

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.12.019

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210608.0840.002.html\(2021-06-08\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210608.0840.002.html(2021-06-08))外周血 HLA-DR⁺/CD14⁺ 水平对重症急性胰腺炎预后评估的价值*袁 锋, 龙 勇, 徐术根, 丁 宁[△]

(南 华 大 学 附 属 长 沙 中 心 医 院 急 诊 科, 长 沙 410004)

[摘要] 目的 探讨外周血 CD14⁺ 单核细胞人类白细胞 DR 抗原(HLA-DR⁺/CD14⁺)水平对重症急性胰腺炎(SAP)预后评估的价值。方法 2016 年 2 月至 2018 年 2 月该院收治的 97 例 SAP 患者根据预后结局分为预后良好组(46 例)和预后不良组(51 例)。常规收集血钙、氧合指数(PaO₂/FiO₂)、尿素氮、肌酐、急性生理与慢性健康(APACHE II)评分、急性胰腺炎严重程度床边指数(BISAP)评分、兰森(Ranson)评分。流式细胞术检测外周血 HLA-DR⁺/CD14⁺ 水平并进行相关性分析, logistic 回归分析不良预后发生危险因素。结果 预后不良组尿素氮水平、肌酐水平、APACHE II 评分、BISAP 评分、Ranson 评分均明显高于预后良好组($P < 0.05$), 血钙、PaO₂/FiO₂、HLA-DR⁺/CD14⁺ 水平明显低于预后良好组($P < 0.05$)。外周血 HLA-DR⁺/CD14⁺ 水平与肌酐水平、APACHE II 评分、BISAP 评分、Ranson 评分均呈负相关($P < 0.05$)。高 BISAP 评分、高 APACHE II 评分、低 HLA-DR⁺/CD14⁺ 水平是影响 SAP 患者不良预后发生危险因素。外周血 HLA-DR⁺/CD14⁺ 水平预测 SAP 不良预后发生的曲线下面积为 0.896, 灵敏度为 84.30%, 特异度为 84.80%。结论 不良预后 SAP 患者外周血 HLA-DR⁺/CD14⁺ 水平明显降低, 可能作为预后评估指标。

[关键词] 重症急性胰腺炎; 外周血 CD14⁺ 单核细胞人类白细胞 DR 抗原; 预后; 评估价值

[中图分类号] R576

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2021)12-2061-04

Value of peripheral blood HLA-DR⁺/CD14⁺ levels in prognostic evaluation of severe acute pancreatitis*YUAN Feng, LONG Yong, XU Shugen, DING Ning[△]

(Department of Emergency, Affiliate Changsha Central Hospital, Nanhua University, Changsha, Hunan 410004, China)

[Abstract] **Objective** To explore the value of peripheral blood CD14⁺ monocyte human leukocyte DR antigen (HLA-DR⁺/CD14⁺) level in the prognosis evaluation of severe acute pancreatitis (SAP). **Methods** Ninety-seven patients with SAP admitted in this hospital from February 2016 to February 2018 were divided into the good prognosis group (46 cases) and poor prognosis group (51 cases) according to the prognosis outcomes of the patients. Blood calcium, oxygenation index (PaO₂/FiO₂), urea nitrogen, creatinine, acute physiology and chronic health evaluation (APACHE II) score, bedside index of severity in acute pancreatitis (BISAP) score and Ranson score were collected. The level of HLA-DR⁺/CD14⁺ in peripheral blood was detected by flow cytometry and the correlation analysis was performed. The risk factors of poor prognosis were analyzed by logistic regression. **Results** The levels of serum urea nitrogen, creatinine, APACHE II score, BISAP score and Ranson score in the poor prognosis group were significantly higher than those in the good prognosis group ($P < 0.05$), while the levels of serum calcium, PaO₂/FiO₂ and HLA-DR⁺/CD14⁺ were significantly lower than those in the good prognosis group ($P < 0.05$). The level of HLA-DR⁺/CD14⁺ in peripheral blood was negatively correlated with the creatinine level, APACHE II score, BISAP score and Ranson score ($P < 0.05$). High BISAP score, high APACHE II score and low HLA-DR⁺/CD14⁺ level were the risk factors affecting the

* 基金项目: 湖南省卫生健康委 2020 年度科研立项课题项目(20200075)。 作者简介: 袁锋(1976—), 副主任医师, 硕士, 主要从事急危重症的诊治研究。

[△] 通信作者, E-mail: 402218041@qq.com。

poor prognosis occurrence in SAP patients. The area under the curve of peripheral blood HLA-DR⁺/CD14⁺ for predicting the adverse prognosis of SAP was 0.896, the sensitivity was 84.30%, and the specificity was 84.80%. **Conclusion** The level of peripheral blood HLA-DR⁺/CD14⁺ in SAP patients with poor prognosis is significantly reduced, which may serve as a indicator for the prognosis evaluation.

[Key words] severe acute pancreatitis; peripheral blood CD14⁺ monocyte human leukocyte DR antigen; prognosis; evaluation value

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)属于临床常见的消化系统疾病,是一种由感染、梗阻、血管阻塞、外伤等因素促进胰腺酶激活而引起的胰腺炎性反应^[1]。目前世界范围内 AP 发病率为(13~45)/10 万,且呈逐年升高趋势^[2]。由于病情进展快、治疗不及时等,约 15% 的 AP 患者病情易进展至重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP),预后极差^[3]。早期评估 SAP 患者预后对及时调整治疗方案、控制病情进展有重要意义。近年来,SAP 患者预后评估相关指标及评分系统研究较多,但患者生存率仍未得到明显改善^[4]。研究表明,免疫调节失衡可促进机体炎性反应的发生,是 SAP 患者病情加重和预后不良的重要原因,免疫应答调控是 SAP 治疗的主要手段^[5]。喻秋平等^[6]研究发现,脓毒症患者单核细胞中人类白细胞 DR 抗原(human leukocyte DR antigen, HLA-DR)水平降低,其能反映患者免疫功能受抑制程度。本研究探讨外周血 CD14⁺单核细胞 HLA-DR(HLA-DR⁺/CD14⁺)水平对 SAP 患者预后的评估价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 2 月至 2018 年 2 月本院收治的 SAP 患者 97 例为研究对象,根据入组患者预后结局分为预后良好组(患者经治疗后状态好转,且经本次治疗出院时已痊愈)46 例、预后不良组(患者死亡或出现胰腺局部并发症、多器官功能衰竭、感染等)51 例。纳入标准:(1)根据中华医学会外科学分会胰腺外科学组诊断标准^[7],确诊为 SAP;(2)临床病理资料完整;(3)入组患者对本研究知情并签署知情同意书。排除标准:(1)入院时发病超过 72 h,或患者在入院后 72 h 内死亡;(2)妊娠期或哺乳期;(3)合并恶性肿瘤;(4)心肾功能严重不足。本研究经本院伦理委员会批准同意。

1.2 主要仪器和试剂

流式细胞仪(美国 Becton Dickinson 公司,型号:Facscelsta),全自动生化分析仪(美国 Beckman 公司,型号:CX9),CD14-异硫氰酸荧光素(fluorescein isothiocyanate, FITC)单克隆抗体(荷兰 IQ Products 公司,货号:XY-IQP-143F),HLA-DR-藻红蛋白(phycoerythrin, PE)单克隆抗体(美国 Miltenyi 公司,货号:130-095-298)。

1.3 方法

1.3.1 样本采集及一般资料收集

所有受试者于入组时清晨(7:00—9:00)空腹采集外周静脉血 5 mL,其中 2 mL 置于 EDTA 抗凝管中抗凝。另一部分在 4 °C 3 000 r/min 离心 15 min,分离上清液于无菌 EP 管中,-80 °C 下保存。所有受试者于入组时记录血钙、氧合指数(PaO₂/FiO₂)、血清尿素氮、血清肌酐、急性生理与慢性健康(acute physiology and chronic health evaluation, APACHE II)评分、AP 严重程度床边指数(bedside index for severity in acute pancreatitis, BISAP)评分、兰森(ranson scoring system, Ranson)评分。

1.3.2 外周血 HLA-DR⁺/CD14⁺水平检测

取 EDTA 抗凝血 100 μL 于试管中,分别加入 CD14-FITC、HLA-DR-PE 单克隆抗体,避光并在室温条件孵育 20 min。加入溶血剂溶血,磷酸盐缓冲液洗涤 3 次后在流式细胞仪上检测 HLA-DR⁺/CD14⁺水平。

1.4 统计学处理

采用 SPSS23.0 统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验;Pearson 法进行相关性分析,logistic 回归模型进行不良预后发生危险因素分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料及临床指标比较

两组患者年龄、性别比例比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。预后不良组患者血清尿素氮水平、血清肌酐水平、APACHE II 评分、BISAP 评分、Ranson 评分均明显高于预后良好组($P < 0.05$),血钙、PaO₂/FiO₂ 水平明显低于预后良好组($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组外周血 HLA-DR⁺/CD14⁺水平比较

预后不良组 SAP 患者外周血 HLA-DR⁺/CD14⁺水平(34.65 ± 13.22)% 明显低于预后良好组(58.13 ± 19.07)%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 相关性分析

外周血 HLA-DR⁺/CD14⁺水平与 SAP 患者肌酐水平、APACHE II 评分、BISAP 评分、Ranson 评分均呈负相关($P < 0.05$),与血钙、PaO₂/FiO₂、尿素氮水平无相关性($P > 0.05$)。

2.4 SAP 患者不良预后危险因素分析

以本研究资料为样本,以患者预后状态为应变量

建立非条件 logistic 回归模型,赋值 1=预后不良,0=预后良好。以上述 $P < 0.05$ 的指标/因素为自变量,由于本研究阳性样本量较少,将血钙、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 、血清尿素氮、血清肌酐、BISAP 评分、APACHE II 评分、Ranson 评分等指标合并,最终纳入血清肌酐水平、外周血 $\text{HLA-DR}^+/\text{CD14}^+$ 水平、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 水平、BISAP 评分、APACHE II 评分等 5 个指标。由于以上均为连续计量资料,将两组总均值进行分段(分层),转化为两分类变量。

回归过程采用逐步后退法,进行自变量选择和剔

除,设定 $\alpha_{\text{剔除}} = 0.10, \alpha_{\text{入选}} = 0.05$ 。共有 BISAP 评分、APACHE II 评分、 $\text{HLA-DR}^+/\text{CD14}^+$ 水平等 3 个指标被保留入回归方程($P < 0.05$)。高 BISAP 评分、高 APACHE II 评分、低 $\text{HLA-DR}^+/\text{CD14}^+$ 水平是影响 SAP 患者不良预后发生危险因素,见表 2。

2.5 外周血 $\text{HLA-DR}^+/\text{CD14}^+$ 水平对 SAP 患者不良预后发生的预测价值

外周血 $\text{HLA-DR}^+/\text{CD14}^+$ 水平预测 SAP 不良预后发生的曲线下面积为 0.896,灵敏度为 84.30%,特异度为 84.80%,见图 1。

表 1 两组一般资料及临床指标比较

组别	n	年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	性别(男/女, n/n)	血钙($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)
预后不良组	51	46.17 ± 14.92	28/23	1.96 ± 0.14	72.18 ± 13.11
预后良好组	46	44.39 ± 13.08	25/21	2.15 ± 0.17	133.26 ± 45.05
t		0.622	0.022	6.031	9.262
P		0.536	0.881	<0.001	<0.001

组别	n	尿素氮 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	肌酐 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	APACHE II 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	BISAP 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	Ranson 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)
预后不良组	51	12.46 ± 3.15	228.42 ± 63.25	23.31 ± 6.02	3.54 ± 0.71	4.65 ± 1.23
预后良好组	46	8.31 ± 2.32	113.05 ± 32.47	19.29 ± 4.16	0.58 ± 0.19	3.73 ± 0.82
t		7.321	11.117	3.786	27.392	4.285
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 SAP 患者不良预后危险因素分析

指标	B	SE	wald	P	OR	95%CI
高肌酐水平	0.709	0.527	1.808	0.179	2.031	0.723~5.706
高 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 水平	0.466	0.451	1.066	0.302	1.593	0.658~3.856
高 BISAP 评分	1.624	0.483	11.302	0.001	5.072	1.968~13.072
高 APACHE II 评分	1.824	0.504	13.094	<0.001	6.195	2.307~16.636
低 $\text{HLA-DR}^+/\text{CD14}^+$ 水平	1.854	0.490	14.311	<0.001	6.383	2.443~16.677

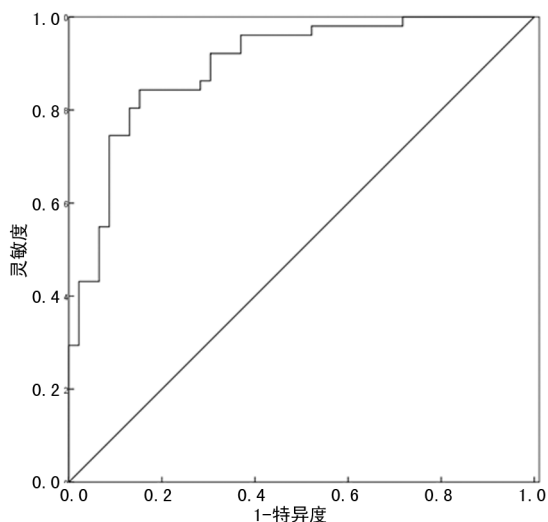


图 1 外周血 $\text{HLA-DR}^+/\text{CD14}^+$ 水平对 SAP 患者不良预后发生的诊断效能

3 讨论

AP 患者患病初期表现为恶心、呕吐、腹痛等,部分出血坏死型 AP 患者出现高热、黄疸、休克等症状。若患者早期不能得到及时有效治疗,疾病可能进展至 SAP, SAP 患者主要症状有腹痛加重、合并胰腺脓肿、胰腺假性囊肿、急性呼吸衰竭、肾衰竭、心力衰竭、败血症、真菌感染等,病死率极高^[1]。探寻 SAP 进展中相关影响因子,对于 SAP 患者预后及时评估、病情控制和生存率提高有一定帮助。

有研究发现, SAP 患者血钙水平降低,与病死率升高有关^[8]。研究表明,血尿素氮水平升高是 AP 患者继发感染性胰腺坏死独立危险因素^[9]。BAJ 等^[10]研究发现,血清肌酐水平升高可预示早期胰腺炎发生、发展。本研究结果发现,与预后良好组相比,预后

不良组 SAP 患者尿素氮、肌酐均明显升高,血钙水平明显降低,提示患者尿素氮、肌酐、血钙水平可能在一定程度上反映 SAP 患者患病严重程度及预后。

研究报道,SAP 患者 APACHE II 评分明显高于轻度 AP 患者,APACHE II 评分、BISAP 评分、Ranson 评分能有效预测 AP 严重程度^[4,11]。本研究结果发现,预后不良组 SAP 患者 APACHE II 评分、BISAP 评分、Ranson 评分明显高于预后良好组,且高 BISAP 评分、高 APACHE II 评分是 SAP 患者发生不良预后危险因素,与文献^[4,11]研究结果相似。BROWN 等^[12]研究证实,急性呼吸窘迫综合征患者 PaO₂/FiO₂ 水平降低,与患者呼吸功能下降和病情加重有关。本研究发现,预后不良组 SAP 患者 PaO₂/FiO₂ 明显低于预后良好组,提示预后不良患者呼吸功能可能受损,但进一步分析发现,PaO₂/FiO₂ 水平降低时本研究中 SAP 患者不良预后发生风险增加不明显,提示 PaO₂/FiO₂ 水平降低尚不足以作为 SAP 患者预后不良发生的独立评价指标,或是由于本研究样本量较少,未能发现关联,需进一步深入研究。

单核巨噬细胞是人体重要免疫细胞,在免疫调节中起重要作用。HLA-DR 属于人类白细胞抗原(human leukocyte antigen,HLA),主要功能有外来抗原识别、加工、处理、传递等,可协助单核巨噬细胞将抗原信号传递给 T 细胞,以启动免疫应答机制。有研究表明,HLA-DR 低水平血流感染患者合并恶性肿瘤率及 28 d 病死率明显高于 HLA-DR 高水平者^[13]。CD14⁺是存在于单核细胞表面的白细胞分化抗原,可用于单核细胞识别。刘金龙等^[14]研究发现,严重脓毒症患儿病情得到改善后 HLA-DR⁺/CD14⁺水平明显升高,与患儿 28 d 病死率降低有关。本研究结果显示,预后不良组 SAP 患者外周血 HLA-DR⁺/CD14⁺水平明显低于预后良好组,外周血 HLA-DR⁺/CD14⁺水平降低可能预示 SAP 患者不良预后发生。JANET 等^[15]研究报道,HLA-DR⁺/CD14⁺是黑色素瘤患者特异性效应免疫水平指标。有研究发现,成年创伤患者 1 h 内 HLA-DR⁺/CD14⁺水平降低,与创伤后免疫反应被激活有关^[16]。提示 HLA-DR⁺/CD14⁺可能通过调控机体免疫反应参与 SAP 进展。

进一步研究发现,外周血 HLA-DR⁺/CD14⁺水平与 SAP 患者肌酐水平、APACHE II 评分、BISAP 评分、Ranson 评分均呈负相关,且低 HLA-DR⁺/CD14⁺水平是影响 SAP 患者不良预后发生的危险因素,进一步提示 HLA-DR⁺/CD14⁺可能在 SAP 发生、发展中有一定作用。外周血 HLA-DR⁺/CD14⁺预测 SAP 不良预后发生的曲线下面积为 0.896,灵敏度为 84.30%,特异度为 84.80%,提示外周血 HLA-DR⁺/

CD14⁺对 SAP 患者预后预测价值较高,可能作为评估 SAP 患者预后指标,为临床更好地制订治疗方案和改善患者预后提供一定帮助。

综上所述,不良预后 SAP 患者外周血 HLA-DR⁺/CD14⁺水平明显降低,与 SAP 进展中相关指标及评分异常变化有关,可能作为辅助评价指标,用于 SAP 患者预后评估,也为进一步探究参与 SAP 进展的免疫调节机制提供一定理论依据和基础。但由于本研究样本量较少,具体作用机制及评估价值尚需进一步研究。

参考文献

- [1] 董春阳,张兴文.代谢组学在急性胰腺炎中的应用及研究进展[J].中华急诊医学杂志,2019,28(3):397-400.
- [2] 吴东.急性胰腺炎为何越治越重[J].中华内科杂志,2018,57(2):147-148.
- [3] 万剑华,何文华,夏亮,等.重症急性胰腺炎并发门静脉血栓的预防[J].中华消化杂志,2018,38(4):286-288.
- [4] 李曼,邢小康,郭丰.6种评分系统和4个实验室检查指标对重症急性胰腺炎预后的评估作用[J].中华消化杂志,2018,38(10):673-677.
- [5] 贺光明,熊冠泽,卢松,等.重症急性胰腺炎免疫调节治疗的研究进展[J].中华危重病急救医学,2017,29(10):954-957.
- [6] 喻秋平,杨蕙文,叶兴文.补充谷氨酰胺对脓毒症血液滤过患者 HLA-DR 表达及疗效的影响[J].免疫学杂志,2018,34(2):158-162.
- [7] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组.重症急性胰腺炎诊治指南[J].中华外科杂志,2007,45(11):727-729.
- [8] FISCHER A J, ANDREOTTOLA F, LENZ P, et al. Acute pancreatitis in intensive care medicine: which risk score is useful[J]. Med Klin Intensivmed Notfmed,2017,112(8):717-723.
- [9] CHEN H Z, JI L, LI L, et al. Early prediction of infected pancreatic necrosis secondary to necrotizing pancreatitis[J]. Medicine,2017,96(30):1-7.
- [10] BAJ J, RADZIKOWSKA E, MACIEJEWSKI M, et al. Prediction of acute pancreatitis in the earliest stages-role of biochemical parameters and histopathological changes[J]. Pol Przegl Chir,2017,89(2):31-38.

patient support needs through treatment for lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(10): 666-783.

- [17] ARELLANO M, BRAO I, FERNÁNDEZ M P. OA05. 06 nursing intervention on immuno-related adverse events in lung cancer patients[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(10): 488-589.
- [18] 陶刚, 吕兰, 钟长云, 等. 多途径患者自控镇痛技术在晚期癌痛治疗中的临床效果观察[J]. *实用医院临床杂志*, 2020, 17(5): 89-91.
- [19] 韩柳, 王玉英, 李琳. 肺癌临床护理专家角色功能概况及其在英美的研究现状[J]. *护理学报*, 2019, 26(18): 22-26.
- [20] 郑萍, 包盈盈, 毛亚, 等. 病友互助护理在肺癌根治术后患者中的应用效果[J]. *中华现代护理杂志*, 2019, 25(4): 497-500.
- [21] 杜心美. 渐进式肌肉放松训练联合健康教育对肺癌化疗患者消极心理状态、遵医行为及护理满意度的影响[J]. *西部中医药*, 2020, 33(3): 130-133.
- [22] 夏萍, 熊剑秋, 谢曼. 6 例心脏疾病合并肺癌同期手术患者的护理[J]. *护理学报*, 2018, 25(21):

51-53.

- [23] 樊晓娥, 焦健方, 朱文娟, 等. 快速康复外科在肺癌根治术病人围术期护理中的应用[J]. *护理研究*, 2019, 33(15): 2724-2726.
- [24] 徐宝兰, 洪金花, 何陆英, 等. 肺癌术后化疗患者多团队协作按需延续护理研究[J]. *护理学杂志*, 2019, 34(7): 80-83, 87.
- [25] 陈柯宇, 颜美琼. 促进术后恢复综合方案在胸腔镜肺癌根治术围手术期护理的应用[J]. *中国实用护理杂志*, 2018, 34(24): 1866-1869.
- [26] 裴理辉, 柴宇霞, 王月芹, 等. 结构-过程-结果三维质量评估模式在老年肺癌患者术后延续性护理中的应用[J]. *中华现代护理杂志*, 2019, 25(27): 3523-3527.
- [27] 袁永霞, 余东莲, 惠小娟. 基于临床护理路径的精细化护理对肺癌患者围术期的护理效果[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2019, 26(11): 1258-1261.
- [28] 李万俐, 金雪卉. 结构式家庭疗法对高龄肺癌放疗患者心身状态及生活质量的影响[J]. *国际老年医学杂志*, 2019, 40(3): 178-181.

(收稿日期: 2020-09-21 修回日期: 2021-02-03)

(上接第 2064 页)

- [11] RATHNAKAR S K, VISHNU V H, MUNIYAPPA S, et al. Accuracy and predictability of PANC3 scoring system over APACHE II in acute pancreatitis: a prospective study[J]. *J Clin Diagn Res*, 2017, 11(2): 10-13.
- [12] BROWN S M, DUGGAL A, HOU P C, et al. Nonlinear imputation of PaO₂/FiO₂ from SpO₂/FiO₂ among mechanically ventilated patients in the ICU: a prospective, observational study[J]. *Crit Care Med*, 2017, 45(8): 1317-1324.
- [13] 虞竹溪, 张北源, 许莹, 等. 免疫功能抑制患者发生血流感染的临床特征分析[J]. *中华危重病急救医学*, 2018, 30(11): 1087-1090.
- [14] 刘金龙, 王海青, 王玉娟, 等. 糖皮质激素和连续

血液净化对严重脓毒症患儿细胞免疫功能的影响[J]. *中国小儿急救医学*, 2018, 25(11): 813-818.

- [15] JANET R, ALEXIS N, YAN L, et al. Long term impact of CTLA4 blockade immunotherapy on regulatory and effector immune responses in patients with melanoma[J]. *J Transl Med*, 2018, 15(4): A49.
- [16] HAZELDINE J, NAUMANN D N, TOMAN E, et al. Prehospital immune responses and development of multiple organ dysfunction syndrome following traumatic injury: a prospective cohort study[J]. *PLoS Med*, 2017, 14(7): 1-29.

(收稿日期: 2020-08-22 修回日期: 2021-02-18)