

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.12.004
文章编号: 1005-8982 (2022) 12-0020-05

急性胰腺炎专题·论著

持续肾替代治疗对重症急性胰腺炎患者PCT、IL-17、IL-6、HMGB1水平的影响及其临床意义*

王月兴, 邓丽娟, 曾凡清, 苟晓盼

(武警四川省总队医院 消化内科, 四川 乐山 614000)

摘要: **目的** 分析持续肾替代治疗(CRRT)对重症急性胰腺炎(SAP)患者降钙素原(PCT)、白细胞介素17(IL-17)、白细胞介素6(IL-6)、高迁移率族蛋白B1(HMGB1)水平的影响及其临床意义。**方法** 将2018年10月—2020年10月武警四川省总队医院收治的182例SAP患者,分为对照组和观察组,每组91例。对照组予以常规疗法,观察组在对照组基础上联用CRRT治疗;比较两组疗效,治疗前及治疗72h后两组PCT、IL-17、IL-6、HMGB1水平变化;统计全部患者的临床结局,比较存活组(148例)与死亡组(34例)的PCT、IL-17、IL-6、HMGB1水平;分析PCT、IL-17、IL-6、HMGB1单独及联合预测SAP死亡的价值。**结果** 治疗后,观察组总有效率高于对照组($P < 0.05$)。观察组治疗72h后血清PCT、IL-17、IL-6、HMGB1水平较对照组下降更明显($P < 0.05$)。存活组PCT、IL-17、IL-6、HMGB1水平低于死亡组($P < 0.05$)。血清HMGB1单独检测敏感性最高,为97.06%(95% CI: 0.847, 0.999),依次高于联合检测、IL-6、PCT、IL-17单独检测的敏感性;联合检测的特异性最高,为92.57%(95% CI: 0.871, 0.962),依次高于PCT、IL-6、IL-17、HMGB1单独检测的特异性;联合检测的AUC最大,为0.983(95% CI: 0.952, 0.996),依次高于HMGB1、IL-6、PCT、IL-17单独检测的AUC($P < 0.05$)。**结论** CRRT治疗SAP能显著改善机体炎症相关因子水平,疗效显著,联合检测血清PCT、IL-17、IL-6、HMGB1能作为预测SAP患者病情及不良预后的有效标志物。

关键词: 重症急性胰腺炎;持续肾替代治疗;降钙素原;白细胞介素17;白细胞介素6;高迁移率族蛋白B1
中图分类号: R576 **文献标识码:** A

Effect of continuous renal replacement therapy on levels of PCT, IL-17, IL-6 and HMGB1 in patients with severe acute pancreatitis and its clinical significance*

Yue-xing Wang, Li-juan Deng, Fan-qing Zeng, Xiao-pan Gou

(Department of Gastroenterology, Armed Police Corps Hospital of Sichuan, Leshan, Sichuan 614000, China)

Abstract: Objective To analyze the effect of continuous renal replacement therapy (CRRT) on the levels of procalcitonin (PCT), interleukin (IL)-17, IL-6 and high mobility group protein B1 (HMGB1) in patients with severe acute pancreatitis (SAP) and to determine its clinical significance. **Methods** A total of 182 patients with SAP treated in our hospital from October 2018 to October 2020 were analyzed retrospectively. They were divided into the control group and the observation group, with 91 cases in each group. The control group was treated with the routine therapy, and the observation group was additionally treated with CRRT on the basis of the routine therapy. The curative effects of the two groups and the changes of PCT, IL-17, IL-6 and HMGB1 levels in the two groups before and 72 hours after the treatment were compared. The clinical outcomes of all patients were recorded, and the levels

收稿日期: 2022-02-28

* 基金项目: 四川省科技技术项目(No: 2020YFS0526)

[通信作者] 邓丽娟, E-mail: dlj515372@163.com; Tel: 13628199120

of PCT, IL-17, IL-6 and HMGB1 were compared between the survival group ($n = 148$) and the death group ($n = 34$). The values of PCT, IL-17, IL-6, HMGB1 and their combination in predicting the SAP death were analyzed. **Results** After the treatment, the overall effective rate of the observation group was higher than that of the control group ($P < 0.05$). The decreases in the levels of PCT, IL-17, IL-6 and HMGB1 at 72 hours after the treatment were greater in the observation group than those in the control group ($P < 0.05$). The levels of PCT, IL-17, IL-6 and HMGB1 in the survival group were lower than those in the death group ($P < 0.05$). The sensitivity of serum HMGB1 alone was the highest, which was 97.06% (95% CI: 84.7%, 99.9%), successively higher than that of the combined detection, IL-6, PCT, and IL-17 alone. The specificity of the combined detection was the highest, which was 92.57% (95% CI: 87.1%, 96.2%), successively higher than that of PCT, IL-6, IL-17, and HMGB1 alone. The area under the receiver operating characteristic (AUC) of the combined detection was the highest, which was 0.983 (95% CI: 0.952, 0.996), successively higher than that of HMGB1, IL-6, PCT, and IL-17 alone ($P < 0.05$). **Conclusions** CRRT can significantly regulate the levels of inflammation-associated factors and is effective in the treatment of SAP. The combined detection of serum PCT, IL-17, IL-6 and HMGB1 can be established as a valuable marker to predict the conditions and the poor prognosis of SAP patients.

Keywords: severe acute pancreatitis; continuous renal replacement therapy; procalcitonin; interleukin-17; interleukin-6; high mobility group protein B1

重症急性胰腺炎 (severe acute pancreatitis, SAP) 是诸多因素协同作用激活人体胰腺中的胰酶, 促使胰腺局部发生炎症, 同时伴发全身炎症反应及组织、器官功能衰竭等消化系统相关病症。SAP 病理过程会生成许多炎症因子及毒素, 进入血液后患者会出现急性肾损伤, 因此病死率高, 且预后较差^[1-2]。目前, 早期临床上多采用平衡水电解质、抗炎及补液等方法缓解 SAP 病情, 但预后欠佳^[3]。持续肾替代治疗 (continuous renal replacement therapy, CRRT) 能有效清除 SAP 患者机体中炎性介质, 在短时间内纠正内环境紊乱, 显著改善免疫受损情况, 降低多脏器功能受损或休克等风险, 改善预后^[4-5]。高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group protein B1, HMGB1) 为一类较高保守核蛋白, 在机体真核细胞里广泛存在。近年来有研究证实, HMGB1 在 SAP 发生、发展中起到重要作用^[6]。武警四川省总队医院对 SAP 患者进行 CRRT 治疗, 通过观察疗效以评估该疗法对患者炎症相关因子降钙素原 (procalcitonin, PCT)、白细胞介素 17 (interleukin-17, IL-17)、白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6)、HMGB1 水平的影响及其临床意义, 旨在为后续治疗提供借鉴, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2018 年 10 月—2020 年 10 月武警四川省总队医院收治的 182 例 SAP 患者的临床资料。分为对照组和观察组, 每组 91 例。

1.2 纳入及排除标准

1.2.1 纳入标准 ①符合 CRRT 标准^[7], 增强 MRI、CT 检查提示 SAP, 患者并发多器官衰竭、胰腺坏死及脓肿, 腹部体征明显; ②首次 SAP 发作, 且发病后 24 h 内入院; ③入院前未进行过 CRRT 等治疗。

1.2.2 排除标准 ①急性肾损伤; ②恶性肿瘤; ③入院时患者生命体征严重不稳定; ④合并糖尿病、高血压及肝炎等慢性病症; ⑤近半年内有腹部手术史; ⑥妊娠或哺乳期女性; ⑦临床资料不齐。

1.3 方法

对照组予以常规治疗, 包括胃肠减压、吸氧、禁食, 并予以抗生素、营养支持、质子泵抑制剂和生长抑素等治疗。依据患者病情, 适度采用血管活性剂治疗, 严重者实施机械通气。连续治疗 72 h ~ 5 d。

观察组在对照组基础上应用 CRRT 治疗, 采取中心静脉置管构建血管通路, 通过 CRRT 血滤机 (型号: Aquairs, 美国爱德华生命科学有限公司), 结合使用聚砜膜透析器 (型号: PES18LF, 上海佩尼医疗科技发展有限公司), 实施持续性血液滤过。采用稀释法进行稀释, 血流量设置为 200 ~ 300 mL/min, 血流量置换维持在 4 000 ~ 6 000 mL/h, 超滤量依照患者病情予以调整。CRRT 治疗 1 次/d, 12 ~ 24 h/次, 依照病情变化, 重复治疗 3 ~ 5 次。治疗期间监测患者凝血情况, 适当选择低分子肝素抗凝, 若出血倾向严重, 则不使用肝素, 并实时监测患者血压、心率等生命体征。

1.4 观察指标

1.4.1 疗效 ①显效:经治疗后患者腹胀、恶心、疼痛等临床症状消失,实验室相关指标恢复到正常值;②有效:经治疗后患者腹胀、恶心、疼痛等临床症状明显改善,实验室相关指标基本恢复;③无效:临床症状无改善甚至恶化^[8]。总有效率=(有效+显效)/总例数×100%。

1.4.2 PCT、IL-17、IL-6、HMGB1 水平 全部患者清晨采集外周血 4 mL, 3 000 r/min 离心 10 min, 取血清置于-80℃冷冻保存待测。选用酶联免疫分析仪(型号:AMR-100/100T, 杭州奥盛仪器有限公司)检测 PCT(货号:PCT:SP10720)、IL-17(货号:SP10179)、IL-6(货号 SP10234)及 HMGB1(货号:SP11733)水平。

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 25.0 统计软件。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用 t 检验;计数资料以率(%)表示,比较用 χ^2 检验。绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较

两组性别、年龄、病程、发病原因、严重程度床边指数(bedside index for severity in acute pancreatitis, BISAP)评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组基线资料比较 ($n=91$)

组别	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	病程/(d, $\bar{x} \pm s$)	发病原因/例			BISAP 评分 ($\bar{x} \pm s$)
				高脂血症性	胆源性	其他	
对照组	52/39	54.82 ± 13.06	1.43 ± 0.29	40	45	6	3.84 ± 0.63
观察组	55/36	54.49 ± 13.34	1.40 ± 0.25	39	43	9	3.68 ± 0.82
χ^2/t 值	0.204	0.169	0.747		0.658		1.476
P 值	0.651	0.433	0.228		0.720		0.071

2.2 疗效比较

治疗后,两组总有效率比较,经 χ^2 检验,差异有统计学意义($\chi^2=5.262, P=0.022$),观察组总有效率高于对照组。见表 2。

2.3 两组治疗前后炎症相关因子的变化

两组治疗前及治疗 72 h 后 PCT、IL-17、IL-6、HMGB1 的差值比较,经 t 检验,差异有统计学意义

表 2 两组疗效比较 [$n=91$, 例(%)]

组别	无效	有效	显效	总有效率
对照组	19(20.88)	41(45.05)	31(34.07)	72(79.12)
观察组	8(8.79)	46(50.55)	37(40.66)	83(91.21)

($P < 0.05$), 观察组下降更明显。见表 3。

表 3 两组治疗前后炎症相关因子的差值比较 ($n=91, \bar{x} \pm s$)

组别	PCT/(ng/mL)	IL-17/(pg/mL)	IL-6/(pg/mL)	HMGB1/(μ g/L)
对照组	-13.85 ± 9.85	-71.82 ± 67.08	-40.98 ± 16.02	-1.79 ± 0.99
观察组	-19.42 ± 7.98	-106.76 ± 87.94	-68.96 ± 15.15	-8.82 ± 3.02
t 值	4.191	2.545	12.105	15.780
P 值	0.000	0.006	0.000	0.000

2.4 不同预后组炎症相关因子比较

依照全部患者临床结局,把好转出院患者作为存活组(48例),住院期间因 SAP 死亡患者作为死亡组(34例)。两组 PCT、IL-17、IL-6、HMGB1 水平比较,经 t 检验,差异有统计学意义($P < 0.05$),存活组 PCT、

IL-17、IL-6 及 HMGB1 水平低于死亡组。见表 4。

2.5 血清 PCT、IL-17、IL-6、HMGB1 单独及联合检测对 SAP 死亡的预测价值

血清 HMGB1 单独检测敏感性最高,为 97.06% (95% CI: 0.847, 0.999), 依次高于联合检测、IL-6、

表 4 不同预后组炎症相关因子比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PCT/(ng/mL)	IL-17/(pg/mL)	IL-6/(pg/mL)	HMGB1/(μ g/L)
死亡组	34	28.45 \pm 6.31	234.59 \pm 68.53	135.24 \pm 13.36	13.19 \pm 1.52
存活组	48	21.39 \pm 6.58	198.34 \pm 60.32	119.43 \pm 10.58	10.68 \pm 1.45
t 值		5.684	3.079	7.461	9.021
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000

PCT、IL-17 单独检测的敏感性。联合检测的特异性最高, 为 92.57% (95% CI: 0.871, 0.962), 依次高于 PCT、IL-6、IL-17、HMGB1 单独检测的特异性;

联合检测的 AUC 最大, 为 0.983 (95% CI: 0.952, 0.996), 依次高于 HMGB1、IL-6、PCT、IL-17 单独检测的 AUC ($P < 0.05$)。见表 5 和图 1。

表 5 血清 PCT、IL-17、IL-6、HMGB1 单独及联合检测预测 SAP 死亡的效能分析参数

指标	最佳临界值	AUC	95% CI		约登指数	敏感性/ %	95% CI		特异性/ %	95% CI	
			下限	上限			下限	上限		下限	上限
PCT	26.933 ng/mL	0.819	0.755	0.872	0.573	73.53	0.556	0.871	84.46	0.776	0.899
IL-17	219.747 pg/mL	0.716	0.644	0.780	0.375	70.59	0.525	0.849	66.89	0.587	0.744
IL-6	126.440 pg/mL	0.888	0.833	0.930	0.637	85.29	0.689	0.950	78.38	0.709	0.847
HMGB1	11.204 μ g/L	0.892	0.838	0.933	0.633	97.06	0.847	0.999	66.22	0.580	0.738
联合检测	-	0.983	0.952	0.996	0.867	94.12	0.803	0.993	92.57	0.871	0.962

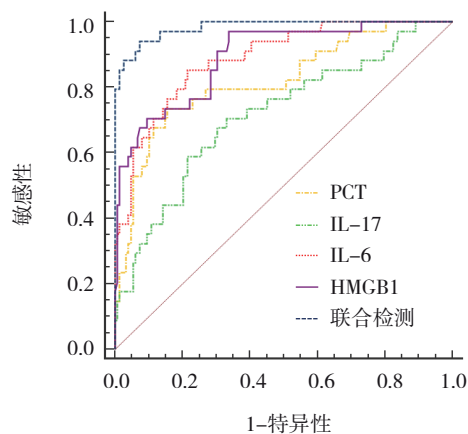


图 1 血清 PCT、IL-17、IL-6、HMGB1 单独及联合检测预测 SAP 死亡的 ROC 曲线

3 讨论

SAP 病情险恶, 并发症多, 每年因 SAP 入院治疗的患者约有 4.3 万例, 病死率约为 20% ~ 30%^[9]。过量的炎症因子、细胞因子释放引发级联反应, 造成瀑布效应, 损伤胰腺组织及其周边组织, 导致免疫功能失常, 导致诸多脏器功能障碍, 进而危及生命安全^[10]。为此, 尽早清除并减少机体血液内炎症因子对治疗 SAP 至关重要。伴随血液净化等技术逐渐

发展, CRRT 对清除中大分子的炎症介质有显著优势, 逐步成为治疗 SAP 的有效手段^[11]。

本研究结果显示, 治疗后观察组总有效率高于对照组。血清 IL-17、IL-6 促进机体激活并释放许多炎症因子, 并通过血液循环使患者出现全身炎症反应^[12-13]。本研究中, 观察组治疗 72 h 后血清 PCT、IL-17、IL-6、HMGB1 水平较对照组下降更明显, 提示 CRRT 治疗能显著改善机体炎症因子水平。分析其原因为: CRRT 利用过滤器的半透膜, 对机体释放的过量炎症因子进行吸附, 有效缓解 SAP 患者的炎症, 进而清除胰酶及肌酐, 维持机体电解质的平衡^[14-15]。PCT 为多功能性免疫调节蛋白, 可有效反映机体全身炎症反应活跃度, 患者感染后 3 ~ 4 h 便能检测出 PCT 水平升高, 为评估 SAP 病情严重程度的可靠指标^[16-17]。IL-17 是一类活化的致炎因子, 能有效激活机体 T 细胞, 并刺激内皮细胞和上皮细胞生成多样细胞因子, 引发炎症反应^[18]。IL-6 为临床检测较多的炎症细胞因子, 重症感染期间, 其水平显著提高, 变化迅速, 4 ~ 6 h 达峰值, 且能维持 8 ~ 24 h, 与 SAP 发生、发展和感染性胰腺坏死等关系密切, 故血清 IL-6 能作为 SAP 患者的感染评估指标^[19-20]。HMGB1 为促炎因子, 对基因转录调节及稳

定机体核小体等具有重要作用。正常状态下,机体 HMGB1 水平较低;而炎症反应期间,巨噬细胞和活化单核细胞能分泌出许多 HMGB1,加剧炎症反应^[21-22]。本研究中存活组血清 PCT、IL-17、IL-6、HMGB1 水平低于死亡组,说明炎症因子释放越多,机体炎症反应越重,预示 SAP 患者预后越差。ROC 曲线结果显示,血清 PCT、IL-17、IL-6、HMGB1 均对 SAP 患者的死亡有一定预测价值,其联合检测预测 SAP 患者死亡的效能最佳,其次为 HMGB1、IL-6、PCT,IL-17 最低。说明联合检测能有效评估 SAP 患者病情严重程度。

综上所述,CRRT 治疗 SAP 疗效显著,能有效减少机体炎症相关因子。血清 PCT、IL-17、IL-6、HMGB1 水平升高与 SAP 患者病情关系密切,联合检测可以预测 SAP 患者不良预后。

参 考 文 献 :

- [1] HORIBE M, SANUI M, SASAKI M, et al. Impact of antimicrobial prophylaxis for severe acute pancreatitis on the development of invasive candidiasis: a large retrospective multicenter cohort study[J]. *Pancreas*, 2019, 48(4): 537-543.
- [2] 云宇婷,时牛,宋洁,等. 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[J]. *川北医学院学报*, 2022, 37(1): 31-34.
- [3] MUNIR F, JAMSHED M B, SHAHID N, et al. Advances in immunomodulatory therapy for severe acute pancreatitis[J]. *Immunol Lett*, 2020, 217: 72-76.
- [4] WELTE R, BEYER R, HOTTER J, et al. Pharmacokinetics of trimethoprim/sulfamethoxazole in critically ill patients on continuous renal replacement therapy[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2020, 75(5): 1237-1241.
- [5] SERPA NETO A, NAORUNGROJ T, MURUGAN R, et al. Heterogeneity of effect of net ultrafiltration rate among critically ill adults receiving continuous renal replacement therapy[J]. *Blood Purif*, 2021, 50(3): 336-346.
- [6] 陈婧,张荣,邱昌伟,等. 重症急性胰腺炎并发胰腺感染病原菌分布特点及其凝血功能指标、HSP 和 HMGB1 表达的临床意义[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2020, 25(1): 41-45.
- [7] LEPPÄNIEMI A, TOLONEN M, TARASCONI A, et al. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis[J]. *World J Emerg Surg*, 2019, 14: 27.
- [8] 王小剑,李玲,罗驰,等. 生长抑素辅助治疗重症急性胰腺炎患者的有效性及不良反应分析[J]. *中国临床保健杂志*, 2020, 23(3): 365-368.
- [9] 林山,肖冰. 不同剂量奥曲肽治疗重症急性胰腺炎有效性与安全性的 Meta 分析[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2021, 26(5):

558-564.

- [10] 李丽,薛婷,丁伟超,等. 早期不同肠内营养方式对重症急性胰腺炎患者炎症因子及预后的影响[J]. *中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2020, 15(8): 954-958.
- [11] BELLOMO R, MÅRTENSSON J, LO S, et al. Femoral access and delivery of continuous renal replacement therapy dose[J]. *Blood Purif*, 2016, 41(1-3): 11-17.
- [12] 许安文,刘新梅,李婷. 丹参酮IIA 磺酸钠联合乌司他丁治疗高脂血症相关性早期急性胰腺炎的疗效及对患者血清炎症因子的影响[J]. *医学临床研究*, 2019, 36(7): 1409-1411.
- [13] 信然然,霍丽丽,刘岩. 前列地尔联合必心净治疗急性重症胰腺炎的疗效及对血清肿瘤坏死因子- α 白细胞介素-6 降钙素原的影响[J]. *山西医药杂志*, 2020, 49(2): 137-140.
- [14] 蔡世文,王国平,党晓燕. 床旁 CRRT 疗法联合异甘草酸镁注射液对重症急性胰腺炎患者血清 ICAM-1、IL-6 水平的影响[J]. *中国医师杂志*, 2019, 21(9): 1396-1399.
- [15] 彭博,孟德志,黄秀峰. 连续性肾脏替代疗法治疗重症急性胰腺炎的效果及对炎症介质和凝血功能的影响[J]. *解放军预防医学杂志*, 2019, 37(5): 51-52.
- [16] 杜焰家,温雅,张伟强,等. 血清 PCT 与肺腺癌化疗患者肿瘤标志物的相关性[J]. *中南医学科学杂志*, 2021, 49(1): 41-45.
- [17] 周小娜,杨永林. 重症急性胰腺炎患者血清 PCT、CRP、IL-6 变化及与并发细菌感染的关系[J]. *河北医药*, 2019, 41(6): 839-842.
- [18] 荆焰晴,何永权,姚丽. 重症急性胰腺炎患者血浆 RUNX3、IL-17 表达与疾病进展相关性分析[J]. *广东医学*, 2021, 42(10): 1198-1202.
- [19] TIAN F M, LI H J, WANG L, et al. The diagnostic value of serum C-reactive protein, procalcitonin, interleukin-6 and lactate dehydrogenase in patients with severe acute pancreatitis[J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 510: 665-670.
- [20] 余琳,武晓灵. 香丹注射液联合乌司他丁治疗重症急性胰腺炎的疗效及对血液流变学和血清 SOD、CRP、IL-6 水平的影响[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2021, 29(6): 421-425.
- [21] 谭之能,吴国欢,冯元良,等. NLRP3、HMGB1 及 TBIL 在慢性阻塞性肺病患者外周血的表达意义及诊断价值[J]. *中南医学科学杂志*, 2021, 49(5): 540-542.
- [22] 王安连,郭艳,杜向辉. 急性胰腺炎患者 HMGB1、PCT、CRP、ET 的水平变化及意义[J]. *中国现代普通外科进展*, 2021, 24(2): 155-156.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 王月兴,邓丽娟,曾凡清,等. 持续肾替代治疗对重症急性胰腺炎患者 PCT、IL-17、IL-6、HMGB1 水平的影响及其临床意义[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(12): 20-24.

Cite this article as: WANG Y X, DENG L J, ZENG F Q, et al. Effect of continuous renal replacement therapy on levels of PCT, IL-17, IL-6 and HMGB1 in patients with severe acute pancreatitis and its clinical significance[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2022, 32(12): 20-24.