

• 论著 •

急性胰腺炎患者血清 TSP-1 和 IL-1Ra 水平与器官功能衰竭的相关性

许 旭 杨丹丹 李全福

【摘要】 目的 探究急性胰腺炎 (AP) 患者血清血小板反应蛋白 -1 (TSP-1)、IL-1 受体拮抗剂 (IL-1Ra) 水平与器官功能衰竭的相关性。**方法** 选择 2021 年 10 月至 2023 年 10 月保定市第二医院收治的 165 例 AP 患者作为研究对象 (设为 AP 组), 根据患者是否发生持续性器官功能衰竭 (POF), 将其分为非 POF 组 ($n=125$) 和 POF 组 ($n=40$)。另选择同期该院体检中心的 150 名健康体检者设为对照组。采用 ELISA 法检测血清 TSP-1、IL-1Ra 水平。采用多因素 logistic 回归模型分析 AP 患者发生 POF 的影响因素。采用 ROC 曲线分析血清 TSP-1、IL-1Ra 水平对 AP 患者发生 POF 的预测价值。**结果** 与对照组相比, AP 组的血清 TSP-1、IL-1Ra 水平均显著升高 (P 均 <0.05)。POF 组的急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分, 以及 C 反应蛋白 (CRP)、IL-6、血钙、血脂肪酶、TSP-1 和 IL-1Ra 水平均显著高于非 POF 组, 差异均有统计学意义 (P 均 <0.05)。多因素 logistic 回归模型分析结果显示, CRP、APACHE II 评分、TSP-1 和 IL-1Ra 均是 AP 患者发生 POF 的独立危险因素 (P 均 <0.05)。血清 TSP-1、IL-1Ra 单独检测及联合检测预测 AP 患者发生 POF 的 ROC 曲线下面积 (AUC) 分别为 0.800、0.801 和 0.902, 提示联合检测的预测效能分别高于单独检测 (P 均 <0.05)。**结论** AP 患者的血清 TSP-1、IL-1Ra 水平均较高, 且均与 POF 的发生密切相关。血清 TSP-1、IL-1Ra 均有望作为 AP 诊断及预测患者发生 POF 的生物标志物。

【关键词】 急性胰腺炎; 血小板反应蛋白 -1; IL-1 受体拮抗剂; 器官功能衰竭

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-534X. 2024. 06. 010

Correlation between serum levels of TSP-1, IL-1Ra, and organ failure in patients with acute pancreatitis XU Xu, LI Quanfu. Department of Hepatobiliary Surgery, No. 2 Hospital of Baoding, Baoding 071051, China; YANG Dandan. Department of Stomatology, No. 2 Hospital of Baoding, Baoding 071051, China

【Abstract】 Objective This paper intends to investigate the correlation between serum levels of thrombospondin-1 (TSP-1), interleukin-1 receptor antagonist (IL-1Ra), and organ failure in patients with acute pancreatitis (AP). **Methods** A total of 165 patients with AP admitted to the No. 2 Hospital of Baoding from October 2021 to October 2023, were assigned to the observation group (AP group). Based on the presence of persistent organ failure (POF), patients were divided into the non-POF group (125 cases) and the POF group (40 cases). Additionally, 150 healthy individuals who underwent physical examinations at the hospital were assigned to the control group. ELISA was applied to detect serum TSP-1 and IL-1Ra levels. Multivariate logistic regression was used to analyze the factors influencing POF in AP patients. ROC curve analysis was conducted to analyze the predictive value of serum TSP-1 and IL-1Ra for the occurrence of POF in AP patients. **Results** Compared with the control group, the levels of TSP-1 and IL-1Ra in the AP

基金项目: 河北省创新能力提升计划后补助项目 (205A7705H)

作者单位: 071051 保定市第二医院肝胆外科 (许旭、李全福), 口腔科 (杨丹丹)

group are significantly higher ($P < 0.05$). The APACHEII score and the levels of CRP, IL-6, blood calcium, lipase, TSP-1, and IL-1Ra in the POF group are significantly higher than those in the non-POF group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis shows that CRP, APACHEII score, TSP-1, and IL-1Ra are independent risk factors for the occurrence of POF in AP patients ($P < 0.05$). The area under the ROC curve (AUC) for predicting POF based on serum TSP-1 and IL-1Ra alone and in combination are 0.800, 0.801, and 0.902, respectively, indicating that the combined detection both biomarkers has higher predictive efficacy than either detection alone ($P < 0.05$). **Conclusions** Serum levels of TSP-1 and IL-1Ra in AP patients are elevated and are closely related to the occurrence of POF. Serum TSP-1 and IL-1Ra are expected to be biomarkers for the diagnosis and prediction of POF in AP patients.

【Keywords】 Acute pancreatitis; Thrombospondin-1; Interleukin 1 receptor antagonist; Organ failure

据统计, 儿童、孕妇及老年人群的急性胰腺炎 (AP) 发病率和病死率均逐年升高, 其中伴有积液或坏死的中、重度 AP 的发病率较高, 而伴有持续性器官功能衰竭 (POF) 的重度 AP 患者的病死率较高^[1]。研究表明, 胰腺细胞内钙超载、线粒体损伤和炎症反应均与 AP 的发生密切相关, 是目前 AP 的主要治疗靶点^[2]。血小板反应蛋白-1 (TSP-1) 是一种相对分子质量较高的糖基化蛋白, 在健康个体中一般较难检出, 但在机体损伤时 TSP-1 表达显著上调, 且在慢性疾病患者中 TSP-1 呈持续高表达^[3]。顾立志等^[4]的研究发现, TSP-1 在由炎症性疾病引起的感染性休克患者的血浆中呈高表达, 且其与预后不良有关。此外, TSP-1 在机体内可作为转化生长因子- β (TGF- β) 的主要激活因子, 与炎症反应密切相关^[5]。IL-1 受体拮抗剂 (IL-1Ra) 作为一种内源性的 IL-1 抑制剂, 在多种炎症性疾病中表达上调^[6]。目前关于血清 TSP-1、IL-1Ra 在 AP 发生和进展过程中的作用机制尚未完全明确。本文通过探究 AP 患者血清 TSP-1、IL-1Ra 水平与 POF 的相关性, 旨在为 AP 的诊断和预后预测提供参考依据。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

选择 2021 年 10 月至 2023 年 10 月保定市第二医院收治的 165 例 AP 患者作为研究对象 (设为 AP 组), 其中男性 63 例, 女性 102 例, 年龄 30~77 岁, 平均年龄为 (53.79 \pm 13.58) 岁。另选择同期该院体检中心的 150 名健康体检者设为对照组, 其中男性 57 人, 女性 93 人, 年龄 32~80 岁, 平均年龄为 (54.80 \pm 15.11) 岁。2 组在性别 ($\chi^2=0.001$, $P=0.974$)、年龄 ($t=0.625$, $P=0.533$) 方面的差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。纳入标准: (1) AP 患者诊断符合《中国急性胰腺炎诊治指南 (2021)》^[7]

中的 AP 诊断标准; (2) 病程 ≤ 24 h。排除标准: (1) 合并严重全身性感染或恶性肿瘤; (2) 合并自身免疫病或凝血功能异常; (3) 有认知障碍或精神异常。本研究经医院医学伦理委员会审核批准 (2021-035), 患者及家属均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 血清 TSP-1 和 IL-1Ra 水平检测

采用 ELISA 法检测血清 TSP-1、IL-1Ra 水平。采集 AP 组入院次日及对照组体检当日的空腹静脉血 5 mL, 室温下静置 20 min 后, 于 4 $^{\circ}$ C 条件下以 3 000 r/min 离心 10 min, 取上层清液, 置于 -80 $^{\circ}$ C 冰箱中保存待测。应用 TSP-1 和 IL-1Ra 的 ELISA 检测试剂盒 (均购自上海科艾博生物技术有限公司, TSP-1 的货号为 CB16479-Hu, IL-1Ra 的货号为 CB10348-Hu) 分别检测血清 TSP-1、IL-1Ra 水平。

1.2.2 临床资料收集

收集 AP 患者的临床资料, 包括性别、年龄、病程、既往病史 (高血压、糖尿病、高脂血症) 及病因 (胆源性或非胆源性) 等。采用免疫比浊法检测 C 反应蛋白 (CRP) 水平。采用 ELISA 法检测血清 IL-6 水平, 检测试剂盒购自杭州臻优品生物科技有限公司 (货号为 SYP-H0064)。应用 AU5800 型全自动生物化学分析仪 (购自美国贝克曼库尔特有限公司) 检测血钙、血淀粉酶和血脂脂肪酶水平。急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分由年龄评分 (0~6 分)、急性生理学评分 (0~60 分) 及慢性健康状况评分 (2~5 分) 组成, 总分为 3 项评分之和, 评分越高表示 AP 病情越严重^[8]。

1.2.3 临床结局及分组

对所有 AP 患者进行规范治疗, 包括早期液体复苏、抑制胰酶分泌、血液净化等, 有合并症的患者给予对应的药物治疗。根据患者住院期间是否

发生 POF，将 AP 患者分为非 POF 组 ($n=125$) 和 POF 组 ($n=40$)。AP 患者发生 POF 的判断标准：评估患者的心、肾及肺功能，当系统评分 >2 分时，则判断为 POF^[9]。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 25.0 软件对数据进行统计学分析。所有计量资料均符合正态分布，以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，2 组间比较采用独立样本 t 检验。计数资料以例 (%) 表示，组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 logistic 回归模型分析 AP 患者发生 POF 的影响因素。采用 ROC 曲线分析血清 TSP-1、IL-1Ra 水平对 AP 患者发生 POF 的预测价值。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AP 组与对照组的血清 TSP-1 和 IL-1Ra 水平比较

与对照组相比，AP 组的血清 TSP-1、IL-1Ra 水

平均显著升高，差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。见表 1。

表 1 AP 组与对照组的血清 TSP-1 和 IL-1Ra 水平比较

组别	TSP-1/ng·mL ⁻¹	IL-1Ra/pg·mL ⁻¹
对照组 ($n=150$)	11.52 \pm 3.25	127.24 \pm 31.46
AP 组 ($n=165$)	27.38 \pm 7.86	364.58 \pm 105.61
t 值	22.988	26.474
P 值	< 0.001	< 0.001

2.2 影响 AP 患者发生 POF 的单因素分析

POF 组与非 POF 组的性别、年龄、病程、既往病史 (高血压、糖尿病、高脂血症)、病因及血淀粉酶水平差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。POF 组的 APACHE II 评分，以及 CRP、IL-6、血钙、血脂肪酶、TSP-1 和 IL-1Ra 水平均显著高于非 POF 组，差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。见表 2。

表 2 影响 AP 患者发生 POF 的单因素分析

项目	非 POF 组 ($n=125$)	POF 组 ($n=40$)	统计值	P 值
性别 / 例 (%)			$\chi^2=0.010$	0.919
男性	48 (38.40)	15 (37.50)		
女性	77 (61.60)	25 (62.50)		
年龄 / 岁	53.68 \pm 8.15	54.15 \pm 7.92	$t=0.320$	0.750
病程 / h	9.60 \pm 2.16	10.25 \pm 2.34	$t=1.623$	0.106
既往病史 / 例 (%)				
高血压	35 (28.00)	12 (30.00)	$\chi^2=0.060$	0.807
糖尿病	24 (19.20)	8 (20.00)	$\chi^2=0.012$	0.911
高脂血症	34 (27.20)	11 (27.50)	$\chi^2=0.001$	0.970
病因 / 例 (%)			$\chi^2=0.284$	0.594
胆源性	69 (55.20)	24 (60.00)		
非胆源性	56 (44.80)	16 (40.00)		
CRP/mg·L ⁻¹	71.76 \pm 8.59	84.54 \pm 8.67	$t=8.172$	< 0.001
IL-6/ng·L ⁻¹	15.71 \pm 2.65	17.04 \pm 3.46	$t=2.556$	0.012
血钙 / mmol·L ⁻¹	1.87 \pm 0.21	1.98 \pm 0.24	$t=2.783$	0.006
血淀粉酶 / U·L ⁻¹	389.57 \pm 45.29	405.63 \pm 52.16	$t=1.880$	0.062
血脂肪酶 / U·L ⁻¹	508.61 \pm 62.14	549.84 \pm 70.82	$t=3.528$	0.001
APACHE II 评分 / 分	8.24 \pm 2.15	11.50 \pm 3.02	$t=7.517$	< 0.001
TSP-1/ng·mL ⁻¹	26.16 \pm 3.14	31.19 \pm 4.52	$t=7.867$	< 0.001
IL-1Ra/pg·mL ⁻¹	350.24 \pm 41.15	409.39 \pm 49.56	$t=7.518$	< 0.001

2.3 影响 AP 患者发生 POF 的多因素 logistic 回归模型分析

以 AP 患者是否发生 POF (否 = 0, 是 = 1) 作为因变量，以表 2 中差异具有统计学意义的项目，包括 CRP、IL-6、血钙、血脂肪酶、APACHE II 评

分、TSP-1 和 IL-1Ra (均为实测值) 作为自变量，纳入多因素 logistic 回归模型，分析结果显示 CRP、APACHE II 评分、TSP-1 和 IL-1Ra 均是 AP 患者发生 POF 的独立危险因素 (P 均 < 0.05)。见表 3。

表 3 影响 AP 患者发生 POF 的多因素 logistic 回归模型分析

项目	β 值	标准误	Wald χ^2 值	OR 值	95%CI	P 值
CRP	0.896	0.305	8.624	2.449	1.347~4.453	0.003
IL-6	0.501	0.312	2.582	1.651	0.896~3.043	0.108
血钙	0.584	0.301	3.770	1.794	0.995~3.236	0.052
血脂肪酶	0.462	0.361	1.641	1.588	0.783~3.222	0.200
APACHE II 评分	1.250	0.483	6.703	3.492	1.355~9.000	0.010
TSP-1	1.007	0.355	8.050	2.738	1.365~5.491	0.005
IL-1Ra	0.931	0.346	7.234	2.636	1.287~4.997	0.007

2.4 血清 TSP-1 和 IL-1Ra 对 AP 患者发生 POF 的预测价值

以血清 TSP-1、IL-1Ra 单独检测及联合检测的预测概率值作为检验变量,以 AP 患者是否发生 POF (否=0,是=1)作为状态变量,绘制 ROC 曲线,

结果显示血清 TSP-1、IL-1Ra 单独检测及联合检测预测 AP 患者发生 POF 的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.800、0.801 和 0.902,提示联合检测的预测效能分别高于单独检测 (P 均 <0.05)。见表 4 和图 1。

表 4 血清 TSP-1 和 IL-1Ra 对 AP 患者发生 POF 的预测效能分析

项目	敏感度 /%	特异度 /%	最佳截断值	AUC	95%CI
TSP-1	62.50	85.60	28.49 ng/mL	0.800	0.730~0.858
IL-1Ra	67.50	84.80	382.86 pg/mL	0.801	0.732~0.859
联合检测	87.50	79.20	—	0.902	0.846~0.943

注:“—”表示无数据

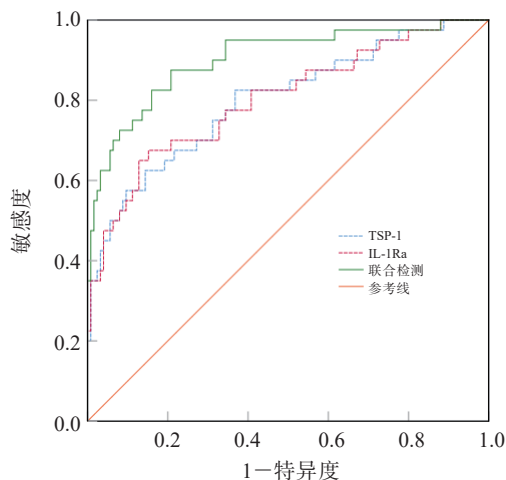


图 1 血清 TSP-1 和 IL-1Ra 预测 AP 患者发生 POF 的 ROC 曲线

3 讨论

AP 是一种常见的消化系统疾病,患者可能伴有局部或全身并发症^[10]。依据胰腺内部、周围局部损伤程度和对远端器官的系统性损伤程度,可将 AP 分为轻度、中度和重度,其中轻度 AP 患者一般未发生严重的局部或全身并发症,而重度 AP 患者 (约占 20%) 的全身性损伤表现为 POF^[11]。重度 AP 患者在疾病早期炎症因子大量释放,可能会导致全身炎症反应综合征和多器官功能障碍综合征,晚期则会出现肠道功能障碍和胰腺坏死^[12]。

因此,探寻与 AP 患者发生 POF 相关的血清学标志物,对于 AP 的诊疗及预后预测至关重要。

TSP-1 是一种相对分子质量为 420 000~450 000 的同源三聚体,也是一种多功能基质细胞蛋白,其参与了心血管疾病、肾脏疾病、组织损伤及炎症性疾病等的发生过程^[13]。TSP-1 可通过与多种信号受体结合,调节血管生成、血小板活化、免疫反应及突触发生等,进而参与维持线粒体稳态、细胞增殖和存活过程^[14]。TSP-1 与膜蛋白 (包括高亲和受体 CD47、脂肪酸转位酶 CD36 和蛋白聚糖等) 相关,通过与这些受体相互作用而发挥促炎或抗炎效果^[15]。Nickel 等^[16]的研究制备了行扩大肝部分切除术 (ePHx) 的猪模型并进行间充质干细胞 (MSC) 移植,发现 MSC 中的可溶性因子通过抑制 TSP-1 蛋白分泌而降低 TGF- β 活性,从而降低 ePHx 术后并发肝功能衰竭的风险。Hou 等^[17]通过靶向降低肾缺血再灌注损伤 (IRI) 小鼠的 TSP-1 水平,从而对 IRI 小鼠的肾功能起到保护作用。任振光^[18]的研究发现, TSP-1 在感染性休克患者血清中表达上调,并且与心脏功能障碍等预后不良事件的发生有关,推测可能是由于机体处于高炎症水平状态,导致 TSP-1 表达上调,进一步加重机体炎症反应,导致免疫功能降低。本研究结果显示, AP 组的血清 TSP-1 水平显著高于对照组,且其与 AP 患者发

生 POF 有关, 这提示 TSP-1 在 AP 患者血清中呈高表达, 且与预后不良有关。Kumar 等^[19]的研究结果显示, TSP-1 能够激活 TGF- β 蛋白, 通过调控炎症反应而参与缺氧诱导的肺动脉高压的发病机制。因此, 本研究推测由于 AP 患者处于高炎症水平状态而促进了 TSP-1 蛋白分泌, 通过相关信号通路加重了炎症反应, 从而进一步促使 POF 发生。

IL-1Ra 与 IL-1 在相同的刺激下合成和释放, 可作为一种减轻炎症反应的代偿机制^[20]。IL-1Ra 与 IL-1 受体结合可抑制 IL-1 的信号转导, 使 IL-1Ra 成为有效的抗炎介质^[21]。Hendrikx 等^[22]的研究结果显示, 非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 患者的血清 IL-1Ra 水平升高, 提示 IL-1Ra 可能可以作为 NASH 的诊断及治疗靶点。研究表明, 新型冠状病毒感染者可能在危重状态时发生 POF 甚至死亡, 而 IL-1Ra 水平升高与呼吸衰竭和急性肾损伤均有较强的相关性^[23]。本研究结果显示, AP 组的血清 IL-1Ra 水平显著高于对照组, 且其与 AP 患者发生 POF 相关, 提示 IL-1Ra 在 AP 患者血清中呈高表达, 且与预后不良有关。Vasseur 等^[24]的研究结果显示, 胰酶被激活后, 促炎因子如 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 和 IL-8 被释放, 通过加重腺泡细胞损伤和增强白细胞募集参与早期损伤, 这些细胞因子通过门静脉进入循环, 从而引发远端器官并发症 (如败血症等)。因此, 本研究推测 AP 患者在促炎因子 TNF- α 、IL-6 等大量分泌的刺激下, 血清 IL-1Ra 发挥抗炎作用, 从而导致 IL-1Ra 水平代偿性升高, 这在一定程度上能够反映 POF 的发生情况。此外, 本研究还发现, TSP-1 和 IL-1Ra 均是 AP 患者发生 POF 的独立危险因素, 且联合检测预测患者发生 POF 的效能较高, 这提示 TSP-1 和 IL-1Ra 均可作为预测 AP 患者发生 POF 的血清学标志物。

综上所述, AP 患者的血清 TSP-1、IL-1Ra 水平均较高, 且均与 POF 的发生密切相关。血清 TSP-1、IL-1Ra 均有望作为 AP 诊断及预测患者发生 POF 的生物标志物。本研究的样本量较小, 可能导致结果存在选择偏倚, 今后拟增大样本量进一步深入研究。

参考文献

- 1 Szatmary P, Grammatikopoulos T, Cai W, et al. Acute pancreatitis: diagnosis and treatment[J]. *Drugs*, 2022, 82(12): 1251-1276.
- 2 王迎芝, 张先进, 杨士彦. 基于 Logistic 回归分析急性胰腺炎并发持续性器官功能衰竭的因素 [J]. *肝胆外科杂志*, 2022, 30(5): 365-369.
- 3 Liu X, Jin J, Liu Y, et al. Targeting TSP-1 decreased periodontitis by attenuating extracellular matrix degradation and alveolar bone destruction[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 96: 107618.
- 4 顾立志, 孙虹, 严专. 血浆组织蛋白酶 S 和血小板反应蛋白 -1 在感染性休克患者预后评估中的价值 [J]. *热带医学杂志*, 2019, 19(11): 1413-1416.
- 5 Matsumura K, Hayashi H, Uemura N, et al. Thrombospondin-1 overexpression stimulates loss of Smad4 and accelerates malignant behavior via TGF- β signal activation in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Transl Oncol*, 2022, 26: 101533.
- 6 罗娟, 闫再宏, 郭文有. NAFLD 患者血清炎症因子、T 细胞亚群水平及意义 [J]. *现代消化及介入诊疗*, 2021, 26(2): 243-246.
- 7 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 中国急性胰腺炎诊治指南 (2021) [J]. *中华消化外科杂志*, 2021, 20(7): 730-739.
- 8 王倬旭, 闵瑞雪, 李秀玲, 等. 血钙联合血清 6 h 乳酸清除率对脓毒症患者病情及预后的评估价值 [J]. *贵州医科大学学报*, 2022, 47(7): 858-862, 868.
- 9 Buter A, Imrie CW, Carter CR, et al. Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis[J]. *Br J Surg*, 2002, 89(3): 298-302.
- 10 Li XY, He C, Zhu Y, et al. Role of gut microbiota on intestinal barrier function in acute pancreatitis[J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(18): 2187-2193.
- 11 Garg PK, Singh VP. Organ failure due to systemic injury in acute pancreatitis[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(7): 2008-2023.
- 12 李歌, 田霞. 血清 hs-CRP PCT RDW 和 NRBC 水平在重症急性胰腺炎患者中的表达水平及意义 [J]. *河北医学*, 2023, 29(5): 762-767.
- 13 Gwag T, Reddy Mooli RG, Li D, et al. Macrophage-derived thrombospondin 1 promotes obesity-associated non-alcoholic fatty liver disease[J]. *JHEP Rep*, 2020, 3(1): 100193.
- 14 Gutierrez LS, Gutierrez J. Thrombospondin 1 in metabolic diseases[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 638536.
- 15 Erdem N, Chen KT, Qi M, et al. Thrombospondin-1, CD47, and SIRP α display cell-specific molecular signatures in human islets and pancreata[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2023, 324(4): E347-E357.
- 16 Nickel S, Vlaic S, Christ M, et al. Mesenchymal stromal cells mitigate liver damage after extended resection in the pig by modulating thrombospondin-1/TGF- β [J]. *NPJ Regen Med*, 2021, 6(1): 84-101.
- 17 Hou Y, Xin Y, Liu S, et al. A biocompatible nanoparticle-based approach to inhibiting renal ischemia reperfusion injury in mice by blocking thrombospondin-1 activity[J]. *Am J Transplant*, 2022, 22(9): 2246-2253.
- 18 任振光. 血清降钙素原凝血酶敏感蛋白 -1 及序贯器官衰竭评分对感染性休克患者预后的临床预测价值分析 [J]. *实用医技杂志*, 2022, 29(6): 605-608.
- 19 Kumar R, Mickael C, Kassa B, et al. Interstitial macrophage-derived thrombospondin-1 contributes to hypoxia-induced pulmonary hypertension[J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(12): 2021-2030.

(下转第 418 页)

缓解期组,这与程成全等^[8]的研究结果相符。分析其原因,可能是 CD 活动期患者的血小板在外周血循环中代谢较快,其平均体积趋于一致,导致 PDW 水平较低。相关性分析结果显示,CD 患者的 PDW 与 CDAI、SES-CD、CRP 均呈负相关,这提示 PDW 与 CD 疾病活动度相关。此外,22 例经药物治疗达到临床缓解后的 CD 活动期患者,其治疗后的 PDW 水平虽高于治疗前,但差异无统计学意义,这可能与本研究的样本量较小有关。

基于上述结果,本研究进一步比较了 PLT、PDW 和 CRP 对 CD 患者临床及内镜下活动度的评估价值。ROC 曲线分析结果显示,PLT、PDW 和 CRP 评估 CD 临床活动度的 AUC 分别为 0.720、0.702 和 0.836,提示 CRP 对 CD 临床活动度的评估价值较高。虽然 CRP 不是 IBD 的特异性监测指标,但有研究表明其可以反映 IBD 患者的炎症反应严重程度,有助于监测患者的临床状态^[9-10]。本研究结果还显示,PLT、PDW 和 CRP 评估 CD 内镜下活动度的 AUC 分别为 0.737、0.747 和 0.610,提示 PDW 对 CD 内镜下活动度的评估价值较高。

综上所述,CD 患者的 PLT、PDW 与 CDAI、SES-CD、CRP 均密切相关。CD 患者的 CRP 对 CD 临床活动度的评估价值较高,而 PDW 对 CD 内镜下活动度的评估价值较高。鉴于本研究为单中心、小样本量的回顾性研究,本研究结论仍需大样本量、多中心的前瞻性研究予以支持。研究表明,CD40/CD40L 血小板复合物参与了 IBD 的进展过程,今后可进一步探究基于该途径的治疗手段,并阐明驱动肠道炎症反应的免疫机制^[11]。目前,生物制剂的应用在 CD 的治疗中发挥着重要作用,通过对血小板活化机制的探究,今后有望觅得新的治疗靶点。

参考文献

- 1 Zitomersky NL, Verhave M, Trenor CC 3rd. Thrombosis and inflammatory bowel disease: a call for improved awareness and prevention[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2011, 17(1): 458-470.
- 2 Matowicka-Karna J. Markers of inflammation, activation of blood platelets and coagulation disorders in inflammatory bowel diseases[J]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*, 2016, 70: 305-312.
- 3 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018 年,北京)[J]. *中华消化杂志*, 2018, 38(5): 292-311.
- 4 姚萍,陈玲,孙健,等. 外周血内 PCT、CRP、ESR、PLT 水平对炎症性肠病的预判价值分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2019, 40(22): 2762-2766.
- 5 张怡,王培学,马晶晶,等. 血清降钙素原评估炎症性肠病活动度 107 例初探[J]. *中华消化杂志*, 2017, 37(4): 232-237.
- 6 倪向飞. 儿童炎症性肠病血小板和凝血指标变化及其与疾病活动度的关系[J]. *养生保健指南*, 2021(7): 28.
- 7 苏仁玉,黄蓓. 静脉输注英夫利昔单抗联合手术治疗克罗恩病肛瘘的疗效及对血小板计数等指标的影响[J]. *血栓与止血学*, 2021, 27(6): 1007-1008.
- 8 程成全,胡志坚. 血小板相关参数对评估炎症性肠病活动性的临床意义[J]. *实验与检验医学*, 2020, 38(2): 248-252.
- 9 Menees SB, Powell C, Kurlander J, et al. A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS[J]. *Am J Gastroenterol*, 2015, 110(3): 444-454.
- 10 Norouzinia M, Chaleshi V, Alizadeh AHM, et al. Biomarkers in inflammatory bowel diseases: insight into diagnosis, prognosis and treatment[J]. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*, 2017, 10(3): 155-167.
- 11 Anka Idrissi D, Senhaji N, Aouiss A, et al. IL-1 and CD40/CD40L platelet complex: elements of induction of Crohn's disease and new therapeutic targets[J]. *Arch Pharm Res*, 2021, 44(1): 117-132.
- 23 Bülow Anderberg S, Luther T, Berglund M, et al. Increased levels of plasma cytokines and correlations to organ failure and 30-day mortality in critically ill Covid-19 patients[J]. *Cytokine*, 2021, 138(1): 155389.
- 24 Vasseur P, Devaure I, Sellier J, et al. High plasma levels of the pro-inflammatory cytokine IL-22 and the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1ra in acute pancreatitis[J]. *Pancreatol*, 2014, 14(6): 465-469.

(收稿日期: 2024-02-26)

(本文编辑: 周骏)

(上接第 402 页)

- 20 Mi J, Liu Z, Pei S, et al. Mendelian randomization study for the roles of IL-18 and IL-1 receptor antagonist in the development of inflammatory bowel disease[J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 110: 109020.
- 21 Tahtinen S, Tong AJ, Himmels P, et al. IL-1 and IL-1ra are key regulators of the inflammatory response to RNA vaccines[J]. *Nat Immunol*, 2022, 23(4): 532-542.
- 22 Hendrikx T, Walenbergh SM, Jeurissen ML, et al. Plasma IL-1 receptor antagonist levels correlate with the development of non-alcoholic steatohepatitis[J]. *Biomark Med*, 2015, 9(12): 1301-1309.

(收稿日期: 2023-12-15)

(本文编辑: 周骏)