

论 著
(临床研究)

血栓调节蛋白对于急性胰腺炎患者胰腺坏死及总体预后的早期预测价值

陈意喆, 柯 路, 李维勤

【摘要】 目的 探讨血栓调节蛋白(TM)对于急性胰腺炎(AP)患者并发胰腺坏死及总体预后的早期预测价值。**方法** 回顾性分析 2016 年 2 月至 12 月间南京大学医学院附属金陵医院重症医学中心收治的 49 例 18 周岁以上 AP 急性期患者(入院距发病时间<72 h)的临床资料。比较患者的血浆 TM、D-二聚体、降钙素原(PCT)、急性生理与慢性健康评分 II (APACHE II)、急性胰腺炎严重程度床边指数评分(BISAP)、AP 严重程度分级、相关并发症[胰腺坏死、胰腺坏死面积、多器官功能障碍综合征(MODS)]等指标。**结果** ①49 例患者依据 AP 严重程度分级结果显示:轻症患者 15 例(30.6%)、中重症患者 22 例(44.9%)、重症患者 12 例(24.5%),共有 31 例患者(63.3%)发生胰腺坏死。②轻症、中重症和重症 AP 患者的 TM 水平比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。③合并胰腺坏死患者的血浆 TM 水平显著高于未合并胰腺坏死患者[19.79(16.36~27.29)ng/mL vs 14.55(11.16~17.86)ng/mL, $P=0.001$],随着胰腺坏死面积的增加,患者血浆 TM 水平也出现显著上升($P<0.001$),而 D-二聚体、PCT、APACHE II 评分和 BISAP 评分等传统指标在上述比较中差异亦有统计学意义。④合并 MODS 患者和未合并 MODS 患者的 TM 水平比较差异有统计学意义[30.59(24.22~37.79)ng/mL vs 16.36(12.90~19.22)ng/mL, $P<0.001$]。⑤TM、D-二聚体、PCT、APACHE II 评分和 BISAP 评分预测胰腺坏死的 ROC 曲线下面积分别为 0.786(95%CI:0.657~0.914, $P=0.001$)、0.694(95%CI:0.541~0.848, $P=0.024$)、0.739(95%CI:0.589~0.889, $P=0.006$)、0.680(95%CI:0.527~0.833, $P=0.037$)及 0.723(95%CI:0.569~0.877, $P=0.010$)。⑥出院后新发糖尿病患者的 TM 水平显著高于未合并新发糖尿病患者[21.16(16.99~31.68)ng/mL vs 15.06(12.57~17.43)ng/mL, $P=0.017$]。**结论** TM 是一种可早期预测胰腺坏死发生和 AP 患者总体预后的可靠指标。

【关键词】 血栓调节蛋白;血管内皮损伤;急性胰腺炎;胰腺坏死**【中图分类号】** R576 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2020)01-0015-06**【DOI】** 10.3969/j.issn.1672-271X.2020.01.004

Thrombomodulin is an early indicator of pancreatic necrosis and overall prognosis in acute pancreatitis patients

CHEN Yi-zhe, KE Lu, LI Wei-qin

(Department of Critical Care Medicine, Jinlin Hospital/General Hospital of Eastern Theater Command, Medical School of Nanjing University, Nanjing 210002, Jiangsu, China)

【Abstract】 Objective The aim of this study was to investigate the role of thrombomodulin (TM) as an early indicator of pancreatic necrosis and overall prognosis in acute pancreatitis (AP) patients. **Methods** From February 2016 to December 2016, the clinical characteristics of 49 adult AP patients admitted within 72 h of symptom onset in the ICU of Jinlin Hospital were retrospectively reviewed in this study. We retrospectively compared TM, D-dimer, procalcitonin (PCT), acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) and the bedside index of severity in acute pancreatitis (BISAP), the classification of AP and the prognosis (pancreatic necrosis, presence of pancreatic necrosis and multiple organ dysfunction syndrome). **Results** ① Ac-

基金项目:国家自然科学基金(81770641)
作者单位:210002 南京,南京大学医学院附属金陵医院(东部战区总医院)重症医学中心[陈意喆(现在无锡市人民医院重症医学科工作)、柯 路、李维勤]
通信作者:李维勤, E-mail:liweiqindr@vip.163.com

cording to the severity classification of AP, 15 patients (30.6%) were diagnosed with mild AP, 22 patients (44.9%) developed moderate severe AP, and 12 patients (24.5%) suffered severe AP. Among all the 49 cases, 31 patients developed pancreatic necrosis. ②TM was significantly different in the mild, moderate and severe AP patients ($P<0.05$). ③The TM level of pancreatic necrosis patients was dramatically higher than that of the patients without pancreatitis necrosis [19.79 (16.36 ~ 27.29) ng/mL vs 14.55 (11.16 ~ 17.86) ng/mL, $P=0.001$]. Moreover, TM also showed significant difference in patients with different extent of pancreatic necrosis. Other traditional indicators such as D-dimer, PCT, APACHE II and BISAP also had statistical significance in the above comparisons. ④Patients with MODS had a significantly higher TM level than that of patients without MODS [30.59 (24.22~37.79) ng/mL vs 16.36 (12.90~19.22) ng/mL, $P<0.001$]. ⑤The areas under the ROC of TM, D-dimer, PCT, APACHE II and BISAP for predicting pancreatic necrosis were 0.786 (95%CI: 0.657~0.914, $P=0.001$), 0.694 (95%CI: 0.541~0.848, $P=0.024$), 0.739 (95%CI: 0.589~0.889, $P=0.006$), 0.680 (95%CI: 0.527~0.833, $P=0.037$) and 0.723 (95%CI: 0.569~0.877, $P=0.010$), respectively. ⑥The TM level of patients with new-onset diabetes was significantly higher than that of the patients without new-onset diabetes [21.16 (16.99~31.68) ng/mL vs 15.06 (12.57~17.43) ng/mL, $P=0.017$]. **Conclusion** The measurement of plasma TM is a useful early prognostic indicator of pancreatic necrosis and overall prognosis in AP patients.

[Key words] thrombomodulin; vascular endothelial injury; acute pancreatitis; pancreatic necrosis

0 引言

急性胰腺炎 (acute pancreatitis, AP) 是一种胰腺起源,累及全身的炎症性疾病,10%~20%的AP患者最终诊断为重症急性胰腺炎 (severe acute pancreatitis, SAP)。SAP以持续器官功能障碍、胰腺坏死及后续感染为主要特征^[1-2]。作为SAP的重要合并症之一,约15%的AP患者合并胰腺坏死。胰腺坏死的发生往往提示患者的不良预后^[3-4]。因此,寻找能够早期预测AP患者并发胰腺坏死的临床指标至关重要。近年来研究表明,AP急性期出现的胰腺局部微循环障碍与胰腺坏死的发生密切相关^[5-7]。胰腺微循环障碍可显著影响胰腺的血流灌注,导致胰腺组织缺血缺氧,最终引起胰腺实质梗死,即胰腺坏死的发生。目前,血管内皮损伤和凝血紊乱被认为是导致AP患者微循环障碍发生的2个核心病理生理改变^[6,8]。AP病程早期往往伴随着凝血紊乱,相关凝血指标如D-二聚体也被认为与疾病的预后具有良好的相关性^[9];而血栓调节蛋白 (thrombomodulin, TM) 是一种广泛表达于血管内皮细胞表面的糖蛋白,被认为是血管内皮损伤的特异性标志物^[10-11]。有研究报道,AP患者的血浆TM水平可能与病情严重程度相关^[12-13];然而既往研究并未充分关注TM与胰腺坏死之间的联系。基于此,本研究拟探索血浆TM水平在AP早期的意义,尤其是其与胰腺坏死之间的联系。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析2016年2月至12月东部战区总医院重症医学中心收治的49例18周岁以

上AP急性期患者 (入院距发病时间<72 h) 的临床资料。AP的诊断参考2012版亚特兰大AP分级和分类系统^[1],当患者符合以下3项特征中的2项,即可诊断为AP: ①与AP符合的腹痛; ②血清淀粉酶和 (或) 脂肪酶活性至少高于正常上限值3倍; ③腹部影像学检查符合AP影像学改变。排除标准: ①妊娠状态; ②合并其他严重腹部疾病; ③有已知的凝血系统疾病史。所有患者均按指南接受标准化治疗,并一直跟踪至出院或院内死亡^[14-15]。

1.2 临床指标的定义与收集 收集患者的相关资料,包括年龄、性别、病因等基本情况;患者入院时的TM水平、D-二聚体水平、降钙素原 (procalcitonin, PCT) 水平、急性生理与慢性健康评分 (the acute physiology and chronic health II, APACHE II)、急性胰腺炎严重程度床边指数评分 (the bedside index of severity in acute pancreatitis, BISAP); AP严重度分级、相关并发症 [胰腺坏死、胰腺坏死面积、多器官功能障碍综合征 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS)] 等预后情况。AP病因学诊断参考目前指南,分类包括胆源性AP、高脂血症性AP、酒精性AP、特发性AP^[15-16]。AP的严重度分级参照2012版亚特兰大AP分级和分类系统分为轻症急性胰腺炎 (mild acute pancreatitis, MAP)、中重症急性胰腺炎 (moderately severe acute pancreatitis, MSAP) 和SAP^[1]。胰腺坏死与否及其严重程度通过增强CT进行评估。所有患者在入院时均留取血样,并在采集后半小时内,4℃下3000 r/min,离心半径10 cm,离心15 min,分离血浆,置于生物标本库中-80℃冻存。本研究使用酶联免疫吸附试剂盒 (CLOUD-

CLONE CORP.)对血浆 TM 水平进行检测,操作流程均严格按照试剂说明书进行。分析 AP 幸存患者 1 年后的随访数据,主要观察指标包括 AP 复发和出院后新发糖尿病。糖尿病的诊断标准为糖尿病典型症状加上以下 3 项之一:①空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L;②随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L;③口服糖耐量试验 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 22.0 软件进行分析。患者年龄、APACHE II 评分、BISAP 评分、TM、D-二聚体、PCT 表达为中位数(四分位数)[M(P25~P75)]形式,患者性别、病因、胰腺坏死、胰腺坏死程度、胰腺坏死组织感染、MODS、死亡表达为绝对数值(百分数)形式。两组独立样本之间比较采用 Mann-Whitney U 检验;多个独立样本之间比较采用 Kruskal-Wallis 检验;计数资料采用卡方检验。应用受试者接收者操作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线计算预测的最佳阈值。以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般资料 49 例患者 AP 严重程度分级结果显示:MAP 患者 15 例(30.6%)、MSAP 患者 22 例(44.9%)、SAP 患者 12 例(24.5%)。根据病因学进行分类,胆源性 AP 患者 24 例(49.0%)、高脂血症性 AP

患者 22 例(44.9%)、酒精性 AP 患者 1 例(2.0%)、特发性 AP 患者 2 例(4.1%)。49 例患者的 APACHE II 评分和 BISAP 评分为 9(6.5~14)分和 2(1~3)分。在院治疗期间共有 31 例(63.3%)发生胰腺坏死,3 例(6.1%)患者最终死亡。随访 46 例 AP 幸存患者,其中 31 例完成随访,15 例失访。见表 1。

2.2 TM、D-二聚体、PCT 在 AP 患者间的总体分布 MAP 患者的 TM 水平[13.82(9.9~16.75) ng/mL]低于 MSAP 患者[17.78(14.45~20.33) ng/mL, $P=0.013$], MSAP 患者的 TM 水平低于 SAP 患者[30.59(23.80~39.22) ng/mL, $P<0.001$]。此外, PCT 在不同严重程度的 AP 患者间差异亦有统计学意义($P<0.05$),而 D-二聚体则不能良好区分 MSAP 和 SAP 患者。见图 1。

2.3 胰腺坏死患者 TM、D-二聚体、PCT、APACHE II 评分和 BISAP 评分的变化 合并胰腺坏死患者的 TM 水平显著高于未合并胰腺坏死患者[19.79(16.36~27.29) ng/mL vs 14.55(11.16~17.86) ng/mL, $P=0.001$], D-二聚体、PCT、APACHE II 评分和 BISAP 评分等传统指标在上述 2 组患者间差异亦均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。此外随着胰腺坏死面积的增大,患者血浆 TM 水平出现明显上升($P<0.001$),而 D-二聚体、PCT、APACHE II 评分和 BISAP 评分等传统指标在各组间差异亦有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 1 急性胰腺炎患者一般资料和相关临床指标

指标	轻症急性胰腺炎(n=15)	中重症急性胰腺炎(n=22)	重症急性胰腺炎(n=12)	P 值
年龄[M(P25~P75), 岁]	45(29~54)	45.5(38.75~57)	40.5(31~50)	0.443
男/女(n)	9/6	11/11	10/2	0.161
病因[n(%)]				0.453
胆源性	9(60.0)	11(50.0)	4(33.3)	
高脂血症性	5(33.3)	10(45.5)	7(58.3)	
酒精性	0(0)	0(0)	1(8.3)	
特发性	1(6.7)	1(4.5)	0(0)	
APACHE II 评分[M(P25~P75)]	7(6~9)	8(6~10.25)	18(14.25~22)	<0.001
BISAP 评分[M(P25~P75)]	1(1~2)	2(2~2.25)	3(2~3)	<0.001
胰腺坏死[n(%)]	0(0)	20(90.9)	11(91.7)	<0.001
胰腺坏死程度[n(%)]				<0.001
0	15(100)	2(9.1)	1(8.3)	
<30%	0(0)	13(59.1)	3(25.0)	
30%~50%	0(0)	5(22.7)	3(25.0)	
>50%	0(0)	2(9.1)	5(41.7)	
胰腺坏死组织感染[n(%)]	0(0)	2(9.1)	8(66.7)	<0.001
多器官功能障碍[n(%)]	0(0)	0(0)	10(83.3)	<0.001
死亡[n(%)]	0(0)	0(0)	3(25.0)	0.007

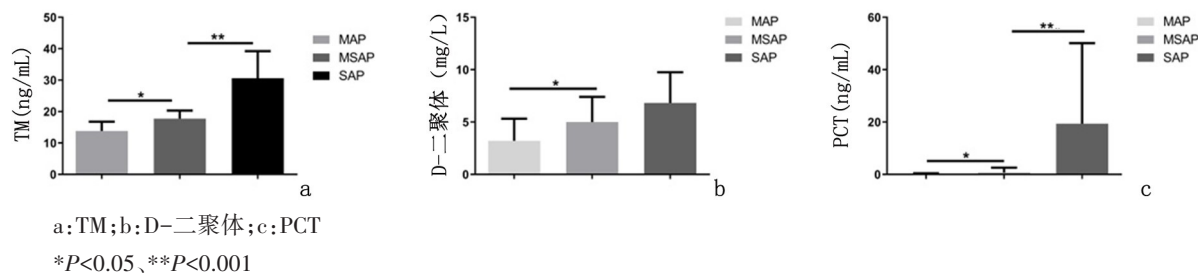


图1 轻症、中重症和重症急性胰腺炎患者TM、D-二聚体和PCT水平比较

表2 未合并胰腺坏死患者与合并胰腺坏死患者各项指标的比较[M(P25~P75)]

指标	未合并胰腺坏死 (n=18)	合并胰腺坏死 (n=31)	P 值
TM(ng/mL)	14.55(11.16~17.86)	19.79(16.36~27.29)	0.001
D-二聚体(mg/L)	3.49(1.56~5.48)	5.68(2.85~7.90)	0.024
PCT(ng/mL)	0.349(0.151~1.045)	1.65(0.438~8.2)	0.006
APACHE II 评分	7.5(5.75~10.25)	10(7~15)	0.037
BISAP 评分	1.5(1~2)	2(2~3)	0.006

2.4 TM、D-二聚体、PCT、APACHE II 评分和 BISAP 评分与 MODS 的联系 合并 MODS 患者和未合并 MODS 患者的 TM 水平比较差异有统计学意义($P<0.001$)。而在其他传统指标的比较中,仅 D-二聚体差异无统计学意义($P=0.535$)。见表 4。

2.5 TM、D-二聚体、PCT、APACHE II 评分和 BISAP 评分对于胰腺坏死的早期预测价值 TM 预测胰腺坏死的曲线下面积(AUC)为 0.786,以 17.51 ng/mL 为最佳界值,灵敏度和特异度分别为 71.0% 和 77.8% ($P=0.001$),表明 TM 能够良好地早期预测胰腺坏死的发生,而 D-二聚体、PCT、APACHE II 评分和 BISAP 评分的 AUC 分别为 0.694、0.739、0.680 和 0.723,提示 TM 对于胰腺坏死的早期预测能力要优于上述传统指标,见图 2,表 5。

2.6 TM、D-二聚体、PCT、APACHE II 评分和

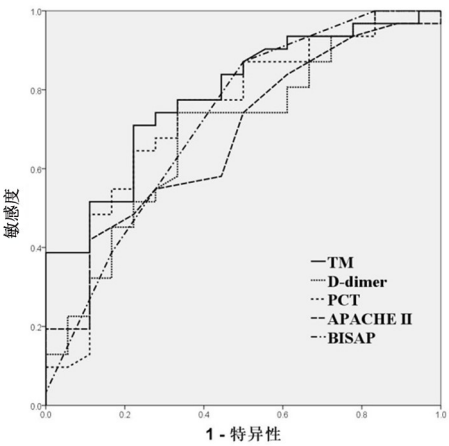


图2 各指标预测患者胰腺坏死的 ROC 曲线

BISAP 评分与 AP 患者远期预后之间的关系 在完成随访的 31 例患者中,4 例患者再次出现 AP 发作,AP 复发患者的 TM 水平与未复发患者相比差异无统计学意义 [19.54 (14.80~31.45) ng/mL vs 16.21 (12.90~19.79) ng/mL, $P=0.346$]。此外完成随访的 31 例患者中共有 9 例 (29.0%) 患者出现新发糖尿病,新发糖尿病患者的 TM 水平显著高于未合并新发糖尿病患者 ($P=0.017$),D-二聚体在是否新发糖尿病患者间差异亦有统计学意义 ($P=0.030$),而 PCT、APACHE II 和 BISAP 评分则差异无统计学意义 ($P>0.05$),见表 6。

表3 不同胰腺坏死程度患者间各项指标的比较[M(P25~P75)]

指标	胰腺坏死程度				P 值
	0	<30%	30%~50%	>50%	
TM(ng/mL)	14.55(11.16~17.86)	18.04(14.70~21.57)	20.28(17.43~32.23)	37.08(27.05~40.48)	<0.001
D-二聚体(mg/L)	3.49(1.56~5.48)	4.67(3.12~7.11)	4.95(3.02~7.67)	7.90(6.02~18.91)	0.045
PCT(ng/mL)	0.349(0.151~1.045)	0.905(0.289~3.68)	4.52(0.504~31.27)	7.13(1.23~28.14)	0.017
APACHE II 评分	7.5(5.75~10.25)	8(6.25~13.25)	10(8.25~19.25)	14(13~22)	0.004
BISAP 评分	1.5(1~2)	2(2~2)	2.5(1.25~3)	3(2~3)	0.012

表 4 未合并 MODS 患者与合并 MODS 患者各项指标的比较[M(P25~P75)]

指标	未合并 MODS (n=39)	合并 MODS (n=10)	P 值
TM(ng/mL)	16.36(12.90~19.22)	30.59(24.22~37.79)	<0.001
D-二聚体(mg/L)	4.56(2.27~7.37)	5.30(2.66~8.39)	0.535
PCT(ng/mL)	0.438(0.239~1.53)	28.35(6.18~54.21)	<0.001
APACHE II 评分	8(6~10)	20(14.75~22.5)	<0.001
BISAP 评分	2(1~2)	3(2~3)	0.002

表 5 各指标对 AP 患者合并胰腺坏死的预测价值

指标	AUC	最佳 界值	灵敏 度(%)	特异 度(%)	95%CI	P 值
TM(ng/mL)	0.786	17.51	71.0	77.8	0.657~0.914	0.001
D-二聚体(mg/L)	0.694	4.23	74.2	66.7	0.541~0.848	0.024
PCT(ng/mL)	0.739	0.425	77.4	66.7	0.589~0.889	0.006
APACHE II 评分	0.680	12.5	41.9	88.9	0.527~0.833	0.037
BISAP 评分	0.723	1.5	87.1	50.0	0.569~0.877	0.010

AUC 为 ROC 曲线下面积

表 6 出院后是否合并新发糖尿病患者之间各项指标的比较[M(P25~P75)]

指标	合并新发 糖尿病(n=9)	未合并新发 糖尿病(n=22)	P 值
TM(ng/mL)	21.16(16.99~31.68)	15.06(12.57~17.43)	0.017
D-二聚体(mg/L)	9.86(3.78~16.40)	4.02(1.93~7.3)	0.030
PCT(ng/mL)	1.0(0.425~18.15)	0.7(0.244~2.98)	0.572
APACHE II 评分	13(6.5~16)	8(6~10.25)	0.149
BISAP 评分	2(2~3)	2(1~2.25)	0.249

3 讨 论

TM 是一种跨膜糖蛋白,主要表达于动脉、静脉和毛细血管的内皮细胞表面。血管内皮细胞受到刺激或损伤时会大量释放 TM 入血,因此 TM 也被认为是血管内皮损伤的特异性标志物^[10-11]。近年来的研究表明, TM 与炎症、肿瘤、心脑血管疾病等密切相关^[17-19]。此外,也有学者对 AP 患者的血浆 TM 水平进行了检测。赵严等^[20]的研究表明, AP 患者的 TM 水平随 APACHE II 评分的升高而相应升高,提示 TM 可能与 AP 患者的预后相关。然而 TM 在早期预测胰腺坏死中的作用仍有待于进一步的探讨。

本研究发现合并胰腺坏死的 AP 患者较未合并胰腺坏死的患者,其血浆 TM 水平出现显著上升,进一步的 ROC 曲线分析结果提示, TM 对于胰腺坏死的早期预测价值要优于 D-二聚体、PCT、APACHE II 评分和 BISAP 评分等传统指标。上述结果可能主要

归因于 TM 对于血管内皮损伤的特异性指示作用^[10-11]。

既往研究表明血管内皮损伤在胰腺微循环障碍和 AP 的总体疾病进程中扮演着重要的角色。其内在机制可能为内皮损伤带来的毛细血管通透性增加和加剧的血小板-中性细胞-内皮相互黏附作用^[6]。在 AP 急性期,大量激活的胰酶与炎症细胞能够显著增加胰腺及全身毛细血管通透性。此外,血小板-中性细胞-内皮的相互黏附作用的加剧也深刻影响着胰腺微循环状态,相关研究表明, AP 急性期即存在血小板-中性细胞-内皮相互黏附作用的加剧,这一过程也与疾病的严重程度紧密相关^[21]。血小板、中性粒细胞与内皮之间的紧密连接能加剧微血栓的形成,最终导致胰腺微循环障碍与胰腺坏死的发生。

除了胰腺坏死,本研究结果还提示 TM 水平与 AP 患者的总体预后也密切相关。AP 过程中内皮的损伤和活化不仅仅局限于胰腺局部,其同样也是一个累及全身器官的过程,包括肺、肾、肝等,肺毛细血管可能是上述改变的主要作用位置, Siemiatkowski 等^[22]的研究表明内皮损伤与胰腺炎相关急性肺损伤密切相关。而内皮损伤与其他器官功能衰竭,如急性肾功能衰竭,同样在既往研究中被提及^[23]。

本研究随访结果提示高 TM 水平与影响 AP 患者远期预后的重要并发症——出院后新发糖尿病的发生密切相关。既往研究表明急性坏死性胰腺炎患者出院后出现新发糖尿病的风险明显升高^[24]。胰腺坏死可能引起胰岛 β 细胞的破坏,从而影响胰岛素的分泌^[25-26]。尤其对于大片胰腺坏死患者,其引起糖尿病的机制或与胰腺外科术后糖尿病的发生相类似^[27-28]。因此,也不难解释 TM 与急性胰腺炎后新发糖尿病之间的紧密关系。

综上所述,本研究表明血浆 TM 水平的改变与 AP 患者胰腺坏死的发生和总体预后密切相关, TM 是一个可靠的早期预测胰腺坏死发生和 AP 患者总体预后的指标,或能有助于 AP 的临床诊疗。

[参考文献]

[1] Banks PA, Bollen TL, 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.

[2] Dellinger EP, Forsmark CE, Layer P, *et al.* Determinant-based classification of acute pancreatitis severity: an international mul-

- tidisciplinary consultation [J]. *Ann Surg*, 2012, 256 (6) : 875-880.
- [3] Zubia-Olaskoaga F, Maravi-Poma E, Urreta-Barallobre I, *et al*. Comparison Between Revised Atlanta Classification and Determinant-Based Classification for Acute Pancreatitis in Intensive Care Medicine. Why Do Not Use a Modified Determinant-Based Classification?[J] *Crit Care Med*, 2016, 44(5): 910-917.
- [4] Guo Q, Li A, Xia Q, *et al*. The role of organ failure and infection in necrotizing pancreatitis: a prospective study [J]. *Ann Surg*, 2014, 259(6): 1201-1207.
- [5] Tomkötter L, Erbes J, Trepte C, *et al*. The Effects of Pancreatic Microcirculatory Disturbances on Histopathologic Tissue Damage and the Outcome in Severe Acute Pancreatitis[J]. *Pancreas*, 2016, 45(2): 248-253.
- [6] Cuthbertson CM, Christophi C. Disturbances of the microcirculation in acute pancreatitis [J]. *Br J Surg*, 2006, 93 (5) : 518-530.
- [7] Kovalska I, Dronov O, Zemskov S, *et al*. Patterns of pathomorphological changes in acute necrotizing pancreatitis[J]. *Int J Inflamm*, 2012. doi: 10.1155/2012/508915.
- [8] Ge N, Xia Q, Yang Z H, *et al*. Vascular endothelial injury and apoptosis in rats with severe acute pancreatitis[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2015. doi: 10.1155/2015/235017.
- [9] Gupta S, Shekhawat VP, Kaushik GG. D-dimer, a Potential Marker for the Prediction of Severity of Acute Pancreatitis [J]. *Clin Lab*, 2015, 61(9): 1187-1195.
- [10] Martin FA, Murphy RP, Cummins PM. Thrombomodulin and the vascular endothelium: insights into functional, regulatory, and therapeutic aspects[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2013, 304(12): H1585-1597.
- [11] Loghmani H, Conway EM. Exploring traditional and nontraditional roles for thrombomodulin [J]. *Blood*, 2018, 132 (2) : 148-158.
- [12] Ida S, Fujimura Y, Hirota M, *et al*. Significance of endothelial molecular markers in the evaluation of the severity of acute pancreatitis[J]. *Surg Today*, 2009, 39(4): 314-319.
- [13] 许建民, 田湘潭, 刘秀珍, 等. P-选择素、TM 和 vWF 对早期识别重症急性胰腺炎的价值[J]. *中国现代普通外科进展*, 2013, 16(4): 298-300.
- [14] Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/ APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis[J]. *Pancreatol*, 2013, 13(4 Suppl 2): e1-15.
- [15] Tenner S, Baillie J, DeWitt J, *et al*. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108(9): 1400-1416.
- [16] Scherer J, Singh VP, Pitchumoni C S, *et al*. Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis: an update [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2014, 48(3): 195-203.
- [17] Li YH, Kuo CH, Shi GY, *et al*. The role of thrombomodulin lectin-like domain in inflammation [J]. *J Biomed Sci*, 2012, 19(1):34.
- [18] 宋立成, 孟激光, 韩志海. 血栓调节蛋白在凝血功能调节及炎症反应中作用的研究进展[J]. *解放军医学院学报*, 2017, 38(10): 984-986,989.
- [19] Madhusudhan T, Kerlin B A, Isermann B. The emerging role of coagulation proteases in kidney disease [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2016, 12(2): 94-109.
- [20] 赵 严, 程 礼, 王兴鹏. 急性胰腺炎病人血浆血栓调节蛋白、D-二聚体变化的研究[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2009, 18(2): 126-127.
- [21] Dumnicka P, Maduzia D, Ceranowicz P, *et al*. The Interplay between Inflammation, Coagulation and Endothelial Injury in the Early Phase of Acute Pancreatitis: Clinical Implications[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18 (2). pii: E354. doi: 10.3390/ijms18020354.
- [22] Siemiakowski A, Wereszczynska-Siemiakowska U, Mroczko B, *et al*. Circulating endothelial mediators in human pancreatitis-associated lung injury [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 27(6):728-734.
- [23] Verma SK, Molitoris BA. Renal endothelial injury and microvascular dysfunction in acute kidney injury [J]. *Semin Nephrol*, 2015, 35(1): 96-107.
- [24] Garip G, Sarandol E, Kaya E. Effects of disease severity and necrosis on pancreatic dysfunction after acute pancreatitis [J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(44): 8065-8070.
- [25] 贺佳佳. 胰腺内分泌与外分泌之间的相互作用[J]. *医学研究学报*, 2012, 25(5): 544-548.
- [26] 于先强, 柯 路. 急性胰腺炎的凝血紊乱研究进展[J]. *东南国防医药*, 2019, 21(2): 70-73.
- [27] Dugnani E, Gandolfi A, Balzano G, *et al*. Diabetes associated with pancreatic ductal adenocarcinoma is just diabetes: Results of a prospective observational study in surgical patients[J]. *Pancreatol*, 2016, 16(5): 844-852.
- [28] Riveline JP, Boudou P, Blondeau B, *et al*. Glucagon-secretion inhibition using somatostatin: An old hormone for the treatment of diabetes-associated pancreatectomy [J]. *Diabetes Metab*, 2017, 43(3): 269-271.

(收稿日期:2019-07-02; 修回日期:2019-07-27)

(责任编辑:叶华珍; 英文编辑:朱一超)