

· 临床研究 ·

尿胰蛋白酶原-2 在不同人群中诊断胰腺炎的阳性预测值评价*

刁奇志¹, 莫展¹, 董林玲², 高中燕¹, 李远¹

(1. 重庆医科大学附属永川医院检验科, 重庆永川 402160; 2. 重庆市永川区妇女儿童医院, 重庆永川 402160)

摘要:目的 评价尿胰蛋白酶原-2(TPS-2)在不同人群中诊断胰腺炎的阳性预测值,避免因此导致的胰腺炎误诊。方法 筛选该院尿 TPS-2 阳性的门诊或住院患者 136 例作为研究对象,对其进行血液、尿液淀粉酶测定及胰腺部位 CT 扫描,按照《胰腺炎诊断标准》判断是否患有胰腺炎。根据有无急腹症、是否伴有淀粉酶升高两指标将研究对象分为不同人群,计算各人群尿 TPS-2 诊断胰腺炎的阳性似然比及阳性预测值;按研究对象首诊疾病种类进行分类,分别计算各类疾病尿 TPS-2 诊断胰腺炎的阳性似然比及阳性预测值。**结果** 尿 TPS-2 诊断胰腺炎的阳性似然比及阳性预测值在急腹症人群分别为 1.10 和 52.38%,其中胰腺炎主要集中在伴有淀粉酶升高人群;在非急腹症人群分别为 0.028,2.74%。在肿瘤患者、消化道溃疡、肾脏疾病人群中的阳性似然比分别为 0.03,0.00,0.02;阳性预测值分别为 2.00%,0.00%,2.94%。**结论** 尿 TPS-2 诊断胰腺炎的阳性预测值及阳性似然比在不同人群差异显著,尿 TPS-2 阳性诊断胰腺炎时还应考虑 TPS-2 的验前概率,并结合其他指标进行确诊。

关键词:尿胰蛋白酶原 2;胰腺炎;阳性预测值;评价

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.22.004

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)22-2242-03

The evaluation on the positive predictive value of pancreatitis diagnosed by urine trypsinogen-2 in different groups*

Diao Qizhi¹, Mo Zhan¹, Dong Linling², Gao Zhongyan¹, Li Yuan¹

(1. Department of Clinical Laboratory, Yongchuan Hospital, Chongqing Medical University, Yongchuan, Chongqing 402160, China; 2. The Woman & Children Hospital of Yongchuan District, Yongchuan, Chongqing 402160, China)

Abstract: **Objective** To evaluate objectively the positive predictive value diagnosed pancreatitis of urine trypsinogen 2 (TPS-2) in different groups, and avoid misdiagnosing pancreatitis only according to test result of urine TPS-2. **Methods** 136 cases clinic or hospital patients with positive result of urine TPS-2 were screened as research object. The amylase levels in blood and urine of the research object were detected, and pancreases of the research object were scanned by CT. The research object was diagnosed whether suffering pancreases or not according to diagnosis standard of pancreatitis. The research object was divided into different groups respectively according to abdominal pain symptoms, the measured value of amylase and primary diagnosed disease type. The positive likelihood ratio and positive predictive value of urine TPS-2 in these groups were calculated. **Results** The positive likelihood ratio and positive predictive value of urine TPS-2 in acute abdomen group were 1.10 and 52.38% respectively, whereas the positive likelihood ratio and positive predictive value in non acute abdomen group were 0.028 and 2.74% respectively. In the cancer group, the peptic ulcer group and the renal damage disease group, the positive likelihood ratio of urine TPS-2 were 0.03, 0.00, 0.02, and positive predictive value of urine TPS-2 were 2.00%, 0.00%, 2.94%, respectively. **Conclusion** There are significant difference in positive predictive value of urine trypsinogen 2 between different people group. We should consider prior probability of urine TPS-2 and other diagnosis markers of pancreatitis when pancreatitis is diagnosed according test result of urine TPS-2.

Key words: urine TPS-2; different people group; positive predictive value diagnosis value; evaluation

胰蛋白酶原 (trypsinogen, TPS) 是胰蛋白酶的前体,有 2 种同工酶:胰蛋白酶原-1(TPS-1)和胰蛋白酶原-2(TPS-2)。其中 TPS-2 是丝氨酸蛋白酶,具有激活金属蛋白酶功能,能引起组织胶原蛋白的溶解。TPS-2 相对分子质量较小,能透过肾小球毛细血管壁,并在肾小管吸收较少。因此,血液和尿液中的 TPS-2 浓度相差不大。国内外关于 TPS-2 诊断胰腺炎的价值评价几乎都认为在灵敏度和特异性方面优于淀粉酶(amylase, AMY)和血清脂肪酶,但这些研究几乎都是在已确诊的急腹症人群内或胰腺炎与正常人群间进行的^[1],且多篇研究报告出现了部分非胰腺炎患者尿 TPS-2 阳性的结果,但均未研究证实其原因^[2-4]。任何一个诊断实验在评价其诊断某种疾病的诊断价值时,应参考被检测对象是处于高患病人群或低患病人群,否则单凭检验结果易导致误诊。Koshikawa 等^[5]报道,胰蛋白酶广泛存于人体胃、肾脏等器官的上皮组织细胞中,由于胰蛋白酶原是胰蛋白酶的前体,那么 TPS-1 和 TPS-2 也可能广泛

存在于这些组织的上皮细胞中,而且已有研究证明在肿瘤患者的肿瘤组织中发现了较高浓度的 TPS-2 表达^[6-7]。因此,其他一些非胰腺炎者(如恶性肿瘤、消化道、肾脏疾病)可能存在尿 TPS-2 增高现象。对于胰腺炎而言,急腹症人群是高发病率人群,而消化道、肾脏、恶性肿瘤疾病却是低发病率人群,急腹症也并非胰腺炎独有症状,许多胰腺炎低发病率人群也会因其他疾病继发出现腹痛、腹胀、呕吐等消化道症状,而部分胰腺炎患者最初反而无急腹症^[8],因此,以往仅在已确诊胰腺炎人群或胰腺炎高发病率人群中比较 TPS-2 和淀粉酶等其他指标诊断胰腺炎的价值,尚存在局限性。目前,在其他低患病率人群中评价尿 TPS-2 诊断胰腺炎的价值,国内外鲜有报道。而在这些人群中评价 TPS-2 诊断胰腺炎的价值,对避免单凭尿 TPS-2 检验结果而导致的胰腺炎误诊有重要意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2010 年 7 月至 2011 年 8 月本院部分尿

* 基金项目:重庆医科大学第五临床学院资助项目(2010017)。

TPS-2 阳性患者 136 例作为研究对象。研究对象首诊疾病种类包括:恶性肿瘤、消化道溃疡、肾脏疾病以及急腹症。首诊非急腹症疾病患者因继发出现急腹症或腹胀、呕吐等消化道症状才进行尿 TPS-2 检查的,其中恶性肿瘤、消化道溃疡、肾脏疾病出现急腹症的例数共 28 例,其余存在呕吐、腹胀、腹部不适等消化道症状。

1.2 尿 TPS-2 定性检测 采用芬兰 Oy Medix Biochemica Ab 公司生产的胶体金液相层析纸条进行检测,浓度大于 50 μg/mL 出现阳性条带。

1.3 血液、尿液淀粉酶测定 对以上研究对象进行血液、尿液淀粉酶检测。方法:麦芽七糖苷法;仪器:日立 7600;试剂为宁波美康公司生产。

1.4 影像学检查 对以上研究对象胰腺进行 CT 扫描。螺旋 CT 型号:Lightspeed。生产厂家:美国 GE 公司生产。

1.5 胰腺炎诊断标准 根据 AMY 检验结果及影像学检查资料,结合临床症状,根据《中国急性胰腺炎诊治指南草案》^[9]判断研究对象是否患有胰腺炎。

1.6 尿 TPS-2 在研究人群中诊断胰腺炎的阳性预测值评价 评价指标为尿 TPS-2 阳性似然比及尿 TPS-2 阳性预测值。阳性似然比(positivelikelihood ratio,PLR)=真阳性率/假阳性率;阳性预测值(positivepredictive value,PPV)=真阳性例数/总阳性例数×100%。本研究的真阳性病例为尿 TPS-2 阳性且确诊为胰腺炎的研究对象,假阳性病例为尿 TPS-2 阳性但确诊为非胰腺炎的研究对象。根据有无急腹症、AMY 是否升高,以及首诊疾病种类将以上研究对象分为不同人群,分别计算各种人群尿 TPS-2 的 PLR 及 PPV。综合以上分析结果客观评价尿 TPS-2 在不同人群中诊断胰腺炎的阳性预测值。

2 结 果

2.1 TPS-2 在本研究所有对象中诊断胰腺炎的 PLR 及 PPV $PLR=35/101=0.35,PPV=35/136\times 100\%=25.74\%$ 。

表 1 4 类人群的 TPS-2 诊断胰腺炎 PLR 比及 PPV

人群	n	确诊胰腺炎	PLR	PPV(%)
无急腹症、AMY 正常	64	0	0.00	0.00
无急腹症、AMY 升高	9	2	0.29	2.22
急腹症、AMY 正常	20	1	0.05	5.00
急腹症、AMY 升高	43	32	2.91	74.42

2.2 根据急腹症及 AMY 值划分的不同人群尿 TPS-2 诊断胰腺炎的 PLR 及 PPV 尿 TPS-2 在急腹症人群和非急腹症人群中诊断胰腺炎的 PPV 分别为 52.38%,2.74%;在尿 TPS-2 阳性同时 AMY 升高人群中尿 TPS-2 诊断胰腺炎的 PPV 为 65.38%。尿 TPS-2 在 4 种人群中诊断胰腺炎的 PLR 及 PPV,见表 1。从表 1 中可以看出在无急腹症人群中 PLR 及 PPV 较低,说明在该人群尿 TPS-2 阳性患胰腺炎的可能性较低,特别是同时 AMY 正常的人群患胰腺炎的可能性为零;在急腹症、AMY 正常人群也仅有 5%的可能性患胰腺炎;在急腹症同时 AMY 升高人群,尿 TPS-2 阳性患胰腺炎的可能性较大,概率为 74.42%。

2.3 不同首诊疾病种类尿 TPS-2 诊断胰腺炎的 PLR 及 PPV 在肾脏疾病、消化道溃疡、恶性肿瘤人群中尿 TPS-2 诊断胰腺炎的总 PPV 为 1.98%。4 类首诊疾病的尿 TPS-2 诊断胰腺炎的 PLR 及 PPV 见表 2,其中 63 例急腹症患者中单纯急腹症病例 35 例,肾脏疾病、消化道溃疡、肿瘤患者同时并发急腹症 28 例。从表 2 数据可知在肾脏疾病、消化道溃疡、恶性肿瘤 3 类疾病人群中尿 TPS-2 的 PPV 值均很低,说明在该 3 类人群中如

果单纯出现尿 TPS-2 阳性患胰腺炎的可能性较小。

表 2 4 种首诊疾病的 TPS-2 诊断胰腺炎的 PLR 及 PPV

首诊疾病种类	n	确诊胰腺炎	PLR	PPV(%)
肾脏疾病	50	1	0.02	2.00
消化道溃疡	17	0	0.00	0.00
恶性肿瘤	34	1	0.03	2.94
急腹症	63	33	1.10	52.38

3 讨 论

一种疾病在不同人群中的发病率是不一样的,根据一个诊断实验结果诊断某种疾病时还应考虑受试对象所处人群的患病率,即验前概率,否则易导致误诊。验前概率常用指标为 PLR 及 PPV。PLR 为反映某诊断试验结果阳性时,真正患病与未患病的机会比,而 PPV 则反映某诊断试验结果阳性时真正患病的概率。

从本研究可知,许多非胰腺炎患者尿 TPS-2 检测结果也是阳性,以前关于尿 TPS-2 诊断胰腺炎具有较高特异度和灵敏度的研究结论,也是在急腹症或已诊断为胰腺炎的特定人群中进行比较分析得到的,对于那些胰腺炎高患病率人群来说,这个评价结果可能是正确的,而对于诸如恶性肿瘤、消化道溃疡、肾脏疾病等胰腺炎低患病率人群,情况可能不一样了。本研究表明,在无腹痛及淀粉酶正常的人群,尿 TPS-2 诊断胰腺炎的 PLR 及 PPV 均为零,提示该组人群中即使尿 TPS-2 阳性,患胰腺炎的可能性非常小。PPV 为零并不代表这种情况没有患胰腺炎的可能,这可能与本研究未进行大样本调查统计有关。急腹症而 AMY 正常人群,尿 TPS-2 的 PLR 也很低,诊断胰腺炎的 PPV 仅为 5%,略高于无急腹症 AMY 正常组,该组部分研究对象的人群诊断胰腺炎的 PLR 与 Jang 等^[10]报道的 6%~10%相近,说明尿 TPS-2 阳性、AMY 正常的急腹症患者有患胰腺炎的可能性,但概率不高,准确概率有待于大样本统计分析后得出。AMY 升高无急腹症人群中,尿 TPS-2 的 PLR 及 PPV 分别为 0.29 和 22.22%,证明有部分尿 TPS-2 阳性的胰腺炎患者仅有腹胀或腹部不适症状而无急腹症,该组部分研究对象 AMY 仅略高于正常参考值上限,可能为其他一些原因或实验误差导致的 AMY 升高。急腹症且 AMY 升高人群,尿 TPS-2 诊断胰腺炎的 PLR 及 PPV 分别为 2.91% 和 74.42%,提示该组人群中,尿 TPS-2 阳性患胰腺炎的可能性较大,PPV 较以往报道低,这与该组 10 例最后确诊无胰腺炎研究对象中有 8 例的 AMY 浓度未达到 AMY 诊断胰腺炎的医学水平有关。

本实验结果中,在 AMY 升高人群 TPS-2 的 PPV 为 65.38%,与曾方银等^[1]的循证评估结果相近,而在 AMY 正常组 TPS-2 诊断胰腺炎的 PPV 仅为 0.01%,说明 AMY 对于胰腺炎确诊仍不失为一经典参考指标。因此,如果仅把急腹症患者作为胰腺炎的高危人群,而忽略仅有腹胀或腹部不适症状而无急腹症的患者,可能会导致漏诊,但如果仅凭尿 TPS-2 检验结果就诊断胰腺炎又会导致误诊,这是因为部分胰腺炎患者发病时腹痛症状不明显或仅有腹部不适症状,而许多非 AP 疾病又可能继发腹痛或腹部不适等消化道症状^[11-12],且这些疾病尿 TPS-2 检验结果可能为阳性。在本研究所有对象的 PPV 值仅为 25.74% 及无急腹症人群中仍有 2.74% 的研究对象患有胰腺炎就证明了这一点。

在本研究恶性肿瘤、消化道溃疡、肾脏疾病人群中,尿

TPS-2 诊断胰腺炎的总 PPV 为 1.98%，而消化道溃疡、肾脏疾病多有腹痛或腹胀等消化道症状，因此，如果单凭尿 TPS-2 检测结果及症状就诊断为胰腺炎，那么在这些人中就会导致大量的误诊。当然，本研究的标本量不是很充足，所涉相关人群的 TPS-2 诊断 AP 的准确 PPV 还有待于进一步进行大样本统计分析获得，而本研究外的其他人群的 TPS-2 诊断 AP 的价值评价也有待于进一步研究。

总之，不同人群中尿 TPS-2 诊断胰腺炎的 PPV 差异较大，如果不考虑胰腺炎的验前概率、不结合 CT 影像学检查及血尿淀粉酶检测结果，而单凭尿 TPS-2 结果进行诊断，可能会导致误诊。

参考文献：

- [1] 曾方银,王前,刘杰,等.尿胰蛋白酶原-2 与尿液淀粉酶早期诊断急性胰腺炎的循证评估[J].热带医学,2009,9(11):1250-1255.
- [2] 吴丽颖,李鹏,凌明德,等.尿胰蛋白酶原-2 检测对急性胰腺炎的诊断价值[J].胃肠病学和肝脏病学杂志,2009,18(7):665-667.
- [3] 吴尚农,马天恒,严伟,等.尿胰蛋白酶原-2 诊断急性胰腺炎的价值[J].南京医科大学学报,2010,30(12):1802-1803.
- [4] 夏涵,府伟灵.尿淀粉酶/尿肌酐及尿胰蛋白酶原-2 诊断急性胰腺炎的评价[J].国外医学临床生物化学与检验学分册,2005,26(4):206-208.
- [5] Koshikawa N, Hasegawa S, Nagashima Y, et al. Expres-

sion of trypsin by epithelial cells of various tissues, leukocytes, and neurons in human and mouse[J]. Am J Pathol, 1988, 153(3):937-944.

- [6] 张慕淳,孔祥波.肿瘤相关胰蛋白酶原在前列腺癌中的表达及意义[J].中国老年学杂志,2007,4(27):669-670.
- [7] Paju A, Sorsa T, Tervahartiala T, et al. The levels of trypsinogen isoenzymes in ovarian tumour cyst fluids are associated with promatrix metalloproteinase-9 but not promatrix metalloproteinase-2 activation[J]. Br J Cancer, 2001, 84(1):1363-1371.
- [8] Williams SJ, Gotley DC, Antalis TM. Human trypsinogen in colorectal cancer[J]. Int J Cancer, 2001, 93(1):67-73.
- [9] 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组.中国急性胰腺炎诊治指南(草案)[J].中华内科杂志,2004,43(3):236-238.
- [10] Jang T, Uzbielion A, Sineff S, et al. Point-of-care urine trypsinogen testing for the diagnosis of pancreatitis[J]. ACAD Emerg Med, 2007, 14(1):29-34.
- [11] 谢放.慢性肾功能衰竭并发急性胰腺炎 25 例临床分析[J].医学信息,2011,24(1):78-78.
- [12] 刘才金,袁柳仙,何晓凤.慢性肾功能衰竭误诊为消化性溃疡 3 例病例分析[J].中外医学研究,2011,9(6):115-115.

(收稿日期:2011-10-09 修回日期:2012-01-06)

(上接第 2241 页)

的条件,分析其调控机制,为其作为种子细胞进行体内移植治疗帕金森病提供实验学基础。

参考文献：

- [1] Arias-Carrion O, Yuan TF. Autologous neural stem cell transplantation: a new treatment option for Parkinson's disease? [J]. Med Hypotheses, 2009, 73(5):757-759.
- [2] 丁继固.中脑神经干细胞转基因治疗帕金森病:可能与否? [J].中国组织工程研究与临床康复,2010,14(10):1855-1860.
- [3] Taupin P. Stem cell engineering for cell-based therapy [J]. Neural Eng, 2007, 4(3):R59-63.
- [4] Fauza DO, Jennings RW, Teng YD, et al. Neural stem cell delivery to the spinal cord in an ovine model of fetal surgery for spina bifida[J]. Surgery, 2008, 144(3):367-373.
- [5] Gritti A, Bonfanti L. Neuronal-glia interactions in central nervous system neurogenesis: the neural stem cell perspective[J]. Neuron Glia Biol, 2007, 3(4):309-323.
- [6] Bithell A, Williams BP. Neural stem cells and cell replacement therapy: making the right cells[J]. Clin Sci(Lond), 2005, 108(1):13-22.
- [7] Wachs FP, Couillard-Despres S, Engelhardt M, et al. High efficacy of clonal growth and expansion of adult neural stem cells[J]. Lab Invest, 2003, 83(7):949-962
- [8] Willerth SM, Fixel TE, Gottlieb DI, et al. The effects of soluble growth factors on embryonic stem cell differentiation inside of fibrin scaffolds[J]. Stem Cells, 2007, 25(9):

2235-2244.

- [9] Wachs FP, Couillard-Despres S, Engelhardt M, et al. High efficacy of clonal growth and expansion of adult neural stem cells[J]. Lab Invest, 2003, 83(7):949-962.
- [10] Shafey D, Mackenzie AE, Kothary R. Neuro developmental abnormalities in neuro Sphere-derived neural stem cells from SMN-depleted mice[J]. Neuro Sci Res, 2008, 86(13):2839-2847.
- [11] Corti S, Nizzardo M, Nardini M, et al. Isolation and characterization of murine neural stem/progenitor cells. based on Prominin-1 expression[J]. Exp Neurol, 2007, 205(2):547-562.
- [12] Cacci E, Villa A, Parmar M, et al. Generation of human cortical neurons from a new immortal fetal neural stem cell line[J]. Exp Cell Res, 2007, 313(3):588-601.
- [13] Lagace DC, Whitman MC, Noonan MA, et al. Dynamic contribution of nestin-expressing stem cells to adult neurogenesis[J]. Neurosci, 2007, 27(46):12623-12629.
- [14] Oshima K, Teo DT, Senn P, et al. LIF promotes neurogenesis and maintains neural precursors in cell populations derived from spiral ganglion stem cells[J]. BMC Dev Biol, 2007, 12(7):112-116.
- [15] Wang TT, Jing AH, Luo XY, et al. Neural stem cells: isolation and differentiation into cholinergic neurons [J]. Neuro Report, 2006, 17(13):1433-1436.

(收稿日期:2012-02-08 修回日期:2012-05-11)