

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.01.014

急性胰腺炎患者血浆 Apelin 水平变化及临床意义*

邱秋¹,李国均^{2△},彭虹¹,杨联云³

(重庆市合川区人民医院:1. 消化内科;2. 血液内科;3. 检验科 401520)

[摘要] **目的** 探讨急性胰腺炎(AP)患者的血浆 Apelin-13、Apelin-36 水平变化情况及其临床意义。**方法** 收集该院 2015 年 7 月至 2016 年 6 月 50 例 AP 患者作为 AP 组,分为轻型组(MAP 组)和重型组(SAP 组),另选择同期体检的健康志愿者 30 例作为对照组,比较各组入院时血浆 Apelin-13、Apelin-36、C 反应蛋白(CRP)水平和 APACHE II 评分的差异,分析 Apelin-13、Apelin-36 与 APACHE II 评分的相关性;比较入院第 4 天 MAP 组和 SAP 组的血浆 Apelin-13、Apelin-36、CRP 水平的差异。**结果** 入院时 AP 组的血浆 Apelin-13、Apelin-36、CRP 水平及 APACHE II 评分均显著高于对照组($P < 0.05$),SAP 组的血浆 Apelin-13、Apelin-36 水平和 APACHE II 评分高于 MAP 组($P < 0.05$),血浆 Apelin-13、Apelin-36 水平与 APACHE II 评分呈显著正相关($P < 0.05$);入院第 4 天 SAP 组的血浆 Apelin-13、Apelin-36 和 CRP 水平高于 MAP 组($P < 0.05$)。**结论** AP 患者早期有血浆 Apelin-13、Apelin-36 水平改变,且与疾病严重程度密切相关,是早期识别 SAP 的有效指标。

[关键词] 胰腺炎;危险性评估;Apelin-13;Apelin-36

[中图分类号] R576

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)01-0040-03

Change of plasma Apelin level in patients with acute pancreatitis and its clinical significance*

QIU Qiu¹, LI Guojun^{2△}, PENG Hong¹, YANG Lianyun³

(1. Department of Gastroenterology; 2. Department of Hematology; 3. Department of Clinical Laboratory, Hechuan District People's Hospital, Chongqing 401520, China)

[Abstract] **Objective** To explore the change of plasma Apelin level in the patients with acute pancreatitis (AP) and its clinical significance. **Methods** Fifty cases of AP in the hospital from July 2015 to June 2016 were collected as the AP group and divided into the mild AP group (MAP) and severe AP group (SAP). Other contemporaneous 30 healthy volunteers undergoing physical examination were selected as the control group. The differences in Apelin-13, Apelin-36 and C reactive protein (CRP) levels on admission and were APACHE II score were compared between the two groups. The correlation between Apelin-13 and Apelin-36 with APACHE II score was analyzed. The differences of plasma CRP, Apelin-13 and Apelin-36 levels on 4 d after admission were compared between the MAP group and SAP group. **Results** Plasma Apelin-36, Apelin-36 and CRP levels and APACHE II score on admission in the AP group were significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$), plasma Apelin-13, Apelin-36 and CRP levels and APACHE II score in the SAP group were significantly higher than those in the MAP group ($P < 0.05$), the plasma Apelin-13 and Apelin-36 levels were positively correlated with the APACHE II score ($P < 0.05$); the plasma Apelin-36, Apelin-36 and CRP levels on 4 d after admission in the SAP group were higher than those in the MAP group ($P < 0.05$). **Conclusion** Early stage of AP has the changes of plasma Apelin-13 and Apelin-36 levels, which are closely correlated with the severity of disease.

[Key words] pancreatitis; risk assessment; Apelin-13; Apelin-36

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是消化内科的常见急腹症,发病率逐年升高,分为轻型(mild acute pancreatitis, MAP)和重型胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP),其中 SAP 占 5%~10%,常伴有严重并发症,病死率居高不下^[1]。AP 的发病机制主要是胰腺自身消化和炎症因子的激活,尤其是炎症因子介导的胰腺损伤是 AP 发展过程中最重要的环节^[2]。Apelin 是 1998 年由 TATEMOTO 分离出一种脂肪细胞因子^[3],在人体组织分布广泛,具有抗炎、调节血管张力、抑制细胞增殖、调节体液平衡等多种重要生物学功能,参与循环、神经、内分泌、免疫和消化等系统的生理过程。Apelin 有多种亚型,本研究旨在探讨 AP 患者血浆中 Apelin-13、Apelin-36 水平与 AP 发病的临床意义,以帮助早期识别 SAP。

1 资料与方法

1.1 一般资料 采用前瞻性对照研究,收集 2015 年 7 月至

2016 年 6 月本院收治的 AP 患者 50 例作为 AP 组,其中男 29 例,女 21 例,年龄 26~72 岁,平均(45.49±10.18)岁。AP 诊断标准参考《中国急性胰腺炎诊治指南》(2013,上海)^[1],再根据病情将患者分为 MAP 组 30 例,SAP 组 20 例。排除合并心血管疾病、肾病、糖尿病、肿瘤及长期服药患者。选取同期体检的健康志愿者 30 例作为对照组,其中男 17 例,女 13 例,年龄 24~70 岁,平均(46.12±11.83)岁。AP 组和对照组在性别、年龄上差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究通过医院伦理委员会批准。

1.2 方法 AP 组在入院时和入院第 4 天抽取静脉血,离心,提取血浆以备检测 Apelin-13、Apelin-36 和 C 反应蛋白(CRP)水平。Apelin-13 和 Apelin-36 检测用 ELISA 法,使用武汉伊莱瑞特生物科技有限公司生产的试剂;CRP 检测采用免疫比浊法,使用美国强生 AEROSE 全自动生化分析仪测定。两种

* 基金项目:重庆市卫生和计划生育委员会医学科研资助项目(2015XMSB000844)。 作者简介:邱秋(1987-),主治医师,硕士,主要从事胰腺及肝脏等疾病研究。 △ 通信作者,E-mail:289689166@qq.com。

表 1 两组 Apelin-13、Apelin-36、CRP 和 APACHE II 评分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	Apelin-13(ng/L)	Apelin-36(ng/L)	CRP(mg/L)	APACHE II (分)
AP 组	50	28.39±5.42	10.16±2.18	14.37±2.05	7.05±1.95
对照组	30	20.32±4.76	6.41±2.03	5.38±1.87	2.32±1.78
<i>t</i>		6.891	5.375	6.053	10.382
<i>P</i>		<0.01	<0.05	<0.01	<0.01

表 2 两组入院时 Apelin-13、Apelin-36、CRP 和 APACHE II 评分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	Apelin-13(ng/L)	Apelin-36(ng/L)	CRP(mg/L)	APACHE II (分)
MAP 组	30	24.32±5.36	8.27±2.23	13.29±2.36	5.37±2.03
SAP 组	20	35.47±6.38	14.14±2.55	15.43±2.73	8.95±1.92
<i>t</i>		7.450	5.685	1.474	3.135
<i>P</i>		<0.01	<0.05	>0.05	<0.05

检测方法的步骤参照检测试剂盒的说明书进行。根据研究组的血生化指标,计算患者入院 24 h 内急性生理学与慢性健康状况(APACHE II 评分)。

1.3 统计学处理 应用 SPSS23.0 软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,偏态资料进行适当转换,组间比较采用 *t* 检验,相关性分析采用 Pearson 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AP 组和对照组的血浆 Apelin-13、Apelin-36、CRP 水平和 APACHE II 评分比较 AP 组的血浆 Apelin-13、Apelin-36、CRP 水平及 APACHE II 评分均显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 MAP 组和 SAP 组入院时的血浆 Apelin-13、Apelin-36、CRP 水平和 APACHE II 评分比较 SAP 组的血浆 Apelin-13、Apelin-36 水平和 APACHE II 评分高于 MAP 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组血浆 CRP 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

2.3 AP 组入院时的血浆 Apelin-13、Apelin-36 水平与 APACHE II 评分的相关性分析 Pearson 相关性分析显示,血浆 Apelin-13、Apelin-36 水平与 APACHE II 评分呈显著正相关($r=0.478,0.313,P<0.05$)。

2.4 MAP 组和 SAP 组入院第 4 天的血浆 Apelin-13、Apelin-36、CRP 水平比较 入院第 4 天 SAP 组的血浆 Apelin-13、Apelin-36 和 CRP 水平高于 MAP 组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 两组入院第 4 天 Apelin-13、Apelin-36、CRP 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	Apelin-13(ng/L)	Apelin-36(ng/L)	CRP(mg/L)
MAP 组	30	27.56±4.96	15.27±3.19	11.92±2.45
SAP 组	20	39.37±5.45	21.72±3.05	22.05±3.25
<i>t</i>		8.150	5.492	6.67
<i>P</i>		<0.01	<0.05	<0.01

3 讨论

AP 临床分为 MAP 和 SAP,SAP 预后差,病死率高。AP 的发病机制目前尚不清楚,已明确的是多种炎症细胞因子激活

参与了 AP 的发病过程,已证实参与 AP 发病机制的炎症介质有肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素、血小板活化因子及核因子 κ B 等。有研究表明核因子 κ B 的早期激活可能通过“扳机样作用”触发炎症介质的“瀑布样级联反应”,使得 AP 炎症不断扩散、加重,抑制核因子 κ B 的激活可能阻止 AP 炎症进行性加重^[4]。对于 AP 早期病情的准确判断意义重大,有助于选择适合的治疗方案以及预后评估,目前临床常采用 APACHE II 评分对病情进行评价,但存在不易掌控、指标繁多及建立缓慢等缺点^[5],故寻找一种灵敏的实验室指标对 AP 的病情进行早期准确判断具有重要的临床意义。

Apelin 是由 77 个氨基酸的前体蛋白水解生成不同长度的活性肽段,其中 Apelin-13 生物学活性最强。Apelin-13 通过多种途径对机体细胞发挥保护作用,可抑制肿瘤坏死因子- β 1 从而减轻缺血再灌注导致的急性肾损伤^[6];也可抑制程序性的脑细胞死亡从而减轻脑损伤和缺血后脑水肿^[7];还可阻止线粒体膜电位下降、减少活性氧的产生,减少细胞色素 C 从线粒体释放到胞质后激活半胱天冬酶 3 引起的细胞凋亡^[4]。此外,由于 Apelin-13 与核因子 κ B 有交互作用,可调控多种炎症介质的表达^[8]。与之相比,Apelin-36 与心脑血管疾病及代谢性疾病的关系更为密切^[9],妊娠期糖尿病患者 Apelin-36 水平显著升高^[10]。还有研究表明,Apelin-36 水平与腹膜透析患者的年龄、心房直径呈负相关,与舒张压、射血分数、血脂及甲状腺激素水平呈正相关^[11]。

Apelin 在 AP 中也有重要作用,在雨蛙素诱导的 AP 小鼠模型中^[12],急性期胰腺组织表达 Apelin 水平显著增加,持续至 AP 发病后的 20 d,最高可达对正常对照组的 12 倍,随着胰腺炎的恢复 Apelin 表达水平逐渐下降。Apelin 可减少胰腺组织中粒细胞聚集和胰腺星状细胞活性,从而减轻胰腺炎症和纤维化。与正常小鼠相比,Apelin 基因敲除的小鼠胰腺炎性反应更重,血清粒细胞集落刺激因子、趋化因子水平显著升高,核因子 κ B 和过氧化物酶的活性亦有所提高,中性粒细胞浸润加重,在给予 Apelin 处理后核因子 κ B 和过氧化物酶的活性被抑制,中性粒细胞浸润减轻,且胰腺星状细胞增殖活性降低,进而细胞外基质蛋白水平下降,有利于减轻胰腺的纤维化^[12]。根据本研究的结果推测,AP 时 Apelin-13 和 Apelin-36 水平升高可能与其减轻炎症、抑制凋亡有关,是机体对于急性炎症期一种保护性的反应。

本研究通过临床数据进一步证实了在胰腺炎急性期,患者血浆 Apelin-13 和 Apelin-36 水平显著升高,且胰腺炎症越重,血浆 Apelin-13 和 Apelin-36 水平升高越明显。血浆 CRP 水平作为评估 AP 严重程度及预后的指标被广泛认可,入院 48 h 内 CRP > 150 mg/dL 预测 SAP 的灵敏度、特异度分别为 80% 和 65%^[13]。本研究证实,入院第 4 天 SAP 患者的血浆 CRP 水平显著高于 MAP 患者,与先前的研究结论一致;但在入院时 SAP 和 MAP 患者的 CRP 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),因此 CRP 在早期评估 AP 的严重程度仍有一定局限性。而本研究证明,血浆 Apelin-13 和 Apelin-36 水平在患者入院时已发生显著改变,与 APACHE II 评分呈显著正相关,且 SAP 与 MAP 患者的血浆 Apelin-13 和 Apelin-36 水平差异有统计学意义 ($P < 0.05$),故 Apelin-13 和 Apelin-36 反映 AP 的严重程度比 CRP 更为敏感,是早期有效预测 SAP 的指标。从另一方面而言,对于血浆 Apelin-13 和 Apelin-36 水平升高的患者,应密切观察临床表现,警惕重症化倾向,及时干预,为患者提供最佳的治疗方案,改善预后。

参考文献

- [1] 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组,《中华胰腺病杂志》编辑委员会,《中华消化杂志》编辑委员会. 中国急性胰腺炎诊治指南(2013 年,上海)[J]. 临床肝胆病杂志, 2013, 29(9): 656-660.
- [2] THROWER E C, GORELICK F S, HUSAIN S Z. Molecular and cellular mechanisms of pancreatic injury[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2010, 26(5): 484-489.
- [3] TATEMOTO K, HOSOYA M, HABATA Y, et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998, 251(2): 471-476.
- [4] ZENG X J, YU S P, TAYLOR T, et al. Protective effect of apelin on cultured rat bone marrow mesenchymal stem cells against apoptosis[J]. *Stem Cell Res*, 2012, 8(3): 357-367.

- [5] WANG Z, YE J, HAN Y H. Acute pancreatitis associated with herpes zoster: Case report and literature review[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(47): 18053-18056.
- [6] CHEN H, WAN D Y, WANG L, et al. Apelin protects against acute renal injury by inhibiting TGF- β 1[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1852(7): 1278-1287.
- [7] BAO H J, ZHANG L, HAN W C, et al. Apelin-13 attenuates traumatic brain Injury-Induced damage by suppressing autophagy[J]. *Neurochem Res*, 2015, 40(1): 89-97.
- [8] CIRILLO P, ZIVIELLO F, PELLEGRINO G, et al. The adipokine apelin-13 induces expression of prothrombotic tissue factor[J]. *Thromb Haemost*, 2015, 113(2): 363-372.
- [9] 魏丽, 贾伟平, 吴海娅, 等. 肥胖及 2 型糖尿病患者血清 apelin 水平及其相关因素分析[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2007, 23(2): 130-133.
- [10] ASLAN M, CELIK O, CELIK N, et al. Cord blood nesfatin-1 and apelin-36 levels in gestational diabetes mellitus[J]. *Endocrine*, 2012, 41(3): 424-429.
- [11] KARADAG S, OZTURK S, GURSU M, et al. The relationship between apelin and cardiac parameters in patients on peritoneal dialysis: is there a new cardiac marker? [J]. *BMC Nephrol*, 2014, 15(1): 18.
- [12] HAN S, ENGLANDER E W, GOMEZ G A, et al. Pancreatitis activates pancreatic apelin-APJ axis in mice[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2013, 305(2): G139-G150.
- [13] NISTAL M, ZOLTANI M, LOHSE A W, et al. Analysis of the power of common diagnostic tools in the management of acute pancreatitis[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2014(8): 438697.

(收稿日期: 2017-06-26 修回日期: 2017-08-27)

(上接第 39 页)

- Clinical significance of B7-H1 and B7-1 expressions in pancreatic carcinoma[J]. *World J Surg*, 2010, 34(5): 1059-1065.
- [7] SENDUR M A, AKSOY S, DEMIRCI S, et al. Can targeted programmed death-1 antibody be a new treatment approach in breast cancer[J]. *J BUON*, 2014, 19(2): 584-590.
- [8] GHEBEH H, TULBAH A, MOHAMMED S, et al. Expression of B7-H1 in breast cancer patients is strongly associated with high proliferative Ki-67-expressing tumor cells[J]. *Int J Cancer*, 2007, 121(4): 751-758.
- [9] 马薇, 罗殿中, 陈源, 等. PDL1 和 PD-I 在非小细胞肺癌中的表达及其临床意义[J]. *实用医学杂志*, 2011, 27(9): 1551-1554.
- [10] KERR K M, TSAO M S, NICHOLSON A G, et al. Pro-

grammed Death-Ligand 1 Immunohistochemistry in Lung Cancer; In what state is this art? [J]. *J Thoracic Oncol*, 2015, 10(7): 985-989.

- [11] CIMINO-MATHEWS A, THOMPSON E, TAUBE J M, et al. PD-L1 (B7-H1) expression and the immune tumor microenvironment in primary and metastatic breast carcinomas[J]. *Hum Pathol*, 2016, 47(1): 52-63.
- [12] SUN H Y, SUN C, XIAO W H. Expression regulation of co-inhibitory molecules on human natural killer cells in response to cytokine stimulations[J]. *Cytokine*, 2014, 65(1): 33-41.
- [13] VASSILIKI A M, PRANAM C. Biochemical signaling of PD-1 on T cells and its functional implications[J]. *Cancer J*, 2004, 34(2): 167-175.

(收稿日期: 2017-07-18 修回日期: 2017-09-26)