

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.24.007
文章编号: 1005-8982 (2021) 24-0037-05

消化系统疾病专题·论著

急性胰腺炎患者血清成纤维细胞生长因子-21 水平及其对患者死亡风险的预测价值

成群, 吴佳妮, 孙建鹰, 高光霞, 靳琳, 付欢

(成都市第六人民医院 重症医学科, 四川 成都 610051)

摘要: **目的** 探讨急性胰腺炎患者血清成纤维细胞生长因子-21(FGF-21)水平与病情严重程度的相关性, 分析FGF-21对重症患者死亡风险的预测价值。**方法** 选取2017年2月—2019年7月成都市第六人民医院收治的急性胰腺炎患者160例作为急性胰腺炎组, 根据病情严重程度进一步分为轻症组64例、中度重症组61例、重症组35例。另取同期在该院进行体检的健康志愿者110例作为正常对照组。对比急性胰腺炎组、正常对照组血清FGF-21水平的差异; 对比不同病情急性胰腺炎患者及重症组不同预后患者的淀粉酶、C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)水平及急性生理学和慢性健康状况评价Ⅱ(APACHE Ⅱ)评分差异。采用Pearson法分析血清FGF-21与急性胰腺炎病情的相关性。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析FGF-21对重症组患者死亡风险的预测价值。**结果** 急性胰腺炎组患者血清FGF-21水平高于正常对照组($P < 0.05$), 轻症组、中度重症组、重症组血清淀粉酶、CRP、PCT水平及APACHE Ⅱ评分依次升高($P < 0.05$)。急性胰腺炎患者血清FGF-21水平与淀粉酶、CRP、PCT水平及APACHE Ⅱ评分均呈正相关($r = 0.673, 0.701, 0.599$ 和 0.637 , 均 $P < 0.05$)。重症患者中, 存活组血清FGF-21、淀粉酶、CRP、PCT水平及APACHE Ⅱ评分低于死亡组($P < 0.05$)。FGF-21预测重症患者90 d内死亡的最佳截点为 9.35 pg/ml , 敏感性为 83.33% (95% CI: $0.794, 0.897$)、特异性为 56.52% (95% CI: $0.538, 0.614$)。**结论** 急性胰腺炎患者血清FGF-21明显升高, 其在评估急性胰腺炎病情、预测重症患者死亡风险方面具有辅助作用。

关键词: 急性胰腺炎; 成纤维细胞生长因子-21; 淀粉酶; C反应蛋白; 降钙素原; APACHE Ⅱ评分
中图分类号: R576 **文献标识码:** A

The level of serum FGF-21 in patients with acute pancreatitis and its predictive value for the risk of death

Qun Cheng, Jia-ni Wu, Jian-ying Sun, Guang-xia Gao, Lin Jin, Huan Fu
(Department of Critical Medicine, The Sixth People's Hospital of Chengdu,
Chengdu, Sichuan 610051, China)

Abstract: **Objective** To investigate the correlation between the serum level of fibroblast growth factor-21 (FGF-21) and disease severity in acute pancreatitis patients, and to analyze the predictive value of FGF-21 for the risk of death in critical patients. **Methods** The 160 cases of acute pancreatitis patients admitted to our hospital from February 2017 to July 2019 were included as the acute pancreatitis group, and were further divided into mild group ($n = 64$), moderately severe group ($n = 61$), and severe group ($n = 35$) according to the severity of their conditions. Another 110 healthy volunteers who underwent the physical examination in our hospital during the same period were selected as the normal control group. The level of serum FGF-21 was compared between the acute pancreatitis group and the normal control group. The levels of amylase, C-reactive protein (CRP), and procalcitonin (PCT), and the

收稿日期: 2021-07-26

score of Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II) were compared among acute pancreatitis patients with different conditions and patients with different survival outcomes in the severe group. The Pearson correlation method was applied to evaluate the relationship between serum FGF-21 and the condition of acute pancreatitis patients. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of FGF-21 for the death risk of patients in the severe group. **Results** The serum level of FGF-21 was higher in the acute pancreatitis group than that in the normal control group ($P < 0.05$). The serum levels of amylase, CRP and PCT, as well as the score of APACHE II increased as the condition of acute pancreatitis aggravated ($P < 0.05$). The serum FGF-21 level was positively correlated with the serum levels of amylase, CRP, and PCT, and the score of APACHE II in acute pancreatitis patients ($r = 0.673, 0.701, 0.599$ and 0.637 ; all $P < 0.05$). Among the severe group, the serum levels of FGF-21, amylase, CRP and PCT, and the score of APACHE II were even lower in those who survived compared with those who died ($P < 0.05$). The optimal cut-off point of the level of FGF-21 for predicting the death of severe patients within 90 days was 9.35 pg/ml , with a sensitivity of 83.33% (95% CI: $0.794, 0.897$) and a specificity of 56.52% (95% CI: $0.538, 0.614$). **Conclusions** The serum level of FGF-21 is highly elevated in acute pancreatitis patients, and plays roles in assessing the condition of the patients and predicting the risk of death in severe patients.

Keywords: acute pancreatitis; fibroblast growth factor-21; amylase; C-reactive protein; procalcitonin; APACHE II

急性胰腺炎是临床发病率较高的急腹症之一，是因胰液无法正常排出导致胰液消化自身胰腺组织，继而引发的急性炎症性疾病，患者以急性发作的剧烈腹痛为主要表现，严重者可出现低血压、休克、猝死等^[1-3]。鉴于急性胰腺炎可能导致严重后果，早期评估病情严重程度并预测不良结局发生风险均有重要意义。患者主诉、腹部影像学检查、血液消化酶及炎症指标检测等是目前临床判断急性胰腺炎病情的主要手段，但部分患者仍出现病情错误预判并导致严重后果出现^[4]。成纤维细胞生长因子-21 (fibroblast growth factor-21, FGF-21) 是一种新型的脂肪细胞因子，其公认的作用是促进血管新生、修复损伤内皮细胞^[5]。国外研究指出，急性胰腺炎患者循环血 FGF-21 水平大幅上升，但缺乏与患者病情及预后的关系分析^[6]。本研究检测了成都市第六人民医院收治的急性胰腺炎患者血清 FGF-21 水平，并评估其与病情的相关性以及对死亡结局的预测价值，旨在为该类患者的早期病情判断寻找辅助血清指标。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 2 月—2019 年 7 月成都市第六人民医院收治的急性胰腺炎患者 160 例作为急性胰腺炎组。其中，男性 82 例，女性 78 例；年龄 $24 \sim 72$ 岁，平均 (43.28 ± 7.19) 岁；体质指数 $23 \sim 27 \text{ kg/m}^2$ ，平均

$(24.95 \pm 1.71) \text{ kg/m}^2$ ；发病至入院时间 $1 \sim 3 \text{ h}$ ，平均 $(1.60 \pm 0.31) \text{ h}$ 。本研究获得患者本人或家属知情同意。纳入标准：①符合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(2013 年，上海)》^[7]急性胰腺炎的定义；②首次发生急性胰腺炎、既往无相关病史；③发病至入院时间间隔 $\leq 4 \text{ h}$ ；④年龄 $> 18 \sim < 80$ 岁。排除标准：①入院前合并其他急慢性感染性疾病；②既往腹部手术史；③妊娠或者哺乳期女性；④合并恶性肿瘤等其他系统原发性疾病。患者病情严重程度分级根据中国医师协会胰腺病学专业委员会《中国急性胰腺炎多学科(MDT)诊治共识意见(草案)》^[8]，分为轻症组 64 例、中度重症组 61 例、重症组 35 例。另取同期在本院进行体检的健康志愿者 110 例作为正常对照组，各项检查结果均在正常范围内，既往无胰腺炎病史且本人签署知情同意书。其中，男性 58 例，女性 52 例；年龄 $22 \sim 78$ 岁，平均 (43.76 ± 8.12) 岁，体质指数 $22 \sim 27 \text{ kg/m}^2$ ，平均 $(24.86 \pm 2.10) \text{ kg/m}^2$ 。急性胰腺炎组、正常对照组的性别比例、年龄、体质指数比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)，具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会审核批准。

1.2 方法

1.2.1 血清 FGF-21、淀粉酶、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原(Procalcitonin, PCT)水平的检测 急性胰腺炎患者入院后(尚未经任何干预)，正常对照组体检当日立即抽取外周静脉血标

本各 5 ml, 使用德国 Eppendorf 5418 离心机 3 000 r/min 提取血清, 采用酶联免疫吸附试验检测血清 FGF-21、淀粉酶、CRP、PCT 水平, 检测试剂盒购自美国 R&D 公司。

1.2.2 急性生理学和慢性健康状况评价 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II) 评分 使用 APACHE II 评分系统^[9]对急性胰腺炎患者进行评估, 包括急性生理评分、年龄评分、慢性健康评分, 根据患者各项检查结果并选择最差值计算 APACHE II 评分。理论上 APACHE II 最高分为 71 分, 分值越高, 病情越重。

1.2.3 重症患者治疗结局随访 对重症患者进行治疗结局随访, 记录其入组后 90 d 内的死亡情况。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件。计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用 t 检验或方差分析, 两两比较用 LSD- t 检验; 相关性分析用 Pearson 法; 绘制 ROC 曲线。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清 FGF-21 水平比较

急性胰腺炎组与正常对照组血清 FGF-21 分别为 (5.70 ± 0.78) pg/ml 和 (2.17 ± 0.34) pg/ml, 经 t 检

验, 差异有统计学意义 ($t = 44.621, P = 0.000$), 急性胰腺炎组高于正常对照组。

正常对照组、轻症组、中度重症组、重症组血清 FGF-21 分别为 (2.17 ± 0.34) pg/ml、 (2.45 ± 0.37) pg/ml、 (5.88 ± 0.71) pg/ml 和 (11.17 ± 3.99) pg/ml, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($F = 377.152, P = 0.000$)。进一步两两比较结果: 轻症组、中度重症组、重症组血清高于正常对照组 ($P < 0.05$); 中度重症组、重症组血清高于轻症组 ($P < 0.05$); 重症组高于中度重症组 ($P < 0.05$)。

2.2 各组淀粉酶、CRP、PCT、APACHE II 评分比较

正常对照组、轻症组、中度重症组、重症组血清淀粉酶、CRP、PCT 水平比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。进一步两两比较结果: 轻症组、中度重症组、重症组高于正常对照组 ($P < 0.05$); 中度重症组、重症组高于轻症组 ($P < 0.05$); 重症组高于中度重症组 ($P < 0.05$)。见表 1。

轻症组、中度重症组、重症组 APACHE II 评分比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。进一步两两比较结果: 中度重症组、重症组高于轻症组 ($P < 0.05$); 重症组高于中度重症组 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 各组淀粉酶、CRP、PCT、APACHE II 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	淀粉酶/(u/L)	CRP/(mg/L)	PCT/(μg/L)	APACHE II 评分
轻症组	64	414.38 $\pm$ 55.96 ^①	13.28 $\pm$ 2.10 ^①	0.83 $\pm$ 0.09 ^①	10.82 $\pm$ 2.61 ^①
中度重症组	61	643.28 $\pm$ 81.45 ^{①②}	36.26 $\pm$ 5.07 ^{①②}	3.21 $\pm$ 0.47 ^{①②}	18.95 $\pm$ 2.63 ^{①②}
重症组	35	1 094.92 $\pm$ 156.80 ^{①②③}	73.05 $\pm$ 9.64 ^{①②③}	5.70 $\pm$ 0.82 ^{①②③}	25.72 $\pm$ 4.12 ^{①②③}
正常对照组	110	102.36 $\pm$ 11.88	3.63 $\pm$ 0.97	0.33 $\pm$ 0.07	—
<i>F</i> 值		1 843.067	2 539.855	2 270.436	294.518
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000

注: ①与正常对照组比较, $P < 0.05$; ②与轻症组比较, $P < 0.05$; ③与中度重症组比较, $P < 0.05$ 。

2.3 相关性分析

Pearson 相关性分析发现, 急性胰腺炎患者血清 FGF-21 水平与淀粉酶、CRP、PCT、APACHE II 评分均呈正相关 ($r = 0.673, 0.701, 0.599$ 和 $0.637, P = 0.019, 0.014, 0.023$ 和 0.016)。

2.4 重症组不同预后患者的血清指标及 APACHE II 评分比较

重症患者中, 存活组与死亡组患者血清 FGF-21、

淀粉酶、CRP、PCT 及 APACHE II 评分比较, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 存活组低于死亡组。见表 2。

2.5 FGF-21 对重症患者预后的预测价值

FGF-21 预测重症患者 90 d 内死亡的曲线下面积为 0.792 (95% CI: 0.635, 0.948); 依据约登指数最大值 (0.399) 选取最佳截点为 9.35 pg/ml, 敏感性为 83.33% (95% CI: 0.794, 0.897)、特异性为 56.52% (95% CI: 0.538, 0.614)。见图 1。

表 2 不同预后重症患者的血清指标及 APACHE II 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FGF-21/(pg/ml)	淀粉酶/(u/L)	CRP/(mg/L)	PCT/(μg/L)	APACHE II 评分
存活组	23	9.67 ± 2.76	954.39 ± 124.10	63.29 ± 8.04	4.75 ± 0.58	23.04 ± 3.52
死亡组	12	14.04 ± 4.49	1 364.28 ± 194.73	91.73 ± 12.43	7.53 ± 0.92	30.85 ± 4.26
t 值		15.113	7.605	8.211	10.970	5.798
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

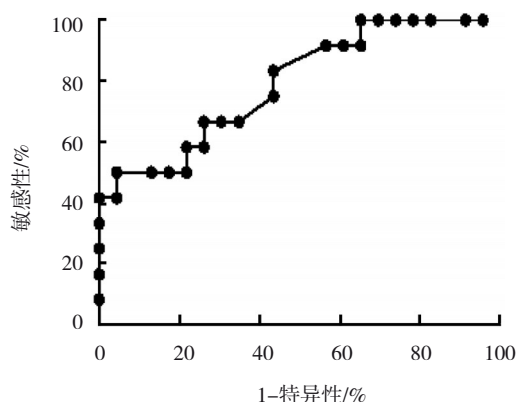


图 1 FGF-21 预测重症患者预后的 ROC 曲线

3 讨论

急性胰腺炎的治疗经过长时间的探索已经趋于完善,患者病死率及并发症发生率均大幅下降,但重症患者的病死率仍达 8%~39%^[10]。急性胰腺炎的早期病情严重程度评估对初始治疗实施、预后优化等十分关键,血清指标具有检测便利、可重复性强等优势,测定其水平是重症疾病病情监测的理想手段,故寻找与急性胰腺炎密切相关的血清因子是目前临床研究的重点。FGF-21 属于成纤维细胞生长因子家族(fibroblast growth factors, FGFs)成员,主要在胰腺β细胞、肝脏等组织中表达,通过辅助因子β-Klotho与FGF受体结合,并发挥相应生物学功能^[11]。目前认为FGF-21可能参与代谢异常性疾病的发生、发展,如陶淑岚等^[12]的研究指出FGF-21与糖脂代谢水平密切相关,可能是诊断多囊卵巢综合征的特异性指标;杨媚等^[13]研究发现FGF-21水平与肥胖相关,可能参与2型糖尿病患者下肢动脉粥样硬化的发生。国内有研究发现碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)可刺激胰腺星状细胞增殖活化,可能在慢性胰腺炎患者的胰腺纤维化发生、发展中扮演重要角色^[14]。FGF-21与bFGF同为FGFs家族成员,其是否也在胰腺炎病情进展中发挥相似作用,目前尚

无明确结论。本研究显示急性胰腺炎患者血清 FGF-21 水平较正常对照组明显上升,且随病情分级增加,血清 FGF-21 水平持续升高,初步推测 FGF-21 合成分泌增加参与急性胰腺炎的病情演进过程。关于 FGF-21 影响急性胰腺炎病情的机制尚不明确,有待后续基础实验研究进一步探索明确。

急性胰腺炎尤其是重症患者,其病变不仅局限于胰腺及其周围,而且与全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)、急性肾功能不全等密切相关。大量研究证实,急性胰腺炎与 SIRS 及其引发的多器官功能障碍综合征直接相关^[15-17]。胰酶异常激活后,急性胰腺炎患者体内白细胞被过度激活,单核巨噬细胞功能增强,释放大量炎症因子并启动 SIRS 过程,除加重胰腺损伤外还可引起周围及远隔器官的功能障碍^[18]。除淀粉酶这一反映急性胰腺炎病情严重程度的常规指标外,CRP、PCT 水平与急性胰腺炎全身炎症反应程度密切相关,CRP 在疾病早期即可出现异常上升,且与病情严重程度一致,PCT 属于晚期炎症介质,在严重创伤及感染发生后水平迅速升高。国内研究均明确了 CRP、PCT 在胰腺炎病情预测方面的价值^[19-20]。本研究结果显示,急性胰腺炎患者随病情加重,血清淀粉酶、CRP、PCT 水平持续升高,与既往研究结果^[21-22]吻合。相关性分析证实 FGF-21 与淀粉酶、CRP、PCT 水平呈正相关,推测 FGF-21 水平可间接反映急性胰腺炎患者的炎症反应程度,或者通过调节机体炎症反应而促进疾病进展。

目前,APACHE II 评分在临床重症监护室中广泛应用,国内研究均证实其在急性胰腺炎病情的监测及评估方面的重要意义^[23]。本研究结果显示,随急性胰腺炎患者病情加重,APACHE II 评分值持续增加,且相关性分析结果表明急性胰腺炎患者血清 FGF-21 水平与 APACHE II 评分值呈正相关,再次明确 FGF-21 水平对急性胰腺炎患者病情严重

程度的指向性作用。最后,本研究还对重症组患者90 d病死情况进行随访,评价重症患者的预后。存活者患者血清FGF-21、淀粉酶、CRP、PCT水平及APACHE II评分均较死亡组降低,且进一步通过ROC曲线分析FGF-21对病死的预测价值,结果显示:FGF-21预测重症患者90 d内死亡的敏感性为83.33%、特异性为56.52%,提示FGF-21对重症患者死亡具有一定预测价值。

综上所述,急性胰腺炎患者血清FGF-21水平异常升高,且与患者的病情密切相关,可能在预测重症患者病死率方面具有一定价值。本研究由于纳入病例数有限,数据可能存在一定偏倚,有待后续大样本临床研究进一步验证。

参考文献:

- [1] SCHÄFER C. Acute pancreatitis-diagnosis and treatment[J]. MMW Fortschr Med, 2019, 161(19): 53-55.
- [2] TANOĞLU A, DÜZENLİ T. Neutrophil-to-lymphocyte ratio alone may not be a true indicator of the severity of acute pancreatitis[J]. Turk J Gastroenterol, 2019, 30(10): 937.
- [3] CHO S K, HUH J H, YOO J S, et al. HOMA-estimated insulin resistance as an independent prognostic factor in patients with acute pancreatitis[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 14894.
- [4] 蔡兆辉,左爽,李海山,等. BISAP和CTSI评分变化用于判断急性胰腺炎患者病情严重程度的临床价值[J]. 解放军预防医学杂志, 2019, 37(2): 90-92.
- [5] 史雨晨,柳景华. 成纤维细胞生长因子21与急性冠状动脉综合征关系的研究进展[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2019, 27(1): 52-54.
- [6] SHENOY V K, BEAVER K M, FISHER F M, et al. Elevated serum fibroblast growth factor 21 in humans with acute pancreatitis[J]. PLoS One, 2016, 11(11): e0164351.
- [7] 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(2013年,上海)[J]. 中华消化杂志, 2013, 33(4): 217-222.
- [8] 中国医师协会胰腺病学专业委员会. 中国急性胰腺炎多学科(MDT)诊治共识意见(草案)[J]. 中华胰腺病杂志, 2015, 15(4): 217-224.
- [9] 程哲,杨远舰,景晓刚,等. 肝素结合蛋白、降钙素原分别联合APACHE II评分对呼吸机相关性肺炎的诊断价值[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(22): 1698-1702.
- [10] 唐德胜,王刚. 重症急性胰腺炎的微创治疗[J]. 腹腔镜外科杂志, 2019, 24(9): 657-660.
- [11] XIE T, SO W Y, LI X Y, et al. Fibroblast growth factor 21 protects against lipotoxicity-induced pancreatic β -cell dysfunction via regulation of AMPK signaling and lipid metabolism[J]. Clin Sci (Lond), 2019, 133(19): 2029-2044.
- [12] 陶淑岚,毛俊军. 血清成纤维细胞生长因子-21与多囊卵巢综合征患者糖脂代谢指标的相关性[J]. 医疗装备, 2019, 32(17): 34-35.
- [13] 杨媚,李小兰,张兴渝,等. 2型糖尿病患者血清成纤维细胞生长因子-21水平与下肢动脉粥样硬化的相关性研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2016, 24(8): 701-704.
- [14] 徐岷,王国乙,李萍,等. 碱性成纤维细胞生长因子对胰腺星状细胞增殖的影响[J]. 江苏医药, 2014, 40(11): 1256-1259.
- [15] NAUKA P C, WEINSTEIN T A, DOLINGER M T, et al. Validation of lipase and systemic inflammatory response syndrome as prognostic indicators in pediatric acute pancreatitis: a retrospective analysis[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2019, 68(3): 389-393.
- [16] ZHENG W, ZHANG L, LONG G, et al. Amalgamation of systemic inflammatory response syndrome score with C-reactive protein level in evaluating acute pancreatitis severity in children[J]. Scand J Gastroenterol, 2018, 53(6): 755-759.
- [17] JOHN B J, SAMBANDAM S, GARG P, et al. Persistent systemic inflammatory response syndrome predicts the need for tertiary care in acute pancreatitis[J]. Acta Gastroenterol Belg, 2017, 80(3): 377-380.
- [18] LIPINIŃSKI M, RYDZEWSKA G. Immature granulocytes predict severe acute pancreatitis independently of systemic inflammatory response syndrome[J]. Prz Gastroenterol, 2017, 12(2): 140-144.
- [19] 陈方莹,柏小寅,吴东. 预测急性胰腺炎严重程度的评分系统及生物标志物[J]. 中华内科杂志, 2019, 58(8): 615-619.
- [20] 余水泉,施迎春. 急性胰腺炎患者PCT、ALB、AMY及CRP水平检测的临床价值[J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 26(2): 234-237.
- [21] ISMAIL O Z, BHAYANA V. Lipase or amylase for the diagnosis of acute pancreatitis[J]. Clin Biochem, 2017, 50(18): 1275-1280.
- [22] 徐宇玫,王晓枫,马海峰,等. 血清PCT联合CRP检测对急性胰腺炎病情评估的价值[J]. 现代实用医学, 2019, 31(4): 557-559.
- [23] 叶丹,张川,乐涛,等. 血液灌流联合CVVH对HLSAP患者TG和炎症因子及APACHE II评分的影响[J]. 贵州医科大学学报, 2019, 44(8): 987-992.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 成群,吴佳妮,孙建鹰,等. 急性胰腺炎患者血清成纤维细胞生长因子-21水平及其对患者死亡风险的预测价值[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(24): 37-41.

Cite this article as: CHENG Q, WU J N, SUN J Y, et al. The level of serum FGF-21 in patients with acute pancreatitis and its predictive value for the risk of death[J]. China Journal of Modern Medicine, 2021, 31(24): 37-41.