

尿羧肽酶 B 和尿胰蛋白酶原激活肽 诊断急性重症胰腺炎的临床价值分析*

刘斌^a, 龙延滨^a, 刘栋^a, 刘倩^b (1. 陕西省人民医院 a. 普外二科; b. 消化内二科, 西安 710068)

摘要:目的 评估尿液中羧肽酶 B 激活肽(carboxypeptidase B, CAPAP)水平和尿胰蛋白酶原(trypsinogen activation peptide, TAP)对急性重症胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)的临床诊断价值。方法 收集2012年6月~2014年6月因腹痛24~72 h就诊的病人,最终将23例SAP患者和38例急性轻症胰腺炎(mild acute pancreatitis, MAP)患者纳入研究,使用EPS速率法检测血清淀粉酶(amylase, Amy)水平,使用ELISA法检测尿液中TAP水平,使用胶体金法检测尿液中CAPAP水平,分别计算其诊断效能进而确定诊断效能最高的生化指标。结果 研究共纳入61例患者,根据实验结果分析,SAP组尿液中CAPAP和TAP水平较MAP组均明显升高,CAPAP水平SAP组82.61%,MAP组为7.89%($P < 0.05$),TAP水平SAP组为 93.62 ± 14.61 nmol/L,MAP组为 67.50 ± 6.25 nmol/L,差异有统计学意义($P < 0.01$)。血清Amy水平SAP组(744.31 ± 689.64 u/L)与MAP组(549.32 ± 338.33 u/L)差异无统计学意义($P > 0.05$)。三项生化指标中,尿CAPAP对SAP最具有诊断价值(敏感度86.4%,特异度89.7%,准确度88.5%,阳性及阴性预测值分别为82.6%和78.8%)。结论 相对于血清Amy和尿TAP,尿CAPAP可作为诊断SAP的一项可靠生化指标,血淀粉酶不适宜作为一项SAP的筛查指标。

关键词:急性重症胰腺炎;尿羧肽酶;尿胰蛋白酶原

中图分类号:R576;R446.112 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2015)05-081-03

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2015.05.024

Compare the Diagnostic Value of Carboxypeptidase(CAPAP) and the Urinary Trypsinogen(TAP) for Severe Acute Pancreatitis(SAP)

LIU Bin^a, LONG Yan-bin^a, LIU Dong^a, LIU Qian^b (a. Second Department of General Surgery;
b. Department of Digestive Diseases, Shaanxi Province People's Hospital, Xi'an 710068, China)

Abstract: Objective To assess the usefulness of the activation peptide of carboxypeptidase B (CAPAP) and urinary trypsinogen activation peptide (TAP) in the diagnosis of severe acute pancreatitis (SAP). **Methods** Patients with acute abdominal pain and hospitalized within 24~72 h after the onset of symptoms were prospectively studied from 2012.6 to 2014.6. They were divided into two groups: SAP ($n=23$), MAP ($n=38$). Serum amylase (Amy) was measured using a EPS. Urinary TAP was measured using a quantitative solid-phase ELISA, and urinary CAPAP by a radioimmunoassay method. Then, calculated its diagnostic performance to determine the highest diagnostic effectiveness biomarker. **Results** 61 patients accomplished this study. Patients with severe acute pancreatitis showed significantly higher median levels of urinary CAPAP and TAP levels, the level of CAPAP in SAP was 82.61%, in MAP was 7.89% ($P < 0.05$), the level of TAP in SAP was 93.62 ± 14.61 nmol/L, in MAP was 67.50 ± 6.25 nmol/L ($P < 0.01$). There was no significance in serum Amylase (SAP 744.31 ± 689.64 u/L, MAP 549.32 ± 338.33 u/L, $P > 0.05$). Urinary CAPAP was the most reliable test for the diagnosis of SAP (sensitivity 86.4%, specificity 89.7%, accuracy 88.5%, positive and negative predictive values 82.6% and 78.8%, respectively). **Conclusion** In patients with SAP, CAPAP in urine are reliable diagnostic markers. Amylase is not a useful screening test for the diagnosis of SAP.

Keywords: severe acute pancreatitis, urine CAPAP, urine TAP

急性重症胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是临床常见的急重症之一,临床表现复杂,病程进展迅速,常并发脏器功能不全,病死率高达30%^[1]。早期准确快速诊断SAP有利于及时治疗,改善患者预后,降低病死率。现有血清淀粉酶(Amylase, Amy)检测方法常用于急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)的早期诊断,但无法区分SAP和急性轻症胰腺炎(mild acute pancreatitis, MAP),而增强CT作为诊断SAP的金标准,受限

于价格和医院水平,不便在基层推广^[2,3]。因此,亟需寻找简便易行的特异性诊断SAP方法。已有研究提示尿液中羧肽酶B激活肽(carboxypeptidase B, CAPAP)水平^[4]和尿胰蛋白酶原(trypsinogen activation peptide, TAP)^[5]与SAP密切相关,但其效果有待进一步病例研究证实。本研究采用病例对照的研究方法,旨在评估CAPAP和TAP对SAP的临床诊断价值,为临床实际工作提供一项较优的诊断指标。

* 作者简介:刘斌(1969-),男,博士研究生,副主任医师,主要从事消化系肿瘤研究, Tel:029-85251331-3470, 13572973928, E-mail:13572973928@163.com.

1 材料和方法

1.1 材料与方 法 选择 2012 年 6 月~2014 年 6 月我院 1~3 天内因急性腹痛就诊,此前未经药物和手术治疗,尿淀粉酶(Amy)高于参考值上限的疑似急性胰腺炎(AP)患者 103 例,经临床体征、实验室及影像学诊断和评分系统^[6]确诊 AP 患者 61 例,其中 SAP 组 23 例,男性 14 例,女性 9 例,年龄 27~80 岁,平均年龄 52.3 岁;MAP 组 38 例,男性 23 例,女性 18 例,年龄 24~78 岁,平均年龄 55.1 岁,非急性胰腺炎急腹症对照组 50 例,男性 22 例,女性 28 例,年龄 41~82 岁,平均年龄 61.2 岁。三组人群的性别($\chi^2=1.13$)、年龄($F=2.07$),差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 试剂与仪器 入选患者常规采集血样行 Amy 检测。留取尿液行 TAP 及 CAPAP 检测。Amy 采用上海艾研公司提供的 EPS 速率法试剂盒,运用 PF-300 全自动生化分析仪分析血样进行测定。尿液中 TAP 采用上海研生提供的 ELISA 试剂盒进行检测。尿液中 CAPAP 使用郑州方欣生物工程有限公司提供的胶体金检测卡检测其在尿液中的浓度。其中,Amy 的诊断界值为 200 U/L,TAP 的诊断界值为 35 nmol/L,CAPAP 的检测结果分阴性和阳性。所有实验室检查严格按照规范操作。

1.3 统计学分析 使用 Excel2010 软件建立数据库。用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)的形式描述计量资料,用率和构成比描述计数资料。组间比较在满足正态性时采用 t 检验,不满足正态性时采用 U 检验(Mann-Whitney U test)。计数资料采用例数(百分比)进行描述,组间比较使用卡方检验,三组检测指标之间的比较进一步计算灵敏度(Sp)、特异度(Se)、准确度(Ac)、阳性预测值(PPV)、阴性预测值(NPV)。所有统计分析均由 SPSS13.0 完成。

2 结果

2.1 各组检测结果比较 见表 1。

指 标	MAP($n=38$)	SAP($n=23$)	t/χ^2 值	P 值
血清 Amy(U/L)	549.32±338.33	744.31±689.64	1.93	>0.05
尿 TAP(nmol/L)	67.50±6.25	93.62±14.61	3.52	<0.05
尿 CAPAP(阳性,%)	3(7.89)	19(87.61)	34.69	<0.01

2.2 三组检测指标诊断 SAP 的效能评价 见表 2。尿 CAPAP 与血清 Amy,尿 TAP 检测效能比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨论 CAPAP 是胰腺腺泡分泌的蛋白水解酶之一,是由 95 个氨基酸组成的活性肽,正常情况下为无活性的酶原。这种肽类不被肠道吸收,在血中不与其它物质结合,经肾小球滤过后,在人尿液和

表 2 三组检测指标诊断 SAP 的效能评价(%)

指标	灵敏度	特异度	准确度	阳性预测值	阴性预测值
血清 Amy	63.6	76.9	72.1	60.9	54.4
尿 TAP	72.0	86.1	80.3	78.3	68.1
尿 CAPAP	86.4	89.7	88.5	82.6	78.8

血清中相对稳定。胰腺腺泡细胞的胰蛋白酶前体胰蛋白酶原在胰腺中主要以 2 种形式存在,即胰蛋白酶原-1 和胰蛋白酶原-2 两种,它们在胰腺的浓度较高,正常情况仅有很少部分分泌至体液循环。健康人群的血清蛋白酶原-1 水平是胰蛋白酶原-2 的 4 倍;但在腺局部组织出现微小创伤后产生炎症因子,胰蛋白酶被激活后,在 AP 病例中活性胰蛋白酶原-2 比胰蛋白酶原-1 的增加幅度大的多。虽两者都在肾小球滤过,而胰蛋白酶原-2 在肾小管的重吸收率小,且较少受尿量的影响,因而尿液中浓度较高。本研究中,我们分析了血清 Amy、尿 TAP 及尿 CAPAP 三种生化指标在 SAP 鉴别诊断中的效能,发现相对于血清 Amy 和尿 TAP,尿 CAPAP 作为诊断 SAP 的一项生化指标具有很高的灵敏度和特异度,且 SAP 患者的尿 CAPAP 阳性率显著高于 MAP 患者。

急性重症胰腺炎(SAP)的早期诊断在临床上具有重要意义。然而,目前对 SAP 的诊断主要依靠临床症状体征、影像学检查及 Amy 的测定。其中,测定血清中 Amy 含量诊断 AP 已有多年临床应用,具有重要的临床价值,但由于 Amy 半衰期短,病程出现晚,使 SAP 病情和 Amy 的指标显示并不一致,因此并不适合作为诊断 SAP 的临床检验指标。近年来,有研究表明,胰腺间质细胞分泌大量的 TAP,引起胰腺组织自消化,进一步导致重症胰腺炎发生。因此,TAP 的升高可作为 SAP 的特异性指标。同时,也有研究提示,CAPAP 作为胰腺腺泡分泌的水解蛋白酶,正常情况下为无活性的酶原,在尿液中含量稳定,在发生 SAP 时,胰腺腺泡受破坏,分泌大量 CAPAP,导致尿液中含量迅速升高,可以作为诊断 SAP 的早期指标。目前,有一系列研究表明,TAP 或 CAPAP 等与胰蛋白酶原活化分子通路紧密相关的生化指标作为检测 SAP 的指标具有一定的临床应用价值^[3,5,7~11],但两种诊断指标之间的诊断效能的比较未见报道。

本研究在国内首次就尿中 TAP 和 CAPAP 两种指标在诊断 SAP 中的效果进行评价,发现 CAPAP 在 SAP 的诊断中效能优于 TAP。可能的原因是,两者虽同为胰蛋白酶酶原活化分子通路上的信号分子,但相对于 TAP 和 CAPAP 的相对分子量较大,在尿液中存在形势较为稳定,其浓度可以早期快速反应胰腺受损程度。但该指标对 SAP 具

有较高诊断效能的分子机制仍需进一步研究^[2,5]。本研究证实尿CAPAP是一项用于SAP的早期诊断的较为优秀的评价指标,有助于对SAP患者的早期预警和干预,完善治疗方案,进一步改善预后,具有较高的临床应用价值。

参考文献:

- [1] 张和,孙备.急性胰腺炎分类标准发展变迁与现状[J].中国实用外科杂志,2013,30(4):344-345.
Zhang H, Sun B. The classification standard development and present situation of acute pancreatitis[J]. Chinese Journal of Practical Surgery, 2013, 30(4): 344-345.
- [2] 常艳敏,郑治钢,徐金颖,等.尿羧肽酶B激活肽在重症急性胰腺炎中的临床应用价值[J].天津医药,2009,37(8):683-684.
Chang YM, Zheng ZG, Xu JY, et al. Urine carboxypeptidase B activation peptide in the clinical application value of severe acute pancreatitis[J]. Tianjin Medical Journal, 2009, 37(8): 683-684.
- [3] 高祖送.血清淀粉酶检验在诊断急性胰腺炎方面的临床价值分析[J].求医问药(学术版),2013,11(4):168-169.
Gao ZS. Serum amylase test analysis of the clinical value in the diagnosis of acute pancreatitis[J]. Seek Medical and Ask the Medicine, 2013, 11(4): 168-169.
- [4] Appelros S, Borgstrom A. Studies on the turnover of procarboxypeptidase B, its active enzyme and the activation peptide in the pig[J]. Biol Chem, 1998, 379(7):893-898.
- [5] Saez J, Martinez J, Trigo C, et al. Clinical value of rapid urine trypsinogen-2 test strip, urinary trypsinogen activation peptide, and serum and urinary activation peptide of carboxypeptidase B in acute pancreatitis[J]. World J Gastroenterol, 2005, 11(46): 7261-7265.
- [6] 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组.《中华胰腺病杂志》编辑委员会,《中华消化杂志》编辑委员会.中国急性胰腺炎诊治指南(2013年,上海)[J].胃肠病学,2013,18(7):428-433.
Gastroenterology Chinese Medical Association Credi-
- tits will Pancreatology group,《Chinese Journal of Pancreatology》Editorial Board,《Chinese Journal of Digestion》Editorial Board. China's guidelines for the management of acute pancreatitis (Shanghai, 2013) [J]. Chinese Journal of Gastroenterology, 2013, 18(7): 428-433.
- [7] 田学昌,刘吉盛,曲畅,等.联合检验血清淀粉酶、脂肪酶与C反应蛋白在急性胰腺炎早期诊断中价值[J].现代仪器与医疗,2015,21(2):76-78.
Tian XC, Liu JS, Qu C, et al. Joint inspection serum amylase, lipase and CRP value in early diagnosis of acute pancreatitis[J]. Modern Instruments & Medical Treatment, 2015, 21(2): 76-78.
- [8] 陈斌. C反应蛋白、淀粉酶及脂肪酶联合检测在急性胰腺炎早期诊断中的作用[J].国际检验医学杂志,2015,36(3):298-300.
Chen B. Combined test of C-reactive protein, amylase and lipase in diagnosis of acute pancreatitis in early stage[J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2015, 36(3): 298-300.
- [9] 张彦,郝英霞.尿胰蛋白酶原激活肽测定对急性重症胰腺炎诊断价值[J].现代仪器与医疗,2013,19(6):36-39.
Zhang Y, Hao YX. Urinary trypsinogen activation peptide determination for the diagnosis of severe acute pancreatitis[J]. Modern Instruments & Medical Treatment, 2013, 19(6): 36-39.
- [10] 方乐,李俊明,万腊根,等.尿羧肽酶B激活肽对重症急性胰腺炎诊断价值的分析[J].检验医学与临床,2011,8(9):1066-1068.
Fang L, Li JM, Wan LG, et al. Analysis of diagnostic value of urine carboxypeptidase B activation peptide testing for severe acute pancreatitis[J]. Laboratory Medicine and Clinic, 2011, 8(9): 1066-1068.
- [11] Deng L, Wang L, Yong F, et al. Prediction of the severity of acute pancreatitis on admission by carboxypeptidase-B activation peptide: A systematic review and meta-analysis[J]. Clinical Biochemistry, 2015, 48(10/11): 740-746.

收稿日期:2015-06-23

修回日期:2015-08-11

(上接80页)

- [10] Abdulsalam AH, Nadal-Melsio E, Naresh KN. Complementarity of evaluation of myeloperoxidase expression by flow cytometry and immunohistochemistry on bone marrow trephine biopsy sections in acute myeloid leukemia[J]. Cytometry Part B Clin Cytom, 2014, 86(1): 70-73.
- [11] Durrani F, Singh R. Myeloperoxidase level around dental implants as an indicator of an inflammatory process[J]. Indian J Dent, 2015, 6(1): 2-6.
- [12] Bezjian M, Diep AN, de Matos R, et al. Chinese box turtle (*Cuora flavomarginata*) with lymphoid leukemia characterized by immunohistochemical and cytochemical phenotyping[J]. Vet Clin Pathol, 2013, 42(3): 368-376.
- [13] Bain BJ. Neutrophil dysplasia demonstrated on Sudan black B staining[J]. Am J Hematol, 2010, 85(9): 707.
- [14] 喻晶,郑金花,张银汉,等.采用ROC曲线分析东南亚缺失型 α 珠蛋白合成障碍性贫血的血液学指标[J].现代检验医学杂志,2011,26(5):58-61.
Yu J, Zheng JH, Zhang YH, et al. Analysis of hematology parameters of southeast Asian deletion α -thalassemia by ROC curve[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2011, 26(5): 58-61.
- [15] Kappelmayer J, Gratama JW, Karászi E, et al. Flow cytometric detection of intracellular myeloperoxidase, CD3 and CD79a. Interaction between monoclonal antibody clones, fluorochromes and sample preparation protocols[J]. J Immunol Methods, 2000, 242(1/2): 53-65.

收稿日期:2015-02-10

修回日期:2015-04-16