doi:10.11659/jjssx.03E022061

·临床研究·

不同血清学指标对胆总管结石继发急性胆管炎的临床预判价值

张 坤[1,2],张林福[3],郑丽雄[4],庄雅峰[4],游悦凯[4] (1.厦门大学附属翔安医院肝胆外科,福建 厦门 361100;2.联勤保障部队第900医院肝胆外科,福建 福州 350025;3.福州市长乐区医院普通外科,福建 福州 350200;4.福建医科大学福总临床医学院肝胆外科,福建 福州 350025)

[摘 要] **目的** 探讨不同血清学指标对胆总管结石继发急性胆管炎的临床预判价值。**方法** 回顾性分析699例胆总管结石患者的临床资料,根据是否继发急性胆管炎分为观察组(153例)和对照组(546例)。比较2组患者不同血清学指标,将具有统计学意义的血清学指标用于构建受试者工作特征(*ROC*)曲线,评价各血清学指标对急性胆管炎的诊断价值。**结果** 观察组患者血清糖类抗原199(CA199)、C-反应蛋白(CRP)及降钙素原(PCT)水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。*ROC*曲线分析显示,血清PCT、CA199、CRP对应的曲线下面积(*AUC*)分别为0.851、0.876和0.724,敏感度分别为84.5%、86.2%和70.7%,特异度分别为86.7%、83.9%和60.1%。**结论** 血清CA199、PCT、CRP对胆总管结石继发急性胆管炎均具有重要的预判价值,其中血清CA199与PCT诊断价值较高,且较CRP更为敏感,可作为急性胆管炎的早期预判指标。

[关键词] 急性胆管炎;胆总管结石;降钙素原;糖类抗原199;C-反应蛋白

[中图分类号] R575.5 [文献标识码] A [收稿日期] 2022-03-13

Clinical predictive value of different serological indexes for acute cholangitis secondary to choledocholithiasis

ZHANG Kun[1,2], ZHANG Lin-fu[3], ZHENG Li-xiong[4], ZHUANG Ya-feng[4], YOU Yue-kai[4] (1. Department of Hepatobiliary Surgery, Xiang'an Hospital of Xiamen University, Xiamen Fujian 361100, China; 2. Department of Hepatobiliary Surgery, 900th Hospital of Joint Logistics Support Force, Fuzhou Fujian 350025, China; 3. Department of General Surgery, Changle District Hospital of Fuzhou City, Fuzhou Fujian 350200, China; 4. Department of Hepatobiliary Surgery, Fuzong Clinical Medical College of Fujian Medical University, Fuzhou Fujian 350025, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical predictive value of different serological indexes for acute cholangitis secondary to choledocholithiasis. **Methods** The clinical data of 699 patients with choledocholithiasis were retrospectively analyzed. These patients were divided into the observation group (153 cases) and the control group (546 cases) according to whether there was secondary acute cholangitis. Different serological indexes of the two groups were compared, and the statistically significant serological indexes were used to construct the *receiver operating characteristic* (*ROC*) curve to evaluate the diagnostic value of each serological indexes for acute cholangitis. **Results** The levels of serum carbohydrate antigen 199 (CA199), C-reaction protein (CRP) and procalcitonin (PCT) in the observation group were significantly higher than those in the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). *ROC* curve analysis showed that *the area under the curve* (*AUC*) corresponding to serum PCT, CA199 and CRP were 0.851, 0.876 and 0.724, the sensitivity were 84.5%, 86.2% and 70.7%, and the specificity were 86.7%, 83.9% and 60.1%, respectively. **Conclusion** Serum CA199, PCT and CRP have important predictive value for acute cholangitis secondary to choledocholithiasis. Among them, serum CA199 and PCT have higher diagnostic value and are more sensitive than CRP, which can be used as early predictive indexes for acute cholangitis.

Keywords: acute cholangitis; choledocholithiasis; procalcitonin; carbohydrate antigen 199; C-reaction protein

急性胆管炎是普外科常见病,多继发于胆总管结石导致的胆道梗阻。胆道梗阻可造成胆管压力升高,同时引起胆管内皮细胞的损伤,如同时并发肠内容物经十二指肠乳头向胆道内反流,则可出现胆道内的细菌感染,进而诱发急性胆管炎[1]。急性重症胆管炎发病急,病死率高。有研究表明,胆道系统感染后,胆管压力会进一步升高,使得胆管壁静脉开放,细菌及内毒素进入血液循环,从而引起全身炎症反应、脓毒血症,甚至危及患者生命[2-3]。目前急性胆管炎的诊断仍以Charcot's三联征为主,特异度较高,但敏感度不足,限制了其临床应用[4]。目前胆总管结石的诊断方法已不断完善,CT、MRI及MRCP等均具有较高的诊断价值,但继发性急性胆管炎的发生并未明显减少,这可能是因为缺乏早期诊断急性胆管炎的临床标准[5-6]。临床上早期预测急性胆管炎的血清学指标包括C-反应蛋白(C-reaction protein, CRP)、降钙素原(procalcito-

[基金项目] 2019年度河南省慈善总会肝胆相照基金助力科研项目(GDXZ2019009)

[通信作者] 张 坤,E-mail:zhangkun73@aliyun.com

nin,PCT)及糖类抗原199(carbohydracte antigen 199,CA199)等,但目前对上述指标预判急性胆管炎发生的价值仍缺乏统一论证,故寻求一种合理有效的早期预测指标具有重要的临床价值[7]。本研究通过对不同血清学指标进行分析,判断其对急性胆管炎的诊断价值,以期为临床选择合理的检测指标提供参考,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析联勤保障部队第900医院2013年6月至2019年3月收治的699例胆总管结石患者的临床资料。根据是否继发急性胆管炎分为观察组(153例)和对照组(546例)。2组患者的年龄、性别、胆总管直径、胆总管结石数目、高血压、糖尿病及高血脂比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表1,具有可比性。

表1 临床资料比较

临床资料		对照组($n=546$)	观察组($n=153$)	χ^2/t	P
年龄/岁		53.21±9.48	52.51±10.67	0.511	0.531
性别/例	男	252	74	0.235	0.628
	女	294	79		
胆总管直径/mm		9.03±2.39	9.37±3.25	0.937	0.208
胆总管结石数目/例	单发	363	98	0.315	0.575
	多发	183	55		
高血压/例	有	214	67	1.050	0.305
	无	332	86		
糖尿病/例	有	57	21	1.302	0.254
	无	489	132		
高血脂/例	有	160	43	0.083	0.773
	无	386	110		

1.2 纳入及排除标准

胆总管结石继发急性胆管炎的诊断标准:①明确诊断为胆总管结石;②出现典型Charcot's三联征。观察组纳入标准:明确诊断为胆总管结石,且合并Charcot's三联征。对照组纳入标准:明确诊断为胆总管结石,合并梗阻性黄疸,无发热、腹痛等急性胆管炎表现。排除标准:急性重症胆管炎;合并肝内胆管结石、急性胰腺炎、活动性肝炎、肝硬化等;合并恶性黄疸性疾病(胆管癌、肝癌、胆囊癌、壶腹周围癌或胰头癌等);合并肺、心、肾等炎症疾病。

1.3 方法

收集2组患者临床资料,包括性别、年龄、胆总管直径、胆总管结石数目、合并症(高血压、糖尿病、高血脂)等一般资料及天冬氨酸转氨酶(aspartate transaminase,AST)、丙氨酸转氨酶(alanine transaminase,ALT)、总胆红素(total bilirubin,TBil)、直接胆红素(direct bilirubin,DBil)、CA199、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen,CEA)、甲胎蛋白(alpha-fetoprotein,AFP)、白细胞计数、中性粒细胞比例、CRP、PCT等血清学指标。

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0统计软件分析数据。计数资料采用χ^2检验进行对比分析;计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用t检验进行对比分析,$P<0.05$表示差异具有统计学意义。将具有统计学意义的血清学指标用于构建受试者工作特征(*receiver operating characteristic*,*ROC*)曲线,评价各血清学指标对急性胆管炎的诊断价值。

2 结果

2.1 血清学相关指标比较

观察组和对照组患者血清AST、ALT、TBil、DBil、CEA、AFP、白细胞计数、中性粒细胞比例比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);观察组患者血清CA199、CRP、PCT水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表2 血清学指标对比分析($\bar{x}\pm s$)

血清学指标	对照组($n=546$)	观察组($n=153$)	t	P
ALT/(μ·L^{-1})	121.34±15.68	126.17±14.32	1.203	0.181
AST/(μ·L^{-1})	134.91±10.98	135.32±11.02	1.626	0.117
DBil/(μmol·L^{-1})	49.66±6.20	52.38±5.97	1.307	0.241
TBil/(μmol·L^{-1})	106.26±10.65	111.04±13.24	0.756	0.490
白细胞计数/(×10^9·L^{-1})	10.18±2.47	12.33±1.96	1.508	0.201
中性粒细胞比例/%	75.56±9.82	80.42±10.01	1.173	0.340
CRP/(mg·L^{-1})	32.56±4.55	84.64±10.36	5.750	0.001
PCT/(ng·ml^{-1})	0.150±0.02	1.15±0.23	7.893	0.000
CEA/(ng·ml^{-1})	2.63±0.24	2.71±0.35	0.385	0.711
AFP/(ng·ml^{-1})	3.29±0.32	3.31±0.41	0.348	0.704
CA199/(kU·L^{-1})	23.18±3.58	94.62±10.24	25.30	0.000

2.2 *ROC* 曲线分析

*ROC*曲线分析显示,血清PCT、CA199、CRP对应的曲线下面积(*area under the curve*,*AUC*)分别为0.851、0.876和0.724,敏感度分别为84.5%、86.2%和70.7%,特异度分别为86.7%、83.9%和60.1%,见表3。

表3 *ROC* 曲线分析

指标	*AUC*	*SE*	*P*	95% *CI*	临界值	敏感度	特异度
CA199	0.876	0.035	0.000	0.858~0.956	53.33 kU·L^{-1}	86.2%	83.9%
PCT	0.851	0.039	0.000	0.773~0.928	1.01 ng·mL^{-1}	84.5%	86.7%
CRP	0.724	0.051	0.000	0.624~0.823	61.55 mg·L^{-1}	70.7%	60.1%

3 讨论

血清 CA199 是一种常见的黏蛋白型糖类蛋白肿瘤标志物,目前广泛用于胰腺癌、胆管癌、肝癌、结肠癌等肿瘤相关疾病的辅助诊断、病情预后判断[8]。有研究证实,CA199 可调控炎症区域的白细胞移行、黏附作用,使其发生白细胞聚集反应[9]。另有研究发现 CA199 在部分良性疾病(胰腺炎、糖尿病及肝硬化等)中也可出现异常变化[10]。因此,CA199 不仅是肿瘤标志物,也是炎症标志物。发生急性胆管炎时,CA199 的血清学浓度明显升高,且升高幅度与胆管炎严重程度呈正相关,可作为急性胆管炎的预测指标。急性胆管炎中血清 CA199 限定值的选择必须使其保持较高的特异度,又不失敏感度[11]。有研究发现 CA199 达52.50 kU·L^{-1}时对急性胆管炎的诊断有一定参考价值[12]。

PCT 是一种无激素活性的糖蛋白,含有 116 个氨基酸,在正常情况下 PCT 由甲状腺滤泡旁 C 细胞分泌,不被释放入外周血液循环中,因此在健康个体外周血中的浓度非常低,但在炎症或肿瘤刺激(如神经内分泌肿瘤、甲状腺恶性肿瘤、胰腺炎、脓毒症、细菌感染等)下会明显升高。细菌感染可诱导全身产生炎症因子,启动机体神经内分泌细胞、巨噬细胞、单核细胞等大量分泌 PCT,使血清中 PCT 水平持续升高[13]。PCT 检测不受类固醇药物、自身免疫状态(免疫疾病、HIV、肝硬化等)影响,是诊断细菌感染的特异性指标,临床上也用于鉴别细菌感染及病毒感染[14]。有研究证实,PCT 表达与感染程度呈正相关,最高可达 1 000 ng·mL^{-1},是诊断细菌感染的敏感指标[15]。急性胆管炎患者血清 PCT 可随胆管炎的严重程度异常变化,炎症控制后则可趋于正常[16]。

CRP 作为一种急性期血浆蛋白,为 5 条多肽亚单位非共价键结合形成的盘状球蛋白,正常人血液中 CRP 浓度低于 1 mg·L^{-1},但当机体在细菌感染状态时,其在血液中的浓度可明显升高,阳性率可达 90%,是临床常用的炎症指标之一。血清 CRP 含量在疾病发作 6 h 时出现升高,较 PCT 出现晚,持续时间与病程相当,一旦炎症控制,CRP 含量会迅速下降。CRP 还与感染严重程度相关,有研究表明血清 CRP 浓度在 10~99 mg·L^{-1}提示局灶性或浅表性感染,在 100 mg·L^{-1}及以上提示败血症或侵袭性感染等,研究证实 CRP 在急性胆管炎中也可出现异常变化,且与病情危重程度相关[17]。CRP 不仅在细菌感染时升高,在应激反应、组织损伤、自身免疫性疾病、心血管疾病等状态下也会升高,监测其浓度不能明确炎症发生的位置及原因,故其特异度相对较差,临床上常用于评估整体炎症程度。

本研究结果显示,2 组患者 AST、ALT、TBil、DBil、CEA、AFP 无明显差异,表明上述血清学指标对急性胆管炎的诊断无临床意义。观察组患者白细胞计数、中性粒细胞比例与对照组差异无统计学意义,其原因可能是白细胞及中性粒细胞虽然一定程度反映急性胆管炎的发生,但受应激反应及手术创伤影响较大,特异度不高。观察组患者血清 PCT、CA199、CRP 明显高于对照组,表明血清 PCT、CA199 及 CRP 水平的异常升高对急性胆管炎可能具有潜在的诊断价值。*ROC* 曲线分析结果显示,血清 PCT、CA199 及 CRP 对应的 *AUC* 分别为 0.851、0.876 和 0.724,诊断准确度最高的临界值为 1.01 ng·mL^{-1}、53.33 kU·L^{-1}、61.55 mg·L^{-1}。考虑为胆道细菌感染引起胆道压力升高,局部黏膜水肿,细菌释放内毒素循环入血刺激巨噬细胞、单核细胞等分泌大量 PCT,从而导致 PCT 异常升高;同样,细菌感染后炎症刺激胆道中胆管上皮细胞分泌 CA199,使 CA199 大量聚集在胆管内,引起胆管内压力过高,CA199 进入血液循环,进而导致 CA199 异常升高[12,18];有研究显示 CRP 在胆道感染时也可明显升高,但患者也可因梗阻及创伤应激反应导致 CRP 出现异常变化,故其特异度较低[17]。

综上所述,血清 CA199、PCT、CRP 对胆总管结石继发急性胆管炎均具有重要的预判价值,其中血清 CA199 与 PCT 诊断价值较高,且较 CRP 更为敏感,可作为急性胆管炎的早期预判指标。对达到上述临界值的患者,应在早期合理干预,避免预后不良、病情加重。

[参考文献]

[1] Yamamiya A,Kitamura K,Ishii Y,et al. Feasibility of initial endoscopic common bile duct stone removal in patients with acute cholangitis[J]. World J Clin Cases,2017,5(7):280-285. doi:10.12998/wjcc.v5.i7.280.

[2] Gomi H,Solomkin JS,Schlossberg D,et al. Tokyo Guidelines 2018:antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis[J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci,2017,25(1):3-16. doi:10.1002/jhbp.518.

[3] Silangcruz K,Nishimura Y,Czech T,et al. Procalcitonin to predict severity of acute cholangitis and need for urgent biliary decompression:systematic scoping review[J]. J Clin Med,2022,11(5):1155. doi:10.3390/jcm11051155.

[4] Dinc T,Kayilioglu SI,Coskun F. Evaluation and comparison of charcot's triad and tokyo guidelines for the diagnosis of acute cholangitis[J]. Indian J Surg,2017,79(5):427-430. doi:10.1007/s12262-016-1512-z.

[5] Rumsey S,Winders J,Maccormick AD. Diagnostic accuracy of Charcot's triad:a systematic review[J]. Anz J Surg,2017,87(4):232-238. doi:10.1111/ans.13907.

doi:10.11659/jjssx.12E021112

·临床研究·

羟考酮与舒芬太尼在老年股骨转子间骨折患者 PFNA 内固定术中的应用效果对比

吴维强,姚泽宇,王学军 (青海红十字医院麻醉科,青海 西宁 810099)

[摘 要] **目的** 比较羟考酮与舒芬太尼在老年股骨转子间骨折患者股骨近端防旋髓内钉(PFNA)内固定术中的应用效果。**方法** 选取我院收治的股骨转子间骨折并择期行 PFNA 内固定术的患者 92 例,采用随机数字表法分为舒芬太尼组(采用舒芬太尼 + 常规麻醉,46 例)和羟考酮组(采用羟考酮 + 常规麻醉,46 例)。比较 2 组患者麻醉药物使用量、手术时间、术中出血量及苏醒时间;比较 2 组患者麻醉前、麻醉即刻、手术 20 min、手术结束即刻的收缩压(SBP)、舒张压(DBP)及心率(HR);比较 2 组患者苏醒即刻、术后 1 h、术后 6 h 的视觉模拟量表(VAS)评分;比较 2 组患者苏醒期躁动发生率及麻醉药物相关不良反应发生率。**结果** 2 组患者麻醉药物使用量、手术时间、术中出血量、苏醒时间比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。2 组患者 SBP、DBP 及 HR 组间、时间、交互对比差异均有统计学意义($P<0.05$);与舒芬太尼组相比,羟考酮组 SBP、DBP 及 HR 波动幅度均较小($P<0.05$);羟考酮组手术 20 min、手术结束即刻 SBP、DBP 及 HR 均低于舒芬太尼组($P<0.05$)。2 组患者 VAS 评分组间、时间、交互对比差异均有统计学意义($P<0.05$);与苏醒即刻相比,2 组患者术后 1 h、术后 6 h 的 VAS 评分均降低($P<0.05$);与术后 1 h 相比,2 组患者术后 6 h 的 VAS 评分均降低($P<0.05$);羟考酮组术后 1 h、术后 6 h 的 VAS 评分均低于舒芬太尼组($P<0.05$)。羟考酮组苏醒期躁动发生率低于舒芬太尼组($P<0.05$);2 组患者麻醉药物相关不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 在老年股骨转子间骨折患者 PFNA 内固定术中,羟考酮与舒芬太尼苏醒时间和安全性相当,其中羟考酮能减轻术中血流动力学指标波动,缓解疼痛,降低苏醒期躁动发生率,较舒芬太尼更具优势。

[关键词] 羟考酮;舒芬太尼;老年;股骨转子间骨折;股骨近端防旋髓内钉;内固定术

[中图分类号] R614.3 [文献标识码] A [收稿日期] 2021-12-16

[基金项目] 青海省科技计划项目(2019-ZJ-7085)

[6] Beliaev AM, Bartlett A, Bergin C. Diagnostic inflammatory markers of acute cholangitis in liver transplant recipients[J]. ANZ J Surg, 2020, 91(3):439 - 444. doi:10.1111/ans.15937.

[7] Jiang J, Wang X, Cheng T, et al. Dynamic monitoring of sTREM-1 and other biomarkers in acute cholangitis[J]. Mediators Inflamm, 2020, 2020:8203813. doi:10.1155/2020/8203813.

[8] Yan W, Xu L, Wu Q, et al. A case report of spontaneous rupture of intracranial epidermoid cyst with dramatic increase of serum carbohydrate antigen 199:a three-year follow-up study[J]. BMC Neurol, 2015, 15:198. doi:10.1186/s12883 - 015 - 0452 - 8.

[9] Zheng BH, Yang LX, Sun QM, et al. A new preoperative prognostic system combining CRP and CA199 for patients with intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Clin Transl Gastroenterol, 2017, 8(10):e118. doi:10.1038/ctg.2017.45.

[10] Zeng PJ, Li H, Chen YL, et al. Serum CA199 levels are significantly increased in patients suffering from liver, lung, and other diseases[J]. Prog Mol Biol Transl Sci, 2019, 162:253 - 264. doi:10.1016/bs.pmbts.2018.12.010.

[11] Kajbafzadeh AM, Keihani S, Kameli SM, et al. Maternal urinary carbohydrate antigen 19-9 as a novel biomarker for evaluating fetal hydronephrosis:a pilot study[J]. Urology, 2016, 101:90 - 93. doi:10.1016/j.urology.2016.10.038.

[12] Mei Y, Chen L, Peng CJ, et al. Diagnostic value of elevated serum carbohydrate antigen 199 level in acute cholangitis secondary to choledocholithiasis[J]. World J Clin Cases, 2018, 6(11):441 - 446. doi:10.12998/wjcc.v6.i11.441.

[13] Suwa Y, Matsuyama R, Goto K, et al. IL-7 and procalcitonin are useful biomarkers in the comprehensive evaluation of the severity of acute cholangitis[J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2017, 24(2):81 - 88. doi:10.1002/jhbp.420.

[14] Shinya S, Sasaki T, Yamashita Y, et al. Procalcitonin as a useful biomarker for determining the need to perform emergency biliary drainage in cases of acute cholangitis[J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2015, 21(10):777 - 785. doi:10.1002/jhbp.132.

[15] Hamano K, Noguchi O, Matsumoto Y, et al. Usefulness of procalcitonin for severity assessment in patients with acute cholangitis[J]. Clin Lab, 2013, 59(1-2):177 - 183. doi:10.7754/clin.lab.2012.120520.

[16] Umefune G, Kogure H, Hamada T, et al. Procalcitonin is a useful biomarker to predict severe acute cholangitis:a single-center prospective study[J]. J Gastroenterol, 2017, 52(6):734 - 745. doi:10.1007/s00535 - 016 - 1278 - x.

[17] Kochar R, Banerjee S. Infections of the biliary tract[J]. Gastrointest Endosc Clin N Am, 2013, 23(2):199 - 218. doi:10.1016/j.giec.2012.12.008.

[18] Liu Y, Sun J, Zhang Q, et al. Identification of bile survivin and carbohydrate antigen 199 in distinguishing cholangiocarcinoma from benign obstructive jaundice[J]. Biomark Med, 2017, 11(1):11 - 18. doi:10.2217/bmm - 2016 - 0178.

(编辑:贺绍梅)