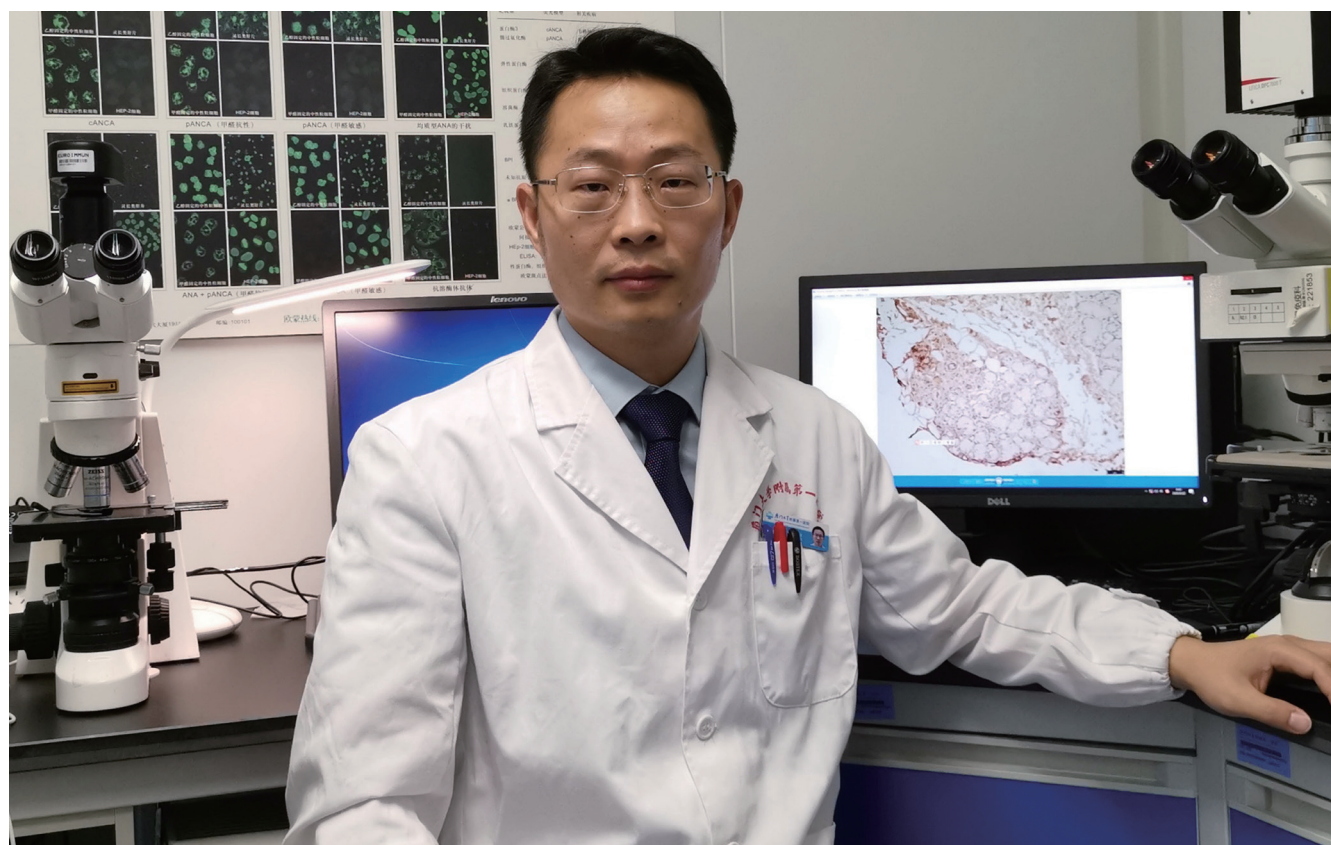


# 世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

2020 年 8 月 28 日      第 28 卷      第 16 期      (Volume 28 Number 16)



**16/2020**

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.



### 述评

- 745 胃肠超声造影在胃十二指肠疾病诊断中的临床应用

唐振华, 危安, 张艳银, 邹倩, 阳仔怡

- 755 免疫检查点抑制剂的毒副作用及其管理

李文宇, 李灵常, 霍介格

### 基础研究

- 765 PPP1R105基因在肝细胞癌中的表达相关信号通路及其与患者预后关系

孙建贺, 侯计平, 康永振

### 临床研究

- 777 胃肠道狭窄或梗阻内支架置入术的护理干预分析

王青, 雷鑫明

- 782 超敏C反应蛋白在不同亚型肠易激综合征的表达及其与炎症因子的相关性

张瑜, 张露, 李双, 吴夏鑫, 毕雅昕, 胡旭, 陈雨晴, 袁媛

### 文献综述

- 789 外泌体及其成分在胰腺癌转移中的作用

刘南斌, 许艳, 施宝民

- 796 早期预测急性胰腺炎严重程度的血清标志物概况及展望

颜学波, 申鼎成

- 802 热休克蛋白5与炎症性肠病研究进展

高菲, 范恒

### 临床实践

- 807 原发性肝癌血流量与血清高迁移率族蛋白B1及微血管侵犯相关性的初步研究

黄晓朕, 李浩

### 研究快报

- 813 慢性乙型肝炎病毒感染孕妇妊娠期肝炎发作的临床特点及抗病毒治疗的疗效评价

杜鹃, 郑维平, 冯银宏

## 消 息

- 754 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费  
764 《世界华人消化杂志》栏目设置  
795 《世界华人消化杂志》参考文献要求  
812 《肠道微生物与消化系统疾病》书讯  
818 《世界华人消化杂志》正文要求

## 封面故事

沈东炎, 厦门大学附属第一医院副主任检验技师, 厦门大学副教授, 厦门大学博士研究生导师, 厦门市A类创新人才, 中国抗癌协会肿瘤样本整合分会委员, 一直致力于消化道恶性肿瘤发病机制和抗药性机理研究, 并在结肠癌、胆管癌、抗胆管癌效应物筛选以及抗药性研究等方面取得了一定的研究成果. 主持国家自然科学基金三项, 以及多项省市级胆管癌课题, 以第一作者或通讯作者在 *Cancer Letters*, *Mol Cell Biol*, *Cancer Sci*, *Liver Int* 等SCI源杂志发表论文共34篇; 研究成果《有关胆管癌的耐药机制与药物筛选相关研究》项目作为第二完成人获得2013年厦门市科技进步二等奖, 以及《抗癌效应物及肿瘤耐药性标志物的应用研究》项目作为第一完成人获得2014年厦门市科技进步二等奖.

## 本期责任人

编务 王栋梅; 送审编辑 张晗; 组版编辑 刘继红; 英文编辑 王天奇;  
形式规范审核编辑部主任 吴云晓健; 最终清样审核总编辑 马连生

## 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2020-08-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,

CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: [wcjd@wjgnet.com](mailto:wcjd@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,

CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司  
100025, 北京市朝阳区东四环中路  
62号, 远洋国际中心D座903室  
电话: +86-10-85381892

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## Contents

Volume 28 Number 16 August 28, 2020

### EDITORIAL

- 745 Clinical application of gastrointestinal contrast-enhanced ultrasonography in diagnosis of gastric duodenal diseases  
*Tang ZH, Wei A, Zhang YY, Zou Q, Yang ZY*
- 755 Side effects and management in immunotherapy based on immune checkpoint inhibitors  
*Li WY, Li LC, Huo JG*

### BASIC RESEARCH

- 765 Clinical significance of expression of PPP1R105 in hepatocellular carcinoma  
*Sun JH, Hou JP, Kang YZ*

### CLINICAL RESEARCH

- 777 Effects of nursing intervention in patients undergoing stent placement for gastrointestinal stenosis or obstruction  
*Wang Q, Lei XM*
- 782 Serum levels of high sensitive C-reactive protein and tumor necrosis factor- $\alpha$  in different subtypes of irritable bowel syndrome and their correlation  
*Zhang Y, Zhang L, Li S, Wu XX, Bi YX, Hu X, Chen YQ, Yuan Y*

### REVIEW

- 789 Role of exosomes and their components in pancreatic cancer metastasis  
*Liu NB, Xu Y, Shi BM*
- 796 Overview and prospect of serum markers for early prediction of severity of acute pancreatitis  
*Yan XB, Shen DC*
- 802 Heat shock protein 5 and inflammatory bowel disease  
*Gao F, Fan H*

### CLINICAL PRACTICE

- 807 Correlation of blood flow in hepatocellular carcinoma with serum high mobility group box protein 1 and microvascular invasion: A preliminary study  
*Huang XY, Li H*

### RAPID COMMUNICATION

- 813 Clinical characteristics and efficacy evaluation of antiviral therapy in pregnant women with chronic hepatitis B virus infection  
*Du J, Zheng WP, Feng YH*



## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 28 Number 16 August 28, 2020

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Dong-Yan Shen, Associate Professor, Biobank, The First Affiliated Hospital of Xiamen University, No. 55 Zhenhai Avenue, Xiamen 361003, Fujian Province, China

### Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

### RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang*

Review Editor: *Han Zhang*

Production Editor: *Ji-Hong Liu*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Yun-Xiaojuan Wu*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

**Founded** on January 15, 1993

**Renamed** on January 25, 1998

**Publication date** August 28, 2020

#### NAME OF JOURNAL

*World Chinese Journal of Digestology*

#### ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

#### EDITOR-IN-CHIEF

**Shuang-Suo Dang, Professor**, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

**Xue-Liang Jiang, Professor**, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

**Zhan-Ju Liu, Professor**, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

**Bin Lv, Professor**, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

**Da-Lie Ma, Professor**, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

**Jun-Ping Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi,

Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

**Xiao-Zhong Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

**Deng-Fu Yao, Professor**, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

**Zong-Ming Zhang, Professor**, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

#### EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

#### EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

*World Chinese Journal of Digestology*

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@wjgnet.com)

<https://www.wjgnet.com>

#### PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<https://www.wjgnet.com>

### PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China  
Telephone: +86-10-85381892

### PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

### COPYRIGHT

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

### SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

### INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

## 早期预测急性胰腺炎严重程度的血清标志物概况及展望

颜学波, 申鼎成

**颜学波, 申鼎成**, 中南大学湘雅医学院附属株洲医院肝胆胰脾外科 湖南省株洲市 412007

颜学波, 在读研究生, 从事肝胆胰脾的临床与基础研究.

**作者贡献分布:** 本文综述由颜学波完成; 申鼎成审核.

**通讯作者:** 申鼎成, 412007, 湖南省株洲市天元区长江南路116号, 中南大学湘雅医学院附属株洲医院肝胆胰脾外科. 1131425768@qq.com

**收稿日期:** 2020-05-29

**修回日期:** 2020-06-07

**接受日期:** 2020-06-24

**在线出版日期:** 2020-08-28

### Overview and prospect of serum markers for early prediction of severity of acute pancreatitis

Xue-Bo Yan, Ding-Cheng Shen

**Xue-Bo Yan, Ding-Cheng Shen**, Department of Hepatobiliary and Pancreatobiliary Surgery, The Affiliated Zhuzhou Hospital Xiangya Medical College of Central South University, Zhuzhou 412007, Hunan Province, China

**Corresponding author:** Ding-Cheng Shen, Department of Hepatobiliary and Pancreatobiliary Surgery, The Affiliated Zhuzhou Hospital Xiangya Medical College of Central South University, No. 116 South Changjiang Road, Tianyuan District, Zhuzhou 412007, Hunan Province, China. 1131425768@qq.com

**Received:** 2020-05-29

**Revised:** 2020-06-07

**Accepted:** 2020-06-24

**Published online:** 2020-08-28

### Abstract

Acute pancreatitis (AP) is one of the most common and potentially fatal emergencies of the digestive system. Aseptic inflammation of the pancreas caused by self-digestion of trypsin is considered to be the main

pathogenesis of AP. The clinical course and prognosis of AP with different degrees of severity vary greatly, so early prediction of the severity of AP is of great significance to the diagnosis and treatment of this disease. In recent years, great progress has been made in the early risk assessment and severity stratification of AP patients with serum markers. This article gives an overview and discuss the prospects of serum markers for early prediction of the severity of AP.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Acute pancreatitis; Prediction; Severity; Serum markers

**Citation:** Yan XB, Shen DC. Overview and prospect of serum markers for early prediction of severity of acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(16): 796-801

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i16/796.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i16.796>

### 摘要

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是消化系统最常见且具有潜在致命性的急症之一. 胰酶的自身消化引起的胰腺无菌性炎症被认为是目前AP最主要的发病机制. 不同严重程度的AP其临床病程及预后有较大的差异, 因此早期预测AP的严重程度对该病的诊治意义重大. 近年来, 血清标志物用于AP患者的早期风险评估和严重程度分层的相关研究取得了很大进展. 本文就早期预测AP严重程度的血清标志物概况及展望进行综述.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 急性胰腺炎; 预测; 严重程度; 血清标志物

**核心提要:** 近年来, 血清标志物用于急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)患者的早期风险评估和严重程度分层的相关研究取得了很大进展. 本文就早期预测AP严重程度的血清标志物概况及展望进行综述.

**文献来源:** 颜学波, 申鼎成. 早期预测急性胰腺炎严重程度的血清标志物概况及展望. 世界华人消化杂志 2020; 28(16): 796-801

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i16/796.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i16.796>

## 0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是最常见的消化系统急症之一, 其发病率有逐年上升的趋势<sup>[1]</sup>. AP的临床病程经过和预后呈现出极大的异质性. 根据2012年国际胰腺病协会发布的AP《亚特兰大分类标准(修订版)》<sup>[2]</sup>, AP按病情严重程度分为轻型AP (mild acute pancreatitis, MAP)、中度重症AP (moderately severe acute pancreatitis, MSAP)和重症AP (severe acute pancreatitis, SAP). 临床上绝大部分(>90%)病例为MAP或MSAP, 主要表现为自限性的病程、胰腺局部并发症或短暂性的器官功能衰竭, 患者往往预后较好, 病死率低于5%. 而SAP患者往往伴有一个或多个持续性器官功能衰竭, 病死率高达15%-20%<sup>[3]</sup>. 因此早期预测AP的严重程度, 对预测进展为SAP的病人及时进行病情监测并进行有针对性的预防性治疗, 对提高AP患者的总体生存率和减轻经济负担具有至关重要的作用. 为了早期预测AP的严重程度, 国内外已做了较多的临床和基础研究. 近年来, 血清标志物用于AP患者的早期风险评估和严重程度分层的相关研究取得了很大进展. 本文通过总结近年来报道的关于早期预测AP严重程度有价值的血清标志物的研究成果, 将各血清标志物按照急性期蛋白、细胞因子、胰蛋白酶原激活肽、抗蛋白酶、粘附分子、促血管生成素和潜在预测价值的标志物等进行分类做一综述, 为进一步探索AP严重程度预警指标提供方向.

## 1 急性期蛋白

急性期蛋白是不同类型的细胞之间的炎症介质, 临床上关于预测AP严重程度最常用的急性期蛋白是C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和降钙素原(procalcitonin, PCT), 脂多糖结合蛋白(lipopolysaccharide-binding protein, LBP)和血清穿透素-3 (pentraxin-3, PTX-3)以及其它急性期蛋白在临床实践中不太常用. 然而, 这些急性期蛋白均不是AP疾病特异性的标志物.

1.1 CRP 一项针对SAP患者的多中心临床试验中, Rau等<sup>[4]</sup>发现无论SAP患者是否伴有全身多器官功能障碍综合

征(MODS), 无菌性或感染性胰腺坏死组、存活或死亡组之间患者的血清CRP水平均无明显差异. 当最佳截取值为430 mg/L时, CRP预测SAP患者发生感染性胰腺坏死或死亡的敏感度和特异度分别为40%和100%. 另有研究显示<sup>[5]</sup>, 当AP患者入院时血清CRP值大于上限值90 mg/L以上或者起病48 h内绝对血清CRP值大于190 mg/L时, 其预测SAP的敏感度为83.3%, 特异性为69.5%. 总而言之, CRP在预测感染性胰腺坏死、持续性器官功能衰竭以及死亡等方面无明显疾病特异性, 因为大多数感染或炎症性疾病都伴随着CRP水平的升高. 国内外现有的诊治指南中均未提及CRP在AP病程中的作用<sup>[1,6]</sup>. 然而, 目前仍有许多教材将CRP视为评估AP严重程度的金标准.

1.2 PCT PCT是降钙素的前体, 由甲状腺、肝细胞和外周单核细胞释放, 其血清浓度与细菌、真菌感染以及脓毒症密切相关<sup>[4,7]</sup>. 与CRP相比, PCT在区分细菌性炎症和非感染性炎症方面更为敏感(88% vs 75%)且更具特异性(81% vs 67%)<sup>[7]</sup>. PCT在AP病程中的作用目前研究较多, 一项纳入104例AP病例的欧洲多中心临床研究发现, 感染性胰腺坏死、MODS和死亡患者血清PCT水平明显升高, AP患者起病96 h内血清PCT浓度大于3.8 ng/mL时预测后期继发感染性胰腺坏死的敏感度和特异度分别为93%和79%<sup>[4]</sup>. PCT在早期预测AP严重程度中的价值已被诸多学者报道<sup>[4,8-10]</sup>, 但是它们的研究结论不尽相同. 有研究发现起病36 h内SAP患者较MAP患者血清PCT水平明显升高, 且血清PCT浓度大于0.5 ng/mL时预测SAP的灵敏度和特异度分别为81%和86%<sup>[8]</sup>. 近期Bezmarevic等<sup>[9]</sup>纳入起病24 h内的AP病例也同样证实了这一结论, 即血清PCT对早期预测SAP具有一定的价值. 然而, Modrau等<sup>[10]</sup>通过前瞻性连续收集75例起病48 h内的AP病例却得出了相反的结论, 研究发现APACHEII评分、Ranson评分和血清CRP水平预测SAP的价值明显高于PCT. 这些不同研究结果之间的差异性可能与纳入病例的时间点不同以及各研究样本中AP严重程度的分布比例差别较大有关. 由于PCT可在30 min内通过全自动分析或半定量条带试验进行检测, 因此PCT应在AP症状出现后早期使用, 为早期预警AP严重程度提供参考.

1.3 LBP 脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)是革兰氏阴性细菌外膜的一部分, 它能激活免疫活性细胞, 尤其是单核巨噬细胞产生促炎性细胞因子, 如肿瘤坏死因子 $\alpha$  (tumor necrosis factors- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白介素-1 $\beta$  (interleukins-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )和IL-6. 由于人体血浆中多种物质的干扰, 临床上无法直接进行LPS浓度测定, 但LPS与血清蛋白的结合体LBP可被准确检测<sup>[11]</sup>. 尽管AP急性期主要表现为非感染性炎症反应, 但是实验室检查却发现血



清LBP水平明显升高, 非感染性胰腺炎的内毒素血症被认为是肠道细菌易位的结果. LBP在肝脏中产生, 它能增强LPS的毒性, 并通过结合高密度脂蛋白来中和LPS. Rau等<sup>[12]</sup>通过分析71例AP患者起病早期血清LBP和CRP水平, 发现两者在胰腺坏死、单个或多个器官功能衰竭患者中均明显升高, 血清LBP(截取值23  $\mu\text{g/mL}$ )预测坏死性胰腺炎的敏感度和特异度分别为78%和60%. 进一步多因素分析发现血清LBP升高是呼吸功能衰竭和多器官功能衰竭(multiple organ failure, MOF)的独立危险因素. 然而, 总体来说, LBP预测AP严重程度的敏感度和特异度均不高, 有待后期大样本研究进一步明确其预测价值.

**1.4 PTX-3** PTX-3是一种急性期蛋白, PTX-3可由中性粒细胞在炎症刺激下直接释放, 也可由其他细胞从头合成<sup>[13]</sup>. 研究表明<sup>[14]</sup>高血清PTX-3水平与全身炎症反应综合征、脓毒症及恶性肿瘤疾病的进展和高病死率有关. 2017年Deng等<sup>[15]</sup>报道重症AP患者PTX-3水平明显高于MAP患者, PTX-3预测重症AP的曲线下面积(area under curve, AUC)值为0.897可作为AP严重程度的独立预测因子. 2018年Simsek等<sup>[16]</sup>将PTX-3水平与44名AP患者的其它生物标志物比较, 发现AP积极治疗后PTX-3水平显著降低, 并预测其可作为AP炎症严重程度的诊断指标. 尽管结果令人振奋, 但PTX-3检测并没有在临床实践中常规使用, 因其检测过程繁琐且昂贵. 如果能实现自动化测量, PTX-3可能会在临床常规中发挥更重要的作用.

## 2 细胞因子

细胞因子是诱导细胞生长和分化的蛋白质, 细胞因子家族有五个亚类: 干扰素(interferons, IFNs)、ILs、集落刺激因子、TNFs和趋化因子. 大量不同类型的细胞因子被报道可用于AP严重程度的分层, 但是大多数主要是在病理生理学机制方面效能较大, 而在临床实践中应用较少.

**2.1 IL-6** IL-6是机体应对组织损伤时由巨噬细胞释放的一类具有促炎作用的细胞因子, 它能诱导急性期蛋白如CRP、血清淀粉样蛋白A和LBP等合成, 因此, 它的血清浓度峰值比CRP早24-36 h. 当无感染性胰腺坏死或器官功能衰竭时, IL-6血清水平在48 h内会迅速下降<sup>[17]</sup>, 这一现象使IL-6不仅能被用于早期危险度分层, 而且还能早期预测感染等相关并发症的发生. 在一些单位血清IL-6水平被用于早期筛选SAP病人, 许多研究报道SAP患者血清IL-6水平明显增高, 但是它们预测的准确性差异较大<sup>[18]</sup>. 最近发表<sup>[19]</sup>的一项前瞻性研究显示AP患者起病1 d内的血清IL-6临界值为211  $\text{pg/mL}$ 时预测SAP的敏感度和特异度为57%和82%, 而Aoun等<sup>[20]</sup>发表的荟萃

分析报告的结果显示起病1 d内的预测敏感性和特异性分别为83.6%和75.6%. 尽管许多学者均对IL-6很感兴趣, 但荟萃分析也提出了一些疑问, 即它是否能成为早期预测SAP理想的单一血清标志物并在临床实践中应用.

**2.2 TNF- $\alpha$**  TNF- $\alpha$ 作为上游炎症调控介质, 它能直接从受损的胰腺细胞和许多类型的免疫细胞中释放出来<sup>[21]</sup>. 诸多研究报道血清TNF- $\alpha$ 能在起病24 h内区分轻型和重症AP, 但是与IL-6相比它的预测效能较弱<sup>[22]</sup>. 但是Surbatovic等<sup>[23]</sup>发表了截然相反的结果, 他们的研究显示SAP患者发生MODS的比未发生MODS的血清TNF- $\alpha$ 水平低、死亡患者比存活患者的血清TNF- $\alpha$ 水平低, 认为TNF- $\alpha$ 水平越低, 患者的预后往往越差. 而在1995年Paajanen等<sup>[24]</sup>研究认为血清TNF- $\alpha$ 对预测AP严重程度无临床价值, 当然这或许与当年的免疫分析不如当今准确有关. 因此, 由于各研究数据的相互矛盾、预测效能低于IL-6或IL-8和它会迅速被肝细胞清除等原因, 使得TNF- $\alpha$ 不太可能成为目前常规临床应用的候选细胞因子.

**2.3 巨噬细胞移动抑制因子** 当机体应对感染和炎症时, 单核巨噬细胞大量释放巨噬细胞移动抑制因子(macrophage migration inhibitory factor, MIF), 一旦释放, MIF会诱导巨噬细胞表达促炎性介质(TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8和IFN- $\gamma$ 等), 并激活T淋巴细胞, 从而强烈促进炎症和免疫反应<sup>[25]</sup>. Sakai等<sup>[26]</sup>于2003年报道在重症胰腺炎病人中血清MIF水平明显高于轻型胰腺炎和健康人群, 来自Dambrauskas等<sup>[27]</sup>的数据证明AP病人起病数小时或数天内循环MIF水平的明显增高是区分重症胰腺炎和坏死性胰腺炎病人的强有力证据, 且该部分病人预后往往更差. 当血清MIF浓度大于1185  $\text{pg/mL}$ 时预测SAP的敏感度为47%、特异度达93%. 而另一研究<sup>[28]</sup>报道血清MIF浓度大于420  $\text{ng/L}$ 时预测SAP的敏感度和特异度分别为79%和75%, 该研究认为MIF不仅能早期预测AP的严重程度, 同时能早期预测胰腺坏死的发生. 近期一项研究<sup>[29]</sup>表明MIF水平与AP病情严重程度呈正相关. MIF在AP预后的预测方面似乎比较有前景, 但是仍需要后期大样本临床研究进一步证实.

## 3 胰蛋白酶原和胰蛋白酶原激活肽

胰蛋白酶原通过肠激酶被胰蛋白酶原激活肽(trypsinogen activation peptide, TAP)分解激活, 产生胰蛋白酶, 而胰蛋白酶反过来通过切断TAP来激活十二指肠中不活跃的消化性胰蛋白酶原<sup>[30]</sup>. 由于胰腺的炎症伴随着胰腺内酶原的激活和随后胰腺组织的自身消化, 胰蛋白酶进入血液循环. 1999年有研究首次报道AP患者血清中可检测到TAP水平的升高<sup>[31]</sup>, 此后Tenner等<sup>[32]</sup>和Neoptolemos等<sup>[33]</sup>的多中心临床研究进一步证实TAP是



早期预测AP严重程度有价值的标志物. 由于胰蛋白酶原在AP的发病机制中起着关键作用, 并先于系统免疫反应起作用, 因此TAP在发病过程的早期即会升高. 最近一项研究发现TAP区分MAP和SAP的阳性预测值、阴性预测值、敏感度和特异度分别为91.9%、54.3%、68%和86.4%, 然而该研究的最主要的目的是用来诊断AP而不是用来给疾病严重程度进行分层.

#### 4 $\alpha$ 1/2抗胰蛋白酶

胰蛋白酶原的胰腺内激活在AP的发病机制中起着至关重要的作用, 然后激活的胰蛋白酶与 $\alpha$ 1抗胰蛋白酶 (antitrypsin, AAT)和 $\alpha$ 2巨球蛋白结合, 形成胰蛋白酶 2-AAT复合物, 这一血清复合物会在AP起病数小时内迅速升高并维持数天<sup>[34]</sup>. Hedstrom等<sup>[35]</sup>研究发现该复合物的水平可用于鉴别MAP、胰外并发症和SAP, 胰蛋白酶 2-AAT复合物受试者工作特征AUC较胰蛋白酶原-2和CRP均大(AUC 0.819 vs 0.756、0.726). Lempinen等<sup>[36]</sup>研究内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)术后AP血清标志物的早期变化时发现AAT复合物往往在ERCP术后24-48 h达到峰值浓度, 而胰蛋白酶原-2在2 h后即达到峰值并迅速, 因此作者认为AAT复合物用来早期诊断AP可能时效性不足. 但是, 临床实践发现这一不足往往影响甚微, 因为大部分病人一般不会起病后马上到医院就诊. AAT复合物临床检测较为简便, 采用双抗体夹心法检测, 两小时内可得到结果, 通过自动化的分析, 结果可以在几分钟内得到. 因此, AAT值得进一步研究并应用于临床AP严重程度的预测.

#### 5 黏附分子

细胞粘附分子如细胞间粘附分子-1 (intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1)和选择素家族等, 位于内皮细胞和白细胞表面, 它们可促进白细胞粘附在内皮细胞上, 从而促进中性粒细胞的跨内皮迁移. 由于白细胞在胰腺炎的发病机制中起着关键作用, 内皮细胞作为其血管内的目标靶点已成为人们关注的焦点, 从而阐明其在疾病中的作用及其潜在的诊断价值. 在生理条件下, ICAM-1在内皮细胞和上皮细胞中表达较低, 而在AP病人中其被发现明显高表达. 在AP的病程中, ICAM-1在肺内表达上调, 这解释了AP患者出现急性肺损伤的分子机制. 循环ICAM-1水平被研究发现能在AP患者起病48 h内将坏死性胰腺炎和水肿性胰腺炎区分开来, 其敏感度和特异度高达75%和85%<sup>[37]</sup>. 有研究<sup>[38]</sup>发现起病24 h内AP患者血清ICAM-1水平(AUC 0.712)诊断SAP的效能与APACHE-II评分(0.770)相近并明显优于IL-6 (0.508). 综

合上述研究发现, 尽管ICAM-1可能不会成为早期AP严重程度分层的首选标志物, 但是其在预测AP患者发生呼吸功能衰竭这一方面有特殊的价值, 后期需要更多的研究来验证这一猜想.

#### 6 促血管生成素

促血管生成素2 (Angiopoietin-2, Ang-2)由内皮细胞产生, 可调节血管通透性, 在毛细血管渗漏的发病机制中起关键作用<sup>[39]</sup>. 它在凝血酶、组胺或氧化应激下爆发性分泌, 可诱导血管生成、血栓形成和炎症. Huang等<sup>[40]</sup>的一项包含170例AP患者的前瞻性研究中发现, AP患者的血浆Ang-2水平高于健康对照组, 且与MAP患者相比SAP患者血浆Ang-2水平偏高( $P<0.05$ ). 研究表明<sup>[41]</sup>, Ang-2比PCT或LBP更准确地预测SAP、MOF、感染并发症和肠缺血. 它对SAP的诊断准确率为85% (相比之下, PCT为72%, LBP为65%, CRP为66%). 但该研究的存在缺陷, 即研究患者的血液标本是在患者入院后5 d内的随机时段抽取, 因此后续研究有必要在AP早期集中采集血清学标本.

#### 7 潜在预测价值的标志物

在此部分, 我们以褪黑素为例提出一些目前临床研究较少, 但有潜在预测价值的血清标志物, 包括硫氧化还原蛋白-1<sup>[42]</sup>、和肽素<sup>[43]</sup>、雌二醇<sup>[44]</sup>以及褪黑素等<sup>[45]</sup>, 为进一步探索AP严重程度预警指标提供方向. 褪黑素因其在昼夜节律调节中具有重要作用而闻名, 同时它还能作为氧自由基和氮清除剂, 在激活抗氧化酶方面具有一定的价值. 此外, 它还被证明能够减少促炎细胞因子如TNF- $\alpha$ 、IL-6和IL-8等的合成和释放<sup>[45]</sup>. 据推测, 褪黑素可能在AP疾病的发生和发展过程中起到一定的保护作用. Jin等<sup>[45]</sup>通过单中心前瞻性纳入55例起病早期的AP病例, 研究发现MAP患者较SAP患者入院第一天血清褪黑素水平明显升高, 当取血清褪黑素浓度临界值为28.74 ng/L时, 预测SAP的灵敏度和特异度分别为73.8%和76.9%, 总体预测的准确率达75.8%. 然而, 值得注意的是, 尽管这些研究具有一定的新颖性, 但是目前关于褪黑素在早期预测AP严重程度的报道甚少, 需要后期大样本前瞻性临床研究进一步证实其预测价值.

#### 8 结论

截至目前, 关于早期预测AP严重程度的血清标志物的研究不胜枚举, 但是仍然没有一个单一的标志物能够集高度可靠性、早期预测(起病24 h内)、检测方法简便且成本低廉和能在各级医院广泛推广使用等优点于一体. 而且目前较多的研究关于AP严重程度分级都是参照

1992版亚特兰大分型, 随着2012年修订版的亚特兰大分型标准的提出, SAP的定义更加明确且对预后的判断更为准确. 因此, 既往研究发现具有预测价值的血清标志物需要新的分型标准下进一步验证其有效性, 将来需要更多基于修订版的AP严重程度分型下的前瞻性、大样本临床研究来发现新的具有早期预测价值的血清标志物, 从而最大限度的提高AP的诊治水平, 最终改善AP患者的预后.

## 9 参考文献

- Crockett SD, Wani S, Gardner TB, Falck-Ytter Y, Barkun AN; American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology* 2018; 154: 1096-1101 [PMID: 29409760 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.01.032]
- Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsotos GG, Vege SS; Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62: 102-111 [PMID: 23100216 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779]
- Forsmark CE, Vege SS, Wilcox CM. Acute Pancreatitis. *N Engl J Med* 2016; 375: 1972-1981 [PMID: 27959604 DOI: 10.1056/NEJMra1505202]
- Rau BM, Kempainen EA, Gumbs AA, Büchler MW, Wegscheider K, Bassi C, Puolakkainen PA, Beger HG. Early assessment of pancreatic infections and overall prognosis in severe acute pancreatitis by procalcitonin (PCT): a prospective international multicenter study. *Ann Surg* 2007; 245: 745-754 [PMID: 17457167 DOI: 10.1097/01.sla.0000252443.22360.46]
- Stirling AD, Moran NR, Kelly ME, Ridgway PF, Conlon KC. The predictive value of C-reactive protein (CRP) in acute pancreatitis - is interval change in CRP an additional indicator of severity? *HPB (Oxford)* 2017; 19: 874-880 [PMID: 28693979 DOI: 10.1016/j.hpb.2017.06.001]
- Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatol* 2013; 13: e1-15 [PMID: 24054878 DOI: 10.1016/j.pan.2013.07.063]
- Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 206-217 [PMID: 15307030 DOI: 10.1086/421997]
- Gurda-Duda A, Kuśnierz-Cabala B, Nowak W, Naskalski JW, Kulig J. Assessment of the prognostic value of certain acute-phase proteins and procalcitonin in the prognosis of acute pancreatitis. *Pancreas* 2008; 37: 449-453 [PMID: 18953261 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181706d67]
- Bezmarevic M, Mirkovic D, Soldatovic I, Stamenkovic D, Mitrovic N, Perisic N, Marjanovic I, Mickovic S, Karanikolas M. Correlation between procalcitonin and intra-abdominal pressure and their role in prediction of the severity of acute pancreatitis. *Pancreatol* 2012; 12: 337-343 [PMID: 22898635 DOI: 10.1016/j.pan.2012.05.007]
- Modrau IS, Floyd AK, Thorlacius-Ussing O. The clinical value of procalcitonin in early assessment of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1593-1597 [PMID: 15984987 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.41456.x]
- Opal SM, Scannon PJ, Vincent JL, White M, Carroll SF, Palardy JE, Parejo NA, Pribble JP, Lemke JH. Relationship between plasma levels of lipopolysaccharide (LPS) and LPS-binding protein in patients with severe sepsis and septic shock. *J Infect Dis* 1999; 180: 1584-1589 [PMID: 10515819 DOI: 10.1086/315093]
- Rau B, Steinbach G, Krüger CM, Baumgart K, Schilling M, Beger HG. Clinical value of lipopolysaccharide-binding protein (LBP) determinations in acute pancreatitis. *Langenbecks Arch Surg* 2003; 388: 181-188 [PMID: 12856185 DOI: 10.1007/s00423-003-0390-6]
- Jaillon S, Peri G, Delneste Y, Frémaux I, Doni A, Moalli F, Garlanda C, Romani L, Gascan H, Bellocchio S, Bozza S, Cassatella MA, Jeannin P, Mantovani A. The humoral pattern recognition receptor PTX3 is stored in neutrophil granules and localizes in extracellular traps. *J Exp Med* 2007; 204: 793-804 [PMID: 17389238 DOI: 10.1084/jem.20061301]
- Caironi P, Masson S, Mauri T, Bottazzi B, Leone R, Magnoli M, Barlera S, Mamprin F, Fedele A, Mantovani A, Tognoni G, Pesenti A, Gattinoni L, Latini R; ALBIOS Biomarkers Study Investigators. Pentraxin 3 in patients with severe sepsis or shock: the ALBIOS trial. *Eur J Clin Invest* 2017; 47: 73-83 [PMID: 27864924 DOI: 10.1111/eci.12704]
- Deng LH, Hu C, Cai WH, Chen WW, Zhang XX, Shi N, Huang W, Ma Y, Jin T, Lin ZQ, Jiang K, Guo J, Yang XN, Xia Q. Plasma cytokines can help to identify the development of severe acute pancreatitis on admission. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e7312 [PMID: 28700471 DOI: 10.1097/MD.0000000000007312]
- Simsek O, Kocael A, Kocael P, Orhan A, Cengiz M, Balci H, Ulualp K, Uzun H. Inflammatory mediators in the diagnosis and treatment of acute pancreatitis: pentraxin-3, procalcitonin and myeloperoxidase. *Arch Med Sci* 2018; 14: 288-296 [PMID: 29593801 DOI: 10.5114/aoms.2016.57886]
- Mayer J, Rau B, Gansauge F, Beger HG. Inflammatory mediators in human acute pancreatitis: clinical and pathophysiological implications. *Gut* 2000; 47: 546-552 [PMID: 10986216 DOI: 10.1136/gut.47.4.546]
- Rau BM. Predicting severity of acute pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2007; 9: 107-115 [PMID: 17418055 DOI: 10.1007/s11894-007-0004-5]
- Kolber W, Dumnicka P, Maraj M, Kuśnierz-Cabala B, Ceranowicz P, Pędziwiatr M, Maziarz B, Mazur-Laskowska M, Kuźniewski M, Sporek M, Walocha J. Does the Automatic Measurement of Interleukin 6 Allow for Prediction of Complications during the First 48 h of Acute Pancreatitis? *Int J Mol Sci* 2018; 19: [PMID: 29925813 DOI: 10.3390/ijms19061820]
- Aoun E, Chen J, Reighard D, Gleeson FC, Whitcomb DC, Papachristou GI. Diagnostic accuracy of interleukin-6 and interleukin-8 in predicting severe acute pancreatitis: a meta-analysis. *Pancreatol* 2009; 9: 777-785 [PMID: 20110745 DOI: 10.1159/000214191]
- Strieter RM, Kunkel SL, Bone RC. Role of tumor necrosis factor-alpha in disease states and inflammation. *Crit Care Med* 1993; 21: S447-S463 [PMID: 8403983 DOI: 10.1097/00003246-199310001-00006]
- Pooran N, Indaram A, Singh P, Bank S. Cytokines (IL-6, IL-8, TNF): early and reliable predictors of severe acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37: 263-266 [PMID: 12960727 DOI: 10.1097/00004836-200309000-00013]
- Surbatovic M, Radakovic S. Tumor necrosis factor-α levels early in severe acute pancreatitis: is there predictive value regarding severity and outcome? *J Clin Gastroenterol* 2013; 47: 637-643 [PMID: 23470643 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31828a6cfc]
- Paajanen H, Laato M, Jaakkola M, Pulkki K, Niinikoski J, Nordback I. Serum tumour necrosis factor compared with

- C-reactive protein in the early assessment of severity of acute pancreatitis. *Br J Surg* 1995; 82: 271-273 [PMID: 7749709 DOI: 10.1002/bjs.1800820244]
- 25 Calandra T, Spiegel LA, Metz CN, Bucala R. Macrophage migration inhibitory factor is a critical mediator of the activation of immune cells by exotoxins of Gram-positive bacteria. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 11383-11388 [PMID: 9736745 DOI: 10.1073/pnas.95.19.11383]
- 26 Sakai Y, Masamune A, Satoh A, Nishihira J, Yamagiwa T, Shimosegawa T. Macrophage migration inhibitory factor is a critical mediator of severe acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2003; 124: 725-736 [PMID: 12612911 DOI: 10.1053/gast.2003.50099]
- 27 Dambraskas Z, Giese N, Gulbinas A, Giese T, Berberat PO, Pundzius J, Barauskas G, Friess H. Different profiles of cytokine expression during mild and severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 1845-1853 [PMID: 20397261 DOI: 10.3748/wjg.v16.i15.1845]
- 28 Rahman SH, Menon KV, Holmfeld JH, McMahon MJ, Guillou JP. Serum macrophage migration inhibitory factor is an early marker of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Ann Surg* 2007; 245: 282-289 [PMID: 17245183 DOI: 10.1097/01.sla.0000245471.33987.4b]
- 29 朱志强, 郑湘予, 张雯雯, 张业鹏, 毛宇径, 朱长举. 巨噬细胞迁移抑制因子与早期AP的关系研究. *中华危重病急救医学* 2020; 32: 221-225 [DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200113-00041]
- 30 Borgström A, Appelros S, Müller CA, Uhl W, Büchler MW. Role of activation peptides from pancreatic proenzymes in the diagnosis and prognosis of acute pancreatitis. *Surgery* 2002; 131: 125-128 [PMID: 11854688 DOI: 10.1067/msy.2002.116030]
- 31 Gudgeon AM, Heath DJ, Hurley P, Jehanli A, Patel G, Wilson C, Shenkin A, Austen BM, Imrie CW, Hermon-Taylor J. Trypsinogen activation peptides assay in the early prediction of severity of acute pancreatitis. *Lancet* 1990; 335: 4-8 [PMID: 1967341 DOI: 10.1016/0140-6736(90)90135-r]
- 32 Tenner S, Fernandez-del Castillo C, Warshaw A, Steinberg W, Hermon-Taylor J, Valenzuela JE, Hariri M, Hughes M, Banks PA. Urinary trypsinogen activation peptide (TAP) predicts severity in patients with acute pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1997; 21: 105-110 [PMID: 9209951 DOI: 10.1007/BF02822381]
- 33 Neoptolemos JP, Kemppainen EA, Mayer JM, Fitzpatrick JM, Raraty MG, Slavin J, Beger HG, Hietaranta AJ, Puolakkainen PA. Early prediction of severity in acute pancreatitis by urinary trypsinogen activation peptide: a multicentre study. *Lancet* 2000; 355: 1955-1960 [PMID: 10859041 DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02327-8]
- 34 Kemppainen E, Hietaranta A, Puolakkainen P, Hedström J, Haapiainen R, Stenman UH. Time course profile of serum trypsinogen-2 and trypsin-2-alpha1-antitrypsin in patients with acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 1216-1220 [PMID: 11145296 DOI: 10.1080/003655200750056727]
- 35 Hedström J, Sainio V, Kemppainen E, Haapiainen R, Kivilaakso E, Schröder T, Leinonen J, Stenman UH. Serum complex of trypsin 2 and alpha 1 antitrypsin as diagnostic and prognostic marker of acute pancreatitis: clinical study in consecutive patients. *BMJ* 1996; 313: 333-337 [PMID: 8760740 DOI: 10.1136/bmj.313.7053.333]
- 36 Lempiäinen M, Stenman UH, Halttunen J, Puolakkainen P, Haapiainen R, Kemppainen E. Early sequential changes in serum markers of acute pancreatitis induced by endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Pancreatol* 2005; 5: 157-164 [PMID: 15849486 DOI: 10.1159/000085267]
- 37 Kaufmann P, Tilz GP, Smolle KH, Demel U, Krejs GJ. Increased plasma concentrations of circulating intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in patients with necrotizing pancreatitis. *Immunobiology* 1996; 195: 209-219 [PMID: 8877397 DOI: 10.1016/S0171-2985(96)80040-4]
- 38 Zhu HH, Jiang LL. Serum inter-cellular adhesion molecule 1 is an early marker of diagnosis and prediction of severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2554-2560 [PMID: 22654454 DOI: 10.3748/wjg.v18.i20.2554]
- 39 Sporek M, Dumnicka P, Gala-Bladzinska A, Ceranowicz P, Warzecha Z, Dembinski A, Stepień E, Walocha J, Drozd R, Kuzniewski M, Kusnierz-Cabala B. Angiopietin-2 Is an Early Indicator of Acute Pancreatic-Renal Syndrome in Patients with Acute Pancreatitis. *Mediators Inflamm* 2016; 2016: 5780903 [PMID: 27022209 DOI: 10.1155/2016/5780903]
- 40 Huang Q, Wu Z, Chi C, Wu C, Su L, Zhang Y, Zhu J, Liu Y. Angiopietin-2 Is an Early Predictor for Acute Gastrointestinal Injury and Intestinal Barrier Dysfunction in Patients with Acute Pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2020 [PMID: 32193858 DOI: 10.1007/s10620-020-06138-0]
- 41 Buddingh KT, Koudstaal LG, van Santvoort HC, Besselink MG, Timmer R, Rosman C, van Goor H, Nijmeijer RM, Gooszen H, Leuvenink HG, Ploeg RJ, Nieuwenhuijs VB. Early angiopoietin-2 levels after onset predict the advent of severe pancreatitis, multiple organ failure, and infectious complications in patients with acute pancreatitis. *J Am Coll Surg* 2014; 218: 26-32 [PMID: 24355874 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.09.021]
- 42 Ohashi S, Nishio A, Nakamura H, Kido M, Kiriya K, Asada M, Tamaki H, Fukui T, Kawasaki K, Watanabe N, Yodoi J, Okazaki K, Chiba T. Clinical significance of serum thioredoxin 1 levels in patients with acute pancreatitis. *Pancreas* 2006; 32: 264-270 [PMID: 16628081 DOI: 10.1097/01.mpa.0000203958.93758.bd]
- 43 Isman FK, Zulfikaroglu B, Isbilen B, Ozalp N, Ozmen MM, Bilgic I, Koc M. Copeptin is a predictive biomarker of severity in acute pancreatitis. *Am J Emerg Med* 2013; 31: 690-692 [PMID: 23332738 DOI: 10.1016/j.ajem.2012.12.016]
- 44 Lu CW, Liu LC, Hsieh YC, Yang LH, Chen RJ, Hsieh CH. Increased admission serum estradiol level is correlated with high mortality in patients with severe acute pancreatitis. *J Gastroenterol* 2013; 48: 374-381 [PMID: 22825551 DOI: 10.1007/s00535-012-0636-6]
- 45 Jin Y, Lin CJ, Dong LM, Chen MJ, Zhou Q, Wu JS. Clinical significance of melatonin concentrations in predicting the severity of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 4066-4071 [PMID: 23840154 DOI: 10.3748/wjg.v19.i25.4066]

科学编辑: 马亚娟 制作编辑: 刘继红







Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,  
CA 94566, USA  
**Telephone:** +1-925-3991568  
**E-mail:** [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
**https://**[www.wjgnet.com](https://www.wjgnet.com)



ISSN 1009-3079

