

• 综 述 •

血液标志物对预测重症急性胰腺炎继发脓毒症的应用进展*

张白莎¹综述, 汤丽平¹, 罗娜^{2△}审校

(重庆医科大学附属第一医院: 1. 消化内科; 2. 重症医学科, 重庆 400042)

[摘要] 重症急性胰腺炎(SAP)是急性胰腺炎(AP)最严重的类型,是临床常见危重症,随着医疗水平不断提升,SAP早期死亡率明显降低,死亡高峰期主要集中在发病后期,而后期死亡原因主要是胰腺或胰周坏死感染后继发脓毒症,若能早期预测SAP继发脓毒症的风险,则可指导医务人员进行恰当的早期监测和干预,从而改善患者临床结局。该文综述了血液标志物对预测SAP继发脓毒症的应用进展。

[关键词] 重症急性胰腺炎; 脓毒症; 血液标志物; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.12.024 **中图法分类号:**R576

文章编号:1009-5519(2024)12-2094-05 **文献标识码:**A

Application progress of blood markers in prediction of secondary sepsis in severe acute pancreatitis*

ZHANG Baisha¹, TANG Liping¹, LUO Na^{2△}

(1. Department of Gastroenterology; 2. Department of Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400042, China)

[Abstract] Severe acute pancreatitis (SAP) is the most serious type of acute pancreatitis (AP) and a common critical disease in clinic. With the continuous improvement of medical level, the mortality rate in the early stage of SAP has decreased significantly, and the peak of death is mainly concentrated in the later stage of the disease, and the main cause of death in the later stage is secondary sepsis after infection of pancreatic or peripancreatic necrosis. If the risk of secondary sepsis in SAP can be predicted early, it can guide the medical staff to carry out appropriate early monitoring and intervention to improve the clinical outcome of patients. The article reviewed the application progress of blood markers to predict secondary sepsis in SAP.

[Key words] Severe acute pancreatitis; Sepsis; Blood markers; Review

急性胰腺炎(AP)是最常见的需紧急入院的消化系统疾病之一,大多数患者表现为轻症AP,病情通常在1周内缓解。研究发现,约20%AP患者可发展为重症急性胰腺炎(SAP),SAP是该疾病最严重的类型,为常见危重症,具有起病急、病情重、并发症多、病死率高等特点,其病死率可高达15%~30%,同时也给家庭和社会带来了巨大的经济负担^[1-2]。SAP存在2个死亡高峰期:第1个高峰期在发病后的1周内,主要原因是全身炎症反应综合征(SIRS)伴暴发性器官衰竭,后期死亡通常在发病1~2周后,主要是由于胰腺及胰周坏死感染进而继发脓毒症及多器官功能障碍综合征(MODS)^[3]。脓毒症是由于宿主对感染的反应失调引起的危及生命的器官功能障碍^[4],脓毒症是SAP后期严重并发症之一,可进一步导致脓毒性休克和严重MODS^[2]。随着SAP诊治水平的不断提升,以及重症监护室对SAP患者器官功能的支持和维护,SAP患者早期死亡率已经明显下降,但由于对脓毒症的早期识别不足、评估延迟及抗生素耐药的发

展,SAP继发脓毒症的预后仍不令人满意。若不能早期识别和尽早干预可导致SAP患者进一步进展成为脓毒性休克,这也是SAP患者后期死亡的主要原因。本文对预测SAP继发脓毒症血液标志物的应用进展进行综述,旨在为医务人员判断预后、早期干预、制定个性化治疗方案提供临床依据。

1 SAP继发脓毒症的病理机制

大部分SAP患者经过规范治疗可从第1个死亡高峰期(SIRS伴多器官功能衰竭),安稳过渡到第2个死亡高峰期,即感染期,该时期极易发生胰腺或胰周坏死继发其他部位感染,从而导致发生死亡率极高的脓毒症^[5]。而SAP继发脓毒症病理机制尚不明确,可能与肠道菌群易位、炎性介质和细胞因子的作用、凝血功能异常和微循环障碍、免疫抑制、病原体受体及炎性细胞因子的基因多态性有关^[6-10],还需要进一步进行证实。

2 常用血液标志物

2.1 降钙素原(PCT) PCT是生物活性激素降钙素

* 基金项目:重庆市科卫联合医学科研面上项目(2021MSXM044)。

△ 通信作者, E-mail: luona@hospital.cqmu.edu.cn。

的非活性 116 氨基酸前肽,在临床上广泛用于诊断脓毒症并评估其严重程度,且 PCT 也常用于评估 AP 的严重程度和预后。一项前瞻性多中心研究表明,PCT 是评估整个 SAP 病程总体预后的绝佳变量,并发现 PCT 是预测临床相关感染性坏死的可靠手段,尤其与 MODS 有关。而且该系列研究观察到,只有腹腔感染才能导致全身性 PCT 高水平释放,在没有腹腔脓毒性病灶的情况下,其他感染部位(如肺部、尿路等)对 PCT 水平的影响要小得多^[11]。现已有多项研究表明,PCT 可以准确预测 AP 感染性坏死的发展,是其严重程度的极佳预测指标,与无菌性坏死或水肿性胰腺炎患者相比,发生感染性坏死的患者血清 PCT 水平持续升高。一些研究已经证实了 PCT 作为感染、脓毒症和多器官衰竭的早期生化标志物的作用,且与 SAP 和脓毒症、感染性胰腺坏死及 MODS 明显相关^[12]。PCT 有助于识别 SAP 继发脓毒症,是其独立危险因素,并且可以提示脓毒症严重程度和预后。

2.2 C 反应蛋白(CRP) CRP 是一种由肝细胞合成的急性期反应物,通常在感染或者有炎症时升高,是目前最常用于评估 AP 严重程度的生物标志物,价格低廉,且易于测量,通常认为 CRP 超过 150 mg/dL 时是 AP 严重程度的预测指标。一项系统评价和荟萃分析比较了 CRP 和 PCT 对脓毒症诊断的效能,发现 CRP 对于脓毒症的诊断有较好的敏感性,与 PCT 类似^[13],但临床上 CRP 的诊断特异性并不高。另外,2022 年一项纳入了 21 篇文献的荟萃分析研究发现,与单纯的 SAP 患者相比,合并感染性胰腺坏死的 SAP 患者具有更高的 CRP 水平,提出 CRP 是 SAP 患者感染性胰腺坏死的危险因素^[14],并且,在其他学者关于 SAP 继发脓毒症的相关研究中,均发现相比于 SAP 未继发脓毒症患者,继发脓毒症患者 CRP 水平总是升高^[8]。可以合理推测,CRP 有可能是预测 SAP 继发脓毒症的生物标志物。

2.3 乳酸和清蛋白 长期以来,乳酸水平一直被用作液体复苏效果的标志物及脓毒症死亡率的预测指标。现在已有许多学者发现,动脉血乳酸水平的升高与 SAP 患者的不良结局和死亡独立相关,可能作为早期高风险分层指标。一项回顾性研究分析了 329 例 SAP 患者的相关数据,发现早期高乳酸水平患者更容易出现多发性持续性器官衰竭、脓毒性休克、胰腺坏死等并发症^[14]。最近的一项研究也表明,相比于乳酸清除率高的 AP 患者,乳酸清除率低的患者发生持续性多器官衰竭的概率更高,死亡率也更高^[15]。人血清清蛋白也被证明与 AP 严重程度和死亡率明显相关。一项基于大型临床数据库的回顾性分析发现,乳酸、清蛋白均是 AP 继发脓毒症的独立危险因素^[3]。近几年许多学者研究了乳酸与清蛋白比值的预测价值,发现乳酸/清蛋白比值升高与脓毒症和脓毒性休克患者 MODS 的发生和死亡率相关,可能作为重症患者危险分层较好的标志物,在预后评估中,更优于单独乳酸或者清蛋白的价值^[16]。LIU 等^[17]也发现,

乳酸/清蛋白比值是 28 d 内 AP 患者全因死亡率的独立预测指标(危险比 = 1.59,95% CI: 1.23 ~ 2.05, $P < 0.001$),其曲线下面积(AUC)值为 74.26%,高于单纯动脉血乳酸(AUC = 71.25%)和血清白蛋白(AUC = 65.92%),根据受试者工作特征(ROC)曲线得出区别生存组和死亡组的最佳临界值为 1.112 4,即乳酸/清蛋白比值 $\geq 1.112 4$ 的患者入院后 28 d 内的全因死亡率显著高于乳酸/清蛋白比值 $< 1.112 4$ 的患者($P < 0.001$)。综上所述,可以合理推测乳酸/清蛋白比值是预测 SAP 继发脓毒症较好的临床标志物。

2.4 D-二聚体 D-二聚体是一种可溶性纤维蛋白降解产物,是凝血和纤维蛋白溶解活化的宝贵标志物,D-二聚体已被广泛用于静脉血栓栓塞(VTE)的诊断。发生 AP 时,早期出现血管收缩、毛细血管通透性增加、血浆渗漏,导致缺血和循环淤滞,可进一步加重胰腺损伤,且在炎症反应期间,血管内皮损伤,激活凝血级联反应,使机体处于高凝状态,趋化血小板黏附、聚集从而进一步形成血栓,全身多器官多发性血管内血栓形成^[6],这也是后期导致 MODS 的原因之一。LU 等^[18]已经证明,D-二聚体是 SAP 演变和并发症的早期预后标志物,在预测 MODS 和继发感染方面也显示出很高的临床应用价值。而且,D-二聚体早已被证明可以预测脓毒症患者的菌血症,并与脓毒症严重程度相关^[19]。因此,D-二聚体可能是 SAP 继发脓毒症的早期危险因素。

2.5 血小板 FENG 等^[3]研究证明,低血小板计数会增加 AP 患者患脓毒症的风险,血小板计数降低是 AP 继发脓毒症的危险因素,研究表明炎症因子和细菌内毒素等负性调节造血,抑制骨髓造血功能,减少成熟巨核细胞数量,导致血小板数量下降。SCHUPP 等^[20]在研究血小板与脓毒症的关系中,也发现血小板计数是诊断脓毒症的一种可靠的生物标志物,并且是脓毒症和脓毒性休克患者 30 d 全因死亡率的独立预测指标。所以,可以合理推测血小板也在一定程度上可以预测 SAP 继发脓毒症的可能。

2.6 其他 有研究表明,红细胞分布宽度(RDW)可作为 SAP 患者的独立危险因素,甚至优于急性生理与慢性健康评分 II (APACHE II)和序贯器官衰竭评估(SOFA 评分)^[21],RDW 与炎症反应有关,较高的 RDW 可以预示脓毒症和脓毒性休克的不良结局,或许 RDW 可以作为 SAP 继发脓毒症的危险因素。也有研究证明,红细胞比容、血尿素氮可以预测 AP 持续性器官衰竭和胰腺坏死^[22],此外,相比于 SAP 未继发脓毒症患者,继发脓毒症患者血清肌酐显著升高^[23],但上述指标对于 SAP 继发脓毒症是否有较好的预测能力还不清楚,还需要进一步设计相关试验来加以验证。

3 细胞因子

细胞因子是低分子量($6 \times 10^3 \sim 70 \times 10^3$)的可溶性蛋白质,由多种细胞(淋巴细胞、巨噬细胞、自然杀

伤细胞、肥大细胞和基质细胞)分泌。它们参与免疫反应,并充当与免疫系统通信网络相关的重要介质。细胞因子主要包括肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素(IL)、淋巴因子、单因子、干扰素(IFN)、集落刺激因子(CSF)和转化生长因子(TGF)^[24]。AP是胰腺的一种炎症性疾病,全身炎症反应激活已被确定为胰腺炎症损伤的关键因素,可进一步加重胰腺坏死、器官衰竭^[25]。尤其在SAP的炎症反应过程中,白细胞过度激活,增加中性粒细胞向炎症转移,并释放促炎因子,炎症因子过度表达及后续大量炎症介质的释放,加重对肠黏膜屏障的损伤,肠内细菌易位及肠内、外细菌的繁殖,进而导致严重脓毒症、MODS的发生^[6,25]。SENDLER等^[26]早已通过动物实验证明可溶性炎症细胞介质TNF- α 可直接诱导胰腺腺泡细胞中的蛋白酶过早活化和坏死。JAKKAMPUDI等^[27]的实验也证实了TNF- α 会引起胰腺腺泡培养基中IL-6分泌明显增多,即TNF- α 可能导致腺泡进一步损伤。并且在该实验中也发现,当出现全身性炎症反应综合征和器官衰竭时,IL-6和IL-8会显著升高,并呈时间依赖性增加,在胰腺腺泡损伤3h后达到峰值,表明胰腺损伤与受损的腺泡分泌细胞因子有关,而细胞因子的分泌反过来又导致循环外周血单核细胞的激活,从而对胰腺造成第2次打击,并进一步引发全身炎症反应,这可能决定了疾病的严重程度。HERESBACH等^[28]在评估AP严重程度的研究中发现,在AP症状出现后48~72h的IL-1水平可以预测胰腺坏死,并且IL-1/IL-1受体拮抗剂比值在发生胰腺坏死的SAP患者中显著升高,这有助于识别脓毒性并发症。也有研究表明,在AP期间,胰腺自身消化引起的细胞损伤可诱导CD4⁺T辅助细胞聚集产生IL-17并刺激炎症反应,IL-17可激活其他促炎性细胞因子的产生,如IL-1、TNF- α 、IL-6和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子,共同导致中性粒细胞的聚集,加重患者全身炎症反应及肠道损害,进一步导致全身器官衰竭,若通过血液净化去除血清中的炎症细胞因子(比如IL-17和IL-6),可以减弱炎症反应并减少相关的全身并发症^[25,29]。其他细胞因子如IL-10、IL-12、IL-15、IL-18、IL-1 β 等也可能是AP严重程度的潜在生物标志物,但对于SAP继发胰腺坏死、脓毒症等预测效能不明,还需要更多的研究来进行验证。

在全身炎症反应期间,抗炎细胞因子也参与炎症反应的下调,包括IL-4、IL-10、IL-13、IFN- α 和TGF- β ^[24]。其中,IL-10是一种重要的抗炎细胞因子,在调节和抑制炎症反应中起着关键的作用。有研究者比较了不同程度的AP患者抗炎细胞因子水平变化趋势,发现在重度和极重度AP患者中,抗炎细胞因子IL-10在患者发病第3、5、7天逐渐增加,特别是在极重度AP患者中^[30]。最近一项回顾性研究评估了细胞因子在诊断脓毒症中的应用价值,发现在早期脓症患者血液中,IL-10水平明显低于IL-6和IL-8,提示IL-10在早期对于脓毒症的诊断价值不及IL-

6和IL-8,但IL-10联合IL-6和IL-8在早期诊断脓毒症的价值优于单一指标^[31]。因此,可以推测IL-10对于SAP继发脓毒症早期诊断价值可能不佳,可能在病程后期有较好的诊断价值,还需要进一步设计试验来进行验证。

综上所述,TNF- α 、IL-6、IL-8、IL-1、IL-1/IL-1受体拮抗剂比值、IL-17等细胞因子对于预测SAP继发脓毒症或胰腺感染坏死有一定的临床价值。

近年来,也有部分研究者将个别指标联合诊断SAP及评估预后。HE等^[32]将PCT、CRP、D-二聚体三者联合起来预测SAP,从炎症、感染、血液凝固3个方面来反映了AP发病时的身体状态,发现3个指标联合检测具有更好的预测价值,灵敏度、AUC值和Youden指数均明显高于单一指标。另一项回顾性研究证实了PCT、CRP和中性粒细胞比值联合诊断SAP的AUC为0.972,也明显高于单一指标,提高了SAP的诊断效率^[33]。也有学者表明,PCT、CRP、IL-6和乳酸脱氢酶联合检测对判断AP严重程度具有较高的诊断价值,同样优于单一指标^[34]。但上述研究均未对SAP继发脓毒症、器官衰竭等并发症及预后进行探讨,还需进一步对相关指标联合预测SAP继发脓毒症的价值进行验证。

4 新兴的潜在血液标志物

4.1 Presepsin Presepsin也被称为可溶性白细胞分化抗原14亚型,是感染和全身炎症的新兴生物标志物,目前已可在床旁进行快速动态监测。一项荟萃分析显示,Presepsin预测脓毒症的敏感度和特异度分别为84.95%和76.95%,在诊断脓毒症方面,与PCT(AUC 87.0 *vs.* 86.0)或CRP(AUC 85.0 *vs.* 85.47)相比并无显著差异^[35]。最近一项回顾性研究发现,Presepsin在SAP继发脓症患者中随病程时间推移呈持续上升趋势,并且其是SAP继发脓症患者入院第3天和第7天独立相关的血液标志物,对SAP继发性脓毒症及后期死亡的预测准确性与PCT和SOFA评分相似甚至更好^[23]。以上研究表明Presepsin可能是SAP继发脓毒症的独立危险因素,在未来可以进行更多的前瞻性研究来加以验证。

4.2 中性粒细胞CD64指数 中性粒细胞CD64是IgG的Fc部分的高亲和力受体,在中性粒细胞、单核细胞、嗜酸性粒细胞等细胞上表达。虽然中性粒细胞CD64在静息的中性粒细胞上的表达较低,但一旦被刺激因子激活,其表达迅速增加高达10倍,是全身感染和脓毒症的高度敏感性和特异性标志物。DI-MOULA等^[36]证明中性粒细胞CD64表达与脓毒症的严重程度显著相关,对入院时诊断脓毒症的敏感度为89%,特异度为87%。并且已经有研究表明,CD64不仅对脓毒症具有较高的诊断价值,也可以作为SAP进展的可靠标志物^[37]。最近一项回顾性研究对比了CD64指数、PCT和CRP在AP患者并发腹腔感染中的临床价值,发现AP患者外周血CD64指数在并发细菌感染后24h内可显著升高,CD64指数诊断AP

伴腹部感染的疗效优于其他指标,其敏感度甚至高于 PCT,有望成为 AP 继发脓毒症的早期诊断的新生物标志物^[38]。

此外,也发现一些新型标志物可预测胰腺炎期间胰腺坏死和感染,比如脂肪细胞因子、基质金属蛋白酶-9、巨噬细胞迁移抑制因子、纤维蛋白原样蛋白-2、皮质醇结合球蛋白、骨髓细胞上表达的可溶性触发受体等,但上述指标是否可以预测 SAP 继发脓毒症还有待进一步研究。

5 小结与展望

随着医疗水平的提升,SAP 患者第 1 个死亡高峰期的死亡率明显下降,死亡主要集中在后期继发脓毒症期间。PCT、CRP、乳酸和清蛋白、D-二聚体、血小板、细胞因子等对于早期预测 SAP 继发脓毒症有较好的应用价值。到目前为止,大量研究已经证实 PCT、CRP、乳酸的评估价值,也许是目前预测 SAP 继发脓毒症的最佳指标。另外,一些新兴的潜在标志物,比如 Presepsin、中性粒细胞 CD64 指数等也有望成为预测 SAP 继发脓毒症的血液标志物,进一步帮助临床医生早期预测和识别脓毒症,尽早制定个性化方案,降低 SAP 的死亡率。目前,关于 SAP 继发脓毒症的相关研究大多是回顾性的,且部分研究样本量不足,所以,未来还需要进行更多前瞻性、多中心、大样本量的高质量研究来进行验证。

参考文献

- [1] BOXHOORN L, VOERMANS R P, BOUWENSE S A, et al. Acute pancreatitis [J]. *Lancet*, 2020, 396(10252): 726-734.
- [2] TRIKUDANATHAN G, WOLBRINK D R J, VAN SANTVOORT H C, et al. Current concepts in severe acute and necrotizing pancreatitis: an Evidence-Based approach [J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(7): 1994-2007.
- [3] FENG A, AO X, ZHOU N, et al. A novel Risk-Prediction scoring system for sepsis among patients with acute pancreatitis: a retrospective analysis of a large clinical database [J]. *Int J Clin Pract*, 2022, 2022: 5435656.
- [4] SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 801-810.
- [5] 马焕先, 何蕾, 蔡守旺, 等. 重症急性胰腺炎继发脓毒症的病原菌谱及耐药性分析 [J]. *中华外科杂志*, 2017, 55(5): 378-383.
- [6] 覃月秋. 重症急性胰腺炎脓毒症发病机制的研究进展 [J]. *医学综述*, 2013, 19(8): 1359-1362.
- [7] LIAO W C, CHEN Y H, LI H Y, et al. Diaphragmatic dysfunction in sepsis due to severe acute pancreatitis complicated by intra-abdominal hypertension [J]. *J Int Med Res*, 2018, 46(4): 1349-1357.
- [8] 吴红雪, 王厚清, 燕宪亮, 等. 重症急性胰腺炎合并脓毒症与病原菌特征、凝血功能及微循环障碍的相关性研究 [J]. *医学研究杂志*, 2022, 51(3): 108-112.
- [9] CROSIGNANI A, SPINA S, MARRAZZO F, et al. Intravenous fluid therapy in patients with severe acute pancreatitis admitted to the intensive care unit: a narrative review [J]. *Ann Intensive Care*, 2022, 12(1): 98.
- [10] ZHANG B, XIAO Q G, MA Q Y, et al. Clinical treatment for persistent inflammation, immunosuppression and catabolism syndrome in patients with severe acute pancreatitis (Review) [J]. *Exp Ther Med*, 2023, 26(4): 495.
- [11] RAU B M, KEMPPAINEN E A, GUMBS A A, et al. Early assessment of pancreatic infections and overall prognosis in severe acute pancreatitis by procalcitonin (PCT): a prospective international multicenter study [J]. *Ann Surg*, 2007, 245(5): 745-754.
- [12] SILVA-VAZ P, ABRANTES A M, CASTELO-BRANCO M, et al. Multifactorial scores and biomarkers of prognosis of acute pancreatitis: applications to research and practice [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(1): 338.
- [13] LI W, OU L, FU Y, et al. Risk factors for concomitant infectious pancreatic necrosis in patients with severe acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2022, 46(5): 101901.
- [14] SHU W Q, WAN J H, CHEN J, et al. Initially elevated arterial lactate as an Independent predictor of poor outcomes in severe acute pancreatitis [J]. *BMC Gastroenterol*, 2020, 20(1): 116.
- [15] ZENG J J, WAN J H, HE W H, et al. Prognostic value of arterial lactate metabolic clearance rate in moderate and severe acute pancreatitis [J]. *Dis Markers*, 2022, 2022: 9233199.
- [16] LI Y K, HE X J, LI Z Y, et al. Construction and dual internal validation of a short-term prognostic scoring tool for sepsis [J]. *Heliyon*, 2023, 9(4): e14941.
- [17] LIU Q, ZHENG H L, WU M M, et al. Association between lactate-to-albumin ratio and 28-days all-cause mortality in patients with acute pancreatitis: a retrospective analysis of the MIMIC-IV database [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1076121.
- [18] LU K, NI H B, TONG Z H, et al. D-dimer as a

- marker of severity in patients with severe acute pancreatitis[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2012, 19(3):259-265.
- [19] FAN S L, MILLER N S, LEE J, et al. Diagnosing sepsis: the role of laboratory medicine[J]. *Clin Chim Acta*, 2016, 460:203-210.
- [20] SCHUPP T, WEIDNER K, RUSNAK J, et al. Diagnostic and prognostic role of platelets in patients with sepsis and septic shock[J]. *Platelets*, 2023, 34(1):2131753.
- [21] ZHANG F X, LI Z L, ZHANG Z D, et al. Prognostic value of red blood cell distribution width for severe acute pancreatitis[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(32):4739-4748.
- [22] KOUTROUMPAKIS E, WU B U, BAKKER O J, et al. Admission hematocrit and rise in blood Urea Nitrogen at 24 h outperform other laboratory markers in predicting persistent organ failure and pancreatic necrosis in acute pancreatitis: a post Hoc analysis of three large prospective databases[J]. *Am J Gastroenterol*, 2015, 110(12):1707-1716.
- [23] WANG C A, ZHANG J, LIU L Y, et al. Early predictive value of presepsin for secondary sepsis and mortality in intensive care unit patients with severe acute pancreatitis[J]. *Shock*, 2023, 59(4):560-568.
- [24] SPRAGUE A H, KHALIL R A. Inflammatory cytokines in vascular dysfunction and vascular disease[J]. *Biochem Pharmacol*, 2009, 78(6):539-552.
- [25] LI G Q, CHEN H Z, LIU L W, et al. Role of interleukin-17 in acute pancreatitis[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:674803.
- [26] SENDLER M, DUMMER A, WEISS F U, et al. Tumour necrosis factor α secretion induces protease activation and acinar cell necrosis in acute experimental pancreatitis in mice[J]. *Gut*, 2013, 62(3):430-439.
- [27] JAKKAMPUDI A, JANGALA R, REDDY R, et al. Acinar injury and early cytokine response in human acute biliary pancreatitis[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):15276.
- [28] HERESBACH D, LETOURNEUR J P, BAHON I, et al. Value of early blood Th-1 cytokine determination in predicting severity of acute pancreatitis[J]. *Scand J Gastroenterol*, 1998, 33(5):554-560.
- [29] DAI S R, LI Z, ZHANG J B. Serum interleukin 17 as an early prognostic biomarker of severe acute pancreatitis receiving continuous blood purification[J]. *Int J Artif Organs*, 2015, 38(4):192-198.
- [30] SHEN Y F, DENG X C, XU N, et al. Relationship between the degree of severe acute pancreatitis and patient immunity[J]. *Surg Today*, 2015, 45(8):1009-1017.
- [31] 戴数, 郑钧元, 张强, 等. 细胞因子联合检测在脓毒症诊断中的应用分析[J]. *中国卫生检验杂志*, 2023, 33(8):950-953.
- [32] HE Q Y, DING J, HE S S, et al. The predictive value of procalcitonin combined with C-reactive protein and D dimer in moderately severe and severe acute pancreatitis[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2022, 34(7):744-750.
- [33] LIANG Y, ZHAO X, PROCALCITONIN M F, et al. And neutrophil ratio contribute to the diagnosis and prognosis of severe acute pancreatitis[J]. *Iran J Public Health*, 2019, 48(12):2177-2186.
- [34] TIAN F M, LI H J, WANG L, et al. The diagnostic value of serum C-reactive protein, procalcitonin, interleukin-6 and lactate dehydrogenase in patients with severe acute pancreatitis[J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 510:665-670.
- [35] WU C C, LAN H M, HAN S T, et al. Comparison of diagnostic accuracy in sepsis between presepsin, procalcitonin, and C-reactive protein; a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Intensive Care*, 2017, 7(1):91.
- [36] DIMOULA A, PRADIER O, KASSENGERA Z, et al. Serial determinations of neutrophil CD64 expression for the diagnosis and monitoring of sepsis in critically ill patients[J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 58(6):820-829.
- [37] CONG S, MA T, DI X, et al. Diagnostic value of neutrophil CD64, procalcitonin, and interleukin-6 in sepsis: a meta-analysis[J]. *BMC Infect Dis*, 2021, 21(1):384.
- [38] WANG B, TANG R Z, WU S H, et al. Clinical value of neutrophil CD64 index, PCT, and CRP in acute pancreatitis complicated with abdominal infection[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2022, 12(10):2409.

(收稿日期:2023-11-22 修回日期:2024-03-22)