

# 血清可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白在预测急性胰腺炎严重程度及预后中的临床意义\*

贯芳<sup>1</sup> 丁锦<sup>2</sup> 王宇彤<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:探讨血清炎症标志物可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白(sST2)与急性胰腺炎(AP)严重程度及预后的关系。方法:选取 2018 年 1 月—2020 年 11 月在首都医科大学附属北京世纪坛医院诊治的 203 例 AP 患者(AP 组),根据改良的 Marshall 评分进行器官功能衰竭评估,按 AP 严重程度分为轻度 AP(MAP 组)、中度 AP(MSAP 组)和重度 AP(SAP 组)。另选取 100 例我院健康体检者作为对照组。采用酶联免疫吸附法检测入院时、入院 48 h 后和缓解期(出院前 24 h)血清 sST2 水平。结果:与对照组相比,AP 患者血清干扰素(IFN- $\gamma$ )、白细胞介素-2(IL-2)、IL-4、IL-13、IL-33、sST2 水平均升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。然而只有血清 sST2 水平与疾病严重程度呈正相关( $P < 0.05$ )。入院时血清 sST2 水平预测 SAP 的受试者工作特征曲线下面积为 0.940 (95%CI:0.904~0.976)。血清 sST2 水平和急性生理与慢性健康评分 II (APACHE II)、全身炎症反应综合征评分呈正相关( $P < 0.001$ )。经单因素和多因素 logistic 回归分析,入院时血清 sST2 $>526.0$  pg/mL 是预测患者院内死亡的独立危险因素( $P < 0.05$ )。对于幸存的 AP 患者,与入院时相比,入院 48 h、缓解期时血清 sST2 水平逐渐降低( $P < 0.001$ )。结论:血清 sST2 有可能成为 AP 诊断和监测疾病严重程度的候选生物标志物,同时也是患者院内死亡的独立预测因子。

**[关键词]** 急性胰腺炎;可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白;严重程度;预后

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2022.09.004

[中图分类号] R576 [文献标志码] A

## Clinical value of serum inflammatory marker ST2 in predicting the severity and prognosis of acute pancreatitis

GUAN Fang<sup>1</sup> DING Jin<sup>2</sup> WANG Yutong<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Department of Gastroenterology, Beijing Shijitan Hospital Affiliated to Capital Medical University Haidian, Beijing, 100038, China; <sup>2</sup>Department of Emergency, Beijing Shijitan Hospital Affiliated to Capital Medical University)

Corresponding author: GUAN Fang, E-mail: guanfang@bjsjth.cn

**Abstract Objective:** To investigate the relationship between serum inflammatory marker soluble growth stimulation expression gene 2 protein(sST2) and severity and prognosis of acute pancreatitis(AP). **Methods:** A total of 203 patients with AP treated in our hospital from January 2018 to November 2020 were selected. According to the improved Marshall score, they were divided into mild AP(MAP) group, moderate AP(MSAP) group and severe AP(SAP) group. A healthy control group of 100 patients were selected from local hospital staff. Serum sST2 levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay at admission, 48 hours after admission and in remission(24 hours before discharge). **Results:** Compared with healthy control group, serum levels of interferon- $\gamma$ , interleukin-2(IL-2), IL-4, IL-13, IL-33 and sST2 were increased in AP patients( $P < 0.05$ ). However, only serum sST2 levels were positively correlated with disease severity( $P < 0.05$ ). The area under the receiver operating characteristic curve for predicting SAP by serum sST2 level at admission was 0.940 (95% CI: 0.904—0.976). There was positive correlation between serum sST2 level and acute physiology and chronic health score II, systemic inflammatory response syndrome score( $P < 0.001$ ). Univariate and multivariate logistic regression analysis showed that admission serum ST2 $>526.0$  pg/mL was an independent risk factor for predicting in-hospital death( $P < 0.05$ ). For the surviving AP patients, the level of serum sST2 decreased gradually at 48 hours of admission and remission compared with that at admission( $P < 0.001$ ). **Conclusion:** sST2 may be a candidate biomarker for AP diagnosis and monitoring of disease severity, and it is also an independent predictor of in-hospital

\*基金项目:北京市海淀区卫生健康发展科研培育计划(No:204106012)

<sup>1</sup>首都医科大学附属北京世纪坛医院消化内科(北京,100038)

<sup>2</sup>首都医科大学附属北京世纪坛医院急诊科

通信作者:贯芳,E-mail:guanfang@bjsjth.cn

death.

**Key words** acute pancreatitis; soluble growth stimulation expressed gene 2 protein; severity; prognosis

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是一种严重但可逆的胰腺组织炎症过程,可发展为全身炎症反应综合征,病死率达30%,其临床严重程度与预后有关<sup>[1-2]</sup>。由于潜在的致死性恶化,通过辅助生化指标实现精确诊断和损伤严重程度的危险分层至关重要<sup>[3]</sup>。生长刺激表达基因2蛋白(growth stimulation expressed gene 2 protein, ST2)是白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)受体家族的成员,具有跨膜(ST2L)和可溶性(sST2)亚型<sup>[4]</sup>。sST2作为一种在循环中释放的可溶性受体,通过结合IL-33发挥诱饵受体的作用,通过抑制ST2L的信号转导,参与对IL-33/ST2L轴激活的平衡/反应<sup>[5]</sup>。在临床研究中,sST2被认为是监测心力衰竭<sup>[6]</sup>、肾损伤<sup>[7]</sup>、肺部疾病<sup>[8]</sup>等预后的重要标志物<sup>[9-10]</sup>。基于sST2在以炎症和纤维化为特征的疾病中的重要作用,我们检测了血清sST2水平在AP患者中的变化情况以及与全身炎症的关系,以确定该参数是否与疾病活动相关。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

纳入2018年1月—2020年11月在我院急诊科或消化内科就诊的203例AP患者(AP组),其中男119例,女84例;中位年龄69岁。另选取健康体检者100例作为对照组,男57例,女43例;中位年龄65岁;无任何主诉症状或肿瘤、肾脏、肝脏、代谢、内分泌疾病史;与AP患者年龄、性别构成相匹配,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。本研究根据赫尔辛基宣言进行,并经当地医学机构伦理委员会批准(No:2016108)。在参与研究之前,所有研究参与者均已签署知情同意书。

AP诊断是根据严重腹痛、呕吐和血清淀粉酶/脂肪酶浓度升高(超过正常上限的3倍)或特征性影像学成像确定的,与《中国急性胰腺炎诊治指南(2021年)》的诊断标准一致<sup>[11]</sup>。患者均为入组前24 h内发病,对每例患者进行临床随访,直至所有患者出院。缓解期的定义为症状消失、胰酶水平正常和开始口服营养。排除标准:存在急性或慢性炎症性疾病、外周血管疾病、肿瘤状况、肾脏和肝脏疾病或之前诊断为慢性胰腺炎,或使用非甾体抗炎和抗凝药物。

### 1.2 血清sST2及其他炎症因子水平测定

在入院时(基线值)、入院48 h和出院前24 h(缓解期),在不使用任何抗凝剂的情况下,采集空腹静脉血样。取样后2 h内通过离心(3000 r/min,

持续15 min)将血清与细胞成分分离。分析前,血清样本被储存在 $-80^{\circ}\text{C}$ 。采用酶联免疫吸附测定试剂盒检测血清sST2、干扰素(interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )、IL-2、IL-4、IL-13、IL-33、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平,试剂盒均购自深圳海思安生物技术有限公司。实验室技术人员对患者的基线数据和AP严重程度不知情。

### 1.3 疾病严重程度评估

计算入院24 h的急性生理与慢性健康评分II(acute physiology and chronic health evaluation-II, APACHE-II)、全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)评分。根据改良的Marshall评分进行器官功能衰竭评估,按AP严重程度将203例患者分为3组:轻度AP(mild acute pancreatitis, MAP)组,未表现出任何器官衰竭或局部并发症的患者;中度AP(moderately severe acute pancreatitis, MSAP)组,器官衰竭持续时间少于48 h、局部并发症(坏死、急性坏死聚集和封闭性胰腺坏死)和(或)合并症恶化的患者;重度AP(severe acute pancreatitis, SAP)组:持续性器官衰竭超过48 h和 $\geq 1$ 个局部并发症的患者。

### 1.4 统计学方法

使用SPSS 26.0软件进行统计学数据分析,正态分布的连续变量以 $\bar{X} \pm S$ 的形式表示,进行单因素方差分析和两两LSD- $t$ 检验。二分类变量以率(频率)表示和 $\chi^2$ 检验。偏态分布数据以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,并使用Kruskal-Wallis和事后Mann-Whitney  $U$ 分析。使用Spearman法和多元线性回归分析评估指标间的相关性。采用二元logistic回归和受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析血清sST2与AP严重程度和预后的关系。所有检验均为双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 AP组和对照组血清炎症因子水平比较

与对照组相比,AP组患者血清IFN- $\gamma$ 、IL-2、IL-4、IL-13、IL-33、sST2水平均升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表1。

### 2.2 AP组患者一般资料及临床病理特征

根据改良的Marshall评分,AP组203例患者分为MAP组117例,MSAP组62例,SAP组24例。3组AP患者一般资料及临床病理特征比较见表2。

表 1 AP 组和对照组血清炎症因子水平比较

| 血清炎症因子        |                       |                       | pg/mL, $M(P_{25}, P_{75})$ |        |
|---------------|-----------------------|-----------------------|----------------------------|--------|
|               | 对照组(100 例)            | AP 组(203 例)           | Z                          | P      |
| IFN- $\gamma$ | 0.75(0.27, 1.41)      | 1.50(0.90, 2.20)      | -2.895                     | 0.017  |
| IL-2          | 0.71(0.46, 1.39)      | 1.07(0.70, 1.68)      | -2.491                     | 0.038  |
| IL-4          | 0.42(0.23, 1.24)      | 0.99(0.43, 2.42)      | -3.158                     | 0.005  |
| IL-13         | 0.30(0.09, 0.75)      | 0.87(0.69, 1.18)      | -3.251                     | 0.001  |
| IL-33         | 1.85(0.67, 4.33)      | 7.34(5.71, 9.85)      | -5.179                     | <0.001 |
| sST2          | 117.85(68.91, 189.65) | 526.0(374.45, 700.85) | -8.923                     | <0.001 |

表 2 AP 患者一般资料及临床病理特征比较

| 特征   |                              |                              |                                    | 例(%), $M(P_{25}, P_{75})$ |        |
|--|------------------------------|------------------------------|------------------------------------|---------------------------|--------|
|  | MAP 组(117 例)                 | MSAP 组(62 例)                 | SAP 组(24 例)                        | $\chi^2/F$                | P      |
| 年龄/岁   | 77.00(66.25, 85.25)          | 73.00(52.75, 81.25)          | 64.00(46.00, 78.00)                | 0.790                     | 0.674  |
| 男性   | 70(59.8)                     | 39(62.9)                     | 14(58.3)                           | 0.219                     | 0.897  |
| BMI  | 22.68 $\pm$ 4.30             | 22.76 $\pm$ 3.89             | 23.83 $\pm$ 4.15                   | 0.777                     | 0.461  |
| 病因学  |                              |                              |                                    | 10.227                    | 0.596  |
| 胆结石  | 48(41.0)                     | 20(32.2)                     | 7(29.1)                            |                           |        |
| 过度饮酒   | 22(18.8)                     | 16(25.8)                     | 7(29.1)                            |                           |        |
| 特发性  | 36(30.7)                     | 21(33.8)                     | 8(33.3)                            |                           |        |
| 药源性  | 1(0.8)                       | 1(1.6)                       | 1(4.1)                             |                           |        |
| 胰肠吻合口狭窄  | 6(5.1)                       | 0                            | 1(4.1)                             |                           |        |
| 癌症   | 1(0.8)                       | 2(3.2)                       | 0                                  |                           |        |
| 其他   | 3(2.5)                       | 2(3.2)                       | 0                                  |                           |        |
| 肝硬化  | 2(1.71)                      | 23(37.1) <sup>1)</sup>       | 12(50.0) <sup>1)</sup>             | 52.481                    | <0.001 |
| 急性胰周积液   | 62(52.9)                     | 31(50.0)                     | 9(37.5)                            | 1.914                     | 0.384  |
| 炎症扩展至直肠膀胱                                      | 13(11.1)                     | 9(14.5)                      | 0                                  | 3.794                     | 0.150  |
| 发病至入院时间/h                                      | 11.50(4.38, 21.88)           | 15.75(5.63, 25.88)           | 7.75(2.63, 22.50)                  | 1.580                     | 0.454  |
| Charlson 合并症指数/分                               | 0.50(0.00, 2.00)             | 1.00(0.00, 2.00)             | 0.00(0.00, 0.75)                   | 3.225                     | 0.199  |
| APACHE II/分                                    | 9.00(6.25, 10.00)            | 9.00(6.25, 13.75)            | 12.00(8.25, 16.50) <sup>1)2)</sup> | 22.585                    | <0.001 |
| SIRS 评分/分                                      | 1.00(0.00, 1.00)             | 1.00(0.00, 2.00)             | 2.50(2.00, 3.00) <sup>1)2)</sup>   | 36.319                    | <0.001 |
| 体温峰值/ $^{\circ}\text{C}$                       | 36.81 $\pm$ 0.83             | 36.97 $\pm$ 0.84             | 36.77 $\pm$ 0.78                   | 0.898                     | 0.409  |
| 脉搏/(次 $\cdot$ min <sup>-1</sup> )              | 85.00(77.25, 98.50)          | 77.00(67.25, 94.75)          | 71.50(61.00, 89.00)                | 4.396                     | 0.111  |
| 收缩压/mmHg                                       | 134.59 $\pm$ 28.06           | 135.66 $\pm$ 27.44           | 133.79 $\pm$ 26.82                 | 0.049                     | 0.952  |
| 白细胞计数/( $\times 10^4 \cdot \mu\text{L}^{-1}$ ) | 11139.32 $\pm$ 4855.80       | 11524.19 $\pm$ 4052.67       | 10737.50 $\pm$ 4915.88             | 0.281                     | 0.755  |
| 血小板计数/( $\times 10^4 \cdot \mu\text{L}^{-1}$ ) | 21.72 $\pm$ 7.64             | 21.41 $\pm$ 4.22             | 22.80 $\pm$ 6.97                   | 0.376                     | 0.687  |
| CRP 峰值/(mg $\cdot$ dL <sup>-1</sup> )          | 0.54(0.22, 3.02)             | 0.98(0.07, 4.61)             | 0.68(0.18, 2.20)                   | 0.094                     | 0.954  |
| 淀粉酶峰值/(U $\cdot$ L <sup>-1</sup> )             | 1296.00<br>(603.50, 1563.75) | 1764.50<br>(748.50, 3129.25) | 1026.50<br>(260.50, 2527.75)       | 0.056                     | 0.972  |
| 乳酸脱氢酶峰值/(U $\cdot$ L <sup>-1</sup> )           | 314.50<br>(244.75, 395.00)   | 305.00<br>(224.75, 447.00)   | 258.00<br>(220.75, 420.25)         | 0.721                     | 0.697  |
| 尿素氮峰值/(mg $\cdot$ dL <sup>-1</sup> )           | 16.35(12.13, 24.18)          | 19.60(13.93, 34.05)          | 14.75(10.85, 19.20)                | 2.515                     | 0.284  |
| 血肌酐峰值/(mg $\cdot$ dL <sup>-1</sup> )           | 0.75(0.55, 0.83)             | 0.88(0.68, 1.91)             | 0.72(0.65, 0.87)                   | 1.112                     | 0.573  |
| 血钙峰值/(mg $\cdot$ dL <sup>-1</sup> )            | 9.23 $\pm$ 0.62              | 9.02 $\pm$ 0.51              | 9.13 $\pm$ 0.32                    | 2.741                     | 0.067  |
| 白蛋白峰值/(g $\cdot$ L <sup>-1</sup> )             | 37.94 $\pm$ 5.45             | 37.92 $\pm$ 5.34             | 41.40 $\pm$ 4.32 <sup>1)2)</sup>   | 12.835                    | <0.001 |
| 总胆红素峰值/( $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) | 1.10(0.83, 2.03)             | 1.85(0.88, 2.58)             | 1.70(1.13, 2.38)                   | 2.981                     | 0.225  |
| 血清炎症因子   |                              |                              |                                    |                           |        |
| IFN- $\gamma$ /(pg $\cdot$ mL <sup>-1</sup> )  | 1.10(0.83, 1.78)             | 1.70(1.13, 2.50)             | 1.75(1.20, 2.38)                   | 2.463                     | 0.292  |
| IL-2/(pg $\cdot$ mL <sup>-1</sup> )            | 1.03(0.53, 1.63)             | 1.14(0.69, 1.57)             | 1.27(0.74, 2.23)                   | 2.230                     | 0.328  |
| IL-4/(pg $\cdot$ mL <sup>-1</sup> )            | 0.82(0.71, 0.97)             | 0.83(0.63, 1.35)             | 0.85(0.16, 3.93)                   | 0.786                     | 0.675  |
| IL-13/(pg $\cdot$ mL <sup>-1</sup> )           | 0.80(0.59, 1.15)             | 0.76(0.58, 1.10)             | 0.86(0.71, 1.19)                   | 0.186                     | 0.911  |
| IL-33/(pg $\cdot$ mL <sup>-1</sup> )           | 6.71(5.60, 7.88)             | 7.78(6.06, 10.03)            | 9.72(6.97, 11.72)                  | 5.654                     | 0.059  |
| sST2/(pg $\cdot$ mL <sup>-1</sup> )            | 492.45<br>(360.68, 602.13)   | 589.85<br>(458.90, 748.08)   | 987.20<br>(761.50, 1355.25)        | 58.855                    | <0.001 |

注:1 mmHg=0.133 kPa。与 MAP 组相比,<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ;与 MSAP 组相比,<sup>2)</sup> $P < 0.05$ 。

SAP 组 APACHE-II 评分、SIRS 评分、ALB 峰值显著高于 MSAP 组和 MAP 组, SAP 组和 MSAP 组患者肝硬化比例高于 MAP 组, 均差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。与 MAP 组相比, MSAP 组 ( $Z = -3.350, P = 0.001$ ) 和 SAP 组 ( $Z = -7.198, P < 0.001$ ) 患者血清 sST2 水平均升高; 与 MASP 组相比, SAP 组患者血清 sST2 水平升高更显著, 差异有统计学意义 ( $Z = -5.550, P < 0.001$ )。

**2.3 ROC 曲线评估入院时血清 sST2 水平对 SAP 的预测价值**

入院时血清 sST2 水平预测 SAP 的 ROC 曲线下面积为 0.940 (95% CI: 0.904 ~ 0.976), 对应截断值为 717.85 pg/mL, 特异度为 85.5%, 灵敏度为 91.7%, 见图 1。

**2.4 入院时血清 sST2 水平与 APACHE II、SIRS 评分系统、发病时间的关系**

入院时 AP 患者 APACHE II 评分和 SIRS 评分分别为 8.0 (5.0, 1.0) 分和 1.0 (0.0, 2.0) 分, 经 Spearman 法分析, 血清 sST2 水平和 APACHE II ( $r_s = 0.467, P < 0.001$ , 图 2a)、SIRS 评分 ( $r_s = 0.296, P < 0.001$ , 图 2b) 呈正相关。进一步校正年龄、性别、体重指数、发病至入院时间后, 经多元线性回归分析, 血清 sST2 水平与 APACHE II ( $\beta = 44.616, t = 11.499, 95\% CI: 36.966 \sim 52.267, P < 0.001$ )、SIRS 评分 ( $\beta = 103.743, t = 5.554, 95\% CI: 66.913 \sim 140.573, P < 0.001$ ) 呈正相关。

**2.5 入院血清 sST2 与院内死亡的关系**

AP 组共有 11 例患者死亡, 死亡患者入院时血清 sST2 水平高于存活者 [1375.30 (1200.90, 1522.20) pg/mL vs. 584.40 (415.10, 680.90) pg/mL,  $Z = -5.452, P < 0.001$ ]。根据 AP 患者入院血清 sST2

水平的中位值和四分位值, 分为  $< 374.45$  pg/mL、 $374.45 \sim 526.0$  pg/mL、 $> 526.0 \sim 700.85$  pg/mL、 $> 700.85$  pg/mL, 经单因素和多因素 logistic 回归分析, 入院血清 sST2  $> 526.0$  pg/mL 是预测患者院内死亡的独立危险因素 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

**2.6 血清 sST2 水平变化**

对于幸存的 AP 患者, 与入院时 [507.15 (364.35, 667.35) pg/mL] 相比, 入院 48 h [472.65 (224.76, 650.73) pg/mL]、缓解期 [238.64 (95.79, 417.82) pg/mL] 时血清 sST2 水平逐渐降低 ( $H = 47.334, P < 0.001$ )。

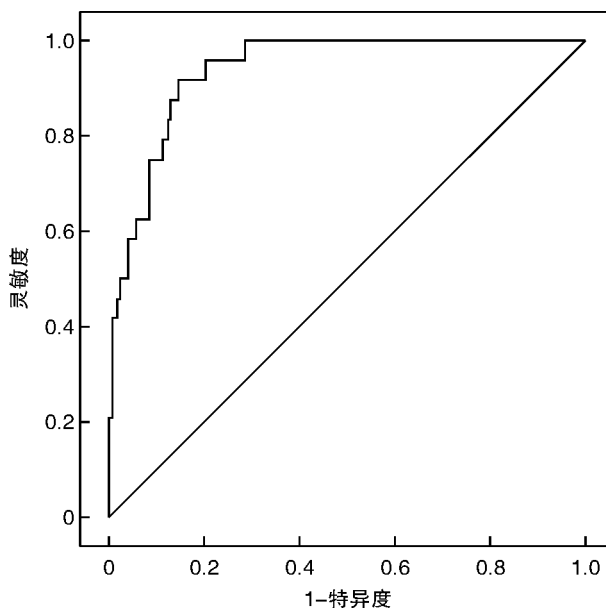


图 1 入院时血清 sST2 水平预测 SAP 进展的 ROC 曲线

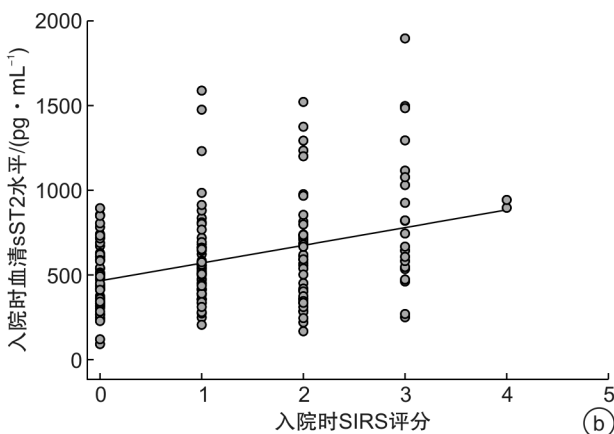
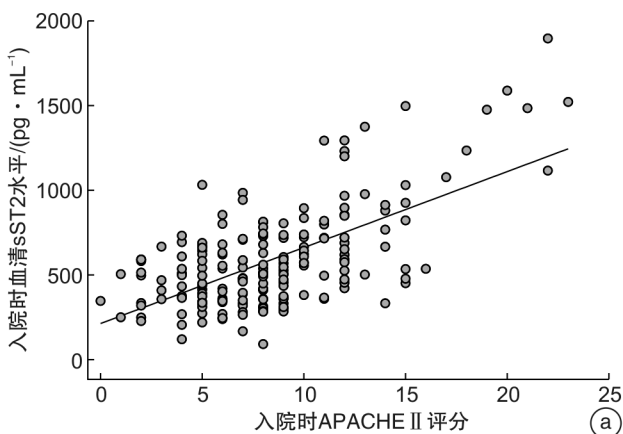


图 2 入院时血清 sST2 水平与疾病严重程度的关系 (a) 与 APACHE II 评分和 SIRS 评分呈正相关 (b)

**3 讨论**

本研究结果表明, AP 患者包括 sST2 和炎症因子在内的多种细胞因子水平显著升高, 然而只有 sST2 水平受疾病初始严重程度的影响, 而且血清 sST2 水平在治疗后有所下降。这表明 sST2 有可能成为 AP

诊断或评估疾病进展有价值的生物标志物。此外入院时血清 sST2 与 APACHE II、SIRS 评分及院内死亡风险有关, 表明早期 sST2 水平升高与 AP 预后恶化相关, 这可能为研究 sST2 在 AP 生理病理学中的作用提供了新的相关证据。

表 3 单因素和多因素 logistic 回归分析入院血清 sST2 与院内死亡的关系

| 血清 sST2/(pg · mL <sup>-1</sup> ) | 模型 1                |        | 模型 2                |        | 模型 3                |        |
|----------------------------------|---------------------|--------|---------------------|--------|---------------------|--------|
|                                  | HR(95%CI)           | P      | HR(95%CI)           | P      | HR(95%CI)           | P      |
| <374.45                          | 1.000               | —      | 1.000               | —      | 1.000               | —      |
| 374.45~526.0                     | 1.514(1.032~3.997)  | 0.019  | 1.019(1.001~3.457)  | 0.033  | 0.917(0.572~3.450)  | 0.413  |
| >526.0~700.85                    | 3.126(1.986~9.286)  | <0.001 | 1.971(1.224~6.850)  | 0.001  | 1.422(1.079~3.564)  | 0.007  |
| >700.85                          | 9.009(4.005~21.014) | <0.001 | 4.375(2.019~11.423) | <0.001 | 4.120(1.753~10.662) | <0.001 |

注:模型 1:单因素分析;模型 2:校正年龄、性别、BMI、Charlson 合并症指数、发病至入院时间;模型 3:在模型 2 的基础上进一步校正体温、SBP、WBC、PLT 以及其他实验室指标。

ST2 的特异性配体是 IL-33,当与 ST2L 结合时,IL-33 可以在各种细胞中产生核信号转导和免疫调节功能<sup>[5]</sup>。IL-33 主要由上皮细胞和内皮细胞产生。在暴露于病原体、应激或损伤引起的坏死后,IL-33 可以向局部免疫细胞发出组织损伤的信号,从而充当危险信号或警报蛋白<sup>[12]</sup>。ST2L 可与 IL-1R 相关蛋白形成异二聚体,广泛存在于肥大细胞、辅助性 T 细胞(Th)2 细胞、树突状细胞、嗜碱性粒细胞和巨噬细胞的膜中<sup>[13]</sup>。IL-33/ST2L 轴的重要作用和作用已在一些炎症和心脏病以及癌症中得到评估和证实<sup>[14-17]</sup>。sST2 作为一种在循环中释放的可溶性受体,通过结合 IL-33 发挥诱饵受体的作用,因此,sST2 通过抑制 ST2L 的信号转导,参与对 IL-33/ST2L 轴激活的平衡/反应。本研究中,我们发现与 MAP 和 MSAP 患者相比,SAP 患者的血清 sST2 水平更高,提示早期升高的 sST2 水平与 AP 的恶化结果相关。

SAP 可导致严重的全身炎症和多器官功能障碍。据报道,内源性危险信号(如组织损伤或坏死)和外源性危险信号(如微生物病原体和内毒素)可增强 sST2 的生成,刺激炎性细胞因子的分泌,从而削弱暴露于危险信号的器官的免疫反应,导致不良后果<sup>[3]</sup>。有研究表明,炎症性疾病患者血清 sST2 水平显著升高,可作为多器官功能障碍综合征(MODS)、心血管事件、心力衰竭、急性低氧性呼吸衰竭和肾衰竭进展的预后生物标志物<sup>[3,6,18-21]</sup>。较高的 sST2 水平可预测严重脓毒症的病死率<sup>[22]</sup>。这些发现与我们的结果一致,表明 sST2 是 AP 期间任何器官衰竭和病死率的预测因子。本研究的主要局限性在于用于分析的样本量有限。此外,基于 AP 的急性炎症性质,如果我们同时测量在 AP 病理过程中起重要作用的其他众所周知的炎症因子,如 IL-6、IL-8、TNF-α,将加强我们的研究。

综上所述,sST2 可作为 AP 诊断和预测疾病严重程度的候选生物标记物,具有较高的特异度和灵敏度。此外,入院时血清 sST2 是 AP 患者院内死亡的独立预测因子,这将有助于检测疾病的存在和严重程度,并提高临床治疗结局。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

[1] 李素青,王利军.老年急性胰腺炎患者血清胆红素和白蛋白与病情严重程度及死亡风险的相关性[J].中国老年学杂志,2021,41(19):4224-4227.

[2] 邓弘扬,魏丰贤,张宇浩,等.新型血清学指标早期预测急性胰腺炎严重程度及预后的研究进展[J].中国免疫学杂志,2021,37(10):1274-1278.

[3] Zhang Y, Cheng B, Wu ZW, et al. Serum soluble suppression of tumorigenicity 2 as a novel inflammatory marker predicts the severity of acute pancreatitis[J]. World J Gastroenterol, 2021, 27(38):6489-6500.

[4] 赵小龙,陈文亮. IL-33/ST2 信号通路在急性胰腺炎及纤维化中的作用[J]. 中国现代普通外科进展, 2019, 22(2):121-125.

[5] Pascual-Figal DA, Bayes-Genis A, Asensio-Lopez MC, et al. The Interleukin-1 Axis and Risk of Death in Patients With Acutely Decompensated Heart Failure[J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 73(9):1016-1025.

[6] Aimo A, Januzzi JL Jr, Bayes-Genis A, et al. Clinical and Prognostic Significance of sST2 in Heart Failure: JACC Review Topic of the Week[J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 74(17):2193-2203.

[7] Homsak E, Ekart R. ST2 as a novel prognostic marker in end-stage renal disease patients on hemodiafiltration[J]. Clin Chim Acta, 2018, 477:105-112.

[8] Shieh JM, Tseng HY, Jung F, et al. Elevation of IL-6 and IL-33 Levels in Serum Associated with Lung Fibrosis and Skeletal Muscle Wasting in a Bleomycin-Induced Lung Injury Mouse Model[J]. Mediators Inflamm, 2019, 2019:7947596.

[9] Billiar IM, Guardado J, Abdul-Malak O, et al. Elevations in Circulating sST2 Levels Are Associated With In-Hospital Mortality and Adverse Clinical Outcomes After Blunt Trauma[J]. J Surg Res, 2019, 244:23-33.

[10] Magro F, Lopes S, Silva M, et al. Soluble human Suppression of Tumorigenicity 2 is associated with endoscopic activity in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis treated with golimumab[J]. Therap Adv Gastroenterol, 2019, 12:1756284819869141.

[11] 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.

- [13] Aston SJ, Ho A, Jary H, et al. Etiology and Risk Factors for Mortality in an Adult Community-acquired Pneumonia Cohort in Malawi[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 200(3):359-369.
- [14] Zhang X, Wang R, Lu J, et al. Effects of different doses of dexmedetomidine on heart rate and blood pressure in intensive care unit patients[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 11(1):360-366.
- [15] Espinoza R, Silva J, Bergmann A, et al. Factors associated with mortality in severe community-acquired pneumonia: A multicenter cohort study[J]. *J Crit Care*, 2019, 50:82-86.
- [16] Jentzer JC, Vallabhajosyula S, Khanna AK, et al. Management of Refractory Vasodilatory Shock[J]. *Chest*, 2018, 154(2):416-426.
- [17] Lei Y, Peng X, Hu Y, et al. The Calcilytic Drug Calhex-231 Ameliorates Vascular Hyporesponsiveness in Traumatic Hemorrhagic Shock by Inhibiting Oxidative Stress and miR-208a-Mediated Mitochondrial Fission[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020:4132785.
- [18] Ruder TL, Donahue KR, Colavecchia AC, et al. Hemodynamic Effects of Dexmedetomidine in Adults With Reduced Ejection Fraction Heart Failure[J]. *J Intensive Care Med*, 2021, 36(8):893-899.
- [19] Morelli A, Sanfilippo F, Arnemann P, et al. The Effect of Propofol and Dexmedetomidine Sedation on Norepinephrine Requirements in Septic Shock Patients: A Crossover Trial[J]. *Crit Care Med*, 2019, 47(2):e89-e95.
- [20] Ferreira J. The Theory is Out There: The Use of ALPHA-2 Agonists in Treatment of Septic Shock[J]. *Shock*, 2018, 49(4):358-363.

(收稿日期:2022-04-18)

(本文编辑:张蓉)

(上接第 630 页)

- [12] 陈文亮, 段俊芳, 白露露, 等. NF- $\kappa$ B、IL-33 及 sST2 在急性胰腺炎合并急性肾损伤中的价值研究[J]. *中国现代普通外科进展*, 2018, 21(10):778-782.
- [13] Mahmutovic Persson I, Menzel M, Ramu S, et al. IL-1 $\beta$  mediates lung neutrophilia and IL-33 expression in a mouse model of viral-induced asthma exacerbation[J]. *Respir Res*, 2018, 19(1):16.
- [14] Kurimoto M, Watanabe T, Kamata K, et al. IL-33 as a Critical Cytokine for Inflammation and Fibrosis in Inflammatory Bowel Diseases and Pancreatitis[J]. *Front Physiol*, 2021, 12:781012.
- [15] Rodriguez-Nicolas A, Martínez-Chamorro A, Jiménez P, et al. TH1 and TH2 Cytokine Profiles as Predictors of Severity in Acute Pancreatitis[J]. *Pancreas*, 2018, 47(4):400-405.
- [16] 隗世波, 刘青云, 钟群琼. IL-33/ST2 信号通路在急性呼吸窘迫综合征患者中的表达变化及意义研究[J]. *临床急诊杂志*, 2019, 20(4):302-306, 311.
- [17] 齐晓瑜, 李敬, 张羽, 等. 可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白和 MHR 及 NLR 在重症心力衰竭中的相关性研究[J]. *临床急诊杂志*, 2022, 23(4):283-288.
- [18] Rezar R, Paar V, Seelmaier C, et al. Soluble suppression of tumorigenicity 2 as outcome predictor after cardiopulmonary resuscitation: an observational prospective study[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):21756.
- [19] Alladina J, Levy SD, Cho JL, et al. Plasma Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 Associates with Ventilator Liberation in Acute Hypoxemic Respiratory Failure[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 203(10):1257-1265.
- [20] Ip C, Luk KS, Yuen VLC, et al. Soluble suppression of tumorigenicity 2 (sST2) for predicting disease severity or mortality outcomes in cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Cardiol*, 2021, 37:100887.
- [21] 张棱, 谷阳. 血浆 SST2 和 NGAL 水平对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者预后的评估价值[J]. *临床急诊杂志*, 2020, 21(9):692-695.
- [22] 孔夏, 张新超. 血清可溶性 ST2 对脓毒症预后的判断价值研究[J]. *中华急诊医学杂志*, 2018, 27(4):394-398.

(收稿日期:2022-03-24)

(本文编辑:张蓉)