

• 论 著 •

# 外周血 HMGB1、TRAF6 水平与急性胰腺炎病情严重程度及转归的关系研究\*

汪翔<sup>1</sup>, 庄天时<sup>1</sup>, 方堃<sup>1</sup>, 陈娟<sup>1</sup>, 李松洋<sup>1△</sup>, 李丽<sup>2</sup>

1. 徐州市第一人民医院急诊医学科, 江苏徐州 221116; 2. 南京市第一医院急诊医学科, 江苏南京 210006

**摘要:**目的 探讨高迁移率族蛋白 1(HMGB1)、肿瘤坏死因子受体相关因子 6(TRAF6)与急性胰腺炎(AP)病情严重程度之间的关系,并对患者转归情况预测分析。方法 选取 2022 年 1 月至 2025 年 6 月徐州市第一人民医院收治的 172 例 AP 患者作为研究对象,根据病情严重程度分为轻度组(98 例)、中度组(51 例)、重度组(23 例)。比较不同病情程度 AP 患者 HMGB1、TRAF6 水平。随访统计病情转归情况,比较预后良好组和预后不良组临床资料及 HMGB1、TRAF6 水平,采用 Spearman 法分析严重程度与 HMGB1、TRAF6 的相关性,采用多因素 Logistic 回归分析 AP 患者预后不良的危险因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线进行预测效能分析。结果 与轻度组相比,中度组与重度组血清 HMGB1、TRAF6 水平升高( $P < 0.05$ ),且重度组更高( $P < 0.05$ )。Spearman 法分析显示,AP 患者 HMGB1、TRAF6 水平与病情严重程度呈正相关( $r = 0.693, 0.791$ , 均  $P < 0.05$ )。随访至出院 3 个月内预后不良率为 17.44%(30/172)。与预后良好组比较,预后不良组患者 C 反应蛋白(CRP)、血清脂肪酶(LPS)、HMGB1、TRAF6 水平较高(均  $P < 0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析显示, LPS( $OR = 4.874, 95\%CI: 1.303 \sim 18.230$ )、HMGB1( $OR = 3.658, 95\%CI: 1.581 \sim 8.464$ )、TRAF6( $OR = 2.537, 95\%CI: 1.313 \sim 4.902$ )水平较高是 AP 患者预后不良的独立危险因素(均  $P < 0.05$ )。ROC 曲线结果显示, LPS、HMGB1、TRAF6 指标单独及联合应用预测预后不良的曲线下面积(AUC)分别为 0.796( $95\%CI: 0.728 \sim 0.854$ )、0.751( $95\%CI: 0.680 \sim 0.814$ )、0.722( $95\%CI: 0.706 \sim 0.826$ )、0.880( $95\%CI: 0.822 \sim 0.925$ ),其中联合应用的预测效能高于单项预测(均  $P < 0.05$ )。结论 HMGB1、TRAF6 水平与病情严重程度呈正相关,高水平 LPS、HMGB1、TRAF6 是 AP 患者预后不良的独立危险因素,且基于多因素 Logistic 回归分析结果构建的联合预测模型对 AP 患者预后不良有较好的预测价值。

**关键词:**急性胰腺炎; 病情严重程度; 转归; 高迁移率族蛋白 1; 肿瘤坏死因子受体相关因子 6; 预测价值

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2026.07.010

中图法分类号:R576

文章编号:1673-4130(2026)07-0829-06

文献标志码:A

## Association of peripheral blood HMGB1 and TRAF6 levels with disease severity and outcomes in acute pancreatitis\*

WANG Xiang<sup>1</sup>, ZHUANG Tianshi<sup>1</sup>, FANG Kun<sup>1</sup>, CHEN Juan<sup>1</sup>, LI Songyang<sup>1△</sup>, LI Li<sup>2</sup>

1. Department of Emergency Medicine, Xuzhou First People's Hospital, Xuzhou, Jiangsu 221116, China; 2. Department of Emergency Medicine, Nanjing First Hospital, Nanjing, Jiangsu 210006, China

**Abstract: Objective** To explore the relationship between high-mobility group box 1 protein (HMGB1), tumor necrosis factor receptor-associated factor 6 (TRAF6), and the severity of acute pancreatitis (AP), and to predict patient outcomes. **Methods** A total of 172 AP patients admitted to Xuzhou First People's Hospital from January 2022 to June 2025 were enrolled as research objects and categorized into mild group (98 cases), moderate group (51 cases), and severe group (23 cases) based on disease severity. The levels of HMGB1 and TRAF6 in patients with AP of different disease severity were compared. Patient outcomes were recorded during follow-up, and clinical data, along with HMGB1 and TRAF6 levels were compared between the good prognosis group and the poor prognosis group. Spearman method was used to assess associations between disease severity and HMGB1, TRAF6. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the risk factors for poor prognosis in patients with AP, and receiver operating characteristic (ROC) curves were used for pre-

\* 基金项目:江苏省卫生健康委科研项目(M2020112)。

作者简介:汪翔,男,主治医师,主要从事重要脏器保护的基础与临床研究。△ 通信作者, E-mail:563693296@qq.com。

dictive performance analysis. **Results** Compared with the mild group, HMGB1 and TRAF6 levels were significantly elevated in the moderate group and the severe group ( $P < 0.05$ ), with the highest levels observed in the severe group ( $P < 0.05$ ). Spearman method revealed positive correlations between HMGB1, TRAF6 levels and disease severity ( $r = 0.693, 0.791$ , both  $P < 0.05$ ). The poor prognosis rate within 6 months post-discharge was 17.44% (30/172). Compared with the good prognosis group, the poor prognosis group had higher levels of C-reactive protein (CRP), Lipase (LPS), HMGB1, and TRAF6 levels (all  $P < 0.05$ ). Multivariate Logistic regression identified elevated LPS ( $OR = 4.874, 95\% CI: 1.303 - 18.230$ ), HMGB1 ( $OR = 3.658, 95\% CI: 1.581 - 8.464$ ), and TRAF6 ( $OR = 2.537, 95\% CI: 1.313 - 4.902$ ) levels as independent risk factors for poor prognosis (all  $P < 0.05$ ). ROC curve analysis revealed that the areas under the curve (AUC) of LPS, HMGB1, and TRAF6 in predicting poor prognosis were 0.796 (95% CI: 0.728 - 0.854), 0.751 (95% CI: 0.680 - 0.814), and 0.722 (95% CI: 0.706 - 0.826), respectively. The combined model achieved an AUC of 0.880 (95% CI: 0.822 - 0.925), significantly outperforming individual biomarkers (all  $P < 0.05$ ). **Conclusion** The levels of HMGB1 and TRAF6 are positively correlated with the severity of the disease. High levels of LPS, HMGB1, and TRAF6 are independent risk factors for poor prognosis in patients with AP. Furthermore, the combined predictive model constructed based on multivariate Logistic regression results has certain predictive value for poor prognosis in patients with AP.

**Key words:** acute pancreatitis; disease severity; outcomes; high-mobility group box 1 protein; tumor necrosis factor receptor-associated factor 6; predictive value

急性胰腺炎 (AP) 是常见的急腹症, 具有较高的发病率和病死率。根据病情严重程度, AP 可分为轻度、中重度及重度, 其中重度 AP 占 15%~20%, 其病情凶险, 病死率高达 20% 左右<sup>[1]</sup>。该病常由胆源性疾病、高脂血症、过量饮酒等因素引发, 可导致局部或全身性并发症<sup>[2]</sup>。重症患者病情常在 24 h 内迅速恶化, 但现有临床评分系统, 如急性生理与慢性健康评分系统 II (APACHE II), 存在一定滞后性, 且检查复杂、灵敏度有限。故寻找快速、准确的早期检测指标, 对及时识别重症患者并实施干预具有重要意义。

高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 作为广泛表达于真核细胞核内的非组蛋白染色体结合蛋白, 在连接细胞损伤与全身炎症反应中起着关键枢纽作用。正常生理状态下, HMGB1 存在于核内, 参与维持基因组稳态; 当细胞受应激 (如感染、损伤、缺氧) 时, 可主动分泌或被动释放到细胞外, 作为一种重要的晚期炎症介质和损伤相关分子模式 (DAMP) 分子。胞外 HMGB1 通过激活 Toll 样受体 (TLR)/晚期糖基化终产物受体 (RAGE) 通路, 促进炎症风暴、中性粒细胞外诱捕网化 (NETosis) 及器官损伤, 已有研究证实, HMGB1 在脓毒症、肾炎、类风湿关节炎等疾病中参与关键病理过程, 其持续高表达与炎症疾病病情程度密切相关<sup>[3-4]</sup>。肿瘤坏死因子受体相关因子 (TRAF) 6 是免疫和炎症信号转导的核心适配蛋白, 属于 TRAF 家族成员。它作为关键枢纽, 连接肿瘤坏死因子 (TNF) 受体超家族、白细胞介素-1 受体 (IL-1R) 和 TLR 等途径, 在感染、自身免疫病、代谢性炎症中发挥促炎与抗炎的双向作用<sup>[5]</sup>。有研究表明, 微小核糖核酸-146a-5p (miR-146a-5p) 的过表达通过抑制 IL-1R

相关激酶 1 (IRAK1)/TRAF6/核因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 通路来改善急性胰腺炎细胞模型中的炎症和自噬, 说明 TRAF6 参与 AP 的炎症进程<sup>[6]</sup>。基于 HMGB1 作为晚期关键炎症介质在 AP 中的重要地位, 以及 TRAF6 在炎症信号通路中的核心作用, 本文通过检测外周血 HMGB1、TRAF6 水平变化, 旨在进一步明确二者与 AP 病情严重程度及临床转归的关系, 为 AP 的早期风险预警、病情评估和及时干预提供潜在治疗靶点和新的实验室依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2022 年 1 月至 2025 年 6 月徐州市第一人民医院收治的 172 例 AP 患者作为研究对象, 其中男 93 例, 女 79 例; 年龄 30~82 岁, 平均 (58.26±8.71) 岁。纳入标准: (1) 符合《中国急性胰腺炎诊治指南 (2021)》<sup>[7]</sup> AP 诊断标准; (2) 年龄 ≥ 18 岁; (3) 初次发生 AP; (4) 发病至入院时间不超过 48 h。排除标准: (1) 合并自身免疫性疾病、血液系统疾病、恶性肿瘤疾病者; (2) 伴有心、肝、肾等重要脏器功能障碍者; (3) 合并其他感染性疾病者; (4) 妊娠、哺乳期女性; (5) 临床资料不完善者等。本研究获徐州市第一人民医院伦理委员会审批 (伦理批准号: 2021012)。所有患者及家属知情同意。

## 1.2 方法

**1.2.1 基线资料收集** 入院后由收集患者基线资料, 包括性别、年龄、既往病史、体重指数 (BMI)、病因 (酒精性、胆源性、高脂血症)、有饮酒史、合并高血压、合并糖尿病。所有患者于入院时治疗前采集乙二胺四乙酸 (EDTA) 抗凝外周静脉血 2 mL, 混匀后立即使用 Horiba LC-170 CRP 血细胞分析仪及配套试剂检

测白细胞计数、淋巴细胞计数;用脂肪酶测试盒检测 LPS, 购自上海酶联生物科技有限公司(货号: ml093058);入院治疗前用非抗凝管采集外周静脉 3 mL, 将采血管在室温(18~25 °C)下静置 30 min, 离心(3 000 r/min, 离心半径 11 cm)10 min, 取上层血清样本, 用全自动生化仪迈瑞 BS-220 检测 C 反应蛋白(CRP)、白蛋白。所有操作均严格按照说明书和操作规程进行。所有样本在采集后 2 h 内送至中心实验室进行处理和检测。所有检测均在中心实验室完成, 使用校准合格且在有效期内的仪器和试剂。

**1.2.2 血清 HMGB1、TRAF6 水平检测** 入院治疗前采集外周静脉血 5 mL, 3 000 r/min 离心 15 min (离心半径 11.5 cm), 分离血清备用。采用酶联免疫吸附试验检测 HMGB1、TRAF6 水平, 严格按照试剂盒说明书操作。HMGB1、TRAF6 试剂盒购自上海科艾博生物技术有限公司(批号: CB15564-Hu、CB14636-Hu)。

**1.2.3 病情严重程度判断** 根据《2021 年中国急性胰腺炎诊治指南》<sup>[7]</sup>, 将患者分为轻度组、中度组、重度组。轻度组表现为无器官功能障碍和局部并发症, 中度组表现为出现一过性(≤48 h)器官功能障碍和(或)局部并发症, 重度组表现为出现持续性(>48 h)器官功能障碍或局部并发症。

**1.2.4 随访及临床转归判断** 入院后根据病情对患者给予晶体液治疗、镇痛与营养支持、针对病因和早期并发症给予对应治疗<sup>[7]</sup>, 规律随访至出院后 3 个月。根据疾病转归情况, 将并发感染性胰腺坏死、器官衰竭、胃肠道瘘、腹腔内出血、胰腺假性囊肿、自动出院或院内死亡者定义为预后不良组, 无上述并发症者定义为预后良好组。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS26.0 统计学软件进行数据分析, 符合正态分布的计量资料均以  $\bar{x} \pm s$  表示, 两样本比较采用 *t* 检验;多样本比较采用单因素方差

分析和 LSD-*t* 检验;计数资料用例数或百分率表示并进行  $\chi^2$  检验。采用 Spearman 法分析病情严重程度与 HMGB1、TRAF6 水平的关系, 多因素 Logistic 回归分析法明确 AP 患者预后不良的危险因素, Box-Tidwell 法进行线性假设检验, 采用方差膨胀因子(VIF)和容忍度评价模型是否存在多重共线性, 并采用受试者工作特征(ROC)曲线进行预测效能分析, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 AP 不同病情严重程度外周血 HMGB1、TRAF6 水平比较** 根据病情严重程度分为轻度组 98 例、中度组 51 例、重度组 23 例。与轻度组相比, 中度组、重度组 HMGB1、TRAF6 水平升高( $P < 0.05$ ), 且重度组更高( $P < 0.05$ )。见表 1。

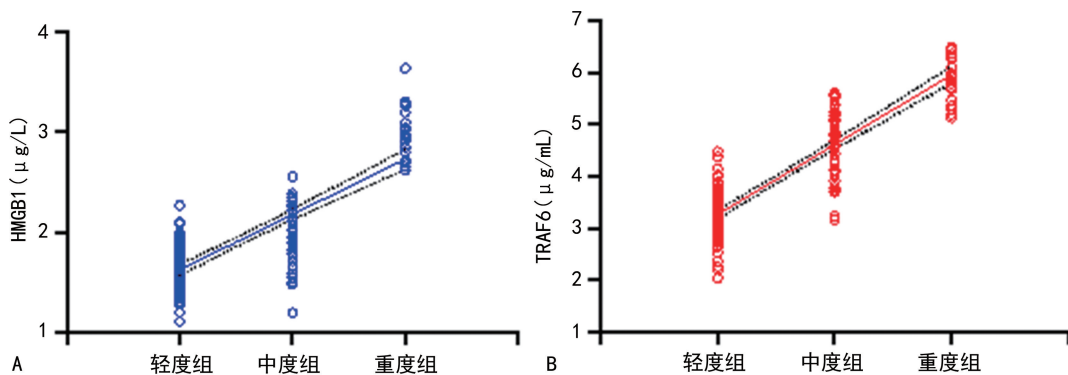
**2.2 Spearman 法分析严重程度与 HMGB1、TRAF6 的相关性** Spearman 法分析结果显示, AP 患者 HMGB1、TRAF6 水平与病情严重程度呈正相关( $r = 0.693, 0.791, P < 0.001$ )。见图 1。

表 1 AP 不同病情严重程度外周血 HMGB1、TRAF6 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	HMGB1( $\mu\text{g/L}$ )	TRAF6( $\mu\text{g/mL}$ )
轻度组	98	1.68±0.28	3.47±0.52
中度组	51	2.05±0.37 <sup>a</sup>	4.86±0.65 <sup>a</sup>
重度组	23	2.97±0.33 <sup>ab</sup>	6.24±0.71 <sup>ab</sup>
<i>F</i>		176.153	259.373
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与轻度组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与中度组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

**2.3 预后良好组和预后不良组临床资料及 HMGB1、TRAF6 水平比较** 随访至出院 3 个月后, 30 例患者出现预后不良表现, 预后不良发生率为 17.44%, 142 例患者预后良好。与预后良好组相比, 预后不良组患者 CRP、LPS、HMGB1、TRAF6 水平较高( $P < 0.05$ )。见表 2。



注:A 为 HMGB1 水平与病情严重程度的相关性;B 为 TRAF6 水平与病情严重程度的相关性。

图 1 AP 患者病情严重程度与 HMGB1、TRAF6 的相关性

**2.4 影响 AP 患者转归的多因素 Logistic 回归分析** 将预后良好组与预后不良组存在差异的因素及

临床中可能影响 AP 患者转归的临床资料作为自变量, 包括 CRP、LPS、HMGB1、TRAF6(连续变量, 原

始值输入),以 AP 患者是否发生预后不良为因变量(预后不良 = 1,预后良好 = 0),纳入多因素 Logistic 回归分析(逐步后退法,  $\alpha_{进} = 0.05, \alpha_{出} = 0.10$ )。采用 Box-Tidwell 法进行线性假设检验,连续自变量与 Logistic 转换值不存在线性关系;经多重共线性检验显

示,所有自变量的 VIF 均  $< 5$ ,容忍度均  $> 0.2$ ,不存在多重共线性;多因素 Logistic 回归分析结果显示,LPS、HMGB1、TRAF6 高水平均是 AP 患者预后不良的独立危险因素( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 2 预后良好组和预后不良组临床资料及 HMGB1、TRAF6 水平比较 [ $n(\%)$  或  $\bar{x} \pm s$ ]

项目	预后良好组( $n=142$ )	预后不良组( $n=30$ )	$t/\chi^2$	$P$
性别			0.069	0.794
男	72(50.70)	16(53.33)		
女	70(49.30)	14(46.67)		
年龄(岁)	58.41 $\pm$ 3.67	59.25 $\pm$ 4.29	1.105	0.271
体重指数( $kg/m^2$ )	25.83 $\pm$ 2.51	26.72 $\pm$ 2.85	1.723	0.087
病因				
酒精性	21(14.78)	4(13.33)	0.042	0.837
胆源性	89(62.67)	19(63.33)	0.005	0.946
高脂血症	23(16.19)	7(23.33)	0.876	0.349
饮酒史	43(30.28)	10(33.33)	0.108	0.742
合并高血压	56(39.44)	13(43.33)	0.238	0.626
合并糖尿病	48(33.80)	11(36.67)	0.090	0.764
白细胞计数( $\times 10^9/L$ )	10.74 $\pm$ 2.11	10.13 $\pm$ 2.26	1.421	0.157
淋巴细胞计数( $\times 10^9/L$ )	2.21 $\pm$ 0.35	2.09 $\pm$ 0.38	1.681	0.095
白蛋白( $g/L$ )	25.16 $\pm$ 5.38	23.58 $\pm$ 5.75	1.444	0.151
LPS(U/L)	724.23 $\pm$ 164.63	879.48 $\pm$ 181.37	4.610	$< 0.001$
CRP( $mg/L$ )	126.74 $\pm$ 28.81	157.31 $\pm$ 29.52	5.258	$< 0.001$
HMGB1( $\mu g/L$ )	1.59 $\pm$ 0.49	3.45 $\pm$ 0.52	14.720	$< 0.001$
TRAF6( $\mu g/mL$ )	3.54 $\pm$ 0.63	6.67 $\pm$ 0.85	23.158	$< 0.001$

表 3 影响 AP 患者转归的多因素 Logistic 回归分析结果

项目	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	$P$	OR	95%CI
LPS	1.584	0.673	5.540	$< 0.001$	4.874	1.303~18.230
HMGB1	1.297	0.428	9.183	$< 0.001$	3.658	1.581~8.464
TRAF6	0.931	0.336	7.678	$< 0.001$	2.537	1.313~4.902
常数项	0.658	0.203	10.507	$< 0.001$	—	—

注:—表示无数据。

**2.5 HMGB1、TRAF6 对 AP 患者转归价值评估** 以 AP 患者是否发生预后不良为状态变量,单独应用分别以 LPS、HMGB1、TRAF6 为检验变量进行 ROC 曲线分析,联合应用(LogP 模型):根据多因素 Logistic 回归分析结果建立 LPS、HMGB1、TRAF6

水平 3 项因子联合应用的风险评估/预测模型,以其  $Ln(P/1 - P) = 0.658 + 1.584 \times LPS + 1.297 \times HMGB1 + 0.931 \times TRAF6$  为联合应用的虚拟概率量指标,再行 ROC 曲线分析。ROC 曲线分析结果显示,LPS、HMGB1、TRAF6 指标单独及联合应用预测预后不良的曲线下面积(AUC)分别为 0.796(95%CI:0.728~0.854)、0.751(95%CI:0.680~0.814)、0.722(95%CI:0.706~0.826)、0.880(95%CI:0.822~0.925),其中联合应用的预测效能高于 LPS、HMGB1、TRAF6 单项预测( $Z = 2.031, 2.505, 2.969, P = 0.045, 0.030, 0.023$ ),灵敏度为 86.67%,特异度为 87.32%。见表 4。

表 4 HMGB1、TRAF6 对 AP 预后不良的预测价值

项目	AUC(95%CI)	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
LPS	0.796(0.728~0.854)	786.59 U/L	76.67	80.99	0.576
HMGB1	0.751(0.680~0.814)	2.16 $\mu g/L$	73.33	77.46	0.508

续表 4 HMGB1、TRAF6 对 AP 预后不良的预测价值

项目	AUC(95%CI)	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
TRAF6	0.722(0.706~0.826)	5.97 $\mu\text{g/mL}$	80.00	73.94	0.539
三者联合	0.880(0.822~0.925)	—	86.67	87.32	0.739

注:—表示无数据。

### 3 讨 论

AP 是以胰腺腺泡细胞损伤为核心、胰酶异常激活导致胰腺自身消化引发的急性炎症过程。其病理类型主要分为两种:间质水肿型 AP 表现为胰腺弥漫性肿大、间质水肿、炎症细胞浸润,伴散在点状脂肪坏死,通常无胰腺实质坏死;坏死型 AP 则以胰腺实质凝固性坏死、出血,周围脂肪组织广泛坏死(形成钙皂斑)为特征,并因血管壁弹力纤维溶解进而导致血栓及出血<sup>[8]</sup>。胰腺及胰周坏死可继发感染,形成感染性坏死或脓肿或假性囊肿。此外,AP 还可并发胰周积液、胰腺假性囊肿等局部并发症。由于 AP 病情进展迅速,严重时可导致急性多器官衰竭、休克、弥散性血管内凝血等全身并发症,严重威胁患者的生命健康<sup>[9]</sup>。因此,早期准确评估患者病情严重程度及预后不良转归对于即时干预、改善预后具有重要作用。目前,血清学标志物如 CRP、降钙素原等虽常用于评估 AP 严重程度,但在早期诊断和精准预后判断方面仍存在局限性。虽然有研究提示 HMGB1 和 TRAF6 作为关键的炎症调节因子,参与 AP 的发生发展过程<sup>[10-11]</sup>,但是,其在 AP 严重程度分层、并发症预测及预后不良风险预警方面的诊断价值和预后判断效能仍需更多高质量临床研究深入探索,这也正是本研究旨在深入探讨的核心问题。

本研究结果显示,轻度组、中度组、重度组 AP 患者 HMGB1、TRAF6 水平依次升高,且经 Spearman 法分析证实 HMGB1、TRAF6 水平与病情严重程度呈正相关。HMGB1 作为晚期炎症核心介质,通过激活 TLR4 通路促进 NF- $\kappa$ B 核转位,驱动 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  等细胞因子风暴,直接导致胰腺坏死及多器官功能障碍<sup>[12]</sup>。TRAF6 的关键作用在于整合上游 TLR 信号,作为 E3 泛素连接酶,通过 K63 泛素化激活转化生长因子激酶 1,激活炎症信号转导的快速发生<sup>[13]</sup>,加重机体炎症反应,加剧胰腺损伤。随着 AP 炎症加重,胰酶异常激活触发炎症介质(如 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ )瀑布式释放,进一步刺激 HMGB1 和 TRAF6 表达,导致 HMGB1、TRAF6 水平升高。

本研究结果显示,预后不良组患者 HMGB1、TRAF6 水平较预后良好组高,且经多因素 Logistic 回归分析证实,血清 HMGB1、TRAF6 高水平是 AP 患者预后不良的危险因素。分析其病理机制可能为:当胰腺组织损伤坏死时,HMGB1 作为晚期炎症介质从坏死腺泡细胞核内被动释放,同时巨噬细胞等免疫

细胞也主动分泌该分子<sup>[14]</sup>。释放至循环系统的 HMGB1 通过与 TLR4、TLR9 及 RAGE 等模式识别受体结合,触发级联炎症反应:一方面,通过 TLR4-Myd88 通路招募 TRAF6,经其泛素化激活调控 NF- $\kappa$ B 信号通路的激酶复合体,促使 NF- $\kappa$ B 核转位并驱动 TNF- $\alpha$ 、IL-6 等促炎因子基因表达<sup>[15]</sup>;另一方面,通过 TLR9 增强 TRAF6 泛素化,进而激活核苷酸结合寡聚化结构域样受体含 pyrin 结构域蛋白 3 炎症小体组装,促使半胱天冬酶 1 切割细胞焦亡关键蛋白引发细胞焦亡,并释放 IL-1 $\beta$ 、IL-18 等炎症因子<sup>[16]</sup>。HMGB1 与 TRAF6 升高可形成恶性正反馈循环:HMGB1 通过 TLR9 持续激活 TRAF6,而 TRAF6 又经 NF- $\kappa$ B 上调 HMGB1 表达<sup>[17]</sup>。这种协同作用导致预后不良组血清 HMGB1 显著高于预后良好组,驱动炎症信号呈瀑布样级联放大,诱发全身炎症反应综合征及多器官功能障碍综合征,最终解释了两组患者的预后不良风险差异。

此外,预后不良组 LPS、CRP 水平高于预后良好组,多因素 Logistic 回归分析证实,LPS 是 AP 患者预后不良的危险因素。CRP 是在机体受到感染或组织损伤时血浆中一些急剧上升的蛋白质,可通过补体经典途径驱动坏死性炎症,临床上常将其作为评估机体早期炎症反应严重程度的标志物。而 AP 本质是胰腺的炎症反应,故 CRP 水平升高<sup>[18]</sup>。单因素分析结果显示了 CRP 有差异,但多因素 Logistic 回归分析结果显示无明显差异,其可能原因在于 CRP 作为非特异性炎症标志物,其升高不仅与 AP 的炎症反应相关,还可能受其他疾病(如感染、自身免疫病、心血管疾病等)影响。张卫平等<sup>[19]</sup>研究证实,CRP 水平在 AP 患者中并不随疾病严重程度显著增加而升高。因此,在多因素 Logistic 回归分析中,CRP 的独立贡献可能被其他更灵敏的指标所掩盖。LPS 是 AP 较敏感的生化标志物,其水平在发病后 4~8 h 显著升高,24 h 达峰值,并可维持较长时间的升高状态,为临床及时干预提供了宝贵的时间<sup>[20]</sup>。LPS 的致病机制可能为:它通过激活胰蛋白酶原触发“酶瀑布反应”,导致胰腺自消化及局部炎症;同时,促进补体激活和白细胞介素释放,加剧全身炎症反应及多器官衰竭<sup>[21]</sup>。

本研究 ROC 曲线结果显示,联合应用的预测效能高于单项预测,提示 LPS、HMGB1、TRAF6 可通过不同的途径协同作用,其中 LPS 持续高水平激活胰蛋白酶原导致胰腺自消化,促使 HMGB1 从坏死腺泡细

胞释放, HMGB1 持续激活 TRAF6, 而 TRAF6 又经 NF- $\kappa$ B 上调 HMGB1 表达, 形成恶性循环, 加剧全身炎症反应, 进而提示 AP 患者炎症反应的严重程度及持续性。

综上所述, HMGB1、TRAF6 水平与病情严重程度呈正相关, LPS、HMGB1、TRAF6 高水平是 AP 患者预后不良的独立危险因素, 且三者联合检测对 AP 患者预后不良有一定的预测价值。但是, 本研究还存在样本量较小的不足, 需多中心验证; 研究仅检测入院时 HMGB1、TRAF6 等指标的静态水平, 未追踪治疗过程中生物标志物的时序变化及其动态预测价值; 另外, 缺乏干预性研究验证降低 LPS、HMGB1、TRAF6 水平能否改善预后。因此, 未来需通过多中心大样本队列验证联合预测模型的普适性, 动态监测生物标志物的时序变化, 并深入探索 HMGB1-TRAF6 信号轴在 AP 中的分子机制, 为靶向治疗提供理论依据。

## 参考文献

[1] 顾燕萍, 朱峰. 急性胰腺炎抗炎和免疫治疗的研究进展[J]. 中国临床医学, 2025, 32(1): 120-124.

[2] SZATMARY P, GRAMMATIKOPOULOS T, CAI W, et al. Acute pancreatitis: diagnosis and treatment[J]. *Drugs*, 2022, 82(12): 1251-1276.

[3] CHEN R, KANG R, TANG D. The mechanism of HMGB1 secretion and release[J]. *Exp Mol Med*, 2022, 54(2): 91-102.

[4] FU Y, XIANG Y, WANG Y, et al. The STAT 1/HMGB1/NF- $\kappa$ B pathway in chronic inflammation and kidney injury after cisplatin exposure[J]. *Theranostics*, 2023, 13(9): 2757-2773.

[5] 张小娜, 杜小正, 袁博, 等. TRAF6 泛素化调控功能与类风湿关节炎发病机制的研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2025, 41(2): 510-512.

[6] ZHENG C, JI Z, XU Z, et al. Overexpression of miR-146a-5p ameliorates inflammation and autophagy in TLCs-induced AR42J cell model of acute pancreatitis by inhibiting IRAK1/TRAF6/NF- $\kappa$ B pathway[J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2022, 52(3): 416-425.

[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]. 浙江实用医学, 2021, 26(6): 511-519.

[8] SOHAIL Z, SHAIKH H, IQBAL N, et al. Acute pancreatitis: A narrative review[J]. *J Pak Med Assoc*, 2024, 74(5): 953-958.

[9] 曲元旭, 曹锋, 丁乙轩, 等. 不同病因急性胰腺炎的临床特征及预后情况[J]. 中华消化外科杂志, 2025, 24(5): 623-

629.

[10] WANG Z, WANG W, XU J, et al. Development and validation of dynamic clinical subphenotypes in acute pancreatitis patients using vital sign trajectories in intensive care units: a multinational cohort study[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1): 180.

[11] WEI B, WU Q, YANG X, et al. Effect of TRAF6 in acute pancreatitis-induced intestinal barrier injury via TLR4/NF- $\kappa$ B signal pathway[J]. *Tissue Cell*, 2022, 76: 101792.

[12] 刘站站, 高贵昆, 张明. 血清 PRDX1、HMGB1 水平与急性胰腺炎患者病情严重程度及肠道屏障损伤的关系[J]. 山东医药, 2024, 64(19): 65-68.

[13] LI L, WANG J, ZHONG X, et al. ADP-Hep-induced liquid phase condensation of TIFA-TRAF6 activates ALPK1/TIFA-dependent innate immune responses[J]. *Research (Wash D C)*, 2024, 7: 0315.

[14] MATTKE J, DARDEN C M, LAWRENCE M C, et al. Toll-like receptor 4 in pancreatic damage and immune infiltration in acute pancreatitis[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1362727.

[15] CHEN Z, DONG W H, WU Q, et al. Two-layer regulation of TRAF6 mediated by both TLR4/NF- $\kappa$ B signaling and miR-589-5p increases proinflammatory cytokines in the pathology of severe acute pancreatitis[J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12(6): 2379-2395.

[16] WEI B, SU Z, YANG H, et al. Inhibition of TRAF6 improves hyperlipidemic acute pancreatitis by alleviating pyroptosis in vitro and in vivo rat models[J]. *Biol Direct*, 2023, 18(1): 23.

[17] 倪维, 蒲玫静, 陈涛, 等. HMGB1-TLR9-MyD88-TRAF6-NF- $\kappa$ B 信号通路在急性胰腺炎肠黏膜屏障损伤中的作用[J]. 现代预防医学, 2022, 49(8): 1514-1520.

[18] TARJÁN D, SZALAI E, LIPP M, et al. Persistently high procalcitonin and C-reactive protein are good predictors of infection in acute necrotizing pancreatitis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(2): 1273.

[19] 张卫平, 吴银亚, 张超杰, 等. D-二聚体在急性胰腺炎中的特点[J]. 世界华人消化杂志, 2017, 25(12): 1056-1060.

[20] TENNER S, VEGE S S, SHETH S G, et al. American college of gastroenterology guidelines: management of acute pancreatitis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2024, 119(3): 419-437.

[21] 邓非. 基于 LPS 和胰蛋白酶诱导前炎症细胞因子释放的协同作用研究青蒿琥酯治疗重症急性胰腺炎的作用[D]. 遵义: 遵义医科大学, 2022.

(收稿日期: 2025-08-16 修回日期: 2025-11-28)