

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2022.01.007

❖ 临床研究 ❖

AP 患者外周血 TREM-1、MIP-1 α 、proBNP 的表达水平及其与病情严重程度的关系

云宇婷¹, 时牛¹, 宋洁¹, 聂虹¹, 张慧敏²

(1. 内蒙古自治区人民医院消化内科, 内蒙古 呼和浩特 010020; 2. 博鳌恒大国际医院肝病科, 海南 琼海 571400)

【摘要】目的: 探讨急性胰腺炎 (AP) 患者外周血髓样出发受体-1 (TREM-1)、巨噬细胞炎性蛋白-1 α (MIP-1 α)、脑钠肽前体 (proBNP) 的表达水平及其与病情严重程度的关系。**方法:** 选取 135 例 AP 患者设为实验组, 另选 62 名同期体检健康者设为对照组; 实验组再依据病情严重程度分为轻症胰腺炎组 (MAP 组, $n = 53$)、中度重症胰腺炎组 (MSAP, $n = 43$) 及重症胰腺炎组 (SAP 组, $n = 39$); 比较实验组与对照组及实验组不同病情严重程度患者外周血 TREM-1、MIP-1 α 、proBNP 的表达水平及实验组不同病情严重程度患者急性生理与慢性健康评分 (APACHE II 评分) 和急性胰腺炎严重程度多层螺旋 CT 评分 (Balthazar CT 评分), 分析患者外周血 TREM-1、MIP-1 α 、proBNP 的表达水平与病情严重程度的关系。**结果:** 实验组患者 TREM-1、MIP-1 α 及 proBNP 的表达水平高于对照组 ($P < 0.05$); SAP 组患者外周血 TREM-1、MIP-1 α 及 proBNP 高于 MAP 组和 MSAP 组 ($P < 0.05$), 且 MSAP 组高于 MAP 组 ($P < 0.05$); SAP 组 APACHE II 评分及 Balthazar CT 评分高于 MAP 组和 MSAP 组 ($P < 0.05$), 且 MSAP 组高于 MAP 组 ($P < 0.05$); AP 患者外周血 TREM-1、MIP-1 α 、proBNP 与 APACHE II 评分及 Balthazar CT 评分呈正相关 ($P < 0.05$)。**结论:** AP 患者外周血 TREM-1、MIP-1 α 、proBNP 表达水平增高, 且与病情严重程度密切相关, 可作为病情严重程度的预测指标。

【关键词】 急性胰腺炎; 髓样出发受体-1; 巨噬细胞炎性蛋白-1 α ; 脑钠肽前体; 表达特征; 疾病严重程度; 预测价值

【中图分类号】 R576 **【文献标志码】** A

Expression of TREM-1, MIP-1 α and proBNP in peripheral blood of AP patients and its relationship with the severity of AP

YUN Yu-ting¹, SHI Niu¹, SONG Jie¹, NIE Hong¹, ZHANG Hui-min²

(1. Department of Gastroenterology, the People's Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot 010020, Inner Mongolia; 2. Department of Hepatology, Boao Hengda International Hospital, Qionghai 571400, Hainan, China)

【Abstract】 Objective: To investigate the expression characteristics of peripheral blood triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (TREM-1), macrophage inflammatory protein-1 α (MIP-1 α), and pro-brain natriuretic peptide (proBNP) in patients with acute pancreatitis (AP) and its relationship with the severity of AP. **Methods:** 135 patients with AP (experimental group) and 62 healthy individuals (control group) were enrolled in this study. The patients in the experimental group were divided into mild AP (MAP) group ($n = 53$), moderate to severe AP (MSAP) group ($n = 43$), and severe AP (SAP) group ($n = 39$). The expression levels of TREM-1, MIP-1 α and proBNP in peripheral blood of patients with different disease severity were compared among the groups. The acute physiology and chronic health score (APACHE II score) and the severity of acute pancreatitis multi-slice spiral CT Score (Balthazar CT Score) of patients with different disease severity in the experimental group were compared. The relationship between the expression level of TREM-1, MIP-1 α and proBNP in peripheral blood and the disease severity was analyzed. **Results:** The levels of peripheral blood TREM-1, MIP-1 α and proBNP were significantly higher in the experimental group than those in the control group ($P < 0.05$), and the levels of peripheral blood TREM-1, MIP-1 α and proBNP were higher in SAP group than those in MAP group and MSAP group ($P < 0.05$), and the MSAP group was higher than the MAP group ($P < 0.05$). The APACHE II scores and Balthazar CT scores in SAP group were higher than those in MSAP group and MAP group ($P < 0.05$), and the MSAP group was higher than the MAP group ($P < 0.05$). Peripheral blood TREM-1, MIP-1 α and proBNP in patients with AP were positively correlated with APACHE II score and Balthazar CT score ($P < 0.05$). **Conclusion:** The expression level of TREM-1, MIP-1 α and proBNP in peripheral blood of AP patients is increased, which is closely related to the severity of the disease, and can be used as a predictor of the severity of the disease.

基金项目: 内蒙古自治区自然科学基金项目(2015MS0835)

作者简介: 云宇婷(1981-), 女, 博士, 副主任医师。E-mail: yunyuting2592@163.com

通讯作者: 张慧敏。E-mail: zhanghuimin0130@126.com

[Key words] Acute pancreatitis; TREM-1; MIP-1 α ; ProBNP; Expression characteristics; Disease severity; Predictive value

急性胰腺炎 (acute pancreatitis, AP) 为消化系统常见疾病, 可导致患者多器官功能衰竭, 增加感染性休克发生风险。AP 轻症患者自限性好, 预后较佳, 而重症患者病死率高, 病情危重, 并发症多, 预后较差。因此, 早期有效评估病情并及时治疗, 是改善患者预后的关键^[1]。髓样出发受体-1 (myeloid cell trigger receptor 1, TREM-1) 表达升高, 会在一定程度上提高中性粒细胞的激活程度, 促进胰腺组织炎症损伤^[2]。巨噬细胞炎症蛋白-1 α (macrophage inflammatory protein-1 α , MIP-1 α) 等趋化因子在炎症疾病中往往呈现上调或下调, 影响疾病的严重程度^[3]。AP 起病迅速, 进展快且较难控制, 而炎性细胞浸润起了关键作用。心脏损伤为 AP 最严重的并发症之一, 常表现为心功能不全及心律失常, 脑钠肽前体 (pro brain natriuretic peptide, proBNP) 是监测心功能的重要指标。目前, 已有研究提出炎症因子水平的变化可作为 AP 病情严重程度的预测指标, 而 TREM-1、MIP-1 α 、proBNP 与 AP 病情的关系鲜有研究报道。本研究旨在探讨 AP 患者外周血 TREM-1、MIP-1 α 、proBNP 表达水平, 分析其与病情严重程度的关系, 为临床早期诊断治疗提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 6 月至 2020 年 6 月内蒙古自治区人民医院收治的 135 例 AP 患者设为实验组, 另选同期 62 名体检健康者为对照组。实验组中, 男性 73 例, 女性 62 例; 平均年龄 (53.29 \pm 5.33) 岁; 合并症: 高血压 71 例, 糖尿病 68 例; 有吸烟史 65 例; 有饮酒史 66 例; 平均体质指数 (24.26 \pm 1.38) kg/m²。对照组中, 男性 33 例, 女性 29 例; 平均年龄 (53.41 \pm 5.19) 岁; 合并症: 高血压 33 例, 糖尿病 31 例; 有吸烟史 29 例; 有饮酒史 30 例; 平均体质指数 (24.33 \pm 1.25) kg/m²。本研究经院伦理委员会审核批准, 患者知情同意, 且两组研究对象一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。实验组再根据病情严重程度分为轻症胰腺炎组 (MAP 组, $n = 53$)、中度重症胰腺炎组 (MSAP 组, $n = 43$) 及重症胰腺炎组 (SAP 组, $n = 39$)。

纳入标准: (1) 符合 AP 相关诊断标准^[4]; (2) 患者均在发病 1 d 内入院接受治疗; (3) 精神状态较佳, 可正常交流者; (4) 疾病分型符合相关标准^[5]; (5) 体检正常者无胰腺炎病史。排除标准: (1) 严重贫血者; (2) 合并肿瘤史者。

1.2 方法

1.2.1 病情评估 轻型胰腺炎 (mild pancreatitis, MAP): 水肿型, 患者全身状态良好, 无重要脏器功能不全, 且腹部压痛、腹痛及轻度刺激征均在上腹部; 重症胰腺炎 (severe pancreatitis, SAP): 出血坏死型, 患者全身情况较差, 存在重要器官功能不全或明显循环障碍; 中度重症胰腺炎 (moderate severe pancreatitis, MSAP): 过渡的中间型。

1.2.2 TREM-1、MIP-1 α 及 proBNP 水平检测 抽取清晨空腹血, 采用酶联免疫吸附实验 (ELISA) 检测出外周血 TREM-1、MIP-1 α 及 proBNP 水平, TREM-1 试剂盒购于泉州睿信生物科技有限公司; MIP-1 α 及 proBNP 试剂盒购于上海沪震生物科技有限公司; 操作均严格按试剂盒说明书进行。

1.3 观察指标

(1) 实验组与对照组外周血 TREM-1、MIP-1 α 、proBNP 水平。(2) MAP 组、MSAP 组及 SAP 组患者外周血 TREM-1、MIP-1 α 、proBNP 水平。(3) 急性生理与慢性健康评分 (APACHE II 评分)^[6]、急性胰腺炎严重程度多层螺旋 CT 评分 (Balthazar CT 评分)^[7]: APACHE II 评分包括急性生理、年龄、慢性健康状况三个部分, 满分 0 ~ 71 分, 得分越高表示病情越严重。Balthazar CT 评分: ① AP 严重程度: 正常为 0 分, 胰腺出现弥漫性肿大为 1 分, 胰腺及周围组织出现炎性改变为 2 分, 单发积液暗区为 3 分, 胰腺及周围组织出现多发积液暗区为 4 分; ② 胰腺坏死程度: 无坏死为 0 分, 坏死范围 $\leq 30\%$ 为 2 分, $31\% \leq$ 坏死范围 $< 50\%$ 为 4 分, 坏死范围 $\geq 50\%$ 为 6 分; Balthazar CT 评分为 AP 严重程度评分与胰腺坏死程度评分之和。(4) 外周血 TREM-1、MIP-1 α 、proBNP 与 APACHE II 评分及 Balthazar CT 评分的相关性。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件对数据进行分析与处理。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 行 t 检验或方差分析; 计量资料以 [n (%)] 表示, 行 χ^2 检验; 相关性采用 Spearman 分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 实验组与对照组外周血 TREM-1、MIP-1 α 、proBNP 水平比较

实验组外周血 TREM-1、MIP-1 α 、proBNP 水平高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表1 实验组与对照组外周血 TREM-1、MIP-1 α 、proBNP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	TREM-1 (ng/mL)	MIP-1 α (ng/L)	proBNP (pg/mL)
实验组 (n=135)	0.39 \pm 0.11	46.59 \pm 4.31	389.41 \pm 30.22
对照组 (n=62)	0.21 \pm 0.13	15.29 \pm 1.33	240.16 \pm 20.19
t 值	10.060	55.905	35.404
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 观察组不同病情严重程度患者外周血 TREM-1、MIP-1 α 、proBNP 表达水平比较

SAP 组患者外周血 TREM-1、MIP-1 α 、proBNP 高于 MAP 组和 MSAP 组 ($P < 0.05$), 且 MSAP 组高于 MAP 组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表2 观察组不同病情严重程度患者外周血 TREM-1、MIP-1 α 、proBNP 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	TREM-1 (ng/mL)	MIP-1 α (ng/L)	proBNP (pg/mL)
MAP 组 (n=53)	0.38 \pm 0.09	221.26 \pm 20.39	150.21 \pm 13.07
MSAP 组 (n=43)	0.43 \pm 0.12 *	553.29 \pm 50.17 *	283.26 \pm 20.33 *
SAP 组 (n=39)	0.51 \pm 0.11 *#	781.26 \pm 53.29 *#	831.14 \pm 25.17 *#
F 值	16.900	2 050.364	14 926.969
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

* $P < 0.05$, 与 MAP 组比; # $P < 0.05$, 与 MSAP 组比。

2.3 观察组不同病情严重程度患者 APACHE II 评分及 Balthazar CT 评分比较

SAP 组患者 APACHE II 评分及 Balthazar CT 评

分高于 MAP 组和 MSAP 组 ($P < 0.05$), 且 MSAP 组高于 MAP 组 ($P < 0.05$)。见表 3。

表3 观察组不同病情严重程度患者 APACHE II 评分及 Balthazar CT 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	APACHE II 评分	Balthazar CT 评分
MAP 组 (n=53)	6.21 \pm 1.05	4.21 \pm 0.14
MSAP 组 (n=43)	10.15 \pm 1.33 *	5.16 \pm 0.22 *
SAP 组 (n=39)	19.79 \pm 1.25 *#	7.11 \pm 0.13 *#
F 值	1 465.165	3 416.619
P 值	<0.001	<0.001

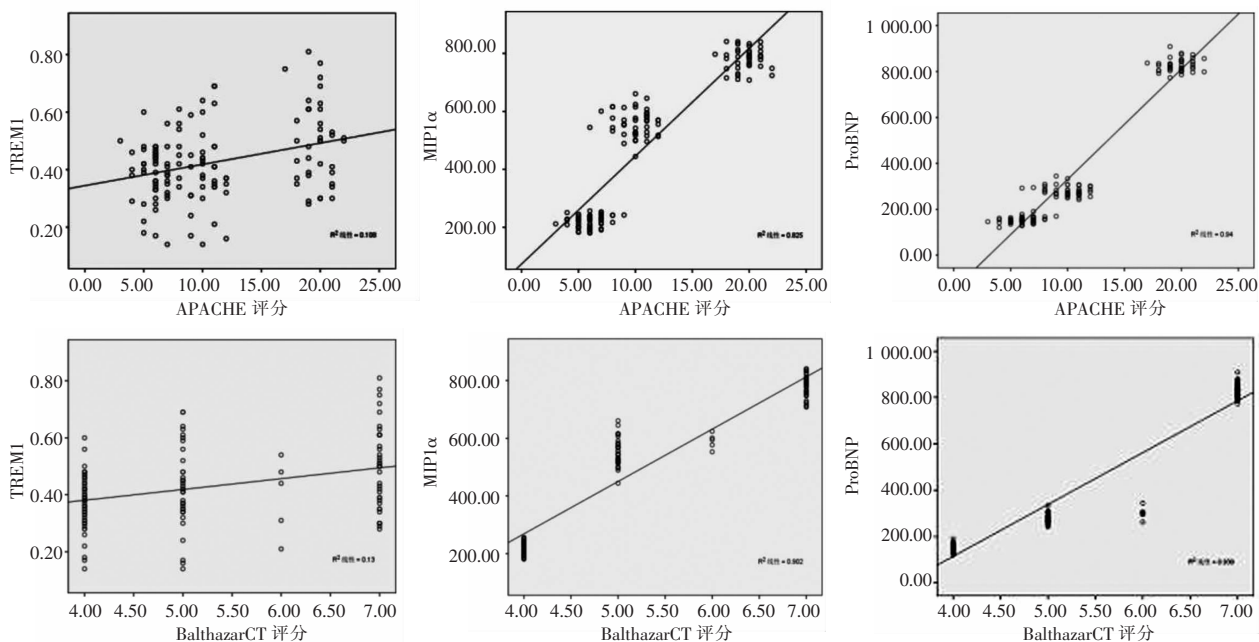
* $P < 0.05$, 与 MAP 组比; # $P < 0.05$, 与 MSAP 组比。

2.4 TREM-1、MIP-1 α 、proBNP 与 APACHE II 评分及 Balthazar CT 评分的相关性

AP 患者外周血 TREM-1、MIP-1 α 及 proBNP 水平与 APACHE II 评分及 Balthazar CT 评分呈正相关 ($P < 0.05$)。见表 4 及图 1。

表4 TREM-1、MIP-1 α 、proBNP 与 APACHE II 评分及 Balthazar CT 评分的相关性

指标	APACHE II 评分		Balthazar CT 评分	
	r 值	P 值	r 值	P 值
TREM-1	0.328	<0.001	0.361	<0.001
MIP-1 α	0.908	<0.001	0.950	<0.001
proBNP	0.969	<0.001	0.969	<0.001

图1 TREM-1、MIP-1 α 、proBNP 与 APACHE II 评分及 Balthazar CT 评分的相关性

3 讨论

AP 是多种病因引起的胰腺组织炎症性疾病, 病情的发展情况及严重程度是影响临床治疗及预后的重要因素, MAP 病情相对稳定, 预后较好, SAP 病情

发展较快, 往往会出现并发症, 致死率较高, 因此在发病早期进行诊断及治疗对预后具有决定性意义^[8]。

有研究^[9]提出, AP 患者在发病早期, 会释放大量促炎因子, 过度的炎症反应在导致胰腺受损的同

时诱发局部或全身炎症反应,进一步导致组织、器官功能衰竭。本研究发现,实验组 TREM-1、MIP-1 α 、proBNP 水平高于对照组 ($P < 0.05$),且 SAP 组高于 MAP 组、MSAP 组 ($P < 0.05$),MSAP 组高于 MAP 组 ($P < 0.05$),提示 AP 患者 TREM-1、MIP-1 α 、proBNP 水平高于健康者,且随着疾病的发展上升趋势。AP 发生、发展过程中,血管内皮组织、星状细胞、胰腺腺泡等分泌的炎症因子会经过淋巴系统及门静脉进入循环,导致短期内细胞因子水平的升高,加重胰腺损伤^[10]。TREM-1 可诱导机体中炎症因子的表达,进一步促进单核细胞及巨噬细胞浸润、损伤胰腺细胞膜^[11]。还有研究^[12]提出,TREM-1 还会加剧细胞膜不稳定性,促进氧化应激损伤,进一步促进胰腺上皮细胞膜开放钙离子通道,引起胰腺组织出现缺血再灌注损伤。MIP-1 α 属于趋化因子家族,为重要炎症介质,可趋化单核细胞、自然杀伤细胞、T 淋巴细胞及未成熟树突状细胞,促进机体炎症反应的发生,进一步加重胰腺组织的损伤^[13],且随着疾病的发展,其水平逐渐升高,是胰腺组织受损的重要指标^[14]。

AP 患者会继发心肌损伤,导致不同程度心功能不全,可能是胰酶循环入血促进了炎症因子的释放,对心肌细胞产生了抑制。而胰腺组织坏死、出血导致的严重低蛋白血症可促进大量液体在腹腔中聚集,有效循环血量降低,肾脏、心脏等器官供血受影响,心肌负担加重,诱发 proBNP 分泌,反过来又会加重胰腺组织损伤^[15]。APACHE II 评分及 Balthazar CT 评分是评估 AP 患者病情进展程度的重要指标。本研究结果显示,SAP 组 APACHE II 评分及 Balthazar CT 评分高于 MAP 组、MSAP 组 ($P < 0.05$),且 MSAP 组高于 MAP 组 ($P < 0.05$),外周血 TREM-1、MIP-1 α 、proBNP 与 APACHE II 评分及 Balthazar CT 评分呈正相关 ($P < 0.05$),提示 TREM-1、MIP-1 α 、proBNP 也可作为评估 AP 疾病进展的重要指标。

综上所述,AP 患者外周血 TREM-1、MIP-1 α 、proBNP 表达水平增高,且与病情严重程度密切相关,可作为病情严重程度的预测指标。

参考文献

[1] 李川,方长太. TREM-1、PCT、s ICAM-1 表达水平与急性胰腺炎

病情程度的关系[J]. 四川医学,2019,40(7):714-717.

[2] 杨远征,洗丽娜,邓小彦,等. MIP-1 α 、MIP-1 β 和 MCP-1 在急性胰腺炎中的表达及其临床意义[J]. 海南医学院学报,2017,23(9):1217-1219.

[3] Roggenbuck D, Gohl A, Hanack K, et al. Serological diagnosis and prognosis of severe acute pancreatitis by analysis of serum glycoprotein 2[J]. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM), 2017,55(6):34-35.

[4] 王凯,潘志坚. 急性胰腺炎严重程度评分系统的临床研究进展[J]. 肝胆胰外科杂志,2020,32(11):67-71.

[5] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 急性胰腺炎诊治指南(2014)[J]. 中国实用外科杂志,2015,35(1):4-7.

[6] 李萍,丁岚,卫婷婷,等. 改良早期预警评分、急性生理与慢性健康评分及两评分联合应用预测急诊内科患者预后能力的对比研究[J]. 中国实用护理杂志,2015,31(3):166-168.

[7] 蒲虹,康焰. APACHE II, Ranson 与 BalthazarCT 评分在重症急性胰腺炎患者预后评估中的应用价值[J]. 中国循证医学杂志,2009,9(9):946-948.

[8] Jin M, Zhang H, Lu B, et al. The optimal timing of enteral nutrition and its effect on the prognosis of acute pancreatitis: A propensity score-matched cohort study[J]. Pancreatology,2017,17(5):651-657.

[9] Hamada S, Masamne A, Kikuta K, et al. Disseminated Intravascular Coagulation on Admission Predicts Complications and Poor Prognosis of Acute Pancreatitis[J]. Pancreas,2017,46(2):15-16.

[10] Yang N, Hao J, Zhang D. Antithrombin III and D-dimer levels as indicators of disease severity in patients with hyperlipidaemic biliary acute pancreatitis[J]. J Int Med Res,2017,45(1):147-158.

[11] Aziz NM, Kamel MY, Rifaai RA. Effects of hemin, a heme oxygenase-1 inducer in L-arginine-induced acute pancreatitis and associated lung injury in adult male albino rats[J]. Endocr Regul,2017,51(1):20-30.

[12] Zhang XX, Deng LH, Chen WW, et al. Circulating microRNA216 as a Marker for The Early Identification of Severe Acute Pancreatitis[J]. Am J Med Sci,2017,353(2):178-186.

[13] Garla P, Garib R, Torrinhas RS, et al. Effect of parenteral infusion of fish oil-based lipid emulsion on systemic inflammatory cytokines and lung eicosanoid levels in experimental acute pancreatitis[J]. Clin Nutr,2017,36(1):302-308.

[14] 张福鑫,郑扬,涂攀,等. 急性胰腺炎患者 MIP-1 α 和 MIP-1 β 及 APACHE II 评分与感染及病情严重程度的相关性研究[J]. 中华医院感染学杂志,2019,29(19):2990-2993.

[15] Tsubaki M, Takeda T, Tomonari Y, et al. The MIP-1 α auto-crine loop contributes to decreased sensitivity to anticancer drugs[J]. J Cell Physiol,2018,233(5):4258-4271.

(收稿日期:2021-04-12

修回日期:2021-05-10)