

急性胰腺炎严重程度预测

孙兆栋¹, 杨生虎^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院, 普外三科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年4月9日; 录用日期: 2023年5月3日; 发布日期: 2023年5月11日

摘要

急性胰腺炎是多种病因导致胰酶在胰腺内被激活后引起胰腺组织自身消化、水肿、出血甚至坏死的炎症反应。临床以急性上腹痛、恶心、呕吐、发热和血胰酶增高等为特点。病变程度轻重不等, 轻者以胰腺水肿为主, 临床多见, 病情常呈自限性, 愈后良好, 又称为轻症急性胰腺炎。少数重症患者的胰腺出血坏死, 常继发感染、腹膜炎和休克等, 病死率高, 称为重症急性胰腺炎。随着该疾病临床上的发展出现了各种对急性胰腺炎严重程度的预测因子, 本文从急性胰腺炎患者因素、免疫因素、细胞因子因素、生化因素、影像因素、评分系统、对目前临床上广泛应用且研究的预测因子进行总结。

关键词

急性胰腺炎, 严重程度预测

Severity Prediction of Acute Pancreatitis

Zhaodong Sun¹, Shenghu Yang^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Third Department of General Surgery, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Apr. 9th, 2023; accepted: May 3rd, 2023; published: May 11th, 2023

Abstract

Acute pancreatitis is an inflammatory response caused by pancreatic enzymes to be activated in the pancreas, causing self-digestion, edema, bleeding and even necrosis of pancreatic tissue. Clinically, it is characterized by acute epigastric pain, nausea, vomiting, fever, and increased blood and pancreatic enzymes. The degree of lesions varies from mild to severe, mainly pancreatic edema, which is more common clinically, and the condition is often self-limited, and the recovery is good, which is also known as mild acute pancreatitis. A small number of severe pancreatic hemorrhage

*通讯作者。

necrosis, often have secondary infection, peritonitis and shock, etc., and the mortality rate is high, which is called severe acute pancreatitis. With the clinical development of the disease, various predictors of the severity of acute pancreatitis have emerged, and this article summarizes the predictors that are widely used and studied in clinical practice from the patient factors, immune factors, cytokine factors, biochemical factors, imaging factors, scoring systems, and currently widely used and studied in acute pancreatitis.

Keywords

Acute Pancreatitis, Severity Prediction

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

急性胰腺炎指因胰酶异常激活对胰腺自身及周围器官产生消化作用而引起的、以胰腺局部炎性反应为主要特征,甚至可导致器官功能障碍的急腹症。2012年的亚特兰大分型将重症胰腺炎(Severe acute pancreatitis, SAP)改为中度重症急性胰腺炎(Moderately severe acute pancreatitis, MSAP)和重症急性胰腺炎(Severe acute pancreatitis, SAP),是否存在持续48h的器官衰竭是鉴别MSAP及SAP的关键。对于急性胰腺炎严重程度的预测目前临床上主要在患者因素、免疫因素、细胞因子因素、生化因素、影像因素、评分系统进行评测。

2. 患者因素

胰腺炎患者病因主要包括:胆道疾病、饮酒、高甘油三酯血症(Hypertriglyceridemia, HTG)和内镜下逆行胰胆管造影术(Endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP) [1] [2]。其主要结局是严重程度,次要结局是器官衰竭、重症监护病房入院率、复发率、胰腺坏死、死亡率、住院时间、假性囊肿、积液和全身炎症反应综合征。急性胰腺炎最常见的病因是35%~55%的病例为胆结石[3]。其中对于急性胆源性胰腺炎,早期行胆囊切除术比晚期行胆囊切除术更有优势[3]。

一项研究表明,饮酒与胰腺炎风险之间的剂量反应关系对于男性慢性胰腺炎和急性胰腺炎是单调的,对于女性的急性胰腺炎是非线性的[4]。饮酒量低于40g/天的女性急性胰腺炎风险降低,超过这个水平的饮酒对任何类型的胰腺炎都越来越有害[4]。

众所周知,吸烟和酒精是并发的风险因素,吸烟习惯增加酒精线性消费,两者相互交互。一项研究表明,吸烟者患慢性胰腺炎的风险比不吸烟者更高[5]。此外,一项研究进行了单独分析患者重度吸烟者和控制饮酒,发现吸烟是一个独立的危险因素高度过渡到慢性胰腺炎[6]。

高甘油三酯血症诱导的急性胰腺炎中非轻度(中重度和重度)疾病的风险最高,其次是酒精性胰腺炎,胆道胰腺炎(Biliary acute pancreatitis, BAP)和内镜下逆行胰胆管造影术所致胰腺炎[6]。

血清甘油三酯水平升高与更严重的胰腺炎病程独立相关。必须强调的是,HTG患者局部并发症的频率升高,随着HTG严重程度分级的增加,频率呈比例和显著增加[7]。

总体而言,病因与急性胰腺炎的发展和病程之间存在潜在关联,高甘油三酯血症胰腺炎与最多的并发症相关。此外,酒精性胰腺炎可能比胆道胰腺炎或内镜下逆行胰胆管造影术所致胰腺炎更严重[6]。其

中饮酒和吸烟是从急性胰腺炎过渡到慢性胰腺炎的重要因素[6]。

ERCP 在十二指肠和胰胆疾病的治疗和诊断中创伤有限、手术简单、恢复时间短等优点优于传统手术, 但诊断和治疗 ERCP 可引起胰腺炎、胆管炎、穿孔、出血(尤其是括约肌切开术后)、胆囊炎、心肺抑制、无症状高淀粉血症、误吸、缺氧、出血、脓毒症、药物不良反应和死亡[8]。

现有证据表明, 内脏脂肪组织具有临床相关影响, 是 AP 严重程度的重要预后指标。然而, 它尚未被证明是发生 AP 风险的独立危险因素[9]。BMI 高于 25 会增加严重 AP 的风险, 而 BMI > 30 会增加死亡风险。BMI < 18.5 会使 AP 的死亡风险几乎高出两倍[10]。此外, 其他研究表明, 高血压会增加肾功能衰竭的风险, 从而导致重度 AP 的风险增加和住院时间的增加[11]。脂肪性肝炎也与 AP 的风险和严重程度有关[12]。

3. 生化因素

3.1. 免疫相关标志物: B7、淋巴细胞亚群、致癌抑制因子 2、人类白细胞 DR 抗原

B7 家族为重要的协同刺激分子, 是 T 淋巴细胞活化的第 2 个信号, 在抗原特异性免疫反应中起着重要作用, 机体受到炎症刺激时在细胞中异常表达[13]。B7 家族参与了 AP 炎症的发展, 体外研究表明, 外周血单核细胞中可溶性 B7-H4 (sB7-H4) 的表达和膜 B7-H4 阳性 CD14 细胞的比例响应 AP 患者血浆刺激, 脂多糖或肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 的刺激而上调[14]。

人类急性胰腺炎的特征是外周血 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞显著减少[15] [16]。在一项研究 20 例轻度急性胰腺炎和 15 例重度急性胰腺炎, 采用流式细胞仪检测第 1~3 天、第 5 天、第 10 天和第 30 天外周血淋巴细胞。结果: AP 中循环淋巴细胞明显减少。在 AP 早期, T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞的损耗程度相似。在急性胰腺炎后期, B 淋巴细胞比 T 淋巴细胞耗竭更多。在第 10 天, CD7/CD19 比值发生强烈变化, 提示急性胰腺炎中 B 淋巴细胞占优势。在 T 淋巴细胞中, 重度急性胰腺炎和轻度急性胰腺炎的 CD4 细胞明显减少, 而 CD8 细胞在正常范围内。发现淋巴细胞强烈表达激活标志物: CD69, CD25, CD28, CD38 和 CD122。

sST2 蛋白受体可作为白细胞介素 IL-33 的诱饵受体, 以防止 IL-33/抑制致癌性 2L (ST2L) 途径介导的辅助性 T 受体 Th2 免疫应答。血清可溶性抑制致癌性 2 (sST2) 可作为预测 AP 严重程度的新型炎症标志物, 并可能调节 IL-33/ST2 介导的 Th1 和 Th2 淋巴细胞在 AP 稳态中的功能和分化[17]。

有人提出, 免疫反应受损与细菌感染易感性之间存在关系。因此, 监测免疫反应可能有助于早期识别败血症和开发有效的治疗方法。单核细胞诱导抗原特异性 T 细胞活化和释放各种细胞因子的能力改变阻碍了入侵病原体的清除。人类白细胞抗原-D 在急性胰腺炎中单核细胞群中表达 HLA-DR 的细胞百分比低是脓毒症发展的可靠预测指标。监测单核细胞 HLA-DR 表达可能是识别急性胰腺炎脓毒症高风险患者的有用标志物[18] [19] [20]。

3.2. 细胞因子

各种细胞因子参与 AP 和多器官衰竭的发展。研究试图使用不同细胞因子的浓度来预测 AP 的严重程度。一项研究显示, IL-10 和血清钙联合用药以相对准确的方式预测器官衰竭(敏感性 88%, 特异性 93%) [21]。此外, 有一项 meta 分析称, AP 和 IL-6 (超过 50 pg/mL) 的早期生物标志物在早期预测进展为中重度或重度 AP (敏感性 87%, 特异性 88%) 方面发挥作用[22] [23] [24]。虽然其他生物标志物如 IL-8 和肿瘤坏死因子 α 用于预测 AP 的严重程度, 但存在一些局限性需要克服, 例如基于大规模研究的有力证据以及缺乏轻松测量这些细胞因子的方法。因此, 这些局限性干扰了细胞因子预测 AP 严重程度的临床意义[25]。

轻度急性胰腺炎患者中血浆中血管性血友病因子(VWF)的表达显著降低, 这表明 VWF 降低可能是轻

度急性胰腺炎患者出血倾向的潜在机制[26]。临床上也报道了血栓性血小板减少性紫癜伴 AP 的罕见并发症, 推测全身炎症反应可能影响 VWF 的活性, 但没有实验证据证实这一点。

3.3. C 反应蛋白

目前 C 反应蛋白仍被认为是预测急性胰腺炎严重程度的生物标志物[27]。其他标志物, 包括降钙素原(PCT)和白细胞介素 6 (IL-6)已在一些医院实施, 但未常规使用。大多数其他标志物, 包括急性期蛋白(LBP, SAA, PTX3), 细胞因子(IL-8, TNF- α , MIF), 胰腺蛋白酶的活化肽(TAP, CAPAP, PLAP), 抗蛋白酶(AAT, a2M), 粘附分子(ICAM-1, 选择素, E-钙粘蛋白)和白细胞衍生酶(PA2, PMN-E)已经显示出一些有希望的结果, 但尚未常规实施。此外, 新的和有趣的生物标志物(Copeptin, TRX-1, Ang-2, E-2)已经显示出良好的结果, 但需要更多的研究来确定它们是否可以在未来发挥作用。

3.4. 胰蛋白酶-2-AAT/胰蛋白酶原-1 比值

在急性胰腺炎的所有病因中, 胰蛋白酶原-2 和胰蛋白酶-2-AAT 均显著升高, 而胆道 AP 中的胰蛋白酶原-1 优先升高。胰蛋白酶-2-AAT/胰蛋白酶原-1 比值是区分胆汁和酒精诱导的 AP 的有希望的新标志物[28]。

3.5. 甘油三酯 - 葡萄糖指数(Triglycerides-Glucose Index, TyG)

甘油三酯 - 葡萄糖指数(Triglycerides-glucose index, TyG)是重度急性胰腺炎的独立危险因素。高 TyG 与重度急性胰腺炎和胰腺炎相关并发症密切相关[29]。

3.6. 入院血细胞比容

入院血细胞比容 $\geq 47\%$ 的血液浓缩或入院血细胞比容在约 24 小时时未能降低是胰腺坏死发展的危险因素[30]。

3.7. 血尿素氮(BUN)和血红蛋白(Hgb)

在一项以医院为基础的大型观察性队列研究中, 研究人员比较了血尿素氮(BUN)和血红蛋白(Hgb)测定对急性胰腺炎死亡率预测的准确性。首先, 我们证明在住院的前 48 小时内, 非幸存者与 AP 幸存者的平均 BUN 水平持续升高。其次, 在控制了年龄、性别和血红蛋白的影响后, 入院 BUN 升高和住院 24 小时内 BUN 升高都与死亡率增加独立相关。第三, 连续的 BUN 测量是院内死亡率最准确的单一预后指标, 与在入院和 24 小时和 48 小时进行的替代性常规收集的实验室检测的连续测量相比较。在控制了包括血清肌酐在内的其他常规实验室检测后, BUN 的早期变化预测了死亡率。相比之下, 入院血红蛋白和 24 小时血红蛋白的变化都与死亡率的增加无独立关系[31]。一个重要的发现是 BUN 在 24 小时内增加的程度与死亡风险之间的强烈关联, 而不考虑入院 BUN。BUN 每增加 5 mg/dL 与死亡风险相应增加(比值比 2.2; 95% CL, 1.8~2.7)。相比之下, 在住院的头 24 小时内经历血尿素氮下降的患者死亡率大大降低[31]。

3.8. 降钙素原

降钙素原检测是检测严重急性胰腺炎的有用筛查方法。它执行简单快捷, 与目前可用的多因素评分系统不同, 可以很容易地采用到常规临床实践中。降钙素原测试在预测严重急性胰腺炎方面比 C 反应蛋白、APACHE II 评分和 Ranson 评分更准确(92 h 敏感性为 84%, 特异性为 24%)。其阴性预测值很高(97 h 为 24%), 并且检测到每个随后发生器官衰竭的患者(n = 22) [32]。

3.9. 尿胰蛋白酶原活化肽

尿胰蛋白酶原活化肽, 一项多中心研究, 研究人员评估了通过经过验证的竞争性免疫测定法测量的尿胰蛋白酶原活化肽浓度的预测值。结果表明尿胰蛋白酶原活化肽在症状发作后 24 小时提供准确的严重程度预测[33]。

4. 放射因素 CT、超声、MRI

目前 CT 广泛应用于 AP 患者的病情评估, 尤其是增强 CT 扫描呈现出了更大的优势, 其可准确直观的评估胰腺形态、坏死部位及面积、炎症范围以及有无局部并发症[34]。经腹超声检查仅限于评估胰腺坏死。内镜超声检查(Endoscopic ultrasonography, EUS)可用于观察胰腺的结构和实质变化, 但并没有研究表明 EUS 优于 CT [35]。通常进行超声检查以评估胆囊或总导管中是否存在结石, 或随访已知存在假性囊肿的患者。然而, 超声检查对急性胰腺炎早期分期的价值有限[36]。

MRI 不仅有助于评估坏死, 还可用于评估局部并发症, 例如出血、积液、假性囊肿、脓肿和假性动脉瘤 MRI 需要患者的配合并屏住呼吸以防止运动伪影, 而 MRI 是一种耗时的方式[37]。因此, 在临床领域实际执行 MRI 存在局限性。

一项研究结果表明 APACHE II 是最准确的死亡率预测指标, 但 CTSI 评分是死亡率和 AP 严重程度的良好预测指标[34]。EUS 和 MRCP 都应作为补充技术用于特发性急性胰腺炎(IAP)的诊断性检查。在 IAP 的病因学诊断中, EUS 的诊断准确性高于 MRCP (64% vs 34%), 应优先用于确定可能的胆道疾病和 CP 诊断, 而 S-MRCP 在诊断胆胰管系统可能的解剖学改变(如胰腺分裂)方面优于 EUS 和 MRCP [38]。一项研究中总共招募了 454 名患者研究对每位患者的首次造影增强计算机断层扫描进行了 L3 水平的脂肪和肌肉组织参数评价。通过逻辑回归分析分析与疾病严重程度的关联。研究结果表明, 低肌肉衰减水平与严重 AP 的风险增加有关[39]。

5. 评分系统

Ranson 评分开发于 1974 年, 是第一个预测 AP 的评分系统。在过去的几十年里, 虽然兰森评分仍然被广泛使用, 但它被认为具有一定的局限性, 例如预测能力低。它还因其计算最终分数的 48 小时要求而受到批评, 这被认为可能会延迟管理。专家表明 Ranson 评分始终表现出与其他较新的评分系统相当的预后准确性, 计算完整 Ranson 评分的 48 小时时间框架是一种内在优势, 而不是劣势[40] [41]。

格拉斯哥评分(Glasgow)适用于所有病因。它使用简单, 准确性与 Ranson 评分相似, AUC 为 0.78, 用于预测 AP 严重程度[42]。

APACHE II 评分, 该评分不是对特定疾病的评估。相反, APACHE II 评分是用于对需要在重症监护病房(ICU)接受治疗的患者进行分类的指标, 并评估总共 12 项临床指标[43]。在 APACHE II 评分低于 8 分的患者中, 死亡率低于 4%。但是, 如果 APACHE II 分数高于 8 分, 死亡率在 11%至 18%之间。APACHE II 评分是预测严重 AP 的有效量表; 但是, 这种评分系统复杂且不方便。此外, APACHE II 在年龄较大的组中得分过高。由于肥胖是预测急性胰腺炎死亡率的重要因素, 因此在将 BMI 添加到先前的 APACHE II 评分后, 提出了一种新的 APACHE-O 评分系统; 然而, 与 APACHE II 相比, APACHE-O 评分的准确性没有提高[40]。

急性胰腺炎床边严重程度指数评分根据住院后 24 小时测量的五个因素预测严重程度 BISAP 与其他评分系统具有相同的水平[44]。一项研究表明, BISAP 的预后准确性与其他评分系统相似。BISAP 评分 ≥ 3 与发生器官衰竭、持续性器官衰竭和胰腺坏死的风险增加相关[45]。

无害的急性胰腺炎评分(Harmless acute pancreatitis score, HAPS)是另一个由腹部反跳痛和/或保护、血

清血细胞比容和肌酐水平组成的系统[46]。HAPS 能够在入院后约 30 分钟内识别出病情为轻度病程的急性胰腺炎患者。该测试的高准确性(98%)将使医生能够快速识别不需要重症监护的患者, 以及可能根本不需要住院治疗的患者。因此, HAPS 可以节省大量的医院费用[46]。

迄今为止, 没有一个评分系统可以在早期阶段准确预测严重程度, 是非侵入性的, 或者易于在患者中使用。各种评分系统对 AP 严重程度的预测准确性相似, 需要独特的模型来进一步提高预后的准确性[47]。

6. 总结展望

尽管随着急性胰腺炎的临床发展进行了大量研究, 但总体死亡率并未显著改善。这表明早期诊断和适当预测 AP 的严重程度至关重要。但目前临床无论是生化因素还是评分系统, 都没有一个准确的模型对急性胰腺炎进行早期而又准确的评估。随着临床的发展, 临床上有望研发出一个准确而又实用的预测模型, 用于预测和评估急性胰腺炎患者的严重程度。

参考文献

- [1] Raraty, M.G., Petersen, O.H., Sutton, R. and Neoptolemos, J.P. (1999) Intracellular Free Ionized Calcium in the Pathogenesis of Acute Pancreatitis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, **13**, 241-251. <https://doi.org/10.1053/bega.1999.0022>
- [2] Bálint, E.R., Für, G., Kiss, L., et al. (2020) Assessment of the Course of Acute Pancreatitis in the Light of Aetiology: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 17936. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74943-8>
- [3] Prasanth, J., Prasad, M., Mahapatra, S.J., et al. (2022) Early Versus Delayed Cholecystectomy for Acute Biliary Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Journal of Surgery*, **46**, 1359-1375. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00268-022-06501-4> <https://doi.org/10.1007/s00268-022-06501-4>
- [4] Samokhvalov, A.V., Rehm, J. and Roerecke, M. (2015) Alcohol Consumption as a Risk Factor for Acute and Chronic Pancreatitis: A Systematic Review and a Series of Meta-Analyses. *EBioMedicine*, **2**, 1996-2002. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.11.023>
- [5] Majumder, S., Gierisch, J.M. and Bastian, L.A. (2015) The Association of Smoking and Acute Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pancreas*, **44**, 540-546. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000301>
- [6] Sankaran, S.J., Xiao, A.Y., Wu, L.M., et al. (2015) Frequency of Progression from Acute to Chronic Pancreatitis and Risk Factors: A Meta-Analysis. *Gastroenterology*, **149**, 1490-1500. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.07.066>
- [7] Jin, M., Bai, X., Chen, X., et al. (2019) A 16-Year Trend of Etiology in Acute Pancreatitis: The Increasing Proportion of Hypertriglyceridemia-Associated Acute Pancreatitis and Its Adverse Effect on Prognosis. *Journal of Clinical Lipidology*, **13**, 947-953. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2019.09.005>
- [8] Deschamps, J.P., Allemand, H., Janin Magnificat, R., et al. (1982) Acute Pancreatitis Following Gastrointestinal Endoscopy without Ampullary Cannulation. *Endoscopy*, **14**, 105-106. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1021593>
- [9] Kuan, L.L., Dennison, A.R. and Garcea, G. (2020) Association of Visceral Adipose Tissue on the Incidence and Severity of Acute Pancreatitis: A Systematic Review. *Pancreatology*, **20**, 1056-1061. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2020.05.027>
- [10] Dobszai, D., Mátrai, P., Gyöngyi, Z., et al. (2019) Body-Mass Index Correlates with Severity and Mortality in Acute Pancreatitis: A Meta-Analysis. *World Journal of Gastroenterology*, **25**, 729-743. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i6.729>
- [11] Szentesi, A., Párniczky, A., Vincze, Á., et al. (2019) Multiple Hits in Acute Pancreatitis: Components of Metabolic Syndrome Synergize Each Other's Deteriorating Effects. *Frontiers in Physiology*, **10**, Article 1202. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01202>
- [12] Reddy, S.K., Zhan, M., Alexander, H.R. and El-Kamary, S.S. (2013) Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Associated with Benign Gastrointestinal Disorders. *World Journal of Gastroenterology*, **19**, 8301-8311. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i45.8301>
- [13] 金秋, 杨婧, 马红琳, 等. 急性胰腺炎严重程度及预后相关标志物的预测价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(12): 2877-2881.

- [14] Gong, J., Chen, W., Xu, R., Jin, Y. and Huang, J. (2022) Upregulation of B7-H4 Is Involved in and Related to the Severity of Acute Pancreatitis. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, **42**, 235-241. <https://doi.org/10.1089/jir.2021.0219>
- [15] Pietruczuk, M., Dabrowska, M. I., Wereszczynska-Siemiatkowska, U. and Dabrowski, A. (2006) Alteration of Peripheral Blood Lymphocyte Subsets in Acute Pancreatitis. *World Journal of Gastroenterology*, **12**, 5344-5351. <https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i33.5344>
- [16] Ding, L., Yang, Y., Li, H., Wang, H. and Gao, P. (2020) Circulating Lymphocyte Subsets Induce Secondary Infection in Acute Pancreatitis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **10**, Article 128. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00128>
- [17] Zhang, Y., Cheng, B., Wu, Z.-W., et al. (2021) Serum Soluble Suppression of Tumorigenicity 2 as a Novel Inflammatory Marker Predicts the Severity of Acute Pancreatitis. *World Journal of Gastroenterology*, **27**, 6489-6500. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i38.6489>
- [18] Satoh, A., Miura, T., Satoh, K., et al. (2002) Human Leukocyte Antigen-DR Expression on Peripheral Monocytes as a Predictive Marker of Sepsis during Acute Pancreatitis. *Pancreas*, **25**, 245-250. <https://doi.org/10.1097/00006676-200210000-00006>
- [19] Lin, Z.-Q., Guo, J., Xia, Q., et al. (2013) Human Leukocyte Antigen-DR Expression on Peripheral Monocytes May Be an Early Marker for Secondary Infection in Severe Acute Pancreatitis. *Hepato-Gastroenterology*, **60**, 1896-1902.
- [20] Ho, Y.-P., Sheen, I.-S., Chiu, C.-T., Wu, C.-S. and Lin, C.-Y. (2006) A Strong Association between Down-Regulation of HLA-DR Expression and the Late Mortality in Patients with Severe Acute Pancreatitis. *The American Journal of Gastroenterology*, **101**, 1117-1124. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00495.x>
- [21] Mentula, P., Kylänpää, M. L., Kemppainen, E., et al. (2005) Early Prediction of Organ Failure by Combined Markers in Patients with Acute Pancreatitis. *Journal of British Surgery*, **92**, 68-75. <https://doi.org/10.1002/bjs.4786> <https://academic.oup.com/bjs/article/92/1/68/6144091>
- [22] van den Berg, F.F., de Bruijn, A.C., van Santvoort, H.C., Issa, Y. and Boermeester, M.A. (2020) Early Laboratory Biomarkers for Severity in Acute Pancreatitis; A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pancreatology*, **20**, 1302-1311. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2020.09.007>
- [23] Sternby, H., Hartman, H., Thorlacius, H. and Regnér, S. (2021) The Initial Course of IL1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IFN- γ and TNF- α with Regard to Severity Grade in Acute Pancreatitis. *Biomolecules*, **11**, Article No. 591. <https://doi.org/10.3390/biom11040591>
- [24] Chi, D.Z., Chen, J. and Huang, D.P. (2015) Influence of Interleukin-1 β and Interleukin-6 Gene Polymorphisms on the Development of Acute Pancreatitis. *Genetics and Molecular Research*, **14**, 975-980. <https://doi.org/10.4238/2015.February.3.5>
- [25] McKay, C.J., Gallagher, G., Brooks, B., Imrie, C.W. and Baxter, J.N. (1996) Increased Monocyte Cytokine Production in Association with Systemic Complications in Acute Pancreatitis. *Journal of British Surgery*, **83**, 919-923. <https://academic.oup.com/bjs/article/83/7/919/6167579> <https://doi.org/10.1002/bjs.1800830712>
- [26] Li, H., Xu, Y., Zhou, X., et al. (2022) DIA-Based Proteomic Analysis of Plasma Protein Profiles in Patients with Severe Acute Pancreatitis. *Molecules*, **27**, Article No. 3880. <https://doi.org/10.3390/molecules27123880>
- [27] Staubli, S.M., Oertli, D. and Nebiker, C.A. (2015) Laboratory Markers Predicting Severity of Acute Pancreatitis. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, **52**, 273-283. <https://doi.org/10.3109/10408363.2015.1051659>
- [28] Andersén, J.M., Hedström, J., Kemppainen, E., et al. (2001) The Ratio of Trypsin-2- α 1-Antitrypsin to Trypsinogen-1 Discriminates Biliary and Alcohol-induced Acute Pancreatitis. *Clinical Chemistry*, **47**, 231-236. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11159771/> <https://doi.org/10.1093/clinchem/47.2.231>
- [29] Wei, Y. and Guo, J. (2023) High Triglyceride-Glucose Index Is Associated with Poor Prognosis in Patients with Acute Pancreatitis. *Digestive Diseases and Sciences*, **68**, 978-987. <https://doi.org/10.1007/s10620-022-07567-9>
- [30] Baillargeon, J.-D., Orav, J., Ramagopal, V., Tenner, S. and Banks, P.A. (1998) Hemoconcentration as an Early Risk Factor for Necrotizing Pancreatitis. *American Journal of Gastroenterology*, **93**, 2130-2134. [https://journals.lww.com/ajg/Abstract/1998/11000/Hemoconcentration as an early risk factor for.26.aspx](https://journals.lww.com/ajg/Abstract/1998/11000/Hemoconcentration%20as%20an%20early%20risk%20factor%20for.26.aspx) <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1998.00608.x>
- [31] Pando, E., Alberti, P., Mata, R., et al. (2021) Early Changes in Blood Urea Nitrogen (BUN) Can Predict Mortality in Acute Pancreatitis: Comparative Study between BISAP Score, APACHE-II, and Other Laboratory Markers—A Prospective Observational Study. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **2021**, Article ID: 6643595. <https://doi.org/10.1155/2021/6643595>
- [32] Kylänpää-Bäck, M.L., Takala, A., Kemppainen, E., et al. (2001) Procalcitonin Strip Test in the Early Detection of Se-

- vere Acute Pancreatitis. *The British Journal of Surgery*, **88**, 222-227. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2168.2001.01673.x>
- [33] Neoptolemos, J.P., Kemppainen, E.A., Mayer, J.M., *et al.* (2000) Early Prediction of Severity in Acute Pancreatitis by Urinary Trypsinogen Activation Peptide: A Multicentre Study. *The Lancet*, **355**, 1955-1960. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02327-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02327-8)
- [34] Mikó, A., Vigh, É., Mátrai, P., *et al.* (2019) Computed Tomography Severity Index vs. Other Indices in the Prediction of Severity and Mortality in Acute Pancreatitis: A Predictive Accuracy Meta-Analysis. *Frontiers in Physiology*, **10**, Article 1002. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01002>
- [35] Golea, A., Badea, R., Socaciu, M., Diaconu, B. and Iacob, D. (2010) Quantitative Analysis of Tissue Perfusion Using Contrast-Enhanced Transabdominal Ultrasound (CEUS) in the Evaluation of the Severity of Acute Pancreatitis. *Medical Ultrasonography*, **12**, 198-204.
- [36] Balthazar, E.J. (2002) Staging of Acute Pancreatitis. *Radiologic Clinics of North America*, **40**, 1199-1209.
- [37] Sandrasegaran, K., Heller, M.T., Panda, A., Shetty, A. and Menias, C.O. (2020) MRI in Acute Pancreatitis. *Abdominal Radiology*, **45**, 1232-1242. <https://doi.org/10.1007/s00261-019-02141-w>
- [38] Wan, J., Ouyang, Y., Yu, C., *et al.* (2018) Comparison of EUS with MRCP in Idiopathic Acute Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastrointestinal Endoscopy*, **87**, 1180-1188. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2017.11.028>
- [39] Sternby, H., Mahle, M., Linder, N., *et al.* (2019) Mean Muscle Attenuation Correlates with Severe Acute Pancreatitis Unlike Visceral Adipose Tissue and Subcutaneous Adipose Tissue. *United European Gastroenterology Journal*, **7**, 1312-1320. <https://doi.org/10.1177/2050640619882520>
- [40] Ong, Y. and Shelat, V.G. (2021) Ranson Score to Stratify Severity in Acute Pancreatitis Remains Valid—Old Is Gold. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, **15**, 865-877. <https://doi.org/10.1080/17474124.2021.1924058>
- [41] Kapadia, N.N. and Siddiqui, E. (2021) Bedside Index (BISAP) v/s Ranson Scores in Predicting Mortality and Severity in Patients with Acute Pancreatitis. *Journal of the Pakistan Medical Association*, **71**, 1988-1991. <https://doi.org/10.47391/JPMA.03-417>
- [42] Wang, R., Ji, P., Zhang, Z. and He, M. (2021) Predictive Value of Glasgow Prognostic Score in Patients with Severe Acute Pancreatitis. *Asian Journal of Surgery*, **44**, 1427-1428. <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2021.07.017>
- [43] Johnson, C.D., Toh, S.K.C. and Campbell, M.J. (2004) Combination of APACHE-II Score and an Obesity Score (APACHE-O) for the Prediction of Severe Acute Pancreatitis. *Pancreatology*, **4**, 1-6. <https://doi.org/10.1159/000077021>
- [44] Wu, B.U., Johannes, R.S., Sun, X., Tabak, Y., Conwell, D.L. and Banks, P.A. (2008) The Early Prediction of Mortality in Acute Pancreatitis: A Large Population-Based Study. *Gut*, **57**, 1698-1703. <https://gut.bmj.com/content/57/12/1698> <https://doi.org/10.1136/gut.2008.152702>
- [45] Singh, V.K., Wu, B.U., Bollen, T.L., *et al.* (2009) A Prospective Evaluation of the Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis Score in Assessing Mortality and Intermediate Markers of Severity in Acute Pancreatitis. *American Journal of Gastroenterology*, **104**, 966-971. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.28>
- [46] Lankisch, P.G., Weber-Dany, B., Hebel, K., Maisonneuve, P. and Lowenfels, A.B. (2009) The Harmless Acute Pancreatitis Score: A Clinical Algorithm for Rapid Initial Stratification of Nonsevere Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **7**, 702-705. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2009.02.020>
- [47] Cho, J.H., Kim, T.N., Chung, H.H. and Kim, K.H. (2015) Comparison of Scoring Systems in Predicting the Severity of Acute Pancreatitis. *World Journal of Gastroenterology*, **21**, 2387-2394. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i8.2387>