

- F, Romagnoli P, Testa E, Ceppa P, Testa R. Validity and clinical utility of the aspartate aminotransferase-alanine aminotransferase ratio in assessing disease severity and prognosis in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. *Arch Intern Med* 2003;163:218-224
- 7 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会联合修订. 病毒性肝炎防治方案. *中华肝脏病杂志* 2000;8:324-329
- 8 Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60:646-649
- 9 Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000;31:864-871
- 10 Peng Y, Li C, Chen G, Tang C, Tang S, Li Y. A clinical analysis of alcoholic liver cirrhosis in South Sichuan area. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2002;10:408-412
- 11 Cai WM, Tao J, Weng HL, Liu RH. Study on the influence factors of the serum fibrosis markers. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2003;11:23-25
- 12 Salen G, Batta AK. Bile acid abnormalities in cholestatic liver diseases. *Gastroenterol Clin North Am* 1999;28:173-193
- 13 De Almeida JM, Leite-Mor MM, Parise ER. Serum concentration of bile acids in the diagnosis of chronic liver disease and in the functional staging. *Arq Gastroenterol* 1998;35:81-88
- 14 Testa R, Valente U, Risso D, Cagliaris S, Giannini E, Fasoli A, Botta F, Dardano G, Lantieri PB, Celle G. Can the MEGX test and serum bile acids improve the prognostic ability of Child-Pugh's score in liver cirrhosis? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:559-563
- 15 Yang X, Lei J, Zhang Y, Tang X, Zheng Y, Chen J. The diagnostic value and limitations of total serum bile acid determined enzymatically. *Zhonghua Neike Zazhi* 2001;40:16-18

编辑 张海宁

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2005 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 临床经验 •

## 血浆尿激酶型纤溶酶原激活物及其受体在急性胰腺炎中的测定及意义

陆新良, 诸景辉, 卢兴国, 姒健敏

陆新良, 浙江大学医学院附属二院消化科 浙江省杭州市 310009  
诸景辉, 余姚市第二人民医院消化科 浙江省余姚市 315410  
卢兴国, 浙江大学医学院附属二院血液科 浙江省杭州市 310009  
姒健敏, 浙江大学医学院邵逸夫临床医学研究所 浙江省杭州市 310031  
通讯作者: 陆新良, 310009, 浙江省杭州市解放路88号, 浙江大学医学院附属二院消化科, luxl@zj.com  
电话: 0571-87783715  
收稿日期: 2004-09-13 接受日期: 2004-09-30

腺炎患者中明显升高, 其中血浆 u-PA 水平与胰腺 Balthazar CT 分级呈正相关。

陆新良, 诸景辉, 卢兴国, 姒健敏. 血浆尿激酶型纤溶酶原激活物及其受体在急性胰腺炎中的测定及意义. *世界华人消化杂志* 2005;13(6):803-805  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/803.asp>

### 摘要

**目的:** 检测急性胰腺炎患者血浆尿激酶型纤溶酶原激活物(u-PA)及其受体(u-PAR)水平, 并探讨了与胰腺 Balthazar CT 分级的关系。

**方法:** 收集 32 例急性胰腺炎患者和 32 例正常对照组, 采用 ELISA 法测定血浆 u-PA 和 u-PAR, 并对急性胰腺炎患者血浆 u-PA 和 u-PAR 与胰腺 Balthazar CT 分级进行 Pearson 相关分析。

**结果:** 急性胰腺炎患者血浆 u-PA 和 u-PAR 水平明显高于正常对照组。血浆 u-PA 水平为  $1\ 290.66 \pm 484.28$  ng/L, 高于正常对照组  $1\ 034.63 \pm 267.55$  ng/L ( $t = 2.618$ ,  $P = 0.012$ ); 血浆 u-PAR 水平为  $1\ 240.00 \pm 442.84$  ng/L, 高于正常对照组  $870.00 \pm 265.72$  ng/L ( $t = 4.053$ ,  $P = 0.000$ )。经 Pearson 相关分析, 急性胰腺炎患者血 u-PA 与胰腺 CT 分级呈负相关 ( $r = -0.433$ ,  $P = 0.013$ ), 血 u-PAR 与胰腺 CT 分级无关 ( $r = 0.274$ ,  $P = 0.129$ )。

**结论:** 血浆尿激酶型纤溶酶原激活物及其受体水平在急性胰

### 0 引言

近年尿激酶型纤溶酶原激活物(urokinase type plasminogen activator, u-PA)及其受体(urokinase type plasminogen activator receptor, u-PAR)与恶性肿瘤生物学行为之间的关系引人注目<sup>[1-7]</sup>。而 u-PA 纤溶途径产生的生物作用, 还可能与机体免疫、炎症、损伤、修复系统等病理生理过程有密切关系, 但相关的研究报道较少<sup>[8-11]</sup>。急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)与血液循环因素有着极其重要的联系。微循环障碍是急性胰腺炎的特征之一, 可作为急性胰腺炎的始动因子<sup>[12-17]</sup>。目前有关血 u-PA 和 u-PAR 在急性胰腺炎中的变化及其意义尚不明确。我们采用 ELISA 法检测了 32 例急性胰腺炎患者的血浆 u-PA 和 u-PAR 水平, 并探讨了其与急性胰腺炎患者的胰腺 Balthazar CT 分级的关系。

### 1 材料和方法

1.1 材料 共入选急性胰腺炎患者 32 例, 符合急性胰腺

炎的诊断标准<sup>[18-19]</sup>,在起病72 h内住院;其中无合并血液系统疾病,心、肺、肾、肝、脾等脏器重大疾病及肿瘤或肿瘤术后患者。所有患者于发病72 h时行胰腺增强螺旋CT,按CT分级标准分为A、B、C、D和E级<sup>[18-19]</sup>。同时选在我院日常健康体检者32名作为正常对照组,均排除心、脑、肺、肝、肾等脏器疾病以及糖尿病、自身免疫性疾病、周围血管病和肿瘤等,近期均无明显的炎症感染。两组年龄和性别均无差异( $P>0.05$ )。

**1.2 方法** 所有入选者于发病72 h时空腹采静脉血0.9 mL,放入含0.109 mol/L枸橼酸钠抗凝液0.1 mL的试管中,轻摇,分离血浆和红细胞,保存于 $-70^{\circ}\text{C}$ 冰箱待测。血浆u-PA和u-PAR检测采用ELISA法。试剂是美国ADI公司酶标试剂盒,购自上海太阳生物技术公司。

**统计学处理** 检测数据用mean  $\pm$  SD表示,用SPSS统计软件包进行 $t$ 检验和Pearson相关分析。

## 2 结果

**2.1 血浆u-PA和u-PAR检测结果** 急性胰腺炎患者血浆u-PA水平为 $1\ 290.66 \pm 484.28$  ng/L,高于正常对照组 $1\ 034.63 \pm 267.55$  ng/L( $t = 2.618$ ,  $P = 0.012$ );血浆u-PAR水平为 $1\ 240.00 \pm 442.84$  ng/L,高于正常对照组 $870.00 \pm 265.72$  ng/L( $t = 4.053$ ,  $P = 0.000$ )。

**2.2 血浆u-PA、u-PAR和胰腺CT分级的相关分析** 经Pearson相关分析,急性胰腺炎患者血u-PA与胰腺CT分级呈负相关( $r = -0.433$ ,  $P = 0.013$ ),血u-PAR与胰腺CT分级无关( $r = 0.274$ ,  $P = 0.129$ )。

## 3 讨论

急性胰腺炎是一种病因不明的自身化学消化疾病,大部分患者表现为一个自限过程。20%急性胰腺炎患者可以表现为重症,伴有全身和局部并发症,如呼吸功能和肾功能障碍,胰腺和胰周感染,而重症胰腺炎的死亡率可高达40%<sup>[20-22]</sup>。因为急性胰腺炎的发病机制尚未阐明,所以现在仍没有有效和敏感的治疗方法<sup>[22]</sup>。目前认为,急性胰腺炎患者胰酶的异常激活导致了机体大量分泌和释放细胞因子。细胞因子提高了血管通透性,激活了补体,引起血管内凝血和毛细血管淤滞,导致胰腺缺血,最终损害胰腺微循环和使血栓纤溶系统失衡<sup>[23-26]</sup>。这些变化不仅局限在胰腺本身,还可发生在机体的其他重要器官和组织,最终导致重症胰腺炎和并发症<sup>[27-28]</sup>。

我们的研究表明胰腺炎患者血浆u-PA和u-PAR明显升高,而且u-PA与急性胰腺炎患者胰腺CT分级成负相关,也就是胰腺病变越严重其u-PA水平越低。u-PA是一种丝氨酸蛋白酶,由组织细胞分泌,其天然型为单链分子,或称前u-PA(pro-uPA),他是由411个氨基酸组成、分子质量为50-55 ku的糖蛋白,N端为Ser,C端为Leu。单链肽链中的Lys(158)-Leu(159)受纤溶酶(plasmin, PL)和激肽释放酶水解,使之转换成由2个二硫键连接的双链的活性型u-PA,主要生物学作用是通

过酶促反应而产生纤溶酶等对细胞外基质进行水解。u-PA发挥作用需要细胞膜上的另一糖蛋白(u-PAR)的介导,u-PAR是一新的纤溶因子,以糖基磷酸脂酰醇锚的形式固定于细胞膜上,分子质量为55 ku,由313个氨基酸组成,胱氨酸占总氨基酸组成的10%,在N端第1-87位残基为u-PA特异结合区。这一结构对细胞表面的纤溶酶原(plasminogen, Pg)激活是必不可少的,他不仅仅限制固定u-PA使之位于细胞表面形成一种促进PL产生的环境,而且与一些细胞分泌的u-PA前体特异结合后通过自分泌或旁分泌机制使u-PA活化,从而降解基质,调节细胞行为<sup>[29-30]</sup>。u-PAR的生物学行为涉及细胞黏附、迁移和增生等过程,在纤溶酶原激活过程中起决定性作用。

临床上当u-PA和u-PAR增高时,表明纤溶活性增强,这有利于急性胰腺炎微血栓的降解和微循环障碍的改善,可增加胰腺的灌注量。u-PA和u-PAR可促进血管新生,加快胰腺的修复。细胞迁移、细胞黏附与蛋白裂解在血管新生中至关重要,而u-PAR是激发细胞迁移、调节细胞黏附和增强蛋白裂解的重要因素。血管新生是发自微血管内皮细胞的连续过程。毛细血管内皮细胞的出芽强烈依赖血管生长因子、整合素和u-PAR的相互作用。在内皮细胞膜上蛋白裂解活性(主要是PL和MMP8的活性)高度局域化以便突破基膜及细胞外基质周围的机械屏障<sup>[31]</sup>。与u-PAR结合的前u-PA活化是细胞表面蛋白裂解活性表达的关键<sup>[32]</sup>。在血管新生过程中,高分子量激肽原(HK)与u-PA结合,导致u-PAR/前u-PA/HK/激肽释放酶原(PK)复合物在内皮细胞表面聚集,PK活化激肽释放酶促进与细胞结合的前u-PA转变成u-PA,最终导致PL的产生。上述复合物的存在有利于内皮细胞穿过基底膜和细胞外基质,促使血管新生。同时,u-PA和u-PAR可激活蛋白水解酶,促使胰腺病变部分的消退和坏死组织的清除<sup>[32-33]</sup>。

## 4 参考文献

- 1 Yue SQ, Yang YL, Zhou JS, Li KZ, Dou KF. Relationship between urokinase-type plasminogen activator receptor and vascular endothelial growth factor expression and metastasis of gallbladder cancer. *World J Gastroenterol* 2004;10:2750-2752
- 2 Qin W, Zhu W, Wagner-Mann C, Sauter ER. Nipple aspirate fluid expression of urokinase type plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor-1, and urokinase type plasminogen activator receptor predicts breast cancer diagnosis and advanced disease. *Ann Surg Oncol* 2003;10:948-953
- 3 赵仲生, 姚根有, 茹国庆, 马杰, 徐文娟. 尿激酶型纤溶酶原激活物和基质金属蛋白酶9的mRNA表达与胃癌浸润转移的关系. *中华普通外科杂志* 2003;18:727-730
- 4 孙显路, 孙仁涛, 李玉军, 张顺, 吴力群. 尿激酶型纤溶酶原激活物及其受体表达与胰腺癌浸润和转移的关系. *青岛大学医学院学报* 2003;39:244-245
- 5 Wang M, Vogel I, Kalthoff H. Correlation between metastatic potential and variants from colorectal tumor cell line HT-29. *World J Gastroenterol* 2003;9:2627-2631
- 6 徐根波, 卢兴国, 赵小英, 张晓红, 罗吕宏, 许晓华. 髓系白血病血浆尿激酶型纤溶酶原激活物及其受体的检测与临床意义. *中华内科杂志* 2003;42:199-200
- 7 杨雁灵, 窦科峰, 李开宗. 肝细胞肝癌UPAR和VEGF表达与浸润转移的关系. *世界华人消化杂志* 2002;10:381-383
- 8 Friess H, Duarte R, Kleeff J, Fukuda A, Tang WH, Graber H,