

急性胰腺炎患者血浆硫化氢、Apelin-36 水平与血栓弹力图参数及病情严重程度的关系^{*}

山东大学附属省立医院 侯婷婷 侯惺^{*} 李远 李钿,济南 250010

摘要 目的:分析急性胰腺炎(AP)患者血浆硫化氢(H₂S)、Apelin-36水平与血栓弹力图参数及病情严重程度的关系。方法:选取AP患者80例,根据病情严重程度分为轻症急性胰腺炎(MAP)组45例和重症急性胰腺炎(SAP)组35例。另选取同期体检的健康志愿者30例作为对照组。比较3组受试者血浆H₂S、Apelin-36水平、急性生理与慢性健康状况评分II(APACHEII)、血栓弹力图参数,分析其相关性。结果:SAP组血浆H₂S、Apelin-36水平及APACHEII评分均高于MAP组和对照组,且MAP组高于对照组(均P<0.05);SAP组的最大振幅(MA)值、凝血块强度(G)值均高于MAP组和对照组,凝固角(α)较对照组大(均P<0.05),MAP组的α角、MA值、G值较对照组大(均P<0.05);AP患者血浆H₂S水平与血凝时间(R)值、血块成型时间(K)值、Apelin-36无明显的相关性(P>0.05),与α角、MA值、G值、APACHEII评分呈正相关(P<0.05);血浆Apelin-36水平与R值、K值、α角、MA值、G值均无明显的相关性(P>0.05),与APACHEII评分呈正相关(P<0.05)。结论:AP患者存在一定的凝血功能障碍,血浆H₂S、Apelin-36水平明显升高,并与患者的病情严重程度密切相关,其中H₂S水平与血栓弹力图部分参数存在一定的相关性。

关键词 急性胰腺炎; 硫化氢; Apelin-36; 血栓弹力图参数; 病情; 相关性

中图分类号 R576 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzz20190506

Relationship between plasma hydrogen sulfide and Apelin-36 levels and thrombelastogram parameters, severity of disease in patients with acute pancreatitis HOU Ting-ting, HOU Xing^{*}, LI Yuan, LI Dian. Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan 250010, China

Abstract Objective: To analyze the relationship between plasma hydrogen sulfide (H₂S) and Apelin-36 levels and thromboelastogram parameters, severity of acute pancreatitis (AP). Methods: Eighty patients with AP were selected as the research subjects. According to the severity of the disease, the patients were divided into mild AP (MAP) group (45 cases) and severe AP (SAP) group (35 cases). Thirty healthy volunteers undergoing medical tests in our hospital during the same period were selected as control group. Plasma H₂S, Apelin-36 levels, acute physiology and chronic health score (APACHE II), thrombelastogram parameters in three groups were compared, and the correlation was analyzed. Results: The levels of plasma H₂S, Apelin-36 and APACHE II score in SAP group were higher than those in MAP group and the control group, and those in the MAP group was higher than in the control group (all P<0.05). The values of maximal amplitude (MA) and blood clot intensity (G) in SAP group were greater than those in MAP group and control group, the coagulation angle (α) was larger than that in control group (all P<0.05). The α angle, MA value, G value in MAP group were greater than those in the control group (all P<0.05). There was no significant correlation between the level of plasma H₂S and blood coagulation time (R) value, blood clotting time (K) value and Apelin-36 in patients with AP (P>0.05), and there was a positive correlation between the level of plasma H₂S and α angle, MA value, G value and APACHE II score (P<0.05). There was no significant correlation between plasma Apelin-36 level and R value, K value, α angle, MA value and G value (P>0.05), and there was a positive correlation between the level of plasma H₂S and APACHE II score (P<0.05). Conclusion: There is a certain coagulation dysfunction in patients with AP. The levels of plasma H₂S and Apelin-36 are high in the patients with AP, and they are closely related to the severity of the patient's condition. There is a certain correlation between the level of H₂S and some parameters of thrombelastogram.

Key words Acute pancreatitis; Hydrogen sulfide; Apelin-36; Thrombelastogram parameters; Disease condition; Correlation

*基金项目:济南市科技计划(医疗卫生)项目(No:2014Jnkj13)

*通信作者:侯惺,E-mail:270297962@qq.com

急性胰腺炎 (acute pancreatitis, AP) 分轻症急性胰腺炎 (mild acute pancreatitis, MAP) 与重症急性胰腺炎 (severe acute pancreatitis, SAP)^[1], 硫化氢 (H_2S) 是一种新的内源性气体信号分子, 具有扩张血管、抑制血管平滑肌细胞增殖、调节炎症反应等多项生物学功能, 有研究发现^[2], SAP 患者血浆中 H_2S 水平高于健康体检者, H_2S 与部分炎症因子呈正相关, 可能促进 AP 患者的病情进展。Apelin 是一种脂肪细胞因子, 具有调节血管张力和体液平衡、抑制细胞增殖、抗炎等多种生物学功能, Apelin-36 是 Apelin 的一个亚型^[3]。本研究分析 AP 患者血浆 H_2S 、Apelin-36 水平与病情严重程度及血栓弹力图参数的相关性, 探讨两指标对 AP 患者病情诊断的价值, 报道如下。

资料与方法

一般资料 选取 2016 年 3 月~2017 年 12 月在山东大学附属省立医院接受治疗的 AP 患者 80 例, 纳入标准: ①所有患者均符合《急性胰腺炎诊治指南 (2014)》中的相关标准^[4]。排除标准: ①合并恶性肿瘤者; ②合并高血压、冠心病、糖尿病等基础疾病者; ③既往有血栓及出血性疾病者; ④近期服用过抗凝药物者。根据 AP 患者的病情严重程度, 将其分为 MAP 组和 SAP 组^[5]。其中 MAP 组 45 例(男 26, 女 19), 平均年龄 (56.87 ± 8.97) 岁, 平均体质量 (58.64 ± 10.23) kg, 诱发原因: 饮食不当 18 例, 胆道疾病 12 例, 高脂血症 8 例, 其他 7 例。SAP 组 35 例(男 21, 女 14), 平均年龄 (57.23 ± 8.58) 岁, 平均体质量 (58.81 ± 10.36) kg, 诱发原因: 饮食不当 16 例, 胆道疾病 9 例, 高血脂症 6 例, 其他 4 例。选取同期体检的健康志愿者 30 例(男 18, 女 12)作为对照组, 平均年龄 (56.97 ± 8.33) 岁, 平均体质量 (59.26 ± 10.18) kg。3 组受试者的一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。本研究通过医院伦理委员会审批, 患者及家属知情同意并签署同意书。

检测方法 AP 患者于入院后次日清晨抽取空腹静脉血 10 mL, 对照组于体检当日抽取空腹静脉血 10 mL, 均分为 A、B 2 管, 其中 A 管采用肝素抗凝, 以 3 000 转/min 的速度离心 10 min, 提取血浆, 置于 -20°C 的冰箱中保存待测。采用敏感硫电极法检测血浆中 H_2S 水平, 采用酶联免疫吸附法检测血浆中 Apelin-36 水平, 相关试剂盒购于武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司。B 管采用 3.2% 枸橼酸钠进行

抗凝, 采用高岭土作为激活剂, 采用血栓弹力图仪(美国唯美血液技术公司, TEG 5000) 进行血栓弹力图检测, 记录参数包括血凝时间 (R) 值、血块成型时间 (K) 值、凝固角 (α)、最大振幅 (MA) 值、凝血块强度 (G) 值。所有受试者均进行急性生理与慢性健康状况评分 (acute physiological and chronic health evaluation II, APACHE II)^[6]。

统计学处理 采用 SPSS 20.0 统计学软件。计数资料以百分率 (%) 表示, 采用 χ^2 检验; 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 两两比较采用 LSD-t 检验。采用 Pearson 相关系数分析 H_2S 、Apelin-36 水平与血栓弹力图参数、APACHE II 评分的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

血浆 H_2S 、Apelin-36 水平及 APACHE II 评分 SAP 组血浆 H_2S 、Apelin-36 水平及 APACHE II 评分均高于 MAP 组和对照组 (均 $P < 0.05$), 且 MAP 组均高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 3 组受试者血浆 H_2S 、Apelin-36 水平

组别	例	H_2S ($\mu\text{mol/L}$)	Apelin-36 (ng/L)	APACHE II 评分 (分)
对照组	30	41.38 ± 4.52	6.31 ± 2.24	2.31 ± 1.68
MAP 组	45	$65.94 \pm 7.67^*$	$8.43 \pm 2.36^*$	$5.62 \pm 2.18^*$
SAP 组	35	$113.25 \pm 12.33^{*\#}$	$13.98 \pm 2.48^{*\#}$	$9.28 \pm 2.09^{*\#}$

注: 与对照组比较, * $P < 0.05$; 与 MAP 组比较, # $P < 0.05$

血栓弹力图参数 3 组受试者的 R 值、K 值比较无统计学差异 ($P > 0.05$), 而 α 角、MA 值、G 值比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), SAP 组的 MA 值、G 值高于 MAP 组和对照组, α 角较对照组大 (均 $P < 0.05$), MAP 组的 α 角、MA 值、G 值较对照组大 (均 $P < 0.05$), 见表 2。

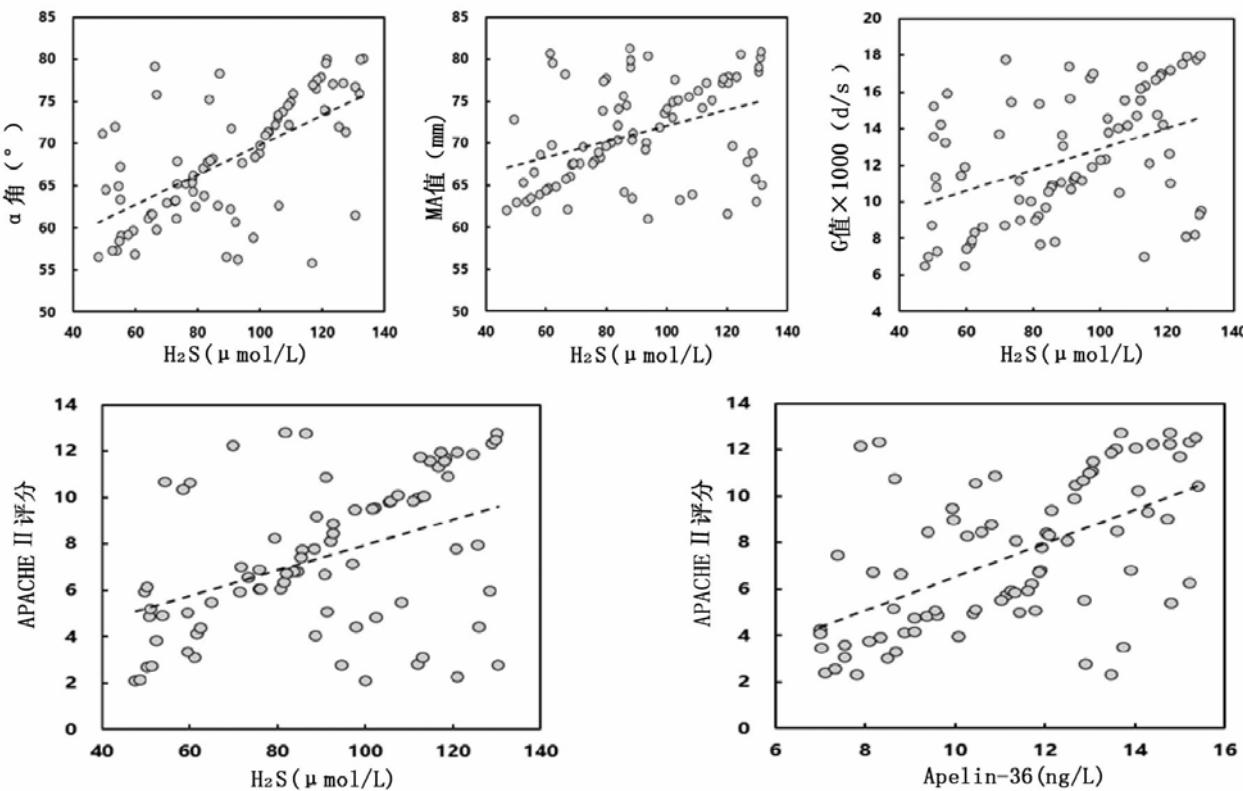
H_2S 、Apelin-36 水平与血栓弹力图参数、APACHE II 评分的相关性 Pearson 相关系数分析显示, AP 患者血浆 H_2S 水平与 R 值、K 值、Apelin-36 无明显相关性 ($P > 0.05$), 与 α 角、MA 值、G 值、APACHE II 评分呈正相关 ($r = 0.452, 0.513, 0.526, 0.574$, 均 $P < 0.05$); Apelin-36 水平与 R 值、K 值、 α 角、MA 值、G 值均无明显相关性 ($P > 0.05$), 与 APACHE II 评分呈正相关 ($r = 0.489, P < 0.05$)。将以上数据绘成散点图, 见图 1。

表2 3组受试者血栓弹力图参数比较

 $(\bar{x} \pm s)$

组别	例	R值(min)	K值(min)	α 角(°)	MA值(mm)	G值(d/s)
对照组	30	5.71 ± 0.83	1.92 ± 0.43	63.81 ± 3.65	60.12 ± 3.68	7512.26 ± 1154.28
MAP组	45	6.27 ± 1.34	1.68 ± 0.89	67.43 ± 7.54 *	68.11 ± 5.92 *	11257.35 ± 2865.64 *
SAP组	35	6.31 ± 0.98	1.54 ± 0.74	68.56 ± 6.87 *	73.69 ± 5.36 *#	13542.54 ± 3425.24 *#

注:与对照组比较, *P<0.05;与MAP组比较, #P<0.05

图1 H_2S 与 α 角、MA 值、G 值的关系及 APACHE II 与 H_2S 、Apelin-36 的关系

讨 论

研究证明^[7,8]胰腺微循环障碍在AP的发生、发展中起重要作用,患者会出现血液黏滞度增加、血管收缩、微血管痉挛、血管通透性增加等病理学改变。凝血功能异常是引发胰腺微循环障碍的重要原因,传统凝血四项检测无法对整个凝血过程进行全面的评估,血栓弹力图是临幊上监测凝血过程的检测方法,R值、K值、 α 角、MA值、G值均是血栓弹力图常用参数,其中R值反映了凝血因子的活性,K值和 α 角反映了血凝块形成的速率,MA值和G值反映了血凝块形成的最大强度^[9,10]。除胰腺微循环障碍外,炎症反应在AP的发生、发展中起重要作用^[11,12]。

通过比较各组的血栓弹力图参数可知,AP患者的凝血功能存在紊乱的现象,且严重程度与病情有关。SAP患者血浆中血小板和纤维蛋白原水平较高,导致血凝块的强度和稳定性较强,并且血凝块形

成的速率更快。此外,AP患者血浆中 H_2S 、Apelin-36水平明显升高,且与病情严重程度密切相关。 H_2S 是一种炎症介质,可增加P物质、前速激肽原-A的水平,进而加重神经源性炎症反应,导致胰腺出现炎症损伤^[13]。张永等^[14]报道, H_2S 浓度升高可加重急性坏死性胰腺炎大鼠肝、肾及胰腺功能的损伤,而采用 H_2S 抑制剂后可减轻此类损伤。Apelin是APJ的内源性配体,与血管紧张素II具有高度的相似性,动物研究显示^[15],Apelin在AP小鼠模型的胰腺组织中呈明显的高表达,且可有效降低胰腺组织星状细胞活性和中性粒细胞聚集,进而抑制胰腺纤维化和炎症反应。吴峥嵘等^[16]报告,Apelin-13可有效抑制肿瘤坏死因子- α 、 γ -干扰素、白介素-6的表达,进而降低急性坏死性胰腺炎大鼠体内的炎症反应。根据上述研究可以推测Apelin-36可能具有一定的抗炎作用,而AP患者血浆中Apelin-36水平升高可能是机体在急性炎症期的一种保护性反应。本研究发现, H_2S 、Apelin-36水平与AP患者的病情严

重程度密切相关,且 H₂S 与部分血栓弹力图参数存在一定的相关性。组织因子(tissue factor, TF)是外源性凝血途径的启动因子,炎症反应可以通过 NF-κB 途径促进 TF 表达,进而影响机体的凝血功能,且炎症反应程度越剧烈,凝血作用越强^[17,18]。H₂S 具有促炎作用,因此可以推断 H₂S 可通过促进相关炎症因子的表达,介导凝血功能障碍,然而其具体的作用机制还有待进一步的研究。

综上所述,AP 患者存在一定的凝血功能障碍,H₂S、Apelin-36 水平与患者的病情严重程度密切相关,其中 H₂S 表达水平与部分血栓弹力图参数存在一定的相关性。

参 考 文 献

- 1 赵铭,江小云,邓宏,等.生长抑素联合前列地尔治疗重症急性胰腺炎的疗效观察[J].内科急危重症杂志,2016,22(3):210-212.
- 2 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.
- 3 Han S, Englander EW, Gomez GA, et al. Apelin regulates nuclear factor-κB's involvement in the inflammatory response of pancreatitis[J]. Pancreas, 2017, 46(1):64-70.
- 4 中华医学会外科学分会胰腺外科学组.急性胰腺炎诊治指南(2014 版)[J].中华消化外科杂志,2015,14(1):1-5.
- 5 王逸君,王志明,徐自强,等.急性胰腺炎的临床诊断及分级标准(1996 年第二次方案)[J].中华外科杂志,1997(12):70-72.
- 6 杨立新,杜丽川,刘欣,等.四种评分标准对高脂血症性急性胰腺炎病情和预后的评估作用[J].中华内科杂志,2016,55(9):695-699.
- 7 Gomercic C, Gelsi E, Van GD, et al. Assessment of D-dimers for the early prediction of complications in acute pancreatitis[J]. Pancreas, 2016, 45(7):980-985.
- 8 张静,李旭光,芮小江,等.急性胰腺炎恢复期患者血清再生相关细胞因子水平及其与胰腺功能的关系[J].现代生物医学进展,2014,14(27):5311-5314,5319.
- 9 严广斌.血栓弹力图[J].中华关节外科杂志(电子版),2017,11(1):109-109.
- 10 孙存杰,赵晖.血栓弹力图的临床应用进展[J].中华急诊医学杂志,2016,25(2):245-250.
- 11 Rao CY, Fu LY, Hu CL, et al. H₂S mitigates severe acute pancreatitis through the PI3K/AKT-NF-κB pathway in vivo[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(15):4555-4563.
- 12 李卫,周筱筠,卢先州,等.重症急性胰腺炎大鼠血清 Apelin、C 反应蛋白及肿瘤坏死因子-α 水平变化及临床意义[J].中国老年学杂志,2016,36(9):2080-2082.
- 13 贾丽萍,鲁厚胜,王丹,等.硫化氢在评价急性胰腺炎严重程度中的作用研究[J].重庆医学,2017,46(4):489-490,493.
- 14 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):385-388.
- 15 Han S, Englander EW, Gomez GA, et al. Pancreatitis activates pancreatic apelin-APJ axis in mice[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2013, 305(2):G139-G150.
- 16 吴峥嵘,谭利明,赵鑫,等.Apelin-13 对实验性自身免疫性神经炎大鼠淋巴结中炎症因子 TNF-α、IL-6 和 IFN-γ 表达的影响[J].中国医药导报,2014,11(4):17-20.
- 17 张心武,袁庆功,吴涛,等.重症胰腺炎大鼠血清和胰腺组织 Ang II、TNF-α、IL-10 水平的变化[J].内科急危重症杂志,2014,20(6):407-409.
- 18 Li X, Cheng S, Wu Y, et al. Functional self-assembled peptide scaffold inhibits tumor necrosis factor-alpha-induced inflammation and apoptosis in nucleus pulposus cells by suppressing nuclear factor-κB signaling[J]. J Biomed Mater Res A, 2018, 106(4):1082-1091.

(2018-05-24 收稿 2019-09-03 修回)

(上接第 369 页)

- 4 李娜嘉,林江涛.呼出气一氧化氮检测在呼吸道疾病诊治中的应用进展[J].中华医学杂志,2014,94(42):3354-3356.
- 5 Antus B, Barta I, Horvath I, et al. Relationship between exhaled nitric oxide and treatment response in COPD patients with exacerbations [J]. Respirology, 2010, 15(3):472-477.
- 6 American Thoracic Society, European Respiratory Society. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2005, 171(8):912-930.
- 7 张树荣,张彦,安忠碧,等.呼出气一氧化氮测定指导老年慢性阻塞性肺疾病急性发作期的用药选择[J].临床军医杂志,2015,43(9):903-905.
- 8 Singh JM, Palda VA, Stanbrook MB, et al. corticosteroid therapy for patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Arch Intern Med, 2002, 162(12):2527-2536.
- 9 邱川,李明才,武燕,等.慢性阻塞性肺疾病气道炎症的研究进展[J].中国呼吸与危重监护杂志,2011,10(2):196-199.

- 10 周爱媛,周子靖,赵熠阳,等.呼出气一氧化氮测定在慢性阻塞性肺疾病中的应用[J].中华结核和呼吸杂志,2017,40(5):369-372.
- 11 陈丹华,张敏.呼出气一氧化氮在支气管哮喘及慢性阻塞性肺疾病的诊断和管理中的应用[J].中国综合临床,2017,33(7):668-671.
- 12 Lehtimäki L, Kankaanranta H, Saarelainen S, et al. Bronchial nitric oxide is related to symptom relief during fluticasone treatment in COPD[J]. Eur Respir J, 2010, 35:72-78.
- 13 广州呼吸疾病研究所,首都医科大学附属北京儿童医院,卫生部中日友好医院,等.中国人呼出气一氧化氮(FeNO)正常值全国多中心研究[J].中华全科医学,2013,11(3):341-345.
- 14 Donohue J, Herje N, Rickard K, et al. Relationship of fractional exhaled nitric oxide levels (FeNO) to GOLD classification and underlying disease classification in COPD [J]. Chest, 2013, 144(4):719A.
- 15 缪体伟,毛兵,肖威,等.诱导痰技术在呼吸系统疾病中的应用[J].中华医学杂志,2018,98(32):2612-2614.

(2018-12-28 收稿 2019-06-16 修回)