

论著 · 临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.04.019

硫化氢在评价急性胰腺炎严重程度中的作用研究

贾丽萍,鲁厚胜,王 丹,沈洲立,许茂涛,袁晓英,阳 光[△]
(重庆市第九人民医院消化内科 400700)

[摘要] **目的** 探讨硫化氢(H₂S)在急性胰腺炎(AP)严重性程度评价中的价值。**方法** 选取 2013 年 2 月至 2015 年 12 月期间在该院住院的 51 例 AP 患者,其中 21 例为重症 AP(SAP)组,30 例为轻性 AP(MAP)组,同时抽取 36 例非胰腺炎腹痛患者(腹痛组),9 例健康人作为对照组(NC 组)。入院时抽取 4 组受试者外周静脉血,并进行 Ranson 评分。在 12、24、48 h 后继续抽取 AP 患者外周静脉血,使用酶联免疫吸附法(ELISA)监测患者血清 H₂S 水平。使用单因素方差分析和事后分析比较 4 组受试者入院时血清 H₂S 水平,重复测量的方差分析比较 AP 患者入院时、12 h、24 h 和 48 h 时 H₂S 水平,Spearman 相关性分析 AP 患者血清 H₂S 水平与 Ranson 评分的关系。**结果** 入院时,SAP 组的 H₂S 水平显著高于 MAP 组、腹痛组、NC 组($P=0.000$),MAP 组的 H₂S 水平也显著高于腹痛组、NC 组($P=0.000$),而腹痛组和 NC 组差异无统计学意义($P=0.131$);AP 患者在入院时,12 h、24 h 和 48 h 时 H₂S 水平差异均有统计学意义($P=0.000$),呈逐渐下降的趋势;AP 组入院时的 H₂S 水平与 Ranson 评分呈显著正相关($r=0.578,P=0.000$)。**结论** 血清 H₂S 对诊断患者是否存在 AP 发生的可能性上有明确意义,血清 H₂S 水平越高,AP 为 SAP 的风险越大。

[关键词] 胰腺炎,急性坏死性;硫化氢;诊断,鉴别

[中图分类号] R576 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2017)04-0489-02

The value of hydrogen sulfide in estimating the severity of acute pancreatitis
Jia Linping, Lu Housheng, Wang Dan, Shen Zhouli, Xu Maotao, Yuan Xiaoying, Yang Guang[△]
(Department of Gastroenterology, Ninth People's Hospital of Chongqing city, Chongqing 400700, China)

[Abstract] **Objective** To explore the value of hydrogen sulfide(H₂S) in the evaluation of severity of acute pancreatitis(AP). **Methods** Fifty-one patients with AP from February 2013 to December 2015 in this hospital were divided into severe acute pancreatitis (SAP, $n=21$) group and mild acute pancreatitis (MAP, $n=30$) group. Thirty-six non-pancreatitis abdominal patients and 9 healthy persons(NC) were chosen as compare groups. The peripheral venous blood samples from the four groups and the Ranson Score of AP group were obtained after admission, the venous blood samples of 12 h, 24 h, 48 h of AP group were also obtained. Blood samples were used to detect the concentrations of hydrogen sulfide with ELISA method. We compared the concentrations of H₂S between the four groups with one-way ANOVA, and post hoc; compared the differences of concentrations of H₂S in AP group between after admission, 12 h, 24 h and 48 h with repeated measures data ANOVA; and explored the relationship between the concentrations of H₂S after admission and the Ranson scores in AP group with Spearman correlation analysis. **Results** The concentrations of H₂S was significant higher in SAP group than MAP, abdominal, and NC group($P=0.000$); the concentrations of H₂S was also significant higher in MAP group than abdominal, and NC group($P=0.000$); there is no significant difference between the abdominal and NC group($P=0.131$). There is significant difference of H₂S concentrations between the four times in AP group($P=0.000$), decreasing gradually over time. The H₂S concentrations in AP group after admission was significantly related with their Ranson scores($r=0.578,P=0.000$). **Conclusion** There is certain value of the concentrations of H₂S in the diagnosis of AP, the higher H₂S level suggests the higher severity of the patients with acute pancreatitis.

[Key words] pancreatitis, acute necrotizing; hydrogen sulfide; diagnosis, differential

对急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)严重程度的评估一直是 AP 诊疗过程中的重要问题之一,寻找一种灵敏的血清学指标,对于把握 AP 的严重程度、进展趋势和治疗手段具有重要意义。近年来,有动物实验发现硫化氢(hydrogen sulfide, H₂S)参与了 AP 的发生发展过程^[1-2],甚至有研究认为血清 H₂S 水平与胰腺组织损伤呈正相关^[3-4]。但是国内鲜有研究者从临床的角度对 H₂S 与 AP 的关系进行探讨,本研究对比了正常健康人群及 AP 患者的血清 H₂S 水平及病程治疗过程中 H₂S 水平的变化,探讨 H₂S 对 AP 的预测及其意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2013 年 2 月至 2015 年 12 月间在本院住院的 AP 患者 60 例,其中男 34 例,女 26 例。因为各种原因,流失 9

例,剩余 51 例有效受试者。依据 2013 年中华急性胰腺炎诊治标准分为重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)组,其中男 12 例,女 9 例;平均年龄(48.53±10.14)岁,平均体质量(65.72±7.31)kg。轻性急性胰腺炎(mild acute pancreatitis, MAP)组,其中男 17 例,女 13 例;平均年龄(49.51±9.37)岁,平均体质量(71.62±12.31)kg。另选取门诊腹痛就诊的 60 例消化内科腹痛患者组作为腹痛组,排除胰腺炎患者和各种原因流失者 24 例,剩余 36 例有效受试者,平均年龄为(51.25±14.25)岁,平均体质量为(67.00±8.31)kg。选取正常健康人 20 例作为健康对照组(NC 组),因各种原因流失 11 例,剩余 9 例有效受试者,平均年龄为(53.58±15.45)岁,平均体质量为(68.45±13.15)kg。4 组年龄、性别、体质量及美国

麻醉师协会(ASA)分级差异无统计学意义($P>0.05$)。排除标准:患有严重心肌梗死等严重疾病的患者;患有糖尿病等相关代谢性疾病的患者;患有肾功能不全等疾病的患者。

1.2 方法 标本采集:MAP 组、SAP 组受试者在入院时及入院 12、24、48 h 分别抽取肘静脉血 5 mL;腹痛组和 NC 组受试者抽取肘静脉血 5 mL,室温下放置 30 min,2 000 r/min 离心 20 min,取上清液 3 mL,分装放置于 $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱冷冻保存,待标本集齐后统一检测。检测方法:血浆 H_2S 水平的测定采用去蛋白的方法。首先在试管中加入 0.5 mL 10 g/L 醋酸锌,然后加入 0.1 mL 血浆标本,振荡混匀,再依次加入 20 mmol/L 对苯二胺盐酸盐和 0.5 mL 30 mmol/L 三氯醋酸,再加入 2.5 mL 蒸馏水补足体积至 5 mL,充分混匀。6 000 r/min 离心 5 min,吸出上清液,用分光光度计在 670 nm 处检测吸光度。据 H_2S 标准曲线计算其中 H_2S 的水平。MAP 组、SAP 组受试者抽取肘静脉血,检测 CRP、肝肾功能、电解质、淀粉酶等。并抽取动脉血检测血气分析,记录患者 48 h 内的各项检查结果,并进行 Ranson 评分。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行统计学处理,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示。对 4 组受试者的血清 H_2S 进行单因素方差分析和事后检验;对于 AP 组受试者在入院时、12 h、24 h、48 h 时 H_2S 的变量进行重复测量的方差分析和两两比较;对 AP 患者 H_2S 和 Ranson 评分之间的相关性使用 Spearman 相关分析法。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组 H_2S 比较 SAP 组、MAP 组、腹痛组、NC 组入院时 H_2S 分别为 (0.343 ± 0.089) 、 (0.224 ± 0.115) 、 (0.134 ± 0.043) 、 (0.067 ± 0.030) mmol/L,对 4 组受试者的 H_2S 进行单因素方差分析发现 4 组受试者在入院时 H_2S 差异有统计学意义($F=39.954, P=0.000$);进一步做事后检验:SAP 组与 MAP 组、腹痛组、NC 组比较差异也有统计学意义($P=0.000$),同时 MAP 组与腹痛组、NC 组比较差异有统计学意义上($P=0.000$),而腹痛组和 NC 组差异无统计学意义($P=0.131$)。

2.2 AP 患者在入院时、12 h、24 h、48 h 时 H_2S 比较 所有 AP 患者在入院时、12 h、24 h、48 h 时 H_2S 分别为 (0.263 ± 0.116) 、 (0.211 ± 0.095) 、 (0.123 ± 0.113) 、 (0.048 ± 0.084) mmol/L,对 AP 患者 4 个时间点的 H_2S 进行重复测量的方差分析,由于不满足球形检验,采用 greenhouse-geisser 法校正结果后得到 $F=67.707, P=0.000$,提示 AP 组在不同时间 H_2S 的变化差异有统计学意义。进一步进行两两分析发现入院时、12 h、24 h 和 48 h 两两之间比较差异均有统计学意义($P=0.000$)。

2.3 AP 患者入院时血清 H_2S 与 Ranson 评分的相关性分析 AP 患者入院时 H_2S 与 Ranson 评分呈正相关,差异有统计学意义($r=0.578, P=0.000$)。

3 讨 论

AP 是以恶心、呕吐、急性腹痛伴血淀粉酶和脂肪酶升高的常见的急腹症,近年来,随着生活水平的提高和饮食结构的不合理,AP 的发病率呈现出上升趋势。部分患者起病急,进展快,并发症多,甚至发展到 SAP,这一部分患者约占 AP 总数的 20%~30%,虽然近年来相关治疗取得进展,但是 SAP 的病死率仍然高达 10%~30%^[5-6]。故而 AP 的早期诊断,尤其早期的病程预测,对于减少病死率和改善预后均有十分重要的作用。现用于诊断 AP 的指标中,Ranson 评分指标过多,操作复

杂,缺乏评估的连续性和动态性,临床实用性差;影像评分中 CTSI(computed tomography severity index)对 AP 发病早期病情严重程度评估不是很理想,还有造影剂的肾毒性等,使用受到限制。因此,血清生化指标由于其易获得性、灵敏性高在对 AP 的诊断和预测中受到重视。

有研究发现, H_2S 与气体分子 NO、CO 在部分生物学功能方面相似,被看做体内第三种的气体信号分子^[7],它具有调节炎症反应、舒张血管、抑制平滑肌细胞增殖等多种生理学功能。有通过注射 NaHS 的动物实验^[8]表明, H_2S 可能是一种炎症介质,与多种疾病的发病过程有密切关系,尤其是在组织损伤中起着重要作用。近年来,越来越多的研究者也开始探讨其与 AP 发生发展的关系。Bhatia 等^[9]发现 NaHS 在组织损伤中诱导胰腺细胞的凋亡,且可能参与增加细胞中 P 物质的产生,从而增加 PPT-A 和 NI-IR 的水平,由此加重胰腺组织损伤。国内学者陈尼维等^[10]检测 SAP 患者血清 H_2S 水平显著高于健康人组,并与 AP 上腹部 X 射线断层扫描严重指数呈正相关,表明 SAP 患者血清 H_2S 与 AP 损伤程度有关。还有研究者通过给予 H_2S 阻断剂 PAG 的动物实验,发现通过抑制和减少 H_2S 的生成对减轻胰腺损伤是有明确效果的^[11-12]。在本研究中,SAP 组、MAP 组与腹痛组、NC 组 H_2S 比较差异均有统计学意义($P<0.05$),提示在判断是否存在胰腺炎发生的可能上, H_2S 是有较为明确意义的,这一结果与黄惊鸿等^[13]的研究结果相似。在临床工作中,笔者曾遇到有 SAP 患者发病时淀粉酶可以不升高 3 倍以上,给诊断带来混淆,这时可使用 H_2S 进行补充诊断。

本研究对 H_2S 作为判断胰腺炎程度的指标进行了一定探讨,结果发现,在入院时 H_2S 的水平:SAP 组>MAP 组>腹痛组>NC 组,且组间差异有统计学意义。入院时 AP 组 H_2S 水平与其 Ranson 评分呈显著正相关,提示 H_2S 的水平可以用来预测胰腺炎的严重程度, H_2S 水平越高,患者是 SAP 的可能性越大。从本研究的数据来看,当患者的血清 H_2S 大于 0.165 mmol/L(SAP 组 H_2S 的 M-2SD)时,患者存在 SAP 的可能性较大,应当给予患者足够重视,跟踪其病情。研究结果还发现非 AP 腹痛人群的 H_2S 水平与常人无异,提示可以使用血清 H_2S 与其他腹痛患者进行鉴别。另外,在 AP 患者入院时,12 h、24 h、48 h 时 H_2S 的方差分析结果显示,每个时段患者 H_2S 是呈逐渐下降的,且时段间差异有统计学意义,提示在 AP 患者的病情变化中是具有灵敏性的,或可将 H_2S 作为观察 AP 患者病情缓解的指标之一。

本研究发现, H_2S 与 AP 患者严重程度呈正相关,可用 H_2S 水平来预测 AP 的严重程度。而患者 H_2S 大于 0.165 mmol/L 时,提示患者存在较高 SAP 风险,应当加大对这部分患者的随访力度。这一结论尚未进行诊断标准灵敏性、特异性的进一步判别,结果应当被谨慎推论,但是这仍然为 AP 的诊断和判断预后提供了新的临床思路。笔者将在下一步的研究中继续探讨 H_2S 水平作为鉴别 MAP、SAP 标准的可能性,并且将考察 H_2S 水平作为观察患者病情缓解指标的有效性。

参考文献

[1] 胡军,朱琳,杨少娟,等.硫化氢对 2 型糖尿病大鼠胰腺组织炎症标志物表达的影响[J].华中科技大学学报(医学版),2014,43(3):296-299.
[2] Tamizhselvi R, Koh YH, Sun J, et al. Hydrogen sulfide induces ICAM-1 expression and neutrophil(下转第 493 页)

(7):80-82.

[2] 刘炜,薛华丹,曾学军,等. 双能量 CT 检测痛风患者尿酸盐沉积的初步应用[J]. 中国医学科学院学报,2010,32(6):645-648.

[3] 郑玲,周长圣,张龙江,等. 双源双能量 CT 检测痛风石的初步经验[J]. 中国临床医学影像杂志,2011,22(2):105-107.

[4] 郑茗丹,水华,廖美炎,等. 双能量 CT 对痛风的诊断价值[J]. 中华风湿病学杂志,2012,16(4):260-263.

[5] 魏福全,杨光钊,程有根,等. 双能 CT 检测痛风患者尿酸盐结晶的临床应用[J]. 浙江实用医学,2013,18(3):208-209,229.

[6] 张斌,王东林,靳国庆. 双源 CT 双能量成像对痛风结晶诊断的临床研究[J]. 中国中西医结合影像学杂志,2013,11(3):300-302.

[7] 胡慧娟,廖美焱,田志雄,等. 双源 CT 痛风识别技术在检测尿酸盐沉积中的应用[J]. 中华放射学杂志,2012,46(12):1101-1104.

[8] Nicolaou S, Yong-Hing CJ, Galea-Soler S, et al. Dual-energy CT as a potential new diagnostic tool in the management of gout in the acute setting[J]. AJR,2010,194(4):1072.

[9] Takahashi N, Hartman RP, Vrtiska TJ, et al. Dual energy CT iodine-subtraction virtual unenhanced technique to detect urinary stones in an iodine-filled collecting system: a phantom study[J]. AJR,2008,19(5):1169-1173.

[10] 张波,钱晓惠,田为中,等. 双源 CT 双能量成像在痛风患者尿酸盐沉积诊断中的价值[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版),2012,6(21):6993-6994.

[11] Glazebrook KN, Guimaraes LS, Murthy NS, et al. Identification of intraarticular and periarticular uric acid crystals with dual-energy CT: initial evaluation[J]. Radiology,2011,261(2):516-524.

[12] 秦维昌. 双源双能量 CT 成像的技术进展[J]. 中国医疗设备,2012,27(3):61.

[13] 王刚. 双源 CT 双能量成像对痛风诊断价值的初步研究[J]. 世界最新医学信息文摘,2015,15(63):99.

[14] Madhura A, Jeffrey J, Hillary P, et al. Clinical utility of dual-energy CT for evaluation of tophaceous gout[J]. Radio Graphics,2011,31(5):1365-1375.

[15] 周阳春,李云霞,唐彦,等. 血清 C-反应蛋白和胱抑素 C 联合检测对痛风患者早期肾功能损伤的诊断价值[J]. 重庆医学,2013,42(22):2619-2620,2623.

[16] 周丽丽. 吡啶美辛加如意金黄散外敷治疗急性痛风性关节炎的疗效观察[J]. 重庆医学,2015,44(7):969-970.

[17] 黄锦炽,刘东旭,赵欣,等. 双源 CT 双能量成像对痛风结晶诊断的临床应用价值[J]. 现代诊断与治疗,2015,26(21):4991-4992.

[18] Coursey CA, Nelson RC, Boll DT, et al. Dual-energy multidetector CT: how does it work, what can it tell us, and when can we use it in abdominopelvic imaging? [J]. Radio Graphics,2010,30(4):1037-1055.

[19] 马新荣,苏萱,郭荣洲,等. 双源 CT 双能量成像技术在骨与关节疾病中的应用[J]. 中国医学装备,2016,13(1):93-96.

[20] 张保朋,王道清,程留慧,等. 双源 CT 痛风识别技术诊断早期痛风的临床价值[J]. 医药论坛杂志,2016,37(3):3-4.

(收稿日期:2016-09-28 修回日期:2016-10-30)

(上接第 490 页)

adhesion to caerulein-treated pancreatic acinar cells through NF-kappa B and Src-family kinases pathway[J]. Exp Cell Res,2010,316(9):1625-1636.

[3] 范慧宁,陈维尼,沈伟琳. 硫化氢与大鼠急性重症胰腺炎相关性的实验研究[J]. 同济大学学报(医学版),2013,34(6):35-38.

[4] Gaisano HY, Gorelick FS. New insights into the mechanisms of pancreatitis[J]. Gastroenterology,2009,136(7):2040-2044.

[5] 何韵贤. 1 210 例急性胰腺炎流行病学特征调查[D]. 汕头:汕头大学,2009.

[6] 徐丽妹,张瑛华. 广东地区 658 例急性胰腺炎流行病学特征[J]. 南方医科大学学报,2008,28(12):2264-2266.

[7] Wagner F, Asfar P, Calzia E, et al. Bench-to bedside review: Hydrogen sulfide-the third gaseous transmittter: applications for critical care[J]. Crit Care,2009,13(3):213.

[8] Bhatia M, Zhi L, Zhang H, et al. Role of substance P in Hydrogen sulfide-induced pulmonary inflammation in mice[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol,2006,291(5):L896-904.

[9] Bhatia M, Sidhapuriwala JN, Ng SW, et al. Pro-inflammatory effects of Hydrogen sulfide on substance P in caerulein-induced acute panceeatitis[J]. J Cell Mol Med,2008,12(2):580-590.

[10] 陈尼维,沈伟琳,赵祥运,等. 血浆硫化氢在急性胰腺炎损伤中的作用[J]. 同济大学学报(医学版),2012,33(1):94-95,104.

[11] 付兰英,饶春燕,赵晓晏. 硫化氢对立体大鼠胰腺腺泡细胞炎症因子表达的影响[J]. 第三军医大学学报,2013,35(8):784-787.

[12] 张永,李斌,鲁彦,等. 外源性硫化氢对急性坏死性胰腺炎的影响[J]. 中国普外基础与临床杂志,2013,20(4):385-389.

[13] 黄惊鸿,卢根林,斯伟宏,等. 硫化氢在重症急性胰腺炎患者血浆中的表达及意义[J]. 中国中西医结合外科杂志,2012,18(1):25-27.

(收稿日期:2016-09-29 修回日期:2016-10-31)