancreatitis; sepsis; extracellular nicotinamide phosphate ribose transferase; soluble programmed death ligand 1; prognosis

重症急性胰腺炎(SAP)是常见危急重症,具有起病急、病情发展迅速,易造成多器官功能障碍,增加病死率^[1]。SAP患者机体处于促炎和抗炎平衡失调的状态,肠道菌群易位及组织坏死感染均会导致脓毒症的发生,增加死亡风险^[2]。寻找能够评估SAP继发脓毒症的血清标志物,对于临床早期诊治具有重要意义。细胞外尼克酰胺磷酸核糖转移酶(eNAMPT)表达于肝脏、肾脏及免疫细胞中,是NAD补救合成途径的限速酶,在物质能量代谢、蛋白质修饰及DNA修复过程中起着重要的作用^[3]。有研究发现,急性胰腺炎患者血清eNAMPT水平升高,并与患者病情程度有关,是新的血清生物标志物^[4]。可溶性程序性死亡配体-1(sPD-L1)是一种可溶性PD-1配体,主要由活化免疫细胞表面的膜型PD-L1解离而成,其能够结合T细胞表面的PD-1,调控T细胞免疫效应功能^[5]。研究发现,急性胰腺炎患者血清sPD-L1水平升高,其促进机体免疫功能障碍,增加感染并发症的发生风险^[6]。目前SAP继发脓症患者血清eNAMPT、sPD-L1水平及临床意义尚不清楚。本研究通过SAP继发脓症患者血清eNAMPT、sPD-L1水平,分析两者与病情程度的关系及对SAP继发脓症的预测价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2019年2月至2022年2月本院收治的92例SAP患者为SAP组,根据SAP患者是否继发脓毒症,将SAP组患者分为脓毒症组($n=42$)和非脓毒症组($n=50$)。

纳入标准:(1)SAP的诊断符合标准中华医学会消化病分会《中国急性胰腺炎诊治指南(2019年,沈阳)》^[7];(2)脓毒症诊断符合《中国脓毒症/脓毒性休克急治疗指南(2018)》标准^[8];(3)年龄 >18 岁,临床资料齐全;(4)入院前未接受任何治疗。排除标准:(1)入院时即合并严重感染或患有其他急慢性感染性

疾病患者;(2)腹痛出现至入院时间达大于48h的患者;(3)妊娠、哺乳期患者;(4)合并严重肝肺肾疾病患者;(5)合并肿瘤、自身免疫系统疾病患者;(6)治疗过程中转院转科或放弃治疗的患者;(7)入院24h内死亡的患者。SAP组中,男54例,女38例;年龄25~69岁,平均 (43.59 ± 10.26) 岁;体重指数 $19.3\sim25.4\text{ kg/m}^2$,平均 $(24.39\pm2.28)\text{ kg/m}^2$ 。以同期诊治的50例轻中度胰腺炎患者为疾病对照组。轻中度胰腺炎诊断符合胰腺炎纳入标准,同时排除合并严重肝肺肾疾病、肿瘤、自身免疫系统疾病及妊娠、哺乳期患者。疾病对照组中,男28例,女22例;年龄24~68岁,平均 (42.95 ± 10.17) 岁;体重指数 $19.1\sim25.3\text{ kg/m}^2$,平均 $(24.20\pm2.25)\text{ kg/m}^2$ 。另选择50例体检健康者为健康对照组,其中,男29例,女21例;年龄23~69岁,平均 (43.04 ± 10.27) 岁;体重指数 $19.0\sim25.8\text{ kg/m}^2$,平均 $(24.51\pm2.29)\text{ kg/m}^2$ 。SAP组、疾病对照组及健康对照组年龄、性别及体重指数比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。所有参与者家属已签署知情同意书。

1.2 检测方法 留取SAP组、疾病对照组患者入院后次日清晨空腹静脉血及健康对照组体检时清晨空腹静脉血约5 mL,3 000 r/min离心分离上层血清。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清eNAMPT、sPD-L1水平。人eNAMPT ELISA试剂盒购自武汉菲恩科技有限公司,货号FN-2780。人sPD-L1 ELISA试剂盒购自上海研启生物科技有限公司,货号YQ-0907。操作按照试剂盒说明进行,反应结束后采用酶标仪(美国Biorad公司,型号Imark1681)检测每孔的 A_{450} ,计算样品的浓度。

1.3 观察指标 收集患者年龄、性别、体重指数、急性胰腺炎诱因(暴饮暴食、饮酒及胆结石)、吸烟史、高血压史、糖尿病史及冠心病史等基本临床资料。收集患者入院后次日实验室检查指标包括外周血白细胞

数目、C 反应蛋白、血白蛋白、血糖、血淀粉酶及血钙等指标。记录患者入院 24 h 内急性生理学与慢性健康状况评价 II (APACHE II) 评分(分值范围 0~71 分,分值越高,病情越重),序贯器官衰竭(SOFA)评分(分值范围 0~24 分,分值越高,病情越重)。记录患者住院期间有无多器官功能障碍及全身炎症反应综合征,腹部 CT 检查中是否有胰腺坏死渗出等影像学表现。

1.4 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计学软件进行数据分析。经 K-S 检验符合正态性分别的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间采用两独立样本 t 检验。3 组均数比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD- t 检验。计数资料采用例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。Pearson 相关性分析血清 eNAMPT、sPD-L1 与 SAP 继发脓毒症患者病情程度的相关性。多因素 Logistic 回归分析 SAP 继发脓毒症发生

的影响因素。受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 eNAMPT、sPD-L1 及联合对 SAP 继发脓毒症发生的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组血清 eNAMPT、sPD-L1 比较 SAP 组血清 eNAMPT、sPD-L1 水平高于疾病对照组和健康对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 脓毒症组和非脓毒症组 SAP 患者临床资料比较 脓毒症亚组 SAP 患者 APACHE II 评分、SOFA 评分、白细胞计数、C 反应蛋白、胰腺坏死、全身炎症反应综合征、多器官功能衰竭、血清 eNAMPT、sPD-L1 高于非脓毒症亚组 SAP 患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组性别、年龄、体重指数、急性胰腺炎诱因、吸烟史、高血压史、糖尿病史、冠心病史、血白蛋白、血糖、血淀粉酶及血钙比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 1 各组血清 eNAMPT、sPD-L1 比较($\bar{x} \pm s$)

参数	SAP 组($n=92$)	疾病对照组($n=50$)	健康对照组($n=50$)	F	P
eNAMPT($\mu\text{g/L}$)	68.19 $\pm$ 7.49 ^{*#}	22.30 $\pm$ 4.37 [*]	5.20 $\pm$ 1.26	2 326.001	<0.001
sPD-L1(ng/L)	71.06 $\pm$ 7.15 ^{*#}	45.53 $\pm$ 5.64 [*]	38.29 $\pm$ 4.34	568.281	<0.001

注:与健康对照组比较,^{*} $P < 0.05$;与疾病对照组比较,[#] $P < 0.05$ 。

表 2 脓毒症组和非脓毒症组 SAP 患者临床资料比较[$\bar{x} \pm s$ 或 n/n 或 $n(\%)$]

参数	脓毒症亚组($n=42$)	非脓毒症亚组($n=50$)	t/χ^2	P
年龄(岁)	44.20 $\pm$ 10.13	43.07 $\pm$ 11.09	0.506	0.614
性别(男/女)	24/18	30/20	0.077	0.782
体重指数(kg/m^2)	24.55 $\pm$ 2.30	24.26 $\pm$ 2.19	0.618	0.538
急性胰腺炎诱因			0.127	0.928
暴饮暴食	8(19.05)	11(22.00)		
饮酒	16(38.10)	18(36.00)		
胆结石	18(42.86)	21(43.00)		
吸烟史	25(59.52)	26(52.00)	0.523	0.470
高血压史	23(54.76)	24(48.00)	0.417	0.518
糖尿病史	7(16.67)	6(12.00)	0.410	0.522
冠心病史	5(11.91)	4(8.00)	0.394	0.530
APACHE II 评分(分)	21.53 $\pm$ 3.01	18.98 $\pm$ 2.81	4.197	<0.001
SOFA 评分(分)	11.01 $\pm$ 2.71	7.83 $\pm$ 2.24	6.163	<0.001
白细胞计数($\times 10^9/\text{L}$)	22.58 $\pm$ 4.12	18.12 $\pm$ 3.17	5.864	<0.001
C 反应蛋白(mg/L)	54.43 $\pm$ 13.31	31.04 $\pm$ 10.79	9.310	<0.001
血白蛋白(g/L)	33.80 $\pm$ 3.71	35.06 $\pm$ 3.30	1.724	0.088
血糖(mmol/L)	8.32 $\pm$ 2.23	8.06 $\pm$ 2.60	0.509	0.612
血淀粉酶(U/L)	1 023.67 $\pm$ 313.59	998.76 $\pm$ 283.34	0.400	0.690
血钙(mmol/L)	1.86 $\pm$ 0.51	1.88 $\pm$ 0.40	0.211	0.834
胰腺坏死			4.139	0.013
有	26(61.90)	18(36.00)		
无	16(38.10)	32(64.00)		
全身炎症反应综合征			9.558	<0.001

续表 2 脓毒症组和非脓毒症组 SAP 患者临床资料比较[$\bar{x}\pm s$ 或 n/n 或 $n(\%)$]

参数	脓毒症亚组($n=42$)	非脓毒症亚组($n=50$)	t/χ^2	P
有	27(64.29)	16(32.00)		
无	15(35.71)	34(68.00)		
多器官功能衰竭			6.505	0.011
有	28(66.67)	20(40.00)		
无	14(33.33)	30(60.00)		
eNAMPT($\mu\text{g/L}$)	77.90 $\pm$ 7.67	60.03 $\pm$ 7.22	11.493	<0.001
sPD-L1(ng/L)	81.68 $\pm$ 7.32	62.14 $\pm$ 7.03	13.032	<0.001

2.3 血清 eNAMPT、sPD-L1 与 SAP 继发脓毒症患者病情程度的相关性 脓毒症 SAP 患者血清 eNAMPT 与 APACHE II 评分、SOFA 评分呈显著正相关($r=0.671, 0.712$, 均 $P<0.001$)。脓毒症 SAP 患者血清 sPD-L1 与 APACHE II 评分、SOFA 评分呈显著正相关($r=0.701, 0.698$, 均 $P<0.001$)。

2.4 多因素 Logistic 回归分析 SAP 继发脓毒症的影响因素 以 SAP 患者是否继发脓毒症为因变量(1=是, 0=否), 将血清 eNAMPT、sPD-L1 为自变量(均为原值录入), 以 APACHE II 评分(原值录入)、SOFA 评分(原值录入)、白细胞计数(原值录入)、C 反应蛋白(原值录入)、胰腺坏死(1=有, 0=无)、全身炎症反应综合征(1=有, 0=无)、多器官功能衰竭为协变量(1=有, 0=无), 多因素 Logistic 回归分析结果显示, 血清 eNAMPT、sPD-L1 是 SAP 患者继发脓毒症的独立危险因素。见表 3。

2.5 血清 eNAMPT、sPD-L1 及联合检测对 SAP 继

发脓毒症的预测价值 ROC 曲线分析显示, 血清 eNAMPT、sPD-L1 联合检测对 SAP 患者继发脓毒症预测的曲线下面积(AUC)为 0.916(95%CI: 0.868~0.947), 明显大于单项指标检测 0.846(95%CI: 0.791~0.879)和 0.830(95%CI: 0.774~0.861), 差异有统计学意义($Z=4.129, 4.885$, 均 $P<0.001$)。见表 4。

表 3 影响 SAP 继发脓毒症的多因素 Logistics 回归分析

模型	参数	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
1	eNAMPT	0.238	0.068	12.250	<0.001	1.269	1.110~1.450
	sPD-L1	0.280	0.079	12.562	<0.001	1.323	1.133~1.545
2	eNAMPT	0.197	0.070	7.920	<0.001	1.218	1.062~1.397
	sPD-L1	0.236	0.103	5.250	<0.001	1.266	1.035~1.549

注: 模型 1 为未校正; 模型 2 为 APACHE II 评分、SOFA 评分、白细胞计数、C 反应蛋白、胰腺坏死、全身炎症反应综合征、多器官功能衰竭同时校正。

表 4 血清 eNAMPT、sPD-L1 及联合对 SAP 继发脓毒症的预测价值

指标	AUC	95%CI	约登指数	截断值	灵敏度	特异度
eNAMPT	0.846	0.791~0.879	0.658	73.02 $\mu\text{g/L}$	0.785	0.873
sPD-L1	0.830	0.774~0.861	0.618	78.91 ng/L	0.756	0.862
联合检测	0.916	0.868~0.947	0.726	—	0.872	0.854

注: — 表示无数据。

3 讨 论

SAP 是重症监护病房常见的危急重症, 以急腹症为主要表现, 病情变化迅速, 易继发感染, 并发脓毒症, 造成全身炎症反应综合征及多器官功能衰竭, 患者病死率较高。目前 SAP 继发脓毒症的机制尚不清楚, 目前认为与肠道菌群易位、炎症介质释放、机体免疫抑制剂微循环障碍等因素有关^[9]。APACHE II 评分、SOFA 评分是评估 SAP 患者病情程度重要指标, 但评分较为复杂, 难以持续动态监测评估疾病后期进展。外周血白细胞计数及 C 反应蛋白是反映感染及炎症的重要指标, 但 SAP 患者疾病早期应激状态也会导致外周血白细胞计数及 C 反应蛋白水平升高, 对脓毒症的诊断的准确性较低。深入研究 SAP 继发脓

毒症的机制, 寻找能够评估 SAP 继发脓毒症发生的血清标志物, 对于疾病预防及降低病死率具有重要意义。

eNAMPT 是尼克酰胺磷酸核糖转移酶的细胞外分泌型形式, 参与机体能量物质代谢, 不仅作为 NAD 合成酶参与神经元损伤中发挥 DNA 修复作用, 还具有抑制内质网应激引起巨噬细胞凋亡等非酶作用^[10]。有研究表明, 败血症等因素引起的急性呼吸窘迫综合征患者血清 eNAMPT 水平显著升高, 是新的早期诊断和预后评估的血清生物标志物^[11]。本研究中, SAP 患者血清 eNAMPT 水平显著升高, 这与既往学者研究结果一致^[4], 但该研究纳入重症急性胰腺炎患者仅 14 例, 结果的代表性较差。本研究相对大样本的

SAP 患者中证实血清 eNAMPT 水平升高,提示 eNAMPT 参与 SAP 疾病的发生。SAP 患者血清 eNAMPT 升高与转录调节异常有关。研究表明,机体在休克、创伤、缺氧和过度炎症应激状态下,微小 RNA-374a 和微小 RNA-568 的表达显著降低,血管内皮细胞中 eNAMPT mRNA 的稳定性明显增加,导致血清 eNAMPT 蛋白表达显著升高^[12]。本研究中,SAP 继发脓毒症患者血清 eNAMPT 升高更为明显,并与病情程度有关,提示血清 eNAMPT 参与促进 SAP 继发脓毒症疾病的发生发展。研究表明,脓毒症发生时,细菌脂多糖能够降低 eNAMPT 基因启动子的 DNA 甲基化水平,促进 eNAMPT 的转录及蛋白表达,eNAMPT 能够与巨噬细胞表面的 Toll 样受体 4 结合,激活核因子 κ B 信号通路,促进白细胞介素-1 β 、白细胞介素-6 等促炎细胞因子的释放,加重机体炎症反映程度,增加血管通透性增加,导致多器官功能障碍的发生^[13-14]。此外,SAP 继发脓毒症时,eNAMPT 加重机体炎症程度,引起胰腺组织及肠道微循环障碍,持续缺血缺氧不仅加重胰腺坏死程度,同时会导致大量肠道菌群繁殖并易位,加重脓毒症病情程度。另有研究表明,应用人源化 eNAMPT 单克隆抗体治疗脓毒症小鼠,血管内皮细胞中核因子 κ B 信号通路和 Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路明显受到抑制,动物血清中促炎性细胞因子水平降低,肺、肾等器官的炎症性损伤减轻,小鼠死亡率降低^[15]。因此,血清 eNAMPT 升高参与促进 SAP 继发脓毒症的发生,可能是新的评估 SAP 继发脓毒症的血清标志物。

PD-L1 是程序性细胞死亡蛋白 1 的配体,主要表达于活化的 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞及巨噬细胞等表面,参与抑制免疫细胞活化增殖及炎症因子产生的免疫调节效应^[16]。sPD-L1 是膜结合型 PD-L1 的可溶性形式,发挥负性调节免疫细胞的生物学效应。本研究中,SAP 患者血清 sPD-L1 明显升高,与既往学者研究结果相似^[17],但该研究观察到急性胰腺炎患者发病 48 h 时血清 sPD-L1 水平才升高,这与本研究中 SAP 患者发病 24 h 时内血清 sPD-L1 即明显升高的结果不同,其原因可能是不同研究中纳入研究对象的病因不同。既往研究中的急性胰腺炎主要由高三酰甘油血症诱发,多数患者不合并感染因素,而本研究多数患者主要是因胆结石、感染等诱发,而感染会快速诱导单核细胞衍生的树突状细胞快速释放 sPD-L1,导致血清 sPD-L1 水平快速升高^[17]。提示 sPD-L1 参与 SAP 的疾病发生。sPD-L1 的水平升高与急性胰腺炎炎症刺激有关。研究表明,急性胰腺炎患者血清大量促炎细胞因子,如肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素-6 等,可以直接上调 sPD-L1 的表达水平,利用肿瘤坏死因子抑制剂可以显著降低患者血清 sPD-L1 水平^[17]。本研究中,SAP 继发脓症患者血清 sPD-L1 升高更

为显著,并与病情程度有关,提示血清 sPD-L1 促进 SAP 继发脓毒症疾病的发生发展。分析其原因,血清 sPD-L1 的升高促进 SAP 患者免疫抑制状态的形成,降低机体抗感染免疫能力,增加脓毒症发生风险。研究表明,急性胰腺炎时持续过量的血清 sPD-L1 能够阻断 PD-1/PD-L1 通路,导致 T 细胞的异常增殖和活化,大量促炎性细胞因子产生,随着淋巴细胞的消耗,高免疫状态转变为免疫抑制,增加脓毒症等感染并发症的发生风险^[6]。有研究表明,sPD-L1 的水平升高能够诱导单核细胞及淋巴细胞的凋亡,破坏机体抗感染免疫能力,导致脓毒症的发生^[19]。本研究中,血清 sPD-L1 是 SAP 患者继发脓毒症的独立危险因素,提示血清 sPD-L1 是新的评估 SAP 患者继发脓毒症的血清标志物。研究表明,sPD-L1 的表达升高能够促进急性胰腺炎患者外周血 CD14⁺ 单核细胞失活及循环淋巴细胞计数减少,血清白细胞介素-10 水平升高,导致机体处于免疫抑制状态,导致 SAP 患者脓毒症的发生^[19-20]。本研究中,血清 eNAMPT、sPD-L1 联合对 SAP 患者继发脓毒症的发生具有较高的预测价值,预测的灵敏度和特异度分别为 0.872、0.854,表明血清 eNAMPT、sPD-L1 联合检测能有效评估 SAP 继发脓毒症的发生,指导临床早期诊治。

综上所述,SAP 并发脓症患者血清 eNAMPT、sPD-L1 升高,二者与 APACHE II 评分、SOFA 评分有关,是影响 SAP 继发脓毒症发生的独立危险因素。血清 eNAMPT、sPD-L1 及联合检测对 SAP 继发脓毒症具有较高的预测价值,临床医生可根据血清 eNAMPT、sPD-L1 水平制定有效的个体化治疗方案,对于高危患者采取积极治疗措施,降低胰腺局部炎症和全身促炎细胞因子的产生,改善 SAP 合并脓毒症疾病的严重程度,缩短疾病病程和住院时间,保存重要器官功能,改善患者临床预后。本研究也存在一定的不足,本研究样本量较小,未能对 SAP 患者入院后血清 eNAMPT、sPD-L1 水平进行动态监测,有待今后扩大样本量并设计前瞻性临床试验进一步研究二者的临床价值。

参考文献

- [1] MEDEROS M A, REBER H A, GIRGIS M D. Acute pancreatitis: a review[J]. JAMA, 2021, 325(4): 382-390.
- [2] 陈颖, 王伟佳, 胡婷, 等. 急性胰腺炎患者血清 C1q 补体水平与疾病严重程度的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(4): 45-50.
- [3] GARCIA A N, CASANOVA N G, KEMPF C L, et al. eNAMPT is a novel damage-associated molecular pattern protein that contributes to the severity of radiation-induced lung fibrosis[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2022, 66(5): 497-509.
- [4] BIME C, CASANOVA N G, CAMP S M, et al. Circulating eNAMPT as a biomarker in the critically ill: acute

pancreatitis, sepsis, trauma, and acute respiratory distress syndrome[J]. *Bmc Anesthesiol*, 2022, 22(1):182-195.

[5] NIU M, LIU Y, YI M, et al. Biological characteristics and clinical significance of soluble PD-1/PD-L1 and exosomal PD-L1 in cancer[J]. *Front Immunol*, 2022, 13(8):8279-8289.

[6] YU X, PAN Y, FEI Q, et al. Serum soluble PD-1 plays a role in predicting infection complications in patients with acute pancreatitis[J]. *Immun Inflamm Dis*, 2021, 9(1):310-318.

[7] 中华医学会消化病学分会胰腺病学术组.《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.

[8] 曹钰,柴艳芬,邓颖,等.中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)[J].*感染、炎症、修复*, 2019,20(1):3-22.

[9] TURUNEN A, KUULIALA A, PENTTILA A, et al. Time course of signaling profiles of blood leukocytes in acute pancreatitis and sepsis[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2020, 80(2):114-123.

[10] OUYANG Y, HONG Y, MAI C, et al. Transcriptome analysis reveals therapeutic potential of NAMPT in protecting against abdominal aortic aneurysm in human and mouse[J]. *Bioact Mater*, 2023, 34(14):17-36.

[11] BIME C, CASANOVA N G, CAMP S M, et al. Circulating eNAMPT as a biomarker in the critically ill: acute pancreatitis, sepsis, trauma, and acute respiratory distress syndrome[J]. *Bmc Anesthesiol*, 2022, 22(1):182-193.

[12] AHMED M, CASANOVA N G, ZAGHLOUL N, et al. The eNAMPT/TLR4 inflammatory cascade drives the severity of intra-amniotic inflammation in pregnancy and predicts infant outcomes [J]. *Front Physiol*, 2023, 20(14):1129-1143.

[13] SAMMANI S, BERMUDEZ T, KEMPF C L, et al. eNAMPT neutralization preserves lung fluid balance and reduces acute renal injury in porcine Sepsis/VILI-induced inflammatory lung injury[J]. *Front Physiol*, 2022, 13(8):9161-9179.

[14] SEMERENA E, NENCIONI A, MASTERNAK K. Extracellular nicotinamide phosphoribosyltransferase: role in disease pathophysiology and as a biomarker[J]. *Front Immunol*, 2023, 17(14):1268-1276.

[15] BERMUDEZ T, SAMMANI S, SONG J H, et al. eNAMPT neutralization reduces preclinical ARDS severity via rectified NFkB and Akt/mTORC2 signaling[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1):696-708.

[16] YING H, ZHANG X, DUAN Y, et al. Non-cytomembrane PD-L1: an atypical target for cancer[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 170(7):1057-1071.

[17] SUN S, CHEN Y, LIU Z, et al. Serum-soluble PD-L1 may be a potential diagnostic biomarker in sepsis[J]. *Scand J Immunol*, 2021, 94(1):13049-13061.

[18] ZHANG T, WANG Y, SHI C, et al. Pancreatic injury following immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13(5):9557-9571.

[19] YANG L, GAO Q, LI Q, et al. PD-L1 blockade improves survival in sepsis by reversing monocyte dysfunction and immune disorder [J]. *Inflammation*, 2024, 47(1):114-128.

[20] SARI M I, ILYAS S. The Expression levels and concentrations of PD-1 and PD-L1 proteins in septic patients: a systematic review[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2023, 13(9):2004-2016.

(收稿日期:2024-02-20 修回日期:2024-06-30)

(上接第 2736 页)

[15] MIYAKITA H, CHAN L F, OKADA K, et al. Predictors and histological effects of preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer and control of lateral lymph node metastasis[J]. *BMC Gastroenterol*, 2022, 22(1):334.

[16] 周思成,武海峰,潘雨婷,等.102 例直肠癌侧方淋巴结转移患者临床病理特点及生存预后分析[J].*肿瘤防治研究*, 2023, 50(1):33-37.

[17] 谢辰阳.直肠癌侧方淋巴结转移临床及组织病理学危险因素 Meta 分析[D].石家庄:河北医科大学, 2022.

[18] KANEMITSU Y, KOMORI K, SHIDA D, et al. Potential impact of lateral lymph node dissection (LLND) for low rectal cancer on prognoses and local control: a comparison of 2 high-volume centers in Japan that employ different policies concerning LLND[J]. *Surgery*, 2017, 162(2):303-314.

[19] PENG W, QIAO H, MO L, et al. Progress in the diagnosis of lymph node metastasis in rectal cancer: a review [J]. *Front Oncol*, 2023, 13:1167289.

[20] WALDNER M J, NEURATH M F. TGFβ and the tumor microenvironment in colorectal cancer[J]. *Cells*, 2023, 12(8):1139.

[21] SOLEIMANI A, KHAZAEI M, FERNS G A, et al. Role of TGF-β signaling regulatory microRNAs in the pathogenesis of colorectal cancer[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(9):14574-14580.

[22] JIANG Z, CAO Q, DAI G, et al. Celestrol inhibits colorectal cancer through TGF-β1/Smad signaling[J]. *Oncotargets Ther*, 2019, 12:509-518.

(收稿日期:2024-01-12 修回日期:2024-06-29)