

血清 C- 反应蛋白和内皮素水平检测与急性胆囊炎临床分级的相关性分析

高 伟, 席 锐, 李 涛 (汉中市中心医院肝胆外科, 陕西汉中 723000)

摘要: 目的 探究血清 C- 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、内皮素 (endothelin, ET) 水平检测与急性胆囊炎 (acute cholecystitis, AC) 临床分级的相关性。方法 选取汉中市中心医院 2017 年 3 月 ~ 2019 年 11 月收治的 110 例 AC 患者为观察组, 另选取同期 110 例健康体检者为对照组, 分别收集两组的吸烟、饮酒、高血压、CRP 和 ET 水平等一般资料。采用酶联免疫吸附测定法 (ELISA) 检测人血清中 CRP 水平, 采用放射免疫法 (radioimmunoassay, RIA) 检测人血清中 ET 水平。采用 Spearson 相关性检验分析 CRP, ET 联合与 AC 临床分级的相关性。结果 两组的性别、平均年龄、吸烟、饮酒、高血压、糖尿病差异均无统计学意义 ($\chi^2/t=1.640, 0.428, 3.160, 4.250, 3.570, 3.660$, 均 $P > 0.05$)。两组的 CRP 和 ET 水平差异具有统计学意义 ($t=9.629, 7.374$, 均 $P < 0.05$), 且观察组患者的 CRP 和 ET 水平显著高于对照组。ROC 曲线分析 CRP, ET 和二者联合诊断 AC 的曲线下面积 (AUC) 分别是 0.843 (95% CI: 0.771 ~ 0.916, $P=0.000$), 0.772 (95% CI: 0.683 ~ 0.860, $P=0.000$) 和 0.910 (95% CI: 0.851 ~ 0.969, $P=0.000$), 约登指数最大值对应的 CRP, ET 为诊断 AC 的最佳截距值 (cut-off) 分别是 8.2 mg/L 和 72.5 pg/ml, CRP 与 ET 联合诊断 AC 的灵敏度, 特异度均高于单独使用 CRP 和 ET。CRP, ET 联合与 AC 分级呈正相关关系 ($r=0.386, P < 0.05$)。结论 CRP 和 ET 联合水平可区分不同严重程度的 AC。CRP, ET 联合与 AC 分级呈正相关关系, 值得深入研究和应用。

关键词: 急性胆囊炎; C- 反应蛋白; 内皮素

中图分类号: R576; R446.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2021) 02-144-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2021.02.034

Correlation Analysis of Serum C-reactive Protein and Endothelin Levels with Clinical Grade of Acute Cholecystitis

GAO Wei, XI Rui, LI Tao

(Department of Hepatobiliary Surgery, Hanzhong Central Hospital, Shaanxi Hanzhong 723000, China)

Abstract: Objective To explore the correlation between serum C-reactive protein (CRP) and endothelin (ET) levels and the clinical grade of acute cholecystitis (AC). **Methods** A total of 110 AC patients admitted to Hanzhong Central Hospital from March 2017 to November 2019 were selected as the observation group, and 110 healthy physical check-up patients in the same period were selected as the control group. General data on smoking, alcohol consumption, hypertension, CRP and ET levels in the two groups were collected respectively. The levels of CRP and ET in human serum were measured by ELISA and radioimmunoassay (RIA). Spearson correlation test was used to analyze the correlation between CRP, ET and AC clinical grading. **Results** There were no statistically significant differences in gender, average age, smoking, alcohol consumption, hypertension or diabetes between the two groups ($\chi^2/t=1.640, 0.428, 3.160, 4.250, 3.570, 3.660$, all $P > 0.05$). The difference of CRP and ET levels between the two groups was statistically significant ($t=9.629, 7.374$, all $P < 0.05$), and the CRP and ET levels of patients in the observation group were significantly higher than those in the control group. In ROC curve analysis, the AUC of CRP, ET and the combined diagnosis of AC was 0.843 (95%CI: 0.771 ~ 0.916, $P=0.000$), 0.772 (95%CI: 0.683 ~ 0.860, $P=0.000$) and 0.910 (95%CI: 0.851 ~ 0.969, $P=0.000$), respectively, the maximum value of the Jordan index corresponding to CRP and ET were 8.2 mg/L and 72.5 pg/ml, respectively, and the sensitivity and specificity of CRP and ET in the combined diagnosis of AC were higher than that of CRP and ET alone. CRP and ET were positively correlated with AC grading ($r=0.386, P < 0.05$). **Conclusion** The combined levels of CRP and ET can distinguish AC with different degrees of severity, and the combined levels of CRP and ET are positively correlated with AC grading, which is worthy of further study and application.

Keywords: acute cholecystitis; C-reactive protein; endothelin

急性胆囊炎 (acute cholecystitis, AC) 是属于胆道系统的常见病变, 其病因主要有胆总管堵塞和细

菌侵袭, AC 患者常表现为右上腹阵发性绞痛并伴有明显触痛和腹肌强直^[1-2]。临床上应对患者进行

及时和准确的分级, 以免因治疗不当、不及时等原因导致患者发生腹腔感染等炎症并发症, 危及生命^[3]。《东京指南(2018)》简称TG18是目前国际上应用较广的关于急性胆系感染的诊治指南, TG18依据白细胞计数、症状出现时间和血小板计数等指标将AC患者分为3级, 依次为轻型胆囊炎(I型)、中度胆囊炎(II型)和重症急性胆囊炎(III型)。已有文献指出, C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)可作为AC分级的相关预测指标^[4]。内皮素(endothelin, ET)主要是由人血管内皮细胞和神经组织产生并释放的, 其曾被作为判断AC病情变化以及是否转归的参考指标^[5]。本研究拟探究CRP, ET与AC患者临床分级的相关性, 以期提高临床上AC诊疗的针对性和有效性。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2017年3月~2019年11月汉中市中心医院肝胆外科收治的110例AC患者为观察组, 其中男性48例, 女性62例; 年龄20~68岁, 平均年龄 47.2 ± 8.3 岁。参照TG18上的分级标准将患者依次分为I级(57例)、II级(38例)和III级(15例)。另外选取同期健康体检者110例为对照组, 其中男性45例, 女性65例; 年龄21~65岁, 平均年龄 46.9 ± 8.5 岁。分别收集两组的吸烟、饮酒、高血压、糖尿病、CRP和ET水平, 结果见表1。本研究经我院伦理委员会审批通过, 受试者自愿参加本试验且均签署知情同意书。

纳入标准: ①观察组AC患者的纳入严格参照TG18中AC的诊断标准^[6]; ②发病至入院6~48 h者;

③临床资料完整者。

排除标准: ①并发全身其他脏器感染者; ②现或曾患人类免疫缺陷性疾病、病毒性或自发性肝炎、肝硬化患者等。

1.2 仪器与试剂 采用酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测人血清中CRP水平, ELISA试剂盒购自黄石市艾恩斯生物科技有限公司; 采用放射免疫法(radioimmunoassay, RIA)检测人血清中ET水平, RIA试剂盒购自天津九鼎医学生物工程有限公司。

1.3 方法 观察组患者静脉血于入院时抽取, 对照组静脉血于体检时抽取, 血液标本立即放入无菌EDTA试管中, 20℃, 3 000 r/min离心10 min收集血清, -70℃待测。采用ELISA测定血清CRP水平, 采用RIA检测血清ET水平。

1.4 统计学分析 采用SPSS22.0统计学软件进行数据分析, 计数资料采用 χ^2 检验, 计数资料用 n (%)表示, 计量资料采用 t 检验, 计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 三组计数资料比较采用 F 检验。相关性分析采用Pearson相关性检验, 利用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评价血浆CRP, ET对AC的诊断价值, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料的比较 见表1。两组的性别、平均年龄、吸烟、饮酒、高血压、糖尿病差异均无统计学意义($P > 0.05$)。两组的CRP和ET水平差异具有统计学意义, 且观察组患者的CRP和ET水平显著高于对照组($P < 0.05$)。

表1 两组一般资料的比较($\bar{x} \pm s$, n (%))

一般资料		观察组($n=110$)	对照组($n=110$)	χ^2/t 值	P 值
性别	男	48 (43.6)	45 (40.9)	1.640	0.445
	女	62 (56.4)	65 (59.1)		
平均年龄(岁)		47.2 ± 8.3	46.9 ± 8.5	0.428	0.603
吸烟	有	64 (58.2)	61 (55.5)	3.160	0.286
	无	46 (41.8)	49 (44.5)		
饮酒	有	45 (40.9)	50 (45.5)	4.250	0.165
	无	65 (59.1)	60 (54.5)		
高血压	有	10 (9.1)	8 (7.3)	3.570	0.274
	无	100 (90.9)	102 (92.7)		
糖尿病	有	37 (33.6)	40 (36.4)	3.660	0.281
	无	73 (66.4)	70 (63.6)		
CRP(mg/L)		7.98 ± 3.11	1.39 ± 0.68	9.629	0.018
ET(pg/ml)		93.10 ± 23.20	50.30 ± 8.70	7.374	0.026

2.2 CRP, ET在AC诊断中的价值分析 见表2, 图1。

ROC曲线分析CRP, ET和二者联合诊断AC的曲线

下面积 (AUC) 分别是 0.843 (95% CI: 0.771~0.916, $P=0.000$), 0.772 (95% CI: 0.683~0.860, $P=0.000$) 和 0.910 (95% CI: 0.851~0.969, $P=0.000$)。约登指数最大值对应的 CRP, ET 为诊断 AC 的最佳截距值 (cut-off) 分别是 8.2 mg/L 和 72.5 pg/ml, 当 CRP > 8.2 mg/L 时, CRP 诊断 AC 的灵敏度和特异度分别为 79.03% 和 83.33%; 当 ET > 72.5 pg/ml 时, ET 诊断 AC 的灵敏度和特异度分别为 83.87% 和 80.00%; 二者联合诊断 AC 的灵敏度为 98.39%, 特异度为 100.00%。

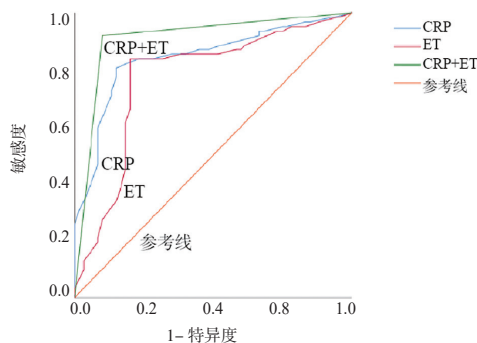


图1 CRP, ET 和二者联合诊断 AC 的 ROC 曲线

表 2

CRP, ET 在 AC 诊断中的价值分析 (%)

检测指标	cut-off	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值
CRP	8.2 mg/L	79.03	83.33	83.05	79.37
ET	72.5 pg/ml	83.87	80.00	81.25	82.76
CRP, ET 联合	-	98.39	100.00	100.00	98.36

2.3 CRP, ET 联合与 AC 分级的相关性分析 依据 2.2, CRP, ET 联合诊断 AC 具有较高的灵敏度和特异度。采用 Pearson 相关性检验分析 CRP, ET 联合与 AC 分级的相关性, 结果显示 CRP, ET 联合与 AC 分级呈正相关关系 ($r=0.386$, $P < 0.05$)。

3 讨论

TG18 是目前国际上应用最广泛的关于急性胆系感染的诊治指南, 其具体是在 TG13 的基础上, 结合近年来文献报道内容及大数据修订而成。TG18 中主要涉及胆系感染的诊断、分级、抗感染治疗、引流以及操作等多方面, 就 AC 的分级而言, TG18 中表述为: 出现心血管功能障碍、神经系统障碍、呼吸功能不全、肾功能不全、肝功能不全和造血系统功能不全中的任意一项即诊断为Ⅲ级, 出现白细胞计数升高、症状出现时间 > 72 h、可触及右上腹包块, 且伴有压痛、显著的局部炎症中的任意一项即诊断为Ⅱ级, 其余的为Ⅰ级。由于 AC 发病较急, 治疗不及时会导致胆囊壁坏疽、穿孔、弥漫性腹膜炎甚至多器官功能衰竭, 因此及时有效地诊断对 AC 患者极其重要。TG18 中 AC 患者分级的检测指标较繁杂, 寻找相对简单且有效的指标具有现实意义和重要作用。

AC 是由胆囊管梗阻和细菌感染引起的炎症, 炎症反应在 AC 的发病机制中扮演着重要的角色。CRP 是一种急性时相反应蛋白, 也是较敏感的炎症指标之一, 其可与多种生物底物相结合, 识别一系列致病靶点及凋亡和坏死的宿主细胞膜, 与化脓性感染、组织损伤和心血管疾病等密切相关^[7-9]。早期研究结果提出 AC 患者血浆中 CRP 浓度显著升高, 并且在临床上其可作为辅助诊断 AC 的指标,

这与本研究的结果相一致。BELIAEV 等^[10]提出 CRP 对 AC 的诊断要优于 TG18 中使用的白细胞计数。ET 是从猪主动脉内皮细胞中分离得到的一种血管活性肽, 其富含 21 个氨基酸。人血管内皮细胞和神经组织均可产生并释放 ET, 其可参与多种疾病的发展过程。陈志宏等^[5]研究结果显示 ET 浓度在 AC 中的动态观察可作为判断病情发展及是否转归的参考指标。目前, 将 CRP, ET 联合用于 AC 诊断中的研究未见报道, 本研究立足临床实践, 探究 CRP, ET 在 AC 诊断中的价值及其相关性, 以期 AC 患者的分级提供高效、准确的标记物。结果提示, 两组的 CRP 和 ET 水平差异具有统计学意义, 并且观察组患者的 CRP 和 ET 水平显著高于对照组, 这与文献报道结果一致。CRP, ET 联合诊断 AC 的灵敏度、特异度均高于单独使用 CRP, ET。采用 Spearson 相关性检验结果显示 CRP, ET 联合与 AC 分级呈正相关关系, 即 CRP, ET 联合水平越高, AC 患者分级越高, 反之亦然。

综上所述, CRP, ET 联合诊断 AC 的灵敏度、特异度均较高, 二者联合与 AC 分级呈正相关关系, 因此 CRP, ET 联合是 AC 患者分级的潜在指标, 值得深入研究和应用。

参考文献:

- [1] STRASBERG S M. Clinical practice. Acute calculous cholecystitis[J]. The New England Journal of Medicine, 2008, 358(26): 2804-2811.
- [2] 蔡伟升, 黄黄叶. 腹腔镜胆囊切除术治疗急性胆囊炎的临床效果[J]. 中国当代医药, 2020, 27(19): 112-114.
- CAI Weisheng, HUANG Huangye. Clinical effect of laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis [J].

- China Modern Medicine, 2020, 27(19):112-114.
- [3] 张辅江. 腹腔镜胆囊切除术急性结石性胆囊炎治疗108例患者的临床分析[J]. 北方药学, 2012, 9(6):63. ZHANG Fujiang. Clinical analysis of laparoscopic cholecystectomy in 108 patients with acute calculous cholecystitis[J]. Journal of North Pharmacy, 2012, 9(6):63.
- [4] 董浩, 刘宁, 田党锋. 急性胆囊炎病情程度与血浆C-反应蛋白的关系[J]. 国际外科学杂志, 2017, 44(4): 251-255, 封4. DONG Hao, LIU Ning, TIAN Dangfeng. Prediction of the grade of acute cholecystitis and plasma level of C-reactive protein[J]. International Journal of Surgery, 2017, 44(4):251-255, Cover 4.
- [5] 陈志宏, 陈建国. 急性胆囊炎患者内皮素的临床意义[J]. 镇江医学院学报, 1999, 9(2):226. CHEN Zhihong, CHEN Jianguo. Clinical significance of endothelin in patients with acute cholecystitis[J]. Journal of Zhenjiang Medical College, 1999, 9(2):226.
- [6] 沈哲民, 孙培龙. 胆系感染和胆石病研究进展 - 《东京指南(2018)》解读[J]. 上海医药, 2019, 40(20): 9-13. SHEN Zhemin, SUN Peilong. Research progress of biliary infection and cholelithiasis-Interpretation of Tokyo Guidelines(2018)[J]. Shanghai Medical & Pharmaceutical Journal, 2019, 40(20):9-13.
- [7] 张国辉. 血液HBP, CRP和WBC联合检测对儿童脓毒血症早期诊断价值研究[J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(4):107-111. ZHANG Guohui. Value of combined detection of blood HBP, CRP and WBC in early diagnosis of children's sepsis[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018, 33(4):107-111.
- [8] 刘莉, 张军. 急性脑梗死患者血清hs-CRP, TNF- α 和TIMP-1水平检测在疾病预后评估中的应用价值[J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(5):87-90, 94. LIU Li, ZHANG Jun. Value of serum hs-CRP, TNF- α and TIMP-1 levels in prognostic evaluation of patients with acute cerebral infarction [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018, 33(5):87-90, 94.
- [9] 屠昌明, 田园. 支原体肺炎患儿外周血Th17, Treg细胞亚群和细胞因子表达及CRP, PCT水平的研究[J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(4):108-111. TU Changming, TIAN Yuan. Expression of Th17 and Treg cell subsets and cytokines in peripheral blood of children with *Mycoplasma pneumonia* and study on CRP and PCT levels[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019, 34(4):108-111.
- [10] BELIAEV A M, MARSHALL R J, BOOTH M. C-reactive protein has a better discriminative power than white cell count in the diagnosis of acute cholecystitis[J]. Journal of Surgical Research, 2015, 198(1): 66-72.

收稿日期: 2020-11-05

修回日期: 2020-11-11

(上接第121页)

- [11] BÄRTSCH P, HAEBERLI A, FRANCIOLLI M, et al. Coagulation and fibrinolysis in acute mountain sickness and beginning pulmonary edema[J]. Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md: 1985), 1989, 66(5): 2136-2144.
- [12] 刘艳霞, 区静怡, 黄颖, 等. 新型冠状病毒肺炎患者外周血淋巴细胞及其亚群检测的临床意义[J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(4): 94-96, 105. LIU Yanxia, QU Jingyi, HUANG Ying, et al. Clinical significance of detection of peripheral blood lymphocyte and its subgroups in patients with coronavirus disease 2019[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020, 35(4): 94-96, 105.
- [13] ISIDORI A M, MINNETTI M, SBARDELLA E, et al. Mechanisms in endocrinology: The spectrum of haemostatic abnormalities in glucocorticoid excess and defect[J]. European Journal of Endocrinology, 2015, 173(3): R101-R113.
- [14] JIANG Huiwen, LIU Lin, GUO Tao, et al. Improving the safety of CAR-T cell therapy by controlling CRS-related coagulopathy [J]. Annals of Hematology, 2019, 98(7): 1721-1732.
- [15] LEVI M, VAN DER POLL T, BÜLLER H R. Bidirectional relation between inflammation and coagulation[J]. Circulation, 2004, 109(22): 2698-2704.
- [16] KATO H. Regulation of functions of vascular wall cells by tissue factor pathway inhibitor: basic and clinical aspects[J]. Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology, 2002, 22(4): 539-548.
- [17] WALLACE A, ALBADAWI H, HOANG P, et al. Statins as a preventative therapy for venous thromboembolism[J]. Cardiovascular Diagnosis and Therapy, 2017, 7(Suppl 3): S207-S218.
- [18] REFAAI M, RILEY P, MARDOVINA T, et al. The clinical significance of fibrin monomers[J]. Thrombosis and Haemostasis, 2018, 118(11): 1856-1866.
- [19] LIPINSKI B, EGYUD L G. Resistance of cancer cells to immune recognition and killing[J]. Medical Hypotheses, 2000, 54(3): 456-460.

收稿日期: 2020-08-05

修回日期: 2020-12-09