

Research Progress on Serological Indexes and Scoring System of Hyperlipidemic Acute Pancreatitis

Fuli Zhang Yanjun Zhao*

Chengde Medical University, Chengde, Hebei, 067000, China

Abstract

With the development and progress of society, the incidence of hyperlipidemic acute pancreatitis (HLAP) is increasing year by year. The patients with HLAP are younger and tend to progress to severe disease with high mortality and poor prognosis. Despite extensive research on its pathogenesis, the overall case fatality rate has not been significantly improved. Therefore, early diagnosis, timely assessment and early clinical intervention are very important for these patients. This paper will introduce several serological indicators and scoring systems suitable for clinical application, which have strong predictive ability in evaluating AP severity and short-term prognosis, and can help clinicians to identify severe patients early and provide clinical early warning, so as to formulate timely intervention measures and improve prognosis.

Keywords

hyperlipidemia acute pancreatitis; serological index; scoring system; severity; prognosis

高脂血症性急性胰腺炎血清学指标及评分系统相关研究进展

张辅礼 赵艳军*

承德医学院, 中国·河北承德 067000

摘要

随着社会发展进步,高脂血症性急性胰腺炎(HLAP)的发病率逐年升高,患有该病的患者更年轻化,容易进展为重症,死亡率高,预后不佳。尽管人们对于它的发病机制进行了大量研究,但总的病死率却并没有得到显著改善。因此,早期诊断、及时评估病情和早期临床干预于该类患者而言至关重要。论文将介绍几种适合临床应用的血清学指标以及评分系统,它们在评估AP严重程度和短期预后方面有较强的预测能力,可以帮助临床医生能够早期识别重症患者,提供临床预警,以期及时制定干预措施,改善预后。

关键词

高脂血症性急性胰腺炎;血清学指标;评分系统;严重程度;预后

1 引言

急性胰腺炎(Acute pancreatitis, AP)是胰酶异常激活对胰腺自身及其周围组织消化所引起的炎症,可以累及全身多器官、多系统,进展为病情凶险和病死率高的重症胰腺炎。近些年,随着人们生活水平提高和饮食结构改变,合并脂代谢异常的人群发病率逐年上升。国内统计结果显示,高脂血症性急性胰腺炎(Hyperlipidemic acute pancreatitis, HLAP)的发病率已经超过酒精性胰腺炎,成为诱发AP的第二大原因^[1]。相比其他原因引起的胰腺炎^[2],该型病情进展更迅速,重症化倾向更高,复发率更高,更年轻化,重

症患者病死率可高达50%,给人们的健康、经济造成极大负担。大量的研究发现^[3],AP症状出现后的前24小时对于确定患者有无发生并发症或死亡的风险至关重要,这一时期被认为是确定干预措施以预防感染性胰腺坏死(Infectious pancreatic necrosis, IPN)和器官衰竭(organ failure, OF)的窗口期。故此,早期识别严重的HLAP是一个巨大的挑战。论文将从HLAP发病机制、早期评估严重程度和预后的相关血清学指标及评分系统的最新研究进行综述。

2 评估HLAP的血清学指标

2.1 C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、白蛋白(Albumin, ALB)

CRP是由急性时相反应蛋白,半衰期短,灵敏度高,易于测定,其水平在机体受到炎症刺激最初几小时内升高,通常被用于评估感染、炎症反应^[4]。目前公认的是,入院后48小时CRP水平高于150 mg/dL有助于区分重度和轻度疾

【作者简介】张辅礼(1995-),男,中国河南固始人,在读硕士,医师,从事急性胰腺炎、床旁快速检测研究。

【通讯作者】赵艳军(1973-),女,满族,中国河北承德人,硕士,主任医师,从事急危重症、床旁快速检测研究。

病,对SAP的敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值分别为80%、75%、67%和86%。此外^[4],CRP还对胰腺坏死(PN)、死亡率和继发感染等预后都具有良好的预测价值。Yin^[5]等人发现在AP病程的第1、2、3、4和6天,HLAP与n-HLAP之间的CRP水平有显著差异,HLAP诊断重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)的临界值应该大于n-HLAP。然而,在症状发作的最初48h内,其准确性较低,在肝脏疾病患者中,CRP水平可能会受到影响^[6];其次CRP达峰时间较晚(24-48h),作为一种胰腺炎症的非特异性标志物,其水平也可能与感染无关。ALB是一种负性急性期蛋白,反映了患者的营养状况,在炎症反应期间ALB水平会降低^[3]。由于炎症和营养不良之间的关系,ALB已被证明与AP的严重程度、预后和死亡率相关。有研究表明^[4],ALB是PN的独立预测因子,入院24h内低白蛋白血症与OF、死亡风险增加独立相关。CRP/ALB比值是两者的综合指数,被广泛用于评估癌症、炎症和脓毒症的预后^[7],与单一标志物相比,与疾病预后相关性更强,可准确反映炎症或营养缺乏的程度,随着AP病情进展其值亦会升高。Kaplan等人^[8]的一项研究表明,CRP/ALB比值可以预测AP患者的死亡率,敏感性为92.1%,特异性为58.0%。Zhao^[7]等人发现CAR可以预测AP患者的重症率、死亡率、OF和IPN,但可能不优于Ranson、MCTSI和BISAP评分。

2.2 中性粒细胞-淋巴细胞比率(neutrophil lymphocyte ratio, NLR)

NLR作为反映中性粒细胞和淋巴细胞之间平衡的指标,两者的比值可以较为精准的反映机体炎症状态,被Zahorec^[9]等人首次应用于评估危重患者的全身炎症反应,之后便作为一种炎症标志物应用于各种临床情况。WANG^[10]等的一项队列研究收集并回顾分析了110例HTGP患者,他们发现NLR与HLAP患者严重程度高度相关,SAP组NLR明显高于非SAP组;当NLR临界值为10时,预测重度HTGP的敏感性和特异性分别为90%和82%,且急性肾损伤、全身炎症反应综合征和OF的发生率明显升高。另有研究表明^[11],NLR在预测AP患者的ICU入住率、住院时长和死亡率方面具有显著优势,可以反映AP患者的预后。YU等人^[12]研究发现,NLR是重度HTGP的独立危险因素(OR=1.314, $P < 0.001$),NLR可作为评估HTGP严重程度的可靠指标,为临床评估AP病情提供参考价值。

2.3 降钙素原(procalcitonin, PCT)

PCT是一种与炎症、感染相关的急性期反应物,已被证实^[3]在全身性感染、脓毒症和多器官衰竭中作为早期生化标志物的作用。Lee等人^[13]报道,AP患者入院时PCT比APACHE II评分或CRP水平更能预测AP的严重程度。一项大型Meta分析证实^[14],PCT是检测胰腺继发感染最敏感的实验室指标,其低水平可能是IPN的强阴性预测因子,并推荐使用PCT作为感染的生物标志物指导抗生素决策。

但需要注意的是,PCT不是IPN的特异性标志物,AP患者的PCT水平升高是全身炎症反应的一部分,并不一定提示感染。一项研究发现^[15],降钙素原在预测SAP方面显示出较高的AUC值,但在预测轻度AP时,PCT的预测价值低于CRP或IL-6,这由于轻度AP的临床特征很少与细菌感染相关。有报道称^[16],高脂血症可引起机体防御能力下降,HLAP患者胰腺局部或全身容易继发感染,他们发现入院即刻检测的PCT水平与HLAP患者严重程度显著正相关。

2.4 红细胞比容(hematocrit, HCT)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)

AP发展过程中,血管通透性增加,血管内液体在第三间隙积聚,导致血液浓缩、循环血容量减少。早期出现血液浓缩被证实与SAP的风险增加相关。一项系统综述表明^[3],入院时HCT水平增加与IPN、OF、住院时间延长和ICU入住率有相关性。BUN反映患者初始容量以及肾脏功能状态,是评估SAP的重要预后标志物。WU等人^[17]在一项大型前瞻性多中心研究中证实,当AP患者入院时BUN $\geq 20\text{mg/dl}$,是AP死亡率的准确预测因子(OR: 4.6, 95%CI: 2.5-8.3)。Koutroumpakis等人^[18]招募了1612例AP患者,发现入院24小时内BUN升高和HCT $\geq 44\%$ 在预测持续性OF和IPN方面要优于APACHE II评分。

2.5 D-二聚体(D-Dimer)

由于高甘油三酯血症与血液浓缩,HLAP患者血液呈现高凝状态,炎症风暴促进凝血系统激活,二者互为因果,导致血栓形成、胰腺微循环障碍。一项回顾性研究发现^[19],入院时D-二聚体为 $< 3.355\text{mg/L}$ 或平均D-二聚体水平(入院后2小时、24小时和48小时采集血样的平均值)为 $< 4.868\text{mg/L}$ 是MAP的最佳诊断标志物;在比较MSAP和SAP患者时,相较于Ranson评分、APACHE II评分,平均D-二聚体水平 $> 7.268\text{mg/L}$ 是SAP的最佳预测因子。WAN等人^[20]通过动态观察AP患者入院后1周内的D-二聚体变化发现,入院24h内D-二聚体 $> 2.5\text{mg/L}$ 的患者持续性OF、IPN和并发症的发生率更高,有助于早期危险分层。

2.6 甘油三酯(triglyceride, TG)

一般认为TG水平越高诱发AP风险越大,但高TG与AP的严重程度是否存在直接关系存在争议。Pascual等人^[21]对1457例AP患者的队列研究发现,甘油三酯水平升高与AP的严重程度独立相关,且OF、PN和急性液体积聚均随HTG严重程度增加而显著增加。一项回顾性研究证实^[22],在HLAP患者中,入院后48小时TG $> 5.65\text{mmol/L}$ 是OF的独立危险因素,将血清TG水平快速降至 5.65mmol/L 以下是治疗HLAP的关键。但有研究指出^[12],TG水平与评估HTG严重程度的其他指标(如APACHE II评分)不相关,并且对死亡率和住院时长等预后指标没有影响。SUN等人^[23]采集了104例HLAP患者入院时和入院后48h的血清TG,他们发现不同严重程度分组的HLAP患者在入院时的TG水

平差异没有统计学意义,入院后48h的TG水平和TG48:0-h比率与AP严重程度显著正相关,预测SAP的临界值分别为7.8mmol/L和37.7,预测能力与APACHE II、Ranson、BIASP和MCESI评分相当。

3 评估 HLAP 评分系统

急性生理学和慢性健康状况评价系统 II (APACHE II)、Ranson 评分、急性胰腺炎的床边严重指数 (BIASP)、改良 CT 严重程度指数 (MCESI) 主要被广泛应用于 SAP 患者的评估^[3,24,25]。Ranson 评分是第一个被提出可以预测 AP 严重程度和死亡率的评分系统,包含了 11 个临床变量,主要针对酒精性急性胰腺炎患者,其中 5 个参数在入院时测量,6 个参数在入院后 48h 测量。评分 ≥ 3 提示可能为 SAP,且死亡率随着分数的增加而增加。但该评分仅在 AP 发作后 48 小时后能完成,且部分评估的参数临床上不常用,预测 SAP 死亡率敏感性和特异性较低。APACHE II 评分被广泛应用于不同类型的研究,它可以在入院时 24h 内和住院期间动态评估,包含了 11 个生物学指标以及患者的年龄、生命体征、肾脏和神经系统功能。该评分预测 SAP 和死亡率的 AUC 值分别为 0.82、0.83,当评分 ≥ 8 时预测 SAP 和死亡率敏感性高,但特异性差。但它并不是 AP 所特有的评分系统,且评估内容复杂繁多,已有研究证实只有 2.2% 被纳入的 AP 患者具有评分系统内的全部数据。BISAP 评分是由 WU 等人^[26]在 2008 年提出,内容包含了基于死亡率预测的 5 个指标 (BUN、昏迷量表评分、年龄、SIRS、24h 内胸腔积液的影像学证据),这些参数都可在入院 24h 简单计算得出。他们研究发现,BISAP 与 APACHE II 评分在预测 SAP 的死亡率方面准确度相似。除了预测死亡率以外,评分 ≥ 3 与器官功能不全、OF 和 IPN 相关。MCTSI 是 Mortelet 等人在 2004 年对 CTSI 评分基础上进行了简化和修订所提出,该评分与患者住院时长、是否需要外科干预或经皮介入治疗以及局部发生感染坏死方面密切相关,在短期死亡率方面有很好的预测价值。但它在在预测严重性方面表现不佳,具有一定滞后性,忽略了对全身并发症的评估。

4 小结与展望

论文所列举的血清学指标对于 HLAP 患者病情评估及预后较好的预测价值,但各有优缺点,特异性与敏感性没有很好的兼顾,没有单一的指标能够完美评估 HLAP 患者的病情。虽然各种评分系统被开发出来,在评估 HLAP 严重程度及预后方面展现出较强的预测能力,但都具备一定的局限性,且准确性并不高。近年来有学者将血清学指标及评分系统联合,提高了预测价值和准确性,但仍需要多中心、大样本的临床试验。故此,开发一种全新的普遍适用于临床的评分量表,是未来研究的方向。

参考文献

- [1] Zhu, Y., et al. A Study on the Etiology, Severity, and Mortality of 3260 Patients With Acute Pancreatitis According to the Revised Atlanta Classification in Jiangxi, China Over an 8-Year Period[J]. *Pancreas*,2017,46(4):504-509.
- [2] Hassanloo, J., et al. Prevalence, severity and management of hypertriglyceridemia-associated pancreatitis; A 7-year retrospective cohort study at Canadian quaternary care hospitals[J]. *Clin Lipidol*, 2022,16(4):455-462.
- [3] Silva-Vaz, P., et al. Multifactorial Scores and Biomarkers of Prognosis of Acute Pancreatitis: Applications to Research and Practice[J]. *Int J Mol Sci*,2020,21(1).
- [4] Wiese, M.L., et al. Identification of early predictors for infected necrosis in acute pancreatitis[J]. *BMC Gastroenterol*,2022,22(1):405.
- [5] Yin, G., et al. C-reactive protein: rethinking its role in evaluating the severity of hyperlipidemic acute pancreatitis[J]. *Pancreas*,2014,43(8):1323-1328.
- [6] Pieri, G., B. Agarwal and A.K. Burroughs, C-reactive protein and bacterial infection in cirrhosis[J]. *Ann Gastroenterol*,2014,27(2):113-120.
- [7] Zhao, Y., et al. Predictive value of the C-reactive protein/albumin ratio in severity and prognosis of acute pancreatitis[J].*Front Surg*,2022,9: 1026604.
- [8] Kaplan, M., et al., Predictive value of C-reactive protein/albumin ratio in acute pancreatitis[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2017,16(4):424-430.
- [9] Zahorec, R., Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy*, 2001,102(1):5-14.
- [10] Wang, Y. et al. Evaluation of the prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients with hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis. *Pancreatol*, 2017. 17(6):893-897.
- [11] Suppiah, A., et al. The prognostic value of the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) in acute pancreatitis: identification of an optimal NLR[J]. *Gastrointest Surg*, 2013,17(4):675-81.
- [12] Yu, S., et al. Low Serum Ionized Calcium, Elevated High-Sensitivity C-Reactive Protein, Neutrophil-Lymphocyte Ratio, and Body Mass Index (BMI) Are Risk Factors for Severe Acute Pancreatitis in Patients with Hypertriglyceridemia Pancreatitis. *Med Sci Monit*, 2019,25:6097-6103.
- [13] Lee, D.W. C.M. Cho, Predicting Severity of Acute Pancreatitis. *Medicina (Kaunas)*, 2022,58(6).
- [14] Parniczky, A., et al., Antibiotic therapy in acute pancreatitis: From global overuse to evidence based recommendations[J]. *Pancreatol*,2019.19(4):488-499.
- [15] Cho, I.R., et al. Comparison of Interleukin-6, C-Reactive Protein,

- Procalcitonin, and the Computed Tomography Severity Index for Early Prediction of Severity of Acute Pancreatitis[J]. *Gut Liver*,2023,17(4): 629-637.
- [16] 赵凯,章阳.血清淀粉样蛋白A、CRP和PCT水平预测高脂血症性急性胰腺炎严重程度及预后的临床价值[J].*标记免疫分析与临床*,2021,28(2):268-272.
- [17] Wu, B.U., et al. Blood urea nitrogen in the early assessment of acute pancreatitis: an international validation study[J]. *Arch Intern Med*,2011,171(7):669-676.
- [18] Koutroumpakis, E., et al., Admission Hematocrit and Rise in Blood Urea Nitrogen at 24 h Outperform other Laboratory Markers in Predicting Persistent Organ Failure and Pancreatic Necrosis in Acute Pancreatitis: A Post Hoc Analysis of Three Large Prospective Databases. *Am J Gastroenterol*,2015,110(12):1707-1716.
- [19] Zhang, G.Q., et al. Plasma D-Dimer Level Is an Early Predictor of Severity of Acute Pancreatitis Based on 2012 Atlanta Classification. *Med Sci Monit*,2019(25):9019-9027.
- [20] Wan, J., et al. Serum D-dimer levels at admission for prediction of outcomes in acute pancreatitis. *BMC Gastroenterol*,2019,19(1):67.
- [21] Lu, Z., et al., Timely Reduction of Triglyceride Levels Is Associated With Decreased Persistent Organ Failure in Hypertriglyceridemic Pancreatitis. *Pancreas*, 2020,49(1): 105-110.
- [22] Pascual, I., et al., Association of elevated serum triglyceride levels with a more severe course of acute pancreatitis: Cohort analysis of 1457 patients. *Pancreatology*, 2019,19(5):623-629.
- [23] Sun, Y.M., et al., The relationship between triglyceride level and the severity of acute hypertriglyceridemic pancreatitis in Chinese patients[J].*Turk J Gastroenterol*,2020,31(9):633-639.
- [24] Hu, J.X., et al. Acute pancreatitis: A review of diagnosis, severity prediction and prognosis assessment from imaging technology, scoring system and artificial intelligence[J]. *World J Gastroenterol*, 2023,29(37):5268-5291.
- [25] Paul, J., Recent Advances in Diagnosis and Severity Assessment of Acute Pancreatitis[J]. *Prague Med Rep*, 2020,121(2):65-86.
- [26] Wu, B.U., et al. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study[J]. *Gut*, 2008, 57(12):1698-1703.