

FGF21、PERK 与轻症急性胰腺炎患者 APACHE II 评分间关系及对病情进展风险评估

屈少磊, 韩芳*, 赵景, 唐井钢

(陆军军医大学士官学校附属医院消化内科, 河北石家庄 050000)

[摘要] 目的 探讨成纤维细胞生长因子 21(fibroblast growth factor-21, FGF-21)、蛋白激酶 R 样内质网激酶 (protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase, PERK) 与轻症急性胰腺炎 (mild acute pancreatitis, MAP) 患者急性生理与慢性健康系统 II (acute physiology and chronic health system II, APACHE II) 评分间的关系, 并分析二者对非手术治疗后病情进展风险评估价值。方法 选取 MAP 患者 169 例, 根据入院 24 h 是否进展为中度重症 AP (moderately severe AP, MSAP) 或重症 AP (severe AP, SAP) 分为进展组 ($n=32$) 和未进展组 ($n=137$)。入院时、入院 24 h 分别检测血清 FGF-21、PERK 水平, 并评估 APACHE II 评分。分析血清 FGF-21、PERK 水平与 APACHE II 评分的关系及对病情进展的作用, 采用受试者工作特性曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC)、决策曲线分析 (decision curve analysis, DCA) 评价血清 FGF-21、PERK 在 MAP 患者病情进展中的价值。结果 入院时、入院 24 h 进展组血清 FGF-21 [(2.37 ± 0.33) vs. (2.05 ± 0.31)、(2.57 ± 0.36) vs. (1.89 ± 0.32)] ng/L、PERK [(24.68 ± 4.35) vs. (20.43 ± 4.08)、(27.19 ± 4.54) vs. (17.81 ± 4.03)] μg/L 水平及 APACHE II 评分 [(12.54 ± 2.62) vs. (9.87 ± 2.58)、(13.94 ± 2.54) vs. (8.45 ± 2.29)] 分高于未进展组 ($t=5.194, 10.566, 5.239, 11.569, 5.256, 11.958, P<0.001$)。入院 24 h 进展组血清 FGF-21、PERK 水平及 APACHE II 评分高于入院时, 未进展组以上指标均低于入院时 ($P<0.05$); 入院时、入院 24 h 患者血清 FGF-21 ($r=0.872, 0.445, P<0.001$)、PERK ($r=0.852, 0.372, P<0.001$) 水平与 APACHE II 评分均呈正相关; Logistic 回归分析模型结果显示, FGF-21、PERK 是病情进展的独立危险因素 ($P<0.05$); FGF-21、PERK 联合评估病情进展对应 AUC 的值为 0.872, 大于 FGF-21 ($\chi^2=2.746, P=0.006$)、PERK 单独评估效能 ($\chi^2=2.784, P_2=0.005$), 在阈值 0.10~0.88 范围内, FGF-21、PERK 联合评估病情进展的净受益率均优于单独检测。结论 MAP 患者血清 FGF-21、PERK 水平变化与 APACHE II 评分关系密切, 是 MAP 进展的独立危险因素, 可为临床评估 MAP 进展风险提供参考。

[关键词] 胰腺炎; 成纤维细胞生长因子 21; 蛋白激酶类 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2024.02.005

[中图分类号] R576 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2024)02-0147-06

The relationship between FGF21, PERK and APACHE II score in patients with mild acute pancreatitis and the risk assessment of disease progression

QU Shao-lei, HAN Fang*, ZHAO Jing, TANG Jing-gang

(Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Non-Commissioned Officer School, Army Medical University, Hebei Province, Shijiazhuang 050000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the relationship between fibroblast growth factor-21 (FGF-21), protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase (PERK) and acute physiology and chronic health system II (APACHE II) score in patients with mild acute pancreatitis (MAP), and to analyze the value of the two in evaluating the risk of disease progression after conservative

[收稿日期] 2023-02-28

[基金项目] 石家庄市科学技术研究与发展计划项目 (211461363)

[作者简介] 屈少磊 (1979-), 男, 河北赵县人, 陆军军医大学士官学校附属医院主治医师, 医学学士, 从事消化内科疾病诊治研究。

* 通信作者。E-mail: 626100061@qq.com

treatment. **Methods** A total of 169 patients with MAP were selected and divided into a progression group ($n = 32$) and a non-progression group ($n = 137$) according to whether they progressed to moderately severe AP (MSAP) or severe AP (SAP) within 24 h after admission. The serum FGF-21 and PERK levels were detected at admission and 24 h after admission, and the APACHE II score was evaluated. The relationship between serum FGF-21 and PERK levels and APACHE II score and their effects on disease progression were analyzed. Receiver operating characteristic curve (ROC) and decision curve analysis (DCA) were used to evaluate the value of serum FGF-21 and PERK in the progression of MAP patients. **Results** The levels of serum FGF-21 [(2.37±0.33) vs. (2.05±0.31), (2.57±0.36) vs. (1.89±0.32)ng/L], PERK[(24.68±4.35) vs. (20.43±4.08), (27.19±4.54) vs. (17.81±4.03)μg/L] and APACHE II score [(12.54±2.62) vs. (9.87±2.58), (13.94±2.54) vs. (8.45±2.29)] in the progression group at admission and 24 h after admission were higher than those in the non-progression group ($t = 5.194, 10.566, 5.239, 11.569, 5.256, 11.958, P < 0.001$). The levels of serum FGF-21, PERK and APACHE II score in the progression group at 24 h after admission were higher than those at admission, while these indicators in the non-progression group were lower than those at admission ($P < 0.05$). The serum FGF-21 ($r = 0.872, 0.445, P < 0.001$) and PERK ($r = 0.852, 0.372, P < 0.001$) levels were positively correlated with the APACHE II score at admission and 24 h after admission ($P < 0.05$). Logistic regression analysis model showed that FGF-21 and PERK were independent risk factors for disease progression ($P < 0.05$). The area under the ROC curve (AUC) value of the combined assessment of FGF-21 and PERK for disease progression was 0.872, which was greater than that of FGF-21 ($\chi^2 = 2.746, P = 0.006$) and PERK alone ($\chi^2 = 2.784, P = 0.005$). Within the threshold range of 0.10 to 0.88, the net benefit rate of FGF-21 and PERK in combination to assess disease progression was superior to that of single detection. **Conclusion** The changes of serum FGF-21 and PERK levels in MAP patients are closely related to the APACHE II score, and they are independent risk factors for the progression of MAP. They can provide a reference for clinical assessment of the risk of MAP progression.

[Key words] pancreatitis; fibroblast growth factors 21; protein kinases

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是以胰腺急性炎症及组织学上腺泡细胞破坏为主要特征的一种急腹症^[1]。数据显示,80%~85%的患者属轻症急性胰腺炎(mild acute pancreatitis, MAP),病程具有自限性,病死率小于3%,但也有约20%的患者可进展为中度重症AP(moderately severe acute pancreatitis, MSAP)或重症AP(severe acute pancreatitis, SAP)^[2-3]。目前如何个体化评估MAP患者进展风险实现精准治疗是临床急需解决问题之一。成纤维细胞生长因子21(fibroblast growth factor 21, FGF21)是新发现的一种脂肪细胞因子,一致认为其具有促血管新生及内皮细胞损伤修复的作用,且能在多种病理条件下生成,如氧化应激及炎症反应,主要发挥负反馈保护作用^[4]。蛋白激酶R样内质网激酶(protein kinase R-like ER kinase, PERK)是内质网膜上的I型跨膜蛋白,有研究显示,PERK抑制剂能通过靶向整合应激反应而

影响胰腺内 FGF21 生成^[5],且 PERK 过度活化可降低小鼠肠道屏障功能,加剧肠黏膜损伤及炎症反应^[6],而肠麻痹、明显腹胀是 MAP 进展至重症 AP 的主要特征。由此推测 FGF21、PERK 可能与 AP 发生发展有关,本研究对此探讨,旨在为指导临床精准制定治疗方案提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 1 月—2022 年 5 月 169 例 MAP 患者,根据入院 24 h 是否进展为 MSAP 或 SAP 分为进展组($n = 32$)和未进展组($n = 137$)。

1.2 纳入标准与排除标准 纳入标准:①根据《急性胰腺炎中西医结合诊疗共识意见(2017 年)》^[7]诊断 MAP、MSAP、SAP,急性发作,血清淀粉酶大于正常值上限 3 倍,超声示胰腺肿大、渗出等,轻症可能仅上腹疼痛、恶心、呕吐等,重症除腹痛外,还伴明

显腹胀、肠麻痹等；②无腹部手术史；③首次发病，入组前未经相关治疗；④年龄 ≥ 18 岁；⑤知情研究内容，签署同意书。排除标准：①有慢性胰腺炎史；②肿瘤疾病；③不积极配合治疗者；④哺乳及妊娠期女性。男性118例，女性51例，年龄34~73岁，平均(55.01 \pm 6.53)岁；体重指数18~28，平均23.48 \pm 1.72；不良生活习惯：吸烟100例，饮酒103例；合并症：高血压67例，糖尿病26例，高脂血症33例，低氧血症16例。

1.3 方法

1.3.1 治疗方法 患者入院均予以常规治疗，包括腹痛、呕吐时短期禁食1~3 d，待恶心、呕吐、腹痛缓解，有饥饿感可尝试经口进食；发病12~24 h内积极补液，并进行抑胃酸及胰液分泌，胃肠减压及通便等对症治疗。

1.3.2 检测方法 入院时、入院24 h采用非抗凝真空管采集肘静脉血4 mL，离心(15 min, 3 500 r/min, 8 cm)，留上层血清，保存至液氮待测。采用酶联免疫分析法测 FGF21、PERK 水平，检测时取出冷冻样品，冷藏试剂盒自然复温至室温，进行检测。试剂盒由广州市睿信生物科技有限公司提供，并由资深检验科技师参照试剂盒说明步骤规范完成。具体步骤：取原装液30 mL，蒸馏水稀释至1 200 mL备用；取标准品、样品各25 μ L加至对应孔，每孔再加抵抗素25 μ L，混匀30 s，室温避光孵育30 min，甩尽液体，每孔加洗涤液350 μ L洗板，去水滴，重复3次；每孔加50 μ L HRP，混匀30 s，再次孵育；甩尽板内液体，洗板3次，每孔加显色液50 μ L，混匀10 s，室温孵育15 min，每孔加终止液50 μ L，混匀30 s，30 min于450 nm处读OD值，并参照标准曲线获得样品浓度。

1.4 观察指标 ①比较两组入院时、入院24 h患者血清 FGF-21、PERK 水平、急性生理学及慢性健

康状况评分 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II 评分)。APACHE II 满分71分，得分越高病情越严重。②分析血清 FGF-21、PERK 水平与 APACHE II 评分的关系。③分析 FGF-21、PERK 对 MAP 病情进展的作用。④分析 FGF-21、PERK 对 MAP 病情进展的评估价值并进行决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)。

1.5 统计学方法 应用 SPSS25.0 统计软件处理数据。计量资料采用独立样本 *t* 检验和配对 *t* 检验，计数资料采用 χ^2 检验，经 Pearson 相关系数分析血清 FGF-21、PERK 水平与 APACHE II 评分的关系，Logistic 回归模型分析 FGF-21、PERK 对 MAP 患者病情进展的作用，MedCalc 11.4 绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)分析血清 FGF-21、PERK 在 MAP 患者病情进展中的评估价值并采用 R 4.2.1 绘制决策曲线验证。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 比较2组入院时、入院24 h患者血清 FGF-21、PERK 水平及 APACHE II 评分 入院时、入院24 h 进展组血清 FGF-21、PERK 水平及 APACHE II 评分高于未进展组($P < 0.05$)。入院24 h 进展组血清 FGF-21、PERK 水平及 APACHE II 评分高于入院时，未进展组以上指标均低于入院时($P < 0.05$)。见表1。

2.2 血清 FGF-21、PERK 水平与 APACHE II 评分的关系 入院时患者血清 FGF-21($r = 0.872, P < 0.001$)、PERK ($r = 0.852, P < 0.001$) 水平与 APACHE II 评分均呈正相关($P < 0.05$)。见图1~2。

表1 比较入院时、入院24 h患者血清 FGF-21、PERK 水平及 APACHE II 评分

Table 1 Comparison of serum FGF-21, PERK levels, and APACHE II scores of patients at admission and 24 h after admission

($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FGF-21(ng/L)		PERK(μ g/L)		APACHE II 评分(分)	
		入院时	入院24 h	入院时	入院24 h	入院时	入院24 h
进展组	32	2.37 \pm 0.33	2.57 \pm 0.36*	24.68 \pm 4.35	27.19 \pm 4.54*	12.54 \pm 2.62	13.94 \pm 2.54*
未进展组	137	2.05 \pm 0.31	1.89 \pm 0.32*	20.43 \pm 4.08	17.81 \pm 4.03*	9.87 \pm 2.58	8.45 \pm 2.29*
<i>t</i> 值		5.194	10.566	5.239	11.569	5.256	11.958
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

* P 值 <0.05 与同组入院时比较(配对 *t* 检验)

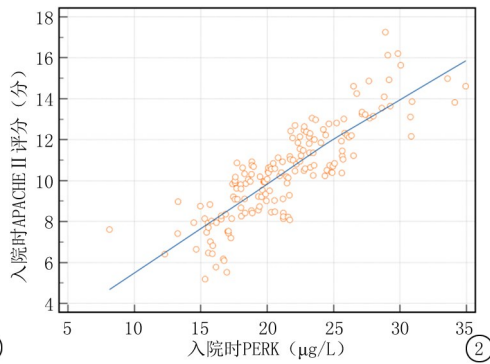
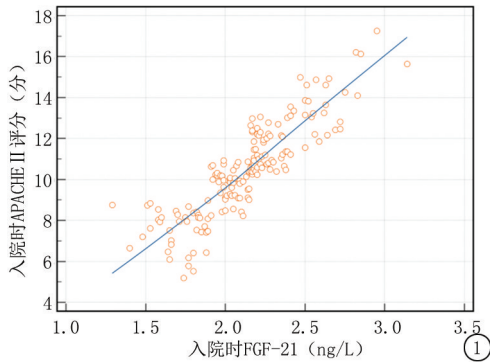


图1 入院时 FGF-21 与 APACHE II 评分关系

Figure 1 Relationship between FGF-21 and APACHE II scores at admission

图2 入院时 PERK 与 APACHE II 评分关系

Figure 2 Relationship between PERK and APACHE II scores at admission

2.3 2组一般资料比较 2组性别、体重指数、吸烟史、病因、高血压、糖尿病、高脂血症、低氧血症、血淀粉酶、血钠、血钾、血钙、白蛋白比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。进展组年龄、饮酒史、蛋白尿、胸

腔积液、腹水比例、白细胞计数、中性粒细胞/淋巴细胞比值、C反应蛋白、血肌酐、血尿素氮高于无进展组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 2组一般资料比较

Table 2 Comparison of general information between the two groups

组别	例数	性别(例数,%)		年龄 ($\bar{x} \pm s$,岁)	体重指数 ($\bar{x} \pm s$)	吸烟史 (例数,%)	饮酒史 (例数,%)	蛋白尿 (例数,%)	病因(例数,%)	
		男性	女性						胆石症	饮食不节
进展组	32	22(68.75)	10(31.25)	57.37 \pm 6.29	23.79 \pm 1.84	21(65.63)	27(84.38)	12(37.50)	25(78.13)	7(21.88)
无进展组	137	96(70.07)	41(29.93)	54.46 \pm 6.70	23.41 \pm 1.69	79(57.66)	76(55.47)	26(18.98)	96(70.07)	41(29.93)
χ^2/t 值		0.022		2.237	1.126	0.681	9.103	5.106	0.827	0.827
P 值		0.883		0.027	0.262	0.409	0.003	0.024	0.363	0.363
组别	例数	合并症(例数,%)				胸腔积液 (例数,%)	腹水 (例数,%)	C反应蛋白 ($\bar{x} \pm s$,mg/L)	白细胞计数 ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	中性粒细胞/ 淋巴细胞比值 ($\bar{x} \pm s$)
		高血压	糖尿病	高脂血症	低氧血症					
进展组	32	16(50.00)	6(18.75)	8(21.62)	4(12.50)	18(56.25)	22(68.75)	12.56 \pm 3.08	2.71 \pm 0.86	20.37 \pm 5.72
无进展组	137	51(37.23)	20(14.60)	25(18.25)	12(8.76)	45(32.85)	63(45.99)	11.42 \pm 2.87	2.32 \pm 0.79	17.29 \pm 6.01
χ^2/t 值		1.769	0.343	0.216	0.100	6.077	5.378	1.995	2.472	2.794
P 值		0.184	0.558	0.642	0.752	0.014	0.020	0.048	0.014	0.006
组别	例数	血淀粉酶	血钠	血钾	血钙	白蛋白	血肌酐	血尿素氮		
		($\bar{x} \pm s$,U/L)	($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	($\bar{x} \pm s$,g/L)	($\bar{x} \pm s$, μ mol/L)	($\bar{x} \pm s$,mmol/L)		
进展组	32	325.76 \pm 95.37	137.95 \pm 29.84	4.10 \pm 0.78	1.69 \pm 0.47	22.98 \pm 6.24	161.37 \pm 63.72	44.79 \pm 9.37		
无进展组	137	342.86 \pm 89.78	132.68 \pm 32.05	3.89 \pm 0.85	1.78 \pm 0.44	24.13 \pm 5.91	130.05 \pm 59.04	40.28 \pm 9.06		
χ^2/t 值		0.959	0.848	1.277	1.028	0.981	2.662	2.519		
P 值		0.339	0.398	0.203	0.305	0.328	0.009	0.013		

2.4 FGF-21、PERK 对病情进展的作用 对 FGF-21、PERK、APACHE II 评分、年龄、饮酒史、蛋白尿、胸腔积液、腹水、白细胞计数、中性粒细胞/淋巴细胞比值、C反应蛋白、血肌酐、血尿素氮进行多重共线性检验,发现 FGF-21、PERK 与 APACHE II 评分存在多重共线性($VIF > 5$),手动移除 APACHE II 评分。以 FGF-21、PERK、年龄、饮酒史(有=1,无=

0)、蛋白尿(有=1,无=0)、胸腔积液(有=1,无=0)、腹水(有=1,无=0)、白细胞计数、中性粒细胞/淋巴细胞比值、C反应蛋白、血肌酐、血尿素氮为自变量(其余均为连续变量),以病情进展状况为因变量(进展=1,无进展=0),Logistic 回归分析模型结果显示,FGF-21、PERK 是病情进展的独立危险因素($P < 0.05$)。见表3。

表3 FGF-21、PERK 对病情进展的作用

Table 3 Effect of FGF-21 and PERK on disease progression

影响因素	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
FGF-21	1.044	0.326	10.265	<0.001	2.842	1.706~4.734
PERK	1.006	0.296	11.562	<0.001	2.736	1.594~4.696

2.5 ROC 分析 FGF-21、PERK 评估病情进展的价值 FGF-21、PERK 评估病情进展的 AUC 分别为

0.756、0.781。二者联合评估病情进展对应 AUC 值为 0.872,大于 FGF-21 ($\chi^2 = 2.746, P = 0.006$)、

PERK 单独评估效能($\chi^2=2.784, P=0.005$)。见表 4、图 3。

表 4 FGF-21、PERK 评估病情进展的价值

Table 4 Value of FGF-21 and PERK in the assessment of disease progression

指标	AUC	95%CI	χ^2 值	cut-off 值	Youden 指数	P 值	敏感度(%)	特异度(%)
FGF-21	0.756	0.684~0.818	5.002	>2.26 ng/L	0.467	<0.001	65.62	81.02
PERK	0.781	0.711~0.841	5.921	>21.95 $\mu\text{g/L}$	0.453	<0.001	78.12	67.15
联合	0.872	0.812~0.918	9.348	—	0.655	<0.001	75.00	90.51

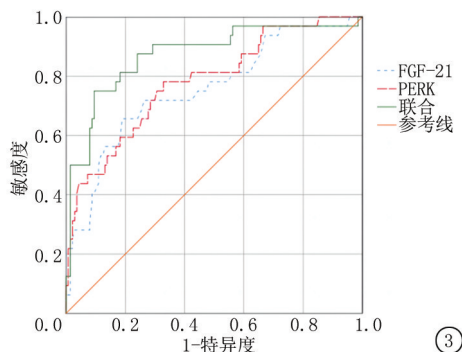


图 3 FGF-21、PERK 评估病情进展的 ROC 分析

Figure 3 ROC analysis of FGF-21 and PERK in the assessment of disease progression

2.6 FGF-21、PERK 评估病情进展的决策曲线

经 DCA 比较不同模型,在阈值 0.10~0.88 范围内, FGF-21、PERK 联合评估病情进展的净受益率均优于单独检测。见图 4。

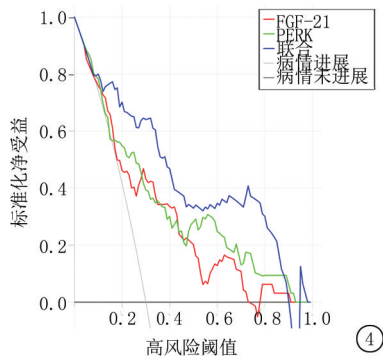


图 4 FGF-21、PERK 评估病情进展的决策曲线

Figure 4 Decision curve of FGF-21 and PERK in the assessment of disease progression

3 讨论

目前 APACHE II 评分是临床 AP 病情的主要工具,尽管对指导临床完善治疗方案,防范病情进展具有一定指导价值,但评分系统繁琐复杂,且缺乏特异性。综合近年研究文献,除现有评分系统外,UT 西南大学的研究人员最新研究发现,AP 可能是一种 FGF21 缺乏状态,采用 FGF21 靶向治疗可在 24 h 内逆转 AP 小鼠模型状态^[8]。但国内有研究指出,AP 患者血清 FGF21 水平显著升高,与患者病情严重程度呈正相关^[9]。本研究发现,MAP 进展患

者入院时血清 FGF21 水平较高,入院 24 h 仍处于较高状态,且有升高趋势,反映出 MAP 患者血清 FGF21 水平变化可能与疾病进展有关,此与上述研究存在一定异同。分析原因可能是,FGF21 在机体不同组织中的表达及生物学作用可能存在一定异质性,目前已知 FGF21 可在肝脏、褐色脂肪组织、白色脂肪组织及胰腺组织中表达,同时有研究通过小鼠实验证实,外周循环 FGF21 主要来源于肝脏组织^[10],而 AP 尤其是 MSAP 或 SAP 患者,炎症反应不仅局限于胰腺及其周围组织,而且可引发全身炎症反应综合征。FGF21 作为负反馈保护因子,不仅能通过活化过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 诱导生成脂联素发挥抗炎作用,且能直接与细胞内受体 FGFR、FGFR4 结合激活单磷酸腺苷活化蛋白激酶,继而阻断核因子 κB 信号通路,抑制基质金属蛋白酶 9、白细胞介素 6 等炎症因子表达^[11]。因此,当机体炎症反应越强烈,外周血 FGF21 水平可能越高,以达到促进机体促炎-抗炎平衡的作用。本研究还显示,血清 FGF-21 水平与 APACHE II 评分呈正相关,提示血清 FGF-21 水平变化与 AP 病情变化有关。此与上述机制相符,同时本研究还发现,FGF-21 水平升高是 MAP 患者病情进展的独立危险因素,FGF-21 高表达患者病情进展风险至少是 FGF-21 低表达患者的 2.327 倍,由此说明 FGF-21 高表达是 MAP 进展的独立危险因素。

此外,PERK 是一种一次跨膜内质网驻留蛋白,其主要功能是感受内质网传递而来的应激信息,在非应激状态下能与葡萄糖调节蛋白 78 结合生成一种无活性复合物,但应激状态下,PERK 与葡萄糖调节蛋白 78 解离后会自身磷酸化而被激活,继而促使真核翻译启动因子 2 α 磷酸化,抑制其作为翻译起始因子的功能^[12]。杨硕等^[13]研究表明,PERK 能通过诱发内质网整合应激反应激活核因子 κB 信号通路,继而促进基质金属蛋白酶 9、白细胞介素 6 等炎症因子表达。本研究发现,与血清 FGF-21 水平变化趋势一致,进展组入院时血清 PERK 水平较高,且入院 24 h 仍有升高趋势,结合 FGF-21、PERK 与阻断核因子 κB 信号通路的关系推测,二者在 AP

发生发展中可能存在某种关联性。程璐等^[14]研究证实,胰腺腺泡细胞内质网丰富,以适应合成消化酶的生理功能,受损伤等各种因素影响蛋白质折叠需求与内质网折叠能力紊乱时可引起内质网应激,而内质网应激的异常激活可能是触发及加重 AP 的重要应激机制。同时本研究经 Logistic 回归模型分析发现,FGF-21、PERK 是疾病进展的独立危险因素。根据现有研究分析可能是内质网是蛋白折叠修饰的重要场所,主要功能是维持细胞稳态,若细胞出现钙超载、感染、缺氧等时,细胞内大量出现游离未折叠蛋白,致使 PERK 与葡萄糖调节蛋白 78 解离而暴露并激活真核翻译启动因子 2 α ,启动各种炎症介质基因的转录及翻译^[15-16],与此同时 FGF21 在炎症刺激下启动表达以对保护机体组织免受炎性损害^[17]。上述推测得以印证,同时说明血清 FGF21、PERK 水平变化或可为临床评估 MAP 患者病情进展风险提供参考。继续 ROC 分析 FGF-21、PERK 联合评估 MAP 进展的 AUC 值为 0.872,具有较高评估效能,经 DCA 分析,在阈值 0.10~0.88 范围内,FGF-21、PERK 联合评估病情进展的净受益率优于单独检测,可为临床及早评估 MAP 患者病情进展风险提供参考。

综上所述,MAP 患者血清 FGF-21、PERK 水平随 APACHE II 评分增加而升高,血清 FGF-21、PERK 水平升高与 MAP 进展间呈独立相关,临床可通过检测二者水平变化评估此类患者疾病进展风险。

[参考文献]

- [1] Boxhoorn L, Voermans RP, Bouwense SA, et al. Acute pancreatitis[J]. *Lancet*,2020,396(10252):726-734.
- [2] Mederos MA, Reber HA, Girgis MD. Acute pancreatitis: areview[J]. *JAMA*,2021,325(4):382-390.
- [3] Iannuzzi JP, King JA, Leong JH, et al. Global incidence of acute pancreatitis is increasing over time: asystematic review and Meta-analysis[J]. *Gastroenterology*,2022,162(1):122-134.
- [4] Huang W,Shao M,Liu H,et al. Fibroblast growth factor 21 enhances angiogenesis and wound healing of human brain microvascular endothelial cells by activating PPAR γ [J]. *J Pharmacol Sci*,2019,140(2):120-127.

- [5] Zhu Q, Liu Z, Wang Y, et al. Endoplasmic reticulum stress manipulates autophagic response that antagonizes polybrominated diphenyl ethers quinone induced cytotoxicity in microglial BV2 cells[J]. *J Hazard Mater*,2021,411(1):124958.
- [6] 程萍,朱雪萍.PERK/eIF2 α /CHOP 信号通路在新生大鼠坏死性小肠结肠炎机制中的作用[J]. *中华实用儿科临床杂志*,2017,32(19):1490-1494.
- [7] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会.急性胰腺炎中西医结合诊疗共识意见(2017年)[J]. *中国中西医结合消化杂志*,2017,25(12):901-909.
- [8] Hernandez G, Luo T, Javed TA, et al. Pancreatitis is an FGF21-deficient state that is corrected by replacement therapy[J]. *Sci Transl Med*,2020,12(525):eaay5186.
- [9] 成群,吴佳妮,孙建鹰,等.急性胰腺炎患者血清成纤维细胞生长因子-21 水平及其对患者死亡风险的预测价值[J]. *中国现代医学杂志*,2021,31(24):37-41.
- [10] Liu W, Sun C, Yan Y, et al. Hepatic P38 activation modulates systemic metabolism through Fgf21-mediated interorgan communication[J]. *Diabetes*,2021,2021(1):db210240.
- [11] Kang K, Xu P, Wang M, et al. FGF21 attenuates neurodegeneration through modulating neuroinflammation and oxidant-stress[J]. *Biomed Pharmacother*,2020,129(1):110439.
- [12] Liu X, Huang R, Gao Y, et al. Calcium mitigates fluoride-induced kallikrein 4 inhibition via PERK/eIF2 α /ATF4/CHOP endoplasmic reticulum stress pathway in ameloblast-lineage cells[J]. *Arch Oral Biol*,2021,125(1):105093.
- [13] 杨硕,王斌,夏文水.壳寡糖对高脂饮食诱发肥胖小鼠脂肪组织内质网应激水平及炎症因子释放的影响[J]. *中国医药导报*,2019,16(9):9-14,33,封3.
- [14] 程璐,韩树堂.急性胰腺炎内质网应激反应机制研究进展[J]. *中华胰腺病杂志*,2019,19(1):69-72.
- [15] Cao L, Xue M, Chen J, et al. Porcine parvovirus replication is suppressed by activation of the PERK signaling pathway and endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis [J]. *Virology*,2020,539(1):1-10.
- [16] Xu H, Liu G, Gu H, et al. Glutamine protects intestine against ischemia-reperfusion injury by alleviating endoplasmic reticulum stress induced apoptosis in rats[J]. *Acta Cir Bras*,2020,35(1):e202000104.
- [17] Zeng Z, Zheng Q, Chen J, et al. FGF21 mitigates atherosclerosis via inhibition of NLRP3 inflammasome-mediated vascular endothelial cells pyroptosis[J]. *Exp Cell Res*,2020,393(2):112108.

(本文编辑:刘斯静)