

# 急性胰腺炎患者外周血 $\alpha$ -MSH、TNF- $\alpha$ 、PCT 的动态检测及临床意义

高明 项和平 张长乐 付锐

**【摘要】目的** 探讨急性胰腺炎患者外周血  $\alpha$ -MSH、TNF- $\alpha$ 、PCT 的动态变化及其对患者病情严重程度的评估价值。**方法** 选取安徽医科大学第二附属医院急诊外科 2011 年 3 月至 2014 年 3 月收治的急性胰腺炎患者 68 例, 其中轻症组 36 例、重症组 32 例。所有患者取入院后第 1、3、5、7 天静脉血, 采用酶联免疫吸附法测定  $\alpha$ -MSH、TNF- $\alpha$ 、PCT 水平。**结果** 与轻症组对比, 重症组患者血清  $\alpha$ -MSH 质量浓度较低 ( $P < 0.05$ ), 而血清 TNF- $\alpha$  及 PCT 水平高于轻症组 ( $P < 0.05$ ); 在病情严重度评估方面,  $\alpha$ -MSH 敏感度为 82.35%、特异度为 88.24%、准确性为 87.5%; TNF- $\alpha$  敏感度为 76.47%、特异度为 82.35%、准确性为 81.25%; PCT 敏感度为 70.59%、特异度为 76.47%、准确性为 75.00%; PCT + TNF- $\alpha$  +  $\alpha$ -MSH 敏感度为 88.24%、特异度为 94.12%、准确性为 93.75%; PCT、TNF- $\alpha$ 、 $\alpha$ -MSH 及三者联合的曲线下面积分别为 0.690、0.696、0.768 及 0.885。**结论** 血清  $\alpha$ -MSH、TNF- $\alpha$ 、PCT 含量监测在急性胰腺炎患者病情严重度评估方面具有一定的临床价值, 其中  $\alpha$ -MSH 在病情评估方面的敏感性、特异性及准确性均高于后两者, 而且外周血  $\alpha$ -MSH 含量较低预示患者病情严重, 预后不良; 此外, 三者联合检测在病情严重度评估方面具有更高的临床价值。

**【关键词】**  $\alpha$ -黑色素细胞刺激素; 肿瘤坏死因子- $\alpha$ ; 降钙素原; 急性胰腺炎

**Clinical significance and changes on serum levels of  $\alpha$ -MSH, TNF- $\alpha$ , PCT in patients with acute pancreatitis** Gao Ming, Xiang Heping, Zhang Changle, Fu Rui. Emergency Surgery of the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601, China

Corresponding author: Xiang Heping, Email: xhping1968@gmail.com

**【Abstract】Objective** To investigate the dynamic changes in peripheral blood of patients with acute pancreatitis  $\alpha$ -MSH, TNF- $\alpha$ , PCTS and the value of the patient assessment of disease severity. **Methods** Emergency surgery in the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University from March 2011 to March 2014 were treated 68 cases of acute pancreatitis patients, 36 patients with mild, 32 cases of severe group. All patients were extracted 1, 3, 5, 7 days after admission blood, and  $\alpha$ -MSH was measured by enzyme-linked immunosorbent assay, the content of TNF- $\alpha$  and PCT. **Results** Compared with the mild group, the serum of patients with severe group of  $\alpha$ -MSH concentrations were lower ( $P < 0.05$ ), while serum TNF- $\alpha$  and PCT levels higher than the mild group ( $P < 0.05$ ); in disease severity assessment,  $\alpha$ -MSH sensitivity of 82.35% and a specificity of 88.24%, the accuracy was 87.5%, TNF- $\alpha$  sensitivity of 76.47% and a specificity of 82.35%, the accuracy was 81.25%, PCT sensitivity of 70.59% and a specificity of 76.47%, 75.00% accuracy, PCT + TNF- $\alpha$  +  $\alpha$ -MSH sensitivity of 88.24% and a specificity of 94.12%, 93.75% accuracy; area under the PCT, TNF- $\alpha$ ,  $\alpha$ -MSH and the combination of the three curves 0.690, 0.696, 0.768 and 0.885, respectively. **Conclusions** Serum  $\alpha$ -MSH, monitoring TNF- $\alpha$ , PCT levels have some clinical value in patients with acute pancreatitis disease severity assessment, including  $\alpha$ -MSH in the condition assessment of the sensitivity, specificity and positive predictive value were higher than the latter two, and peripheral  $\alpha$ -MSH in patients with a low level indicates a serious condition, poor prognosis; addition, combined detection with higher clinical value in the assessment of disease severity.

**【Key words】**  $\alpha$ -MSH; TNF- $\alpha$ ; PCT; Acute pancreatitis

急性胰腺炎作为临床常见的急腹症之一, 具有起病急、进展快、难以快速控制等临床特点<sup>[1]</sup>。有资料显示<sup>[2]</sup>, 约有 1/5 的轻症胰腺炎患者进展为重症胰腺炎, 而且一旦患者出现严重的全身炎症反应, 甚至发生多器官功能障碍综合征 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS), 其病死率较高。因此, 对急性胰腺炎患者进行较为准确、便捷的动态病情评估显得尤为重要。以往临床上多采用 APACHE、Imrie-Glasgow、Ranson 等评分系统对胰腺炎患者病情的严重程度进行评估, 但上述评分系统在临床实际操作过程中具有项目繁琐、耗时较长及花费较大等缺点, 难以实现早期、即时评估。本文试图通过动态检测急性胰腺炎患者血清  $\alpha$ -黑色素细胞刺激素 (alpha-melanocyte stimulating hormone,  $\alpha$ -MSH)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、降钙素原 (procalcitonin, PCT) 含量变化, 重点探讨其对患者病情严重程度的评估价值, 并力求寻找到一种敏感、有效、经济且操作简单的评估指标。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2011 年 3 月至 2014 年 3 月本院急诊外科收治的急性胰腺炎患者 68 例。按照《中国急性胰腺炎诊治指南 (草案)》<sup>[3]</sup> 分为轻症组、重症组。轻症组 36 例, 其中男性 25 例, 女性 11 例, 年龄 25~69 岁, ( $40.8 \pm 13.7$ ) 岁。重症组 32 例, 其中男性 26 例, 女性 6 例, 年龄 34~67 岁, ( $45.2 \pm 19.8$ ) 岁。另选取 20 例健康志愿者作为对照组, 其中男性 12 例, 女性 8 例, 年龄 18~67 岁, ( $44.7 \pm 5.8$ ) 岁。

入选标准为: 符合急性胰腺炎的诊断; 发病至入院时间不超过 24 h; 无长期服用影响监测结果的药物; 发病前无明显影响监测结果的疾病, 如恶性肿瘤、感染等。

排除标准为: 不符合急性胰腺炎诊断标准的或是不能按照分类标准明确分类的; 长期服用影响监测结果药物者; 1 个月内有感染病史或入院前合并感染者等。

### 1.2 主要试剂和仪器

各指标测定均采用 ELISA 方法, 其中  $\alpha$ -MSH、PCT 试剂盒由美国 R&D 公司提供, TNF- $\alpha$  试剂盒由北京科美东雅生物技术有限公司提供, 主要仪器

为 Victor 1420 多标记测定仪 (芬兰 Wallac 公司)。

### 1.3 标本收集与指标观察

各组患者分别于入院后第 1、3、5、7 天采集空腹外周静脉血 5 mL, 高速离心后取血清, 采用酶联免疫吸附法测定患者血清  $\alpha$ -MSH、TNF- $\alpha$ 、PCT 浓度。

### 1.4 统计学方法

使用 SPSS 17.0 软件进行统计学处理, 计量数据用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间比较采用成组  $t$  检验。计数资料组间比较采用  $\chi^2$  检验, 以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。以敏感度为纵坐标, 1 - 特异度为横坐标绘制四种评估方法的 ROC 曲线, 并计算出敏感度、特异度、准确性。

## 2 结果

### 2.1 一般情况比较

将轻症组、重症组的性别、年龄等多项因素相比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

### 2.2 $\alpha$ -MSH 含量变化

入院后第 1、3、5、7 天轻症组、重症组血清  $\alpha$ -MSH 含量总体呈下降趋势, 且重症组患者  $\alpha$ -MSH 一直处于较低水平; 各时间点重症组  $\alpha$ -MSH 水平均低于轻症组, 且两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

### 2.3 TNF- $\alpha$ 含量变化

入院后第 1、3、5、7 天重症组血清 TNF- $\alpha$  均高于轻症组, 且两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.4 PCT 含量变化

入院后第 1、3、5、7 天重症组血清 PCT 含量均高于轻症组, 且两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

### 2.5 对急性重症胰腺炎诊断效率比较

PCT、TNF- $\alpha$ 、 $\alpha$ -MSH 的正常值以健康组的检测结果为基准, 动态观察各项指标在机体创伤后 1、2、3、5 d 的动态变化。因入院第 1 天机体发病后应激反应对于各项指标影响相对较小, 故用第 1 天各指标的 ( $\bar{x} \pm s$ ) 为截断值来计算各指标预测 MODS 的灵敏度及特异度。PCT 以 ( $0.50 \pm 0.45$ ) mg/L 为诊断阈值、TNF- $\alpha$  以 ( $1.52 \pm 0.72$ )  $\mu$ g/L 为诊断阈值、 $\alpha$ -MSH 以 ( $30.52 \pm 7.72$ ) pg/mL 为诊断阈值, 所获三者以及三者联合对病情评估的敏感性、特异性及准确性见表 4。

### 2.6 各指标的 Roc 曲线分析

以敏感性为纵坐标, 1-特异性为横坐标绘制的 Roc 曲线如图 1 所示, PCT、TNF- $\alpha$ 、 $\alpha$ -MSH 及三者联合的曲线下面积分别为 0.690、0.696、0.768 及 0.885 (见表 4)。

表 1 外周血中  $\alpha$ -MSH 各组变化情况 (pg/mL,  $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 The changes of peripheral blood  $\alpha$ -MSH content between the two groups (pg/mL,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	病例数 (n)	发病天数 (d)			
		1	3	5	7
重症组	32	7.23 $\pm$ 3.26 <sup>a</sup>	5.32 $\pm$ 3.16 <sup>a</sup>	3.89 $\pm$ 2.15 <sup>a</sup>	2.15 $\pm$ 1.65 <sup>a</sup>
轻症组	36	16.36 $\pm$ 4.32	14.95 $\pm$ 4.21	13.85 $\pm$ 2.68	13.02 $\pm$ 2.35
t 值		-9.74	-10.68	-16.76	-21.81

注: 与重症组相比:<sup>a</sup> $P < 0.05$

表 2 外周血中 TNF- $\alpha$  各组变化情况 ( $\mu$ g/L,  $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 The changes of peripheral blood TNF- $\alpha$  content between the two groups ( $\mu$ g/L,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	病例数 (n)	发病天数 (d)			
		1	3	5	7
重症组	32	7.83 $\pm$ 1.25 <sup>a</sup>	8.35 $\pm$ 1.54 <sup>a</sup>	9.56 $\pm$ 1.89 <sup>a</sup>	9.89 $\pm$ 2.03 <sup>a</sup>
轻症组	36	3.25 $\pm$ 1.32	4.47 $\pm$ 1.65	5.76 $\pm$ 1.06	6.95 $\pm$ 1.54
t 值		14.64	9.99	10.37	6.77

注: 与重症组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$

表 3 外周血中 PCT 各组变化情况 (mg/L,  $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 The changes of peripheral PCT content between the two groups (mg/L,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	病例数 (n)	发病天数 (d)			
		1	3	5	7
重症组	32	6.23 $\pm$ 1.23 <sup>a</sup>	7.32 $\pm$ 2.12 <sup>a</sup>	8.56 $\pm$ 2.54 <sup>a</sup>	8.43 $\pm$ 2.01 <sup>a</sup>
轻症组	36	3.46 $\pm$ 1.25	4.23 $\pm$ 1.85	5.21 $\pm$ 2.13	5.18 $\pm$ 1.98
t 值		9.19	6.42	5.91	6.71

注: 与重症组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$

表 4 不同指标对急性胰腺炎发生 MODS 的预测效率比较 (%)

Table 4 Comparison of prediction efficiency for MODS in different indications (%)

项目	敏感性	特异性	准确性	曲线下面积	RR 值
$\alpha$ -MSH	82.35	88.24	87.50	0.768	5.25
TNF- $\alpha$	76.47	82.35	81.25	0.696	3.66
PCT	70.59	76.47	75.00	0.690	2.70
$\alpha$ -MSH + TNF- $\alpha$ + PCT	88.24	94.12	93.75	0.885	8.44

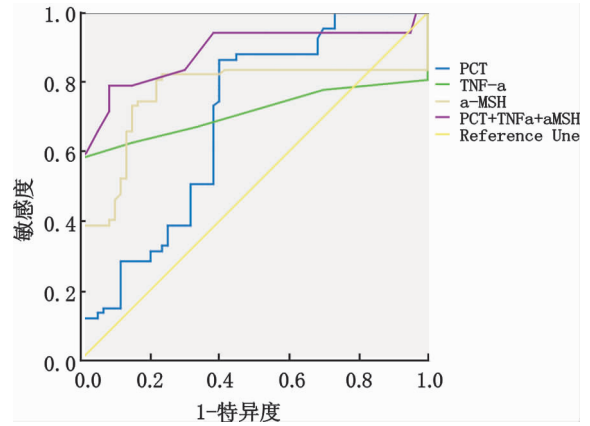


图 1 各指标及其联合检测的 ROC 曲线

Fig1 ROC of each index and joint detection

### 3 讨论

近年来, 对于多种细胞因子与急性胰腺炎发生、发展之间的相关性研究受到越来越多的关注, 已有研究<sup>[4-6]</sup>证实 TNF- $\alpha$ 、PCT 等细胞因子在外周血中的含量检测在急性胰腺炎的诊断及病情评估等方面具有一定的临床意义, 但目前对于  $\alpha$ -MSH 在急性胰腺炎患者外周血中含量的动态变化及其临床意义的研究并不多见。

$\alpha$ -MSH 是垂体前叶分泌的黑素细胞刺激素亚型之一, 而且人类垂体分泌的黑素细胞刺激素中绝大部分为  $\beta$ -MSH, 而  $\alpha$ -MSH 所占比例低于 3%<sup>[7]</sup>。有资料显示  $\alpha$ -MSH 是一种具备较强炎症抑制作用和免疫调节功能的重要物质<sup>[8-10]</sup>。它保持相对较高的血清浓度存在, 意味着机体具备良好的免疫功能, 而当机体发生严重损伤、全身炎症反应综合征、MODS 等高危状况时, 外周血  $\alpha$ -MSH 水平明显下降。分析认为上述变化系中枢分泌抑制及外周消耗过多两方面因素所致, 即全身炎症反应等波及中枢, 垂体前叶分泌  $\alpha$ -MSH 减少。此外, 外周炎症反应对  $\alpha$ -MSH 大量消耗加重了其在外周血含量的进一步下降。本研究发现急性胰腺炎患者发病后第 1、3、5、7 天轻症组、重症组的  $\alpha$ -MSH 含量总体上均呈下降趋势, 而且重症组患者  $\alpha$ -MSH 含量一直处于较低水平。各时间点统计分析显示, 重症组血清  $\alpha$ -MSH 质量浓度较轻症组低, 且两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。由此可见, 急性胰腺炎患者血清  $\alpha$ -MSH 含量及其动态变化与病情严重程度相关联, 患者外周血  $\alpha$ -MSH 的含量下降, 提示其病情严重程度较重, 同时该类患者预后

较差。

肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor, TNF- $\alpha$ ) 除具备较强肿瘤杀伤作用之外, 还是最重要的炎症反应因子之一, 它既可直接介导原发性炎症的发生, 还可作为参与继发性炎症产生的重要趋化因子, 因此, TNF- $\alpha$  在全身炎症反应的发生以及急性胰腺炎的整个病情进展过程中发挥着重要作用。本研究发现, 急性胰腺炎患者发病后第 1、3、5、7 天轻症组及重症组外周血 TNF- $\alpha$  含量均明显升高, 同时, 重症组患者 TNF- $\alpha$  含量一直处于较高水平, 而且重症组 TNF- $\alpha$  浓度高于轻症组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。该项研究与国内外多项研究结果一致<sup>[11-12]</sup>, 从而进一步证实 TNF- $\alpha$  在急性胰腺炎的发生发展过程中发挥重要作用。

降钙素原 (procalcitonin, PCT) 是一种无激素活性的蛋白质类物质, 是降钙素 (CT) 的前肽物质, 当机体发生全身炎症反应、严重感染以及 MODS 时, 外周血 PCT 水平呈现升高趋势<sup>[13-14]</sup>, PCT 质量浓度的高低可反映全身炎症反应的严重程度, 即机体炎症反应越严重, 则外周血 PCT 水平越高<sup>[15-16]</sup>。本研究发现发病后第 1、3、5、7 天急性胰腺炎重症组 PCT 含量较轻症组明显升高, 且两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 因此急性胰腺炎患者血清 PCT 含量可以作为评估患者病情严重程度的参考指标之一。

综上所述, 外周血  $\alpha$ -MSH、TNF- $\alpha$ 、PCT 动态检测均有助于急性胰腺炎患者的病情评估, 但本研究发现血清  $\alpha$ -MSH 反映病情严重程度的敏感性、特异性及准确性均高于 TNF- $\alpha$  及 PCT, 而且  $\alpha$ -MSH 含量越低, 表明患者病情越重, 其预后也越差, 因此,  $\alpha$ -MSH 有望成为预测重症胰腺炎的可靠指标。此外,  $\alpha$ -MSH、TNF- $\alpha$ 、PCT 三者联合检测对急性胰腺炎病情严重度评估的敏感性、特异性及准确性最高, 而且上述指标检测具有简单快捷、敏感高效、及时经济等传统评估方法所不具备的优势, 因此, 血清  $\alpha$ -MSH 检测以及上述三者联合检测在诊断重症急性胰腺炎及病情严重度评估方面具有更高的临床价值。

#### 参 考 文 献

[1] Yildirim AO, Ince M, Eyi YE, et al. The effects of glycyrrhizin on experimental acute pancreatitis in rats [J]. Eur Rev Med

Pharmacol Sci, 2013, 17 (22): 2981-2987.

[2] Liu G, Zhang J, Chen H, et al. Effects and mechanisms of alveolar type II epithelial cell apoptosis in severe pancreatitis-induced acute lung injury [J]. Exp Ther Med, 2014, 7 (3): 565-572.

[3] 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]. 中华消化杂志, 2004, 24 (3): 190.

[4] 王昌成, 马兴刚, 徐淮, 等. 血清 IL-6、IL-8 和 TNF- $\alpha$  在早期诊断重症急性胰腺炎中的价值 [J]. 中华急诊医学杂志, 2001, 10 (4): 252-253, 276.

[5] 耿明霞, 殷少华, 马杰. 不同检测指标对急性胰腺炎的早期诊断价值探讨 [J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33 (22): 2798-2799.

[6] 胡可, 刘文恩, 梁湘辉, 等. 降钙素原在细菌感染中临床应用的研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21 (1): 30-33.

[7] Jahovic N, Arbak S, Tekeli O, et al. Alpha-melanocyte stimulating hormone has beneficial effects on cerulein-induced acute pancreatitis [J]. Peptides, 2004, 25 (1): 129-132.

[8] Catania A. Neuroprotective actions of melanocortins: a therapeutic opportunity [J]. Trends Neurosci, 2008, 31 (7): 353-360.

[9] 周强, 冯贵龙, 冯杰, 等. 多发伤患者血清  $\alpha$ -黑色素细胞刺激激素的变化 [J]. 中华急诊医学杂志, 2012, 21 (2): 189-192.

[10] Lasaga M, Debetjuk L, Durand D, et al. Role of alpha-melanocyte stimulating hormone and melanocortin 4 receptor in brain inflammation [J]. Peptides, 2008, 29 (10): 1825-1835.

[11] 林建东, 肖雄. 乌司他丁对大鼠脓毒症急性肺损伤外周血淋巴细胞凋亡率及 TNF-d、IL-6 水平的影响 [J]. 中华急诊医学杂志, 2008, 17 (3): 252-255.

[12] 付锐, 项和平, 杨琍琦, 等. 降钙素原、C 反应蛋白、肿瘤坏死因子、游离 DNA 对多伤患者发生多器官功能障碍综合征的预测价值 [J]. 中华急诊医学杂志, 2013, 22 (8): 850-854.

[13] Qu R, Ji Y, Ling Y, et al. Procalcitonin is a good tool to grade duration of antibiotic therapy in patients with severe acute pancreatitis: A randomized prospective single-center controlled trial [J]. Saudi Med J, 2012, 33 ( ): 382-387.

[14] 周美霞, 管茶英, 梁丹青. 急性胰腺炎与非急性胰腺炎腹痛的生化检测 [J]. 中华急诊医学杂志, 2007, 16 (12): 1322-1323.

[15] Chung YG, Won YS, Kwon YJ, et al. Comparison of serum CRP and procalcitonin in patients after spine surgery [J]. J Korean Neurosurg Soc, 2011, 49 (1): 43-48.

[16] 朱锦龙, 方兴亮. 急性胰腺炎患者早期血浆 D-乳酸和内毒素水平与病情严重度评估系统的相关性研究 [J/CD]. 中华危重症医学杂志: 电子版, 2013, 6 (5): 310-312

(收稿日期: 2014-08-22)

(本文编辑: 何小军)