

· 论 著 ·

重症急性胰腺炎并发急性肾衰竭的相关危险因素及预测模型

林云霞, 何晓彬, 陈杰

西南医科大学附属医院消化内科, 四川 泸州 646000

摘要: **目的** 探讨重症急性胰腺炎(SAP)并发急性肾衰竭(ARF)的危险因素,建立预测模型及评估其价值。**方法** 回顾性分析西南医科大学附属医院 2015 年 1 月至 2017 年 10 月收治的 288 例 SAP 患者的临床资料,将 SAP 并发 ARF 的 78 例作为观察组,SAP 未并发 ARF 的 210 例作为对照组,分析两组患者各项指标的差异性,对有统计学意义的指标再行多因素 Logistic 回归分析,建立预测模型并绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线),检测其预测价值。**结果** 观察组与对照组丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、白蛋白(ALB)、尿素氮(BUN)、血清肌酐(Scr)、血钙、pH 值、氧分压(PO_2)、肌钙蛋白 I(TnI)、甘油三酯(TG)、降钙素原(PCT)、C 反应蛋白(CRP)、胰淀粉酶、脂肪酶、CT 严重指数(CTSI)评分、急性生理与慢性健康状况评分 II(APACHE II)、Ranson 评分比较有统计学差异(P 均 < 0.05)。多因素 Logistic 回归分析显示,低 ALB、低 PO_2 、高 CRP、高 APACHE II 评分、低血钙是 SAP 并发 ARF 的独立危险因素(P 均 < 0.05)。根据上述危险因素建立预测模型: $\text{Logit}P = -0.095 \times \text{ALB} - 0.010 \times PO_2 + 0.018 \times \text{CRP} + 1.365 \times \text{APACHE II 评分} - 2.876 \times \text{血钙} - 5.342$ 。并绘制 ROC 曲线,ROC 曲线下面积为 0.971,约登指数为 0.82 时模型敏感度为 92%,特异度为 90%,表明该模型能较好地预测 SAP 并发 ARF 的风险。**结论** SAP 并发 ARF 的独立危险因素为低 PO_2 、低 ALB、高 CRP、高 APACHE II 评分、低血钙,预测模型具有较高预测风险能力。

关键词: 重症急性胰腺炎; 急性肾衰竭; 危险因素; 预测模型; ROC 曲线

中图分类号: R 576 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2018)08-1043-04

Risk factors of acute renal failure complicated by severe acute pancreatitis and their prediction model

LIN Yun-xia, HE Xiao-bin, CHEN Jie

Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China

Corresponding author: HE Xiao-bin, E-mail: 2230963876@qq.com

Abstract: Objective To explore the risk factors of acute renal failure(ARF) complicated by severe acute pancreatitis(SAP), establish a prediction model and evaluate its value. **Methods** Retrospective analysis was carried out on the clinical data of 288 SAP patients who were treated in Affiliated Hospital of Southwest Medical University from January 2015 to October 2017, in whom 78 cases of SAP with ARF were served as observation group, and 210 cases of SAP without ARF were served as control group. The differences of related indexes in two groups were analyzed, and then multivariate Logistic regression analysis was performed for the indicators with statistical significance. On this basis, a prediction model of ARF was established, and receiver operating characteristic curve(ROC curve) was drawn, and its predictive value was detected. **Results** There were significant differences between two groups in alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST), albumin(ALB), blood urea nitrogen(BUN), serum creatinine(Scr), blood calcium, pH, oxygen partial pressure (PO_2), troponin I(TnI), triglyceride (TG), procalcitonin (PCT), C-reactive protein(CRP), pancreatic amylase, lipase, CT severity index (CTSI) score, acute Physiology and Chronic Health Evaluation(APACHE) II score, Ranson score (all $P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that low ALB, low PO_2 , high CRP, high APACHE II score, and hypocalcemia were independent risk factors for ARF complicated by SAP ($P < 0.05$). According to the above risk factors, the established prediction model formula was: $\text{Logit}P = -0.095 \times \text{ALB} - 0.010 \times PO_2 + 0.018 \times \text{CRP} + 1.365 \times \text{APACHE II score} - 2.876 \times \text{blood calcium} - 5.342$. The ROC curve was drawn. Area under curve (AUC) of ROC curve was 0.971,

and the sensitivity and specificity were 92% and 90%, respectively as Youden index was 0.82, so the model can better predict risk of ARF complicated by SAP. **Conclusion** Low ALB, low PO_2 , high CRP, high APACHE II score, and hypocalcemia are the independent risk factors of ARF complicated by SAP, and the prediction model has higher ability of predictive risk.

Key words: Severe acute pancreatitis; Acute renal failure; Risk factors; Prediction model; ROC curve

重症急性胰腺炎(SAP),是一种预后不良,病情危重的急腹症,病情发展迅速,严重威胁患者的生命安全^[1]。超过一半的SAP患者,在疾病的第一周内死亡,且最多见的死亡原因(70%~80%)是急性肾衰竭(ARF)和急性肺损伤(ALI)^[2],在老年(60岁以上)患者中,SAP的死亡率显著增加^[3]。目前,国内对SAP并发ARF危险因素的研究较少。本研究回顾分析本院288例SAP患者的临床资料,分析其并发ARF的危险因素并建立预测模型,评估预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2015年1月至2017年10月本院消化内科、重症医学科住院的SAP患者288例,其中男156例,女132例,年龄12~94(52.48±14.72)岁,病因为高脂血症、胆源性、酒精性、感染、药物、外伤等。

1.2 诊断标准 本组288例均符合2015中国急性胰腺炎多学科(MDT)诊治共识意见中SAP的诊断标准^[4]。ARF的纳入标准为患者出现尿量<480 ml/24 h或血肌酐 $\geq 177 \mu\text{mol/L}$ 。SAP发病前患有肾小球肾炎、肾功能不全及其他影响肾功能的全身疾病者作为排除标准。

1.3 观察指标 收集患者临床资料,包括年龄、性别、吸烟(≥ 20 支/d)、酗酒(≥ 40 g/d)、既往史(高血压、糖尿病),以及入院48 h内实验室检查指标(最差值),即炎症指标[白细胞(WBC)、中性粒细胞率(NEU-R)、C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)]、肝功能[丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、白蛋白(ALB)、总胆红素(TBIL)]、肾功能[尿素氮(BUN)、血清肌酐(Scr)]、电解质(血钠、血钾、血钙)、甘油三酯(TG)、血糖(GLU)、pH值、氧分压(PO_2)、肌钙蛋白I(TnI)、凝血酶原时间(PT)、胰淀粉酶、脂肪酶、尿淀粉酶、病情判断指标CT严重指数(CTSI)评分、急性生理与慢性健康状况评分II(APACHE II)、Ranson评分。

1.4 统计学方法 采用SPSS 24.0软件进行统计分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 t 检验;计数资料用率表示,采用 χ^2 检验;多因素分析采用二元Logistic回归分析(向前法,似然比检验),以比值比

(OR)估计各因素的相对危险度。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。根据多因素回归分析结果建立预测模型并绘制受试者工作特征曲线(ROC曲线)。

2 结果

2.1 SAP并发ARF情况 288例SAP患者并发ARF 78例,ARF发生率为27.1%。发生ARF患者中同时发生急性呼吸窘迫综合征(ARDS)52例(66.7%),感染59例(75.6%),多器官功能衰竭(MODS)56例(71.8%),其中死亡36例(46.2%),存活42例(53.8%)。

2.2 SAP并发ARF的相关危险因素分析 SAP并发(观察组)与未并发(对照组)ARF患者临床资料比较,在CTSI评分、APACHE II评分、Ranson评分的差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。见表1。两组实验室结果比较,两组ALT、AST、ALB、BUN、Scr、血钙、pH值、 PO_2 、TnI、TG、PCT、CRP、胰淀粉酶、脂肪酶差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。见表2。

2.3 多因素Logistic回归分析 将两组间有统计学意义的指标再进行多因素Logistic回归分析,结果显示低ALB、低 PO_2 、高CRP、高APACHE II评分、低血钙是SAP并发ARF的独立危险因素(P 均 < 0.05)。见表3。

2.4 预测模型的建立及预测变量的ROC曲线分析

根据表3中的危险因素建立预测模型(Logit模型): $\text{Logit } P = -0.095 \times \text{ALB} - 0.010 \times \text{PO}_2 + 0.018 \times \text{CRP} + 1.365 \times \text{APACHE II 评分} - 2.876 \times \text{血钙} - 5.342$ 。算出各个体预测值的预测变量(PRE)。用Hosmer and Lemeshow Test检验对模型进行拟合优度

表1 两组患者临床资料比较

项目	观察组($n=78$)	对照组($n=210$)	χ^2 值	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	52.64 ± 12.14	52.42 ± 15.59	0.110	0.913
男/女(例)	47/31	109/101	1.598	0.206
高血压(例)	21	46	0.802	0.370
糖尿病(例)	23	41	3.267	0.071
吸烟(例)	22	51	0.462	0.497
酗酒(例)	21	42	1.595	0.207
CTSI评分(分, $\bar{x} \pm s$)	6.23 ± 1.77	4.17 ± 1.25	4.831	0.041
APACHE II评分(分, $\bar{x} \pm s$)	20.90 ± 7.41	10.94 ± 4.06	11.333	0.000
Ranson评分(分, $\bar{x} \pm s$)	5.92 ± 1.69	3.74 ± 0.88	9.950	0.001

检验,经检验无统计学意义($P=0.295$),说明回归模型对数据拟合度较好,可以用作预测。以 PRE 为检验变量,SAP 是否并发 ARF 为状态变量,作 ROC 曲线分析。ROC 曲线离左上角较近,提示模型预测能力较好。ROC 曲线下面积为 0.971,表明该模型可以较好地预测 SAP 并发 ARF 的风险。见图 1。Logistic 回归模型的预测值:约登(youden)指数(敏感度+特异度-1)为 0.82 时最大,此时模型的敏感度为 92%,特异度为 90%,提示模型效果较高,即模型公式中的 $P > 0.82$ 时,SAP 并发 ARF 的可能性较大。见表 4。

3 讨论

SAP 是一种病情凶险、病死率较高的急腹症,占所有急性胰腺炎(AP)的 10%~20%^[5]。据报道,AP 每年在美国影响超过 25 万人,使其成为消化疾病住院的主要原因^[6]。肾脏是 SAP 时最常受累的胰外器官之一,本研究中 SAP 并发 ARF 死亡率高达 46.2%。

SAP 并发 ARF 发生机制目前尚不清楚,可能与内毒素的作用、胰源性肾毒素、肾内血流动力学失控等相关。其主要临床特点为:(1)SAP 并发 ARDS。在缺氧状态下机体会出现细胞变性坏死,释放多种细胞因子及炎性介质,加重 SAP 的炎性反应,继而出现 ARF 及其他脏器功能衰竭^[7]。(2)SAP 并发感染。SAP 患者早期释放大量炎性介质,引发全身毛细血管渗漏综合征,出现体液转移,有效血容量减少,可导致 ARF^[8]。CRP 是 AP 一个被证实的预测 AP 严重程度的指标^[9-11]。本研究 SAP 并发 ARF 患者中发生 ARDS 52 例(66.7%),发生感染 59 例(75.6%)。通过多因素 Logistic 回归分析显示低 PO_2 、高 CRP 是 SAP 并发 ARF 的独立的危险因素。

一些因素可以促进 AP 的发生和发展。胰腺腺泡细胞被认为是最可能发生疾病的部位。众所周知,以胰腺腺泡细胞胞浆内钙浓度高为特征的细胞内钙稳态紊乱参与急性胰腺炎发病的病理生理过程^[12]。 Ca^{2+} 长期以来被用作 AP 严重程度的预测指标,并被纳入 1977 年制定的 Ranson 标准。换言之,细胞内 Ca^{2+} 在 SAP 中扮演着不可或缺的角色,被视为 AP 的保护因素。

SAP 低蛋白血症机制是多种多样的^[13-15]:(1)由于空腹和组织分解代谢增加导致 SAP 的能量供应减少;(2)SAP 早期炎性细胞因子如白介素-1(IL-1)、白介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 的过量释放导致 ALB 合成减少;(3)活性炎性细胞因

表 2 两组患者实验室检查结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

实验室检查	观察组(n=78)	对照组(n=210)	t 值	P 值
WBC($\times 10^9/L$)	17.67 ± 5.50	15.34 ± 5.06	0.430	0.667
NEU-R(%)	86.67 ± 6.17	85.94 ± 4.77	1.148	0.299
ALT(U/L)	192.62 ± 477.59	80.45 ± 125.88	2.282	0.025
AST(U/L)	396.49 ± 561.16	86.11 ± 142.59	2.485	0.015
ALB(g/L)	28.71 ± 7.21	36.97 ± 6.43	9.323	0.000
TBIL($\mu mol/L$)	32.31 ± 31.67	33.99 ± 30.68	0.386	0.700
BUN(mmol/L)	18.55 ± 9.63	7.38 ± 19.04	4.926	0.001
Scr($\mu mol/L$)	310.16 ± 142.53	66.19 ± 30.02	15.187	0.006
血钠(mmol/L)	136.85 ± 7.16	136.23 ± 6.66	0.691	0.980
血钾(mmol/L)	4.83 ± 7.16	3.81 ± 0.75	7.923	0.490
血钙(mmol/L)	1.50 ± 0.34	1.82 ± 0.28	5.831	0.000
pH 值	7.24 ± 0.13	7.33 ± 0.10	5.677	0.000
PO_2 (mm Hg)	67.35 ± 13.85	75.25 ± 15.63	4.142	0.000
PT(s)	15.45 ± 2.68	13.93 ± 3.14	5.677	0.430
TnI(ng/ml)	0.73 ± 1.49	0.06 ± 0.30	3.898	0.003
GLU(mmol/L)	14.91 ± 7.17	11.33 ± 4.59	1.230	0.870
TC(mmol/L)	8.42 ± 8.97	6.02 ± 7.43	2.205	0.029
PCT(ng/ml)	16.54 ± 24.38	3.05 ± 4.64	4.869	0.000
CRP(mg/L)	188.67 ± 82.82	78.74 ± 68.74	12.927	0.015
胰淀粉酶(U/L)	813.79 ± 756.41	561.70 ± 610.66	2.742	0.006
脂肪酶(U/L)	1205.12 ± 1025.38	756.89 ± 771.75	3.394	0.001
尿淀粉酶(U/L)	1797.63 ± 2070.63	2147.51 ± 3015.13	0.986	0.325

表 3 SAP 并发 ARF 的多因素 Logistic 回归分析结果

因素	B	S.E	Wald	OR 值(95%CI)	P 值
ALB	-0.095	0.037	6.508	0.909(0.845~0.978)	0.011
PO_2	-0.010	0.021	5.540	0.509(0.418~0.601)	0.001
CRP	0.018	0.003	26.871	1.018(1.011~1.025)	0.000
APACHEII 评分	1.365	0.255	28.545	3.915(2.373~6.458)	0.003
血钙	-2.876	0.745	14.922	0.056(0.013~0.242)	0.000
常量	-5.342	2.437	4.803	0.005	0.028

表 4 预测模型的敏感度、特异度及 youden 指数

敏感度	特异度	youden 指数
1.00	0.00	0.00
0.96	0.84	0.80
0.92	0.90	0.82
0.80	0.96	0.76
0.65	0.87	0.52
0.26	1.00	0.26

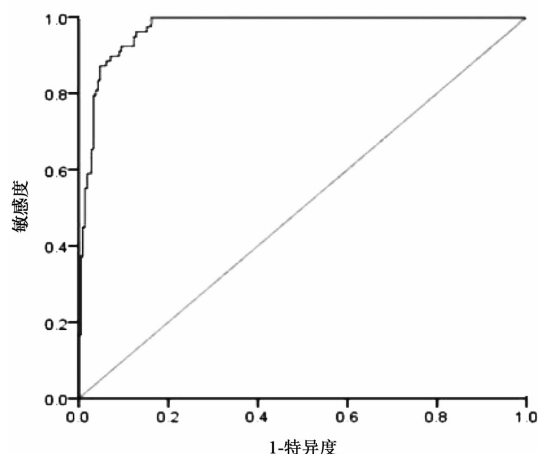


图 1 SAP 并发 ARF 预测模型的 ROC 曲线

子损伤内皮细胞导致微血管毛细血管通透性增加致 ALB 从血管内再分布到间质空间。ALB 可延长肾脏灌注和肾小球滤过,使肾血管舒张,刺激近端肾小管上皮细胞增殖,早期低白蛋白血症可加速 SAP 恶化,从而增加患者感染和死亡率。有研究以持续性器官衰竭为主要结局,提出血清 ALB 是 SAP 持续性器官衰竭的良好指标^[16]。本研究结果与上述研究一致,认为 ALB 可能与 SAP 并发 ARF 有关。

采用各种评分系统用于预测 AP 的严重程度^[17]。APACHE II 是一个非特定的评分系统,与 AP 的严重程度以及并发症和死亡率呈正相关。已证明 APACHE II 评分为 SAP 患者发生 ARF 的独立影响因素,与文献研究结果相一致^[18-20]。本研究中的 SAP 并发 ARF 患者 APACHE II 评分平均为 (20.90 ± 7.41) 分,显著高于未并发 ARF 的 (10.94 ± 4.06) 分,提示临床医生在对入院 SAP 患者行 APACHE II 评分评估时,需将其作为重点考量对象,以了解和掌握患者病情发展情况并做及时处理。

本研究分析还发现,两者间 ALT、AST、BUN、Scr、pH 值、TnI、TG、PCT、胰淀粉酶、脂肪酶、CTSI 评分、Ranson 评分在 SAP 并发与未并发 ARF 患者间存在差异性,但多因素 Logistic 分析时无统计学差异。其原因可能与 SAP 并发 ARF 时机体各个系统都发生变化,相应指标也发生改变。单个指标可能在预测 SAP 并发 ARF 的风险上存在一定局限性,因此为了能更好的预测 SAP 并发 ARF 的风险,建立预测模型。用 *Hosmer and Lemeshow Test* 检验回归模型对数据拟合度较好,可以用作预测。同时制作该模型的 ROC 曲线。ROC 曲线下面积为 0.971,约登指数为 0.82 时最大,此时模型的敏感度为 92%,特异度为 90%,说明该预测模型具有较高的预测价值。

综上所述,建立预测模型能够较准确的预测 SAP 并发 ARF。SAP 合并 ARF 发病凶险,病死率高,临床医生对低蛋白血症、低钙血症、低氧血症、CRP 以及 APACHE II 评分高的 SAP 患者应警惕 ARF 发生,早期积极干预,减少 ARF 的发生,改善 SAP 患者预后。

参考文献

[1] Thandassery RB, Yadav TD, Dutta U, et al. Dynamic nature of organ failure in severe acute pancreatitis: the impact of persistent and deteriorating organ failure [J]. *HPB (Oxford)*, 2013, 15(7): 523-528.

[2] Lipinski M, Rydzewska-Rosolowska A, Rydzewski A, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an early predictor of disease severity and mortality in acute pancreatitis [J]. *Pancreas*, 2015, 44(3): 448-452.

[3] Kuśnierz-Cabala B, Gala-Błądzińska A, Mazur-Laskowska M, et al.

Serum uromodulin levels in prediction of acute kidney injury in the early phase of acute pancreatitis [J]. *Molecules*, 2017, 22(6): E988.

[4] 杜奕奇,李兆申. 2015 版中国急性胰腺炎 MDT 共识意见解读 [J]. *中华胰腺病杂志*, 2015, 15(5): 289-291.

[5] Liu X, Sun XF, Ge QX. The role of glutamine supplemented total parenteral nutrition (TPN) in severe acute pancreatitis [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(19): 4176-4180.

[6] Peery AF, Dellon ES, Lund J, et al. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update [J]. *Gastroenterology*, 2012, 143(5): 1179-1187.

[7] 段宏军,安媛,王峰,等. 持续高容量血液滤过联合胸腔引流在重症急性胰腺炎治疗中的应用 [J]. *山东医药*, 2015, 55(35): 69-71.

[8] Vinish DB, Abishek V, Sujatha K, et al. Role of bedside pancreatic scores and C-reactive protein in predicting pancreatic fluid collections and necrosis [J]. *Indian J Gastroenterol*, 2017, 36(1): 43.

[9] Zerem D, Zerem O, Zerem E. Role of clinical, biochemical, and imaging parameters in predicting the severity of acute pancreatitis [J]. *Euroasian J Hepatogastroenterol*, 2017, 7(1): 1-5.

[10] Kaplan M, Ates I, Akpınar MY, et al. Predictive value of C-reactive protein/albumin ratio in acute pancreatitis [J]. *HBPD INT*, 2017, 16(4): 424-430.

[11] Komolafe O, Pereira SP, Davidson BR, et al. Serum C-reactive protein, procalcitonin, and lactate dehydrogenase for the diagnosis of pancreatic necrosis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 4: CD012645.

[12] Kolodcek TR, Reed AM, Date K, et al. The serum protein renalase reduces injury in experimental pancreatitis [J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(51): 21047-21059.

[13] Vincent JL, Russell JA, Jacob M, et al. Albumin administration in the acutely ill: what is new and where next [J]. *Crit Care*, 2014, 18(4): 231.

[14] Zheng YJ, Zhou B, Ding G, et al. Effect of serum from patients with severe acute pancreatitis on vascular endothelial permeability [J]. *Pancreas*, 2013, 42(4): 633-639.

[15] Hong W, Lin S, Zippi M, et al. Serum albumin is independently associated with persistent organ failure in acute pancreatitis [J]. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 2017: 5297143.

[16] Li S, Zhang Y, Li M, et al. Serum albumin, a good indicator of persistent organ failure in acute pancreatitis [J]. *BMC Gastroenterol*, 2017, 17(1): 59.

[17] Zerem E. Treatment of severe acute pancreatitis and its complications [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(38): 13879-13892.

[18] 宋自昌. 重症急性胰腺炎合并急性肾功能衰竭的临床探析 [J]. *中国实用医药*, 2016, 11(21): 100-101.

[19] Jin Z, Xu L, Wang X, et al. Risk factors for worsening of acute pancreatitis in patients admitted with mild acute pancreatitis [J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 1026-1032.

[20] Kim BG, Noh MH, Ryu CH, et al. A comparison of the BISAP score and serum procalcitonin for predicting the severity of acute pancreatitis [J]. *Korean J Intern Med*, 2013, 28(3): 322-329.