

血清瓜氨酸化组蛋白 H3 预测急性胰腺炎严重程度和住院病死率的临床价值*

王锦¹ 谢晶¹ 吕利玉¹

[摘要] 目的:分析急性胰腺炎(AP)患者血清瓜氨酸化组蛋白 H3(CitH3)与疾病严重程度及住院病死率的相关性。方法:选取 2017 年 1 月—2021 年 6 月期间我院就诊的 203 例 AP 患者。根据 2012 年修订的亚特兰大急性胰腺炎分级标准将患者分为轻度 AP(MAP 组,84 例)、中度 AP(MSAP 组,94 例)和重度 AP(SAP 组,25 例)。使用夹心间接酶联免疫吸附法检测血清 CitH3 水平。结果:SAP 组患者入院时血清 CitH3 水平[340.00(227.00,442.50) pg/mL]显著高于 MAP 组[104.00(79.70,138.00) pg/mL]和 MSAP 组[62.40(39.60,93.40) pg/mL]患者,且 MAP 组与 MSAP 组之间比较差异有统计学意义($P<0.001$)。经受试者工作特征曲线(ROC)分析,入院时血清 CitH3 水平联合 PCT 用于诊断 SAP 的曲线下面积(AUC)为 0.898,显著优于两者单独诊断。AP 患者入院时血清 CitH3 水平与 APACHE II 评分、全身炎症反应综合征评分均呈正相关($r=0.319, 0.528, P<0.001$)。入院 24 h 时血清 CitH3 水平[112.40(77.50,211.50) pg/mL]较入院时基线水平[104.05(59.70,180.40) pg/mL]有所升高,差异有统计学意义($P=0.024$),但入院 48 h 时血清 CitH3 水平[81.65(61.20,139.50) pg/mL]则低于入院时和入院 24 h 时的血清水平,差异有统计学意义($P<0.05$)。经单因素和多因素 logistic 回归分析,入院时血清 CitH3 水平是影响 AP 患者发生住院死亡的独立危险因素($P<0.001$)。经 ROC 曲线分析,入院时血清 CitH3 水平预测 AP 患者发生持续性器官衰竭、胰腺坏死及院内死亡的 AUC 分别为 0.891、0.903、0.924。结论:血清 CitH3 水平升高与 AP 患者疾病进展和短期预后不良密切相关。

[关键词] 急性胰腺炎;瓜氨酸化组蛋白 H3;疾病严重程度;住院死亡

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2022.10.003

[中图分类号] R657.51 [文献标志码] A

Clinical value of serum CitH3 in predicting severity and in-hospital mortality of acute pancreatitis

WANG Jin XIE Jing LV Liyu

(Department of Gastroenterology, Wuhan Red Cross Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430000, China)

Corresponding author: WANG Jin, E-mail: shenp135591@163.com

Abstract Objective: To analyze the correlation between serum citrullination of histone 3(CitH3) and disease severity and in-hospital mortality in patients with acute pancreatitis(AP). **Methods:** Two hundred and three AP patients in our hospital from January 2017 to June 2021 were selected. Patients were classified according to the Atlanta classification as mild AP(MAP group, $n=84$), moderate AP(MSAP group, $n=94$), and severe AP(SAP group, $n=25$). Serum CitH3 level was detected by sandwich indirect enzyme-linked immunosorbent assay. **Results:** The serum CitH3 level at admission in SAP group[340.00(227.00, 442.50) pg/mL]was significantly higher than that in MAP[104.00(79.70, 138.00) pg/mL]and MSAP[62.40(39.60, 93.40) pg/mL]groups. There was also significant statistical difference between MAP and MSAP groups($P<0.001$). According to receiver operating characteristic curve(ROC) analysis, the area under curve(AUC) of serum CitH3 level at admission combined with PCT for the diagnosis of SAP at admission was 0.898, which was significantly better than that of the two factors alone. Serum CitH3 level at admission was positively correlated with APACHE II score and systemic inflammatory response syndrome score in AP patients($r=0.319, 0.528, P<0.001$). The serum CitH3 level at 24 h after admission [112.40(77.50,211.50) pg/mL]was slightly higher than that at admission[104.05(59.70, 180.40) pg/mL, $P=0.024$]. However, the serum CitH3 level at 48 h[81.65(61.20, 139.50) pg/mL] was lower than that at admission and 24 h($P<0.05$). Univariate and multivariate logistic regression analysis showed that serum CitH3 level at admission was an independent risk factor for in-hospital death in AP patients ($P<0.001$). According to ROC curve analysis, serum CitH3 level at admission predicted the AUC of persistent

*基金项目:武汉市卫生计生科研项目(No:WX21Z60)

¹华中科技大学同济医学院协和武汉红十字会医院消化内科(武汉,430000)

通信作者:王锦,E-mail:shenp135591@163.com

organ failure, pancreatic necrosis and in-hospital death in AP patients were 0.891, 0.903 and 0.924, respectively.

Conclusion: The increase of serum CitH3 level is closely related to disease progression and poor short-term prognosis in patients with AP.

Key words acute pancreatitis; citrullination of histone 3; severity of disease; in-hospital mortality

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是一种由消化酶激活和自身消化引起的局部或全身无菌性炎症疾病^[1-2],晚期可继发胰腺炎相关感染,甚至多器官功能障碍,病死率高达 8%~25%^[3]。为了降低重症 AP(severe AP, SAP)患者的病死率并改善其预后,探索用于早期诊断、疾病监测和预后的新生物标志物具有重要意义。中性粒细胞胞外陷阱(neutrophil extracellular traps, NETs)在 AP 的病理生理学中起着关键作用。微生物感染可刺激 NETs 过程,导致肽精氨酸脱氨酶(peptidylarginine deiminase, PAD)2 和 4 催化的瓜氨酸组蛋白 H3(citrullination of histone 3, CitH3)的释放^[4-6]。了解 AP 发病中的这些分子机制将是开发新的诊断和治疗模式的重要环节。因此,本研究中我们试图确定血清 CitH3 在 AP 患者中的表达,并将 CitH3 水平与疾病严重程度和临床结局相关联,这将有助于开发新的诊断生物标志物和治疗靶点。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择 2017 年 1 月—2021 年 6 月期间在我院连续就诊的 203 例 AP 初诊患者,其中男 119 例,女 84 例;年龄 19—86 岁,平均(65.04±18.17)岁。本研究的随访期于 2022 年 4 月 15 日结束。对患者从入院到出院进行随访。本研究由华中科技大学同济医学院协和武汉红十字会医院伦理委员会批准(No:2019028)。入组前患者均提供了书面知情同意书,没有参与者偏离研究方案。

纳入标准:首次发作 AP 的患者;出现急性症状后 48 h 内入院;如果至少存在以下两个标准,则诊断为 AP:①具有 AP 特征的急性腹痛;②血清脂肪酶或淀粉酶升高>正常范围上限的 3 倍;③提示 AP 的计算机断层扫描(CT)结果,符合亚特兰大急性胰腺炎分级与定义共识(2012 年修订)^[7]。排除标准:①入院时未接受 CT 检查的患者;②有胰腺炎病史、合并其他活动性胃肠道炎症疾病(如克罗恩病)、血液病、自身免疫性疾病或恶性肿瘤者。

1.2 疾病严重程度

入院时,在 AP 首次发作期间收集患者记录,包括血液学检查结果[白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)、C 反应蛋白(CRP)、血尿酸淀粉酶、乳酸脱氢酶(LDH)、尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、血清钙]以及 CT 检查结果。急性生理学和慢性健康评估(APACHE) II 评分、Charlson 共病指数和全身炎症反应综合征(SIRS)评分也针对每位患者进行了

单独评估。

1.3 分组

根据 2012 年修订的亚特兰大急性胰腺炎分级标准^[6]来评估 AP 的严重程度:轻度 AP(MAP)、中-重度 AP(MSAP)和重度 AP(SAP)。MAP 指无器官衰竭、无局部或全身并发症的 AP 患者。MSAP 是指患有暂时性器官衰竭和(或)局部或全身并发症(48 h 内)的患者;SAP 是指那些器官衰竭(包括呼吸、循环和肾功能,改良 Marshall 评分 ≥ 2 分)和(或)局部或全身并发症持续时间超过 48 h 的患者,局部并发症包括胰周积液、胰腺和胰周坏死(无菌或感染)、假性囊肿和壁化坏死(无菌或感染)。203 例 AP 患者根据 AP 的严重程度分为 3 组:MAP 组 84 例(41.38%),MSAP 组 94 例(46.31%),SAP 组 25 例(12.32%)。

1.4 血清 CitH3 检测

在所有受试者登记时以及登记后 24 h、48 h(存活者)采集患者血样。将血液吸入血清分离管,使其凝结至少 30 min,然后离心(1800 r/min \times 10 min,15 $^{\circ}$ C),将离心上清以 0.5 mL 等量储存于-80 $^{\circ}$ C。

CitH3 的定量采用夹心酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒,所用抗体为瓜氨酸 R2+R8+R17+R26 抗组蛋白 H3 抗体。利用市售 ELISA 试剂盒(PCT;DY8350-05,美国 RD 公司)测量降钙素原(PCT)水平。

1.5 统计学方法

应用 SPSS 19.0 统计学软件进行数据处理,首先对连续变量进行 K-S 正态性检验,正态分布资料以 $\bar{X}\pm S$ 表示,采用独立样本 *t* 检验。偏正态分布资料以中位值(IQR)描述,进行 Mann-Whitney 非参数检验。对于计数资料以例(%)表示,进行 χ^2 检验。相关分析采用多元线性回归分析及 Spearman 等级相关法。单因素和多因素 logistic 回归分析影响 AP 患者发生住院死亡的临床因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 CitH3 水平对 AP 患者发生住院死亡的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AP 患者一般临床资料比较

3 组患者的住院时间、HR、WBC、BUN、PCT、内毒素水平、CT 表现、APACHE II 评分、SIRS 评分、治疗方案比较,均差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 3 组 AP 患者一般临床资料分析

例(%), $\bar{X} \pm S$

指标	MAP 组(84 例)	MSAP(94 例)	SAP 组(25 例)	Z/t/ χ^2	P
年龄/岁	59.18±15.68	62.67±18.26	60.04±23.02	0.876	0.418
男性	48(57.14)	58(61.70)	13(52.00)	0.895	0.639
BMI	22.77±4.09	23.05±4.40	21.60±3.58	1.188	0.307
住院时间/d	9.62±5.32	16.10±7.15 ¹⁾	12.56±7.38 ²⁾	22.210	<0.001
病因学				23.227	0.108
胆源性	41(48.81)	25(26.60)	9(36.00)		
酒精性	13(15.48)	28(29.79)	4(16.00)		
高甘油三酯血症	15(17.86)	19(20.21)	4(16.00)		
胰管阻塞	4(4.76)	7(7.45)	3(12.00)		
手术与创伤	3(3.57)	3(3.19)	1(4.0)		
药源性	1(1.19)	0	0		
感染及全身炎症反应	0	1(1.06)	2(8.00)		
内分泌及代谢疾病	1(1.19)	1(1.06)	0		
特发性	6(7.14)	10(10.64)	2(8.00)		
发病至诊断时间/h	18.00(12.00,29.50)	19.00(13.50,27.50)	21.00(12.00,30.00)	1.901	0.201
Charlson 合并症指数	1.00(0.00,2.00)	0.00(0.00,2.00)	0.00(0.00,2.00) ¹⁾²⁾	0.782	0.676
体温/°C	36.94±0.82	36.71±0.81	37.06±0.86	2.693	0.070
HR/(次·min ⁻¹)	77.36±16.19	77.70±16.32	88.16±17.27 ¹⁾²⁾	4.615	0.011
SBP/mmHg	133.19±26.38	136.66±26.16	133.40±36.45	0.386	0.680
实验室指标					
WBC/ μ L	9796.43±3718.51	12134.04±4833.81 ¹⁾	12480.00±5384.31 ¹⁾	7.181	0.001
PLT/($\times 10^4 \cdot L^{-1}$)	21.53±6.55	22.15±7.04	21.06±9.31	0.302	0.739
CRP/(mg·dL ⁻¹)	1.31(0.40,9.09)	0.36(0.09,1.28)	1.80(0.27,8.33)	3.791	0.150
血尿酸酶/(U·L ⁻¹)	1285.00 (574.00,1915.00)	1317.00 (704.00,2209.00)	1435.00 (407.00,2298.00)	2.564	0.278
LDH/(U·L ⁻¹)	303.00 (209.00,498.00)	315.00 (256.00,346.00)	329.00 (207.00,431.00)	0.816	0.665
BUN/(mg·dL ⁻¹)	19.20(16.00,23.40)	16.20(12.20,22.20)	21.00(12.50,32.30) ²⁾	6.090	0.048
Cr/(mg·dL ⁻¹)	0.74(0.69,0.83)	0.74(0.60,0.83)	0.80(0.69,1.02)	1.488	0.475
PCT/(mg·dL ⁻¹)	0.35(0.09,2.06)	0.26(0.14,3.20)	3.25(0.78,7.16) ²⁾	7.661	0.022
钙/(mg·dL ⁻¹)	9.11±0.45	9.11±0.69	9.02±0.67	0.247	0.781
内毒素/(U·L ⁻¹)	22.19±8.96	23.57±8.10	29.30±10.32 ¹⁾²⁾	6.378	0.002
CT 表现				31.123	<0.001
胰腺低强化病变	0	32(34.04)	17(68.00)		
急性胰周积液	0	77(81.91)	25(100.00)		
炎症扩展至肾下极	0	31(32.98)	25(100.00)		
炎症扩展至直肠膀胱陷凹	0	3(3.19)	19(76.00)		
APACHE II 评分/分	7.30±3.12	8.69±4.40	12.28±7.71 ¹⁾²⁾	11.920	<0.001
SIRS 评分/分	1.00(1.00,2.00)	1.00(1.00,2.00) ¹⁾	3.00(2.00,3.00) ¹⁾²⁾	20.715	<0.001
治疗方案				63.646	<0.001
肠内营养	0	28(29.79)	25(100.00)		
连续性血液透析	0	0	7(28.00)		
内镜括约肌切开术	30(35.71)	21(22.34)	5(20.00)		
内镜干预	0	2(2.13)	0		

与 MAP 组比较,¹⁾P<0.05;与 MSAP 组比较,²⁾P<0.05。

2.2 3 组患者入院时血清 CitH3 水平比较

SAP 组患者入院时血清 CitH3 水平为 340.00 (227.00, 442.50) pg/mL, 显著高于 MAP 组 [104.00 (79.70, 138.00) pg/mL] 及 MSAP 组 [62.40 (39.60, 93.40) pg/mL] 组患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$); MAP 组与 MSAP 组间血清 CitH3 水平差异也有统计学意义 (图 1a, $P < 0.001$)。经 ROC 曲线分析, 入院时血清 CitH3 水平联合 PCT 用于诊断 SAP 的曲线下面积 (AUC) 为 0.898 (95%CI: 0.838~0.959), 显著优于两者单独诊断 (图 1b)。

2.3 AP 患者入院时血清 CitH3 水平与其他指标的关系

经 Spearman 秩相关分析, AP 患者入院时血

清 CitH3 水平与血清 CRP、LDH、PCT、内毒素水均呈正相关 ($r = 0.236, 0.227, 0.259, 0.271, P < 0.05$)。

2.4 AP 患者入院时血清 CitH3 水平与 APACHE II 评分及 SIRS 评分的关系

经 Spearman 秩相关分析, AP 患者入院时血清 CitH3 水平与 APACHE II 评分、SIRS 评分均呈正相关 ($r = 0.319, 0.528, P < 0.001$, 图 2)。校正年龄、性别、BMI 因素后, 经多元线性回归分析, AP 患者入院时血清 CitH3 水平与 APACHE II 评分 ($\beta = 0.600, 95\%CI: 0.017 \sim 0.025, P < 0.001$)、SIRS 评分 ($\beta = 0.613, 95\%CI: 0.004 \sim 0.006, P < 0.001$) 仍存在正相关性。

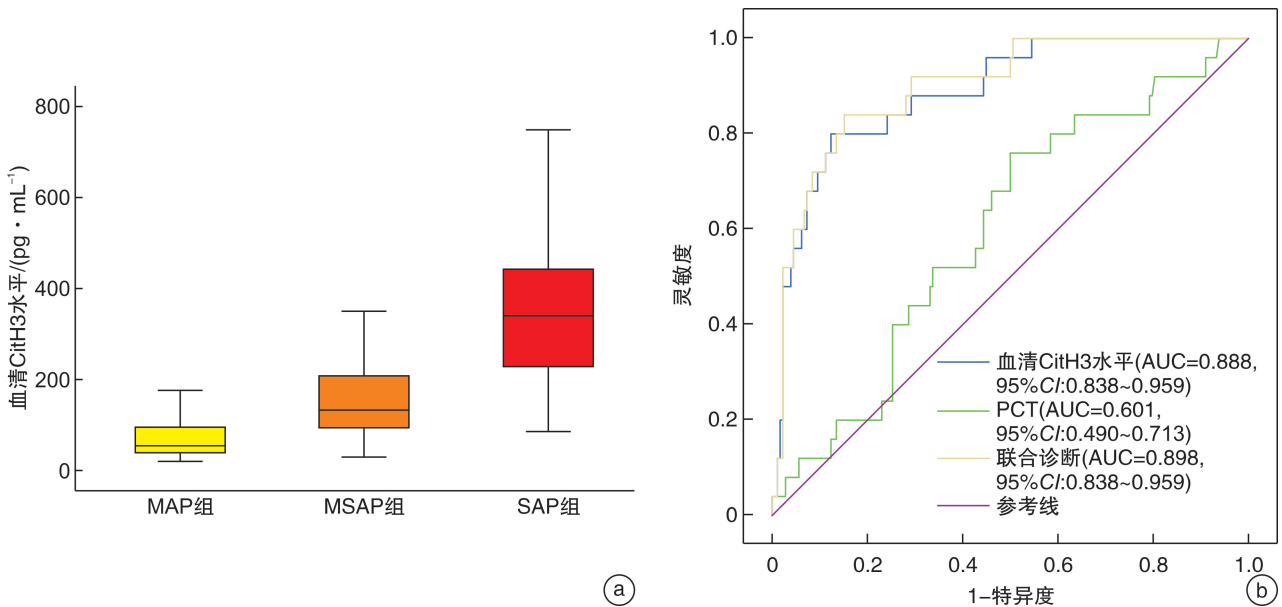


图 1 3 组患者入院时血清 CitH3 水平比较

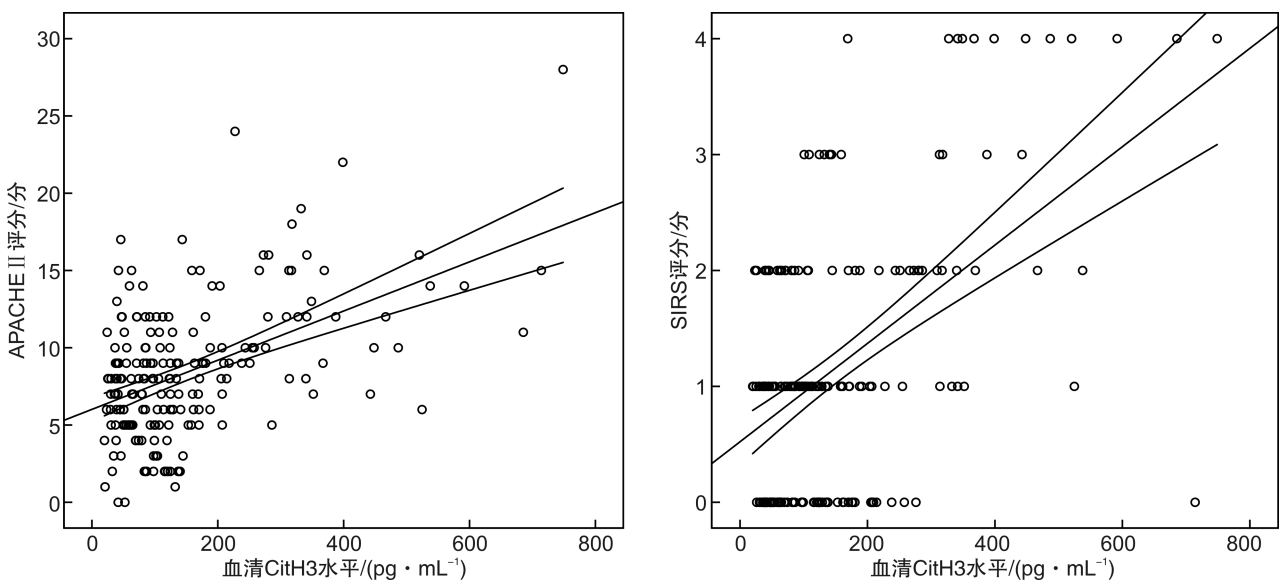


图 2 AP 患者血清 CitH3 水平与 APACHE II 评分及 SIRS 评分的 Spearman 分析

2.5 血清 CitH3 水平变化

线性混合模型的结果显示,发病时间对血清 CitH3 水平有显著影响。入院 24 h 时血清 CitH3 水平为 112.40(77.50,211.50) pg/mL,略高于入院时水平[104.05(59.70,180.40) pg/mL],差异有统计学意义($Z = -2.255, P = 0.024$)。入院 48 h 时血清 CitH3 水平为 81.65(61.20,139.50) pg/mL,明显低于入院时和入院 24 h 时的血清 CitH3 水平,差异有统计学意义($Z = -2.032, -4.931, P < 0.05$)。

2.6 单因素和多因素 logistic 回归分析影响 AP 患者发生住院死亡的临床因素

本研究共有 9 例患者(4.43%)发生院内死亡,死亡患者入院时血清 CitH3 水平为 369.20

(279.60,448.20) pg/mL,显著高于存活患者[84.70(64.40,104.00) pg/mL],两者比较差异有统计学意义($Z = -4.295, P < 0.001$)。在回归分析模型中作为因变量赋值为 1,其他存活者赋值为 0。经单因素和多因素 logistic 回归分析,性别、WBC、入院时血清 CitH3 水平都是影响 AP 患者发生住院死亡的独立危险因素($P < 0.001$),见表 2。

2.7 入院时血清 CitH3 预测持续性器官衰竭、胰腺坏死及院内死亡的临床价值

经 ROC 曲线分析,入院时血清 CitH3 水平预测 AP 患者发生持续性器官衰竭、胰腺坏死及院内死亡的 AUC 分别为 0.891(95%CI:0.835~0.948)、0.903(95%CI:0.849~0.958)、0.924(95%CI:0.873~0.974),见表 3、图 3。

表 2 单因素和多因素 logistic 回归分析影响 AP 患者发生住院死亡的临床因素

变量	单因素分析		多因素分析	
	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
年龄	0.988(0.954~1.024)	0.520	—	—
性别	12.421(1.533~101.305)	0.019	28.308(1.318~607.794)	0.033
BMI	1.016(0.867~1.190)	0.845	—	—
病因学	0.681(0.332~1.400)	0.297	—	—
发病至诊断时间	1.009(0.997~1.021)	0.126	—	—
Charlson 合并症指数	1.099(0.750~1.611)	0.628	—	—
体温	1.361(0.640~2.893)	0.424	—	—
HR	1.025(0.986~1.066)	0.214	—	—
SBP	1.022(0.998~1.046)	0.070	—	—
WBC	1.000(1.000~1.001)	0.038	0.999(0.999~1.001)	0.103
PLT	1.014(0.925~1.112)	0.767	—	—
CRP	1.021(0.935~1.115)	0.646	—	—
血尿酸粉酶	1.001(1.000~1.001)	0.004	1.001(1.000~1.001)	0.058
LDH	1.003(1.001~1.005)	0.015	1.003(1.000~1.007)	0.059
BUN	1.002(0.953~1.054)	0.944	—	—
Cr	0.389(0.039~3.902)	0.422	—	—
血清钙	0.811(0.244~2.694)	0.733	—	—
内毒素	1.019(0.620~5.019)	0.203	—	—
PCT	0.936(0.810~1.082)	0.371	—	—
APACHE II 评分	1.165(1.045~1.300)	0.006	0.836(0.673~1.039)	0.106
SIRS 评分	2.491(1.333~4.654)	0.004	0.803(0.233~2.771)	0.729
入院时血清 CitH3 水平	1.008(1.004~1.012)	<0.001	1.016(1.006~1.026)	0.002

表 3 入院时血清 CitH3 预测持续性器官衰竭、胰腺坏死及院内死亡的临床价值

预测变量	AUC	P	灵敏度/%	特异度/%	约登指数	截断值	95%CI
持续性器官衰竭	0.891	<0.001	90.9	75.7	0.666	158.30	0.835~0.948
胰腺坏死	0.903	<0.001	92.9	81.0	0.739	187.85	0.849~0.958
院内死亡	0.924	<0.001	99.8	78.9	0.789	184.20	0.873~0.974

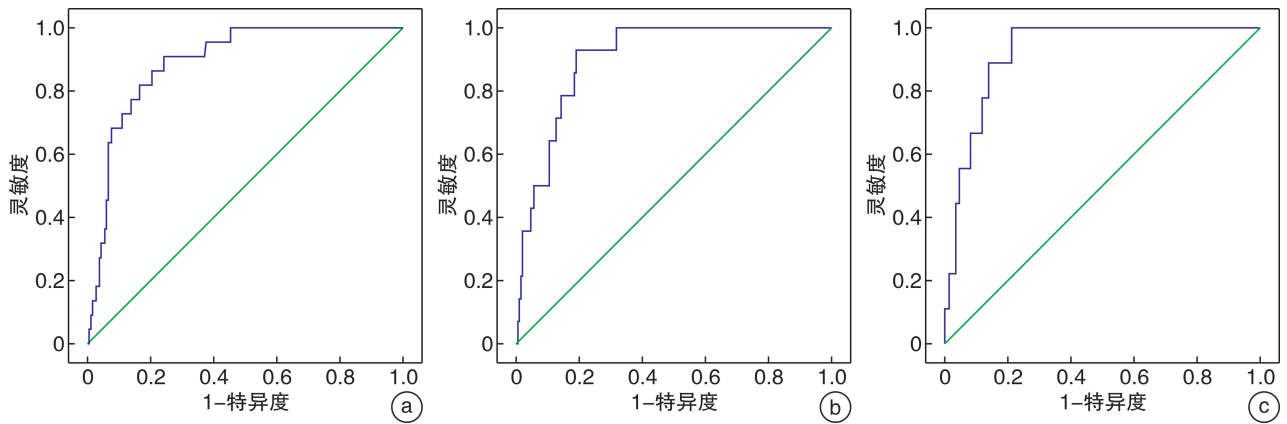


图 3 入院时血清 CitH3 水平预测 AP 患者发生预测持续性器官衰竭(a)、胰腺坏死(b)及院内死亡(c)的 ROC 曲线

3 讨论

AP 是一种非传染性炎症性疾病,通常表现为自限性,但部分患者在炎症反应过度时会出现器官衰竭,可能导致不良预后。持续性器官衰竭是 2012 年修订的亚特兰大分类的主要标准。一些研究发现,汉族人群中 AP 导致的器官衰竭比例在 8%~20% 之间^[8]。我们的结果表明,AP 引起的器官衰竭的发生率约为 10.84%,这与上述结果一致。如果及早发现器官衰竭或胰腺坏死并采取干预措施,可有效改善 AP 的预后。近年来,许多量表,如 SRAS 和 APACHE II 评分,被设计用于预测 AP 的预后。然而,由于其复杂性,每种量表在临床应用中都有不同的局限性^[9-11]。因此,有必要寻找一种临床适用的生物标志物来预测 AP 的疾病进展及预后。

在本研究中我们发现:①与 MAP 及 MSAP 组患者相比,SAP 患者入院时血清 CitH3 水平普遍升高;②AP 患者入院时血清 CitH3 水平与 APACHE II 评分及 SIRS 评分均呈正相关;③血清 CitH3 水平对 AP 患者继发持续性器官衰竭和胰腺坏死有一定的预测效能,进一步的分析也证实,血清 CitH3 是 AP 患者院内生存预后的一种有效且独立的预测因子。

AP 的病理生理特征为胰蛋白酶早期的异常激活直接损伤腺泡细胞,促进腺泡细胞内核因子- κ B 的激活以及炎症因子的释放。包括中性粒细胞、单核细胞在内的炎症细胞被激活并招募到胰腺;胰腺局部炎症致使胰腺内血管损伤,表现为内皮活化/损伤,白细胞向胰腺组织的浸润、黏附和迁移增加,进一步加重炎症反应及胰腺组织损伤^[12-13]。众多研究将中性粒细胞作为分析 AP 病情的相关指标^[14-15]。中性粒细胞具有许多生物学功能,包括趋化性、抗菌功能、吞噬作用、脱粒作用和 NETs 的产生。NETs 被认为是中性粒细胞的第二种杀菌机制^[16],与许多自身免疫性/炎症性疾病、肿瘤性疾病、感染性疾病、创伤愈合等密切相关^[17]。NETs

及其来自活化中性粒细胞的成分也在 SAP 动物模型的受损胰腺组织中被检测到,并加剧了 SAP 的恶化和炎症组织损伤。由于胰腺小叶的血液供应仅由小叶动脉供应,因此对缺血非常敏感,NETs 可能容易引起胰腺缺血性损伤和坏死。之后中性粒细胞可能会发生趋化性并迁移到各种组织中形成 NETs,对 SAP 患者造成全身性损害^[5]。有研究发现血清游离 DNA/NETs 在 AP 患者中表达升高,且与 AP 患者的 APACHE II、Ranson 评分及预后密切相关^[18]。CitH3 为 NETs 的标志蛋白^[19],NETs 具有强有力的促炎、促血栓形成、细胞毒作用。本研究中发现血清 CitH3 水平随着 AP 严重程度的加剧而升高,且高水平 CitH3 与一些炎症和感染性指标(如 CRP、LDH、PCT、内毒素)以及 APACHE II、Ranson 评分升高呈正相关性,这说明 CitH3 升高是一种损伤相关分子模式,通过与模式识别受体结合会激活胞内信号通路,促进炎症因子的产生与释放,这可能也是 AP 病情进展的原因之一。之前有研究发现,血清 CitH3 是小鼠模型中脓毒症的可靠诊断生物标志物,通过酶抑制或抗体中和清除 CitH3 可提高脓毒症小鼠的存活率^[20-21]。中性粒细胞是最丰富的白细胞,已被证实是宿主免疫防御的前线。清除 NETs 可减轻胰腺损伤并发挥保护作用^[22]。我们的预后数据进一步支持了这些发现,说明 AP 患者 CitH3/NETs 过度释放可恶化预后。

综上所述,血清 CitH3 水平升高与 AP 患者疾病进展和短期预后不良密切相关。本研究结果有助于深入了解 AP 的病理生理学以及开发新的治疗方法。然而本研究存在一些局限性。例如样本量小,由于患者选择和数据收集,可能导致更大的偏差和缺乏统计能力。SAP 的发生率较低,需要更多的时间招募更多的患者。其次,纳入本研究的患者年龄均在 35 岁以上,因此,未针对 AP 患者进行年龄分层。第三,本研究的患者主要来自同一个医院,这可能导致患者选择偏差。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] 李军祥,陈諳,唐文富.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.
- [2] 吕农华,何文华.急性胰腺炎的内镜治疗[J].临床肝胆病杂志,2020,36(8):1688-1690.
- [3] Zhou H, Mei X, He X, et al. Severity stratification and prognostic prediction of patients with acute pancreatitis at early phase: A retrospective study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(16): e15275.
- [4] 关小容,付斌,郑永先,等.血清瓜氨酸化组蛋白 H3、沉默信号调节因子 1 检测在急诊脓毒症患者病情及预后评估中应用研究[J].创伤与急危重病医学,2021,9(4):268-271,276.
- [5] Hu J, Kang H, Chen H, et al. Targeting neutrophil extracellular traps in severe acute pancreatitis treatment [J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2020, 13: 1756284820974913.
- [6] Pan B, Li Y, Liu Y, et al. Circulating CitH3 Is a Reliable Diagnostic and Prognostic Biomarker of Septic Patients in Acute Pancreatitis[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 766391.
- [7] Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus [J]. *Gut*, 2013, 62(1): 102-111.
- [8] Huh JH, Kim JW, Lee KJ. Vitamin D deficiency predicts severe acute pancreatitis[J]. *United European Gastroenterol J*, 2019, 7(1): 90-95.
- [9] 李涛,费素娟.实验室指标对急性胰腺炎发生器官衰竭的预测价值[J].中国中西医结合消化杂志,2021,29(3):218-221.
- [10] Kong W, He Y, Bao H, et al. Diagnostic Value of Neutrophil-Lymphocyte Ratio for Predicting the Severity of Acute Pancreatitis: A Meta-Analysis[J]. *Dis Markers*, 2020, 2020: 9731854.
- [11] Silva-Vaz P, Abrantes AM, Castelo-Branco M, et al. Multifactorial Scores and Biomarkers of Prognosis of Acute Pancreatitis: Applications to Research and Practice[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(1): 338.
- [12] 梁华益,杨复镛,潘路娟,等.外泌体在急性胰腺炎发病机制、诊断及治疗中作用的研究进展[J].山东医药,2021,61(17):95-97.
- [13] Dumnicka P, Maduzia D, Ceranowicz P, et al. The Interplay between Inflammation, Coagulation and Endothelial Injury in the Early Phase of Acute Pancreatitis: Clinical Implications[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(2): 354.
- [14] 尹凯祥,亓玉琴,咸会波,等. BISAP 评分联合中性粒细胞/淋巴细胞比值对急性胰腺炎病情的早期预测价值[J].中国急救医学,2019,39(6):551-554.
- [15] 刘江,白杨,阿孜古丽·阿不都热依木,等.中性粒细胞单核细胞乘积联合肌酐诊断急性胰腺炎严重程度的价值[J].南方医科大学学报,2017,37(9):1270-1273.
- [16] Wan J, Ren Y, Yang X, et al. The Role of Neutrophils and Neutrophil Extracellular Traps in Acute Pancreatitis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 565758.
- [17] 马雪妮,许慧梅,程龙,等.中性粒细胞外诱捕网与炎症性肠病关系的研究进展[J].中国免疫学杂志,2021,37(23):2937-2941.
- [18] 袁燕文,陈孟君,许哲,等.急性胰腺炎患者血清 cf-DNA/NETs、MAP1-LC3、DPB 表达水平及临床意义[J].分子诊断与治疗杂志,2021,13(7):1055-1058,1062.
- [19] 李慧,邢广群. NETs 刺激下慢性支气管炎大鼠血清 ANCA 产生机制探讨[J].中国免疫学杂志,2017,33(10):1458-1463.
- [20] Pan B, Alam HB, Chong W, et al. CitH3: a reliable blood biomarker for diagnosis and treatment of endotoxic shock[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 8972.
- [21] Deng Q, Pan B, Alam HB, et al. Citrullinated Histone H3 as a Therapeutic Target for Endotoxic Shock in Mice[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2957.
- [22] Dąbrowska D, Jabłońska E, Garley M, et al. New Aspects of the Biology of Neutrophil Extracellular Traps [J]. *Scand J Immunol*, 2016, 84(6): 317-322.

(收稿日期:2022-07-11)