

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.05.006

血清 sFlt-1、VASP 水平对重症急性胰腺炎并发急性肾损伤的预测价值*

周小安,陈阿红[△],盛秀红,花 睿,李 慧
江苏省泰州市中医院检验科,江苏泰州 225399

摘要:目的 研究血清可溶性血管内皮生长因子受体 1(sFlt-1)、血管扩张刺激磷蛋白(VASP)对重症急性胰腺炎(SAP)患者并发急性肾损伤(AKI)的预测价值。方法 选取 2015 年 2 月至 2021 年 2 月该院诊治的 198 例 SAP 患者作为 SAP 组。根据 SAP 患者是否发生 AKI 分为 AKI 组(42 例)和非 AKI 组(156 例),根据 AKI 的严重程度将 AKI 组分为 I~III 期。另选取同期于该院体检中心体检的 100 例健康人作为对照组。采用酶联免疫吸附试验检测血清 sFlt-1、VASP 水平。采用多因素 Logistic 回归分析 SAP 并发 AKI 的影响因素。采用受试者工作特征曲线评估血清 sFlt-1、VASP 对 SAP 并发 AKI 的预测价值。结果 SAP 组血清 sFlt-1、VASP 水平均高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。不同 AKI 分期患者血清 sFlt-1、VASP 水平均为 III 期>II 期>I 期,且不同分期间两两比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。AKI 组血淀粉酶、血清 sFlt-1、VASP 水平均明显高于非 AKI 组,血尿素氮/血肌酐比值低于非 AKI 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,血淀粉酶升高、血清 sFlt-1 升高、VASP 升高是 SAP 并发 AKI 的独立危险因素($P<0.05$),血尿素氮/肌酐比值升高是 SAP 并发 AKI 的保护因素($P<0.05$)。血清 sFlt-1、VASP 联合预测 SAP 并发 AKI 的曲线下面积(AUC)为 0.868,大于血清 sFlt-1、VASP 单独检测的 0.812、0.784,差异均有统计学意义($Z=3.348,3.847,P<0.05$)。血清 sFlt-1、VASP 联合检测预测 SAP 并发 AKI 的灵敏度为 0.826,特异度为 0.755。结论 SAP 并发 AKI 患者血清 sFlt-1、VASP 水平升高是 SAP 并发 AKI 的独立危险因素,2 项指标联合检测对 SAP 并发 AKI 具有较高的预测价值。

关键词:重症急性胰腺炎; 急性肾损伤; 可溶性血管内皮生长因子受体 1; 血管扩张刺激磷蛋白; 预测价值

中图法分类号:R576

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)05-0603-05

Predictive value of serum sFlt-1 and VASP levels for acute kidney injury with severe acute pancreatitis*

ZHOU Xiaolan, CHEN Ahong[△], SHENG Xiuhong, HUA Rui, LI HuiDepartment of Clinical Laboratory, Taizhou Hospital of Traditional Chinese
Medicine, Taizhou, Jiangsu 225399, China

Abstract: **Objective** To investigate the predictive value of serum soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (sFlt-1) and vasodilator-stimulated phosphoprotein (VASP) for acute kidney injury (AKI) in patients with severe acute pancreatitis (SAP). **Methods** A total of 198 patients with SAP diagnosed and treated in the hospital from February 2015 to February 2021 were selected as the SAP group. According to whether AKI occurred in SAP patients, they were divided into AKI group (42 cases) and non-AKI group (156 cases), according to the severity of AKI, AKI group was divided into I—III stages. Another 100 healthy people who underwent physical examination in the same period were selected as the control group. The serum levels of sFlt-1 and VASP were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Multivariate Logistic regression was used to analyze the risk factors of SAP complicated with AKI. Receiver operating characteristic curve was used to evaluate the predictive value of serum sFlt-1 and VASP for SAP complicated with AKI. **Results** The serum levels of sFlt-1 and VASP in SAP group were significantly higher than those in control group ($P<0.05$). The levels of serum sFlt-1 and VASP in patients with different AKI stages were stage III>stage II>stage I, and the differences were statistically significant between any two groups ($P<0.05$). The levels of serum amylase, serum sFlt-1 and VASP in AKI group were significantly higher than those in non-AKI group, and the ratio of blood urea nitrogen to serum creatinine was lower than that in non-AKI group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that increased serum amylase, serum sFlt-1, and VASP were independent risk factors for SAP complicated with AKI ($P<$

* 基金项目:江苏省卫生健康委员会科研课题(BJ19037)。

作者简介:周小安,女,副主任技师,主要从事重症医学血液检验诊断方向的研究。 [△] 通信作者, E-mail:1123140014@qq.com。网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20240221.1554.004.html>(2024-02-23)

0.05), and increased blood urea nitrogen/creatinine ratio was a protective factor for SAP complicated with AKI ($P < 0.05$). The area under the curve (AUC) of serum sFlt-1 and VASP combined to predict SAP complicated with AKI was 0.868, which was higher than 0.812 and 0.784 of serum sFlt-1 and VASP alone, and the differences were statistically significant ($Z = 3.348, 3.847, P < 0.05$). The sensitivity and specificity of combined detection in predicting SAP complicated with AKI were 0.826 and 0.755 respectively. **Conclusion** Elevated serum levels of sFlt-1 and VASP in patients with SAP complicated with AKI are independent risk factors of SAP complicated AKI. The combined detection of these two factors has high predictive value for SAP complicated with AKI.

Key words: severe acute pancreatitis; acute kidney injury; soluble vascular endothelial growth factor receptor-1; vasodilator-stimulated phosphoprotein; predict value

重症急性胰腺炎(SAP)病情凶险,可引起休克、多器官功能衰竭等并发症,是住院患者死亡的主要原因之一^[1]。急性肾损伤(AKI)是SAP常见的并发症之一,表现为肾功能迅速衰退或丧失,明显增加SAP患者病死率^[2]。早期识别SAP并发AKI,有利于患者肾功能的监测及早期治疗,对改善患者疾病预后、降低病死率具有重要意义^[3]。可溶性血管内皮生长因子受体1(sFlt-1)是一种结合血管内皮生长因子及胎盘生长因子的可溶性蛋白,由Flt-1前体信使RNA(mRNA)的选择性剪接产生,能增加血管通透性^[4]。有研究表明,败血症患者血清sFlt-1水平升高能加重患者内皮功能障碍,导致肾脏等器官发生功能障碍^[5]。血管扩张刺激磷酸蛋白(VASP)是Ena-VASP蛋白家族成员,含有EHV1 N-末端结构域,能与丝状肌动蛋白结合,参与细胞黏附和迁移过程。有研究发现,脂多糖等激活活血管内皮细胞中蛋白激酶A,磷酸化激活VASP,可增加血脑屏障的通透性,导致AKI发生^[6]。目前SAP并发AKI患者血清sFlt-1、VASP水平及临床意义尚不清楚。本研究通过检测SAP患者血清sFlt-1、VASP水平评估SAP并发AKI中的临床价值,以期临床提供依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2015年2月至2021年2月本院诊治的198例SAP患者作为SAP组。根据SAP患者是否发生AKI分为AKI组(42例)和非AKI组(156例)。纳入标准:(1)SAP诊断符合中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组制定的《中国急性胰腺炎诊治指南(2013年,上海)》标准^[7],AKI的诊断及分期符合2012年国际改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)标准^[8],具体为肾功能在48 h内突然减退、血清肌酐水平绝对值升高 $> 26.5 \mu\text{mol/L}$ 或1周内肌酐水平增至基线水平的1.5倍或尿量 $< 0.5 \text{ mL}/(\text{kg} \cdot \text{h})$,并持续6 h以上;(2)发病至入院时间小于72 h;(3)临床资料完整。排除标准:(1)既往有慢性肾衰竭、肾炎及肾病综合征等疾病;(2)既往合并严重的肝肾等脏器功能障碍;(3)合并尿道畸形、尿道梗阻等疾病;(4)既往有应用肾毒性药物、激素及免疫抑制药物病史。SAP组中男104例,女94例;平均年龄为 (54.60 ± 9.07) 岁;平均体质指数(BMI)为 $(22.47 \pm 3.11) \text{ kg}/\text{m}^2$ 。根据AKI的严重程度^[8]将AKI组分为I~

III期。其中I期为血肌酐水平达基础值的1.5~1.9倍或升高 $> 26.5 \mu\text{mol/L}$,尿量 $< 0.5 \text{ mL}/(\text{kg} \cdot \text{h})$,持续时间为6~12 h,共18例;II期为血肌酐水平达基础值的2.0~2.9倍,尿量 $< 0.5 \text{ mL}/(\text{kg} \cdot \text{h})$,持续时间在12 h以上,共14例;III期为开始进行肾脏替代治疗或血肌酐水平为基础值的3.0倍或血肌酐 $\geq 353.6 \mu\text{mol/L}$,尿量 $< 0.3 \text{ mL}/(\text{kg} \cdot \text{h})$,持续时间在24 h以上或无尿持续12 h以上,共10例。另选取同期于本院体检中心体检的100例健康人作为对照组,其中男58例,女42例;平均年龄为 (53.97 ± 9.15) 岁;平均BMI为 $(22.35 \pm 3.23) \text{ kg}/\text{m}^2$ 。SAP组和对照组性别、年龄及BMI等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。所有研究对象及其家属均知情同意本研究并签署知情同意书,本研究经本院医学伦理委员会审核通过(批号:MF2021-0071)。

1.2 方法

1.2.1 血清sFlt-1、VASP水平检测 SAP组入院后第2天、对照组体检时采集清晨空腹静脉血5 mL,室温静置2 h后,3 500 r/min离心15 min,取上层血清。采用酶联免疫吸附试验检测血清sFlt-1、VASP水平。sFlt-1试剂盒购自重庆智选生物科技公司,货号为ZX20034。VASP试剂盒购自上海优科唯生物科技公司,货号为YKW-12086。所有试验操作步骤均按照说明书进行。应用酶标仪检测450 nm处的吸光度,根据标准品的浓度值计算样品浓度值。

1.2.2 观察指标 收集所有研究对象的临床资料,包括性别、年龄、身高、体质量、BMI、体温、高血压史、糖尿病史。收集所有研究对象入院后次日的实验室检查指标,包括白细胞计数、血红蛋白、淀粉酶、空腹血糖、甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、血肌酐、尿素氮。根据血肌酐和尿素氮水平,计算血尿素氮/肌酐比值。

1.3 统计学处理 采用SPSS24.0统计软件进行数据处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用方差分析,多组间两两比较采用LSD- t 检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素Logistic回归分析SAP并发AKI的影响因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清sFlt-1、VASP对SAP并发AKI的预测价值。以 $P < 0.05$

为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 SAP 组与对照组血清 sFlt-1、VASP 水平比较 SAP 组血清 sFlt-1、VASP 水平均高于对照组，差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 SAP 组和对照组血清 sFlt-1、VASP 水平比较($\bar{x}\pm s$, ng/L)			
组别	<i>n</i>	sFlt-1	VASP
SAP 组	198	134.99±35.76	250.46±52.47
对照组	100	31.14±7.27	71.21±12.68
<i>t</i>		28.720	33.644
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.2 不同 AKI 分期患者血清 sFlt-1、VASP 水平比较 不同 AKI 分期患者血清 sFlt-1、VASP 水平比

较,均为Ⅲ期>Ⅱ期>Ⅰ期,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 不同 AKI 分期患者血清 sFlt-1、VASP 水平比较($\bar{x}\pm s$, ng/L)			
分期	<i>n</i>	sFlt-1	VASP
Ⅰ期	18	162.57±37.44	320.23±60.41
Ⅱ期	14	186.74±38.95 [*]	359.20±62.57 [*]
Ⅲ期	10	225.79±41.36 ^{*#}	424.85±64.63 ^{*#}
<i>F</i>		11.524	12.139
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与Ⅰ期比较,^{*} $P<0.05$;与Ⅱ期比较,[#] $P<0.05$ 。

2.3 AKI 组与非 AKI 组的临床资料及实验室检查指标比较 AKI 组血淀粉酶、血清 sFlt-1、VASP 水平均明显高于非 AKI 组,血尿素氮/血肌酐比值低于非 AKI 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 AKI 组与非 AKI 组的临床资料及实验室检查指标比较[*n*/*n* 或 $\bar{x}\pm s$ 或 *n*(%)]

组别	<i>n</i>	性别(男/女)	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	有糖尿病史	有高血压史	体温(℃)
非 AKI 组	156	80/76	54.48±9.24	22.36±3.08	2(1.28)	30(19.23)	37.08±0.76
AKI 组	42	24/18	55.06±10.08	22.86±2.47	6(14.29)	12(28.57)	37.20±0.73
χ^2/t		0.456	−0.354	−0.971	−0.019	2.674	−0.916
<i>P</i>		0.500	0.724	0.333	0.890	0.102	0.361

组别	<i>n</i>	白细胞计数($\times 10^9$ /L)	血红蛋白(g/L)	血淀粉酶(U/L)	空腹血糖(mmol/L)	甘油三酯(mmol/L)
非 AKI 组	156	15.31±3.09	131.67±21.12	538.77±112.45	6.34±0.73	1.54±0.43
AKI 组	42	16.12±4.27	129.05±20.56	699.15±121.35	6.30±0.72	1.61±0.46
χ^2/t		−1.382	0.718	−8.067	0.288	−0.830
<i>P</i>		0.168	0.414	<0.001	0.774	0.408

组别	<i>n</i>	总胆固醇(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	血尿素氮/肌酐比值	sFlt-1(ng/L)	VASP(ng/L)
非 AKI 组	156	2.95±0.85	1.67±0.33	2.31±0.52	10.54±2.36	121.34±32.17	221.47±50.12
AKI 组	42	3.01±0.79	1.59±0.31	2.48±0.49	4.91±1.05	185.68±39.26	358.13±62.90
χ^2/t		−0.378	1.293	−1.742	15.043	−10.958	−14.819
<i>P</i>		0.706	0.198	0.084	<0.001	<0.001	<0.001

2.4 影响 SAP 并发 AKI 的多因素 Logistic 回归分析 以 SAP 患者是否发生 AKI 为因变量(未发生=0,发生=1),以血淀粉酶、血尿素氮/肌酐比值、血清 sFlt-1、VASP 水平为自变量(赋值见表 4),进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,血淀粉酶水平升高、血清 sFlt-1 水平升高、VASP 水平升高是 SAP 并发 AKI 的独立危险因素($P<0.05$),血尿素氮/肌酐比值升高是 SAP 并发 AKI 的保护因素($P<0.05$)。见

表 4。

2.5 血清 sFlt-1、VASP 单独及联合检测对 SAP 并发 AKI 的预测价值 血清 sFlt-1、VASP 联合预测 SAP 并发 AKI 的曲线下面积(AUC)为 0.868,大于血清 sFlt-1、VASP 单独检测的 0.812、0.784,差异均有统计学意义($Z=3.348$ 、 3.847 , $P<0.05$)。2 项指标联合检测预测 SAP 并发 AKI 的灵敏度为 0.826,特异度为 0.755。见表 5、图 1。

表 4 影响 SAP 并发 AKI 的多因素 Logistic 回归分析

因素	赋值	β	<i>SE</i>	<i>Wald</i> χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)
血淀粉酶	原值录入	0.371	0.119	9.720	<0.001	1.449(1.148~1.830)
血尿素氮/肌酐比值	原值录入	−0.366	0.127	8.305	<0.001	0.694(0.541~0.890)
sFlt-1	原值录入	0.471	0.119	15.666	<0.001	1.602(1.268~2.022)
VASP	原值录入	0.466	0.123	14.354	<0.001	1.594(1.252~2.028)

表 5 血清 sFlt-1、VASP 单独及联合检测对 SAP 并发 AKI 的预测价值

指标	AUC(95%CI)	约登指数	最佳截断值	灵敏度	特异度
sFlt-1	0.812(0.781~0.843)	0.530	180.63 ng/L	0.726	0.804
VASP	0.784(0.741~0.826)	0.510	321.14 ng/L	0.709	0.801
2 项联合	0.868(0.837~0.909)	0.581	—	0.826	0.755

注：—表示无数据。

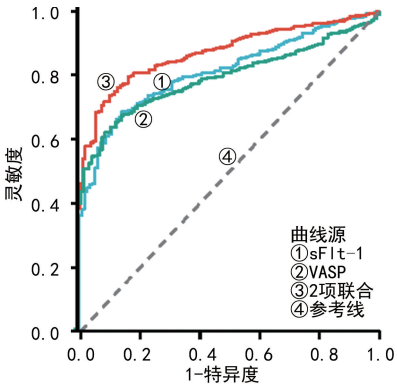


图 1 血清 sFlt-1、VASP 单独及联合检测预测 SAP 并发 AKI 的 ROC 曲线

3 讨 论

SAP 是消化系统常见危重症,病情急,疾病早期可出现全身炎症反应综合征,引起心、肝、肾等脏器的损伤,导致患者死亡,AKI 是 SAP 常见并发症。本研究中,SAP 患者合并 AKI 发生率为 21.21%(42/198),与既往研究报道的 SAP 并发 AKI 的发生率为 10%~30%的结果一致^[9]。目前 SAP 并发 AKI 的发病机制尚未完全阐明,认为与低血容量、炎症介质和毒素释放及血管效应等因素有关^[10]。由于 SAP 患者 AKI 发生早期血肌酐等指标水平尚未明显升高,临床难以早期发现。因此,深入研究 SAP 并发 AKI 的疾病机制,寻找能够早期评估 SAP 并发 AKI 的血清标志物,有利于疾病早期诊治,改善患者临床预后。

sFlt-1 是一种糖蛋白,具有酪氨酸激酶活性,能够与 Flt-1 竞争结合血管内皮生长因子,抑制血管内皮生长因子活性,发挥抑制血管生成、降低血管完整性及增加血管通透性的作用^[4]。近年来有研究发现,脓毒症患者血清 sFlt-1 水平升高会导致血管内皮功能障碍,促进器官功能障碍发生^[5]。本研究中 SAP 组血清 sFlt-1、VASP 水平均高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),与既往研究结果一致^[11]。有研究表明,急性胰腺炎发生时,循环中大量炎症介质能破坏血管内皮细胞正常结构,基质金属蛋白酶 9 能降解细胞表面的 Flt-1 肝素结合结构域与硫酸乙酰肝素蛋白多糖结合位点,膜结合型 Flt-1 脱落形成 sFlt-1,导致血清 sFlt-1 水平升高^[12]。本研究中,SAP 并发 AKI 患者血清 sFlt-1 水平升高更明显,其升高水平与 AKI 病情严重程度有关,提示 sFlt-1 水平升高可能参与 SAP 患者 AKI 的发生、发展过程。笔者分析,sFlt-1 水平升高导致 SAP 患者肾脏微血管通透性增加,血

管内皮细胞的功能障碍,进而引起血管微血栓及弥漫性血管内凝血,导致肾脏缺血、缺氧及肾脏损伤^[13]。此外,有学者在小鼠动物实验中发现,血清 sFlt-1 水平升高能够抑制肾组织中调节性 T 淋巴细胞浸润,促进中性粒细胞与血管内皮细胞黏附、浸润进入肾组织中,进而导致大量细胞因子,如肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-1 等产生,诱导肾小管上皮细胞过度凋亡,尿液中肾损伤分子-1 等水平升高,进一步加重肾组织损伤^[14]。本研究中,血清 sFlt-1 水平升高是影响 SAP 并发 AKI 的独立危险因素($P<0.05$),表明检测血清 sFlt-1 水平有助于评估 SAP 并发 AKI。有学者报道,SAP 患者血清 sFlt-1 水平升高不仅能够阻断血管内皮生长因子的血管生成和营养功能,诱导肾小球血管内皮细胞损伤、脱落,还能与足细胞的脂筏结合,促进肾脏足细胞相关蛋白 Nephrin 的磷酸化,加重足细胞损伤^[15]。

VASP 编码基因位于人类 19 号染色体,结构上包括 N 端的 EVH1 结构域、C 端的 EVH2 结构域及中间的脯氨酸富集区,参与 F-actin 的组装延长、细胞骨架重排及白细胞趋化等生物学过程^[16]。本研究中,AKI 组血淀粉酶、血清 sFlt-1、VASP 水平均明显高于非 AKI 组,血尿素氮/血肌酐比值低于非 AKI 组,差异均有统计学意义($P<0.05$),表明 VASP 参与 SAP 疾病的发生。既往研究也表明,SAP 小鼠动物模型中,血清 VASP 在 SAP 早期明显升高(12 h 以内),是新的 SAP 血清标志物。此外,本研究证实,不同 AKI 分期患者血清 sFlt-1、VASP 水平均为Ⅲ期>Ⅱ期>Ⅰ期,且不同分期间两两比较差异均有统计学意义($P<0.05$),与既往学者在 SAP 大鼠动物模型中报道的结果一致^[17],提示 VASP 参与促进 SAP 并发 AKI。分析其原因为 VASP 能够导致肾细血管内皮基底膜降解,促进血管内皮细胞骨架的重排,使毛细血管内皮细胞的连接间隙变宽,肾血管内皮细胞完整性丧失,最终导致通透性增加^[18]。另外,SAP 发生时常伴有大量促炎性细胞因子及白细胞过度激活,导致机体凝血系统活性增加、肾微血管血栓的形成,引起 AKI 的发生^[18]。有研究表明,相比于 VASP 野生型小鼠,VASP 基因敲除鼠中,肾小管内皮细胞中信号转导子和转录激活子 1 磷酸化激活,巨噬细胞向 M1 型极化,同时树突状细胞的吞噬、迁移能力受到明显抑制,导致 CC 趋化因子配体 2、CXC 趋化因子配体 1 等趋化因子的大量释放,促进白细胞募集至肾组织,

加重肾组织氧化应激损伤,抑制肾组织修复^[19]。本研究中,血清 VASP 水平升高是 SAP 并发 AKI 的独立危险因素($P<0.05$),提示血清 VASP 是评估 SAP 并发 AKI 的新的血清标志物。有研究表明,VASP 能够结合并抑制巨噬细胞中 β -抑制蛋白 2 的功能,间接激活 Toll 样受体 4,促进白细胞介素-1 等炎症细胞因子表达,诱导 SAP 时 AKI 发生^[18,20]。本研究中,血清 sFlt-1、VASP 联合预测 SAP 并发 AKI 的 AUC 为 0.868,表明血清 sFlt-1、VASP 联合检测对 SAP 并发 AKI 具有较高的预测价值,预测的灵敏度和特异度分别为 0.826、0.755。因此,血清 sFlt-1、VASP 有助于辅助医生对 SAP 并发 AKI 进行早期监测、评估,以便能早期采取干预措施,改善患者临床预后。

综上所述,SAP 并发 AKI 患者血清 sFlt-1、VASP 水平均升高,二者与肾功能损伤程度有关,是 SAP 并发 AKI 发生的独立危险因素。血清 sFlt-1、VASP 2 项联合对 SAP 并发 AKI 的发生具有较高的预测价值。临床医生可根据血清 sFlt-1、VASP 水平,对 SAP 并发 AKI 的风险进行评估,及早发现、早期控制病情发展,保护重要器官功能,降低患者病死率。本研究未能获得 SAP 患者出院后的长期随访数据,患者远期肾脏状况仍然未知,因此还需要设计多中心、大样本、前瞻性 & 长期随访的临床试验进一步研究。

参考文献

[1] GLIEM N,AMMER-HERRMENA C,ELLENRIEDER V,et al. Management of severe acute pancreatitis:an update[J]. Digestion,2021,102(4):503-507.

[2] 陈美颖,陈木欣,王明欣,等.重症急性胰腺炎患者并发急性肾损伤危险因素的 Meta 分析[J]. 中国全科医学,2022,25(30):3834-3842.

[3] 宋微,李虹怡,吕洪波.血清 miR-21-3p、IL-18 水平对重症急性胰腺炎患者急性肾损伤的预测价值[J]. 山东医药,2022,62(1):20-24.

[4] LIAO L,ZHAO X T,ZHOU M T,et al. sFlt-1:a double regulator in angiogenesis-related diseases[J]. Curr Pharm Des,2021,27(40):4160-4170.

[5] GRECO M,PALUMBO C,SICURO F,et al. Soluble fms-like tyrosine kinase-1 is a marker of endothelial dysfunction during sepsis[J]. J Clin Med Res,2018,10(9):700-706.

[6] BOGATCHEVA N V,ZEMSKOVA M A,KOVALENKOV Y,et al. Molecular mechanisms mediating protective effect of cAMP on lipopolysaccharide (LPS)-induced human lung microvascular endothelial cells (HLMVEC) hyperpermeability[J]. J Cell Physiol,2009,221(3):750-759.

[7] 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(2013 年,上海)[J]. 中华消化杂志,2013,33(4):

217-222.

[8] INKER L A,ASTOR B C,FOX C H,et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD[J]. Am J Kidney Dis,2014,63(5):713-735.

[9] UĞURLU E T,TERCAN M. The role of biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury associated with acute pancreatitis:evidence from 582 cases[J]. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg,2022,29(1):81-93.

[10] LUO Y L,LI Z X,GE P,et al. Comprehensive mechanism, novel markers and multidisciplinary treatment of severe acute pancreatitis-associated cardiac injury-a narrative review[J]. J Inflamm Res,2021,14:3145-3169.

[11] DUMNICKA P,SPOREK M,MAZUR-LASKOWSKA M,et al. Serum soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) predicts the severity of acute pancreatitis[J]. Int J Mol Sci,2016,17(12):2038.

[12] DUMNICKA P,KUŚNIERZ-CABALA B,SPOREK M,et al. Serum concentrations of angiopoietin-2 and soluble fms-Like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) are associated with coagulopathy among patients with acute pancreatitis[J]. Int J Mol Sci,2017,18(4):753.

[13] GUI M L,ZHAO B,HUANG J,et al. Pathogenesis and therapy of coagulation disorders in severe acute pancreatitis[J]. J Inflamm Res,2023,16:57-67.

[14] SZCZEPANSKI J,SPENCER S K,GRIFFIN A,et al. Acute kidney injury during pregnancy leads to increased sFlt-1 and sEng and decreased renal T regulatory cells in pregnant rats with HELLP syndrome[J]. Biol Sex Differ,2020,11(1):54.

[15] WEWERS T M,SCHULZ A,NOLTE I,et al. Circulating soluble fms-like tyrosine kinase in renal diseases other than preeclampsia[J]. J Am Soc Nephrol,2021,32(8):1853-1863.

[16] FAIX J,ROTTNER K. Ena/VASP proteins in cell edge protrusion,migration and adhesion[J]. J Cell Sci,2022,135(6):259226.

[17] LI H T,LIU J A,WANG W,et al. Matrix metalloproteinase 9 and vasodilator-stimulated phosphoprotein related to acute kidney injury in severe acute pancreatitis rats [J]. Dig Dis Sci,2015,60(12):3647-3655.

[18] LABAN H,WEIGERT A,ZINK J,et al. VASP regulates leukocyte infiltration,polarization,and vascular repair after ischemia[J]. J Cell Biol,2018,217(4):1503-1519.

[19] VISWESHWARAN S P,NAYAB H,HOFFMANN L,et al. Ena/VASP proteins at the crossroads of actin nucleation pathways in dendritic cell migration[J]. Front Cell Dev Biol,2022,10:1008898.

[20] WANG X,WANG Q,WANG K,et al. Is immune suppression involved in the ischemic stroke? A study based on computational biology [J]. Front Aging Neurosci,2022,14:830494.