

# 急性胰腺炎患者血清微小RNA-142-3p和磷脂酰肌醇3-激酶水平变化及对并发腹腔感染风险预测

白香妮 孙巨军 谢鹤 李宏斌

**【摘要】目的** 探讨急性胰腺炎(AP)患者血清微小RNA-142-3p(miR-142-3p)和磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)水平变化,并采用列线图分析二者评估并发腹腔感染(IAI)的价值。**方法** 选取2021年7月至2023年12月西电集团医院医学检验科收治的AP患者186例为观察组,并选取同期健康体检者93例为健康对照组。两组研究对象均检测血清miR-142-3p和PI3K水平。应用Logistic回归模型分析AP患者并发IAI的危险因素,绘制列线图分析miR-142-3p、PI3K对AP并发IAI的评估价值并进行决策曲线分析(DCA)。**结果** 观察组患者血清miR-142-3p水平低于健康对照组( $t = 8.181, P < 0.001$ ),PI3K水平高于健康对照组( $t = 16.605, P < 0.001$ ),差异均有统计学意义。并发IAI患者白细胞计数( $t = 2.265, P = 0.026$ )、C-反应蛋白( $t = 3.239, P = 0.002$ )、降钙素原( $t = 2.780, P = 0.007$ )和PI3K水平( $t = 5.073, P < 0.001$ )显著高于非IAI患者,miR-142-3p( $t = 3.693, P < 0.001$ )显著低于非IAI患者,差异均有统计学意义。C-反应蛋白( $OR = 2.831, 95\%CI: 1.563 \sim 5.127, P = 0.022$ )、降钙素原( $OR = 2.845, 95\%CI: 1.472 \sim 5.498, P = 0.016$ )和PI3K( $OR = 3.210, 95\%CI: 1.708 \sim 6.032, P < 0.001$ )均为AP并发IAI的独立危险因素,miR-142-3p( $OR = 0.350, 95\%CI: 0.162 \sim 0.757, P < 0.001$ )为AP并发IAI的独立保护因素。列线图预测模型显示,PI3K和miR-142-3p对AP并发IAI具有较高预测价值,一致性指数分别为0.743和0.707;校正曲线分析显示,预测模型预测AP并发IAI风险与实际发生风险吻合度较高,平均绝对误差为0.026,在可接受范围;在阈值0.1~0.5范围内,联合评估AP并发IAI的净受益率优于PI3K、miR-142-3p单独检测。**结论** AP患者miR-142-3p呈低表达,PI3K呈高表达,二者表达水平是其并发IAI的独立影响因素,可通过检测二者水平评估患者并发IAI的风险。

**【关键词】** 急性胰腺炎;微小RNA-142-3p;磷脂酰肌醇3-激酶;腹腔感染;列线图分析

**Changes of serum microRNA-142-3p and phosphoinositide 3-kinase levels in patients with acute pancreatitis and predictive analysis of the risk of concurrent abdominal infection** Bai Xiangni, Sun Jujun, Xie He, Li Hongbin. Medical Laboratory Department, Xidian Group Hospital, Xi'an 710077, China  
Corresponding author: Li Hongbin, Email: 24409321@qq.com

**【Abstract】Objective** To investigate the changes of serum microRNA-142-3p(miR-142-3p) and phosphoinositide 3-kinase(PI3K) levels in patients with acute pancreatitis(AP), and to evaluate the value in the assessment of intrabitoneal infection(IAI) by nomogram analysis. **Methods** Total of 186 patients with AP admitted to the Medical Laboratory Department, Xidian Group Hospital from July 2021 to December 2023 were selected as observation group, and 93 healthy subjects during the same period were selected as control group. Serum miR-142-3p and PI3K levels were detected for research objects in both groups. The risk factors of AP patients complicated with IAI were analyzed by Logistic regression model. The evaluation value of miR-142-3p and PI3K in AP complicated with IAI was analyzed by nomogram, and decision curve analysis(DCA) was performed. **Results** The serum level of miR-142-3p of patients in observation group was lower than that of control group( $t = 8.181, P < 0.001$ ), and the level of PI3K in observation group was

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2024.04.005

基金项目: 西安市科技计划项目(No. 22YXYJ0120)

作者单位: 710077 西安市, 西电集团医院医学检验科

通信作者: 李宏斌, Email: 24409321@qq.com

higher than that of control group ( $t = 16.605$ ,  $P < 0.001$ ), both with significant differences. The levels of white blood cell count ( $t = 2.265$ ,  $P = 0.026$ ), C-reactive protein ( $t = 3.239$ ,  $P = 0.002$ ), procalcitonin ( $t = 2.780$ ,  $P = 0.007$ ) and PI3K ( $t = 5.073$ ,  $P < 0.001$ ) of patients complicated with IAI were higher than those of non-IAI patients, and miR-142-3p was lower than that of non-IAI patients ( $t = 3.693$ ,  $P < 0.001$ ), all with significant differences. C-reactive protein ( $OR = 2.831$ , 95%CI: 1.563-5.127,  $P = 0.022$ ), procalcitonin ( $OR = 2.845$ , 95%CI: 1.472-5.498,  $P = 0.016$ ) and PI3K ( $OR = 3.210$ , 95%CI: 1.708-6.032,  $P < 0.001$ ) were all independent risk factors for AP complicated with IAI and miR-142-3p was an independent protective factor for AP complicated with IAI ( $OR = 0.350$ , 95%CI: 0.162-0.757,  $P < 0.001$ ). The results of the nomogram prediction model showed that PI3K and miR-142-3p had high predictive value for AP complicated with IAI, and the consistency indexes were 0.743 and 0.707, respectively. The calibration curve analysis showed that the prediction model predicted risks of AP complicated with IAI and actual risk of occurrence, and the mean absolute error was 0.026, and it was within the acceptable range. Within the threshold range of 0.1-0.5, the net benefit rate of combined assessment of AP complicated with IAI was superior to that of PI3K and miR-142-3p alone. **Conclusions** AP patients show low expression of miR-142-3p and high expression of PI3K, and the expression levels are independent influencing factors for concurrent IAI. Clinically, the risk of AP patients with IAI can be evaluated by detecting the levels of the two indexes.

**【Key words】** Acute pancreatitis; MicroRNA-142-3p; Phosphoinositide 3-kinase; Intra-abdominal infection; Nomogram analysis

急性胰腺炎 (acute pancreatitis, AP) 是一种以胰腺局部炎症反应为主要特征的急腹症, 患者早期因急性炎症反应出现血容量不足、胰腺组织损伤, 随着病情进展可引发全身性炎症反应, 甚至多器官功能损伤<sup>[1-2]</sup>。AP患者因体内过量胰酶进入肠道, 导致肠道屏障损伤, 致使胃肠道菌群、内毒素移位, 导致周围组织损伤甚至坏死, 同时产生腹腔积液, 从而增加了腹腔感染 (intra-abdominal infection, IAI) 的风险<sup>[3]</sup>。IAI是AP的严重并发症之一, 不仅会诱发胃肠道瘘、腹腔出血, 降低患者免疫力, 加剧病情进展, 还会增加病死风险, 严重威胁患者生命安全<sup>[4]</sup>。及早评估AP患者IAI风险可为后续治疗赢得宝贵时间, 降低多器官功能障碍风险。AP的发病机制之一是自噬引起腺泡细胞内胰蛋白酶异常激活, 且自噬通路状态与AP的病情进展、转归密切相关<sup>[5]</sup>。目前已有研究显示, 微小RNA-142-3p (miR-142-3p) 和磷脂酰肌醇3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) 均与AP细胞自噬有关<sup>[6-7]</sup>, 但是否可根据二者表达水平评估IAI发生风险尚未可知。本研究以在西电集团医院诊治的AP患者为研究对象, 检测其血清miR-142-3p和PI3K水平, 旨在为IAI的防治提供依据, 现报道如下。

## 资料与方法

### 一、病例选择

选取2018年2月至2022年6月于本院诊治的AP患者186例为观察组, 并选取同期健康体检者93例

为健康对照组。

纳入标准: (1) 观察组符合以下AP诊断标准<sup>[8]</sup>中的任2项: ①出现急性、突发性、持续、剧烈的上腹部疼痛, 可向背部放射, ②血清脂肪酶和 (或) 淀粉酶活性高于正常上限值3倍及以上; ③经增强CT或MRI检查显示胰腺水肿或胰周渗出积液; (2) 观察组发病至入院时间 < 72 h; (3) 健康对照组体健, 无任何严重的慢性或急性疾病 (体征指标在正常范围, 如果有疾病并不影响研究, 或者是经过简单治疗后即可恢复), 无吸烟和饮酒习惯, 体质指数不超过30 kg/m<sup>2</sup>; (4) 两组受试者或家属均知情本研究方案, 并自愿签署同意书。

排除标准: ①术后并发AP, 或入院时存在腹腔感染者; ②合并其他慢性感染性疾病; 合并胰腺肿瘤; ③合并慢性肝炎、肝硬化等; ④合并免疫系统疾病; ⑤受试者存在沟通障碍, 基线资料不符合要求, 无法按照研究计划完成规定步骤。

本研究经医院伦理委员会审核批准 (批号: 20180108-01)。

### 二、研究方法

1. 两组研究对象入组时均取外周静脉血3 ml, 离心取上层血清, 采用酶联免疫吸附试验测定PI3K水平, 试剂盒购自深圳迈瑞公司 (批号: 17121321); 采用实时荧光定量PCR法测定miR-142-3p相对表达量: Trizol试剂提取总RNA, 微量核酸仪检测RNA浓度后, 逆转录为cDNA, 以cDNA为模板进行PCR扩增, 95 °C预变性5 min, 95 °C变性10 s, 60 °C退火30 s, 72 °C延伸30 s, 共

35个循环,以U6为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算miR-142-3p相对表达水平。引物设计:miR-142-3p、正向:5'-TGTAGTGTTCCTACTTTATGGA-3',反向:5'-CCAGTGCAGGGTCCGAGGT-3';U6正向:5'-CTC-GCTTCGGCAGCACA-3',反向:5'-AACGCTTCAC-GAATTTGCGT-3'。

2. 比较两组研究对象血清miR-142-3p和PI3K水平。

3. 参照《中国急性胰腺炎诊治指南(2019年,沈阳)》<sup>[8]</sup>分为轻度AP(mild acute pancreatitis, MAP)、中度重症AP(moderately severe acute pancreatitis, MSAP)、重症AP(severe acute pancreatitis, SAP);IAI诊断参照《中国腹腔感染诊治指南(2019版)》<sup>[9]</sup>进行。观察组186例患者根据住院期间是否并发IAI分为IAI患者(66例)和非IAI患者(120例),比较两组患者的临床指标。

4. 应用二元Logistic回归模型分析AP并发IAI的影响因素。

5. 构建AP并发IAI的列线图模型。

6. 列线图模型评估AP并发IAI的决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)。

三、统计学处理

应用SPSS 25.0统计学软件对数据进行分析。计量资料中miR-142-3p和PI3K水平等进行Kolmogorov-Smirnov正态性检验,近似服从正态分布的数据以 $\bar{x} \pm s$ 描述,经Bartlett方差齐性检验若具备方差齐性,两组是否并发IAI患者间差异经独立样本 $t$ 检验;计数资料(性别、病因、并发症、病情程度、发病原因)以[例(%)]描述,二分类资料或构成比资料采用Pearson  $\chi^2$ 检验;等级资料采用秩和检验。通过邻近匹配法对观察组是否并发IAI患者进行1:1匹配,Logistic回归模型计算评分值,卡钳值设为0.02。对单因素分析中 $P < 0.05$ 的因素纳入二元Logistic回归模型,分析AP并发IAI的影响因素。通过R4.1.0统计分析软件和“rmda”软件包绘制列线图预测模型、决策曲线。双侧双尾检验,以 $\alpha = 0.05$ 为检验水准,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、入组患者的基本资料

观察组186例AP患者中男性108例,女性78例;

年龄43~71岁,平均年龄( $56.04 \pm 4.88$ )岁;体质指数为18~30 kg/m<sup>2</sup>,平均为( $24.21 \pm 2.12$ ) kg/m<sup>2</sup>。健康对照组中男性52例,女性41例;年龄45~70岁,平均年龄( $55.16 \pm 4.65$ );体质指数为18~30 kg/m<sup>2</sup>,平均为( $24.08 \pm 2.07$ ) kg/m<sup>2</sup>。两组研究对象性别分布( $\chi^2 = 0.117$ 、 $P = 0.732$ )、平均年龄( $t = -1.442$ 、 $P = 0.150$ )和平均体质指数( $t = -0.487$ 、 $P = 0.627$ )差异均无统计学意义。

二、观察组和健康对照组血清miR-142-3p和PI3K水平

观察组患者血清miR-142-3p水平( $t = 8.181$ 、 $P < 0.001$ )低于健康对照组,PI3K水平( $t = 16.605$ 、 $P < 0.001$ )高于健康对照组,差异均有统计学意义,见表1。

二、研究对象的基线临床特征

倾向性评分匹配前IAI患者和非IAI患者病因、合并低氧血症、病情程度、发病至入院时间、禁食时间差异均有统计学意义( $P$ 均 $< 0.05$ ),见表2。

考虑到是否并发IAI患者间样本量差异明显且观察指标较多,为确保可比性,对两样本进行倾向性匹配。将是否并发IAI患者进行1:1匹配后构成对的新数据集进一步进行统计学分析,IAI患者和非IAI患者年龄、性别、体质指数、病因、并发症、病情程度、发病类型、发病至入院时间、禁食时间、血淀粉酶、血钙、白蛋白和血肌酐差异均无统计学意义( $P$ 均 $> 0.05$ );并发IAI患者白细胞计数( $t = 2.265$ 、 $P = 0.026$ )、C-反应蛋白( $t = 3.239$ 、 $P = 0.002$ )、降钙素原( $t = 2.780$ 、 $P = 0.007$ )和PI3K( $t = 5.073$ 、 $P < 0.001$ )水平均显著高于非IAI患者,miR-142-3p显著低于非IAI患者( $t = 3.693$ 、 $P < 0.001$ ),差异均有统计学意义,见表3。

三、AP并发IAI的影响因素

以是否并发IAI作为因变量(是 = 1、否 = 0),以白细胞计数、C-反应蛋白、降钙素原、

表1 观察组和健康对照组血清 miR-142-3p 和 PI3K 水平 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | 例数  | miR-142-3p      | PI3K (pmol/L)      |
|-------|-----|-----------------|--------------------|
| 观察组   | 186 | $0.85 \pm 0.17$ | $190.35 \pm 41.67$ |
| 健康对照组 | 93  | $1.02 \pm 0.15$ | $105.72 \pm 36.84$ |
| $t$ 值 |     | 8.181           | 16.605             |
| $P$ 值 |     | $< 0.001$       | $< 0.001$          |



表 2 倾向性评分匹配前 IAI 患者和非 IAI 患者的基线临床特征

| 临床特征  | IAI患者 (66例)      | 非IAI患者 (120例)    | 统计值                 | P       |
|---|------------------|------------------|---------------------|---------|
| 年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)                     | 57.17 $\pm$ 5.08 | 55.42 $\pm$ 4.76 | $t = 2.342$         | 0.020   |
| 性别 [例 (%)]                                    |                  |                  | $\chi^2 = 0.271^a$  | 0.602   |
| 男   | 40 (60.61)       | 68 (56.67)       |                     |         |
| 女   | 26 (39.39)       | 52 (43.33)       |                     |         |
| 体质量指数 ( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> ) | 24.35 $\pm$ 2.16 | 24.13 $\pm$ 2.08 | $t = 0.681$         | 0.497   |
| 病因 [例 (%)]                                    |                  |                  | $\chi^2 = 16.811^b$ | < 0.001 |
| 胆源性   | 9 (13.64)        | 28 (23.33)       |                     |         |
| 乙醇性   | 3 (4.55)         | 12 (10.00)       |                     |         |
| 高脂血症  | 53 (80.30)       | 62 (51.67)       |                     |         |
| 特发性   | 1 (1.52)         | 18 (15.00)       |                     |         |
| 并发症   |                  |                  |                     |         |
| 低氧血症  | 48 (72.72)       | 52 (43.33)       | $\chi^2 = 14.800^a$ | < 0.001 |
| 高血压   | 20 (30.30)       | 27 (22.50)       | $\chi^2 = 1.373^a$  | 0.241   |
| 糖尿病   | 14 (21.21)       | 18 (15.00)       | $\chi^2 = 1.154^a$  | 0.283   |
| 病情程度 [例 (%)]                                  |                  |                  | $Z = 2.323$         | 0.020   |
| MAP   | 35 (53.03)       | 87 (72.50)       |                     |         |
| MSAP  | 19 (28.79)       | 23 (19.17)       |                     |         |
| SAP   | 12 (18.18)       | 10 (8.33)        |                     |         |
| 发病类型 [例 (%)]                                  |                  |                  | $\chi^2 = 2.936^a$  | 0.087   |
| 初发型   | 41 (62.12)       | 89 (74.17)       |                     |         |
| 复发型   | 25 (37.88)       | 31 (25.83)       |                     |         |
| 发病至入院时间 ( $\bar{x} \pm s$ , h)                | 11.37 $\pm$ 3.51 | 9.87 $\pm$ 3.28  | $t = 2.911$         | 0.004   |
| 禁食时间 ( $\bar{x} \pm s$ , d)                   | 10.42 $\pm$ 3.82 | 8.93 $\pm$ 3.65  | $t = 2.620$         | 0.010   |

注: <sup>a</sup>: Pearson 卡方检验, <sup>b</sup>: 连续校正卡方检验

表 3 倾向性评分匹配后 IAI 患者和非 IAI 患者的基线临床特征

| 临床特征  | IAI患者 (52例)      | 非IAI患者 (52例)     | 统计量                | P值    |
|---|------------------|------------------|--------------------|-------|
| 年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)                     | 57.02 $\pm$ 5.12 | 56.29 $\pm$ 5.03 | $t = 0.733$        | 0.465 |
| 性别 [例 (%)]                                    |                  |                  | $\chi^2 = 0.040^a$ | 0.841 |
| 男   | 32 (61.54)       | 31 (59.62)       |                    |       |
| 女   | 20 (38.46)       | 21 (40.38)       |                    |       |
| 体质量指数 ( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> ) | 24.29 $\pm$ 2.13 | 24.14 $\pm$ 2.20 | $t = 0.353$        | 0.725 |
| 病因 [例 (%)]                                    |                  |                  | $\chi^2 = 0.909^b$ | 0.823 |
| 胆源性   | 8 (15.38)        | 10 (19.23)       |                    |       |
| 乙醇性   | 3 (5.77)         | 4 (7.69)         |                    |       |
| 高脂血症  | 40 (76.92)       | 36 (69.23)       |                    |       |
| 特发性   | 1 (1.92)         | 2 (3.85)         |                    |       |
| 并发症 [例 (%)]                                   |                  |                  |                    |       |
| 低氧血症  | 43 (82.69)       | 38 (73.08)       | $\chi^2 = 1.396^a$ | 0.238 |
| 高血压   | 16 (30.77)       | 13 (25.00)       | $\chi^2 = 0.430^a$ | 0.512 |
| 糖尿病   | 10 (19.23)       | 8 (15.38)        | $\chi^2 = 0.269^a$ | 0.604 |
| 病情程度 [例 (%)]                                  |                  |                  | $Z = 0.957$        | 0.339 |
| MAP   | 26 (50.00)       | 31 (59.62)       |                    |       |
| MSAP  | 17 (32.69)       | 15 (28.85)       |                    |       |
| SAP   | 9 (17.31)        | 6 (11.54)        |                    |       |

续表 3

| 临床特征                           | IAI患者 (52例)        | 非IAI患者 (52例)       | 统计量                | P值      |
|--------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|---------|
| 发病类型 [例 (%)]                   |                    |                    | $\chi^2 = 1.077^a$ | 0.300   |
| 初发型                            | 32 (61.54)         | 37 (71.15)         |                    |         |
| 复发型                            | 20 (38.46)         | 15 (28.85)         |                    |         |
| 发病至入院时间 ( $\bar{x} \pm s$ , h) | 11.09 $\pm$ 3.34   | 10.06 $\pm$ 3.42   | $t = 1.554$        | 0.123   |
| 禁食时间 ( $\bar{x} \pm s$ , d)    | 10.25 $\pm$ 3.69   | 9.27 $\pm$ 3.82    | $t = 1.331$        | 0.186   |
| 生化指标 ( $\bar{x} \pm s$ )       |                    |                    |                    |         |
| 白细胞计数 ( $\times 10^9/L$ )      | 15.42 $\pm$ 3.88   | 13.76 $\pm$ 3.59   | $t = 2.265$        | 0.026   |
| C-反应蛋白 (mg/L)                  | 92.62 $\pm$ 10.02  | 86.29 $\pm$ 9.91   | $t = 3.239$        | 0.002   |
| 降钙素原 ( $\mu g/L$ )             | 4.85 $\pm$ 0.91    | 4.37 $\pm$ 0.85    | $t = 2.780$        | 0.007   |
| 血淀粉酶 (U/L)                     | 675.64 $\pm$ 98.67 | 639.88 $\pm$ 90.82 | $t = 1.923$        | 0.057   |
| 血钙 (mmol/L)                    | 1.65 $\pm$ 0.43    | 1.71 $\pm$ 0.40    | $t = 0.737$        | 0.463   |
| 白蛋白 (g/L)                      | 27.87 $\pm$ 5.73   | 25.76 $\pm$ 6.02   | $t = 1.831$        | 0.070   |
| 血肌酐 ( $\mu mol/L$ )            | 102.34 $\pm$ 25.13 | 98.82 $\pm$ 27.48  | $t = 0.682$        | 0.497   |
| miR-142-3p                     | 0.74 $\pm$ 0.12    | 0.82 $\pm$ 0.10    | $t = 3.693$        | < 0.001 |
| PI3K (pmol/L)                  | 202.04 $\pm$ 40.87 | 160.67 $\pm$ 42.29 | $t = 5.073$        | < 0.001 |

注: <sup>a</sup>: Pearson 卡方检验, <sup>b</sup>: 连续校正卡方检验

表 4 AP 并发 IAI 的影响因素

| 影响因素       | $\beta$ 值 | S.E.值 | Wald $\chi^2$ 值 | P值      | OR值   | 95%CI       |
|------------|-----------|-------|-----------------|---------|-------|-------------|
| 白细胞计数      | 0.522     | 0.406 | 1.656           | 0.075   | 1.686 | 0.482~5.899 |
| C-反应蛋白     | 1.041     | 0.361 | 8.309           | 0.022   | 2.831 | 1.563~5.127 |
| 降钙素原       | 1.046     | 0.352 | 8.822           | 0.016   | 2.845 | 1.472~5.498 |
| PI3K       | 1.166     | 0.324 | 12.956          | < 0.001 | 3.210 | 1.708~6.032 |
| miR-142-3p | -1.049    | 0.309 | 11.531          | < 0.001 | 0.350 | 0.162~0.757 |
| 常量         | -5.027    | —     | —               | —       | —     | —           |

注: “—”: 无相关数据

PI3K和miR-142-3p作为自变量(实际值录入)。纳入二元Logistic多因素回归分析,结果显示C-反应蛋白、降钙素原、PI3K均为AP并发IAI的独立危险因素,miR-142-3p为AP并发IAI的独立保护因素( $P$ 均< 0.05),见表4。

四、AP并发IAI的列线图风险预测模型构建

应用Logistic回归模型筛选出C-反应蛋白、降钙素原、PI3K、miR-142-3p构建AP并发IAI列线图预测模型,结果显示CRP和PCT的一致性指数偏低( $\leq 0.4$ ),一致性较差,PI3K和miR-142-3p对AP并发IAI具有较高预测价值,一致性指数分别为0.743和0.707。校正曲线分析显示,预测模型预测AP并发IAI风险与实际发生风险吻合度较高,平均绝对误差为0.026,在可接受范围,见图1~2。

五、列线图模型评估AP并发IAI的决策曲线

除坐标轴外,水平线表示所有患者均为阴性

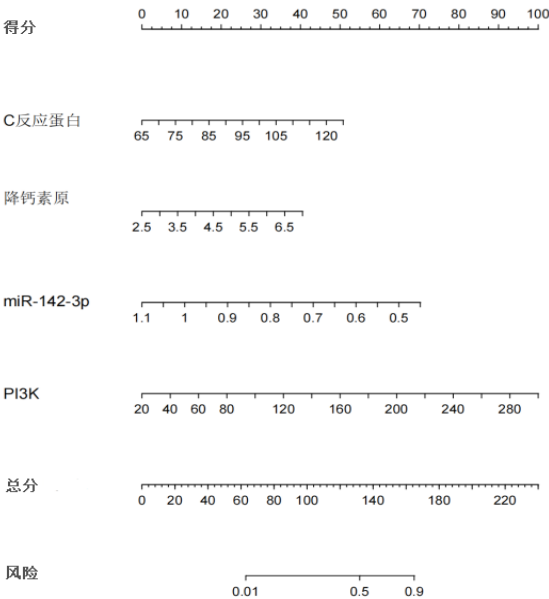


图1 AP并发IAI列线图预测模型

结果(即 $P_i < P_t$ )，未达到阈值，所有患者均接受治疗，临床净获益为零，斜线表示所有患者都是阳性结果(即 $P_i > P_t$ )，所有患者均接受治疗，净获益是条斜率为负值的反斜线，曲线左下方的面积越大表明临床决策收益越好。假定选择预测概率为50%作为诊断AP并发IAI并进行治疗的标准，那么每100例使用联合检测的患者，约有22例能从中获益而不损伤任何其他人的利益；每100例使用

miR-142-3p检测的患者，约有20例能从中获益而不损伤任何其他人的利益；每100例使用PI3K检测的患者，约有17例能从中获益而不损伤任何其他人的利益。经DCA比较不同模型评估AP并发IAI风险的净受益率，结果发现在阈值0.1~0.5范围内，联合评估AP并发IAI的净受益率优于PI3K和miR-142-3p单独检测，miR-142-3p检测较PI3K检测的净受益率略高。见图3。

## 讨 论

AP具有发病急、病情进展迅速等特点，随着病情发展，腹腔积液中炎性物质、胰酶含量增加，被机体吸收后，破坏血管内皮屏障，导致局部微循环功能障碍，进一步加剧胰腺及周围炎性损伤，从而出现IAI<sup>[10]</sup>。如何预防IAI和稳定病情已成为AP管理的重要内容之一。目前已有关于AP患者IAI危险因素的相关研究<sup>[11-12]</sup>，但患者个体化差异大，是否可以根据AP、IAI相关发病机制有关的客观生化指标变化指导临床治疗，提高患者受益而成为消化内科的重要课题。

AP的发生、发展与自噬“通量”失调密切相关，机体自噬体加工成熟受到抑制，溶酶体蛋白酶减少，抑制其降解能力，自噬溶酶体内堆积酶原增加，致使酶原激活，降低胰腺腺泡细胞活力<sup>[13-14]</sup>。此外，自噬可激活核因子- $\kappa$ B信号通路，上调肿瘤坏死因子- $\alpha$ 表达水平，过早激活胰蛋白酶原，而激活的胰蛋白酶原会进一步激活核因子- $\kappa$ B信号通路，加剧机体炎症反应，形成恶性循环<sup>[15-16]</sup>。miRNA是一类小分子非编码RNA，参与机体免疫反应、炎症反应和细胞凋亡等过程的调控，其中miR-142-3p与可通过调节ATG16L1基因抑制自噬过程，减轻机体炎症反应，而PI3K可调控细胞自噬过程<sup>[17-19]</sup>。陈东波等<sup>[20]</sup>研究显示，miR-142-3p与AP患者的预后关系密切，检测血清miR-142-3p水平有助于评估AP患者的预后。孔祝容等<sup>[21]</sup>通过小鼠实验发现，激活PI3K表达后，其介导的自噬及炎症过程、凋亡率增加，减弱促凋亡保护途径，加重胰腺组织炎症坏死。本研究显示，观察组患者血清miR-142-3p水平低于健康对照组，PI3K水平高于健康对照组，表明miR-142-3p和PI3K可能参与AP的发病过程，主要与二者调节炎症反应及细胞自噬有关<sup>[22-23]</sup>。此外，本研究发现并发IAI患者PI3K水平

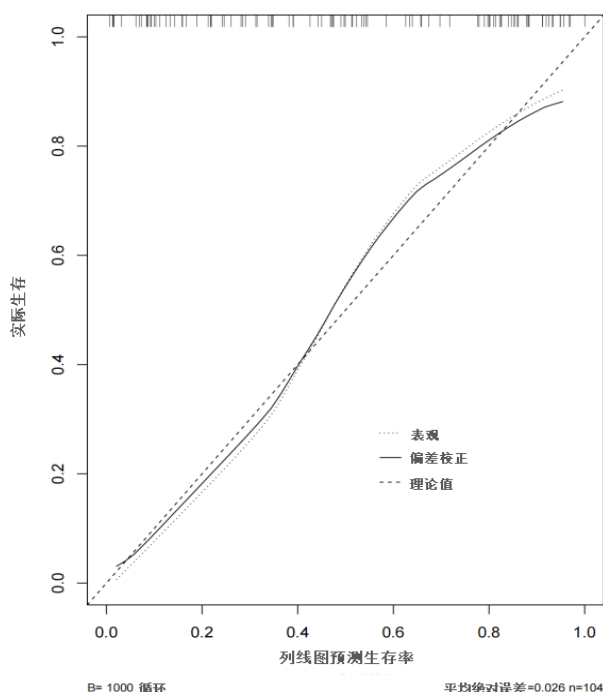


图2 AP并发IAI列线图预测模型的校正曲线

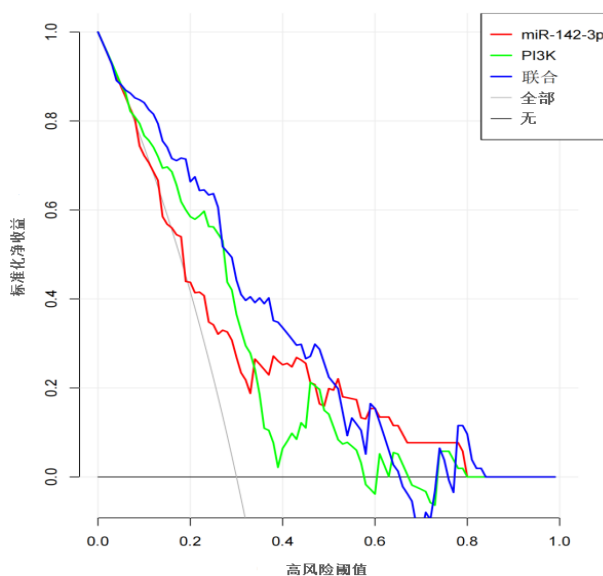


图3 列线图模型评估AP并发IAI的决策曲线

高于非IAI患者, miR-142-3p低于非IAI患者, 结合相关文献分析其可能原因在于miR-142-3p低表达可增加高迁移率蛋白1mRNA和蛋白质表达, 加剧机体炎症反应, 同时参与PI3K/蛋白激酶B/雷帕霉素靶蛋白通路的调控, 上调机体PI3K表达, 激活核因子- $\kappa$ B信号通路, 增强胰腺腺泡细胞自噬, 加速细胞凋亡, 促使胰腺及周围组织出现炎症坏死, 诱发IAI<sup>[24-26]</sup>。二元Logistic回归分析显示, C-反应蛋白、降钙素原、PI3K和miR-142-3p均为AP并发IAI的独立影响因素, 且PI3K和miR-142-3p的影响较为明显, 表明在常规炎症指标C-反应蛋白和降钙素原检测的基础上进行PI3K、miR-142-3p检测有助于判断AP患者并发IAI的风险。列线图预测模型显示, PI3K和miR-142-3p对AP并发IAI具有较高预测价值。行DCA发现在阈值0.1~0.5范围内, 联合评估AP并发IAI的净受益率优于PI3K、miR-142-3p单独检测, 提示临床可通过PI3K和miR-142-3p判断并发IAI风险, 对IAI高危患者应及早制定抗感染防治策略, 以降低IAI发生率, 促进患者预后改善。

综上, AP患者miR-142-3p表达降低, PI3K表达升高, 且miR-142-3p低表达、PI3K高表达会增加患者IAI发生风险, 二者联合检测有助于提高IAI诊断效能, 指导临床实施个体化治疗。但本研究仍存在一定局限性, AP并发IAI的病理过程复杂, 影响因素较多, 本研究仅对病因、合并低氧血症、病情程度、发病至入院时间、禁食时间进行了1:1倾向性评分匹配, 侧重从实验室指标方面分析IAI发生风险, 且本研究未对风险模型进行外部验证, 仍需更多研究进一步验证PI3K和miR-142-3p对AP并发IAI的预测效能。

### 参 考 文 献

- [1] Han T, Cheng T, Liao Y, et al. The ratio of red blood cell distribution width to serum calcium predicts severity of patients with acute pancreatitis[J]. *Am J Emerg Med*, 2022, 53(1):190-195.
- [2] Szatmary P, Grammatikopoulos T, Cai W, et al. Acute pancreatitis: diagnosis and treatment[J]. *Drugs*, 2022, 82(12):1251-1276.
- [3] 王延庆, 钟清梅, 王雪梅, 等. 急性胰腺炎并发腹腔感染危险因素及ET, MCP-1水平变化分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30(15):2343-2346.
- [4] 俞冲, 韩旭东, 顾玉玲. 48小时内血清降钙素原与动脉乳酸清除率对判断脓毒性休克患者预后的价值[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2018, 12(2):140-144.
- [5] 杨慧莹, 吴青, 唐国都. 急性胰腺炎中自噬及其相关信号通路的研究进展[J]. *医学综述*, 2021, 27(20):3998-4004.

- [6] 何亚丽, 刘宏. 生长抑制特异性转录本5和微小RNA-142-3p在重症急性胰腺炎并急性呼吸窘迫综合征病人血清中的表达及临床意义[J]. *安徽医药*, 2021, 25(5):975-979.
- [7] 康晓芳. GLP-2基于PI3K/AKT信号通路对急性胰腺炎模型的干预作用研究[J]. *河北医药*, 2021, 43(18):2730-2733.
- [8] 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组, 中华胰腺病杂志编辑委员会, 中华消化杂志编辑委员会. 中国急性胰腺炎诊治指南(2019年, 沈阳)[J]. *中华消化杂志*, 2019, 39(11):721-730.
- [9] 中华医学会外科学分会外科感染与重症医学学组, 中国医师协会外科医师分会肠瘘外科医师专业委员会. 中国腹腔感染诊治指南(2019版)[J]. *中国实用外科杂志*, 2020, 40(1):1-16.
- [10] Xu SB, Jia CK, Liu L, et al. The net parenchymal thickness predicts pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: a retrospective cohort study of objective data[J]. *ANZ J Surg*, 2022, 92(5):1097-1104.
- [11] 赵成思, 姚维杰, 袁鹏, 等. 急性胰腺炎继发胰腺感染的危险因素及其时间分布[J]. *临床肝胆病杂志*, 2022, 38(7):1686-1690.
- [12] 曹焱. 62例老年重症胰腺炎伴腹腔感染患者病原菌分布特征与感染相关危险因素及其对策分析[J]. *抗感染药学*, 2021, 18(10):1516-1518.
- [13] 刘康豪, 戴胜兰. 急性胰腺炎自噬受损与细胞器相互作用的研究进展[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2024, 38(1):106-108.
- [14] 高明, 王琪, 孙远松, 等. circZMYM2/miR-29a/PUMA轴对急性胰腺炎腺泡细胞凋亡的影响及作用机制[J]. *中国普通外科杂志*, 2023, 32(9):1341-1348.
- [15] 白龙洲, 毕炯炯, 杨丽, 等. 特异性促炎症消退介质参与急性胰腺炎自噬调控的研究进展[J]. *现代免疫学*, 2023, 43(4):356-360.
- [16] 何健, 俞聿, 张静. 血清IL-6和TNF- $\alpha$ 对重症急性胰腺炎的早期诊断价值分析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2023, 39(7):1657-1664.
- [17] De Vito F, Musella A, Fresegna D, et al. MiR-142-3p regulates synaptopathy-driven disease progression in multiple sclerosis[J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2022, 48(2):e12765.
- [18] 徐志育, 谢晓红, 朱永, 等. 血清miR-125b, miR-142-3p表达与脓毒症预后的关系及其预测价值[J]. *疑难病杂志*, 2020, 19(7):714-718.
- [19] Yang T, He F, Zhang M, et al. MiR-142-3p as an indicator of OSA severity predicts prognosis in lung adenocarcinoma with OSA[J]. *Nat Sci Sleep*, 2022, 14(1):2047-2054.
- [20] 陈东波, 王诚. 急性胰腺炎患者血清miR-142-3p的表达水平及临床意义[J]. *国际消化病杂志*, 2020, 40(3):211-214.
- [21] 孔祝容, 唐立, 蒋文俊.  $\omega$ -3多不饱和脂肪酸对小鼠急性胰腺炎自噬功能及PI3K/Akt通路的影响[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2021, 26(12):1523-1530.
- [22] 王惟达, 蒋林, 史桂霞. miR-149-3p调控JNK/p38 MAPK信号通路对髓核细胞凋亡, 自噬和炎症反应的影响[J]. *河北医药*, 2023, 45(4):513-517.
- [23] 张宗星, 江露, 刘道忠, 等. 基于PI3K/AKT/mTOR通路的三百棒促进脂多糖诱导的RAW 264.7细胞自噬并抑制炎症[J]. *天然产物研究与开发*, 2023, 35(4):573-583.
- [24] You Z, Yang Z, Cao S, et al. The novel KLF4/BIG1 regulates LPS-mediated neuro-inflammation and migration in BV2 cells via PI3K/Akt/NF- $\kappa$ B signaling pathway[J]. *Neuroscience*, 2022, 488(1):102-111.
- [25] Laurella LC, Mirakian NT, Garcia MN, et al. Sesquiterpene lactones as promising candidates for cancer therapy: focus on pancreatic cancer[J]. *Molecules*, 2022, 27(11):3492.
- [26] Luo C, Huang Q, Yuan X, et al. Abdominal paracentesis drainage attenuates severe acute pancreatitis by enhancing cell apoptosis via PI3K/AKT signaling pathway[J]. *Apoptosis*, 2020, 25(3-4):290-303.

(收稿日期: 2024-03-15)

(本文编辑: 孙荣华)

白香妮, 孙巨军, 谢鹤, 等. 急性胰腺炎患者血清微小RNA-142-3p和磷脂酰肌醇3-激酶水平变化及对并发腹腔感染风险预测[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2024, 18(4):222-228.