DOI:10.16016/j.2097-0927.202107019

血浆可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体对重症急性胰腺炎的预测价值

李 杨,赵胤杰,余海燕,黄 崧,刘明华,向 强 400038 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第一附属医院急救部

[**摘要**] **目的** 探讨可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体(soluble urokinase-type plasminogen activator receptor,suPAR)对重症急性胰腺炎(acute severe pancreatitis,SAP)的预测价值。**方法** 采用前瞻性队列研究设计,纳入2021年3月1日至6月1日我科收治的急性胰腺炎患者103例[其中SAP 23例,非重症急性胰腺炎(non severe acute pancreatitis, NSAP)80例],采集患者入院即刻血浆样本。同时,招募同期健康体检者30例作为对照组。采用酶联免疫吸附试验检测所有受试者血浆suPAR水平。收集急性胰腺炎患者的一般临床资料及降钙素原(procalcitonin,PCT)、白介素-6(interleukin-6,IL-6)、C反应蛋白(C-reactive protein,CRP)、D-二聚体、血清钙(calcium,Ca^{2+})水平以及血常规、血生化检查结果,并计算急性生理学与慢性健康状况评分系统Ⅱ(acute physiology and chronic health evaluation, APACHE Ⅱ)评分和Ranson's评分。记录对照组受试者人口学特征(年龄和性别)。采用Pearson相关分析suPAR与APACHE II评分、Ranson's评分的相关性;采用多因素Logistic回归分析SAP的独立预测因素;采用受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线下面积(area under the curve,AUC)评估上述各独立预测因素对SAP的预测价值。**结果** 相较于对照组,NSAP及SAP患者血浆suPAR水平明显升高($P<0.05$),SAP患者suPAR水平明显高于NSAP患者($P<0.05$)。急性胰腺炎患者血浆suPAR水平与APACHE Ⅱ评分、Ranson's评分呈正相关($R=0.554$、$R=0.485$,$P<0.05$),多因素Logistic回归分析表明suPAR、D-二聚体、Ca^{2+}是SAP的独立预测因素,ROC曲线分析显示血浆suPAR对SAP有较好的预测价值(AUC=0.869)。**结论** 血浆suPAR水平与急性胰腺炎患者病情严重程度相关,对预测SAP具有重要价值。

[**关键词**] 急性胰腺炎;可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体;严重程度
[**中图法分类号**] R181.32; R446.112; R576 [**文献标志码**] A

Predictive value of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor in patients with severe acute pancreatitis

LI Yang, ZHAO Yinjie, YU Haiyan, HUANG Song, LIU Minghua, XIANG Qiang Department of Emergency, First Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400038, China

[**Abstract**] **Objective** To explore the predictive value of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR) for severe acute pancreatitis (SAP). **Methods** A prospective cohort study was designed to enroll 103 patients with acute pancreatitis who were admitted to our department from March 1 to June 1, 2021, including 23 SAP and 80 non-severe acute pancreatitis (NSAP). Another 30 healthy subjects were recruited concurrently as control group. The plasma samples of all subjects were collected on the first day of admission to detect the level of suPAR using ELISA. General clinical data and the levels of procalcitonin (PCT), interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP), D-dimer and serum calcium (Ca^{2+}), as well as the results of blood routine and biochemical examinations of patients were all collected. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE Ⅱ) score and Ranson's score were subsequently calculated. For the

[**基金项目**] 重庆市技术创新与应用发展专项面上项目(cstc2019jscx-msxmX0222);陆军军医大学科技创新能力提升专项项目(2019XLC3001)
[**通信作者**] 向 强,E-mail: Xqiang163@163.com

2097-0927/Copyright © 2022, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

control subjects, only their demographic characteristics (age and gender) were collected. Statistical analysis was adopted on the above data. **Results** The plasma suPAR level was significantly higher in the patients with NSAP and SAP than the control group ($P<0.05$), and also notably higher in those of the SAP group than those out of the NSAP patients ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that plasma suPAR level was positively correlated with both APACHE Ⅱ score and Ranson's score ($R=0.554$, $R=0.485$, $P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis indicated that suPAR, D-dimer and Ca^{2+} levels were independent predictors of SAP. ROC curve demonstrated that serum suPAR had a good predictive value for SAP (AUC=0.869). **Conclusion** The plasma level of suPAR is closely correlated with the severity of acute pancreatitis, and plays an important role in prediction of SAP.

[**Key words**] acute pancreatitis; soluble urokinase-type plasminogen activator receptor; severity

Supported by the General Project of Technology Innovation and Application Development Program of Chongqing (cstc2019jscx-msxmX0222) and the Special Project of Science and Technology Innovation Ability Promotion of Army Medical University (2019XLC3001). Corresponding author: XIANG Qiang, E-mail: Xqiang163@163.com

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis,SAP)是一种与多器官功能障碍相关的炎症性疾病,病死率可达6%~8%[1],是世界范围内的严重健康问题。因此,开发新的生物标志物以尽早识别重症患者,并采取积极治疗阻止病情进展,对改善SAP患者的临床结果具有重要意义。目前认为炎性细胞浸润是急性胰腺炎发生发展的关键因素。可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体(soluble urokinase-type plasminogen activator receptor,suPAR)是新进研究热点的炎性因子之一,多项研究表明,血浆suPAR水平在多种危重疾病中显著升高,如脓毒症、恶性肿瘤、急性肝功能衰竭等,并与疾病的严重程度及预后密切相关[2-4]。而关于suPAR在急性胰腺炎中的作用,目前尚不明确。因此,本研究通过分析急性胰腺炎患者血浆suPAR水平与病情严重程度的关系,探讨其对SAP的预测价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取我科2021年3月1日至6月1日收治的103例急性胰腺炎患者进行前瞻性队列研究。其中男性63例,女性40例,年龄27~80(47.2±13.9)岁。纳入标准:①发病48 h内入院;③年龄在18~80岁;②遵照2013年《中国急性胰腺炎诊治指南》诊断标准[5],即符合下列3项特征中的2项即可:与急性胰腺炎相符合的腹痛;血清淀粉酶和/或脂肪酶活性至少高于正常值上限3倍;腹部影像学检查符合急性胰腺炎影像学改变。排除标准:①慢性胰腺炎或慢性胰腺炎急性发作;②合并严重肝、肾、呼吸、心血管系统疾病、自身免疫性疾病及恶性肿瘤;③1个月内使用过非甾体抗炎药或长期使用类固醇及其他免疫调节剂。根据2012年新亚特兰大急性胰腺炎分类标准[6],将伴有持续器官功能衰竭(≥48 h)的急性胰腺炎患者纳入SAP组,其余急性胰腺炎患者纳入非重症急性胰腺炎(non severe acute pancreatitis,NSAP)组。另选取同期的健康体检者30例作为对照组,其中男性16例,女性14例,年龄31~81(49.4±14.7)岁。本研究由陆军军医大学第一附属医院伦理委员会批准,伦理审批号(KY2021009)。所有参与者签署知情同意书。

1.2 样本采集和指标观测

采集急性胰腺炎患者入院即刻外周静脉血2 mL,高速离心后取血浆,保存在低温恒温冰箱(-80 ℃)中直至测定。采用酶联免疫吸附试验检测患者血浆中的suPAR浓度。同时记录患者临床信息,包括年龄、性别、身体质量指数(body mass index,BMI)、急性胰腺炎病因及入院当天各项实验室指标,包括①血常规:白细胞计数(white blood cell, WBC)、中性粒细胞计数(neutrophil, NEUT)、血红蛋白(hemoglobin, HGB);②血生化:谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBil)、白蛋白(albumin, ALB)、血肌酐(serum creatinine,SCr)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血清钙(calcium,Ca^{2+});③炎性指标:降钙素原(procalcitonin, PCT)、白介素-6(interleukin-6,IL-6)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP);④凝血功能:D-二聚体。根据检验检查结果和临床指标计算急性生理学与慢性健康状况评分系统Ⅱ(acute physiology and chronic health evaluation, APACHEⅡ)评分和Ranson's评分。对照组血浆样本保存及检测方法同急性胰腺炎患者,并记录其人口学特征(年龄和性别)。

1.3 统计学分析

符合正态分布的计量资料采用$\bar{x}\pm s$表示,偏态分布的采用$M(P_{25},P_{75})$表示,计数资料以频数与百分比

表示。计量资料呈正态分布的,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用方差分析;非正态分布的两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验,多组间比较采用 Kruskal-Wallis 检验。各指标的相关性采用 Pearson 相关分析。采用多因素 Logistic 回归分析 SAP 的独立预测因素。采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)评价各独立预测因素对 SAP 的预测价值。检验水准 $\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 SAP 组与 NSAP 组临床资料的比较

两组研究对象的年龄、BMI、性别构成比差异无统计学意义。与 NSAP 组比较,SAP 组 AST、TBil、BUN、D-二聚体、PCT、CRP、IL-6 水平明显升高,ALB、Ca^{2+} 水平显著降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。SAP 组 APACHEⅡ评分及 Ranson's 评分均显著高于 NSAP 组($P<0.05$,表 1)。

表 1 重症急性胰腺炎组与非重症急性胰腺炎组临床资料的比较

指标	重症急性胰腺炎组($n=23$)	非重症急性胰腺炎组($n=80$)	$t/Z/\chi^2$	P
男性/例	15	48	0.205	0.651
年龄/岁	45.0±15.0	47.8±13.7	0.879	0.381
BMI/kg·m^{-2}	26.7±3.61	25.3±3.02	−1.919	0.058
病因/例			1.773	0.813
胆源性	4	22		
高三酰甘油血症性	12	43		
酒精性	1	2		
其他病因	6	13		
WBC/$10^9\cdot L^{-1}$	9.15(6.30,12.26)	9.35(6.08,12.94)	0.032	0.975
NEUT/$10^9\cdot L^{-1}$	7.22(5.40,11.10)	7.69(4.72,11.07)	0.063	0.949
HGB/g·L^{-1}	110.0(94.0,136.0)	121.0(109.3,134.8)	1.247	0.212
AST/U·L^{-1}	38.5(25.3,70.8)	24.8(19.1,33.3)	−3.156	0.002
TBil/mmol·L^{-1}	25.1(13.0,38.2)	15.6(12.8,23.6)	−2.087	0.037
BUN/mmol·L^{-1}	4.90(2.73,10.13)	3.20(2.69,4.30)	−2.439	0.015
SCr/μmol·L^{-1}	61.0(48.4,101.0)	56.8(46.1,65.3)	−1.465	0.143
ALB/g·L^{-1}	27.4(24.5,31.9)	33.1(30.0,36.3)	3.477	0.001
Ca^{2+}/mmol·L^{-1}	1.84±0.25	2.12±0.21	5.315	0.000
D-二聚体/μg·mL^{-1}	5.87(3.31,8.34)	1.78(0.90,2.85)	−5.389	0.000
PCT/ng·mL^{-1}	3.20(0.81,13.37)	0.14(0.05,0.58)	−5.643	0.000
CRP/mg·L^{-1}	163.0(79.3,200.0)	68.8(31.5,129.4)	−3.861	0.000
IL-6/pg·mL^{-1}	94.3(52.4,198.3)	43.7(23.1,88.3)	−3.235	0.001
APACHEⅡ评分/分	12(8,18)	5(2,8)	−5.240	0.000
Ranson's 评分/分	2(1,3)	1(0,2)	−5.846	0.000

2.2 3 组研究对象血浆 suPAR 水平及其比较

SAP、NSAP 组与健康对照组 3 组间性别或年龄差异无统计学意义。SAP 组患者入院血浆 suPAR 水平为(7.47±4.27)ng/mL,NSAP 组为(3.57±1.91) ng/mL,均显著高于对照组(2.33±0.95) ng/mL。SAP 组入院血浆 suPAR 水平较 NSAP 组明显升高。见图 1。

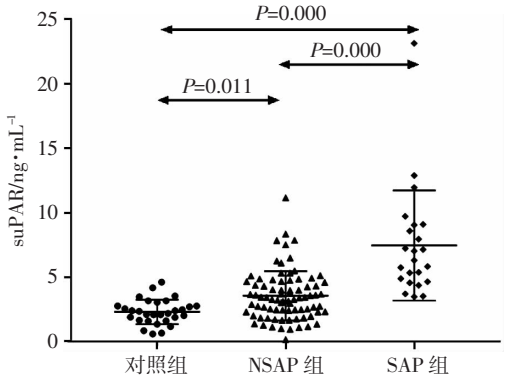


图 1 3 组研究对象血浆 suPAR 水平及其比较

2.3 血浆 suPAR 水平与 APACHEⅡ评分、Ranson's 评分及常用炎症指标的相关性

Pearson 相关分析结果显示,血浆 suPAR 水平与 APACHEⅡ评分($R=0.554$, $P=0.000$)、Ranson's 评分($R=0.485$, $P=0.001$)呈正相关。此外,我们还统计了血浆 suPAR 水平与临床常用炎症指标(WBC、NEUT、PCT、CRP、IL-6)的相关性,发现 suPAR 与 PCT($R=0.504$, $P=0.000$)、CRP($R=0.270$, $P=0.006$)和 IL-6($R=0.310$, $P=0.001$)呈正相关,与 WBC($R=0.103$, $P=0.302$)、NEUT($R=0.02$, $P=0.856$)未见相关性。

2.4 预测 SAP 的多因素 Logistic 回归分析

采用逐步回归法,对上述 SAP 组与 NSAP 组差异具有统计学意义的 10 个临床指标(AST、TBil、BUN、D-二聚体、PCT、CRP、IL-6、ALB、Ca^{2+}、suPAR)进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,suPAR、D-二聚体、Ca^{2+} 进入方程($P<0.05$),为 SAP 的独立预测因素。见表 2。

表 2 预测重症急性胰腺炎的多因素 Logistic 回归分析

因素	B	SE	OR	95%CI
suPAR	0.762	0.230	2.143	1.366~3.363
D-二聚体	0.410	0.136	1.507	1.154~1.968
Ca^{2+}	−6.184	1.889	0.002	0.000~0.084
常量	5.320	3.429	204.360	

2.5 预测 SAP 的 ROC 曲线分析

将上述 3 个独立预测因素(suPAR、D-二聚体、Ca^{2+})纳入 ROC 曲线分析,结果如表 3 所示。以最大约登指数对应的截断值 4.32 ng/mL 为临界值,suPAR 预测 SAP 的曲线下面积(area under the curve, AUC)为 0.869,其敏感性为 87.0%,特异性为 72.5%。而 D-二聚体的 AUC=0.870,取临界值为 3.27 μg/mL 时,其

敏感性为 78.3%,特异性为 87.5%;Ca^{2+} 的 AUC = 0.804,取临界值为 2.00 mmol/L 时,其敏感性为 78.3%,特异性为 75.0%。

表 3 预测重症急性胰腺炎的 ROC 曲线分析

因素	AUC	*P*	95%*CI*	临界值	敏感性(%)	特异性(%)
suPAR	0.869	<0.001	0.789~0.928	4.32	87.0	72.5
D-二聚体	0.870	<0.001	0.789~0.928	3.27	78.3	87.5
Ca^{2+}	0.804	<0.001	0.715~0.876	2.00	78.3	75.0

3 讨论

SAP 患者与 NSAP 患者临床预后差别较大。NSAP 往往具有自限性,一般经过液体复苏、抑酶、止痛等处置,预后较好。而 SAP 的死亡率达 6%~8%,往往需要更多的医疗支持,如重症监护、呼吸机及连续肾脏替代疗法的使用[7],因此,早期识别 SAP 对患者的管理及预后至关重要。现阶段,多个评分系统被用来评估急性胰腺炎的严重程度,如 APACHE Ⅱ评分、Ranson's 评分[8]等。除了需兼顾颇多指标的各评分系统,单独的实验标志物也被尝试拿来评估急性胰腺炎的严重性,如 PCT、CRP、D-二聚体[9-10]等指标,而本研究的目的是评估血浆 suPAR 水平对 SAP 的预测价值。

SuPAR 是当机体受到炎症刺激和免疫激活时,尿激酶型纤溶酶原激活物受体(urokinase-type plasminogen activator receptor, uPAR)被蛋白酶剪切后形成的可溶性形式。UPAR 主要表达在各种免疫活性细胞上,如巨噬细胞、中性粒细胞、活化的 T 淋巴细胞等,参与介导细胞迁移、黏附、分化、增殖等多种细胞功能,在机体免疫应答被激活后水平上调。suPAR 存在于人的血液、尿液、脑脊液等多种体液中,昼夜浓度变化趋势不明显,且易于检测[11]。多项研究表明,血浆 suPAR 水平在多种危重疾病中显著升高,如脓毒症、恶性肿瘤、急性肝功能衰竭等,并与疾病的严重程度及预后密切相关。

本研究结果显示,急性胰腺炎患者入院血浆 suPAR 水平显著高于健康人群,SAP 患者血浆 suPAR 水平显著高于 NSAP 患者。同时,血浆 suPAR 水平与 APACHE Ⅱ评分、Ranson's 评分呈正相关,提示血浆 suPAR 水平与胰腺炎患者病情严重程度密切相关。其可能的原因是,血浆 suPAR 作为一种非特异性炎症标志物,其血浆水平反映了机体炎症激活的程度,在急性胰腺炎发病过程中表达增加,而 SAP 中炎症激活的发生发展更为强烈,因此 SAP 患者的血浆 suPAR 水平要显著高于 NSAP 组及对照组。此外,过度产生的 suPAR 可能通过增强纤溶酶原激活信号通路,促进细胞粘附、迁移和增殖进程,放大炎症级联反应,进一步诱导患者器官功能衰竭,加重胰腺炎的严重程度。

我们进一步探讨了 suPAR 与临床常规炎症标志物的相关性,结果显示,suPAR 仅与 PCT 有着较好的相关性,与 CRP、IL-6 呈低度相关,与 WBC 及 NEUT 未发现相关性。GUSTAFSSON 等[12]检测了 27 例脓毒症患者的血浆 suPAR,发现其与 PCT、CRP、IL-6 相关性均较弱。考虑到既往的报道中,suPAR 在恶性肿瘤、重度肝硬化等危重疾病中同样表达升高,提示 suPAR 反映的可能是免疫系统的普遍激活,而不是具体的病原体感染过程。

进一步的多因素 Logistic 回归分析显示,suPAR、D-二聚体和 Ca^{2+} 为 SAP 的独立预测因素。孔浩等[10]、LIU 等[13]的研究发现,D-二聚体、Ca^{2+} 水平与胰腺炎病情严重程度相关,本研究结果同样证实了这一点。SuPAR 预测 SAP 的 AUC 为 0.869,稍低于 D-二聚体(AUC=0.870),而高于 Ca^{2+}(AUC=0.804),证明在已有研究较多的标志物之外,suPAR 可以作为一种新的急性胰腺炎严重程度分层的独立标志物。

急性胰腺炎患者血浆 suPAR 水平增高的具体来源尚需进一步探讨。GUSSEN 等[14]通过对 87 例重症监护室的危重患者的研究发现,提出中性粒细胞可能是危重病患者血浆 suPAR 的主要来源。类风湿性关节炎的患者血浆中升高的 suPAR 可能同样来源于活化的中性粒细胞[15]。然而,KOCH 等[4]通过对肝硬化患者的研究指出,"非典型"单核细胞是肝硬化患者中血浆 suPAR 的主要细胞来源,与之对应的是,HAHM 等[16]报道了未成熟的髓细胞是慢性肾病中血浆 suPAR 过度产生的主要来源,而过度产生的 suPAR 促进了蛋白尿肾病的发展。但本研究并未发现 suPAR 水平与中性粒细胞计数的相关性,分析其原因,首先急性胰腺炎作为一种炎症性疾病,多种免疫活性细胞参与其中,其血浆 suPAR 具体细胞来源尚不明确。其次,suPAR 主要来源于免疫活性细胞表面 uPAR 的裂解,其血浆水平可能主要受 uPAR 裂解程度而非细胞数目的影响。最后,中性粒细胞的分布可分为循环池和边缘池,中性粒细胞计数仅反映了其循环池中的水平。进一步的基础研究有待开展,探讨影响 uPAR 激活或 suPAR 释放过程有可能作为一种新的(例如以中性粒细胞或单核细胞为靶点)治疗来改善 SAP 患者的病程。

本研究存在的不足之处:首先,只是单中心的研究,病例数尤其是 SAP 患者偏少。其次,未动态监测急性胰腺炎患者的血浆 suPAR 水平,对其动态规律缺乏研究和阐释。在后续的研究中,大样本、多中心的临床试验有待进一步开展,急性胰腺炎患者血浆 suPAR 水平的动态规律及其具体来源有待进一步研究。

总之,血浆 suPAR 水平与急性胰腺炎患者病情严重程度相关,对预测 SAP 具有重要价值,提示 suPAR 有可能成为急性胰腺炎患者入院时一种新的严重程度分层的标志物。

参考文献:

[1] 朱文艺, 杜珊珊, 何佳霖, 等. 不同营养支持途径补充谷氨酰胺对重症急性胰腺炎患者血清蛋白水平的叠加效应[J]. 第三军医大学学报, 2016, 38(3): 284-287. DOI: 10.16016/j.1000-5404.201506031.
ZHU W Y, DU S S, HE J L, *et al*. Superimposed effect of glutamine supplementation by different pathways on serum albumin in severe acute pancreatitis patients[J]. J Third Mil Med Univ, 2016, 38(3): 284-287. DOI: 10.16016/j.1000-5404.201506031.

[2] HUANG Q R, XIONG H Y, YAN P J, *et al*. The diagnostic and prognostic value of suPAR in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis[J]. Shock, 2020, 53(4): 416-425. DOI:10.1097/shk.0000000000001434.

[3] LIU K L, FAN J H, WU J. Prognostic role of circulating soluble uPAR in various cancers: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Lab, 2017, 63(5): 871-880. DOI: 10.7754/clin.lab.2017.170110.

[4] KOCH A, ZIMMERMANN H W, GASSLER N, *et al*. Clinical relevance and cellular source of elevated soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) in acute liver failure[J]. Liver Int, 2014, 34(9): 1330-1339. DOI:10.1111/liv.12512.

[5] 王兴鹏,李兆申,袁耀宗,等.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. DOI:10.3969/j.issn.1008-7125.2013.07.010.
WANG X P, LI Z S, YUAN Y Z, *et al*. Guidelines for diagnosis and treatment of acute pancreatitis in China (2013, Shanghai)[J]. Chin J Gastroenterol, 2013, 18(7): 428-433. DOI:10.3969/j.issn.1008-7125.2013.07.010.

[6] BANKS P A, BOLLEN T L, DERVENIS C, *et al*. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus[J]. Gut, 2013, 62(1): 102-111. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779.

[7] 杜奕奇,陈其奎,李宏宇,等.中国急性胰腺炎诊治指南(2019年,沈阳)[J].临床肝胆病杂志, 2019, 35(12): 2706-2711. DOI:10.3969/j.issn.1001-5256.2019.12.013.
DU Y Q,CHEN Q K,LI H Y,*et al*. Chinese guidelines for the management of acute pancreatitis (Shenyang, 2019)[J]. J Clin Hepatol, 2019, 35(12): 2706-2711. DOI:10.3969/j.issn.1001-5256.2019.12.013.

[8] 周圆圆, 杨丽, 廖忠莉, 等. BISAP 与 Ranson's 评分对急性胰腺炎患者预后评估的比较[J]. 第三军医大学学报, 2012, 34(7): 658-661. DOI: 10.16016/j.1000-5404.2012.07.023.
ZHOU Y Y, YANG L, LIAO Z L, *et al*. BISAP score vs Ranson's criteria in predicting outcomes of acute pancreatitis [J]. J Third Mil Med Univ, 2012, 34(7): 658-661. DOI: 10.16016/j.1000-5404.2012.07.023.

[9] 徐益萍, 骆方军, 郑军, 等. 重症急性胰腺炎患者血清降钙素原与C-反应蛋白测定的临床价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(5): 1089-1092. DOI:10.11816/cn.ni.2016-162738.
XU Y P, LUO F J, ZHENG J, *et al*. Clinical value of serum procalcitonin and C-reactive protein in diagnosis of patients with severe acute pancreatitis[J]. Chin J Nosocomiol, 2017, 27(5): 1089-1092. DOI:10.11816/cn.ni.2016-162738.

[10] 孔浩, 丁震, 朱先超, 等. 急性胰腺炎患者血浆D-二聚体变化与病情相关性研究[J]. 中华内科杂志, 2007(12): 1011-1013. DOI: 10.3760/j.issn: 0578-1426.2007.12.011.
KONG H, DING Z, ZHU X C, *et al*. Serum D-dimer changes and prognostic implication in acute pancreatitis[J]. Chin J Intern Med, 2007(12): 1011-1013. DOI:10.3760/j.issn: 0578-1426.2007.12.011.

[11] THUNØ M, MACHO B, EUGEN-OLSEN J. suPAR: the molecular crystal ball[J]. Dis Markers, 2009, 27(3): 157-172. DOI:10.3233/dma-2009-0657.

[12] GUSTAFSSON A, LJUNGGREN L, BODELSSON M, *et al*. The prognostic value of suPAR compared to other inflammatory markers in patients with severe sepsis[J]. Biomark Insights, 2012, 7: 39-44. DOI: 10.4137/bmi.s9460.

[13] LIU B, LI D, HU X, *et al*. The predictive value of serum calcium for acute pancreatitis with persistent organ failure [J]. Am J Emerg Med, 2018, 36(4): 726-727. DOI:10.1016/j.ajem.2017.08.038.

[14] GUSSEN H, HOHLSTEIN P, BARTNECK M, *et al*. Neutrophils are a main source of circulating suPAR predicting outcome in critical illness[J]. J Intensive Care, 2019, 7: 26. DOI:10.1186/s40560-019-0381-5.

[15] PLIYEV B K, MENSHIKOV M Y. Release of the soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR) by activated neutrophils in rheumatoid arthritis [J]. Inflammation, 2010, 33(1): 1-9. DOI:10.1007/s10753-009-9152-0.

[16] HAHM E, WEI C, FERNANDEZ I, *et al*. Bone marrow-derived immature myeloid cells are a main source of circulating suPAR contributing to proteinuric kidney disease [J]. Nat Med, 2017, 23(1): 100-106. DOI:10.1038/nm.4242.

(**收稿**:2021-07-03;**修回**:2021-11-09)
(编辑 王 红)