

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2024.10.013

论著 · 临床

血清 LncRNA-MALAT1、Ang-2 与重症急性胰腺炎患者并发急性胃肠损伤的相关性研究

马家驹, 邹晗, 晏倩, 李玉卓, 浦秦华



基金项目: 江苏省医学科研项目(H2020241)

作者单位: 215200 江苏苏州 苏州大学附属苏州市第九人民医院重症医学科

通信作者: 浦秦华, E-mail: puqinhua@163.com

【摘要】 目的 探讨血清长链非编码 RNA-肺腺癌转移相关转录本 1(LncRNA-MALAT1)、血管生成素-2(Ang-2)与重症急性胰腺炎(SAP)患者并发急性胃肠损伤(AGI)的相关性。方法 选取 2021 年 1 月—2023 年 1 月苏州大学附属苏州市第九人民医院重症医学科收治的轻症急性胰腺炎(AP)患者 78 例为轻症 AP 组、中度 AP 患者 78 例为中度 AP 组、SAP 患者 145 例为 SAP 组 根据是否并发 AGI 将 SAP 患者分为 AGI 亚组 83 例和非 AGI 亚组 62 例。采用实时荧光定量 PCR 检测血清 LncRNA-MALAT1 水平 酶联免疫吸附法检测血清 Ang-2 水平;多因素 Logistic 回归分析 SAP 患者并发 AGI 的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线评价血清 LncRNA-MALAT1、Ang-2 水平对 SAP 患者并发 AGI 的预测价值。结果 轻症 AP 组、中度 AP 组、SAP 组血清 LncRNA-MALAT1、Ang-2 水平依次升高($F/P = 659.197 / <0.001, 682.682 / <0.001$);145 例 SAP 患者 AGI 发生率为 57.24%(83/145),AGI 亚组 SAP 患者多器官功能障碍综合征(MODS)比例、急性生理和慢性健康评估 II(APACHE II)评分、ICU 停留时间及血清 D-乳酸、LncRNA-MALAT1、Ang-2 水平高于非 AGI 亚组($\chi^2/t/P = 19.273 / <0.001, 5.052 / <0.001, 5.308 / <0.001, 4.085 / <0.001, 6.864 / <0.001, 6.824 / <0.001$);多因素 Logistic 回归结果示,MODS、APACHE II 评分高、D-乳酸高、LncRNA-MALAT1 高、Ang-2 高为 SAP 患者并发 AGI 的独立危险因素[OR(95%CI) = 4.496(1.335~15.138)、1.331(1.142~1.551)、1.070(1.020~1.123)、1.101(1.055~1.148)、1.571(1.239~1.994)];血清 LncRNA-MALAT1、Ang-2 水平及二者联合预测 SAP 患者并发 AGI 的 AUC 分别为 0.790、0.785、0.895,二者联合的 AUC 大于血清 LncRNA-MALAT1、Ang-2 水平单独预测($Z/P = 3.143 / 0.002, 3.650 / <0.001$)。结论 血清 LncRNA-MALAT1、Ang-2 水平升高与 SAP 患者并发 AGI 独立相关,血清 LncRNA-MALAT1 联合 Ang-2 水平预测 SAP 患者并发 AGI 的价值较高。

【关键词】 重症急性胰腺炎;长链非编码 RNA-肺腺癌转移相关转录本 1;血管生成素-2;急性胃肠损伤

【中图分类号】 R576 **【文献标识码】** A

Correlation between serum LncRNA-MALAT1, Ang-2 and concurrent acute gastrointestinal injury in patients with severe acute pancreatitis Ma Jiaju, Zou Han, Yan Qian, Li Yuzhuo, Pu Qinhu. Department of Intensive Care Medicine, Suzhou Ninth People's Hospital Affiliated to Suzhou University, Jiangsu Province, Suzhou 215200, China

Funding program: Jiangsu Medical Research Project (H2020241)

Corresponding author: Pu Qinhu, E-mail: puqinhua@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the correlation between serum long non-coding RNA-metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 (LncRNA-MALAT1), angiopoietin-2 (Ang-2) and acute gastrointestinal injuries (AGI) in patients with severe acute pancreatitis (SAP) with complications. **Methods** Seventy-eight patients with mild AP admitted to the Department of Intensive Care Medicine of the Suzhou Ninth People's Hospital Affiliated to Suzhou University were selected as the mild AP group, 78 patients with moderate SAP were selected as the moderate SAP group, and 145 patients with SAP were selected as the SAP group, and the patients with SAP were divided into the AGI subgroup of 83 and the non-AGI subgroup of 62 based on the presence or absence of concomitant AGI. Real-time fluorescence quantitative PCR was used to detect serum LncRNA-MALAT1 levels, and enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect serum Ang-2 levels; multifactorial Logistic regression was used to analyze the influencing factors of SAP patients with concurrent AGI; and receiver operating characteristic (ROC) curves were used to evaluate the predictive value of serum LncRNA-MALAT1 and Ang-2 levels on SAP patients' predictive value of concurrent AGI. **Results** Serum LncRNA-MALAT1 and Ang-2 levels were sequentially increased

in the mild AP, moderate SAP, and SAP groups ($F/P = 659.197 / < 0.001, 682.682 / < 0.001$); The complication rate of AGI in 145 SAP patients was 57.24% (83/145), and the proportion of multiple organ dysfunction syndrome (MODS), acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) scores, duration of ICU stay, and serum D-lactate, LncRNA-MALAT1, and Ang-2 levels were higher in the SAP patients in the AGI subgroup than in the non-AGI subgroup ($\chi^2/t/P = 19.273 / < 0.001, 5.052 / < 0.001, 5.308 / < 0.001, 4.085 / < 0.001, 6.864 / < 0.001, 6.824 / < 0.001$); The results of multifactorial Logistic regression showed that high MODS, high APACHE II score, high D-lactate, high LncRNA-MALAT1, and high Ang-2 were the independent risk factors for the complication of AGI in patients with SAP [$OR (95\% CI) = 4.496 (1.335-15.138), 1.331 (1.142-1.551), 1.070 (1.020-1.123), 1.101 (1.055-1.148), 1.571 (1.239-1.994)$]; the AUCs of serum LncRNA-MALAT1 and Ang-2 levels and the combination of the two for predicting concurrent AGI in SAP patients were 0.790, 0.785, and 0.895, respectively, and the AUCs of the combination of the two were greater than the AUCs predicted by serum LncRNA-MALAT1 and Ang-2 levels alone ($Z/P = 3.143 / 0.002, 3.650 / < 0.001$). **Conclusion** Elevated serum LncRNA-MALAT1 and Ang-2 levels were independently associated with concurrent AGI in SAP patients, and serum LncRNA-MALAT1 combined with Ang-2 levels were of high value in predicting concurrent AGI in SAP patients.

【Key words】 Severe acute pancreatitis; Long non-coding RNA-metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1; Angiopoietin-2; Acute gastrointestinal injury

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是一种由于胰腺腺泡细胞破坏引起的急腹症,尽管相关防治措施取得较大进展,但重症 AP(severe AP, SAP)仍然严重威胁患者生命健康^[1-3]。急性胃肠损伤(acute gastrointestinal injury, AGI)是重症 AP 的常见并发症,也是导致其死亡的重要原因^[4]。研究表明,长链非编码 RNA(long non-coding RNA, LncRNA)与炎症反应和血管通透性增加有关,在 SAP 并发 AGI 中发挥至关重要的作用^[5-6]。肺腺癌转移相关转录本 1(metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1)是一种高度保守的 LncRNA,实验报道 LncRNA-MALAT1 在 AP 组织中表达上调^[7]。血管生成素(angiotensin, Ang)-2 是一种血管生长因子,能引起炎症介质释放参与炎症反应和增加血管通透性^[8]。研究报道,血清 Ang-2 水平升高与 AP 患者病情加重和预后有关^[9]。然而,关于血清 LncRNA-MALAT1、Ang-2 与 SAP 患者并发 AGI 的相关性鲜见报道,本课题对此进行研究,以期降低 SAP 患者并发 AGI 发生提供更多依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2021 年 1 月—2023 年 1 月苏州大学附属苏州市第九人民医院重症医学科收治的 SAP 患者 145 例为 SAP 组,男 86 例、女 59 例;年龄 36~84 (59.15±8.93) 岁;AP 病因:酒精性 12 例,脂源性 41 例,胆源性 56 例,特发性 11 例,其他 25 例。选取同期医院收治的轻症 AP 患者 78 例为轻症 AP 组、中度 AP 患者 78 例为中度 AP 组,轻症 AP 组男 46 例、女 32 例;年龄 32~80 (59.08±8.72) 岁;AP 病因:酒精性 6 例,脂源性 21 例,胆源性 33 例,特发性 6 例,其他 12 例。中度 AP 组男 48 例、女 30 例;年龄 25~82 (59.21±

8.87) 岁;AP 病因:酒精性 7 例,脂源性 24 例,胆源性 32 例,特发性 5 例,其他 10 例。3 组性别、年龄、AP 病因比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准(KT202109003),患者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准:①年龄 ≥ 18 岁;②AP 符合《中国急性胰腺炎诊治指南(2021)》^[10] 诊断标准;③初次发生 AP;④临床资料完整。(2) 排除标准:①自动出院或放弃治疗;②急慢性胃炎、阑尾炎、消化性溃疡等胃肠道疾病;③慢性胰腺炎、胰腺囊性病变等其他胰腺疾病;④恶性肿瘤;⑤精神病患者;⑥自身免疫性疾病或近期使用免疫抑制剂;⑦急慢性感染;⑧妊娠及哺乳期妇女;⑨AP 前严重心肝肾功能损害;⑩血液系统疾病或近期接受抗凝治疗。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 LncRNA-MALAT1 水平检测:于患者入院时采集空腹肘静脉血 3 ml,离心留取上层血清后-80℃冰箱保存待测。采用实时荧光定量 PCR 检测血清 LncRNA-MALAT1 水平。使用上海瑶韵生物科技有限公司的 QIAzol Lysis Reagent 试剂(货号:79306)提取部分血清总 RNA, NanoDrop 8000 超微量紫外分光光度计(赛默飞世尔科技公司)鉴定 RNA 浓度、纯度合格后,使用天根生化科技(北京)有限公司的 InRcute LncRNA cDNA 第一链合成试剂(货号:KR202-02)转录合成 cDNA。按照 2×SYBR Green qPCR 试剂(武汉益普生物科技有限公司,货号:CSB-DKT030)说明书进行实时荧光定量 PCR。引物序列如下,LncRNA-MALAT1:上游引物 5'-GAGCATAACCTGAACAAGAT-GTC-3',下游引物 5'-TAACCATATCCTCATCAAAGCC-

3'; 内参 GAPDH: 上游引物 5'-CCGCCATTAAGGT-GTCTAGTC-3', 下游引物 5'-CCGCCATTAAGGT-GTCTAGTC-3'。反应体系: 2×SYBR Green qPCR Mix 10 μl、50×ROX Reference Dye 0.4 μl、正反向引物各 0.4 μl、cDNA 0.5 μl、ddH₂O 补足到 20 μl; 反应程序: 95℃ 5 min 1 次、95℃ 10 s、60℃ 30 s、60℃ 30 s, 合计 40 次。以 2^{-ΔΔCT} 法表示 LncRNA-MALAT1 相对表达量。

1.3.2 血清 Ang-2 水平检测: 上述血清采用酶联免疫吸附法检测血清 Ang-2 水平, 试剂购自上海晦科生物科技有限公司(货号: XK-E2202)。

1.3.3 AGI 诊断及分组: 参考急性生理和慢性健康评估 II (APACHE II)^[11] 以及《欧洲危重病医学会关于急性胃肠损伤的定义和处理指南》^[12] 诊断 AGI。AGI I 级: 发生胃肠道功能障碍或功能衰竭的风险增加(胃肠道功能部分受损, 病因明确的暂时的胃肠道症状); AGI II 级: 胃肠道功能不全(胃肠道功能不能满足机体对水和营养的需求, 但还未影响到全身情况); AGI III 级: 肠道功能衰竭(胃肠道功能丧失, 尽管采取治疗干预也不能恢复胃肠道功能和改善全身情况); AGI IV 级: 胃肠功能衰竭且严重影响其他脏器功能(AGI 发展至危及生命的阶段, 伴有多脏器功能不全和休克)。根据是否并发 AGI 将 SAP 患者分为 AGI 亚组 83 例和非 AGI 亚组 62 例。

1.4 统计学方法 选用 SPSS 28.0 软件进行统计学分析。计数资料以频数或率(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用两独立样本 *t* 检验, 多组间比较采用 *F* 检验; 多因素 Logistic 回归分析 SAP 患者并发 AGI 的影响因素; 绘制受试者工作特征(ROC)曲线评价血清 LncRNA-MALAT1、Ang-2 水平对 SAP 患者并发 AGI 的预测价值。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组血清 LncRNA-MALAT1、Ang-2 水平比较 随着病情加重, 轻症 AP 组、中度 AP 组、SAP 组患者血清 LncRNA-MALAT1、Ang-2 水平依次升高(P<0.01), 见表 1。

2.2 2 亚组 SAP 患者临床/病理特征比较 145 例 SAP 患者 AGI 发生率为 57.24%(83/145)。AGI 亚组 SAP 患者多器官功能障碍综合征(MODS)比例、APACHE II 评分、ICU 停留时间及血清 D-乳酸、LncRNA-MALAT1、Ang-2 水平高于非 AGI 亚组(P<0.01), 见表 2。

2.3 多因素 Logistic 回归分析 SAP 患者并发 AGI 的

影响因素 以 SAP 患者是否并发 AGI 为因变量(是/否=1/0), 表 2 中有差异项目[MODS(有/无=1/0)、APACHE II 评分、ICU 停留时间、D-乳酸、LncRNA-MALAT1、Ang-2(连续变量均原值录入)]为自变量进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示: MODS、APACHE II 评分高、D-乳酸高、LncRNA-MALAT1 高、Ang-2 高为 SAP 患者并发 AGI 的独立危险因素(P<0.01), 见表 3。

表 1 轻症 AP 组、中度 AP 组、SAP 组血清 LncRNA-MALAT1、Ang-2 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Comparison of serum LncRNA-MALAT1 and Ang-2 levels among mild AP group, moderate SAP group, and SAP group patients

组别	例数	LncRNA-MALAT1	Ang-2(μg/L)
轻症 AP 组	78	0.73±0.10	5.00±1.87
中度 AP 组	78	1.02±0.14	9.94±2.38
SAP 组	145	1.27±0.17	15.69±3.56
<i>F</i> 值		659.197	682.682
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.4 血清 LncRNA-MALAT1、Ang-2 水平对 SAP 患者并发 AGI 的预测价值 绘制血清 LncRNA-MALAT1、Ang-2 水平单独与联合预测 SAP 患者并发 AGI 的 ROC 曲线, 并计算曲线下面积(AUC) 结果显示: 血清 LncRNA-MALAT1、Ang-2 水平及二者联合预测 SAP 患者并发 AGI 的 AUC 分别为 0.790、0.785、0.895, 二者联合的 AUC 大于血清 LncRNA-MALAT1、Ang-2 水平单独预测($Z/P = 3.143/0.002, 3.650/<0.001$), 见图 1、表 4。

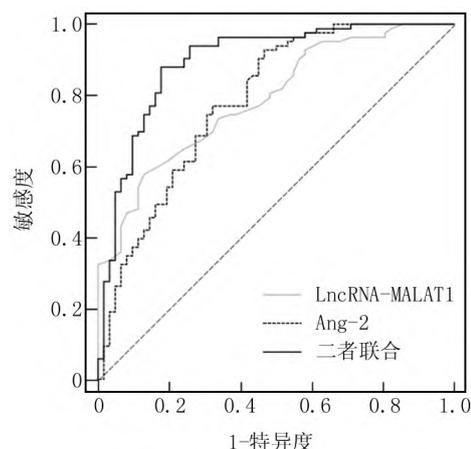


图 1 血清 LncRNA-MALAT1、Ang-2 水平预测 SAP 患者并发 AGI 的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve for predicting AGI in SAP patients based on serum LncRNA-MALAT1 and Ang-2 levels

表 2 非 AGI 亚组与 AGI 亚组 SAP 患者临床/病理特征比较

Tab.2 Comparison of clinical/pathological characteristics between Non-AGI subgroup and AGI subgroup SAP patients

项 目		非 AGI 亚组 (n=62)	AGI 亚组 (n=83)	χ^2/t 值	P 值
性别 [例(%)]	男	33(53.23)	53(63.86)	1.662	0.197
	女	29(46.77)	30(36.14)		
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)		57.95 \pm 8.46	60.04 \pm 9.22	1.395	0.165
饮酒史 [例(%)]		19(30.65)	33(39.76)	1.282	0.258
吸烟史 [例(%)]		17(27.42)	30(36.14)	1.233	0.267
基础疾病 [例(%)]	冠心病	8(12.90)	13(15.66)	0.218	0.640
	糖尿病	12(19.35)	19(22.89)	0.264	0.607
	高血压	22(35.48)	39(46.99)	1.927	0.165
AP 病因 [例(%)]	酒精性	5(8.06)	7(8.43)	2.613	0.625
	脂源性	14(22.58)	27(32.53)		
	胆源性	26(41.94)	30(36.14)		
	特发性	4(6.45)	7(8.43)		
	其他	13(20.97)	12(14.46)		
腹部症状/体征 [例(%)]	腹胀	54(87.10)	78(93.98)	2.058	0.151
	腹痛	60(96.77)	82(98.80)	0.066	0.798
	肠鸣音减弱	62(100.00)	78(93.98)	2.271	0.132
	腹膜刺激征	37(59.68)	53(63.86)	0.263	0.608
	排气排便停止	17(27.42)	24(28.92)	0.039	0.843
MODS [例(%)]		19(30.65)	56(67.47)	19.273	<0.001
APACHE II 评分($\bar{x}\pm s$, 分)		12.65 \pm 4.67	17.19 \pm 5.81	5.052	<0.001
ICU 停留时间($\bar{x}\pm s$, d)		7.13 \pm 2.79	10.39 \pm 4.19	5.308	<0.001
血小板计数($\bar{x}\pm s$, $\times 10^9/L$)		257.50 \pm 72.85	237.44 \pm 72.56	1.644	0.102
白细胞计数($\bar{x}\pm s$, $\times 10^9/L$)		12.25 \pm 5.22	13.42 \pm 5.60	1.281	0.202
血红蛋白($\bar{x}\pm s$, g/L)		145.48 \pm 13.90	141.03 \pm 14.08	1.890	0.061
C 反应蛋白($\bar{x}\pm s$, μ g/L)		110.25 \pm 42.05	125.05 \pm 52.10	1.834	0.069
血尿素氮($\bar{x}\pm s$, mmol/L)		6.44 \pm 2.46	6.82 \pm 2.75	0.861	0.391
血淀粉酶($\bar{x}\pm s$, U/L)		901.34 \pm 169.51	968.84 \pm 252.04	1.926	0.056
血肌酐($\bar{x}\pm s$, μ mol/L)		126.22 \pm 41.27	130.91 \pm 36.78	0.720	0.473
D-乳酸($\bar{x}\pm s$, mg/L)		40.71 \pm 10.77	50.58 \pm 18.14	4.085	<0.001
LncRNA-MALAT1($\bar{x}\pm s$)		1.17 \pm 0.15	1.34 \pm 0.15	6.864	<0.001
Ang-2($\bar{x}\pm s$, μ g/L)		13.66 \pm 3.56	17.21 \pm 2.72	6.824	<0.001

表 3 多因素 Logistic 回归分析 SAP 患者并发 AGI 的影响因素

Tab.3 Multivariate Logistic regression analysis of factors influencing AGI in SAP patients

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
MODS	1.503	0.619	13.125	<0.001	4.496	1.335~ 15.138
APACHE II 评分高	0.286	0.078	13.351	<0.001	1.331	1.142~ 1.551
ICU 停留时间长	0.015	0.008	3.351	0.067	1.015	0.999~ 1.031
D-乳酸高	0.068	0.024	7.676	0.006	1.070	1.020~ 1.123
LncRNA-MALAT1 高	0.096	0.022	19.923	<0.001	1.101	1.055~ 1.148
Ang-2 高	0.452	0.121	13.861	<0.001	1.571	1.239~ 1.994

表 4 血清 LncRNA-MALAT1、Ang-2 水平对 SAP 患者并发 AGI 的预测价值

Tab.4 The predictive value of serum LncRNA-MALAT1 and Ang-2 levels for AGI in SAP patients

指 标	截断值	AUC	95%CI	P 值	敏感度	特异度	约登指数
LncRNA-MALAT1	1.26	0.790	0.714~0.853	<0.001	0.578	0.871	0.449
Ang-2	15.47 μ g/L	0.785	0.709~0.849	<0.001	0.928	0.532	0.460
二者联合		0.895	0.834~0.940	<0.001	0.880	0.823	0.703

3 讨论

AGI 是指危重症患者因急性疾病引起的胃肠道功能障碍,以呕吐、腹痛、腹泻等胃肠道症状为主要临床表现,病情发展迅速并在短时间内恶化,不仅能引起电解质紊乱、脱水等并发症,严重者还可引起内出血、消化道穿孔、失血性休克和多脏器功能不全,危及生命安全^[12]。SAP 患者由于炎症反应持续加重和胰蛋白酶异常激活,可引起胃肠道屏障损伤并使胰腺外分泌酶进入胃肠道,导致 AGI 发生,并进一步恶化 SAP 患者病情而增加死亡率^[13]。本研究中,57.24% 的 SAP 患者并发 AGI,与国内学者姚朝光等^[14]报道的 62.70% 接近,提示 SAP 患者 AGI 并发率较高。早期、准确地预测 SAP 患者并发 AGI,对指导临床早期预防 AGI 发生和改善 AP 患者预后具有重要意义。

LncRNA 是长度超过 200 个核苷酸且无蛋白质编码能力的 RNA 分子,可通过调控基因表达,影响炎症反应、增强肠道屏障通透性和细胞凋亡等参与 SAP 并发 AGI 的发生发展^[5]。LncRNA-MALAT1 定位于人染色体 11q13.1,不仅参与多种肿瘤过程,还在多种炎症性疾病中发挥重要作用^[15]。重复注射雨蛙素诱导的 AP 大鼠模型中,下调 LncRNA-MALAT1 能减少炎症细胞因子表达和胰腺腺泡细胞损伤^[16]。另一个小鼠 AP 模型研究中,LncRNA-MALAT1 上调能诱导小鼠巨噬细胞 M1(炎症反应型)极化,进而促进 AP 的发展^[17]。这些研究提示,LncRNA-MALAT1 与 AP 发生发展密切相关。Zhu 等^[18]报道,LncRNA-MALAT1 过表达能促进人结肠上皮细胞凋亡。Lai 等^[19]报道,LncRNA-MALAT1 在 SAP 小鼠胰腺和肠道组织中高表达,下调 LncRNA-MALAT1 能减轻胰腺和肠道损伤,预防胃肠运动功能障碍。因此推测血清 LncRNA-MALAT1 可能与 SAP 患者并发 AGI 有关。本研究结果显示,SAP 患者血清 LncRNA-MALAT1 水平升高,是并发 AGI 的独立危险因素,说明血清 LncRNA-MALAT1 水平升高会增加 SAP 患者并发 AGI 的风险。分析原因,LncRNA-MALAT1 能靶向微小 RNA(micro RNA, miRNA)-194 和 miR-181a-5p,激活 yes 相关蛋白 1 和高迁移率族蛋白 B1/Toll 样受体 4 信号通路,减少炎症介质表达对胃肠道的损伤,进而增加 SAP 患者并发 AGI 风险^[16-17]。同时,LncRNA-MALAT1 能与 CCAAT/增强子结合蛋白 β 相互作用激活细胞外信号调节激酶信号通路,通过增强炎症反应和细胞凋亡加剧胃肠道细胞损伤,导致 SAP 患者 AGI 风险增加^[19-20]。

Ang-2 是由血管内皮细胞产生的一种糖蛋白,在炎症反应和血管损伤时被大量释放表达,能通过

结合并抑制具有免疫球蛋白样和 EGF 样结构域的酪氨酸激酶 2(tyrosine kinase with immunoglobulin like and EGF like domains 2, TIE2) 信号通路,导致炎症状态下血管内皮不稳定和血管通透性增加^[8]。在腹腔内注射 L-精氨酸溶液诱导的大鼠 AP 模型中,Ang-2 升高可激活磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B 信号通路,促进 AP 发生^[21]。近年来,血清 Ang-2 水平被报道为预测 AP 严重程度和并发器官衰竭的新型标志物^[22-23]。在本研究中,血清 Ang-2 水平随着 AP 患者病情程度加重而升高,说明血清 Ang-2 水平与 AP 严重程度相关,符合既往研究报道。肠道屏障损伤在 SAP 并发 AGI 中发挥至关重要的作用,SAP 持续失控性炎症反应能引起肠道内皮细胞损伤、凋亡和肠黏膜缺血缺氧,进而引起肠道屏障损伤,后者再通过增加有害物质穿过黏膜屏障的可能性,促进 AGI 的发生发展^[6]。且有实验指出,Ang-2 水平与高血压患者肠道炎症反应和肠道屏障功能障碍有关^[24],因此推测血清 Ang-2 可能与 SAP 患者并发 AGI 有关。本研究结果也显示,SAP 患者并发 AGI 的风险随着血清 Ang-2 水平升高而增加。分析原因,Ang-1 与 Ang-2 均可结合受体 TIE2,Ang-1 结合 TIE2 后能通过磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B、丝裂原活化蛋白激酶等信号通路,诱导附近的血管支持细胞如平滑肌细胞和周细胞至血管内皮细胞周围,使内皮细胞和周围支持细胞紧密连接,达到稳定血管的作用;而 Ang-2 升高能与 Ang-1 竞争性结合 TIE2,抑制 Ang-1/TIE2 信号通路对血管的稳定作用,使血管通透性增强并诱导内皮细胞活化释放多种炎症介质,加剧对肠道屏障的损伤,进而增加 SAP 患者并发 AGI 风险^[8]。

本研究结果还发现,MODS、APACHE II 评分增加和 D-乳酸升高的 SAP 患者,并发 AGI 风险更高。分析原因,患有 MODS 的 SAP 患者伴有更多的器官或系统损害,因此更易出现 AGI^[25];APACHE II 评分越高的 SAP 患者病情更加危重,更易引起胃肠损害而增加 AGI 风险^[14];D-乳酸是肠道菌群的代谢产物,其水平越高提示肠道黏膜受损引起细菌移位,因此 AGI 风险更高^[26]。ROC 曲线显示,血清 LncRNA-MALAT1 联合 Ang-2 水平预测 SAP 患者并发 AGI 的曲线下面积,大于血清 LncRNA-MALAT1、Ang-2 水平单独预测。表明血清 LncRNA-MALAT1、Ang-2 水平有助于预测 SAP 患者并发 AGI,同时检测血清 LncRNA-MALAT1、Ang-2 水平可以更准确地进行预测。

综上所述,SAP 患者血清 LncRNA-MALAT1、Ang-2 水平升高,是 SAP 患者并发 AGI 的独立危险因素,

二者联合对其有较高的预测价值。但本研究也存在选择偏倚,还需进一步多中心研究验证。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

马家驹:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;邹晗:提出研究思路,进行文献调研与整理,论文审核;晏倩:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;李玉卓:实施研究过程,资料搜集整理,进行统计学分析;浦秦华:课题设计,论文修改

参考文献

- [1] 中华医学会急诊分会,京津冀急诊急救联盟,北京医学会急诊分会,等.急性胰腺炎急诊诊断及治疗专家共识[J].中华急诊医学杂志,2021,30(2):161-172.DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2021.02.005.
- [2] 中国医疗保健国际交流促进会急诊医学分会,腺毒症预防与阻断联盟.重症急性胰腺炎预防与阻断急诊专家共识[J].中国急救医学,2022,42(5):369-379.DOI:10.3969/j.issn.1002-1949.2022.05.001.
- [3] 陶丽华,左爽,孙飞,等.血清 α -MSH和MCP-1对急性胰腺炎严重程度早期评估及预后的预测价值[J].疑难病杂志,2022,21(10):1035-1039.DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2022.10.007.
- [4] Tao FZ, Jiang RL, Jin SF. Implementation of gastrointestinal function protection in severe acute pancreatitis [J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2024, 23 (5): 521-522. DOI: 10.1016/j.hbpd.2024.04.006.
- [5] Deng J, Song Z, Li X, et al. Role of lncRNAs in acute pancreatitis: Pathogenesis, diagnosis and therapy [J]. Front Genet, 2023, 9(14): 1257552. DOI: 10.3389/fgene.2023.1257552.
- [6] 温聪聪,王颖,吴德卿,等.重症急性胰腺炎胃肠功能障碍的诊治和发生机制研究进展[J].中华胰腺病杂志,2019,19(2):143-145.DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-1935.2019.02.018.
- [7] Zhen J, Chen W, Liu Y, et al. Baicalin protects against acute pancreatitis involving JNK signaling pathway via regulating miR-15a [J]. Am J Chin Med, 2021, 49 (1): 147-161. DOI: 10.1142/S0192415X21500087.
- [8] Balta S. Endothelial dysfunction and inflammatory markers of vascular disease [J]. Curr Vasc Pharmacol, 2021, 19(3): 243-249. DOI: 10.2174/1570161118666200421142542.
- [9] 胡春玲,姚芳,杨宇莹.急性胰腺炎患者血清Ang-2、sFlt-1水平变化及意义[J].山东医药,2020,60(28):54-57.DOI:10.3969/j.issn.1002-266X.2020.28.014.
- [10] 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].中华外科杂志,2021,59(7):578-587.DOI:10.3760/cma.j.cn112139-20210416-00172.
- [11] Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. APACHE II: A severity of disease classification system [J]. Crit Care Med, 1985, 13(10): 818-829.
- [12] Reintam Blaser A, Malbrain ML, Starkopf J, et al. Gastrointestinal function in intensive care patients: Terminology, definitions and management. Recommendations of the ESICM working group on abdominal problems [J]. Intensive Care Med, 2012, 38(3): 384-394. DOI: 10.1007/s00134-011-2459-y.
- [13] 王惠雨,聂宁.重症急性胰腺炎肠黏膜屏障功能障碍的研究进展[J].临床急诊杂志,2022,23(10):738-742.DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2022.10.010.
- [14] 姚朝光,黄杰安,黄理,等.重症急性胰腺炎急性胃肠损伤的危险因素分析及相关预测模型的构建[J].现代消化及介入诊疗,2023,28(12):1543-1547.DOI:10.3969/j.issn.1672-2159.2023.12.017.
- [15] 冯文娟,罗骏.lncRNA MALAT1在心血管疾病中的作用机制研究的进展[J].心血管康复医学杂志,2021,30(5):633-636.DOI:10.3969/j.issn.1008-0074.2021.05.32.
- [16] Gu L, Liu J, Xu D, et al. Reciprocal feedback loop of the MALAT1-MicroRNA-194-YAP1 pathway regulates progression of acute pancreatitis [J]. Med Sci Monit, 2019, 9(25): 6894-6904. DOI: 10.12659/MSM.915598.
- [17] Liu J, Niu Z, Zhang R, et al. MALAT1 shuttled by extracellular vesicles promotes M1 polarization of macrophages to induce acute pancreatitis via miR-181a-5p/HMGB1 axis [J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(19): 9241-9254. DOI: 10.1111/jcmm.16844.
- [18] Zhu M, Xie J. lncRNA MALAT1 promotes ulcerative colitis by upregulating lncRNA ANRIL [J]. Dig Dis Sci, 2020, 65(11): 3191-3196. DOI: 10.1007/s10620-020-06093-w.
- [19] Lai L, Wang G, Xu L, et al. CEBPB promotes gastrointestinal motility dysfunction after severe acute pancreatitis via the MALAT1/CIRBP/ERK axis [J]. Mol Immunol, 2023, 156: 1-9. DOI: 10.1016/j.molimm.2023.02.001.
- [20] Niu Y, Ji H. Current developments in extracellular-regulated protein kinase (ERK1/2) inhibitors [J]. Drug Discov Today, 2022, 27(5): 1464-1473. DOI: 10.1016/j.drudis.2022.01.012.
- [21] 刘隽,王国良,徐贤刚,等.血管生成素-2在大鼠急性胰腺炎血清中的表达及其意义[J].中华实验外科杂志,2018,35(7):1268-1270.DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2018.07.024.
- [22] 吕永才,姚燕华,雷静静,等.血管生成素2对早期急性胰腺炎严重程度预测价值的系统评价和Meta分析[J].胃肠病学和肝病学杂志,2020,29(12):1399-1407.DOI:10.3969/j.issn.1006-5709.2020.12.017.
- [23] Lv Y, Yao Y, Liu Q, et al. Accuracy of angiotensin-2 for predicting organ failure in patients with acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis [J]. J Int Med Res, 2021, 49(2): 300060520986708. DOI: 10.1177/0300060520986708.
- [24] Kim S, Goel R, Kumar A, et al. Imbalance of gut microbiome and intestinal epithelial barrier dysfunction in patients with high blood pressure [J]. Clin Sci (Lond), 2018, 132(6): 701-718. DOI: 10.1042/CS20180087.
- [25] Chen JH, Zhang MF, Du WC, et al. Risk factors and their interactive effects on severe acute pancreatitis complicated with acute gastrointestinal injury [J]. World J Gastrointest Surg, 2023, 15(8): 1712-1718. DOI: 10.4240/wjgs.v15.i8.1712.
- [26] 程源.D-乳酸与I-FABP在肠屏障功能受损中作用的研究进展[J].中国临床新医学,2018,11(9):949-953.DOI:10.3969/j.issn.1674-3806.2018.09.31.

(收稿日期:2024-06-23)