

早期 IL-12p70、CAR、PCT 联合检测对急性胰腺炎病情严重程度的预测价值

罗辉黄, 高明, 尹纯林, 孙远松, 王召华, 颜锡洋

(安徽医科大学第二附属医院急诊外科, 安徽 合肥 230601)

摘要:目的 探讨早期白介素 12p70(IL-12p70)、C 反应蛋白与血清白蛋白比值(CAR)、降钙素原(PCT)联合检测与急性胰腺炎(AP)患者病情严重程度的相关性以及对非轻症胰腺炎的早期预测效能。方法 选取我院急诊外科 2021 年 11 月-2022 年 5 月收治的 102 例 AP 患者的临床资料进行回顾性分析,依照修订后的亚特兰大分类将其分为轻症组(48 例)和非轻症组(54 例),比较两组入院时 IL-12p70、CAR、PCT 水平,通过受试者工作曲线(ROC)及相关性分析探究上述指标早期联合检测对 AP 病情严重程度的预测效能。结果 两组性别、发病原因、年龄、血压、BMI、S-AMY、Ca²⁺、WBC 比较,差异无统计学意义($P>0.05$);非轻症组入院时的 IL-12p70、CAR、PCT 水平均高于轻症组 ($P<0.05$);ROC 曲线显示,IL-12p70、CAR、PCT 早期预测非轻症 AP 发生的曲线下面积分别为 0.866、0.762、0.927,三者并行检测可以将检测的灵敏度提升到 0.996,特异度达 0.998。相关性分析显示,早期 IL-12p70、CAR、PCT 三项指标与改良 CT 严重指数评分(MCTSI)呈正相关($r=0.603、0.420、0.669$)。结论 早期检测 IL-12p70、CAR、PCT 在 AP 患者病情严重程度的预测中均有一定的临床价值,且三种方法联合使用具有更好的预测效果。

关键词:急性胰腺炎;白介素 12p70;C 反应蛋白与血清白蛋白比值;降钙素原

中图分类号:R657.5+1

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2024.01.019

文章编号:1006-1959(2024)01-0115-05

Predictive Value of Early Combined Detection of IL-12p70, CAR and PCT for the Severity of Acute Pancreatitis

LUO Hui-huang, GAO Ming, YIN Chun-lin, SUN Yuan-song, WANG Zhao-hua, YAN Xi-yang

(Department of Emergency Surgery, the Second Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601, Anhui, China)

Abstract: **Objective** To investigate the correlation between the early combined detection of interleukin 12p70 (IL-12p70), C-reactive protein/albumin ratio (CAR) and procalcitonin (PCT) and the severity of acute pancreatitis (AP) and its early predictive efficacy for non-mild pancreatitis. **Methods** The clinical data of 102 patients with AP admitted to the emergency surgery department of our hospital from November 2021 to May 2022 were retrospectively analyzed. According to the revised Atlanta classification, they were divided into mild group (48 patients) and non-mild group (54 patients). The levels of IL-12p70, CAR and PCT at admission were compared between the two groups. The receiver operating curve (ROC) and correlation analysis were used to explore the predictive efficacy of early combined detection of the above indicators on the severity of AP. **Results** There was no significant difference in gender, cause of disease, age, blood pressure, BMI, S-AMY, Ca²⁺ and WBC between the two groups ($P>0.05$). The levels of IL-12 p70, CAR and PCT in the non-mild group were higher than those in the mild group ($P<0.05$). The ROC curve showed that the areas under the curve of IL-12p70, CAR, and PCT for early prediction of non-mild AP were 0.866, 0.762, and 0.927, respectively. Parallel detection of the three could increase the sensitivity of the detection to 0.996, and the specificity was 0.998. Correlation analysis showed that early IL-12p70, CAR and PCT were positively correlated with modified CT severity index score (MCTSI) ($r=0.603, 0.420, 0.669$). **Conclusion** Early detection of IL-12p70, CAR and PCT has certain clinical value in predicting the severity of AP patients, and the combined use of the three methods has a better predictive effect.

Key words: Acute pancreatitis; IL-12p70; C-reactive protein/albumin ratio; Procalcitonin

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是临床上一种发病率居高不下的急腹症,全球每 10 万人群中新

发 AP 患者约有 34 例,约 20% 的患者会出现中度或重度的症状,伴随着严重的局部和全身性的合并症^[1,2]。IL-12p70 作为白介素 12(IL-12)的活性形式,是一种重要的促炎因子^[3]。C 反应蛋白与白蛋白比值(C-reactive protein/albumin ratio, CAR)是一项由临床常用指标血清 C 反应蛋白(CRP)和白蛋白(ALB)组合而成的新指标,它不但可以评估机体的营养状态,还可以评估炎症程度^[4]。降钙素原(procalcitonin, PCT)是一项人体发生全身炎症性反应时特异且敏感的指标^[5]。以往研究显示^[4,6,7],以上三种指标在多

基金项目:安徽医科大学校科学研究基金资助项目(编号:2020xkj192)

作者简介:罗辉黄(1998.1-),女,重庆垫江县人,硕士研究生,住院医师,主要从事急诊外科方面的研究

通讯作者:高明(1979.11-),男,山东庆云县人,博士,主任医师,硕士生导师,主要从事急诊外科方面的研究

种炎症性疾病、感染性疾病、自身免疫性疾病中表达均有增加,如脓毒症、烧伤患者败血症、急性创伤后应激障碍、感染性休克、溃疡性结肠炎、荨麻疹等疾病。AP 本质上是一种胰酶异常激活合并炎症细胞因子大量释放的炎症级联反应,炎症因子的研究对 AP 病情的了解起着至关重要的作用。本研究拟探讨未经治疗的初发 AP 患者的血清 IL-12p70、CAR、PCT 联合检测对 AP 病情严重程度的早期预测价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2021 年 11 月-2022 年 5 月安徽医科大学第二附属医院急诊外科诊治的符合《中国急性胰腺炎诊治指南(2019)》^[8]诊断标准^[8]的 102 例 AP 患者临床资料,依照修订后的亚特兰大分类将轻症 AP 设为轻症组(共 48 例,女 21 例,男 27 例,年龄 25~74 岁),中度重症和重症 AP 设为非轻症组(共 54 例,女 24 例,男 30 例,年龄 23~87 岁)。所有患者入院时均进行改良 CT 严重指数评分(MCTSI 评分)^[9],即胰腺炎症改变+坏死+胰腺外并发症的总分。本研究已通过医院伦理审批,患者及其家属对本研究知情同意。

1.2 纳入排除标准 纳入标准:①所有研究对象都达到 AP 的诊断要求;②均于发病 48 h 内住院且临床资料及数据完整;③住院前没有进行任何处理,住院后在本院进行治疗,并进行相应指标的检查;④年龄>18 岁。排除标准:①本次发病住院前已做过相关治疗者;②合并其他急慢性炎症性疾病、恶性肿瘤、自身免疫性病等;③慢性胰腺炎;④存在沟通或认知障碍。

1.3 方法

1.3.1 资料收集 收集所有患者的临床资料,包括性别、发病原因、年龄、住院时未经治疗状态下的血压、体质指数(BMI)、血淀粉酶(S-AMY)、Ca²⁺浓度、白细胞计数(WBC)、MCTSI 评分。

1.3.2 指标检测 患者在住院当日无任何处理情况下采集 4 ml 外周血,离心机分离出血清后置于 EP 管内冷冻保存用于后期统一检测。IL-12p70、CRP、PCT 的检测方法分别是多重微球流式免疫荧光发光法、乳胶增强免疫散射比浊法和干式免疫荧光法,并计算 CAR 值。

1.4 观察指标 比较两组一般临床资料、IL-12p70、CAR、PCT 水平,分析 IL-12p70、CAR、PCT 与

MCTSI 评分的相关性,使用 ROC 曲线评估早期 IL-12p70、CAR、PCT 水平对非轻症 AP 的预测价值。

1.5 统计学方法 使用 SPSS 22.0 统计学软件对数据进行统计学分析。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,使用 *t* 检验;计数资料以(*n*,%)表示,使用 χ^2 检验;采用 Pearson 或 Spearman 相关检验分析三种指标与 MCTSI 评分的相关性,相关系数以 *r* 表示;绘制 ROC 曲线评估三种指标对 AP 严重程度的预测价值,计算曲线下面积(area under the curve, AUC)、最佳临界值对应的特异度、灵敏度等,以 *P*<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较 轻症组与非轻症组性别、病因、年龄、血压、BMI、S-AMY、Ca²⁺浓度、WBC 比较,差异无统计学意义(*P*>0.05),见表 1。

表 1 两组一般临床资料比较(*n*, $\bar{x}\pm s$)

组别	轻症组 (<i>n</i> =48)	非轻症组 (<i>n</i> =54)	统计值	<i>P</i>
性别			$\chi^2=0.005$	0.944
男	27	30		
女	21	24		
病因			$\chi^2=1.007$	0.604
高脂性	27	28		
胆源性	11	17		
其他	10	9		
年龄(岁)			$\chi^2=0.002$	0.962
<50	30	34		
≥50	18	20		
收缩压(mmHg)	131.79±19.14	137.14±23.9	<i>t</i> =-1.239	0.218
舒张压(mmHg)	86.79±15.27	82.53±13.53	<i>t</i> =1.493	0.139
BMI(kg/m ²)	26.24±3.43	26.86±4.25	<i>t</i> =-0.808	0.421
S-AMY(U/L)	532.48±787.68	611.09±675.35	<i>t</i> =-0.543	0.589
Ca ²⁺ (mmol/L)	2.14±0.19	2.13±0.17	<i>t</i> =0.219	0.827
WBC(×10 ⁹ /L)	11.85±4.69	12.88±11.90	<i>t</i> =-0.587	0.559

2.2 两组血清 IL-12p70、CAR、PCT 比较 非轻症组血清 IL-12p70、CAR、PCT 水平高于轻症组,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 2。

表 2 两组血清 IL-12p70、CAR、PCT 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-12p70(pg/ml)	CAR	PCT(ng/ml)
轻症组	48	1.02±0.64	0.62±0.47	0.42±0.18
非轻症组	54	1.79±0.68	1.71±1.31	1.56±0.82
<i>t</i>		-5.849	-5.696	-9.927
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05

2.3 IL-12p70、CAR、PCT 与 MCTSI 评分的相关性
相关性分析显示,早期 IL-12p70、CAR、PCT 水平与 MCTSI 评分均呈正相关 ($r=0.603、0.420、0.669$),见图 1。

2.4 IL-12p70、CAR、PCT 水平对非轻症 AP 的预测

价值 ROC 曲线显示, IL-12p70、CAR、PCT 早期预测非轻症 AP 的曲线下面积分别为 0.866、0.762、0.927,三者并行检测可以将检测的灵敏度提升到 0.996,三者系列检测可将特异度提升到 0.998,见表 3、图 2。

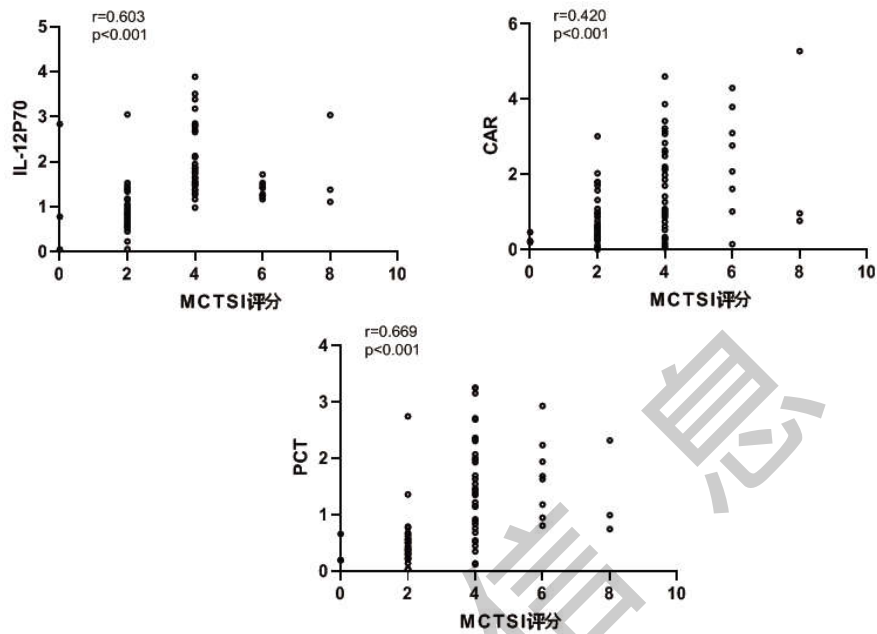


图 1 IL-12p70、CAR、PCT 与 MCTSI 评分的相关性

表 3 IL-12p70、CAR、PCT 水平对非轻症 AP 的预测价值

项目	诊断阈值	灵敏度	特异度	漏诊率	误诊率	AUC
IL-12p70	1.16 pg/ml	0.926	0.729	0.074	0.271	0.866
CAR	1.01	0.630	0.854	0.370	0.146	0.762
PCT	0.72 ng/ml	0.870	0.958	0.130	0.042	0.927
MCTSI 评分	3 分	0.907	0.938	0.093	0.062	0.932
IL-12p70+CAR+PCT(平行)		0.996	0.507			
IL-12p70+CAR+PCT(系列)		0.596	0.998			

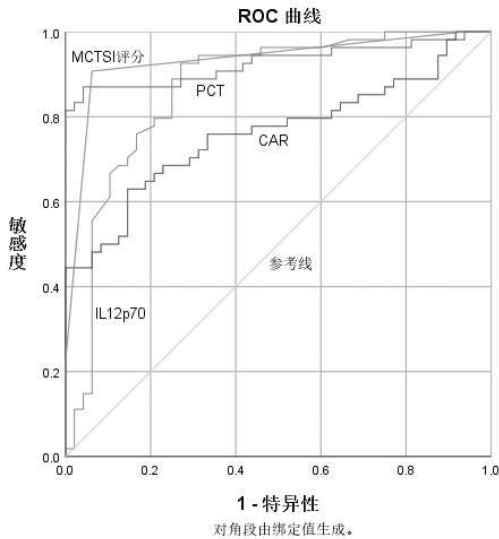


图 2 IL-12p70、CAR、PCT 预测 AP 病情的 ROC 曲线

3 讨论

随着 AP 发病率的逐年上升,重症急性胰腺炎(SAP)已经成为常见的危重型疾病之一,对 SAP 患者早期明确诊断并及时干预有助于提高其生存率^[10]。研究表明^[11,12],多种炎症细胞及炎症因子参与胰腺炎的发生和发展过程,当 AP 患者发生全身炎症反应综合征(SIRS)时更易导致 SAP,而发生 SAP 后又进一步加重 SIRS,且易并发多器官功能损害,形成恶性循环。因此,探究相关炎症因子对 AP 患者是否发展成非轻症胰腺炎有一定的预测价值。

IL-12p70 是由两个独立基 IL-12A (p35)和 IL-12(p40)编码的异二聚体细胞因子,是 IL-12 的活性形式。多种细胞因子如 IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12 等参与了疾病的初始炎症反应过程^[13],其中 IL-12 诱导早期 CD4⁺T 细胞向 Th1 细胞的转化,Th1 细胞分泌 IL-12、IFN- γ 等多种炎症因子,从而活化 CD8⁺T 细胞和巨噬细胞去攻击胰腺 β 细胞,引发胰腺炎和 1 型糖尿病等^[14]。本研究显示,早期 IL-12p70 水平在非轻症组中高于轻症组且与 MCTSI 评分呈正相关($P<0.05$),单独检测 IL-12p70 对诊断 AP 病情具有较高的灵敏度及特异度,当 AP 患者入院时病情越重,其入院时 IL-12p70 水平越高,这可能与 SAP 的发病机制中的炎症机制有关,即急性胰腺炎时胰酶的异常激活导致全身细胞因子瀑布样级联反应,临床表现为 SIRS,甚至多器官功能障碍和死亡^[15]。而 IL-12p70 作为一种重要的促炎因子,促进炎症性疾病的发生和发展,IL-12p70-IFN γ 轴在 AP 发生细菌感染中极为重要^[16]。因此,AP 患者入院时 IL-12p70 水平越高,患者的病情越重,需及早予以抗炎处理,以减少 SIRS 的发生风险。

CRP 是宿主对炎症反应的非特异性标志物,是急性炎症条件下首选的血清学指标,因它具有动力学快、半衰期短(19 h)的特点,因此它不仅有助于临床诊断,而且有助于评估疗效反应^[17]。血清 ALB 不仅可以反映患者的营养状态,还可以对部分炎症反应进行评估,且血清 ALB 和 CRP 之间存在中等弱强度的负相关^[18]。CAR 为 CRP 与 ALB 的比值,在评估炎症性疾病的严重程度和活动度中比单独的 CRP 或 ALB 更有价值^[19]。研究发现^[20],CAR 是 AP 患者整体生存率的一个独立预测性指标,可以用作 AP 患者的预后评价。也有研究提示^[21],虽然血清 CRP 和 ALB 不能单独预测 SAP 的预后,但 CAR 能作为

一种比较可靠的指标。本研究显示,非轻症组血清 CAR 水平高于轻症组且 CAR 与 MCTSI 评分呈正相关($P<0.05$),单独检测 CAR 对诊断 AP 病情具有较高的特异度,但灵敏度较低,早期血清 CAR 的单独检测对预测 AP 的严重程度有一定意义。在临床诊疗过程中,当 CRP 急剧升高而 ALB 降低时,CAR 值会明显升高,需警惕 AP 患者可能发生了 SIRS 或感染,且此时患者营养状况差,提示 AP 的病情较重。

PCT 为多功能性免疫调节蛋白,常用于指导抗生素治疗细菌感染性疾病,除细菌感染外,某些其他情况,如创伤、烧伤、长期心源性休克、胰腺炎、疟疾、真菌感染等,也会导致血清 PCT 升高^[22]。有研究显示^[23],入院 3 d 内 PCT 浓度的升高与 AP 严重程度和不良预后相关,PCT 的高浓度可能是 SAP 的有效预测因子,也是 AP 的独立危险因素。此外,有研究^[24]证明 PCT 在预测急性胰腺炎患者感染方面比其他标记物更敏感,用 PCT 作为感染并发症的预测因子,指导早期口服抗生素可降低菌群移位,指导对胰腺组织有益的肠外药物使用可降低化脓性并发症的发生率。本研究表明,单独检测 PCT 对诊断 AP 病情具有较高的灵敏度和特异度,可以作为非轻症 AP 的预测因子。轻症 AP 是否发展成重症与感染密切相关,本研究中 PCT 水平在非轻症组中高于轻症组且与病情严重程度呈正相关($P<0.05$),这可能与非轻症组中多数患者合并感染相关。因此,根据 PCT 合理应用抗生素可有效的控制感染,减少发展为中重度 AP 的风险。同时,早期 PCT 明显升高时也应警惕 AP 患者的病情进展。

重症急性胰腺炎的发病机制包括胰酶自身消化机制、炎症机制、氧化应激机制、感染、胰腺腺泡内钙超载机制等,其中炎症机制和感染在病情的发展中起着至关重要的作用。IL-12p70、CAR、PCT 三种指标不仅能反映机体炎症水平,而且能反映是否并发感染,还能在一定程度反映患者的营养状况,这对 AP 患者的病情评估十分重要,本研究结果也证明了这三种指标在 AP 患者病情严重程度的早期预测中均有一定的临床价值,且三者联合检测的灵敏度和特异度更高,可以在 AP 患者入院时联合检测这三项指标,其水平越高,说明 AP 患者发生 SIRS 或感染的风险越大,病情越严重,此时合理应用抗生素,尽早的控制患者的炎症及感染,避免抗生素的滥用,可有效控制病情恶化,改善患者预后。

参考文献:

- [1] Petrov MS, Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(3): 175–184.
- [2] Ammer-Herrmann C, Asendorf T, Beyer G, et al. Study protocol P-MAPS: microbiome as predictor of severity in acute pancreatitis—a prospective multicentre translational study [J]. *BMC Gastroenterol*, 2021, 21(1): 304.
- [3] Wallington JC, Williams AP, Staples KJ, et al. IL-12 and IL-7 synergize to control mucosal-associated invariant T-cell cytotoxic responses to bacterial infection [J]. *Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(6): 2182–2195.e6.
- [4] Yu Y, Xi C, Yu Y, et al. C-Reactive Protein-to-Albumin Ratio Predicts Sepsis and Prognosis in Patients with Severe Burn Injury [J]. *Mediators Inflamm*, 2021, 2021: 6621101.
- [5] 左艳艳, 李云伟, 康焰, 等. 三种评分系统对重症急性胰腺炎患者预后预测价值的比较 [J]. *华西医学*, 2019, 34 (11): 1233–1238.
- [6] 洪国耀, 汪步春, 罗靖, 等. C 反应蛋白/白蛋白、降钙素原/白蛋白与急性创伤后应激障碍发病的相关性研究 [J]. *华南国防医学杂志*, 2022, 36(5): 355–358, 382.
- [7] Urazova OI, Churina EG, Hasanova RR, et al. Association between polymorphisms of cytokine genes and secretion of IL-12p70, IL-18, and IL-27 by dendritic cells in patients with pulmonary tuberculosis [J]. *Tuberculosis (Edinb)*, 2019, 115: 56–62.
- [8] 杜奕奇, 陈其奎, 李宏宇, 等. 中国急性胰腺炎诊治指南(2019 年, 沈阳) [J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(12): 2706–2711.
- [9] 彭正伟, 蔡吉勇, 张元福, 等. MRI, MSCT 平扫对急性胰腺炎分级诊断价值分析 [J]. *检验医学与临床*, 2020, 17 (11): 1568–1571.
- [10] Shan L, Shan L, Liu T, et al. Early diagnosis of serum sICAM-1 and sRAGE in severe acute pancreatitis, and efficacy and prognosis prediction of glutamine combined with ulinastatin [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(4): 324.
- [11] Chatila AT, Bilal M, Guturu P, et al. Evaluation and management of acute pancreatitis [J]. *World J Clin Cases*, 2019, 7 (9): 1006–1020.
- [12] John BJ, Sambandam S, Garg P, et al. Persistent Systemic Inflammatory Response Syndrome predicts the need for tertiary care in Acute Pancreatitis [J]. *Acta Gastroenterol Belg*, 2017, 80(3): 377–380.
- [13] Posseme C, Llibre A, Charbit B, et al. Early IFN β secretion determines variable downstream IL-12p70 responses upon TLR4 activation [J]. *Cell Rep*, 2022, 39(13): 110989.
- [14] Zeng Q, Song J, Wang D, et al. Identification of Sorafenib as a Treatment for Type 1 Diabetes [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 740805.
- [15] 只茂叶. 重症急性胰腺炎的发病机制与内镜治疗研究 [J]. *医学信息*, 2022, 35(11): 68–71.
- [16] Sternby H, Hartman H, Thorlacius H, et al. The Initial Course of IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IFN- γ and TNF- α with Regard to Severity Grade in Acute Pancreatitis [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(4): 591.
- [17] Lopic I, Padoan A, Bozzato D, et al. Erythrocyte Sedimentation Rate and C-Reactive Protein in Acute Inflammation [J]. *Am J Clin Pathol*, 2020, 153(1): 14–29.
- [18] Sheinenzon A, Shehadeh M, Michelis R, et al. Serum albumin levels and inflammation [J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 184: 857–862.
- [19] 李平, 王东, 代小雨, 等. NLR 和 PLR 以及 CAR 联合血清胱抑素 C 对急性胰腺炎合并急性肾损伤的预测价值 [J]. *临床急诊杂志*, 2021, 22(9): 592–596, 602.
- [20] Stirling AD, Moran NR, Kelly ME, et al. The predictive value of C-reactive protein (CRP) in acute pancreatitis—is interval change in CRP an additional indicator of severity? [J]. *HPB (Oxford)*, 2017, 19(10): 874–880.
- [21] 李盛, 焦志勇, 钟燕明, 等. C 反应蛋白与清蛋白比值对重症急性胰腺炎预后的预测价值 [J]. *中国医药科学*, 2020, 10(15): 209–212.
- [22] Choudhuri AH, Duggal S, Biswas PS, et al. A Comparison of Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score and Serum Procalcitonin Change for Predicting Mortality in Acute Pancreatitis [J]. *Indian J Crit Care Med*, 2020, 24(3): 190–194.
- [23] Zhong Y, Yu Z, Wang L, et al. Combined detection of procalcitonin, heparin-binding protein, and interleukin-6 is a promising assay to diagnose and predict acute pancreatitis [J]. *J Clin Lab Anal*, 2021, 35(8): e23869.
- [24] Siriwardena AK, Jegatheeswaran S, Mason JM. PROCAP investigators. A procalcitonin-based algorithm to guide antibiotic use in patients with acute pancreatitis (PROCAP): a single-centre, patient-blinded, randomised controlled trial [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(10): 913–921.

收稿日期: 2023-02-28; 修回日期: 2023-03-07

编辑/成森