·论著·

# 单核细胞人白细胞DR抗原水平对急性胰腺炎患者病情程度评估的意义

许志平 马红玲 陈双峰 吴铁军

252000 山东聊城,聊城市人民医院重症医学科(许志平、吴铁军),神经内科(马红玲),中心实验室(陈双峰)

通讯作者:吴铁军,Email:tiejunwu@hotmail.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.03.006

**【摘要】 目的** 探讨急性胰腺炎(AP)患者外周血单核细胞人白细胞DR抗原(mHLA-DR)表达量对病情程度评估及诊断的临床意义。**方法** 采用病例对照研究方法,入选2014年6月至2015年5月在山东省聊城市人民医院治疗的AP患者86例,按病情分级分为轻、中、重、极重度4组(分别为33、25、16、12例);选取同期本院80例健康体检者作为健康对照组。计算患者急性生理学与慢性健康状况评分系统Ⅱ(APACHE Ⅱ)评分;流式细胞仪检测外周血mHLA-DR表达量。采用Pearson法分析外周血mHLA-DR表达量与APACHE Ⅱ评分的相关性;绘制受试者工作特征曲线(ROC),分析外周血mHLA-DR表达量对AP的诊断意义。**结果** AP患者外周血mHLA-DR表达量较健康对照组明显降低〔(63.7±18.6)%比(86.4±8.3)%,$t$=5.319,$P$<0.001〕;轻、中、重、极重度AP组mHLA-DR表达量分别为(79.6±6.5)%、(66.4±9.4)%、(49.9±8.1)%、(32.5±12.0)%,APACHE Ⅱ评分分别为(4.67±1.99)、(5.88±2.05)、(9.06±2.62)、(12.33±3.96)分,两两比较差异均有统计学意义(均$P$<0.05)。AP患者外周血mHLA-DR表达量与APACHE Ⅱ评分之间呈显著负相关($r$=-0.695,$P$<0.001)。外周血mHLA-DR表达量对AP诊断的ROC曲线下面积(AUC)为0.894〔95%可信区间(95%*CI*)=0.847~0.941,$P$<0.001〕,最佳阈值为84.40%时敏感度为75.0%、特异度为90.7%、准确率为83.1%;对轻度以上AP诊断的AUC为0.938(95%*CI*=0.889~0.987,$P$<0.001),最佳阈值为72.70%时敏感度为87.9%、特异度为88.7%、准确率为88.4%;对重度和极重度AP诊断的AUC为0.943(95%*CI*=0.881~1.005,$P$<0.001),最佳阈值为57.85%时敏感度为84.0%、特异度为96.4%、准确率为90.6%。**结论** AP患者外周血mHLA-DR表达量降低可反映病情程度加重,并有助于AP的诊断,可以作为诊断AP并评估病情程度的生物学指标。

**【关键词】** 胰腺炎,急性; 单核细胞人白细胞DR抗原; 诊断

**基金项目:**山东省医药卫生科技发展计划项目(2014WSA15040)

**The significance of the monocyte human leukocyte antigen-DR level in the assessment of the severity of acute pancreatitis**

*Xu Zhiping, Ma Hongling, Chen Shuangfeng, Wu Tiejun*

*Department of Critical Care Medicine, Liaocheng People's Hospital, Liaocheng 252000, Shandong, China (Xu ZP, Wu TJ); Department of Neurology, Liaocheng People's Hospital, Liaocheng 252000, Shandong, China (Ma HL); Central Laboratory, Liaocheng People's Hospital, Liaocheng 252000, Shandong, China (Chen SF)*

*Corresponding author: Wu Tiejun, Email: tiejunwu@hotmail.com*

**【Abstract】 Objective** To investigate the clinical value of the peripheral blood monocyte human leukocyte antigen-DR (mHLA-DR) for assessment of degree of severity and the diagnosis of acute pancreatitis (AP). **Methods** A case-control study was conducted. Eighty-six AP patients admitted to Shandong Liaocheng People's Hospital from June 2014 to May 2015 were enrolled. Patients were classified into four groups [mild ($n$ = 33), moderate ($n$ = 25), severe ($n$ = 16), critical ($n$ = 12)] according to the disease classification. Eighty healthy persons subjected to physical examination center of our hospital at the same time were served as controls. Acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ (APACHE Ⅱ) scores in patients were estimated. Flow cytometry was used to measure the expression of the peripheral blood mHLA-DR, and the Pearson method was used to analyze the relationship between the level of mHLA-DR and the APACHE Ⅱ score. The receiver-operating characteristic curve (ROC) was plotted, and then the clinical value of the peripheral blood mHLA-DR was analyzed for the diagnostic value in AP patients. **Results** The expression of the mHLA-DR in patients with AP was significantly lower than that of healthy control group [(63.7±18.6)% vs. (86.4±8.3)%, $t$ = 5.319, $P$ < 0.001]. The expression levels of the mHLA-DR in mild group, moderate group, severe group, and critical group were (79.6±6.5)%, (66.4±9.4)%, (49.9±8.1)%, (32.5±12.0)%, respectively, and

the APACHE Ⅱ score were 4.67±1.99, 5.88±2.05, 9.06±2.62, 12.33±3.96, respectively. Pair wise comparisons were statistically significant (all $P < 0.05$). The HLA-DR expression level in the peripheral blood of patients with AP was negatively correlated with the APACHE Ⅱ score ($r = -0.695$, $P < 0.001$). The area under the ROC curve (AUC) of mHLA-DR expression in peripheral blood for AP was 0.894 [95% confidence interval (95%*CI*) = 0.847-0.941, $P < 0.001$], and the cut-off point was 84.40%, with the sensitivity of 75.0%, the specificity of 90.7%, and the accuracy rate of 83.1%. The AUC of mHLA-DR expression for mild AP was 0.938 (95%*CI* = 0.889-0.987, $P < 0.001$), and the cut-off point was 72.70%, with the sensitivity of 87.9%, the specificity of 88.7%, and the accuracy rate of 88.4%. The AUC of mHLA-DR expression for severe and critical AP was 0.943 (95%*CI* = 0.881-1.005, $P < 0.001$), and the cut-off point was 57.85%, with the sensitivity of 84.0%, the specificity of 96.4%, and the accuracy rate of 90.6%. **Conclusions** The expression levels of the peripheral blood mHLA-DR in AP patients can reflect the degree of disease, and contribute to the diagnosis of AP. The value of mHLA-DR may be used as a new biological indicator in the diagnosis and assessment for the severity of AP.

**【Key words】** Acute pancreatitis; Monocyte human leukocyte antigen-DR; Diagnosis

**Fund program:** Development and Plan Projects of Medical and Health Science and Technology of Shandong Province of China (2014WSA15040)

急性胰腺炎（AP）大多病情较轻，预后良好，但约 20% 的 AP 患者可出现多种并发症，从而延长住院时间，需要加强监护、手术干预等治疗，并且病死率较高[1]。单核细胞人白细胞 DR 抗原（mHLA-DR）是评估脓毒症患者免疫状态的监测指标，其表达降低提示脓毒症患者预后不良[2]。本研究旨在探讨外周血 mHLA-DR 表达水平对 AP 患者的临床诊断价值。

## 1　资料与方法

**1.1**　病例选择：采用病例对照研究方法，收集 2014 年 6 月至 2015 年 5 月在山东省聊城市人民医院消化科及重症医学科就诊的 AP 患者 86 例。AP 的诊断至少符合以下 3 项中的 2 项：① 急性、持续性腹痛；② 血清淀粉酶活性增高≥正常值上限 3 倍；③ 有明显的超声或增强 CT 等影像学表现。排除标准：① 合并有慢性肾功能不全、肝功能不全、慢性阻塞性肺疾病、支气管哮喘及充血性心力衰竭等严重性疾病；② 既往有慢性胰腺炎病史。选取同期本院体检中心健康体检者 80 例作为健康对照组。

**1.2**　伦理学：本研究符合医学伦理学标准，经医院伦理委员会批准（批号：2014076），并获得患者或家属的知情同意。

**1.3**　AP 分型标准[3]：① 轻度：无胰腺（胰周）组织坏死及器官衰竭；② 中度：存在无菌性胰腺（胰周）组织坏死或短暂性器官衰竭（≤48 h）；③ 重度：存在感染性胰腺（胰周）组织坏死或持续性器官衰竭（>48 h）；④ 极重度：存在感染性胰腺（胰周）组织坏死及持续性器官衰竭（>48 h）。

**1.4**　外周血 mHLA-DR 表达测定：取受试者静脉血，用乙二胺四乙酸二钾（EDTA-$K_2$）抗凝，4 h 内标记抗体 CD14（+）、DR（+），流式细胞仪上检测 mHLA-DR 表达。

**1.5**　统计学处理：使用 SPSS 13.0 统计软件，正态分布计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，行 $t$ 检验或单因素分析（one-way ANOVA）；非正态分布计量资料以中位数及四分位数间距〔$M(Q_R)$〕表示，行 Mann-Whitney $U$ 检验或 Kruskal-Wallis $H$ 检验；相关性分析采用 Pearson 分析；绘制受试者工作特征曲线（ROC），分析外周血 mHLA-DR 表达对 AP 的诊断意义。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2　结　果

**2.1**　病例资料：86 例患者中男性 53 例，女性 33 例；平均年龄（45±14）岁；合并高血压 20 例、高脂血症 25 例、糖尿病 4 例；轻度 33 例、中度 25 例、重度 16 例、极重度 12 例。健康对照组 80 例中男性 49 例，女性 31 例；平均年龄（47±12）岁。

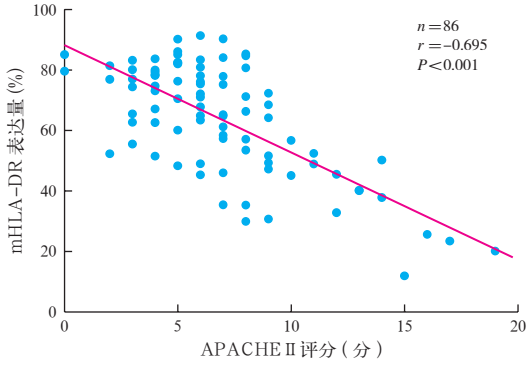
**2.2**　外周血 mHLA-DR 表达：AP 组 mHLA-DR 表达明显低于健康对照组〔（63.7±18.6）% 比（86.4±8.3）%，$t=5.319$，$P<0.001$〕。

**2.3**　不同程度 AP 患者间外周血 mHLA-DR 表达及 APACHE Ⅱ 评分比较（表 1；图 1）：轻度组外周血 mHLA-DR 表达量＞中度组＞重度组＞极重度组，APACHE Ⅱ 评分轻度组＜中度组＜重度组＜极重度组，组间两两比较差异均有统计学意义（均 $P<0.05$）。相关性分析显示，AP 患者外周血 mHLA-DR 表达量与 APACHE Ⅱ 评分之间呈显著负相关（$r=-0.695$，$P<0.001$）。说明 AP 患者病情程度越重，mHLA-DR 表达水平越低。

**表 1 不同程度 AP 患者间外周血 mHLA-DR 表达及 APACHE Ⅱ评分的比较（$\bar{x}\pm s$）**

| 组别 | 例数（例） | mHLA-DR（%） | APACHE Ⅱ评分（分） |
|---|---|---|---|
| 轻度组 | 33 | 79.6± 6.5 | 4.67±1.99 |
| 中度组 | 25 | 66.4± 9.4 [a] | 5.88±2.05 [a] |
| 重度组 | 16 | 49.9± 8.1 [ab] | 9.06±2.62 [ab] |
| 极重度组 | 12 | 32.5±12.0 [abc] | 12.33±3.96 [abc] |
| *F* 值 | | 107.630 | 33.635 |
| *P* 值 | | <0.001 | <0.001 |

注：AP 为急性胰腺炎，mHLA-DR 为单核细胞人白细胞 DR 抗原，APACHE Ⅱ为急性生理学与慢性健康状况评分系统Ⅱ；与轻度组比较，[a]*P*<0.05；与中度组比较，[b]*P*<0.05；与重度组比较，[c]*P*<0.05




注：mHLA-DR 为单核细胞人白细胞 DR 抗原，APACHE Ⅱ为急性生理学与慢性健康状况评分系统Ⅱ

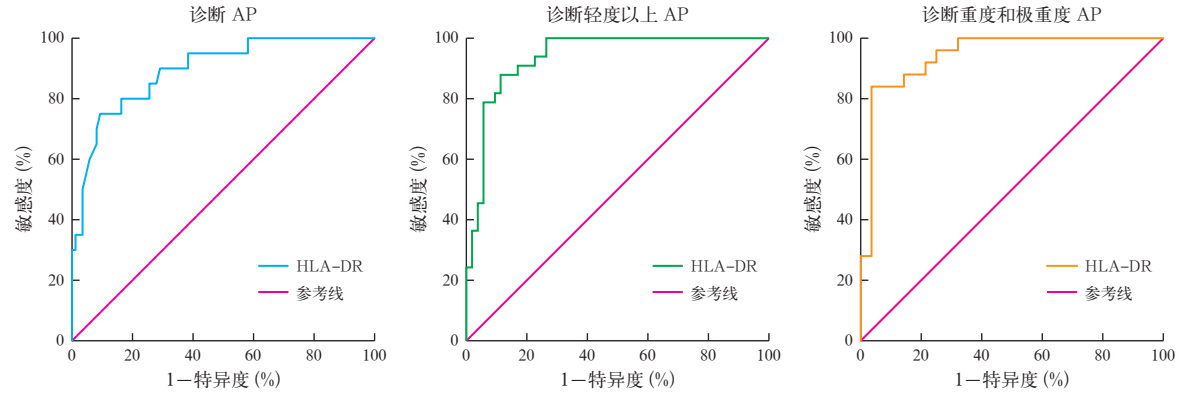
**图 1** 急性胰腺炎患者外周血 mHLA-DR 表达量与 APACHE Ⅱ评分的相关性

**2.4** 外周血 mHLA-DR 表达量对 AP 的诊断意义（图 2）：外周血 mHLA-DR 表达量对 AP 诊断的 ROC 曲线下面积（AUC）为 0.894〔95% 可信区间（95%*CI*）=0.847～0.941，*P*<0.001〕；mHLA-DR 最佳阈值为 84.40% 时，诊断敏感度为 75.0%，特异度为 90.7%，准确率为 83.1%。外周血 mHLA-DR 表达量对轻度以上 AP 诊断的 AUC 为 0.938（95%*CI*=0.889～0.987，*P*<0.001）；mHLA-DR 最佳阈值为 72.70% 时，诊断敏感度为 87.9%，特异度为 88.7%，准确率为 88.4%。外周血 mHLA-DR 表达量对重度及极重度 AP 诊断的 AUC 为 0.943（95%*CI*=0.881～1.005，*P*<0.001）；mHLA-DR 最佳阈值为 57.85% 时，诊断敏感度为 84.0%，特异度为 96.4%，准确率为 90.6%。

## 3 讨 论

胰腺炎起病急骤，可迅速进展为多器官功能障碍，因此，早期病情评估至关重要。李维勤等[4]和 Chen 等[5]研究显示，不同 AP 分型各组检测指标和预后有显著统计学差异，证明了 AP 分型标准对中国患者的适用性。本组病例也分为 4 型，显示常规的 APACHE Ⅱ评分就能较好地评估病情，反映临床病情危重程度[6-8]。我国 2001 年的 AP 治疗指南曾将 APACHE 评分作为诊断标准纳入[9]，虽然目前已经取消该项诊断标准，但是该评分对病情、预后的评估不可或缺。

AP 患者病死率与器官功能障碍及胰腺周围坏死组织感染直接相关[10-11]。炎症反应可激活细胞免疫，过度的炎症反应则可直接导致细胞免疫受损，mHLA-DR 为目前反映细胞免疫的较好指标[12]。有文献报道按 1992 年亚特兰大共识胰腺炎为分类方法也得出 mHLA-DR 表达降低与胰腺炎危重程度有较好的相关性[13-15]。本研究应用 4 分法为分类标准细化了分组，也显示 mHLA-DR 表达降低与 AP 患者病情严重程度呈正相关，并与 APACHE Ⅱ评分呈负相关。




注：mHLA-DR 为单核细胞人白细胞 DR 抗原，AP 为急性胰腺炎，ROC 为受试者工作特征曲线

**图 2** 外周血 mHLA-DR 对 AP（左）、轻度以上 AP（中）、重度和极重度 AP（右）诊断的 ROC 曲线

本研究进一步应用 ROC 曲线确定了用外周血 mHLA-DR 诊断 AP 的最佳阈值为 84.40%，诊断轻度以上 AP 的最佳阈值为 72.70%，诊断重度与极重度 AP 的最佳阈值为 57.85%，且均具有较好的敏感度与特异度。已有研究证明了 AP 合并感染或二重感染时会明显减低 mHLA-DR 表达量[16-17]，这与本研究中重度与极重度 AP 组的结果相符。早期胰腺炎出现 mHLA-DR 表达降低的原因可能与胰腺炎早期炎性因子过度释放或者抗炎过度相关[18]。

综上，AP 的危重程度可能与细胞免疫损伤关系密切，细胞免疫损伤可导致感染与二重感染的发生，直接增加病死率，mHLA-DR 可作为一项早期评估病情的指标，辅助临床工作。

## 参考文献


[1] Beger HG, Rau BM. Severe acute pancreatitis: Clinical course and management [J]. World J Gastroenterol, 2007, 13 (38): 5043-5051. DOI: 10.3748/wjg.v13.i38.5043.

[2] Monneret G, Lepape A, Voirin N, et al. Persisting low monocyte human leukocyte antigen-DR expression predicts mortality in septic shock [J]. Intensive Care Med, 2006, 32 (8): 1175-1183. DOI: 10.1007/s00134-006-0204-8.

[3] Dellinger EP, Forsmark CE, Layer P, et al. Determinant-based classification of acute pancreatitis severity: an international multidisciplinary consultation [J]. Ann Surg, 2012, 256 (6): 875-880. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318256f778.

[4] 李维勤，张璐瑶，黎介寿，等. 基于局部因素和全身因素对急性胰腺炎严重程度的新分级——概要与解读 [J]. 中华外科杂志，2014, 52 (5): 321-324. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2014.05.001.
Li, WQ, Zhang LY, Li JS, et al. Determinant-based classification of acute pancreatitis severity: an international multidisciplinary consultation: the 2013 Chinese edition. [J]. Chin J Surg, 2014, 52 (5): 321-324. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2014.05.001.

[5] Chen Y, Ke L, Tong Z, et al. Association between severity and the determinant-based classification, Atlanta 2012 and Atlanta 1992, in acute pancreatitis: a clinical retrospective study [J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94 (13): e638. DOI: 10.1097/MD.0000000000000638.

[6] Zhang J, Shahbaz M, Fang R, et al. Comparison of the BISAP scores for predicting the severity of acute pancreatitis in Chinese patients according to the latest Atlanta classification [J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2014, 21 (9): 689-694. DOI: 10.1002/jhbp.118.

[7] 么改琦，朱曦，薄世宁，等. 重症急性胰腺炎早期判定指标研究 [J]. 中华危重病急救医学，2007, 19 (8): 460-462. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2007.08.004.
Yao GQ, Zhu X, Bo SN, et al. Assessment of severity of acute pancreatitis in early stage [J]. Chin Crit Care Med, 2007, 19 (8): 460-462. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2007.08.004.

[8] 虞文魁，李维勤，李宁，等. 急性胰腺炎并发急性肺损伤的影响因素及临床意义 [J]. 中华危重病急救医学，2004, 16 (2): 100-102. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2004.02.011.
Yu WK, Li WQ, Li N, et al. Impact factors and clinical significance of the lung injury complicating acute pancreatitis [J]. Chin Crit Care Med, 2004, 16 (2): 100-102. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2004.02.011.

[9] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 重症急性胰腺炎诊治草案 [J]. 中华普通外科杂志，2001, 16 (11): 699-700. DOI: 10.3760/j.issn.1003-0603.2004.02.011.
The surgery of Chinese medical association branch of pancreatic surgery group. The draft of diagnosis and treatment of severe acute pancreatitis [J]. Chin J Gen Surg, 2001, 16 (11): 699-700. DOI: 10.3760/j.issn.1003-0603.2004.02.011.

[10] 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. DOI: 10.1046/j.0007-1323.2001.02025.x.

[11] Petrov MS, Shanbhag S, Chakraborty M, et al. Organ failure and infection of pancreatic necrosis as determinants of mortality in patients with acute pancreatitis [J]. Gastroenterology, 2010, 139 (3): 813-820. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.06.010.

[12] 林洪远，郭旭生，姚咏明，等. $CD^{+}14$ 单核细胞人类白细胞抗原 -DR 预测脓毒症预后及指导免疫调理治疗的初步临床研究 [J]. 中华危重病急救医学，2003, 15 (3): 135-138. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2003.03.003.
Lin HY, Guo XS, Yao YM, et al. Clinical trial to verify the value of the $CD^{+}14$ monocyte human leukocyte antigen DR as a marker in evaluating immunosuppression in patients with severe sepsis [J]. Chin Crit Care Med, 2003, 15 (3): 135-138. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2003.03.003.

[13] 虞文魁，李维勤，李宁，等. 急性胰腺炎早期外周血单核细胞 HLA-DR 表达的变化及其意义 [C] // 第六届全国危重病学术交流大会论文汇编，杭州，2005. 杭州：中华医学会急诊医学分会，2005 [2015-06-01].
Yu WK, Li WQ, Li N, et al. Mononuclear histocompatibility leukocyte antigen-DR expression in the early phase of acute pancreatitis [C] // The sixth national critical care academic exchange conference proceedings, Hangzhou, 2005. Hangzhou: Chinese Medical Association, 2005 [2015-06-01].

[14] 寇丽，尤胜义. 急性胰腺炎患者外周血单核细胞 HLA-DR 表达与部分细胞因子水平的观察 [J]. 天津医科大学学报，2008, 14 (3): 279-281,284. DOI: 10.3969/j.issn.1006-8147.2008.03.002.
Kou L, You SY. The change of HLA-DR expression on monocytes and cytokines levels in acute pancreatitis [J]. J Tianjin Med Univ, 2008, 14 (3): 279-281, 284. DOI: 10.3969/j.issn.1006-8147.2008.03.002.

[15] 覃月秋，廖品琥，何守搞，等. 重症急性胰腺炎患者外周血单个核细胞 FasL mRNA 和血清可溶性 FasL 的检测及其对 T 细胞亚群的调节 [J]. 细胞与分子免疫学杂志，2013, 29 (11): 1189-1192.
Qin YQ, Liao PH, He SG, et al. Detection of FasL mRNA, sFasL and their regulatory effect on T lymphocyte subsets in patients with severe acute pancreatitis [J]. Chin J Cell Mol Immunol, 2013, 29 (11): 1189-1192.

[16] Satoh A, Miura T, Satoh K, et al. Human leukocyte antigen-DR expression on peripheral monocytes as a predictive marker of sepsis during acute pancreatitis [J]. Pancreas, 2002, 25 (3): 245-250. DOI: 10.1097/00006676-200210000-00006.

[17] Lin ZQ, Guo J, Xia Q, et al. Human leukocyte antigen-DR expression on peripheral monocytes may be an early marker for secondary infection in severe acute pancreatitis [J]. Hepatogastroenterology, 2013, 60 (128): 1896-1902.

[18] Ho YP, Chiu CT, Sheen IS, et al. Tumor necrosis factor-α and interleukin-10 contribute to immunoparalysis in patients with acute pancreatitis [J]. Hum Immunol, 2011, 72 (1): 18-23. DOI: 10.1016/j.humimm.2010.10.002.


（收稿日期：2015-10-12）
（本文编辑：保健媛，李银平）